

基于网络药理学和分子对接研究艾叶止血止痛作用机制

方亦清^{1,2}, 彭迪^{1,2}, 熊富良^{1,2*}¹武汉理工大学化学化工与生命科学学院, 武汉 430070; ²湖北李时珍药物研究有限公司, 鄂州 436000

摘要:基于网络药理学方法预测艾叶发挥止血、止痛作用的靶点及药理机制。通过 TCMSPP 等数据库筛选出艾叶活性成分, 使用 Swiss 数据库搜索其对应的靶点; 通过 GeneCards 等数据库获取止血、止痛相关靶标, 通过 R 语言获得靶点交集, 采用 String 平台构建 PPI 网络。运用 Metascape 平台分析交集靶点参与的生物过程, 采用 Cytoscape 3.8.0 软件构建艾叶成分-靶标-通路网络图, 通过分子对接对结果进行验证。预测艾叶中艾黄素等活性成分通过神经活性配体-受体相互作用等通路于 AKT1、SRC 等靶点发挥止血、止痛的作用。本研究初步揭示了艾叶发挥止血、止痛作用的作用机制, 为艾叶的开发应用提供理论基础。

关键词:网络药理学; 艾叶; 止血; 镇痛; 分子对接

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022) Suppl-0110-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.S.018

Mechanism of the hemostatic and analgesic effect of Folium Artemisiae Argyi based on network pharmacology and molecular docking

FANG Yi-qing^{1,2}, PENG Di^{1,2}, XIONG Fu-liang^{1,2*}¹School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China;²Hubei Lishizhen Pharmaceutical Research Co., Ltd., Ezhou 436000, China

Abstract: Based on network pharmacological method to predicted the target and pharmacological mechanism of Folium Artemisiae Argyi in hemostasis and analgesia. The active ingredients of Folium Artemisiae Argyi were screened from TCMSPP and other databases, and their corresponding targets were screened by the Swiss database. The hemostasis and analgesia-related targets were uploaded into GeneCards and other databases, and target intersection was obtained by the R language, using String platform to input targets to construct a PPI network. The Metascape platform was used to analyze the biological processes involved in the intersection targets, and the Cytoscape 3.8.0 software was used to construct the network diagram of components-target-pathway of Folium Artemisiae Argyi, and the results were verified by molecular docking. The research was predicted that the active ingredients such as artemetin in the Folium Artemisiae Argyi play a hemostatic and analgesic effect on AKT1, SRC and other targets through neuroactive ligand-receptor interaction, etc. This study initially revealed the mechanism of action of the hemostatic and analgesic components of the Folium Artemisiae Argyi, providing a theoretical basis for the development and application of the Folium Artemisiae Argyi.

Key words: network pharmacology; Folium Artemisiae Argyi; hemostasis; analgesia; molecular docking

止血在现代医学中通常称为凝血, 指通过活化一系列凝血因子从而使纤维蛋白原转变为纤维蛋白产生凝血作用的过程。国际疼痛研究学会认为疼痛作为一种疾病, 影响着人的感觉、情感体验、动机以及认知。在日常生活中, 疼痛也是影响我们正常生

理活动的主要病害, 严重时, 还会导致彻夜难眠^[1]。

艾(*Artemisia argyi* Lévl. et Vant.) 为一种多年生草本植物, 隶属于菊科, 蒿属, 艾叶为其干燥叶。艾叶味苦、辛, 微温, 归肝、脾、肾三经, 具有“温经止血, 散寒止痛”之疗效。在我国的传统医疗中, 艾叶主要用于治疗少腹冷痛、下焦虚寒的月经过多、崩漏、衄血等症^[2]。现代研究证实, 艾叶提取物可激活 FXII 产生促凝活性, 从而产生凝血作用, 对脑缺血病人来说, 艾叶提取物又表现出抗凝活性, 这种双

收稿日期: 2021-09-13 接受日期: 2021-10-19

基金项目: 湖北省特色药材质量控制追溯体系研制项目子课题 (2020ACA007-05)

* 通信作者 Tel: 86-013008637979; E-mail: xfl13807111058@126.com

向调节机制可能有利于艾叶治疗血栓等疾病,防止由于强烈的抗凝作用而导致的不可控出血^[3]。另外,大量研究证明,艾叶水提物、醇提物、挥发油类可产生不同程度的镇痛作用,且具有协同效应,水提后再醇提产物镇痛效果比单独水提或醇提效果更为明显^[4,5]。艾叶的成品药种类众多,例如出自《金匮要略》的胶艾汤以艾叶为君药,多用于治疗妇科疾病,具有降低纤溶系统溶解活性、缩短凝血酶原作用时间、增强子宫收缩的药理作用,临床上多用于治疗崩下漏血、调经安胎^[6,7]。艾附暖宫丸可用于理气暖宫、养血调经,可用于治疗由于虚寒导致的痛经及月经不调等症^[8]。

现临床疼痛诊疗方案中,阿片类镇痛药拥有着众多的副作用,包括呼吸抑制、胃肠道副作用、欣快感等;解热镇痛抗炎药不仅可能导致胃肠道副作用,严重者还会产生心血管疾病^[9],而中医药诊疗往往副作用较少,是以中医药诊疗日益受到人们重视,但中医药诊疗的发挥药效的具体的活性成分、通路、机制一般尚未明确,还需要深入研究。

因此,本研究基于网络药理学方法探讨艾叶发挥止血止痛的作用靶点及药理机制,为艾叶的临床开发应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 艾叶活性成分筛选

通过中医药系统药理学分析平台 TCMS (<https://tcmspw.com/tcmsp.php>)、中药综合资源数据库 TCMID (<http://119.3.41.228:8000/tcmid/>) 检索并结合文献收集艾叶活性成分,以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件筛选,此外,通过文献调研,棕矢车菊素、异泽兰黄素以及挥发油类为艾叶含量较高的活性成分,因此使用 Pubchem 数据库保存筛选后的艾叶活性成分、棕矢车菊素、异泽兰黄素以及部分挥发油类化合物的 2D 结构 sdf 格式文件构建艾叶活性成分数据库。

1.2 艾叶作用靶点预测及校正

Swisstargetprediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 通过分子的 SMILES 或者分子结构式可以预测具有生物活性的小分子最可能的靶标。将艾叶活性成分的 2D sdf 格式文件导入 Swiss 数据库,得到艾叶活性成分作用靶标,使用 Uniprot 数据库将靶标标准化。

1.3 止血止痛相关靶点筛选

以“Blood coagulation”“Hemostasis”“Pain”“Soreness”作为检索词,利用 Genecards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 等疾病数据库,挖掘止血止痛相关作用靶点,合并数据库所得靶点,删除重复值。

1.4 艾叶与止血止痛靶点 PPI 网络构建

通过 R 语言将艾叶活性成分靶点和止血止痛靶点取交集,明确两类靶点之间相互作用关系,导出韦恩图。而后通过 STRING11.0 平台获得蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络,限定物种为“Homo sapiens”,将 minimum required interaction score 更改为高置信度 (0.9) ,其余皆为默认值。将得到的 PPI 原始数据导入 Cytoscape 3.8.0 软件,构建蛋白质相互作用关联图。

1.5 艾叶成分-止血止痛靶点作用通路筛选、注释与分析

Metascape 数据库具有基因注释和分析数据的功能,可研究一组具有相互作用的靶标之间的共同通路。将交集靶点导入 Metascape 平台,设置 $P < 0.01$,对其 GO-BP、GO-CC、GO-MF、KEGG 通路富集分析,保存所有数据结果并采用 Origin Lab 2018 制作条状图。

1.6 “艾叶活性成分-止血止痛靶点-基因通路”网络图构建

通过 Cytoscape 3.8.0 软件对艾叶活性成分-止血止痛靶点-基因通路网络图进行构建,使用 Cytoscape 3.8.0 的网络分析功能对艾叶活性成分及其核心靶点的网络拓扑学参数分析并评价艾叶的核心成分和核心靶点,从而分析艾叶活性成分-止血止痛靶点-基因通路的作用机制。

1.7 分子对接验证

从 PPI 网络中选取 Degree 值排名前二十的靶点与 1.6 项下获得的 Degree 值排名前二十的靶点取交集作为受体,通过 RCSB 蛋白数据库下载其分子结构,利用 Pymol 软件删除水,通过 Autodock 软件加氢后存成 pdbqt 文件。从 TCMS 数据库中获取艾叶核心成分分子结构的 mol2 格式文件,利用 Autodock Vina 把受体结构与获取的艾叶核心成分小分子配体进行分子对接,筛选结合能最低的结构为最优结构。

2 结果

2.1 艾叶活性成分筛选结果

通过 TCMSP 数据库、TCMID 数据库检索以及文献收集艾叶活性成分, 所得符合要求的艾叶活性

成分去重以及去除无对应靶点成分后共 19 个, 加上棕矢车菊素、异泽兰黄素以及部分艾叶挥发油化合物共 25 个, 具体参数见表 1。

表 1 艾叶活性成分筛选结果表

Table 1 Screening results of active ingredients from Folium Artemisiae Argyi

编号 MOL ID	活性成分 Active ingredient	口服利用率 OB(%)	类药性 DL
MOL001040	(2R)-5,7-二羟基-2-(4-羟苯基)苯并二氢吡喃-4-1 (2R)-5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	42.36	0.21
MOL001494	亚油酸乙酯 Mandenol	42.00	0.19
MOL002883	油酸乙酯 Ethyl oleate	32.4	0.19
MOL000358	β -谷甾醇 β -Sitosterol	36.91	0.75
MOL000449	植物甾醇 Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000098	槲皮素 Quercetin	46.43	0.28
MOL002959	3'-甲氧基大豆苷元 3'-Methoxydaidzein	48.57	0.24
MOL001735	高车前素 Dinatin	30.97	0.27
MOL000422	山奈酚 Kaempferol	41.88	0.24
MOL000006	木犀草素 Luteolin	36.16	0.25
MOL002721	六羟黄酮/槲草亭 Quercetagenin	45.01	0.31
MOL005190	圣草酚 Eriodictyol	71.79	0.24
MOL008043	茵陈色原酮 Capillarisin	57.56	0.31
MOL002881	香叶木素 Diosmetin	31.14	0.27
MOL003044	金圣草(黄)素 Chryseriol	35.85	0.27
MOL001689	金合欢素 Acacetin	34.97	0.24
MOL005229	艾黄素 Artemetin	49.55	0.48
MOL000354	异鼠李素 Isorhamnetin	49.60	0.31
MOL008041	3,5,3',4'-四羟基-6,7-二甲氧基黄酮 Eupatolitin	42.55	0.37
MOL009297	棕矢车菊素 Jaceosidin	2.14	0.34
MOL005734	异泽兰黄素 Eupatilin	29.39	0.38
MOL000122	桉油精 1,8-Cineole	39.73	0.05
MOL003047	右旋龙脑 [(1S)-endo]-(-)-Borneol	83.54	0.05
MOL000036	β -石竹烯 β -Caryophyllene	29.70	0.09
MOL000130	1-环己基二乙酸单酰胺 2-1,1-Cyclohexanediacetic acid mono amide	67.17	0.05

2.2 艾叶活性成分靶点预测

将 25 个艾叶活性成分 2D sdf 格式文件依次导入 SwissTargetPrediction 数据库, 规定物种为“Homo sapiens”, 收集各个活性成分相匹配的生物蛋白分子, 共得到 1 788 个靶点, 删除重复值后, 得到 292 个有效靶标, 使用 Uniprot 数据库将靶标标准化。

2.3 止血止痛相关靶点获取

从 Genecards 数据库以及 OMIM 数据库获得止

血镇痛疾病作用靶点删除重复值后共 14 508 个, 在 Uniprot 数据库中规范靶点名。

2.4 构建蛋白质相互作用网络

取艾叶有效成分的靶标与止血镇痛疾病作用靶标的交集, 通过 R 语言绘制韦恩图如图 1 所示, 交集靶点共 281 个。而后将交集靶点提交至 String 11.0 平台, 获得艾叶-疾病靶点 PPI 网络, 将 PPI 原始文件导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 采用 Network a-

analysis 工具,以 Degree 值评价构建出不同节点的蛋白质相互作用关联图(见图 2)。

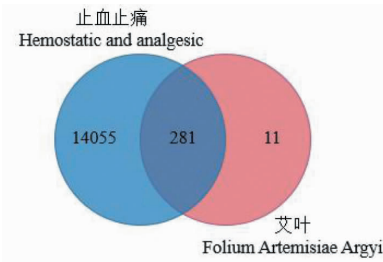


图 1 艾叶与止血镇痛靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of Folium Artemisiae Argy and hemostatic and analgesic targets

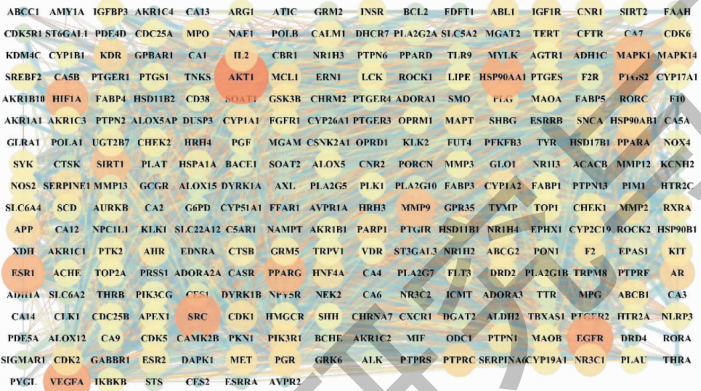


图 2 艾叶与止血镇痛靶点 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network diagram of Folium Artemisiae Argy and hemostatic and analgesic targets

2.5 作用通路富集分析

通过 Metascape 数据库将艾叶与止血镇痛疾病交集靶点进行 GO-BP、GO-CC、GO-MF、KEGG 通路富集分析,结果按照 P 值从大到小依次排列,取前 20 条通路使用 Origin Lab 2018 对结果数据可视化。艾叶参与的通路主要富集在神经配体-受体相互作用

用(neuroactive ligand-receptor interaction)、癌症通路(pathways in cancer)、氮代谢(nitrogen metabolism)、磷脂酶 D 信号通路(phospholipase D signaling pathway)等,见图 3D,富集结果见表 2,主要参与的生物学过程、分子功能及作用部位见图 3A、3B、3C。

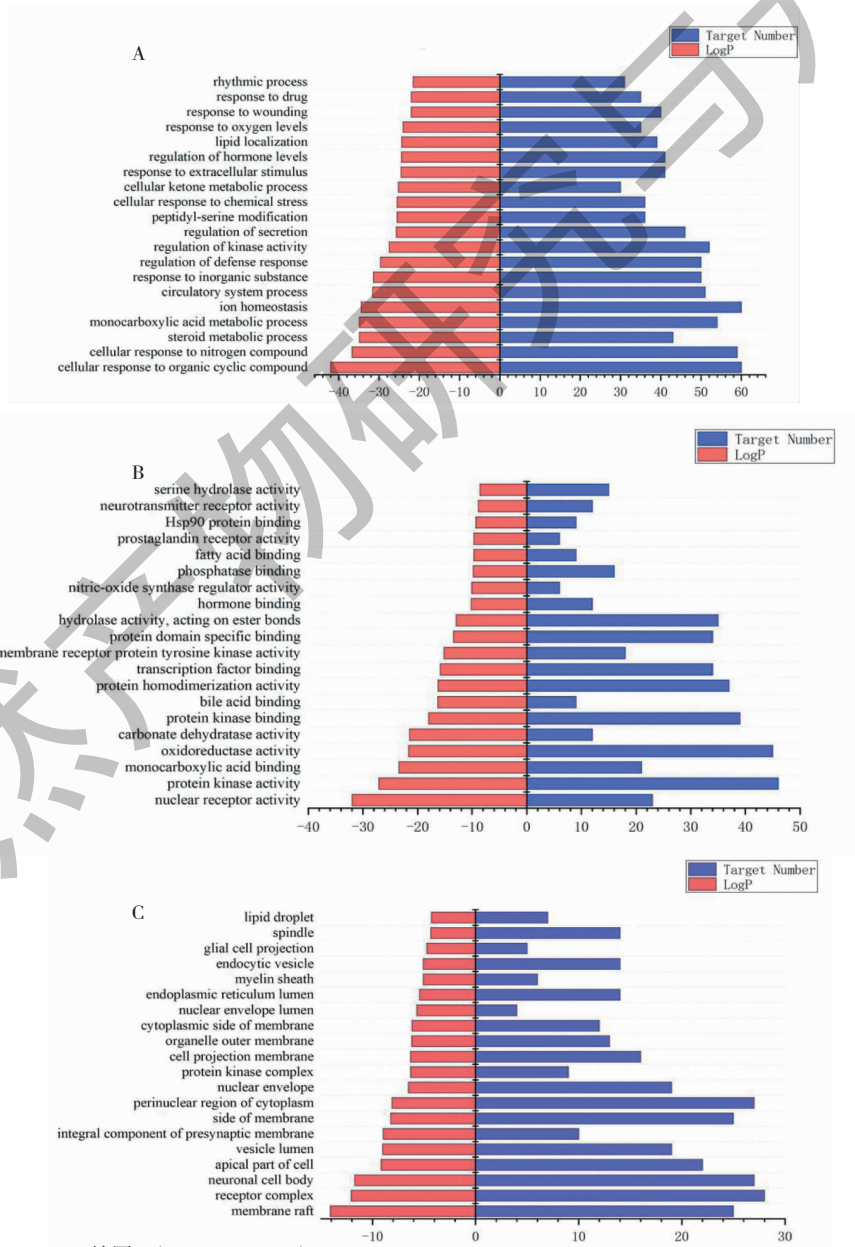
表 2 艾叶止血镇痛靶点通路富集结果

Table 2 Enrichment results of hemostatic and analgesic target pathways in Folium Artemisiae Argyi

GO 通路 GO pathway	类型 Description	数目 Count	P 的对数 Log10(P)
hsa04080	神经活性配体-受体相互作用 Neuroactive ligand-receptor interaction	40	-33.66
hsa05200	癌症途径 Pathways in cancer	43	-30.93
hsa00910	氮代谢 Nitrogen metabolism	12	-20.34
hsa05205	癌症中的蛋白糖 Proteoglycans in cancer	24	-17.44
hsa00140	类固醇激素生物合成 Steroid hormone biosynthesis	14	-15.32
hsa00590	阿拉奇多尼奇酸代谢 Arachidonic acid metabolism	14	-14.88
ko04024	cAMP 信号通路 cAMP signaling pathway	20	-13.89
hsa05204	化学致癌 Chemical carcinogenesis	14	-12.56
hsa04072	磷脂酶 D 信号通路 Phospholipase D signaling pathway	17	-12.07
hsa04914	孕酮介导卵母细胞成熟 Progesterone-mediated oocyte maturation	13	-10.85

续表 2 (Continued Tab. 2)

GO 通路 GO pathway	类型 Description	数目 Count	P 的对数 Log ₁₀ (P)
hsa04270	血管平滑肌肉收缩 Vascular smooth muscle contraction	14	-10.69
ko05206	癌症中的小分子 RNA MicroRNAs in cancer	20	-10.55
hsa04520	黏着粘连 Adherens junction	11	-9.85
ko04152	AMPK 信号通路 AMPK signaling pathway	13	-9.6
hsa04750	trp 通路的炎症调解监管 Inflammatory mediator regulation of trp channels	12	-9.23
ko04659	Th17 细胞分化 Th17 cell differentiation	12	-9.08
hsa04931	胰岛素抵抗 Insulin resistance	12	-8.81
hsa03320	PPAR 信号通路 PPAR signaling pathway	10	-8.59
hsa05219	膀胱癌 Bladder cancer	8	-8.19
ko05202	癌症转录失调 Transcriptional misregulation in cancer	12	-6.54



续图 3 (Continued Fig.3)

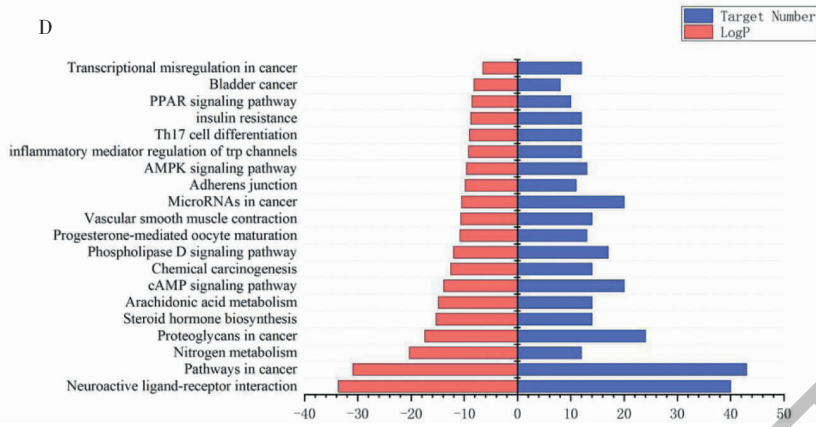


图3 艾叶活性成分潜在靶点富集分析

Fig. 3 Enrichment analysis of potential targets of active ingredients from Folium Artemisiae Argyi

注:A:GO-BP分析;B:GO-MF分析;C:GO-CC分析;D:KEGG分析。Note:A:GO-BP analysis;B:GO-MF analysis;C:GO-CC analysis;D:KEGG analysis.

2.6 “艾叶活性成分-止血止痛靶点-基因通路”网络图构建

运用 Cytoscape 3. 8. 0 构建艾叶活性成分-止血镇痛靶点-基因通路网络模型(见图4)。采用 Cytoscape 的 Network Analyzer 功能对该网络的参数进行

分析,艾黄素(artemetin)连接度为69,介度为0.0328101,紧密度为0.457446809,预测艾黄素为艾叶止血镇痛的主要成分,其次为香叶木素、3,5,3',4'-四羟基-6,7-二甲氧基黄酮、金圣草(黄)素、异泽兰黄素、木犀草素、棕矢车菊素(见表3)。

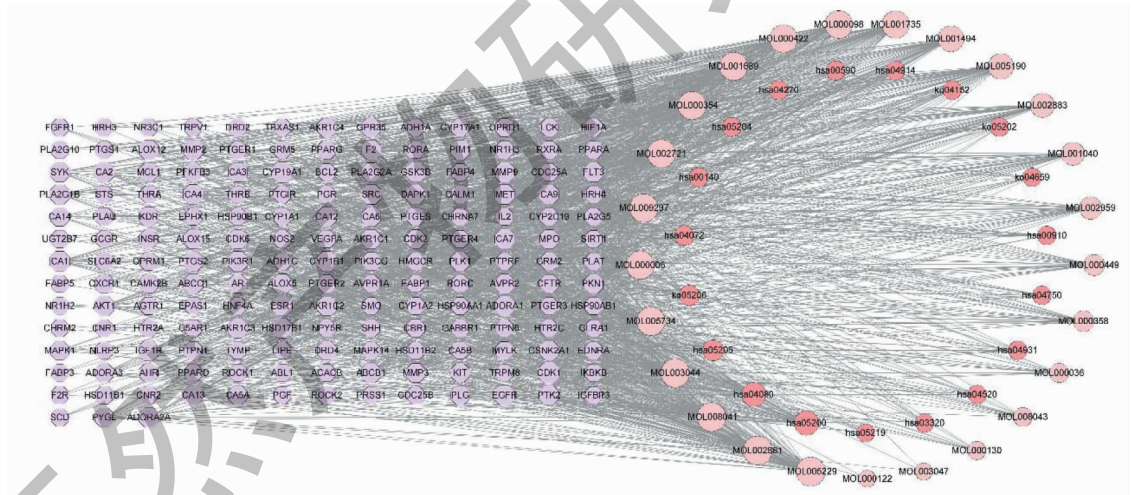


图4 艾叶成分-靶点-通路网络图

Fig. 4 Composition of Folium Artemisiae Argyi-target-pathway network diagram

表3 艾叶主要活性成分节点分析参数

Table 3 Node analysis parameters of main active components of Folium Artemisiae Argyi

编号 MOL ID	成分 Ingredients	介度 Betweenness centrality	紧密度 Closeness centrality	连接度 Degree
MOL005229	艾黄素 Artemetin	0.032810	0.457447	69
MOL002881	香叶木素 Diosmetin	0.030202	0.451681	67
MOL008041	3,5,3',4'-四羟基-6,7-二甲氧基黄酮 Eupatolitin	0.029865	0.453586	67

续表 3 (Continued Tab. 3)

编号 MOL ID	成分 Ingredients	介度 Betweenness centrality	紧密度 Closeness centrality	连接度 Degree
MOL003044	金圣草黄素 Chryseriol	0.030598	0.449791	66
MOL005734	异泽兰黄素 Eupatilin	0.048231	0.449791	65
MOL000006	木犀草素 Luteolin	0.028167	0.447917	64
MOL009297	棕矢车菊素 Jaceosidin	0.027927	0.446058	64

2.7 分子对接验证

PPI 网络中 Degree 值排名前四的靶点为 AKT1、MMP9、EGFR、SRC, 将其作为对接受体, 艾叶止血镇痛的关键成分主要集中在艾黄素、香叶木素、3,5,3',4'-四羟基-6,7-二甲氧基黄酮、金圣草(黄)素、异泽兰黄素、木犀草素、棕矢车菊素, 选取其作为配体进行分子对接以验证预测结果。一般认为结合能越

低构象越稳定, 分子对接结果显示, 以上七种核心成分均能与 AKT1、MMP9、EGFR、SRC 结合, 四种配体结合能大小见表 4; 其中艾叶中含量较高的棕矢车菊素及异泽兰黄素与四种配体结合均较为紧密, 其中与 MMP9 结合能最低, 构象最为稳定, 分子对接模式见图 5。

表 4 艾叶活性成分与 AKT1、MMP9、EGFR、SRC 结合能

Table 4 Binding energy of main active ingredients in Folium Artemisiae Argyi with ACE2, MMP9, EGFR and MPRO

成分 Ingredient	结合能 Binding energy (kcal/mol)			
	AKT1	MMP9	EGFR	SRC
艾黄素 Artemetin	-3.39	-3.42	-3.13	-3.83
香叶木素 Diosmetin	-4.41	-4.97	-3.65	-4.4
3,5,3',4'-四羟基-6,7-二甲氧基黄酮 Eupatolitin	-4.63	-5.27	-4.26	-4.89
金圣草黄素 Chryseriol	-5.51	-6.44	-4.71	-4.61
异泽兰黄素 Eupatilin	-5	-6.19	-4.36	—
木犀草素 Luteolin	-4.74	-5.87	-4.46	-5.26
棕矢车菊素 Jaceosidin	-4.72	-5.96	-4.64	-4.47

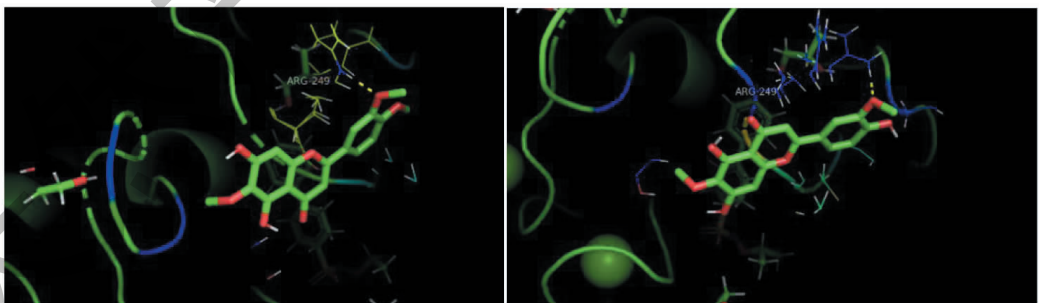


图 5 分子对接模式

Fig. 5 Molecular docking mode

注: 左为异泽兰黄素与 MMP9 对接模式; 右为棕矢车菊素与 MMP9 对接模式。Note: Left is eupatilin and MMP9 docking mode; Right is the docking mode between jaceosidin and MMP9.

3 讨论与结论

本研究基于网络药理学建立艾叶主要活性成分数据库, 收集艾叶活性成分作用靶点, 并与止血、止

痛主要活性靶点取交集, 建立艾叶活性成分-止血止痛靶点-基因通路网络图, 对艾叶发挥止血止痛的作用机制进行通路富集。结果证明, 艾叶中发挥止血、

止痛作用的主要活性成分为艾黄素为首的一系列物质,常被用于艾叶非挥发性成分含量测定的棕矢车菊素、异泽兰黄素也在其中。棕矢车菊素及异泽兰黄素属于天然黄酮类化合物,是艾叶中含量较高的活性成分。异泽兰黄素具有抗炎、抗氧化、抗过敏、抗肿瘤和细胞保护的药理作用,极具药用价值。Qnais 等^[10]通过动物实验证实,异泽兰黄素对福尔马林诱导的大鼠产生镇痛作用,且具有剂量依赖性。棕矢车菊素通过激活 VEGFR2/FAK/PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路刺激内皮细胞的增值、迁移以及血小管的生成,促进缺血组织中侧支血管的生长,可用于开发血管生成药物^[11]。木犀草素可通过激活脊髓中的 GABA 受体以及 μ -阿片受体来改善痛觉敏感程度^[12]。

PPI 网络分析结果显示, AKT1、VEGFA、EGFR、SRC、HSP90AA1、ESR1、HIF1A、PPARG、PTGS2、MAPK1、MMP9 等 280 个靶点可能在艾叶发挥止血、止痛作用过程中起着重要作用。AKT1 可能通过 Gq-和 PI3K-介导的机制激活,促进 ADP 分泌,随后 ADP 刺激 Gi-介导的通路,促激活纤维蛋白原,促进凝血^[13]。VEGFA 家族经由受体酪氨酸激酶 VEGFR1 和 VEGFR2,以及神经胆碱共受体产生信号。VEGFR2 在有髓鞘的 A 纤维和无髓鞘的 C 纤维感觉神经元上表达,并在神经性疼痛的啮齿动物模型中被激活。研究表明,这种活性与外周和中央感觉神经系统中 VEGF-Axxx 的增加和 VEGF-Axxx 表达的减少有关^[14]。表皮生长因子受体(EGFR)通过与凝血因子 VIIa 相互作用,触发组织因子(TF)的上调,TF 是一种跨膜蛋白,负责启动血液凝固和信号转导^[15]。Liu 等^[16]研究发现,在 DRG 神经元中瞬时上调 MMP-9 可以掩盖阿片类镇痛,靶向 MMP-9 可改善急性阿片类镇痛。激活 Src 激酶不仅可产生镇痛作用^[17],且 Src 激酶可促进血浆中胶原诱导的小鼠血小板聚集和酪氨酸磷酸化^[18]。

为探究艾叶发挥止血、止痛作用的主要通路,对艾叶作用靶点以及止血、止痛作用靶点的交集靶点进行网络分析。GO 分析结果显示,艾叶主要参与的生物学过程为对有机环化合物的细胞反应、细胞对氮化合物的反应、类固醇代谢过程、一元羧酸的代谢过程、体内离子平衡;艾叶相关靶点发挥止血、止痛作用的分子功能主要包括核受体的活动、蛋白激

酶活性、一元羧酸性绑定、氧化还原酶活性、碳酸脱水酶的活动;作用部位集中在膜筏、复杂受体、神经元胞体、细胞的顶端部分、囊腔。KEGG 通路主要富集在神经配体-受体相互作用、癌症通路、氮代谢、磷脂酶 D 信号通路。文献研究证明。氮代谢在体内痛觉调制过程中发挥重要作用,在外周,NO 通过 NO-cAMP 途径产生致痛-镇痛双向调节;在中枢系统中,NO 既参与 cGMP 水平的调节,又与 Ca^{2+} 产生协同效应。磷脂酶 D 与 Ca^{2+} 具有交互作用, Ca^{2+} 对神经信号的传导起着重要作用,艾叶发挥镇痛作用可能与此有关。

本研究基于网络药理学对艾叶发挥止血止痛的作用机制进行网络分析,预测艾叶中艾黄素、棕矢车菊素、异泽兰黄素等活性成分可能通过神经配体-受体相互作用、癌症通路、氮代谢、磷脂酶 D 信号通路等作用于 AKT1、MMP9、EGFR、SRC 等靶点发挥止血、止痛的作用,并通过分子对接方法进行了验证,体现了中药通过多成分、多靶点、多通路发挥调节及治疗作用的特点,为艾叶发挥止血、止痛作用的机制提供了理论基础。但研究的局限性依旧存在,后续应对预测结果的药代动力学和药理学进一步验证。

参考文献

- Mickens LD, Nghiem DM, Wygant DB, et al. Validity of the somatic complaints scales of the MMPI-2-RF in an outpatient chronic pain Clinic[J]. J Clin Psychol Med S, 2021, 28: 789-797.
- Zhang XL, Chen XW, Wu YM. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of volatile oil of Aiye (*Artemisia argri*) [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2021, 39(5): 111-118.
- Wang SS, Xu H, Chen Q, et al. Study on coagulation factor XII action mechanism under extract of *Artemisia argri* and its pharmacodynamics substances [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2020, 36: 1152-1157.
- Zheng K, Zhong XF, Zhang H. Advance in research on constituents and pharmacological effects of *Artemisia argri* essential oil [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2020, 26(18): 224-234.
- Zhang LB, Yan XQ, Duan JA, et al. Influence of the different extracts of *Artemisiae argri* on primary dysmenorrheal model mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2012, 18(12): 205-208.

- 6 Jiang XH, Jiang ML, He WH, et al. Effects of Jiaoai decoction of different processing formulae on uterine contractions, PT and fibrinolytic activity of animals [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2017, 37:835-838.
- 7 Zheng TT, Tian RC, Liu GH, et al. Research advances on effective components of Folium Artemisiae Argri and its combustion products[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2019, 34(1):241-244.
- 8 Zhang BY, Zhang L. Clinical study on Aifu Nuangong Pills combined with phloroglucinol in treatment of primary dysmenorrhea[J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2021, 36:1706-1710.
- 9 Wu DH, Xing ZH, Li XY, et al. Overview of pharmacological activities of aspirin derivatives [J]. J Pharm Res(药学研究), 2021, 40(2):103-109.
- 10 Qnais E, Raad D, Bseiso Y. Analgesic and anti-inflammatory effects of an extract and flavonoids from Artemisia Herba-Alba and their mechanisms of action [J]. Neurophysiology, 2014, 46:238-246.
- 11 Lee TH, Jung H, Park KH, et al. Jaceosidin, a natural flavone, promotes angiogenesis via activation of VEGFR2/FAK/PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathways in endothelial cells [J]. Exp Biol Med(Maywood), 2014, 239:1325-1334.
- 12 Hara K, Haranishi Y, Terada T, et al. Effects of intrathecal and intracerebroventricular administration of luteolin in a rat neuropathic pain model [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014, 125:78-84.
- 13 Woulfe D, Jiang H, Morgans A, et al. Defects in secretion, aggregation, and thrombus formation in platelets from mice lacking Akt2 [J]. J Clin Investig, 2004, 113(3):441-450.
- 14 Hulse RP. Role of VEGF-A in chronic pain [J]. Oncotarget, 2017, 8(7):10775.
- 15 Milsom CC, Joanne LY, Mackman N, et al. Tissue factor regulation by epidermal growth factor receptor and epithelial-to-mesenchymal transitions; effect on tumor initiation and angiogenesis [J]. Cancer Res, 2008, 68:10068-10076.
- 16 Liu YC, Berta T, Liu T, et al. Acute morphine induces matrix metalloproteinase-9 up-regulation in primary sensory neurons to mask opioid-induced analgesia in mice [J]. Mol Pain, 2012, 8:8156-8166.
- 17 Rivat C, Sebaihi S, Van Steenwinckel J, et al. Src family kinases involved in CXCL12-induced loss of acute morphine analgesia [J]. Brain Behav Immun, 2014, 38:38-52.
- 18 Munnix ICA, Strehl A, Kuijpers MJE, et al. The glycoprotein VI-phospholipase C γ 2 signaling pathway controls thrombus formation induced by collagen and tissue factor *in vitro* and *in vivo* [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25:2673-2678.