

基于数据挖掘及网络药理研究古方治疗强直性脊柱炎的用药规律及相关药理分析

姜平^{1,2}, 魏凯^{1,2}, 金晔华^{1,2}, 张润润^{1,2}, 常岑^{1,2}, 许林帅^{1,2}, 何东仪^{1,2*}

¹上海中医药大学, 上海 201203; ²上海中医药大学附属光华医院, 上海 200052

摘要:本研究基于数据挖掘及网络药理学技术, 总结古代医家治疗强直性脊柱炎处方用药规律, 并对出现频率最高的药对进行网络药理学分析, 阐明其药理作用机制, 为临床治疗用药提供一定参考。通过检索中医药科学数据库, 检索关键字段“痹”“脊痛”“大倮”“伛倮”等, 然后将检索得到的古方进行筛选、统计处理、关联规则和系统聚类分析; 之后运用网络药理学分析方法对高频药对独活-防风进行药理分析, 阐明其成分、靶点、作用通路等。最终结果筛选出古方 179 首, 统计中药 205 味, 使用频率 $\geq 1\%$ 的中药有杜仲、肉桂、防风等 27 味, 主要是补虚药、活血化瘀药、清热药、解表药和祛风湿药; 关联规则挖掘共得到出现次数 ≥ 20 的药物组合 35 个, 其中独活-防风出现次数最高。高频药对独活-防风网络药理学分析结果显示独活-防风共含有 21 个有效成分, 对应作用靶点 237 个, 其中 β -谷甾醇、汉黄芩素等可能是独活-防风治疗强直性脊柱炎的关键成分; 药物作用于疾病的核心靶点包括 IL6、TNF、NOS3、PTGS2、CXCL8 等 17 个。GO 富集分析和 KEGG 通路分析显示核心靶点参与炎症反应、细胞对脂多糖的反应等多项进程, 并通过 TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路等多条通路作用于强直性脊柱炎。本研究初步总结出古代医家治疗强直性脊柱炎采用补虚为主, 兼以解表清热、活血化瘀、祛风除湿的标本兼治中医特色治法, 为进一步应用中医药治疗强直性脊柱炎提供临床参考价值; 网络药理分析表明独活-防风药对中的 β -谷甾醇、汉黄芩素等有效成分可能通过 IL6、TNF、NOS3、PTGS2、CXCL8 等靶点作用于 TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路等多条通路, 从而发挥治疗强直性脊柱炎的作用, 表明中医药治疗疾病多成分、多靶点、多通路的特点, 也为后续进一步实验验证和临床应用提供了理论基础。

关键词:数据挖掘; 网络药理学; 独活-防风; 强直性脊柱炎

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)10-1769-14

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.10.018

Study on the drug rule of ancient prescriptions in the treatment of ankylosing spondylitis and the related pharmacological analysis based on data mining and network pharmacology

JIANG Ping^{1,2}, WEI Kai^{1,2}, JIN Ye-hua^{1,2},
ZHANG Run-run^{1,2}, CHANG Cen^{1,2}, XU Lin-shuai^{1,2}, HE Dong-yi^{1,2*}

¹Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

²Guanghua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200052, China

Abstract: Based on data mining and network pharmacology technology, this study summarized the prescription medication rule of ancient doctors in the treatment of AS, and analyzed the drug pairs with the highest frequency of occurrence through network pharmacology, to clarify their pharmacological mechanism, and to provide some reference for clinical medication. The key fields of “bi”, “ridge pain”, “big hunchback” and “rounded hunchback” were searched in the scientific database of TCM, and then the ancient prescriptions were screened, statistically processed, association rules and systematic cluster analysis were conducted. Then, using network pharmacological analysis method, the pharmacological analysis was carried out on the high fre-

收稿日期: 2021-02-22 接受日期: 2021-07-07

基金项目: 国家自然科学基金(81774114); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201640192); 上海市中西医临床协作试点项目(ZY(2018-2020)FWTX-1010)

* 通信作者 Tel: 86-21-62805833-8185; E-mail: dongyihe@medmail.com.cn

quency drug Radix Angelicae Biseratae-Saposhnikoviae Radix (RAB-SR), to clarify its composition, target, action pathway, etc. The results indicated 179 ancient prescriptions are screened out, and 205 Chinese medicines are counted. Twenty-seven Chinese medicines with the use frequency $\geq 1\%$ are Eucommiae Cortex, Cinnamomi Cortex, and Saposhnikoviae Radix, etc., mainly including drugs to tonify deficiency, drugs to promote blood circulation and remove blood stasis, drugs to clear heat, drugs to relieve symptoms and drugs to dispel wind dampness. A total of 35 drug combinations with the occurrence times ≥ 20 was obtained by association rule mining, among which the occurrence times of RAB-SR was the highest. High-frequency medicine to RAB-SR network pharmacology analysis results show that RAB-SR contains 21 active ingredients, corresponding targets for 237, including Beta-sitosterol and Wogonin etc. They might be RAB-SR key components in the treatment of AS; The core targets of drugs acting on diseases include 17 targets such as IL6, TNF, NOS3, PTGS2 and CXCL8. GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis showed that the core targets were involved in multiple processes such as inflammatory response and cell response to lipopolysaccharide, and acted on AS through multiple pathways such as TNF signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway and NF- κ B signaling pathway. In the treatment of AS, ancient doctors mainly adopted the TCM characteristic treatment of tonifying deficiency, and simultaneously treating the symptoms and root causes of the disease by relieving the surface and clearing heat, promoting blood circulation and removing blood stasis, removing wind and removing dampness, which provides clinical reference value for further application of TCM in the treatment of AS. Network pharmacology analysis showed that RAB-SR medicine for the Beta-sitosterol and Wogonin, possibly through IL6, TNF, NOS3, signaling pathways in the role of PTGS2, CXCL8 targets such as TNF, Toll-like receptors signaling pathways, NF- κ B signaling pathways, such as multiple access, so as to play to the role of the treatment of AS, shows that TCM to treat disease for the characteristics of composition, multiple targets, multiple pathways, also for the subsequent further experiment provides theoretical basis and clinical application.

Key words: data mining; network pharmacology; Radix Angelicae Biseratae-Saposhnikoviae Radix; ankylosing spondylitis

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以累及中轴关节和双侧骶髂关节为主的一种免疫介导的慢性炎症性疾病,主要侵犯骶髂关节、髋关节、脊柱韧带复合体并累及中轴骨等部位,引起被侵犯部位疼痛,骨关节破坏、僵硬,最终导致关节运动受限并出现强直与畸形^[1]。临床主要表现为腰、背、颈、臀和骶部疼痛,严重者可发生脊柱畸形和关节强直,严重影响患者生活质量。目前,AS发病率呈逐年上升趋势,该疾病由 Marie 于 1897 首次描述,国内报道 AS 的患病率为 0.22%^[2]。其病因至今尚无明确结论,遗传因素与 AS 关系密切,约 90% 的 AS 患者存在与人类白细胞抗原 B27 (HLAB27) 等遗传标记的关系^[3,4]。Ruan 等^[5]发现,IL-12B(rs6871626)和 IL-6R(rs4129267)的遗传多态性与 AS 风险增加相关,并且还可以作为诊断和预后的生物标志物。临床上 AS 的治疗主要采取综合性保守治疗^[6],AS 的首选治疗药物是非甾体抗炎药物,但随着生物制剂的发展,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制剂为 NSAIDs 治疗无效或不耐受的 AS 患者提供了新的治疗方法^[7]。TNF- α 是一种与 AS 发病具有重要关联性的细胞因子之一,在 AS 活跃期的监测和临床诊断具有重要作用,而且现已证实 TNF 信号通路在 AS 发病过程中也发挥重要的作

用^[8]。而对 TNF- α 的特异性抑制剂,也已在临床上大量使用于 AS 患者的治疗,并取得良好的疗效,已被证明可以改善脊柱和骶髂关节的炎症状况^[9]。从古至今,中医药专家一直致力于对 AS 治疗的不懈追求中,中医药在 AS 治疗,改善 AS 症状以及提高远期疗效方面有着独特的优势。查阅古代医籍,发现古代医家治疗 AS 疾病的方剂较多,但主要是针对个体的辨证论治,现代医学研究缺乏对古代医家治疗 AS 疾病相关方药组方配伍规律的挖掘与分析。因此,笔者采用数据挖掘技术^[10],以现代计算机和数据库技术为依托,在大型的数据集中发现数据的模式和模型,从数据中发现知识,依托庞大的网络数据库和计算机信息处理,对采集的古方数据进行分析,研究古方间的关联性并总结其组方配伍规律,探索古代医家治疗 AS 疾病的用药经验。同时应用现代网络药理学技术分析高频次药物组合,从分子作用层面进一步阐释中药治疗 AS 的现代药理机制,为中医药临床治疗 AS 疾病及新方的开发提供一定的临床参考价值。

1 数据挖掘

1.1 资料与方法

1.1.1 古方来源

检索中医药科学数据库,在疾病子数据库中分

别检索关键字段“痹”“脊痛”“腰痛”“大傴”“伛偻”“尻痛”等,年代设定为唐-清。

1.1.2 古方筛选

按照古代医籍名称如《本草纲目》《千金方》等将检索得到的古方去重,然后根据疾病证候(如腰痛、脊痛、项强等)和功效主治(脊痛项强、腰似折、项似拔、腰痛如折、沉重如山等)进行筛选,纳入符合标准的条目,排除不符的条目,如所治疗之症为“胸痹”“五脏痹”等,同时剔除用单味中药制成丸剂、酒剂的方子,反复筛选符合上述要求的古方。

1.1.3 数据录入

古方录入采用“人工双录入模式”,即1人录入、另1人核对,将筛选后符合条件的古方名称、药物组成录入 Excel 2017 表格中,在录入过程中参考 2020 版《中国药典》^[11]和“十三五”规划教材《中药学》^[12]来规范中药名称,并同时录入中药的药味、药

性、归经和功效。

1.1.4 数据分析

用 Excel 2017 数据透视表统计中药的药味、药性、归经、功效分类的频次、频率。用 SPSS Modeler 18.0 及 SPSS Statistics 20.0 软件对高频中药进行关联规则^[13]和系统聚类分析,统计高频药物组合并进行网络可视化展示。

1.2 结果

1.2.1 中药频次统计

本研究共筛选出符合条件的古方 179 首,涉及中药 232 味,药物未被《中国药典》和《中药学》收录者,则不纳入统计,如茵芋、松脂、石龙芮等。综上所述,本研究共统计中药 205 味,总频次 1 707 次,其中使用频率 $\geq 1\%$ 的中药有杜仲、肉桂、防风、牛膝、当归、甘草、川芎、独活等 27 味(见表 1),累计频次 991 次,占总频次的 58.06%,属于高频药物。

表 1 频率 $\geq 1\%$ 的中药统计表

Table 1 Statistical table of TCM with frequency $\geq 1\%$

药名 Drug	频数 Count	频率 Frequency (%)	药名 Drug	频数 Count	频率 Frequency (%)
杜仲 Eucommiae Cortex (EC)	70	4.10	细辛 Asari Radix et Rhizoma (AReR)	29	1.70
肉桂 Cinnanmomi Cortex (CC)	69	4.04	人参 Radix Ginseng (RG)	28	1.64
防风 Saposhnikoviae Radix (SR)	64	3.75	白术 Atractylodis Macrocephalae Rhizoma (AMR)	24	1.41
牛膝 Achyranthis Bidentatae Radix (ABR)	63	3.69	草薢 Dioscoreae Spongiosae Rhizoma (DSR)	24	1.41
当归 Angelicae Sinensis Radix (ASR)	61	3.57	黄芪 Radix Astragali seu Hedysari (RAsh)	23	1.35
甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (GReR)	58	3.40	续断 Dipsaci Radix (DR)	23	1.35
川芎 Chuanxiong Rhizoma (CR)	55	3.22	补骨脂 Fructus Psoraleae (FP)	22	1.29
独活 Radix Angelicae Biseratae (RAB)	53	3.10	生地黄 Rehmanniae Radix (RR)	21	1.23
附子 Aconiti Lateralis Radix Praeparata (ALRP)	44	2.58	干姜 Zingiberis Rhizoma (ZR)	20	1.17
茯苓 Poria Cocos Wolf (PCW)	39	2.28%	秦艽 Gentiana Macrophylla Pall (GMP)	19	1.11
生姜 Zingiberis Rhizoma Recens (ZRR)	38	2.23	小茴香 Foeniculi Fructus (FF)	19	1.11
白芍 Paeoniae Radix Alba (PRA)	30	1.76	丹参 Radix Salviae Miltiorrhizae (RSM)	18	1.05
羌活 Notopterygii Rhizoma et Radix (NReR)	30	1.76	肉苁蓉 Cistanches Herba (CH)	18	1.05
熟地黄 Rehmanniae Radix Praeparata (RRP)	29	1.70	总计 Sum	991	58.06

1.2.2 中药药味、药性、归经及功效分类统计

将 205 味中药进行统计分析,结果显示:药味分析中,辛、甘、苦三味居前三位,累计频率为 84.27%;药性分析中,温、平、寒三性占主要地位,累计

频率为 73.17%;药物归经分析中,205 味中药主要归于肝、肾、脾、胃四经,累计频率为 64.93%;药物功效分析中,补虚药、活血化瘀药、清热药、解表药、祛风湿药为古代医家常用药(见表 2、表 3)。

表 2 中药药味、药性及归经统计表

Table 2 Statistical table of TCM taste, property and channel tropism

药味 Taste	频数 Count	频率 Frequency(%)	药性 Drug property	频数 Count	频率 Frequency(%)	归经 Channel tropism	频数 Count	频率 Frequency(%)
辛	101	29.97	温	72	35.12	肝	110	21.19
甘	93	27.60	平	43	20.98	肾	78	15.03
苦	90	26.71	寒	35	17.07	脾	78	15.03
咸	26	7.72	微寒	23	11.22	胃	71	13.68
酸	12	3.56	微温	15	7.32	肺	63	12.14
涩	8	2.37	热	11	5.37	心	56	10.79
淡	7	2.08	凉	4	1.95	大肠	30	5.78
			大热	1	0.49	膀胱	20	3.85
			大寒	1	0.49	胆	7	1.35
						小肠	3	0.58
						三焦	2	0.39
						心包	1	0.19

表 3 中药按功效分类统计表

Table 3 Statistical table of TCM with efficacy

功效 Efficacy	频数 Count	频率 Frequency(%)	功效 Efficacy	频数 Count	频率 Frequency(%)
补虚药	39	19.02	收涩药	8	3.90
活血化瘀药	23	11.22	泻下药	6	2.93
清热药	21	10.24	止血药	5	2.44
解表药	18	8.78	攻毒杀虫止痒药	4	1.95
祛风湿药	13	6.34	开窍药	3	1.46
化痰止咳平喘药	12	5.85	化湿药	2	0.98
理气药	12	5.85	驱虫药	1	0.49
温里药	11	5.37	息风止痉药	1	0.49
安神药	8	3.90	消食药	1	0.49
利水渗湿药	8	3.90	涌吐药	1	0.49
平肝熄风药	8	3.90			

1.2.3 中药聚类分析

结合上述中药使用频率表,将使用频率 $\geq 1\%$ 的中药运用 SPSS Statistics 20.0 软件采用平均联接(组间)的方法进行系统聚类分析,生成树状聚类图(见图 1),结合中医理论分析,在聚类分析谱系图上的类间距选择为 19 时,可将药物分为 7 类。I 类:防风、独活、川芎、细辛、秦艽、肉桂、当归、白芍;II 类:茯苓、人参、熟地黄、杜仲、牛膝、续断;III 类:萆

薢、丹参、黄芪;IV 类:甘草、白术、干姜、附子;V 类:生地黄;VI 类:生姜、羌活;VII 类:补骨脂、小茴香、肉苁蓉。

1.2.4 中药关联规则分析

运用 SPSS Modeler 18.0 软件对古方中高频中药(使用频率 $\geq 1\%$)进行关联规则分析,设置“弱链接上限”为 20,“强链接下限”为 35,结果得到频数 ≥ 20 的药物组合 35 种(见表 4),其中包含 14 味中

药,按频次排名前8位的药物组合(强链接组合)依次是独活-防风、当归-肉桂、杜仲-牛膝、杜仲-肉桂、川芎-防风、防风-肉桂、川芎-独活、牛膝-肉桂,药物间的关联应用网络图进行可视化展示(见图2),其中甘草具有调和药性之功,处方配伍中可与大部分中药同用,用药频率较大,故不纳入关联分析。然后利用 Apriori 建模进一步挖掘各药物之间的配伍关系,设置支持度为 10%,置信度为 90%,调整最大前

项数为 5,分析挖掘出古方中潜在药物组合,结果得到 13 对核心药物组合(见表 5),且药物组合的提升度都大于 1,表明这些药物组合具有统计学意义。研究分析可以看出在治疗 AS 的古代方剂中,高频药物组合及核心药对之间关联紧密,其中防风、肉桂、杜仲、牛膝、当归在多个药物组合中频繁出现,因此是中药关联规则网络的核心药物。

表 4 古方中频数 ≥ 20 的药物组合

Table 4 Drug combinations with frequency ≥ 20

序号 No.	药物组合 Drug combination	频数 Count	序号 No.	药物组合 Drug combination	频数 Count
1	RAB-SR	42	19	RAB-CC	24
2	ASR-CC	41	20	ALRP-ABR	24
3	EC-ABR	40	21	SR-ZRR	24
4	EC-CC	38	22	PCW-CC	24
5	CR-SR	37	23	CR-ABR	23
6	SR-CC	37	24	RAB-ABR	23
7	CR-RAB	36	25	EC-PCW	23
8	ABR-CC	36	26	ASR-RAB	22
9	SR-ABR	31	27	SR-ALRP	22
10	ASR-SR	30	28	CC- AReR	22
11	CR-ASR	29	29	CR-EC	22
12	ASR-ABR	29	30	RAB-EC	21
13	ASR-EC	29	31	ASR-AReR	20
14	EC-SR	29	32	EC-ALRP	20
15	CR-CC	27	33	SR-NReR	20
16	SR-AReR	27	34	EC-RG	20
17	ALRP-CC	27	35	SR-PCW	20
18	PCW-ABR	25			

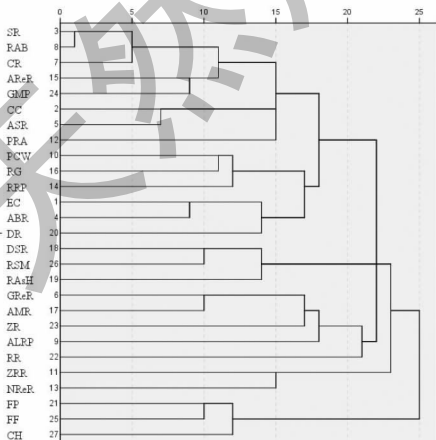


图 1 中药树状聚类图

Fig. 1 TCM's tree of clustering diagram

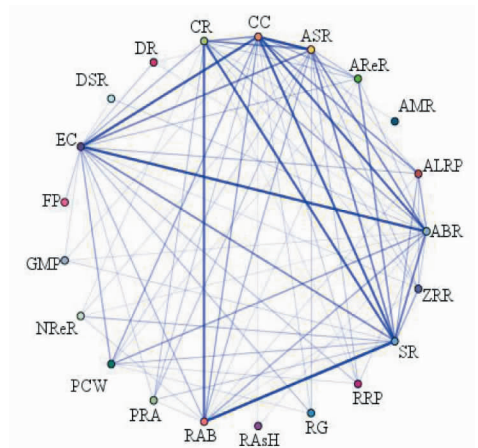


图 2 药物关联网络图

Fig. 2 Network diagram of drug association

表5 中药关联规则分析

Table 5 Analysis of association rules of TCM

序号 No.	规则 Association rule	支持度 Support degree(%)	置信度 Confidence degree(%)	提升度 Upgrade degree
1	ASR,SR→CC	16.76	90.00	2.33
2	AReR→SR	16.20	93.10	2.60
3	AReR,CC→SR	12.29	95.45	2.67
4	ASR,ABR,CC→SR	12.29	90.91	2.54
5	ASR,ABR,SR→CC	11.73	95.24	2.47
6	AReR,ASR→SR	11.17	90.00	2.52
7	AReR,ASR→CC	11.17	95.00	2.46
8	AReR,EC→SR	10.61	94.74	2.65
9	AReR,ASR,CC→SR	10.61	94.74	2.65
10	AReR,CR→SR	10.06	94.44	2.64
11	AReR,ABR→SR	10.06	100.00	2.80
12	AReR,ASR,SR→CC	10.06	100.00	2.59
13	CR,ASR,SR→CC	10.06	94.44	2.45

1.2.5 中药因子分析

对高频中药应用 SPSS Statistics 20.0 软件进行因子分析,结果显示 KMO 值为 0.67 > 0.5, Bartlett 球形度检验的卡方值为 351,且 P 值 < 0.05,差异显著,表明本数据具有较好的线性关系,可进行因子分析。在方法中选择最大方差法旋转分析,结果得到 9 个成分,即含有 9 个公因子,其累积方差贡献率为 64.25%,由碎石图(见图 3)可以看出,从第 9 因子之后,线条趋势趋于平缓。经过因子分析,形成高频中药的旋转成分矩阵表(见表 6),之后根据旋转成分信息表提取药物因子分析组合(见表 7),最后产生因子分析图(见图 4)。

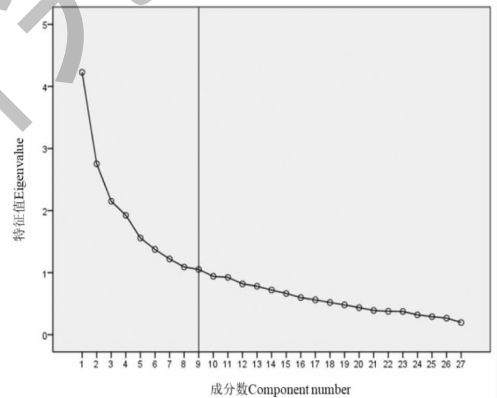


图3 中药因子分析碎石图

Fig. 3 Lithotripsy by factor analysis of TCM

表6 高频中药(使用频率≥1%)的旋转成分矩阵表

Table 6 Rotational component matrix of high frequency TCM (frequency ≥ 1%)

药物 Drug	成分 Component								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EC	0.678	-0.135	0.217	0.118	-0.117	0.142	0.024	0.132	-0.260
CC	0.461	0.044	-0.068	0.389	0.349	0.025	0.109	-0.056	0.167
SR	0.357	0.654	-0.159	-0.009	0.226	0.009	0.251	-0.026	-0.154
ABR	0.574	0.055	0.123	-0.006	0.117	0.420	0.194	0.210	0.068
ASR	0.157	0.119	-0.007	0.776	0.060	0.091	0.278	-0.026	0.064
GReR	-0.231	0.376	-0.122	0.242	0.286	-0.134	0.141	0.494	0.277
CR	0.045	0.775	-0.090	0.233	-0.011	0.054	0.054	0.022	0.030
RAB	0.059	0.816	-0.121	-0.061	-0.029	0.101	0.054	0.022	-0.149

续表 6(Continued Tab. 6)

药物 Drug	成分 Component								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ALRP	0.175	0.068	0.227	-0.144	0.716	0.055	0.170	-0.112	0.064
PCW	0.527	0.001	-0.060	0.120	0.185	-0.047	-0.277	0.425	0.138
ZRR	0.074	-0.061	-0.295	0.106	0.352	0.044	0.540	-0.036	-0.337
PRA	0.112	0.264	-0.107	0.370	0.171	-0.212	-0.097	0.242	-0.459
NReR	-0.102	0.296	0.058	0.004	-0.068	0.022	0.771	0.008	0.005
RRP	0.288	0.129	0.187	0.540	-0.084	-0.132	-0.289	-0.020	-0.124
AReR	0.500	0.316	-0.205	0.261	0.267	0.176	-0.054	-0.045	-0.070
RG	0.127	-0.024	0.046	0.557	0.032	0.088	-0.253	0.428	-0.111
AMR	-0.091	-0.015	-0.205	0.131	0.727	0.002	-0.116	0.202	0.060
DSR	0.075	0.046	0.281	-0.112	0.090	0.727	0.013	-0.062	-0.208
RAshH	-0.091	0.147	0.006	0.198	0.443	0.502	-0.367	-0.114	-0.067
DR	0.527	0.183	0.270	0.106	-0.003	-0.070	-0.064	-0.313	0.065
FP	0.092	-0.214	0.617	-0.013	-0.139	0.108	-0.030	0.108	-0.236
RR	0.058	0.003	0.118	-0.017	-0.045	-0.073	0.032	0.765	0.046
ZR	0.118	-0.137	-0.072	0.014	0.147	-0.019	-0.094	0.163	0.767
GMP	0.642	0.342	-0.175	0.146	-0.174	-0.104	-0.161	-0.016	0.214
FF	-0.090	-0.166	0.656	0.321	-0.130	-0.124	-0.024	-0.072	-0.044
RSM	0.074	0.058	-0.186	0.082	-0.074	0.787	0.062	-0.055	0.198
CH	0.090	-0.063	0.770	-0.108	0.172	0.076	-0.003	0.064	0.151

表 7 高频中药的因子分析组合

Table 7 Factor analysis combination of high frequency TCM

公因子 Common factor	因子分析组合 Factor analysis combination
CF1	EC、ABR、PCW、DR、GMP
CF2	SR、RAB
CF3	FP、FF、CH
CF4	ASR、RRP、RG
CF5	ALRP、AMR
CF6	DSR、RAshH、RSM
CF7	ZRR、NReR
CF8	RR
CF9	ZR

2 网络药理分析

根据数据挖掘结果显示,独活-防风药物组合出现频次为 42 次,使用频率最高,为进一步研究独活-防风治疗强直性脊柱炎的具体作用机制,现运用网络药理学方法进行深层次分析。

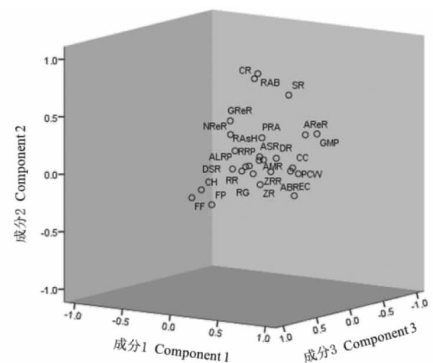


图 4 中药间因子分析旋转空间成分图

Fig. 4 Rotation space component diagram of factor analysis of TCM

2.1 独活-防风药对的成分-靶点网络

采用中药系统药理学数据库与分析平台(TCM-SP 数据库)获取独活-防风的化学成分,TCMSP 是国内相对完善的中药成分靶点数据库,收录了中药 502 味,相关靶点 3 339 个,同时对每个成分的药理学参数进行了详细的描述。依次检索独活和防风,

获得二者的活性成分。之后根据化学成分的药动学参数(ADME),按照化合物口服生物利用度(oral bioavailability,OB)与类药性(drug like,DL)筛选活性成分,以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,获得独活-防风的有效成分。然后利用TCMSP数据库检索有效成分的作用靶点,并利用UniProt数据库对获得的靶点蛋白进行基因名标准化处理。结果获得有效成分21个(见表8),其中独活和防风共有的成分为3个。共获取作用靶点237个,并利用UniProt数据库进行基因名标准化处理,将数据导入Cyto-

scaPe 3.6.0软件构建“独活-防风成分-靶点”网络图(见图5),结果显示共有节点102个,节点与节点之间的边表示成分与作用靶点之间的相互作用关系,其中最大自由度为44,最小自由度为1,平均自由度为5.039,度值排名较高的成分为汉黄芩素(wogonin)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、珊瑚菜素(phellopterin)和5-O-甲基维斯阿米醇(5-O-methylvisamminol),表明这些化合物是独活-防风治疗强直性脊柱炎的主要活性成分。

表8 独活-防风有效成分

Table 8 Effective components of RAB-SR

来源 Source	MOL ID	分子名称 Molecule name	口服生物 利用度 OB(%)	类药性 指数 DL	PubChem CID	分子式 Molecular formula	分子量 Molecular weight
RAB	MOL003608	乙酸酯 <i>O</i> -Acetylcolumbianetin	60.04	0.26	161409	C ₁₆ H ₁₆ O ₅	288.32
RAB	MOL004777	Angelol D	34.85	0.34	44144314	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.44
RAB	MOL004778	[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2,3-Dihydroxy-1-(7-methoxy-2-oxochromen-6-yl)-3-methylbutyl]-(<i>Z</i>)-2-methylbut-2-enoate	46.03	0.34	10362168	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.44
RAB	MOL004780	白芷内脂 Angelicone	30.99	0.19	616303	C ₁₆ H ₁₆ O ₅	288.32
RAB	MOL004792	紫花前胡昔 Nodakenin	57.12	0.69	73191	C ₂₀ H ₂₄ O ₉	408.44
SR	MOL000173	汉黄芩素 Wogonin	30.68	0.23	5281703	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	284.28
SR	MOL000359	谷甾醇 Sitosterol	36.91	0.75	12303645	C ₂₉ H ₅₀ O	414.79
SR	MOL003588	别欧前胡素 Prangenidin	36.31	0.22	69502	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	270.3
SR	MOL011749	珊瑚菜内酯 PhelloPtorin	43.39	0.28	-	-	300.33
SR	MOL001494	十八碳-6,9-二烯酸乙酯 Mandenol	42	0.19	5282184	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	308.56
SR	MOL011747	色酮醇 Ledebourielol	32.05	0.51	-	-	374.42
SR	MOL011740	Divaricatol	31.65	0.38	-	-	334.35
SR	MOL011737	Divaricatacid	87	0.32	-	-	320.32
SR	MOL013077	紫花前胡素 Decursin	39.27	0.38	442126	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	328.39
SR	MOL011732	川白芷内酯 Anomalin	59.65	0.66	6859585	C ₂₄ H ₂₆ O ₇	426.5
SR	MOL011753	5-O-甲基维斯阿米醇 5-O-Methylvisamminol	37.99	0.25	441970	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	290.34
SR	MOL011730	11-Hydroxy-sec-o-beta-d-glucosylhamaudol_qt	50.24	0.27	-	-	292.31
SR	MOL000011	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-Hydroxy-3-methoxy-Phenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihydroPyrano[5,6- <i>h</i>][1,4] benzodioxin-9-one	68.83	0.66	442510	C ₂₀ H ₁₈ O ₈	386.38
COM	MOL001941	欧前胡素 Ammidin	34.55	0.22	10212	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	270.30
COM	MOL001942	异欧前胡素 IsoimPeratorin	45.46	0.23	68081	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	270.30
COM	MOL000358	β -谷甾醇 Beta-sitosterol	36.91	0.75	222284	C ₂₉ H ₅₀ O	414.79

2.2 AS 疾病靶基因的获取及药物-疾病核心靶点的筛选

在疾病相关数据库(GeneCard、TTD、DrugBank、DisGeNET、OMIM)中分别以“Ankylosing Spondylitis”为关键词检索与AS相关的靶基因,限制靶基因物种类型为人类基因型,将几个数据库的数据合并,并

剔除重复值,并同样利用UniProt数据库对靶基因进行验证和补充,共获得疾病靶点2465个。利用R语言对药物的作用靶点与疾病相关的作用靶点进行交集,得到药物与疾病之间作用的交集靶点。之后应用Cytoscape 3.6.0中的BisoGenet插件对药物成分靶点和疾病靶点进行分析,从而构建靶点蛋白间

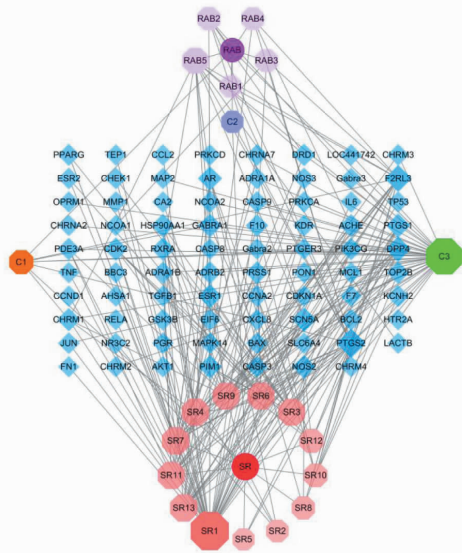


图5 独活-防风成分-靶点网络图

Fig.5 RAB-SR of components-targets network diagram

注:圆形节点代表中药;六边形节点代表活性成分;菱形节点代表靶点。Note: The circular node represents the TCM; The hexagonal node represents the active component; The rhombic node represents the target.

的关系网络,再利用 CytoNCA 插件对获得的网络进行拓扑结构分析,对得到数据结果进行筛选,以“度值(degree)”大于等于 2 倍中位数的值为筛选条件,

即“degree ≥ 54”,筛选出 784 个候选靶点;然后对其进行 degree、介值中心度(betweenness centrality, BC)以及紧密中心度(closeness centrality, CC)计算分析,再筛选出大于中位数的靶点,最终得到药物作用于疾病的 17 个核心靶点,分别是 IL6、TNF、NOS3、PTGS2、CXCL8、MAPK14、HSP90AA1、RELA、ESR1、CCL2、PPARG、KDR、AR、NOS2、TGFB1、MMP1、CASP9,17 个核心靶点相互作用,共同构成药物治疗疾病的核心靶点网络图(见图 6)。

2.3 GO 富集分析与 KEGG 通路分析

“3.2”项中得到的 17 个核心靶点需要通过进一步的基因注释和通路分析才能确定其代表的功能。将核心靶点录入 David 数据库并进行 GO 生物过程分析和 KEGG 通路分析,结果得到相应的生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular components, CC)和分子功能(molecular functions, MF)条目共 196 个,根据 $P \leq 0.05$ 且 $FDR \leq 0.05$ 的筛选标准,选出每个项目中符合条件的前 10 个 GO 条目(见图 7),其中 BP 包括转录正调控 DNA 模板(positive regulation of transcription, DNA-templated)、炎症反应(inflammatory response)和细胞对脂多糖的反应(cellular response to lipopolysaccharide)等;CC 包括细胞核(nucleus)、细胞质(cytoplasm)和细胞外

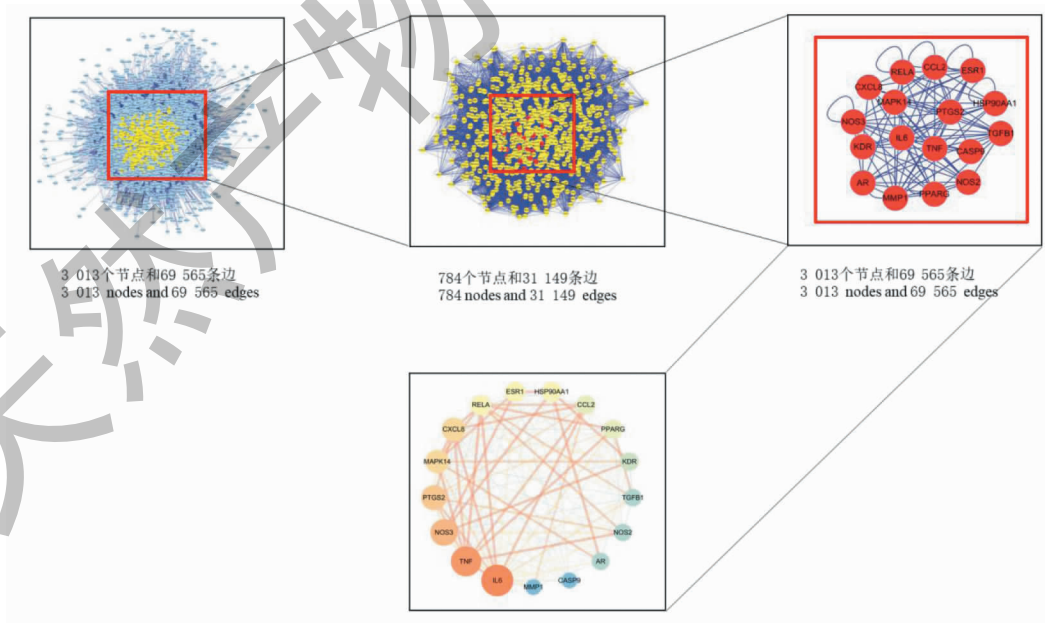


图6 “药物成分-疾病”核心靶点

Fig.6 “Drug components-disease” core targets

注:浅蓝色代表度值小于 54 的靶点;黄色代表度值大于等于 54 的靶点;红色代表度值大于 93、介值中心度大于 0.011、紧密中心度大于 0.453 的靶点。Note: The light blue represents targets with degree value less than 50; The yellow represents targets with degree values greater than or equal to 54; The red represents targets with degree values greater than 93, BC greater than 0.011, and CC greater than 0.453.

区域 (extracellular region) 等; MF 包括蛋白质结合 (protein binding)、酶结合 (enzyme binding) 和蛋白质均二聚活性 (protein homodimerization activity) 等。同时,分析得到 KEGG 通路 50 条,也同样以 $P \leq 0.05$ 且 $FDR \leq 0.05$ 为筛选标准,选出 44 条符合条件的信号通路,其中与 AS 相关的通路有 7 条,主要包括:TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、VEGF 信号通路 (VEGF signaling pathway)、Toll 样受体信号通路 (Toll-like receptor signaling pathway)、破骨细胞分化 (osteoclast differentiation)、NF- κ B 信号通路 (NF- κ B signaling pathway)、HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway)、T 细胞受体信号通路 (T cell re-

ceptor signaling pathway),表明独活-防风可能通过上述通路作用于 AS。之后将 7 条主要通路分析得到的靶点数及相应的 P 值绘制成气泡图 (见图 8),并将富集在通路上的基因进行可视化分析,绘制基因-通路关联网络图 (见图 9)。从图 9 可知,一条 KEGG 通路可以富集到多个基因,而一个基因又可以同时出现在多条通路上,表明独活-防风是通过多成分、多靶点、多通路来治疗 AS 疾病。

3 讨论

查阅医学古籍中并无“强直性脊柱炎”这一病名,古代医家根据患者四肢关节屈伸不利、疼痛、腰部僵硬等症状将强直性脊柱炎归为“痹证”“腰痛

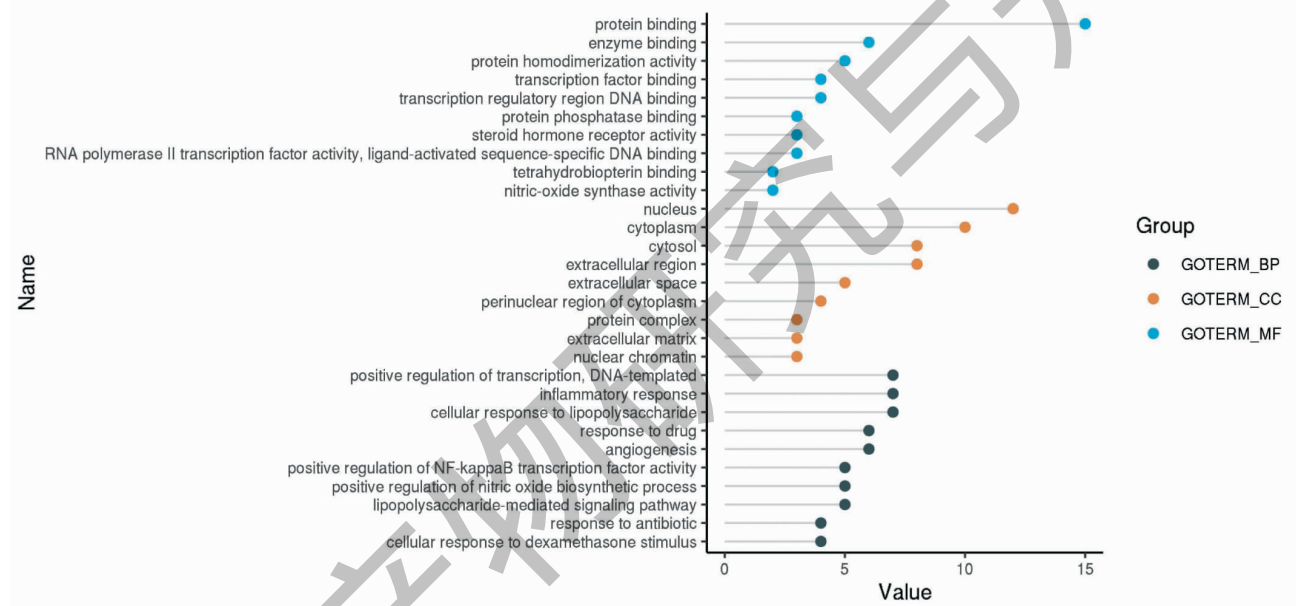


图 7 独活-防风治疗 AS 生物进程结果分析

Fig. 7 Analysis of biological process results of RAB-SR in treatment of AS

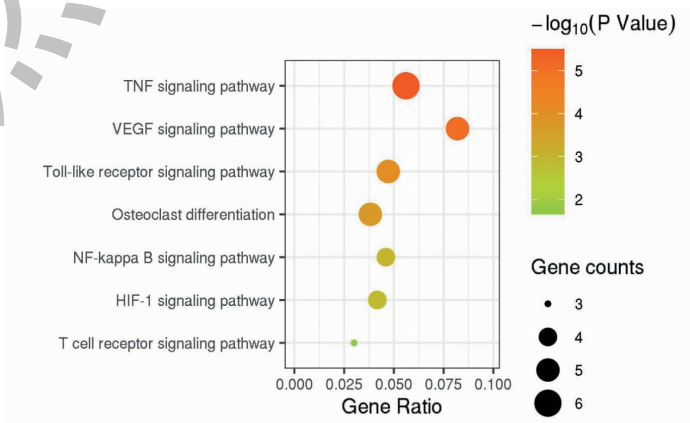


图 8 KEGG 通路分析气泡图

Fig. 8 Bubble diagram of KEGG pathway analysis

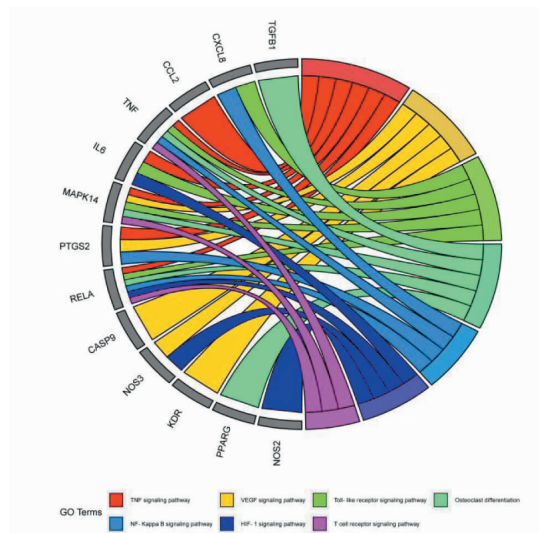


图9 基因-通路关联图

Fig. 9 Diagram of gene-pathway association

病”“骨痹”等范畴,现代著名医家焦树德教授将此病称为“大偻”,并提出本病病因病机是由于内外合邪,内因肾督阳虚,外因风寒湿邪侵袭,最终导致外邪入里,损伤筋骨。Ma等^[14]则认为AS主要是由于肾督有病,肾藏精,主骨生髓,肾阴阳之气亏虚,不能温煦筋脉,从而导致脊强厥冷,可见肾精的盛衰与骨的强度和生长发育关系密切。纵观现代医家,普遍认为本病在早期是以邪实为主,多因风寒湿等外邪所致,日久痰瘀互结,阻滞督脉,后期以肝肾虚衰、督脉亏损为本,简单概括为“早邪、中瘀、晚虚”。中医药是中华文明的瑰宝,传承历史悠久,医学文献古籍数不胜数,随着信息技术的发展,网络数据库为我们研究挖掘古籍提供了方便。尤其是古籍当中的方剂,是古代医家辨证论治的体现,是诊疗经验的总结,通过对古籍中方剂的分析不仅可以发现中医药治疗某个疾病的处方用药规律,而且也可以通过中药四气五味、归经、功效等窥探出疾病的病因病机。本文第一部分主要就是通过网络数据库结合现代计算机技术,对古代医籍中治疗AS的方剂进行归纳整理分析。整理古方179首,统计中药205味,并进行分析,发现古代医家对AS病因病机的认识与现在医家相似,认为AS主要是因为本虚标实,内外合邪导致^[15],而在治疗用药上主要是运用补虚药、活血化瘀药、清热药、解表药和祛风湿药,如杜仲补肝肾强筋骨,牛膝、当归活血化瘀、逐瘀通经,独活、防风祛风除湿之痛等。药物四气五味中药味以辛、甘、苦为主,药性主要是温、平、寒。辛能散、能行,温驱

寒祛风,辛温可解表散寒,使风寒湿从表而解;甘平以补为主,扶正固本;苦寒可以清热泻火、燥湿。归经集中于肝、肾、脾、胃经,AS侵犯部位主要是四肢关节与脊柱,肝主筋,肾主骨,脾胃为后天之本,脾胃运化正常,肝肾精血充足,则四肢筋骨关节功能正常。

聚类分析是一种探索式的分类方法,通过客观化、科学化方式来研究中医药。笔者对使用频率 $\geq 1\%$ 的中药进行系统聚类分析,共聚为7类。其中补肾强骨药物占多数,由于AS主要是肝肾亏虚,督脉受损,因而多采用补虚药扶正固本。其次为活血化瘀药和清热药,久痹成瘀,阻滞督脉,故而活血化瘀贯穿始终,瘀久化热又配以清热药清热除痹。此外,解表药和祛风湿药也占据着重要的地位,辅助治疗AS,“风为百病之长”,AS中风寒湿外邪侵袭等多与风邪有关,故而解表散寒、祛风除湿。I类为防风、独活、川芎、细辛、秦艽、肉桂、当归、白芍,防风、细辛、秦艽、独活可祛风解表、除湿止痛,现代药理研究表明防风、细辛具有解热、抗炎、镇痛作用;II类为茯苓、人参、熟地黄、杜仲、牛膝、续断,主要为补肾强骨、填精益髓药物,其中熟地黄、杜仲、续断还具有预防和延缓骨质疏松的作用,对AS晚期并发骨质疏松症具有一定的治疗;III类:萆薢、丹参、黄芪,丹参活血化瘀通经,黄芪补气生血,气为血之帅,气行则血行;IV类:甘草、白术、干姜、附子,甘草缓急止痛,干姜、附子温里散寒,温肾阳,驱邪外出;V类:生地黄,生地黄清热生津,现代药理研究表明其具有增强

体液免疫和细胞免疫的功能^[16]；Ⅵ类：生姜、羌活，羌活解表散寒，祛风除湿之痛，还具有抗炎、镇痛作用；Ⅶ类：补骨脂、小茴香、肉苁蓉，补骨脂温肾助阳，肉苁蓉补肾阳、益精血，温补先天之本。

此外，根据关联规则方法，选取 35 对常用药物组合，对 35 个药物组合进行分析，结果发现这些组合主要是补虚药、活血化瘀药、解表药、祛风湿药之间相互组合，如独活-防风（祛风湿药-解表药）、当归-肉桂（补虚药-温里药）、杜仲-牛膝（补虚药-活血化瘀药）等，可与排名靠前的高频中药相互对照，证实了其数据的可靠性。在中药因子分析中，结果提取公因子 9 个，包括 CF1：杜仲、牛膝、茯苓、续断、秦艽（补虚药、活血化瘀药、利水渗湿药、祛风湿药）；CF2：防风、独活（解表药、祛风湿药）；CF3：补骨脂、小茴香、肉苁蓉（补虚药、温里药）；CF4：当归、熟地黄、人参（补虚药）；CF5：附子、白术（温里药、补虚药）；CF6：萆薢、黄芪、丹参（利水渗湿药、补虚药、活血化瘀药）；CF7：生姜、羌活（解表药）；CF8：生地黄（清热药）；CF9：干姜（温里药）。因子分析结果与关联规则分析结果大致相同，从而验证了数据的可靠性。

第一部分通过数据挖掘技术分析古代医家治疗 AS 的处方用药规律，中医是经验医学，医家辨证论治，通过积累的诊疗经验来配伍应用中药，并逐渐了解中药的四气五味、归经和功效。而随着现代医学的发展以及中药药理学的深入研究，通过现代科学技术，对中药进行药理研究分析。本文第二部分通过选取古籍中治疗 AS 运用频率最高的独活-防风药对，应用多种网络数据库，对其进行网络药理学分析，进一步阐述独活-防风治疗 AS 的分子作用机制。独活作为常用的祛风湿药，临床应用广泛。弘景曰：“一茎直上，不为风摇，故曰独活”，《别录》曰：“独活，治诸风，百节痛风无久新者”。防风是解表药中常用药，功效解表散寒、祛风除湿止痛。《长沙药解》：“行经络，逐湿淫，通关节，止疼痛，舒筋脉，伸急挛，活肢节，起瘫痪，敛自汗、盗汗，断漏下、崩中”，《本经》：“主大风头眩痛，恶风，风邪，目盲无所见，风行周身，骨节疼痛，烦满”。独活-防风相配伍，独活辛香走窜，能除伏风，胜湿气，通经络，止痹痛；防风升发疏散，祛风湿，开腠理，通血脉。《本经疏证》曰：“独活散湿以化风，然时与防风合奏散风之功；防风祛风以行湿，然时与独活协为除湿之助，”二药相须为用，相得益彰。

本研究通过 TCMS 数据库分析发现，独活-防风药对中有有效成分汉黄芩素(wogonin)和 β -谷甾醇(beta-sitosterol)与多个靶点相互作用，关联度高，说明它们可能是独活-防风治疗 AS 的关键成分，在药理作用中具有重要地位。研究表明汉黄芩素给药后可显著抑制炎症反应增加，其通过增加 caspase-9、caspase-3 等蛋白质分布来防止细胞凋亡，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡作用^[17,18]。 β -谷甾醇具有免疫调节和抗氧化作用，减少 NO 的合成，抑制 IL-6 活性，抑制肿瘤坏死因子的聚集与释放，具有抗炎、抗氧化等多种生理作用^[19]。独活-防风药对中汉黄芩素和 β -谷甾醇具有抗炎、抗氧化，抑制细胞凋亡，提高机体免疫力等作用，很可能是治疗 AS 的关键成分。每个药物有效成分作用于多个靶点，为进一步阐述其作用靶点基因之间的关系，将成分所作用的靶点与疾病靶点进行网络分析，筛选得到 17 个核心靶点，主要包括 IL6、TNF、PTGS2、CXCL8 等。其中有研究表明，IL-6 会刺激炎症细胞聚集，加速合成炎症介质^[20]；而 TNF 因子具有多种生物学活性，其作为重要的炎症因子，可诱导 IL-6 表达，激发炎症级联反应，催化并放大炎症反应及毒性作用，同时它还直接作用于血管内皮细胞，改变细胞通透性，从而造成细胞损害^[21]；PTGS2 可参与炎症反应，是非类固醇类抗炎药物重要靶点，该类药物治疗 AS 主要是通过抑制环氧合酶活性来减少 PG 的生成，从而抑制分泌炎症因子，起到抗炎、镇痛等作用^[22]；CXCL8 是一种促炎因子，加速了四肢关节软骨细胞的炎症表达，导致细胞凋亡，加重 AS 进程。综上研究分析，IL6、TNF、PTGS2、CXCL8 可能是独活-防风治疗 AS 的关键作用靶点。同时，这些关键靶点都基本富集在 TNF 信号通路、VEGF 信号通路、Toll 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路和 HIF-1 信号通路等，并主要参与炎症反应、细胞对脂多糖的反应、一氧化氮生物合成过程的正调控、NF- κ B 转录因子活性的正调控和血管生成等进程。相关研究表明，在 AS 晚期，机体内产生生化反应，产生的糖基化合物通过与其受体结合，可激活 NF- κ B，进而引起多种基因表达，并造成一系列炎症反应，破坏骨细胞蛋白，阻碍骨修复^[23,24]。HIF-1 信号通路是成血管-成骨偶联反应的重要通路，它调控着体内多项骨骼、血管生成基因的表达，促进血管形成的同时，协同促进骨的再生^[25]。而 TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路等已被大量文献报道，其与炎症反应、免疫反应及破骨细

胞分化、活化有着密切关系。因此,通过网络药理学分析可以看出,独活-防风中汉黄芩素和 β -谷甾醇等成分可能通过 IL6、TNF、PTGS2、CXCL8 等靶点作用于 TNF 信号通路、NF- κ B 信号通路和 HIF-1 信号通路等,形成多成分、多靶点、多通路的治疗特点,从而发挥治疗 AS 的作用。

综上所述,通过应用数据挖掘技术和网络药理学技术对古代医家治疗 AS 处方用药规律进行了总结分析,并进一步研究分析了其中高频药对独活-防风治疗 AS 的分子作用机制,直观的验证了独活-防风多成分、多靶点、多通路治疗 AS 的作用特点,也从侧面揭示了中医药治疗疾病的独特性。但是,研究中也存在诸多不足之处,数据也存在一定局限性,虽然通过网络药理学技术初步预测了独活-防风治疗 AS 的核心作用靶点,为治疗 AS 提供了新的研究思路,但同时也需要后续进一步的验证,从而为临床治疗提供参考价值。

参考文献

- Zhang ZB, Shi DL, Du SX, et al. Clinical efficacy, serum inflammatory factors, immune function, bone metabolism in patients with early and middle stage ankylosing spondylitis to the treatment with Modified Anshentang[J/OL]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志): 1-5 [2021-06-04].
- Rheumatology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Rheumatol (中华风湿病学杂志), 2010, 14: 265-270.
- Romero-Sanchez C, Chila-Moreno L, Gómez A, et al. The frequency of HLA-B27 in a colombian population with signs of spondyloarthritis [J]. Curr Rheumatol Rev, 2018, 14: 246-250.
- Jah N, Jobart-Malfait A, Ermoza K, et al. HLA-B27 subtypes predisposing to ankylosing spondylitis accumulate in an endoplasmic reticulum-derived compartment apart from the peptide-loading complex [J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72: 1534-1546.
- Ruan WF, Xie JT, Jin Q, et al. The diagnostic and prognostic role of Interleukin 12B and Interleukin 6R gene polymorphism in patients with ankylosing spondylitis [J]. J Clin Rheumatol, 2018, 24(1): 18-24.
- Cai X, Ma WK, Tang F, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of Chinese medicine in the treatment of ankylosing spondylitis [J]. Rheumat Arthri (风湿病与关节炎), 2020, 9(8): 38-44.
- Liu Y, Zhao YM, Xia Q. Progress in diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis [J]. Orthopedic J China (中国矫形外科杂志), 2015, 23: 235-238.
- Liu B, Yang L, Cui Z, et al. Anti-TNF- α therapy alters the gut microbiota in proteoglycan-induced ankylosing spondylitis in mice [J]. Microbiol Open, 2019, 8(12): e927.
- Son SM, Choi SH, Shin JK, et al. Radiologic parameters of ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF- α versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs and sulfasalazine [J]. Eur Spine J, 2019, 28: 649-657.
- Zhong F, Yang W, Zhao C, et al. Research on the application of data mining technology in TCM medical records [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med (中国中医药信息杂志), 2020, 27: 141-144.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I (中华人民共和国药典: 第一部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 42.
- Zhong GS. Traditional Chinese Medicine (中医学) [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Publishing House, 2016.
- Cai WJ, Zhang XH, Zhu JQ, et al. A survey of association rules mining [J]. Comput Eng (计算机工程), 2001, 27(5): 31-33.
- Ma C, Wang B. Clinical experience of Wang Weilan Yishen Tongdu method in the treatment of ankylosing spondylitis [J]. Beijing J Tradit Chin Med (北京中医药), 2016, 35: 333-337.
- Fan XY, Li ZJ. Diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis [J]. Chin J Gen Pract (中华全科医学), 2020, 18: 1256-1257.
- Chen JP, Zhang KX, Liu Y, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological actions of *Rehmannia glutinosa* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2021, 52: 1772-1784.
- Yu W, Xu Z, Gao Q, et al. Protective role of wogonin against cadmium induced testicular toxicity: involvement of antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways [J]. Life Sci, 2020, 258: 118192.
- Cui CS, Sun LP, Zuo MJ, et al. Study on the content changes of main chemical components and anti-pneumonia in *Scutellariae Radix* after compatibility with *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2021, 33: 34-40.
- Xiao ZB, Liu XL, Cheng RQ, et al. Influence of β -sitosterol on gastric mucosal side effect induced by aspirin and its

- pharmacological functions[J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2016, 22(1):148-152.
- 20 Yao H, Ren JH, Hou YX, et al. Study on the mechanism of Astragalus Radix against liver cancer based on network pharmacology and molecular docking[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2021, 33:1020-1031.
- 21 Kilinc AA, Onal P, Oztosun B, et al. Determination of tuberculin skin test for isoniazid prophylaxis in BCG vaccinated children who are using anti-TNF agents for rheumatologic diseases[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55:2689-2696.
- 22 Hsu PS, Lin CM, Chang JF, et al. Participation of NADPH oxidase-related reactive oxygen species in leptin-promoted pulmonary inflammation; regulation of cPLA2 α and COX-2 expression[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5):1078.
- 23 Cao X, Zhang KQ. Injury-related molecular model and organ transplantation[J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2017, 33:1755-1760.
- 24 Yang Y, Wang D, Li Q, et al. Immune-enhancing activity of aqueous extracts from *Artemisia rupestris* L. via MAPK and NF- κ B pathways of TLR4/TLR2 downstream in dendritic cells[J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(3):525.
- 25 Hou JY, Yu ML, Guo TZ. Hypoxia preconditioning promotes bone marrow mesenchymal stem cells survival and vascularization through the activation of HIF-1 α /MALAT1/VEGFA pathway[J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res(中国组织工程研究), 2021, 25:985-990.

从西伯利亚冷杉中提取的一种萜烯的抗衰老活性研究

越来越多的人开始了解到,一些植物的提取物具有抗衰老的特性。有很多的研究发现,山楂、银杏、蓝莓、人参、蔓越莓、绿茶等天然产物的提取物,具有延长寿命的能力。很多抗癌物也可以作为抗衰老药物,例如萜类化合物(类异戊二烯),是天然产物中最大的一个分类,包含3万多种不同的化合物,其中大多数萜类化合物来源于植物,是植物的初级代谢物和次级代谢物。萜类化合物具有多种不同的功能:在植物中,它们参与基本的细胞过程,如细胞生长和发育、细胞膜维持、应激反应和一些特殊代谢;在动物和人类中,萜类化合物具有抗癌和抗衰老的活性。例如,大马士革蔷薇的提取物富含香茅醇等萜类化合物,已被证明可以通过防止铁中毒和增强对氧化应激反应的抵抗力来延长果蝇的寿命。

来自俄罗斯科学院恩格尔哈特分子生物学研究所的 Anastasiya Lipatova 及其团队从西伯利亚冷杉的树根和树干中提取到了一种萜烯化合物——Abisil,其能够清除人体细胞内的垃圾,进而达到抗衰老和延长寿命的作用。它的作用机制主要是通过人体细胞中启动细胞自噬机制,同时加快新陈代谢,以保持细胞活力和健康。除此之外,该团队还观察到小剂量的 Abisil 萜烯溶剂可以发挥抗氧化和合成代谢作用,并刺激血管生长因子和适应性免疫基因的表达。总之,该研究证明西伯利亚冷杉中提取的萜烯可能是一种安全、快速、有效的抗衰老活性物质,并且在食物中直接添加适量萜烯可以维持身体的机能健康。相关研究发表在《Ag-ing》杂志上。

胡乃华编译自:<https://www.aging-us.com/article/203448/text>

原文标题: Effects of Siberian fir terpenes extract Abisil on antioxidant activity, autophagy, transcriptome and proteome of human fibroblasts