

基于网络药理学和分子对接技术探究 清震汤治疗偏头痛的作用机制

徐小港¹,徐义峰²,王 钰²,董 辛²,章德林^{1*},郑 琴^{1,3*}

¹江西中医药大学;²江西中医药大学 科技学院;³江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004

摘要:基于网络药理学及分子对接技术探究清震汤治疗偏头痛的作用机制。利用中药系统药理学平台,结合文献报道,获取清震汤中3味中药的活性成分和作用靶点,借助 UniProt 数据库对靶点蛋白名称进行规范。通过 Drug-Bank、GeneCards 等数据库获取偏头痛相关靶点。运用在线 Venny 作图平台,得到清震汤治疗偏头痛的潜在作用靶点。通过 STRING 平台构建潜在靶点 PPI 网络,将所得蛋白互作信息导入 Cytoscape 3.7.1 进行图像优化及提取核心基因,运用 DAVID 数据库对潜在作用靶点进行富集分析,采用 Cytoscape 3.7.1 构建“中药-化合物-靶点-通路”调控网络并进行拓扑分析,使用 Autodock 软件进行分子对接验证。网络药理学分析结果显示,清震汤中治疗偏头痛可能与槲皮素、山奈酚、豆甾醇等40个化学成分有关,IL6、CXCL8、TNF、PTGS2等为关键靶点。富集分析得到GO条目436条,KEGG通路92条,主要涉及TNF信号通路,神经信号传递通路等。分子对接结果显示,上述活性成分与相关靶点具有较好的结合活性。该研究初步表明,清震汤中多种活性成分通过作用于IL6、CXCL8、TNF、PTGS2等关键靶点,调节多条信号通路,发挥治疗偏头痛的作用。

关键词:清震汤;偏头痛;网络药理学;分子对接;富集分析;作用机制

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2022)2-0315-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2022.2.017

Exploring the mechanism of Qingzhen Decoction in treating migraine based on network pharmacology and molecular docking

XU Xiao-gang¹, XU Yi-feng², WANG Yu², DONG Xin², ZHANG De-lin^{1*}, ZHENG Qin^{1,3*}

¹Jiangxi University of Chinese Medicine; ²Science and Technology College of Jiangxi University of Chinese Medicine;

³Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Based on network pharmacology and molecular docking to explore the mechanism of Qingzhen Decoction in the treatment of migraine. Using the system pharmacology platform of traditional Chinese medicine, combined with literature reports, the active ingredients and targets of the three traditional Chinese medicines in Qingzhen Decoction were obtained, and the names of target proteins were standardized with the help of UniProt database. Obtain migraine-related targets through databases such as DrugBank and GeneCards. Use the online Venny mapping platform to obtain the potential targets of Qingzhen Decoction in the treatment of migraine. The PPI network of potential targets was constructed through the STRING platform, and the protein interaction information obtained was imported into Cytoscape 3.7.1 for image optimization and core gene extraction. The DAVID database was used for enrichment analysis of potential targets, and Cytoscape 3.7.1 was used to construct “Chinese medicine-compound-target-pathway” regulates the network and conducts topological analysis, and uses Autodock software for molecular docking verification. The results of network pharmacology analysis showed that the treatment of migraine in Qingzhen Decoction may be related to 40 chemical components such as quercetin, kaempferol, and stigmasterol, with IL6, CXCL8, TNF, and PTGS2 as key targets. Enrichment analysis yielded 436 GO entries and 92 KEGG pathways, which mainly

收稿日期:2021-03-12 接受日期:2021-06-03

基金项目:国家自然科学基金(81860874);江西省中医药管理局科技计划重点项目(2020Z014);江西省教育厅科学技术研究项目(171548)

* 通信作者 Tel:86-791-87116888; E-mail: delin5186@sina.com, zhengqin912006@163.com

involved TNF signaling pathways and Neuroactive ligand-receptor interaction. The results of molecular docking show that the above-mentioned active ingredients have good binding activity with related targets. The study preliminarily shows that various active ingredients in Qingzhen Decoction can regulate multiple signal pathways by acting on key targets such as IL6, CXCL8, TNF, PTGS2, and play a role in the treatment of migraine.

Key words: Qingzhen Decoction; migraine; network pharmacology; molecular docking; enrichment analysis; mechanism of action

偏头痛(migraine)是临床常见的神经系统疾病,主要表现为单侧或双侧的反复搏动性头痛,发作时常伴有面色苍白、恶心呕吐等自主神经症状,持续时间一般是4~72 h^[1],给家庭和社会带来了沉重的负担。据流行病学显示,偏头痛全球患病率为11.6%,是人类致残的主要慢性疾病之一^[2]。目前,偏头痛的西医治疗主要采用急性止痛和预防复发等方法,降低头痛发作的频率与程度,从而改善患者生活质量^[3],虽有一定疗效,但易出现药物不良反应或依赖性,且作用靶点单一,导致依从性较差,疾病难以根除。中医药在治疗上具有多成分、多靶点、多途径等作用特点,安全性高,在改善偏头痛症状、减少复发次数等方面具有独特优势。

清震汤出自《素问病机气宜保命集》,为刘完素而立,又名“升麻汤”,主治雷头风。方用升麻甘辛微寒,具升阳祛风止痛之功;苍术辛温味苦,可祛风燥湿健脾;荷叶苦平,清热祛风,升发清阳,三药配伍,共奏升阳化湿、清利头目之效。该方虽仅以3味

药组成,但配伍精良,疗效确切,被广泛运用于临床,Guo等^[4]运用清震汤加味治疗偏头痛患者,总有效率达96.4%,Jiang^[5]亦采用清震汤加味治疗偏头痛患者,结果显示可明显改善偏头痛患者的临床症状。清震汤治疗偏头痛效果肯定,但仍集中于临床研究,其具体作用机制尚未阐明。

网络药理学是大数据时代背景下系统生物学、多向药理学、计算机软件等相融合的新兴学科,其通过网络可视化、组学等方法展示疾病、药物、基因及靶点之间的生物网络关系,尤其适合揭示中药及复方的多成分、多靶点、多途径协同作用的机理^[6]。基于以上理论,本文以清震汤入血活性成分为研究对象,通过生物信息学分析,并将获得的核心活性成分与潜在作用靶点进行分子对接,探究其治疗偏头痛的作用机制及作用靶点的准确性,进而阐释其临床应用的科学内涵,为研发新药及实验研究提供相应的理论依据,本研究思路流程图见图1。

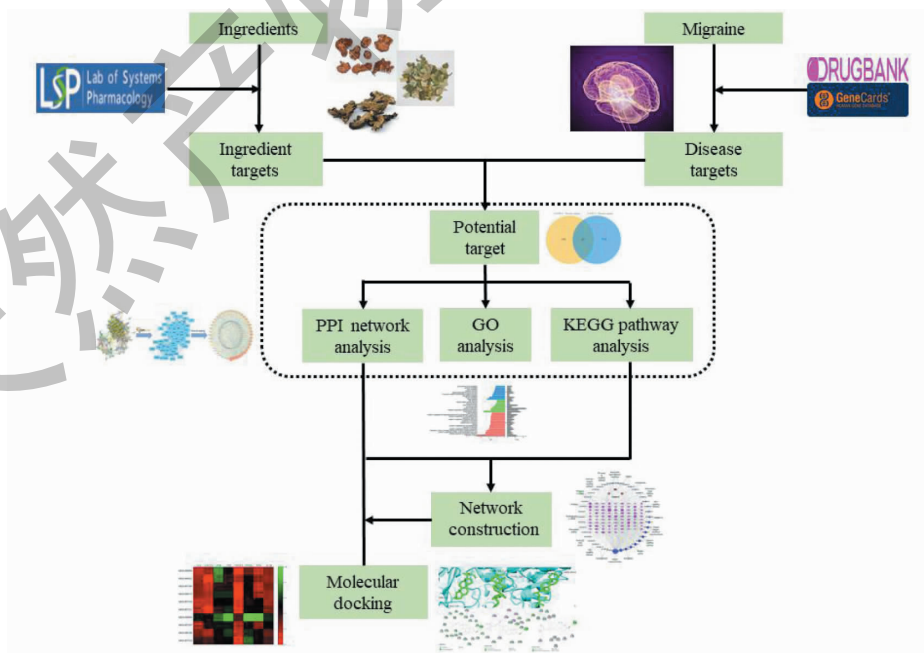


图1 研究流程图

Fig. 1 Flow chart of research

1 材料与方法

1.1 清震汤药物活性成分及相关靶点的筛选

清震汤由苍术、升麻、荷叶等3味中药组成,本研究通过中药系统药理学平台(TCMSP, <https://tcm-spw.com/tcm-spw.php>)依次查询上述3味中药的有效成分,设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 与类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 的2个ADME属性值为筛选条件,并结合文献报道,获取有效入血成分及其对应的作用靶点。利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)对清震汤入血活性成分靶基因的名称进行标准化。

1.2 偏头痛相关靶点的获取及共同靶点的 Venny 分析

以“migraine”为关键词,在DrugBank(<https://www.drugbank.ca>)以及GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库分别进行检索,得到偏头痛的相关靶点。利用jvenn(<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/example.html>)将清震汤的潜在靶点映射到偏头痛的相关靶点,获得清震汤治疗偏头痛的潜在作用靶点。

1.3 清震汤成分-偏头痛靶点 PPI 网络构建

将“1.2”项所得的潜在作用靶点导入STRING数据库,将生物种类设定为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设为“medium confidence”(>0.4),得到蛋白互作网络图及保存TSV格式的PPI数据,将PPI数据文件导入Cytoscape 3.7.1进行图像优化,并运用其中Network Analysis分析有效成分的网络拓扑参数。

1.4 富集分析

将“1.2”项所得的潜在作用靶点导入DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),Select Identifier设置为“OFFICIAL GENE SYMBOL”,“Select species”设置为“Homo sapiens”,设定 $P < 0.05$,实现GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。

1.5 “中药-化合物-靶点-通路”调控网络的构建

将“1.2”项所得的潜在作用靶点及其相应活性化合物,并结合“1.4”项KEGG通路富集分析结果,通过Cytoscape 3.7.1软件构建清震汤“中药-化合物-靶点-通路”网络,并运用其中Network Analysis分析有效成分的网络拓扑参数。

1.6 分子对接验证

为验证筛选出的清震汤治疗偏头痛潜在关键靶点的准确性,将“1.5”项中核心活性成分与“1.3”项

中IL6、CXCL8、FOS、TNF、VEGFA、PTGS2、EGF、IL1B等8个度值较高靶点进行分子对接。在TCMSP数据库中下载活性成分的3D分子结构,从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载靶点蛋白结构,以人源、分辨率及相关报道为参考,最终确定信息见表1,活性成分与靶点蛋白结构均导入Pymol软件进行脱水,并保存为pdb格式,再通过Autodock软件进行预处理及分子对接,运用Pymol/Discovery Studio 2016软件进行输出优化。

表1 分子对接靶点蛋白结构信息

Table 1 Molecular docking target protein structure information

靶点 Target	PDB ID
IL6	1ALU
CXCL8	3IL8
FOS	5PAM
TNF	2E7A
VEGFA	4KZN
PTGS2	5IKQ
EGF	1NQL
IL1B	2NVH

2 结果

2.1 清震汤的活性成分及其靶点

TCMSP数据库中得到苍术、升麻、荷叶的活性成分共329个,经OB $\geq 30\%$ 与DL ≥ 0.18 的筛选及文献检索,共确定清震汤的活性成分40个,苍术9个,升麻17个,荷叶15个,升麻与荷叶共同成分1个(见表2)。同时收集活性成分相关作用靶点,其中苍术63个,升麻68个,荷叶333个,去除重复靶点后,清震汤活性成分可能作用的靶点为190个。

2.2 清震汤治疗偏头痛的潜在作用靶点

通过DrugBank、GeneCards数据库进行偏头痛疾病靶点筛选,去除重复靶点,得到相关靶点857个;运用Venny作图平台获得清震汤活性成分作用靶点映射于偏头痛的相关靶点(潜在作用靶点)87个(见图2)。

2.3 清震汤治疗偏头痛潜在作用靶点 PPI 网络构建

将清震汤治疗偏头痛的潜在作用靶点上传至STRING数据库,得到PPI网络及相关信息,为了更直观了解作用机制,将PPI信息文件导入Cytoscape 3.7.1,得到PPI网络图,共含有86个节点,1074条边,平均节点数12.5(见图3)。再利用内置Network

Analysis 分析有效成分的网络拓扑参数,发现 IL6、CXCL8、FOS、TNF、VEGFA、PTGS2、EGF、IL1B 等节点度值较高,提示这些靶基因在 PPI 网络中较重要,其可能是清震汤发挥治疗作用的关键靶点。

表 2 TCMSP 数据库中保留的药物活性成分信息表

Table 2 Information table of active ingredients of medicines retained in TCMSP database

分子标识 MOL ID	化合物 Compound	生物利用度 OB (%)	类药性 DL	来源 Source
MOL000085	β -胡萝卜素 <i>Beta-daucosterol</i> _qt	36.91	0.75	苍术
MOL000088	<i>Beta-sitosterol 3-O-glucoside</i> _qt	36.91	0.75	苍术
MOL000092	<i>Daucosterin</i> _qt	36.91	0.76	苍术
MOL000094	胡萝卜甾醇 <i>Daucosterol</i> _qt	36.91	0.76	苍术
MOL000173	汉黄芩素 <i>Wogonin</i>	30.68	0.23	苍术
MOL000179	2-Hydroxyisoxypyryl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic	45.20	0.20	苍术
MOL000184	柱头甾醇 <i>NSC63551</i>	39.25	0.76	苍术
MOL000186	<i>Stigmasterol 3-O-beta-D-glucopyranoside</i> _qt	43.82	0.76	苍术
MOL000188	3 β -乙酰氧基苍术酮 <i>3β-acetoxyatractylone</i>	40.57	0.22	苍术
MOL000359	谷甾醇 <i>Sitosterol</i>	36.91	0.75	升麻、荷叶
MOL000449	豆甾醇 <i>Stigmasterol</i>	43.83	0.76	升麻
MOL000483	(<i>Z</i>)-3-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)- <i>N</i> -[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide	118.35	0.26	升麻
MOL001924	芍药苷 <i>Paeoniflorin</i>	53.87	0.79	升麻
MOL001925	<i>Paeoniflorin</i> _qt	68.18	0.40	升麻
MOL011991	23-Epi-26-deoxyactein_qt	47.64	0.35	升麻
MOL011999	24-Epi-acerinol	31.31	0.42	升麻
MOL012011	25- <i>O</i> -Acetylcimigenol-3- <i>O</i> -beta- <i>D</i> -glc(1-2)beta- <i>D</i> -xylopyranoside_qt	30.04	0.32	升麻
MOL012023	7,8-二羟基升麻醇 7,8-Didehydrocimigenol	36.79	0.40	升麻
MOL012040	<i>Norkhelloside</i>	31.31	0.84	升麻
MOL012052	韭子碱甲 <i>Tuberosine A</i>	102.67	0.34	升麻
MOL012053	升麻酸 <i>Cimicifugic acid</i>	83.02	0.45	升麻
MOL012055	<i>Cimicifugoside</i> _qt	33.84	0.74	升麻
MOL012062	升麻醇 <i>Cimigenol</i>	37.19	0.40	升麻
MOL012073	<i>Methylcimicifugoside</i> _qt	30.19	0.24	升麻
MOL012078	齿阿米醇 <i>Visamminol</i>	50.01	0.23	升麻
MOL012081	(20 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-24,25-Epoxy-3-beta-(beta- <i>D</i> -xylopyranosyloxy)-9,19-cyclolanost-7-ene-16,23-dione_qt	40.10	0.76	升麻
MOL000073	依匹替卡汀 <i>Ent-epicatechin</i>	48.96	0.24	荷叶
MOL000096	(-)-儿茶素 (-)- <i>Catechin</i>	49.68	0.24	荷叶
MOL000098	槲皮素 <i>Quercetin</i>	46.43	0.28	荷叶
MOL000354	异鼠李素 <i>Isorhamnetin</i>	49.60	0.31	荷叶
MOL000422	山奈酚 <i>Kaempferol</i>	41.88	0.24	荷叶
MOL003578	环阿屯醇 <i>Cycloartenol</i>	38.69	0.78	荷叶
MOL006405	(1 <i>S</i>)-1-(4-Hydroxybenzyl)-2-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isoquinoline-6,7-diol	67.14	0.32	荷叶
MOL007206	杏黄罂粟碱 <i>Arnepavine</i>	69.31	0.29	荷叶
MOL007207	马卡罗碱 <i>Machiline</i>	79.64	0.24	荷叶
MOL007210	<i>O</i> -去甲基荷叶碱 <i>O</i> - <i>Nornuciferine</i>	33.52	0.36	荷叶
MOL007213	荷叶碱 <i>Nuciferin</i>	34.43	0.40	荷叶
MOL007214	(+)-芥蓝素 (+)- <i>Leucocyanidin</i>	37.61	0.27	荷叶
MOL007217	白飞燕草苷配基 <i>Leucodelphinidin</i>	30.02	0.31	荷叶
MOL007218	海莎草素 <i>Remerin</i>	40.75	0.52	荷叶

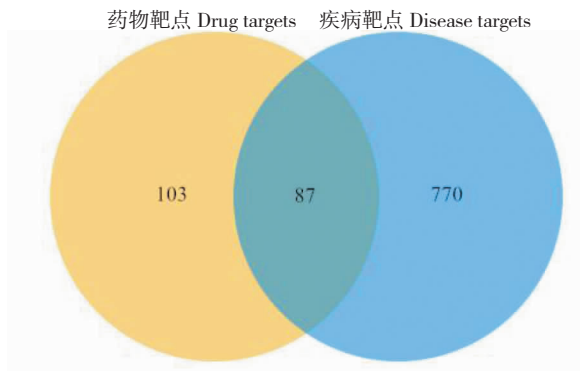


图2 清震汤治疗偏头痛潜在作用靶点

Fig. 2 The potential targets of Qingzhen Decoction in the treatment of migraine

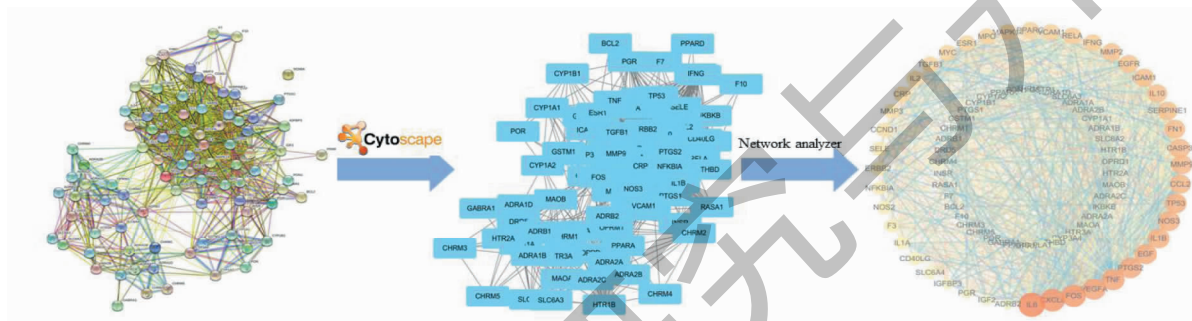


图3 清震汤与偏头痛共同基因蛋白互作网络

Fig. 3 Common gene protein interaction network between Qingzhen Decoction and migraine

2.4 富集分析

通过 DAVID 数据库对清震汤治疗偏头痛的潜在作用靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,均保留 $P < 0.05$ 的结果,得到 GO 条目 436 条,包括药物应答(response to drug)、细胞对脂多糖的反应(cellular response to lipopolysaccharide)等生

物过程(BP)条目 336 条,细胞外空间(extracellular space)、质膜的组成部分(integral component of plasma membrane)等细胞组成(CC)条目 28 条,药物结合(drug binding),酶结合(enzyme binding)等分子功能(MF)条目 72 条,对较重要条目运用 Origin 2018 绘制柱状图进行可视化(见图 4)。

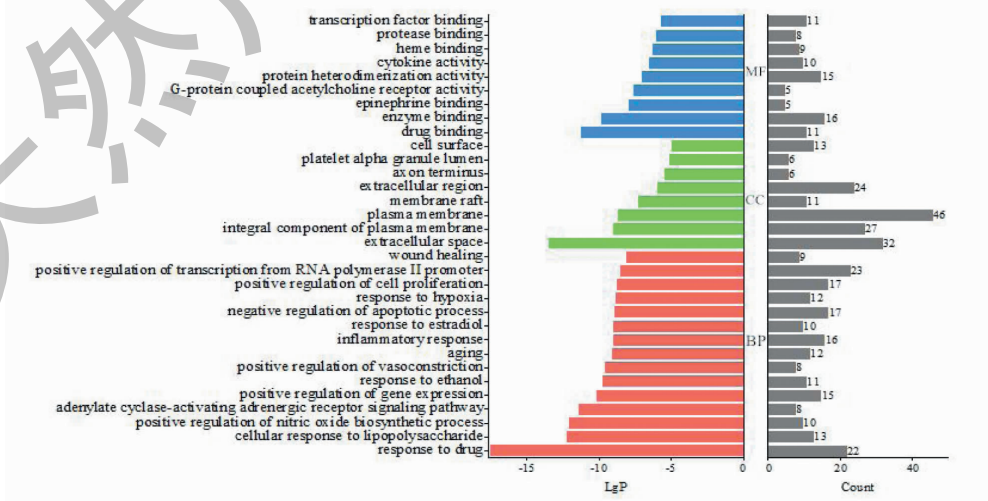


图4 清震汤 GO 功能富集分析

Fig. 4 Analysis of GO function enrichment of Qingzhen Decoction

KEGG 通路富集分析显示,偏头痛可能与 TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、神经信号传递通路(neuroactive ligand-receptor interaction)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)、NF- κ B 信号通路(NF- κ B signaling pathway)等 92 条通路有关,取 P

值排名前 20 的通路,运用 Cytoscape 3.7.1 构建“中药-化合物-靶点-通路”,图形节点为活性成分,正方形为靶点,倒三角形为通路;节点的面积及颜色透明度代表度值,面积越大、颜色越深说明该节点越重要(见图 5)。

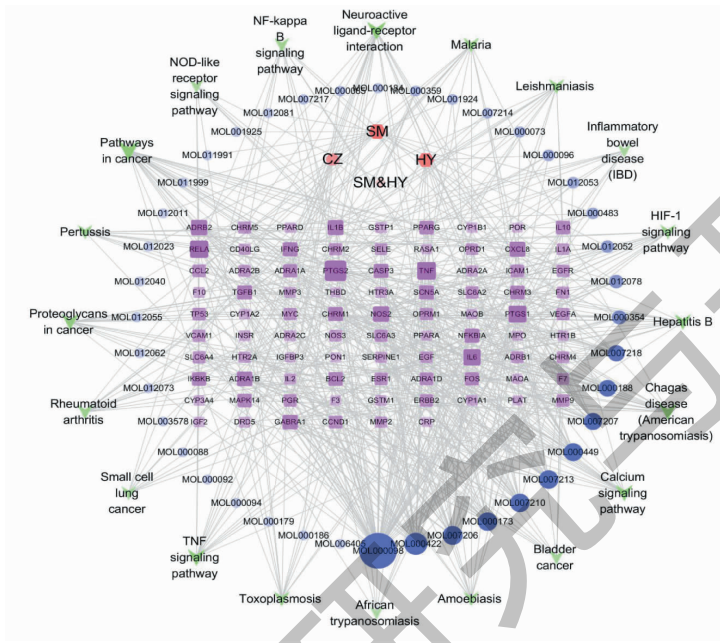


图 5 清震汤“中药-化合物-靶点-通路”网络图

Fig. 5 "Traditional Chinese Medicine-Compound-Target-Pathway" network diagram of Qingzhen Decoction

注: CZ 表示苍术; SM 表示升麻; HY 表示荷叶; SM&HY 表示升麻和荷叶的共同成分。Note: CZ means atractyloides; SM means cohosh; HY means lotus leaf; SM&HY means the common component of cohosh and lotus leaf.

2.5 分子对接验证

为明确靶点蛋白与所对应的成分之间的结合活性,本研究选取核心活性成分作为配体(见表 3),

以 IL6、CXCL8、FOS、TNF、VEGFA、PTGS2、EGF、IL1B 等 8 个度值较高的基因作为受体,进行分子对接验证。一般认为,配体具有的潜在作用活性越强,

表 3 清震汤治疗偏头痛核心成分信息表

Table 3 Information table of core components of Qingzhen Decoction for migraine

分子标识 MOL ID	化合物 Compound	生物利用率 OB(%)	类药性 DL	度值 Degree	介度 Betweenness	来源 Source
MOL000098	槲皮素 Quercetin	46.43	0.28	59	0.367 19	荷叶
MOL000422	山奈酚 Kaempferol	41.88	0.24	28	0.109 27	荷叶
MOL007206	杏黄甾粟碱 Armepavine	69.31	0.29	21	0.361 45	荷叶
MOL000173	汉黄芩素 Wogonin	30.68	0.23	20	0.395 78	苍术
MOL007210	<i>O</i> -去甲基荷叶碱 <i>O</i> -Normuciferine	33.52	0.36	20	0.359 71	荷叶
MOL007213	荷叶碱 Nuciferin	34.43	0.40	20	0.359 71	荷叶
MOL000449	豆甾醇 Stigmasterol	43.83	0.76	19	0.381 68	升麻
MOL007207	马卡罗碱 Machiline	79.64	0.24	17	0.354 61	荷叶
MOL000188	3 β -乙酰氧基苍术酮 3 β -Acetoxyatractylone	40.57	0.22	16	0.363 19	苍术
MOL007218	海莎草素 Remerin	40.75	0.52	15	0.351 29	荷叶

与受体结合能量越低,对接打分则越高。分子对接所得结果显示 docking score 均大于 5,且形成范德华力、Pi-Alkyl 作用、氢键等,提示核心活性成分与

靶点均具有较好的结合活性,分子对接结果见图 6,部分分子对接图见图 7。

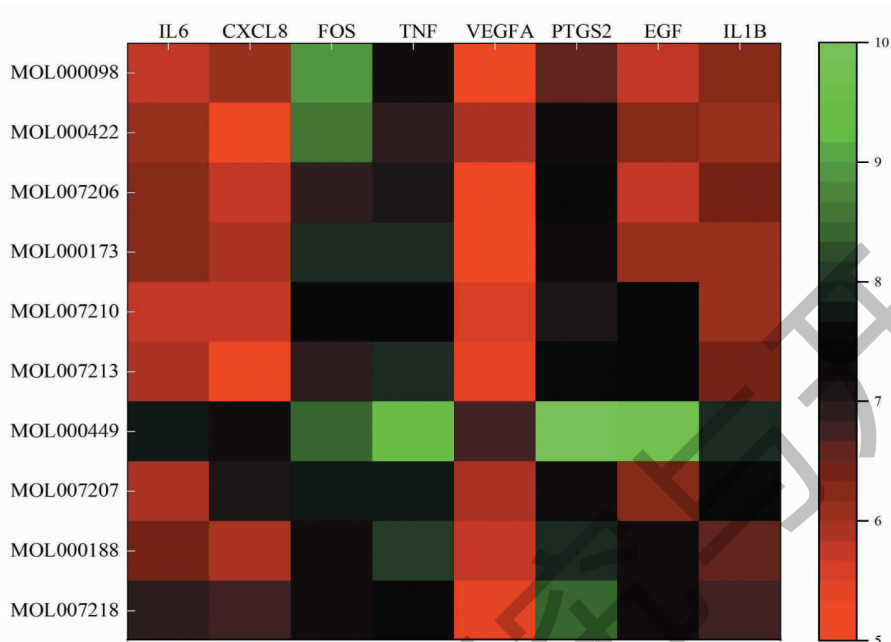


图 6 清震汤中核心活性成分与关键靶点的分子对接打分热图

Fig. 6 The molecular docking scoring heat map of the core active ingredients and key targets in Qingzhen Decoction

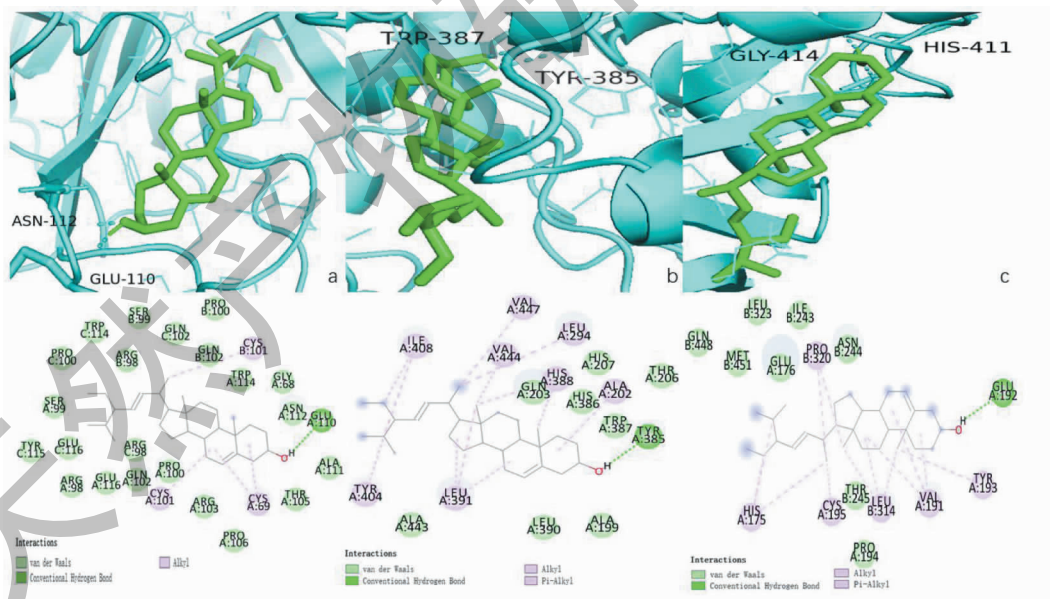


图 7 清震汤中活性成分与关键靶点的部分分子对接图(上:3D;下:2D)

Fig. 7 Part of the molecular docking diagram of the active ingredients in Qingzhen Decoction with key targets (top:3D, bottom:2D)

注:a. TNF-豆甾醇;b. PTGS2-豆甾醇;c. FOS-豆甾醇。Note:a. TNF-stigmasterol;b. PTGS2-stigmasterol;c. FOS-stigmasterol.

3 讨论与结论

偏头痛是临床最常见的原发性头痛类型,其发生主要与感受阈值紊乱、疼痛调节功能障碍、皮质兴

奋性异常及中枢敏化^[7]等因素相关,且近年来呈现高频化、慢性化的发展趋势^[8]。目前对于本病的病理机制尚不完全清楚,现代医学普遍接受三叉神经

血管学说及遗传学说。研究表明,三叉神经通路中的中枢敏化与三叉神经尾核(TNC)区域中小胶质细胞所释放的炎性介质密切相关,且神经源性炎症被认为是偏头痛发生的基本病理特征^[9,10]。中医学认为本病的发生与外感风寒湿邪、气郁、痰浊及血瘀阻滞脑络致不通则痛,或髓海不足、气血亏虚等脑络失养致不荣则痛有关,属于“头痛”“脑风”等范畴。本研究通过网络药理学和分子对接技术,构建“中药-化合物-靶点-通路”网络,以此初步阐释清震汤治疗偏头痛的潜在作用机制。

网络药理学结果显示,槲皮素、山奈酚、豆甾醇等40个成分为治疗偏头痛的潜在活性成分。结合PPI网络及“中药-化合物-靶点-通路”网络发现IL6、CXCL8、TNF、PTGS2等为关键靶点。IL6作为炎症因子,在众多炎症免疫反应中起着重要作用^[11]。研究表明,偏头痛患者血清中IL6的水平升高可能与炎症有关^[12]。CXCL8在多种神经系统疾病中具有促炎作用,可介导白细胞向炎症部位的迁移^[13]。Sarchielli等^[14]研究发现偏头痛发作期间CXCL8水平升高,亦有实验结果也证实了该趋化因子参与偏头痛发作期间的白细胞募集^[15]。TNF在偏头痛发病中的重要性已得到许多学者的认同,TNF- α 是神经血管炎性疾病的潜在疼痛介质,可导致中枢神经系统致敏波谷减少抑制电流,增加兴奋性和诱导COX-2的产生,从而促进炎症性痛觉过敏的发展^[16,17]。Franceschin等^[18]还发现偏头痛诱导后,在动物模型中TNF- α 的mRNA表达增加。PTGS2基因是前列腺素的生物合成的核心酶,有研究表明前列腺素是偏头痛的致痛因子之一^[19]。

KEGG通路富集分析发现清震汤调治偏头痛主要涉及TNF信号通路、神经信号传递通路、HIF-1信号通路、NF- κ B信号通路等。实验表明^[20],TNF信号通路能够促进CGRP转录机制从而作用于神经元受体,产生脑膜血管的无菌性神经源性炎症,最终导致偏头痛的发生。NF- κ B信号通路涉及NO等多种炎症因子的合成与释放。同时,神经信号传递通路是质膜上与细胞内、外信号通路相关的受体配体的集合,与神经功能密切相关^[21],该通路涉及神经突触上递质的合成、释放及其与受体的作用,使疼痛信号传递至中枢神经^[22]。另据文献报道,HIF-1信号通路在体内肿瘤进展和血管生成中起着核心作用,可能与肿瘤所引起的偏头痛有联系^[23]。进一步分析发现,上述信号通路通过参与炎症、肿瘤、中枢神

经等一系列环节改善偏头痛症状。分子对接结果表明槲皮素、山奈酚、豆甾醇等活性成分与靶蛋白IL6、CXCL8、TNF、PTGS2具有良好的对接活性,提示清震汤活性成分与靶蛋白稳定结合,以此发挥治疗偏头痛的作用。

本文以清震汤为研究对象,通过网络药理学方法初步揭示了清震汤可以通过多个活性成分及作用靶点、调节多条生物通路共同作用于偏头痛,其中可影响药物应答、细胞对脂多糖的反应等生物过程。TNF信号通路、神经信号传递通路、HIF-1信号通路等可能是其治疗偏头痛的主要途径,体现了清震汤可通过多成分、多靶点、多途径治疗偏头痛,可为后续产品的研发提供参考。

参考文献

- 1 Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey [J]. *Headache*, 2012, 52: 582-591.
- 2 Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: a systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 307-315.
- 3 Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39: 687-710.
- 4 Guo MY, Guo WeiC, Wu XQ. Added Qingzhen Decoction to treat 55 cases of migraine [J]. *Fujian Tradit Chin Med (福建中医药)*, 2005(4): 59-60.
- 5 Jiang DJ. Analysis of clinical efficacy of Qingzhen Decoction in treating migraine [J]. *Inner Mongolia Tradit Chin Med (内蒙古中医药)*, 2016, 35(2): 18.
- 6 Liu CC, Yang C, Yang T, et al. Exploring the potential mechanism of *Ginkgo biloba* leaves in the treatment of hypertension based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2021, 33: 468-478.
- 7 Wang XY, Zhou HR, Wang S, et al. NR2B-Tyr phosphorylation regulates synaptic plasticity in central sensitization in a chronic migraine rat model [J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 102.
- 8 Scher AI, Buse DC, Fanning KM, et al. Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study [J]. *Neurology*, 2017, 89: 461-468.
- 9 Boyer N, Dalle R, Artola A, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory

- controls contribute to migraine progression [J]. *Pain*, 2014, 155:1196-1205.
- 10 Jiang L, Zhang YX, Jing F, et al. P2X7R-mediated autophagic impairment contributes to central sensitization in a chronic migraine model with recurrent nitroglycerin stimulation in mice [J]. *J Neuroinflamm*, 2021, 18(1):5.
- 11 Li DL, He T, Chen BT, et al. Study on the mechanism of different parts of *Morus alba* L. in preventing and treating diabetes based on network pharmacology-molecular docking [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2021, 33: 291-303.
- 12 Khorvash F, Askari G, Zarei A. The effect of cinnamon on migraine treatment and blood levels of CGRP and IL-6: A double-blinded randomized controlled clinical trial [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 405:106-107.
- 13 Semple BD, Kossmann T, Morganti-Kossmann MC. Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks [J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2010, 30:459-473.
- 14 Sarchielli P, Alberti A, Vaianella L, et al. Chemokine levels in the jugular venous blood of migraine without aura patients during attacks [J]. *Headache*, 2004, 44:961-968.
- 15 Duarte H, Teixeira AL, Rocha NP, et al. Increased interictal serum levels of CXCL8/IL-8 and CCL3/MIP-1 α in migraine [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36:203-208.
- 16 Ramirez-Ramirez V, Macias-Islas MA, Ortiz GG, et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013:709493.
- 17 Abdolahi M, Tafakhori A, Togha M, et al. The synergistic effects of ω -3 fatty acids and nano-curcumin supplementation on tumor necrosis factor(TNF)- α gene expression and serum level in migraine patients [J]. *Immunogenetics*, 2017, 69: 371-378.
- 18 Franceschini A, Vilotti S, Ferrari MD, et al. TNF α levels and macrophages expression reflect an inflammatory potential of trigeminal ganglia in a mouse model of familial hemiplegic migraine [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e52394.
- 19 Huang YL, Wan MY, Liang XS, et al. Acupoint selection in this meridian regulates the mechanism of FAH gene and PTGS2 gene in migraine patients [J]. *J Beijing Univ TCM* (北京中医药大学学报), 2014, 37:280-284.
- 20 Burgos-Vega C, Moy J, Dussor G. Meningeal afferent signaling and the pathophysiology of migraine [J]. *Prog Mol Biol Transl*, 2015, 131:537-564.
- 21 Adkins DE, Khachane AN, McClay JL, et al. SNP-based analysis of neuroactive ligand-receptor interaction pathways implicates PGE2 as a novel mediator of antipsychotic treatment response: data from the CATIE study [J]. *Schizophr Res*, 2012, 135(1-3):200-201.
- 22 Chan K, MaassenVanDenBrink A. Glutamate receptor antagonists in the management of migraine [J]. *Drugs*, 2014, 74: 1165-1176.
- 23 Mi C, Ma J, Wang KS, et al. Imperatorin suppresses proliferation and angiogenesis of human colon cancer cell by targeting HIF-1 α via the mTOR/p70S6K/4E-BP1 and MAPK pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 203:27-38.