

# 数据挖掘中药治疗癫痫药对“陈皮-半夏”及其网络药理学作用机制分析

王晶慧<sup>1</sup>,赵慧亮<sup>2</sup>,靳翔<sup>2</sup>,侯璐<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>西南大学药学院中药学院,重庆 400715;<sup>2</sup>山西大学中医现代研究中心,太原 030006;

<sup>3</sup>山西农业大学生命科学学院,太谷 030800

**摘要:**探讨中药治疗癫痫的方药使用规律,挖掘出常用药对陈皮-半夏,借助网络药理学技术预测陈皮-半夏中的化学成分所潜在的作用靶点,探讨其治疗癫痫多成分,多靶点,多通路的作用机制。以中国全文期刊数据库(CNKI)、维普、万方收集治疗癫痫的中药复方,运用 Apriori 算法建立起关联模型,挖掘出数据库中隐藏的药物配伍规律,利用 TCMSp、OMIM、STRING 及 DAVID 数据库分析药物疾病靶点间相互作用关系及相关通路。在所筛选出符合标准的 131 篇文献中,有 226 个方剂中共使用 221 种中药,得到置信度最高的药对陈皮-半夏,陈皮-半夏得到的 18 个目标化合物共检索出 268 个靶点基因,癫痫检索出的相关靶基因 886 个,两者相关靶基因进行匹配得到共同靶基因 41 个,通过 Cytoscape 获取 PPI 网络中得到 AKT1、MAPK3、FOS 等具有重要地位的基因在陈皮-半夏治疗癫痫中具有重要意义。关键靶基因的 GO 和 KEGG 富集分析可得到陈皮-半夏配伍治疗癫痫的作用机制主要涉及对药物的反应、脂肪细胞分化的正调节、Ras 蛋白信号转导、运动行为等生物功能,通过调节 Serotonergic synapse、Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection、Hepatitis B 等多条通路从而发挥治疗癫痫的作用。得到陈皮-半夏药对配伍治疗癫痫,并分析以陈皮-半夏配伍治疗癫痫的作用机理,为中医药治疗癫痫提供了新方法和新思路。

**关键词:**癫痫;数据挖掘;关联规则;用药规律;陈皮-半夏;网络药理学

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)5-0769-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.5.007

## Data mining Chinese herbal medicine for epilepsy drugs analysis of "Chenpi-Banxia" and its network pharmacological mechanism

WANG Jing-hui<sup>1</sup>, ZHAO Hui-liang<sup>2</sup>, JIN Xiang<sup>2</sup>, HOU Lu<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Traditional Chinese Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China;

<sup>2</sup>Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China;

<sup>3</sup>College of Life Sciences, Shanxi Agricultural University, Taiyuan 030800, China

**Abstract:** To explore the rule of application of traditional Chinese medicine in the treatment of epilepsy, and to explore the potential targets of the chemical constituents in the Chenpi and Banxia through the use of network pharmacology techniques to explore the potential components, multi-target and multi-channel mechanism of action of epilepsy. China's full-text journal database (CNKI), VTTMS, VANFUN are used to collect Chinese herbal compound for treating epilepsy, and Apriori algorithm is used to establish a correlation model, so as to explore the drug compatibility rules hidden in the database and analyze drugs using TCMSp, OMIM, STRING and DAVID databases to analyze the interactions and related pathways between disease targets. Among the 131 papers that met the criteria, 221 Chinese medicines were used in 226 prescriptions, of which Chenpi-Banxia was the highest confidence drug, a total of 268 targets were retrieved from 18 target compounds, a total of 886 target genes related to epilepsy were obtained and 41 targets were obtained by matching the relevant targets of the effective component of the Chenpi and Banxia. The common targets obtained by Cytoscape acquired the genes of AKT1, MAPK3, FOS and

收稿日期:2020-09-17 接受日期:2020-04-15

基金项目:山西农业大学科技创新基金(76238)

\* 通信作者 Tel:86-018903461745; E-mail:houlu1401061983@163.com

other genes in the PPI network. It is of great significance in the treatment of epilepsy in the Chenpi-Banxia. GO and KEGG enrichment analysis of key target genes can obtain the combination of Chenpi-Banxia was mainly involved in the response of cells to oxidative stress, the reaction to reactive oxygen species, the reaction of cells to cadmium ions, and other biological processes and regulated Serotonergic synapse, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection, Hepatitis B and other pathways in the treatment of epilepsy. The mechanism of Chenpi-Banxia combination in the treatment of epilepsy was analyzed, which provided a new method and new idea for the treatment of epilepsy with traditional Chinese medicine.

**Key words:** epilepsy; data mining; association rules; medication rules; Chenpi-Banxia; network pharmacology

癫痫是大脑神经元突然异常放电而致一时性大脑功能失调的慢性综合性神经系统疾病<sup>[1]</sup>。中医认为癫痫病机为邪闭脑窍、元神失控,治疗癫痫的重点在于调理机体整体功能<sup>[2]</sup>。中医抗癫痫已有确切的临床实用价值,许多中药和复方的疗效已被大量的临床和实验研究所证实。但中药方剂种类多、配伍复杂,本研究利用数据挖掘与网络药理学探究临床遣方治疗癫痫的用药规律及其作用机制<sup>[3]</sup>。利用 Apriori 关联规则算法从现代文献中整理出繁杂、多源化的治疗癫痫药方,得到常用药对“陈皮-半夏”。

半夏、陈皮为祛痰常用药,历代医家认为,癫痫发病以痰为基础,多风、火而触动,阻于心窍而发病,治疗以祛痰为要义。但由于中药多成分、多靶点的特点,“陈皮-半夏”所含化学成分的作用机制尚不明确。网络药理学是在系统生物学与计算机技术高速发展的基础上发展起来的,基于“药物-靶点-疾病”相互作用的网络基础上,用网络分析的方法研究药物作用机理<sup>[4]</sup>。网络药理学注重药物作用的整体效果,采用网络分析的方法观察药物对疾病网络的干预与影响,为中医药的现代化研究提供了新的指导思想。因此,借助网络药理学方法筛选陈皮、半夏的主要活性成分及其作用靶点,寻找其影响的通路与疾病之间的相关性,对于从宏观角度阐释陈皮-半夏配伍治疗癫痫的作用机制具有重要意义。

本文通过关联规则挖掘得出文献中治疗癫痫使用频率最高的药对“陈皮-半夏”。对陈皮-半夏药对开展网络药理学研究,进一步明确陈皮、半夏活性成分及作用靶点,并分析其治疗癫痫的作用机制,对癫痫的治疗与相关药物的使用奠定理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 中药复方的收集

以中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库为数据来源,运用计算机检索功能输入“癫痫”、“中药 癫痫”、“中医 癫痫”下载相关文献。去重后根据纳入标准和排除标准筛选出符合标准的文

献<sup>[5]</sup>。

排除标准:(1)排除并发症、后遗症类、探讨类、文献内无具体用方类文献;(2)排除中药治疗癫痫的动物类文献;(3)排除治疗小儿癫痫的相关文献;(4)排除非内服,外用治疗类文献;(5)排除利用针灸、推拿治疗癫痫类文献;(6)排除非辨证论治类文献。

纳入标准:(1)所选文献应完整性高、药方完整无缺失;(2)所选文献已进行临床治疗并有一定数量的治愈病例;(3)所选文献为公开发表并明确用于治疗癫痫;(4)所选文献治疗方法为口服。

### 1.2 运用 Apriori 关联规则算法挖掘药对

将中药名称标准化后录入 Excel 表格,例如将“枣仁”“酸枣核”统一命名为“酸枣仁”,将“全虫”“蝎子”统一命名为“全蝎”,建立目标数据库。运用 SPSS Modeler 软件处理目标数据库内的中药,运用 Apriori 关联规则算法建立数据挖掘模型,得出使用频率最高的药对<sup>[6]</sup>。

### 1.3 药对中所含化学成分的收集与筛选

在传统中药数据库 TCMS<sup>[7]</sup> (<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)中收集药对的主要化学成分。结合口服生物利用度( $OB \geq 30\%$ )和类药性( $DL \geq 0.18$ )筛选所收集到的化学成分,建立药对的化学成分数据库<sup>[8]</sup>。将上面收集到的靶蛋白在数据库 UniProt<sup>[9]</sup> (<https://www.uniprot.org/>)中进行校正,选择物种为人,用靶蛋白的简写表示,建立药物的靶点蛋白数据库。

### 1.4 癫痫与药对相关靶点的收集

在人类基因数据库 Genecards (<https://genecards.weizmann.ac.il/v3/>)、人类在线孟德尔遗传平台 OMIM (<https://omim.org/>)中以“epilepsy”为关键词,检索出癫痫的相关靶基因,并与药对中活性成分靶基因进行映射对比筛选出共同靶点,则为药对活性成分治疗癫痫的靶点。

### 1.5 疾病-活性成分-关键靶点基因网络的构建

利用 Cytoscape 软件构建疾病-活性成分-关键

靶点基因的网络图<sup>[10]</sup>。网络中各节点 (node) 分别代表疾病、活性成分和关键靶点基因;网络中边 (edge) 用来连接疾病与活性成分、活性成分与关键靶点基因;连接到网络的节点以度值 (degree) 为单位进行表示<sup>[11]</sup>。某节点与其他节点连接的边数越多,则说明该节点在网络中扮演的角色越重要,度值也越大。通过 Cytoscape 所构建出来的药物-活性成分-关键靶点基因联系网络图来探索挖掘药对在治疗癫痫时的作用机制。

### 1.6 关键靶点 PPI 网络的构建

通过在线检索数据库 STRING<sup>[12]</sup> (<https://string-db.org/cgi/input.pl>), 得到生物系统中相关蛋白质的结构和功能与基因之间的相互作用关系。将关键靶点导入 STRING 数据库构建出靶点蛋白相关网络,将结果以 TSV 格式导出,再通过 Cytoscape 获取 PPI 网络中度值为前 10 的关键基因 (Hub Gene)。靶点蛋白相互作用的网络示意图由多个节点互相衔接而成,而 Hub 节点与其他节点衔接更为密切。Hub 基因对于整个信息结果图的构建必不可少。

### 1.7 得出 GO 生物学功能和 KEGG 通路富集分析

GO 生物功能注释是指利用生物信息学功能对基因进行生物功能分析。通过 GO 富集分析可以获得基因的生物学功能。DAVID 是一个专门对基因进行富集分析的工具。方法为将关键靶点基因导入 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>), 利用在线分析得到靶点基因的 GO 生物功能注释和 KEGG 通路富集。

## 2 结果

### 2.1 中药复方的收集与筛选

初步检索获取文献 425 篇,去重后严格按照纳入标准和排除标准上去除 294 篇文献,最后纳入分析文献 131 篇,方剂总数 226 个。226 个方剂中共使用 221 种中药,总的药物使用频次为 2 510 次。

### 2.2 运用关联规则获取药对

运用 SPSS Modeler 中的 Apriori 进行建模,选取支持度 > 18, 置信度 > 0.75, 前项 > 6, 进行关联分析。所引文献中药物组合的关联规则见图 1, 表 1。其中,置信度最高的且关联性强的药对是陈皮→半夏,在文献中有 64 个实例,置信度为 93.75%,支持度为 23.75%。在此次分析规则中,置信度较高的药对,可作为临床上治疗癫痫的常用药对<sup>[13]</sup>。

### 2.3 陈皮-半夏所含化学成分的收集与筛选

在 TCMSP 数据库中,得到陈皮化学成分 63 个,半夏化学成分 116 个。设置筛选条件为 OB ≥ 30%、DL ≥ 0.18 后得到陈皮化学成分 5 个,半夏化学成分 13 个,得到目标化合物共 18 个。18 个目标化合物的代码及其相应的口服生物利用度和类药性数值见表 2。将收集到的 18 个目标化合物通过 TCMSP 库进行检索,得到 268 个靶点蛋白,并通过 Uniprot 数据库将收集到的靶点蛋白名转换为基因名。将这 268 个靶点导入到 Cytoscape 3.6.0 软件中进行网络构建,得到陈皮-半夏主要活性成分-靶点网络图 (见图 2)。图 2 共有 160 个节点、267 条边,红色代表活性成分,灰色为靶点基因。

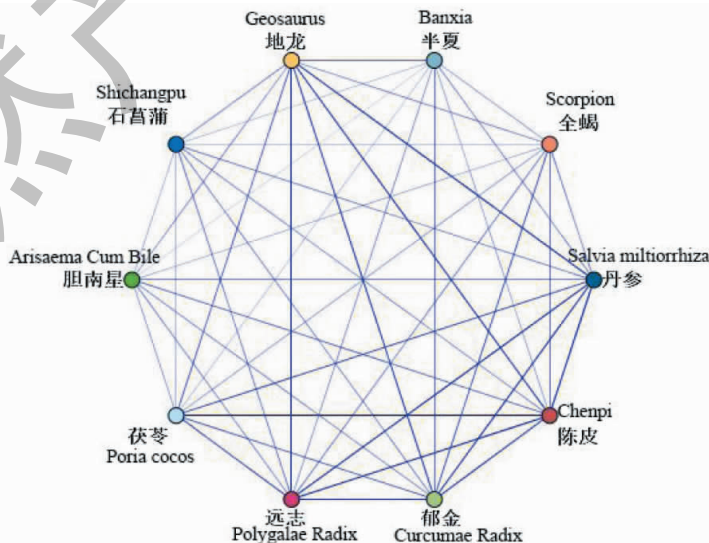


图 1 关联关系可视图

Fig. 1 Association relationship view

表 1 治疗癫痫处方中药物的关联规则(置信度 $\geq 0.75$ )Table 1 Association rules for drugs in the treatment of epilepsy prescription (confidence $\geq 0.75$ )

后项 After item	前项 Front item	实例 Example	支持度百分比 Support percentage	置信度百分比 Confidence percentage
半夏 Banxia	陈皮 Chenpi	64.00	27.35	93.75
石菖蒲 Shichangpu	远志 Polygalae Radix	74.00	31.62	90.54
半夏 Banxia	茯苓 <i>Poria cocos</i>	92.00	39.32	84.78
全蝎 Scorpion	蜈蚣 Centipede	54.00	23.08	83.33
胆南星 Arisaema Cum Bile	陈皮 Chenpi	64.00	27.35	82.81
茯苓 <i>Poria cocos</i>	陈皮 Chenpi	64.00	27.35	82.81
石菖蒲 Shichangpu	丹参 <i>Salvia miltiorrhiza</i>	65.00	27.78	81.54
石菖蒲 Shichangpu	地龙 Geosaurus	62.00	26.50	79.03
石菖蒲 Shichangpu	郁金 <i>Curcumae Radix</i>	52.00	22.22	76.92
石菖蒲 Shichangpu	陈皮 Chenpi	64.00	27.35	76.56

表 2 陈皮-半夏活性成分表

Table 2 Chenpi-Banxia active ingredient list

分子 ID Mol ID	分子名 Molecule name	口服生物利用度 OB(%)	类药性 DL	来源中药 Source
MOL000359	Sitosterol	36.91	0.75	陈皮
MOL004328	Naringenin	59.29	0.21	陈皮
MOL005100	5,7-Dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one	47.74	0.27	陈皮
MOL005815	Citromitin	86.9	0.51	陈皮
MOL005828	Nobiletin	61.67	0.52	陈皮
MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76	半夏
MOL002670	Cavidine	35.64	0.81	半夏
MOL002714	Baicalein	33.52	0.21	半夏
MOL002776	Baicalin	40.12	0.75	半夏
MOL000358	Beta-sitosterol	36.91	0.75	半夏
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	半夏
MOL005030	Gondoic acid	30.7	0.2	半夏
MOL000519	Coniferin	31.11	0.32	半夏
MOL006936	10,13-Eicosadienoic	39.99	0.2	半夏
MOL006937	12,13-Epoxy-9-hydroxynonadeca-7,10-dienoic acid	42.15	0.24	半夏
MOL006957	(3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl) piperazine-2,5-quinone	46.89	0.27	半夏
MOL003578	Cycloartenol	38.69	0.78	半夏
MOL006967	Beta-D-ribofuranoside, xanthine-9	44.72	0.21	半夏

### 2.4 疾病和药物相关靶点的筛选

在 Genecards、OMIM 中以“epilepsy”为关键词,检索出癫痫的相关靶基因 886 个,并与陈皮-半夏活性成分的相关靶点基因进行匹配并绘制维恩图。(见图 3)图中得到共同靶点 41 个,说明陈皮和半夏配伍后可能存在协同作用,如参与 GABRA1、GABRA5、NR3C2、ADIPOQ、GSK3B 等靶点的生物过程。这些基因可能在陈皮-半夏治疗癫痫的过程中发挥一定的作用,为了进一步阐释陈皮-半夏治疗癫痫的作用机制,将这 41 个靶点作为目标关键靶点进行分析。

### 2.5 构建与分析网络

用 STRING 数据库得到 41 个关键靶点之间的

相互作用结果,将结果以 TSV 格式导出,并在此基础上通过 Cytoscape3.7.1 获取 PPI 网络中图中颜色越深、圆圈越大则得分越高(见图 4)及其度值为前 10 的 Hub 基因(见图 5)。可以看出,这 41 个靶点间有相互作用,表明这些靶点相互联系,并通过多途径、多方面的协调来起到治疗癫痫的作用,得分前 10 名的靶点基因依次为 AKT1、MAPK3、FOS、CREB1、CASP3、TP53、JUN、CAT、ESR1、VEGFA,表明这些基因在陈皮-半夏治疗癫痫的过程中具有重要意义。同时,AKT1 和其他基因的互相关联程度最高,揭示其可能参与的药理作用最为明显。

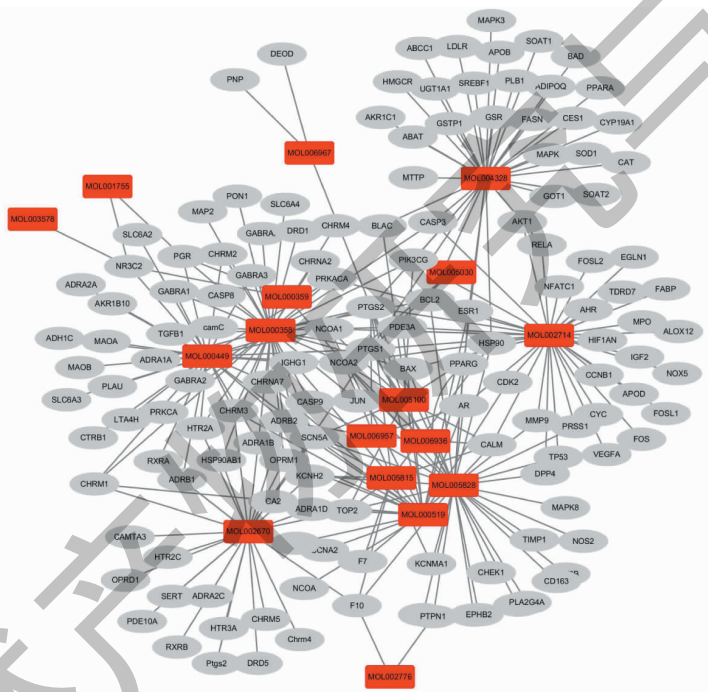


图 2 陈皮-半夏主要活性成分-靶点网络图

Fig. 2 Chenpi-Banxia main active ingredient-target network

### 2.6 GO 生物学功能和 KEGG 通路富集

将 41 个关键靶点导入 DAVID 数据库中,进行 GO 富集分析。图 6 显示 GO 富集分析中存在 3 个分支,即生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。在生物过程分析中,主要涉及对药物的反应(response to drug, 6 个靶点)、脂肪细胞分化的正调节(positive regulation of fat cell differentiation, 4 个靶点)、Ras 蛋白信号转导(Ras protein signal transduction, 3 个靶点)、运动行为(locomotory

behavior, 4 个靶点)以及 ERK1 和 ERK2 级联的正调节(positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade, 4 个靶点)、细胞对药物的反应(cellular response to drug, 3 个靶点)等。在细胞组分分析中,主要涉及细胞质(cytosol)、细胞连接(cell junction)、突触后膜(postsynaptic membrane)等。在分子功能分析中,主要涉及血清素结合(serotonin binding)、环磷腺苷效应元件结合(cAMP response element binding)、色氨酸结合(chromatin binding)等。表明陈皮-半夏可以通过参与调控多种生物学过程而发挥治疗癫痫的作用。

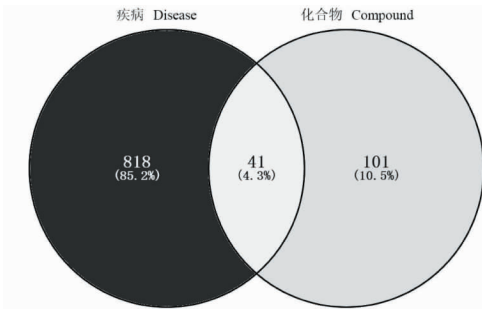


图3 疾病靶点基因与陈皮-半夏靶点基因匹配图  
Fig. 3 Matching of disease target genes and Chenpi-Banxia target genes

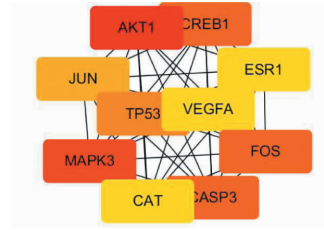


图5 关联性强前十种蛋白  
Fig. 5 Related to the top ten proteins

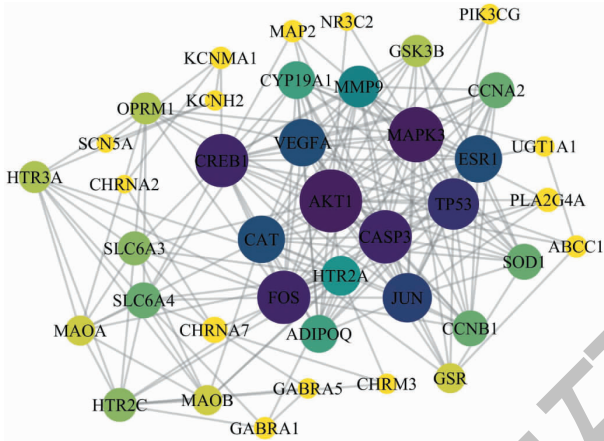


图4 关键靶点 PPI 网络图  
Fig. 4 PPI network diagram of key targets

按照 KEGG 通路富集分析的 P-value 值排名,得出排名前十的通路(见图 7)。KEGG 通路富集分析显示,陈皮-半夏的关键靶点主要富集的通路为 Serotonergic synapse (hsa04726 血清素神经突触信号通路)、Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection (hsa05167 卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染信号通路)、Hepatitis B (hsa05161 乙型肝炎信号通路)、Estrogen signaling pathway (hsa04915 雌激素信号通路)、Colorectal cancer (hsa05210 结直肠癌信号通路)、TNF signaling pathway (hsa04668 TNF 信号通路)、Cholinergic synapse (hsa04725 胆碱能突触信号通路)、Amphetamine addiction (hsa05031 苯丙胺成瘾信号通路)、Relaxin signaling pathway (hsa04926 松弛素信号通路)、Dopaminergic synapse (hsa04728 多巴胺能突触信号通路)。结果表明,陈皮-半夏的活性成分靶点分布于不同的通路,可通过对各通路协调作用来达到治疗癫痫的目的。

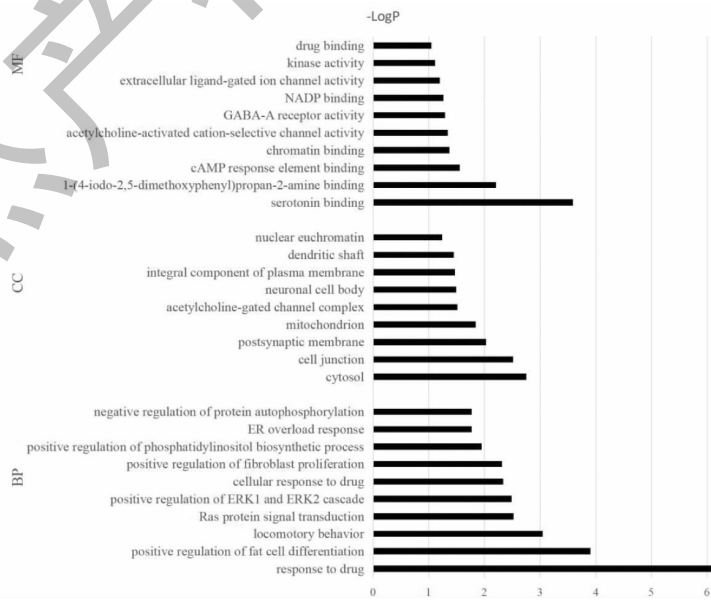


图6 GO 富集分析结果  
Fig. 6 GO enrichment analysis results

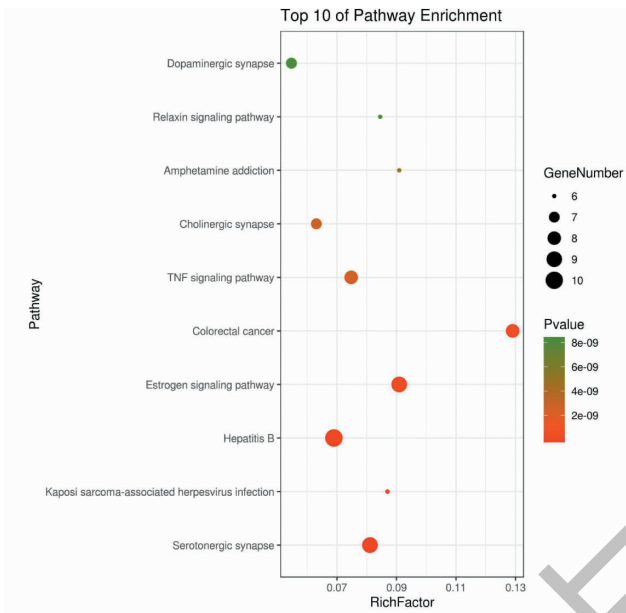


图 7 KEGG 富集分析结果图

Fig. 7 KEGG enrichment analysis results

为了更清晰的展现陈皮-半夏活性成分、核心靶点与通路之间的关系,使用 Cytoscape 软件构建通路-活性成分-核心靶点网络(图 8)。黄色示通路,

绿色示活性成分,蓝色示核心靶点。网络图可以直观展示出陈皮-半夏具有通过多成分、多靶点、多途径相互协调作用于癫痫的特点。

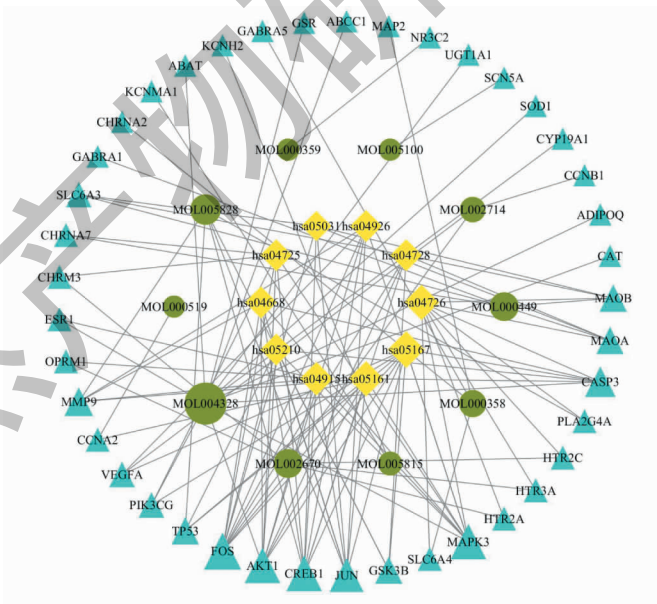


图 8 通路-活性成分-核心靶点网络图

Fig. 8 Active ingredient-active target-metabolic pathway network

### 3 讨论

通过 Apriori 关联规则分析目标数据库里的用药规律得到半夏与陈皮同时配伍治疗癫痫置信度最高。方剂二陈汤<sup>[14]</sup>以半夏为君燥湿化痰,陈皮为臣

理气燥湿化痰,为治疗痰证的通用方。中医对癫痫根据以下六种证型分型治疗,即近期有无发作为发作期(两型)和休止期(四型)。发作期主要根据发作时病人有无寒热征象分为阳痫和阴痫。休止期

有肝火痰热证、脾虚痰盛证、肝肾阴虚证和瘀阻脑络证。阳痫除典型表现外,可伴有明显喉中痰鸣、眩晕、胸闷乏力、舌红苔黄脉滑等痰热证的症状。采用主方定痫汤以化痰、清热、开窍、镇惊为主<sup>[14]</sup>。阴痫则以典型表现外见口吐涎沫却不啼叫,或声音低微,伴有舌淡苔白脉沉缓等痰涎内阻证的症状。采用主方以五生饮合二陈汤。其中,定痫汤为治疗癫痫的常用方。方中胆南星为君药“治疗一切风痫”,以半夏、陈皮佐以祛痰。不论阴痫阳痫,发作时均以祛痰为要义。对于休止期的肝火痰热证和脾虚痰盛证也采用祛痰药对半夏和陈皮。明·楼英《医学纲目·癫痫》记载:“癫痫者,痰邪逆上也,……孔窍不通。故耳不闻声,目不识人,而昏眩倒仆也”。朱丹溪《丹溪心法·痫》云:“无非痰涎壅塞,迷闭孔窍。”癫痫病因主要有情志失调、饮食不节等。其中情志方面可因猝然大恐大惊导致气机失调、胆郁不升而引发痰浊内生。饮食方面多过食肥甘、脾胃受损而引起痰浊壅盛。

通过进一步挖掘陈皮与半夏中 18 个活性成分及其所调控的不同靶点,推测其可能作用的关键靶点与通路,阐明其协同配伍作用治疗癫痫的机制,体现陈皮-半夏配伍治疗癫痫的多靶点、多通路的特点。关键基因在陈皮-半夏治疗癫痫中具有重要意义,可能为陈皮-半夏药对治疗癫痫的重要靶点。其蛋白产物涉及了细胞凋亡、信号传递、神经调节、炎症过程调节等多个生理生化过程。AKT1(苏氨酸激酶编码蛋白),在神经系统发育中作为一个关键的调控因子用于调节神经存活。有研究表明,癫痫持续状态时,AKT1 蛋白表达呈高峰,发作后期再次呈现高峰状态<sup>[15]</sup>。VEGFA(血管内皮细胞生长因子)是一种与神经、血管生成均相关的神经营养因子。TP53 是一种转录因子,在控制细胞生长和引发细胞凋亡方面起着重要作用。CASP3(半胱天冬酶原-3)主要参与细胞凋亡,通过细胞内或外信号,激活 CASP3 从而发生细胞凋亡反应。JUN(JUN 激酶)能够促使 MAPK(蛋白激酶)发生信号转导反应,从而调节特定的基因表达来参与细胞凋亡。有研究表明 FOS、JUN 蛋白做为细胞内第三信使可特异性调节靶基因的表达从而改变癫痫脑神经元的表型表达,有利于癫痫兴奋性易感性长期的形成和维持<sup>[16]</sup>。

KEGG 通路富集分析得到的信号通路大多涉及神经通路与炎症通路。Serotonergic synapse 通路在学习记忆、情绪、睡眠、运动、内分泌等生理功能以及

包括情绪异常、认知异常在内的病理状态中发挥重要作用。Estrogen signaling pathway 通路可调节诸多的生理过程,包括生殖、心血管保护、细胞稳态和行为等,通路中的重要递质为 5-HT,5-HT 拮抗剂可通过减少过表达的 c-Jun 调控细胞的周期,阻止神经元凋亡,从而改善癫痫认知功能和自发性发作<sup>[17-21]</sup>。Hepatitis B 通路参与多种功能,并调节转录、细胞信号级联、增殖、分化和凋亡。TNF signaling pathway 中的肿瘤坏死因子(TNF)作为一种关键细胞因子,可以诱导广泛的细胞内信号通路,包括细胞凋亡和细胞存活以及炎症和免疫。癫痫发作能够导致炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  表达上调,可能诱发炎症反应。研究发现,通过电刺激可显著增加 TNF- $\alpha$  水平,而大鼠全身应用 TNF- $\alpha$  可促进癫痫样放电,癫痫发作和 TNF- $\alpha$  之间可能存在相互促进作用<sup>[21,22]</sup>。乙酰胆碱(ACh)是广泛分布在中枢以及神经系统中的神经递质。在神经系统中,ACh 促进了许多功能,例如学习,记忆,注意力和电机控制,癫痫发作时,脑内的 ACh 释放增加,ACh 作用于大脑皮层从而引起神经细胞去极化,出现癫痫放电<sup>[23]</sup>。

中药具有多成分、多靶点的特点。中药的效应指的是中药有效分子组合对机体生物分子网络进行广泛调节的综合结果,而中药中的某些活性化合物作用于体内,也是通过不同的通路对机体产生作用,从而起到治疗效果。因此通过数据挖掘及网络药理学方法,可得到以中医药理论为基础的“药物-成分-靶点-通路”网络,可全面认识中药治疗疾病的作用机制,为临床治疗提供数据支持。本研究采用数据挖掘和网络药理学方法,从文献中剖析中医治疗癫痫的用药规律,并根据剖析结果提出陈皮-半夏配伍对于癫痫可能存在的作用机制。单纯从数据角度分析存在一定的不足,因此,对于陈皮-半夏治疗癫痫的用药规律及作用机制,还需进一步临床验证,从而更加系统、科学地阐述陈皮-半夏配伍治疗癫痫的作用机制。

#### 参考文献

- 1 Zhang Y, Nie LY, Zhang Q, et al. Systematic evaluation of the treatment of epilepsy with traditional Chinese medicine[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2016, 31:5266-5270.
- 2 Qian XG, Jiang XH. Research progress in the treatment of epilepsy with traditional Chinese medicine[J]. Jilin Med J



- (吉林医学),2005,26:996-998.
- 3 Wang ZY. Study on the medication rule of Professor Hu Zhiqiang in the treatment of idiopathic facial paralysis based on Apriori algorithm[D]. Jinan; Shandong University of Traditional Chinese Medicine(山东中医药大学),2017.
  - 4 Tang PP, Bai M, Miao MS. Traditional Chinese medicine research and network pharmacology[J]. J Chin Med(中医学报),2012,27:1112-1115.
  - 5 Li RH. Research on acupoint selection and compatibility of acupuncture and moxibustion in the treatment of primary dysmenorrhea based on periodical literature data mining[D]. Changchun; Changchun University of traditional Chinese Medicine(长春中医药大学),2017.
  - 6 Xiao W. The analysis of medication rule of epilepsy treatment based on Data Mining[D]. Jinan; Shandong University of Traditional Chinese Medicine(山东中医药大学),2017.
  - 7 Wang YH, Yang L. Research system of modern Chinese medicine based on systematic pharmacology[J]. World Chin Med(世界中医药),2013,8:801-808.
  - 8 Zhang LH, Cui MC, Chen SJ. Anti-tumor mechanisms of radix puerariae based on network pharmacology[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2018,30:547-553.
  - 9 Fang YH, Ou HY, Wang HY, et al. Mechanism analysis of Yinchen Wuling powder based on network pharmacology[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志),2018,24:193-200.
  - 10 Michael K, Sebastian W, Bettina W. Cytoscape: software for visualization and analysis of biological networks[J]. Methods Mol Biol,2011,696:291-303.
  - 11 Li BT, Zhai XY, Li J, et al. Study on antipyretic mechanism of *Pueraria lobata* based on network pharmacology[J]. Acta Pharm Sin(药学学报),2019,54:1409-1416.
  - 12 Fang HY, Zeng HW, Lin LM, et al. A network-based method for mechanistic investigation of Shexiang Baoxin Pill's treatment of cardiovascular diseases[J]. Sci Rep-UK,2017,7:43632.
  - 13 Guo JJ. Study on the law of drug use of headache prescriptions in Ming Dynasty based on association rules[D]. Jinan; Shandong University of Traditional Chinese Medicine(山东中医药大学),2016.
  - 14 Chen LP, Li JS, Cai YM. Analysis of the law of applying Erchen decoction to famous and old Chinese medicine based on data mining[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志),2017,23:201-207.
  - 15 Song YJ, Liu YQ, Zhang YX, et al. Expression of AKT1 in hippocampus of rats with temporal lobe epilepsy after status epilepticus[C]. Chengdu: National neurology academic conference of Chinese Medical Association(中华医学会全国神经病学学术会议),2010.
  - 16 Chen G, Jiang CC. c-fos, c-jun and epilepsy[J]. Chin J Neurology(中华神经医学杂志),2005,4:853-854.
  - 17 Bockaert J, Claeysen S, Bécamel C, et al. Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation[J]. Cell Tissue Res,2006,326:553-572.
  - 18 Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction[J]. Pharmacol Therapeut,2001,92:179-212.
  - 19 Robert S, Maillet M, Morel E, et al. Regulation of the amyloid precursor protein ectodomain shedding by the 5-HT<sub>4</sub> receptor and Epac[J]. Febs Lett,2005,579:1140-1142.
  - 20 Hagberg GB, Blomstrand F, Nilsson M, et al. Stimulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors on astrocytes in primary culture opens voltage-independent Ca<sup>2+</sup> channels[J]. Neurochem Int,1998,32:153-162.
  - 21 Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, et al. The role of TNF- $\alpha$  in amygdala kindled rats[J]. Neurosci Res,2002,42:147-153.
  - 22 Zhang FF, Cheng YW, Shi XQ. The dynamic changes of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in hippocampus after status epilepticus in rats[J]. Chin J Nervous Mental Dis(中国神经精神疾病杂志),2017,43:362-367.
  - 23 Zhu J, Zhang HD, Lin WZ. Effect of acupuncture on ACh and epileptiform discharge in experimental epileptic rats[J]. Shanghai J Acup Moxib(上海针灸杂志),1991,1:32-33.