

川芎-丹参药对主要药理成分的网络药理学和指纹图谱研究

刘明月¹, 杨玉梅¹, 郑延泽²

(1. 内蒙古自治区锡林郭勒盟安神医院, 内蒙古 锡林浩特, 026000;
2. 内蒙古自治区锡林郭勒盟中心医院, 内蒙古 锡林浩特, 026000)

摘要: **目的** 基于网络药理学研究方法挖掘川芎-丹参药对的活性成分、靶点和对疾病的作用机制。**方法** 以川芎和丹参为关键词,在中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库中检索川芎和丹参的活性成分、靶点和对应疾病数据,构建多层次多靶点网络图,进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,探讨川芎-丹参药对的作用机制,通过高效液相色谱法(HPLC)指纹图谱检测川芎-丹参药对的活性成分。**结果** “药物-成分-靶点-疾病”网络中包括2种药物、15个成分、72个靶点、187种疾病。川芎-丹参药对的关键靶点包括醛糖还原酶(AKR1B1)、碳酸酐酶2(CA2)、碳酸酐酶1(CA1)、乙醛脱氢酶2(ALDH2)、前列腺素G/H合成酶1(PTGS1)、表皮生长因子受体(EGFR)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、基质金属蛋白酶2(MMP2)、去甲肾上腺素转运体(SLC6A2)和腺苷受体A1(ADORA1),涉及疼痛、心血管疾病、阿尔茨海默病、前列腺癌、脑损伤等多种疾病。GO富集分析共得到条目223条,包括生物过程165条、分子功能30条、细胞组成28条;KEGG富集分析共得到78条通路,包括癌症通路、神经活性配体-受体相互作用、PI3K-Akt信号通路、乙肝信号通路等。HPLC指纹图谱检测出谷甾醇、川芎素、丹参醇B、鼠尾草酚酮、木犀草素、川芎素这6个色谱峰。**结论** 川芎-丹参药对中,多个活性成分作用于多个靶点,对疼痛、心血管疾病、阿尔茨海默病、前列腺癌、脑损伤等具有治疗作用。

关键词: 川芎; 丹参; 网络药理学; 靶点; 活性成分; 信号通路

中图分类号: R 969; R 917 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)15-098-06 DOI: 10.7619/jcmp.20230668

Network pharmacology of main pharmacological components of Chuanxiong-Danshen drug pair and its fingerprints

LIU Mingyue¹, YANG Yumei¹, ZHENG Yanze²

(1. Anshen Hospital of Xilingol League of Inner Mongolia Autonomous Region, Xilinghot, Inner Mongolia, 026000; 2. Xilingol League Central Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Xilinhot, Inner Mongolia, 026000)

Abstract: **Objective** To explore the active ingredients, targets and the mechanism of action of Chuanxiong-Danshen drug pair based on the network pharmacological research method. **Methods** Taking Chuanxiong and Danshen as key words, their active ingredients, targets and corresponding disease data were retrieved from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database, and the multi-layer and multi-target network map was constructed to conduct Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis, so as to explore the mechanism of action of Chuanxiong-Danshen drug pair. Determination of active components of Chuanxiong-Danshen by high-performance liquid chromatography (HPLC) fingerprint. **Results** The “drug-composition-target-disease” network included 2 kinds of drugs, 15 ingredients, 72 targets, and 187 diseases. Key targets included aldo-keto reductase family 1 member B1 (AKR1B1), carbonic anhydrase 2 (CA2), carbonic anhydrase 1 (CA1), acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), prostaglandin G/H synthetase 1 (PTGS1), epidermal growth factor receptor (EGFR), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), matrix metalloproteinase 2 (MMP2), norepinephrine transporter (SLC6A2) and adenosine receptor A1 (ADORA1). It involved in pain, cardiovascular disease, Alzheimer’s disease, prostate

cancer and cerebral injury, etc. There were 223 GO enrichment items, including 165 biological processes, 30 molecular functions and 28 cell compositions. A total of 78 pathways were identified by KEGG enrichment analysis, including cancer pathway, neuroactive ligand-receptor interaction, PI3K-Akt signaling pathway, hepatitis B signaling pathway, etc. Six peaks of sitosterol, ligustrazine, tanshinol B, carnophenol one, luteolin and Perlolirine were detected by HPLC fingerprint.

Conclusion In Chuanxiong-Danshen drug pair, active ingredients act on multiple targets, and has a therapeutic effect on pain, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, prostate cancer, brain injury and other diseases.

Key words: Chuanxiong; Danshen; network pharmacology; targets; active ingredients; signal pathway

丹参具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦和凉血消痈功效,其主要活性成分为丹参酮、丹参酚酸类化合物和挥发油等^[1]。川芎活血行气,其主要活性成分包括阿魏酸、绿原酸、洋川芎内酯 I、阿魏酸松柏酯、迷迭香酸、洋川芎内酯 A、阿魏酸松柏酯、藁本内酯等。川芎-丹参药对可活血行气,其中丹参活血而不伤血,川芎辛温香燥,走而不守,上行头目,下入血海,两者配伍可使活血化瘀、行气止痛之功倍增,为典型的相须配伍^[2]。目前,参芎葡萄糖注射液、冠心宁注射液、冠心宁片等多种川芎-丹参配伍制剂已被用于临床疾病的治疗中。孙青^[3]利用高效液相色谱法(HPLC)检测川芎-丹参药对不同配比的有效成分含量,发现合煎液中各成分提取率显著高于单煎液提取率。张聪等^[4]利用中药方剂数据库计算川芎与其他中药配伍出现的频率,其中川芎-丹参药对居第 1 位。相关研究^[5]表明,川芎-丹参配伍可治疗心肌梗死、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化等疾病。近年来,基于网络药理学探讨中药复方作用机制的研究众多,中药复方的多层次多靶点网络可阐释药物的治病机理。本研究基于网络药理学研究方法分析川芎-丹参药对的活性成分、靶点和对疾病的作用机制,以期为临床合理使用川芎-丹参药对提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 成分和靶点的收集与筛选

在中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)中搜索川芎和丹参的活性成分和作用靶点。药物经肝脏进入体循环血液中的药量占口服剂量的百分比称为口服生物利用度(OB),是中药制剂研发过程中的关键药动力学指标。类药性(DL)指活性成分与已

知药物的相似性,是筛选药用成分的关键参数。通常 OB 值越高,活性成分的药用价值越高。中药药用成分筛选条件为 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ ^[6-7]。

1.2 疾病数据收集和靶点对应基因获取

依照“1.1”方法筛选靶点,检索 TC MSP 数据库中与其对应的疾病,通过 Uniprot 网站(<https://www.uniprot.org/>)的 UniprotKB 数据库获取靶点相应基因,以 Excel 格式导出,使用 VLOOKUP 函数将靶点与基因信息一一对应^[8]。

1.3 多层次多靶点网络的构建

使用 Cytoscape 3.9.1 软件将已收集的川芎和丹参的活性成分、靶点和疾病整合后,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络^[9]。构建的网络中,点和线的颜色、粗细均可赋值表示相应指标,如圆圈的大小和颜色表示药物-成分-靶点-疾病的连通性和权重高低。Degree 表示某一节点与其他节点连接边的数量。Cytoscape 网络分析常以 Degree 值高作为筛选参数,川芎-丹参药对的网络构建亦参考此方法,即筛选 Degree 值高的关键参数,构建川芎-丹参“药物-成分-靶点-疾病”网络,并探讨川芎-丹参药对的作用机制。

1.4 基因本体论(GO)和京都基因与基因组

百科全书(KEGG)通路富集分析

利用 GO 基因功能注释分析和 KEGG 通路富集分析方法分析川芎-丹参药对的作用机制。在 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)中导入整理好的靶点基因,选择与靶点基因名称对应的选项,点击“Homo Sapiens”,提交基因列表。数据处理后,导出生物过程、分子功能、细胞成分和 KEGG 通路数据,设定阈值 $P < 0.05$,绘图^[10-12]。

1.5 川芎-丹参药对指纹图谱研究

1.5.1 溶液制备:取 15 批药材(每批药材为丹参、川芎各 5 g),分别置于锥形瓶中,加 100 mL 水

浸泡 1 h 后,回流提取 2.5 h,抽滤后得丹参-川芎合煎液,加入 70% 乙醇稀释后得到供试品溶液。

1.5.2 混合对照品溶液制备:取谷甾醇、川芎嗪、丹参醇 B、鼠尾草酚酮、木犀草素、川芎嗪对照品,加 70% 乙醇制成混合对照品溶液。

1.5.3 色谱条件:使用 Agilent XDB C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈(A)-水(B),梯度洗脱(0~35 min、17%~28% A, 35~50 min、28%~75% A, 50~60 min、75%~

80% A),流速 1.0 mL/min,检测波长 280 nm,柱温 20 ℃,进样量 20 μL。

2 结 果

2.1 川芎-丹参药对的活性成分筛选

搜索 TCMSP 数据库发现川芎-丹参药对的活性成分 324 个(川芎 175 个,丹参 149 个),根据条件(OB≥30%, DL≥0.18)筛选后共得到 15 个主要活性成分,见表 1。

表 1 川芎-丹参药对中 15 个活性成分信息

编号	活性成分	分子式	生物利用度/%	类药性
CX-1	谷甾醇(sitosterol)	C ₂₉ H ₅₀ O	35.32	0.72
CX-2	杨梅黄酮(myricanone)	C ₂₁ H ₂₄ O ₅	45.60	0.51
CX-3	亚油酸乙酯(mandenol)	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	42.00	0.45
CX-4	川芎萜内(wallichilide)	C ₂₅ H ₃₂ O ₅	48.21	0.26
CX-5	洋川芎醌(senkyunone)	C ₂₂ H ₃₀ O ₂	56.37	0.53
CX-6	川芎嗪(perlolyrine)	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	35.15	0.56
CX-7	叶酸(FA)	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆	66.92	0.62
CX-8	川芎嗪(tetramethylpyrazine)	C ₈ H ₁₂ N ₂	30.03	0.33
DS-1	异欧前胡素(Isoimperatorin)	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	54.27	0.36
DS-2	丹参醇 B(Danshenol B)	C ₂₂ H ₂₆ O ₄	68.32	0.64
DS-3	二氢丹参酮 I(Dihydrotanshinone I)	C ₁₈ H ₁₂ O ₃	48.32	0.32
DS-4	丹酚酸 G(S 川芎嗪 alvianolic acid g)	C ₂₆ H ₂₂ O ₁₀	45.37	0.55
DS-5	鼠尾草酚酮(Salviolone)	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	39.62	0.57
DS-6	紫丹参素 C(Przewaquinone C)	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	37.61	0.73
DS-7	木犀草素(Luteolin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	43.82	0.52

2.2 多层次多靶点网络的构建与分析

川芎-丹参药对的“药物-成分-靶点-疾病”网络图含有 259 个节点(2 种药物, 15 个成分, 72 个靶点, 187 种疾病)和 453 条边线。以 Degree≥10 为条件筛选关键活性成分和靶点,以 Degree≥5 为条件筛选疾病。筛选结果显示, Degree≥10 的活性成分有谷甾醇(编号 CX-1)、丹参醇 B(编号 DS-2)、川芎嗪(编号 CX-8)、木犀草素(编号 DS-7)、鼠尾草酚酮(编号 DS-5),其 Degree 值分别为 43、36、32、29、22,说明这 5 个活性成分是构建网络中关键活性成分,在川芎-丹参药对的药理作用中具有功效; Degree≥10 的靶标蛋白有 10 个,包括醛糖还原酶(AKR1B1)、碳酸酐酶 2(CA2)、碳酸酐酶 1(CA1)、乙醛脱氢酶 2(ALDH2)、前列腺素 G/H 合成酶 1(PTGS1)、表皮生长因子受体(EGFR)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、基质金属蛋白酶 2(MMP2)、去甲肾上腺素转运体(SLC6A2)和腺苷受体 A1(ADORA1),以上靶标蛋白中 Degree 最高的为 AKR1B1,表明川芎-丹参药对可以调节其表达,对机体产生作用; Degree≥5 的疾病有 8 种,包括疼痛、心血管疾病、阿尔茨海默病、前列腺癌、脑损

伤、炎症、焦虑症、精神分裂症,其中 Degree 最高的为心血管疾病,这与川芎-丹参药对主要治疗心血管疾病相吻合。见表 2。

表 2 “药物-成分-靶点-疾病”网络节点及参数

类型	名称	Degree	中介中心度
活性成分	谷甾醇	43	0.332 8
活性成分	丹参醇 B	36	0.193 8
活性成分	川芎嗪	32	0.300 2
活性成分	木犀草素	29	0.037 2
活性成分	鼠尾草酚酮	22	0.097 4
靶点	醛糖还原酶	38	0.251 3
靶点	碳酸酐酶 2	34	0.097 3
靶点	碳酸酐酶 1	31	0.076 2
靶点	乙醛脱氢酶 2	25	0.076 2
靶点	前列腺素 G/H 合成酶 1	24	0.073 2
靶点	表皮生长因子受体	20	0.058 2
靶点	基质金属蛋白酶 9	19	0.063 2
靶点	基质金属蛋白酶 2	14	0.054 4
靶点	去甲肾上腺素转运体	13	0.033 9
靶点	腺苷受体 A1	12	0.046 8
疾病	疼痛	8	0.022 4
疾病	心血管疾病	6	0.032 5
疾病	阿尔茨海默病	7	0.020 3
疾病	前列腺癌	7	0.004 4
疾病	脑损伤	5	0.007 3
疾病	炎症	5	0.011 6
疾病	焦虑症	5	0.008 7
疾病	精神分裂症	5	0.003 2

2.3 GO 富集分析结果

利用 DAVID 6.8 数据库,以 $P < 0.05$ 且人类物种为条件进行 GO 功能富集分析。GO 富集分析共得到条目 223 条:生物过程 165 条,包括对药物的反应、增殖过程的正调控、转录的正调控和 DNA 模板化、Erk1 和 Erk2 级联的正调控、缺氧反应、对尼古丁的反应、一氧化氮生物合成过程的正调控、蛋白酶激活的正调控、平滑肌细胞增殖的正调控、对氨基酸的反应、缺乏配体的外源性凋亡信号通路、对肌肉拉伸的反应

应等;分子功能 30 条,包括序列特异性 DNA 结合、转录调节区 DNA 结合、药物结合、蛋白酶结合和细胞因子活性等;细胞组成 28 条,包括质膜、含胶原的细胞外基质、质膜组成部分、膜区、细胞表面等。GO 富集分析的主要结果见图 1、表 3。

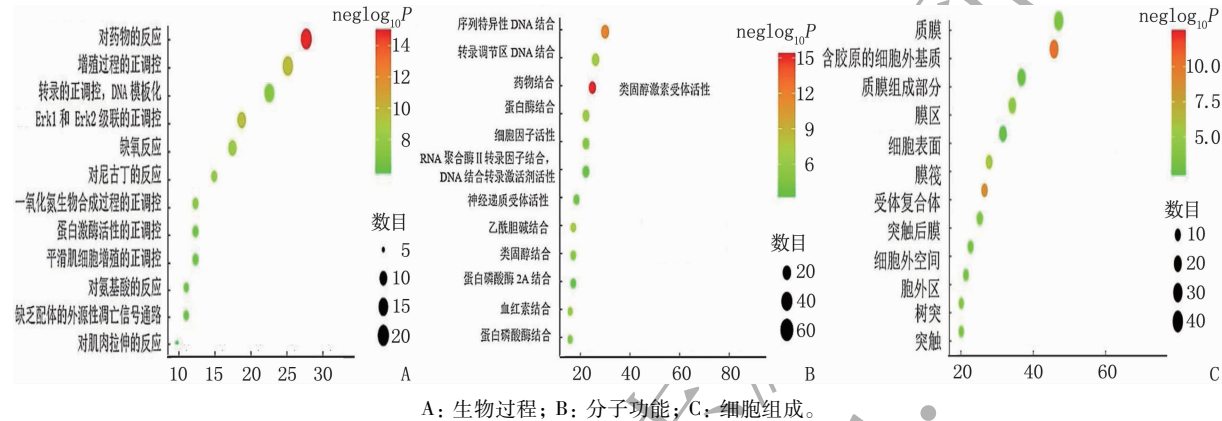


图 1 GO 富集分析结果(各类型前 12 条条目)

表 3 川芎-当归药对相应基因 GO 富集分析结果(各类型前 5 条条目)

GO 生物学过程注释	类型	基因
对药物的反应	生物过程	JUN, HSP90AA1, TGFB1, MAOB, HTR2A, PTG2, SLC6A2, ADRA1A
增殖过程的正调控	生物过程	NCOA1, CASP9, F7, TGFB1, CASP8, CASP3, PTG92, ESRJ, SLC6A4
转录的正调控, DNA 模板化	生物过程	ADRB1, ADRB2, ADRA1B, ADRA1A, ADRA2B, ADRA2A
Erk1 和 Erk2 级联的正调控	生物过程	CHRM2, CHRM3, CHRMJ, CHRNA2, CHRNA7, CHRM4
缺氧反应	生物过程	CHRNA7, MAPK14, NR3C1, ESRJ, ADRA1A, ESR2, ADRA2A, NR3C2, AR, PLA2, PGR, PPARG
质膜	细胞组成	GABRB3, CHRM2, CHRM3, GIK3B, CHRMJ, CHRNA2, CHRM4, CHRNA7
含胶原的细胞外基质	细胞组成	GABRB3, CHRM2, CHRM3, GIK3B, CHRMJ, CHRNA2, CHRM4, CHRNA7
质膜组成部分	细胞组成	ADRB1, ADRB2, HTR2A, OPRM1, ADRA1B, SLC6A2, ADRA1A, ADRA2B, SLC6A3, ADRA2A, SLC6A4, KDR, DRD1
膜区	细胞组成	NCOA1, HSP90AA1, CASP8, MAP2, OPRM1, PTG-92, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4
细胞表面	细胞组成	GABRB3, CHRM2, GABRA2, GABRA1, CHRM3, CHRMJ, GABRAS, CHRM4
序列特异性 DNA 结合	分子功能	AR, RXRA, PGR, PPARG, NR3C1, ESRJ, ESR2, NR3C2
转录调节区 DNA 结合	分子功能	NCOA1, JUN, TGFB1, PRKCA, PTG 92, MAPK14, ESRJ, ESR2, AR, RXRA, PGR, PPARG, SCNSA
药物结合	分子功能	CHRM2, GABRA1, CHRM3, CHRMJ, CHRNA2, PPARG, HTR2A, SLC6A3
蛋白酶结合	分子功能	AR, PGR, NR3C1, ESRJ, ESR2, NR3C2
细胞因子活性	分子功能	GABRB3, GABRA2, GABRA1, CHRNA2, GABRA5, CHRNA7

2.4 KEGG 通路富集分析结果

利用 DAVID 6.8 数据库进行 KEGG 通路富集分析,共得到 78 条信号通路,包括癌症通路、神经活性配体-受体相互作用、PI3K-Akt 信号通路、乙肝信号通路、癌症中的蛋白多糖等。KEGG 通路富集分析的主要结果见图 2、表 4。

2.5 川芎-丹参药对指纹图谱的建立

分别取 15 批川芎-丹参饮片(S1 ~ S15),制备供试品溶液并分别进样,记录色谱图,导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012 版)中,设置时间窗宽度为 0.3,采用中位数法,进行色谱峰匹配,生成对照图谱,共标定 11 个共有峰,得到川芎-丹参药对指纹图谱,见图 3。与混合对照品溶液色谱图相比,色谱图标定谷甾醇、川芎嗪、丹参醇 B、鼠尾草酚酮、木犀草素、川芎哌这 6 个色谱

峰,见图 4。15 批川芎-丹参药对指纹图谱相似度分别为 0.999、0.998、1.000、1.000、1.000、0.999、0.999、0.998、0.999、1.000、0.999、1.000、0.997、0.999、1.000,提示 15 批饮片均质量稳定。

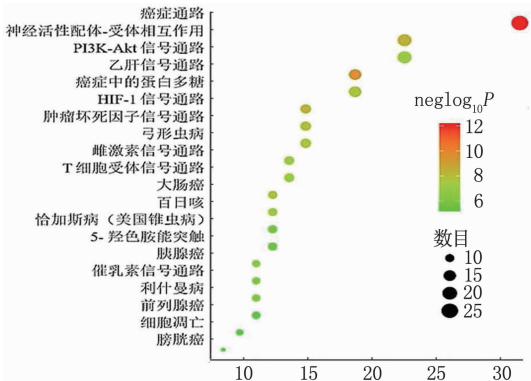


图 2 KEGG 富集结果(前 20 条通路)

表 4 川芎-当归药对相应基因 KEGG 富集分析结果(前 16 条通路)

KEGG 通路	错误发现率	基因
癌症的通路	1.99×10^{-11}	GABRB3, CHRM2, GABRA2, CHRM3, GABRAJ, CHRMJ, CHRNA2, GA
神经活性配体-受体相互作用	2.13×10^{-9}	CHRM2, CHRM3, CHRMI, NOS2, NOS3, CHRNA7, F2R, PRKCA, ADRB1
PI3K-Akt 信号通路	2.51×10^{-7}	GSK3B, JUN, HSP90, TGFB1, NOS2, F2R, PRKCA, PTGS2, PIK3CG
乙肝信号通路	1.37×10^{-5}	GABRB3, MAOB, MAOA, CSP3, PRKCA, HFI2A, PRKACA, PIJCS2
癌症中的蛋白多糖	1.37×10^{-3}	CASP9, CCNA2, JUN, CjGFB1, CSP8, CASP3, CDK2, BCL2, BAX, PRKCA, PIK3CG
HIF-1 信号通路	2.31×10^{-5}	CASP9, GSK3B, JUN, CjGFB1, CASP3, BCL2, BAX, PIK3CG
肿瘤坏死因子信号通路	2.31×10^{-6}	GABRA2, GABRA1, GABRA3, PDE3A, PRKCA, DRD1, OPRM1, PRKACA
弓形虫病	2.69×10^{-5}	JUN, MAOB, MAOA, CALM3, PRKCA, DRD1, PRKCA1, SLC6A1
雌激素信号通路	2.79×10^{-9}	HSP90JUN, NOS3, CALM3, OPRM1, PRKACA, ESR1, ESR2, PIK3CG
T 细胞受体信号通路	3.83×10^{-4}	BCL2, CALM3, ADRBJ, PRKCA, ADRB2, SCNSA, ADRAJB, MAPK14, PRKACA, ADRAJA
大肠癌	6.61×10^{-7}	CHRM2, CHRM3, CHRM1, CHRNA7, CHRM4, BCL2, PRKCA, PRKACA, PIK3CG
百日咳	7.89×10^{-6}	NCOA1, CALW9, NCOA2, GSKJB, RXRA, PRKCA, PRKACA, ESR1, PIKJCG
恰加斯病	8.91×10^{-7}	CHRM2, JUN, CHRMJ, F2R, PDE3A, CALM3, ADRB1, DRD1, ADRB2, PRKACA, PIK3CG
5-羟色胺能突触	9.20×10^{-8}	CHRM3, CALM3, ADRB1, PRKCA, ADRB2, ADRB3, PRKACA, ADRA1A
胰腺癌	1.27×10^{-7}	CASP9, NOS3, KDR, PRKCA, MAPK14, PTGS2, PIK3CG
催乳素信号通路	1.30×10^{-4}	GSK3B, MAOB, MAOA, CALM3, PRKCA, DRD1, MAPK14, PRKACA, SLC6A3

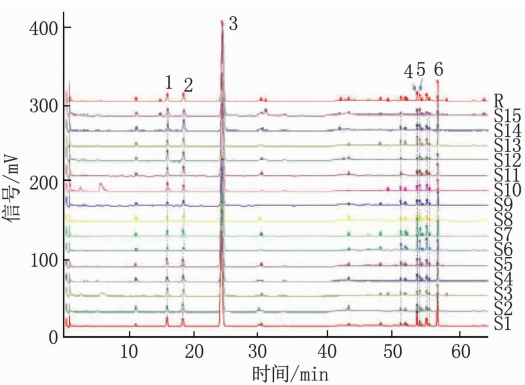


图 3 15 批川芎-丹参样品的 HPLC 指纹图谱

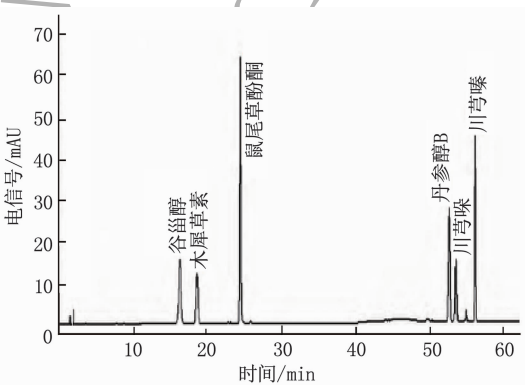


图 4 混合对照品溶液的色谱图

3 讨论

本研究基于网络药理学研究方法,通过 TCMSPP 和 DAVID 6.8 数据库分析川芎-丹参药对的活性成分、靶标蛋白和疾病,并对靶点基因进行 GO 和 KEGG 富集分析,发现川芎-丹参药对有 72 个靶点,2 种药物的 15 种活性成分参与调节靶标基因的生物学过程、细胞功能和分子组成,从而达到治疗相关疾病的药理作用。

“药物-成分-靶点-疾病”网络图中,川芎和丹参中 Degree 值排名前 2 位的活性成分分别为谷甾醇和丹参醇 B, HPLC 指纹图谱检测表明谷甾醇和丹参醇 B 为川芎和丹参中的活性成分。裴浩等^[13]发现,谷甾醇可以抑制口腔鳞状细胞癌增殖。陈颖^[14]通过微量稀释法发现丹参醇 B 具有抗菌抑菌作用,与头孢噻肟联用抑菌效果可提高 6 倍。本研究发现,靶标蛋白 AKR1B1、CA2、CA1、ALDH2、PTGS1、EGFR、MMP9、MMP2、SLC6A2 和 ADORA1 的 Degree 值高于 10,说明以上靶标蛋白作为关键靶点参与调控疾病信号通路。疼痛等疾

病的靶点 AKR1B1、CA2 与细胞凋亡和心肌纤维化等信号转录因子相关度较高,说明这 2 个靶标蛋白参与川芎-丹参治疗疾病的免疫反应过程。王倩婷等^[15]研究了 AKR1B1 对乳腺癌患者 MCF-7 细胞的调节机制,发现 AKR1B1 能有效抑制细胞凋亡现象。

GO 富集分析和 KEGG 富集分析结果表明,大部分靶标蛋白富集在增殖过程的正调控、Erk1 和 Erk2 级联的正调控生物学过程, Erk1 和 Erk2 为细胞外信号调节激酶的成员,参与调控细胞分化和细胞凋亡过程,可促进细胞增殖,在多种肿瘤中异常表达^[16-17],推测抗癌可能是川芎-丹参药对的重要药理作用之一。

综上所述,川芎-丹参药对治疗疼痛、炎症、癌症等多种疾病与 AKR1B1、CA2、CA1、ALDH2 等靶点有关,也与癌症信号通路、PI3K-Akt 信号通路和神经活性配体-受体相互作用信号通路等有关,故推测川芎-丹参药对中的活性成分通过参与调控关键通路中的关键靶标基因表达而达到治疗疾病的目的。本研究基于网络药理学方法挖掘川芎-

丹参药对的“药物-成分-靶点-疾病”网络关系,进行 GO 和 KEGG 通路富集分析,有助于从基因和细胞组成层面揭示川芎-丹参药对治疗疾病的机制,进而为临床应用川芎-丹参复方提供借鉴。

参考文献

[1] 马晓晶, 杨健, 马桂荣, 等. 中药丹参的现代化研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5131-5139.

[2] 王钰莹, 王川, 胡锐, 等. 基于网络药理学和体外实验探讨丹参-川芎药对治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 67-73.

[3] 孙青. 不同配伍对比对丹参-川芎药对中 10 个有效成分含量的影响[J]. 中国药师, 2022, 25(1): 154-158.

[4] 张聪, 张雷. 基于中医传承辅助平台分析含丹参-川芎药对方剂的组方规律[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(19): 96-100.

[5] 王春柳. 基于“心病及肾”研究慢性心力衰竭与肾纤维化的相关性及其丹参-川芎注射液的干预作用[D]. 西安: 西北大学, 2022.

[6] LI X, WEI S Z, NIU S Q, et al. Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential mechanism of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis[J]. Comput Biol Med, 2022, 144: 105389.

[7] JIN Y D, XIE Z R, LI S S, et al. Combined lipidomics and network pharmacology study of protective effects of *Salvia miltiorrhiza* against blood stasis syndrome[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5526778.

[8] ZHOU W A, ZHANG H, WANG X, et al. Network pharmacology to unveil the mechanism of Muluodan in the treatment of chronic atrophic gastritis [J]. Phytomedicine, 2022, 95:

153837.

[9] 杨娟, 郭丽娜, 王单单, 等. 基于网络药理学研究三草降压汤抗糖尿病合并高血压的分子机制[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 433-437, 638.

[10] 尉雅洁, 刘明飞, 孙成宏, 等. 基于网络药理学和动物实验探究荆防颗粒对高尿酸血症的治疗作用及机制[J]. 中草药, 2023, 54(3): 808-816.

[11] 庞枫韬, 李克嵩, 张依, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨路氏润燥汤治疗干燥综合征的分子机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(9): 3406-3418.

[12] 王云, 李琬, 彭蕴茹, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术结合网络药理学探讨中风热痰方治疗缺血性脑卒中的作用机制[J]. 中药材, 2022, 45(12): 2904-2910.

[13] 裴浩, 李海朋, 黄莹莹, 等. β -谷甾醇诱导口腔鳞状细胞癌 SCC9 细胞凋亡及机制研究[J]. 口腔医学研究, 2019, 35(1): 42-45.

[14] 陈颖. 丹参醇提物的抗菌作用研究[J]. 陕西农业科学, 2021, 67(10): 35-40.

[15] 王倩婷, 江砚, 徐良辉, 等. 松果菊苷通过调节 AKR1B10/ERK 信号传导抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的恶性进程[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(3): 744-751.

[16] 吴媛媛, 高元标, 洗笃标, 等. 比索洛尔预处理通过调控 ERK1/2 途径抑制缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡和纤维化[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2430-2436.

[17] LEI M, CHEN N N, XU Y S, et al. *Lithocarpus polystachyus* (Sweet Tea) water extract promotes human hepatocytes HL7702 proliferation through activation of HGF/AKT/ERK signaling pathway[J]. Chin Herb Med, 2022, 14(4): 576-582.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋)

(上接第 97 面)

[9] ARNONE A, NASINI G, MERLINI L, et al. ChemInform abstract: secondary mould metabolites. part 16. stemphyloxins, new reduced perylenequinone metabolites from *Stemphylium botryosum* var. *lactuorum* [J]. Chemischer Informationsdienst, 1986, 17(26): 525-530.

[10] STACK M E, MAZZOLA E P, PAGE S W, et al. Mutagenic perylenequinone metabolites of *Alternaria alternata*: altertoxins I, II, and III [J]. J Nat Prod, 1986, 49(5): 866-871.

[11] BASHYAL B P, WELLENSIEK B P, RAMAKRISHNAN R, et al. Alttoxins with potent anti-HIV activity from *Alternaria tenuissima* QUE1Se, a fungal endophyte of *Quercus emoryi* [J]. Bioorg Med Chem, 2014, 22(21): 6112-6116.

[12] 刘佳, 田淑娟, 仇宏伟, 等. 1 株野生海带内生真菌 W-1 的分离鉴定和发酵条件优化[J]. 青岛农业大学学报: 自然科学版, 2018, 35(2): 131-137.

[13] 王莎莎. 无花果内生菌 QDEF-2 的次生代谢产物研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2021.

[14] 薛亚伟, 孙丽, 韩旭, 等. 牡蛎共生菌 *Talaromyces* sp. ML-3 发酵液的化学成分研究[J]. 江苏农业科学, 2023, 51(6): 144-151.

[15] 万丹. 特境微生物天然产物抗肿瘤活性筛选及其作用机制研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2018.

[16] WANG X Z, LUO X H, XIAO J, et al. Pyrone derivatives from the endophytic fungus *Alternaria tenuissima* SP-07 of Chinese herbal medicine *Salvia przewalskii* [J]. Fitoterapia,

2014, 99: 184-190.

[17] 王献, 覃晓夏, 刘吉开. 白芨内生菌 *Ilyonectria robusta* 的化学成分研究[J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2022, 41(2): 169-173.

[18] LOU J F, FU L Y, PENG Y L, et al. Metabolites from *Alternaria* fungi and their bioactivities [J]. Molecules, 2013, 18(5): 5891-5935.

[19] ZHAO S Q, LI J, LIU J P, et al. Secondary metabolites of *Alternaria*: a comprehensive review of chemical diversity and pharmacological properties [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1085666.

[20] HU J Y, SARRAMI F, LI H, et al. Heterologous biosynthesis of elsinochrome A sheds light on the formation of the photosensitive perylenequinone system [J]. Chem Sci, 2019, 10(5): 1457-1465.

[21] TAO J Y, BAI X L, ZENG M Y, et al. Whole-genome sequence analysis of an endophytic fungus *Alternaria* sp. SPS-2 and its biosynthetic potential of bioactive secondary metabolites [J]. Microorganisms, 2022, 10(9): 1789.

[22] SCHERLACH K, HERTWECK C. Triggering cryptic natural product biosynthesis in microorganisms [J]. Org Biomol Chem, 2009, 7(9): 1753-1760.

[23] KANG H H, ZHANG H B, ZHONG M J, et al. Potential antiviral xanthenes from a coastal saline soil fungus *Aspergillus iizukae* [J]. Mar Drugs, 2018, 16(11): 449.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋)