基于网络药理学和分子对接探讨丹参治疗术后腹腔粘连的作用机制Δ

刘文钦[1*]，吴馥凌[2]，王　龙[2]，杨　琴[2]，吴江杰[2]，侯连兵[2]，唐　斓[3]，侯楚祺[2#]（1.南方医科大学附属佛山市妇幼保健院科教科，广东 佛山　528000；2.南方医科大学南方医院药学部，广州　510515；3.南方医科大学药学院，广州　510515）

中图分类号　R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2021）24-2987-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.08

摘　要　目的：探讨丹参治疗术后腹腔粘连（PAA）的潜在作用机制。方法：利用中药系统药理学分析平台（TCMSP）、Swiss-ADME、Perl、UniProt等数据库检索丹参活性成分及其靶点基因，利用GeneCards、在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM）、PubMed数据库检索与PAA相关的靶点基因。利用生物信息学在线数据库作图工具绘制维恩（Venn）图，筛选活性成分-PAA的交叉靶点。利用STRING平台构建活性成分-PAA相关靶点网络、交叉靶点的蛋白互作（PPI）网络等，并筛选枢纽基因。借助R3.6.1软件进行基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。以枢纽基因编码蛋白为受体、活性成分丹参酮ⅡA为配体，采用AutoDock 1.5.6工具进行分子对接。结果：共得到38种高胃肠道吸收的丹参活性成分及其相应的72个靶点基因，以及755个与PAA相关的靶点基因。Venn图结果显示，丹参活性成分与PAA共有33个交叉靶点。丹参酮ⅡA、二氢丹参内酯等成分可能是活性成分-PAA相关靶点网络的重要节点，*FOS*、*APP*、*ACHE*、*CASP3*、*PTGS2*可能是交叉靶点PPI网络的枢纽基因。GO富集结果表明，交叉靶点主要富集于肾上腺素受体活性、儿茶酚胺结合、G蛋白偶联胺受体活性等；KEGG通路富集分析表明，交叉靶点主要富集于神经活性配体-受体相互作用、环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶、内分泌抵抗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂抵抗和钙信号通路等。分子对接分析表明，丹参酮ⅡA可与原癌基因蛋白c-Fos、淀粉样前体蛋白、乙酰胆碱酯酶、胱天蛋白酶3和前列腺素G/H合酶2上VAL-580等多个氨基酸残基形成氢键。结论：丹参活性成分可能通过直接或间接作用于神经活性配体-受体相互作用、环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶、内分泌抵抗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂抵抗和钙信号通路等途径来发挥治疗PAA的作用。

关键词　术后腹腔粘连；丹参；网络药理学；分子对接

Investigation on the Mechanism of *Salvia miltiorrhiza* in the Treatment of Postoperative Abdominal Adhesion Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

LIU Wenqin[1], WU Fuling[2], WANG Long[2], YANG Qin[2], WU Jiangjie[2], HOU Lianbing[2], TANG Lan[3], HOU Chuqi[2]（1. Dept. of Scientific Research and Educational Management, the Affiliated Foshan Maternity & Child Healthcare Hospital of Southern Medical University, Guangdong Foshan 528000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To investigate the potential mechanism of *Salvia miltiorrhiza* in the treatment of postoperative abdominal adhesion (PAA). METHODS: Active components and target genes of *S. miltiorrhiza* were retrieved from TCMSP database, SwissADME database, Perl database, UniProt database and other databases. GeneCards, OMIM and PubMed database were used to retrieve target genes related to PAA. Venn diagram was drawn by using mapping tool of bioinformatic online database so as to screen the intersecting targets of active component-PAA. STRING platform was adopted to establish target network related to active component-PAA and protein-protein interaction (PPI) network of intersecting targets, etc., and to screen hub genes. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment were carried out by using R3.6.1 software. Using the protein encoded by hub gene as receptor and tanshinone ⅡA as ligand, the molecular docking was carried out with AutoDock 1.5.6 tool. RESULTS: A total of 38 active components of *S. miltiorrhiza* with high gastrointestinal absorption and their corresponding 72 targets, 755 PAA-related target genes were identified. Results of Venn diagram showed that there were 33 intersecting targets of active components of *S. miltiorrhiza* with PAA. Tanshinone ⅡA, dihydrotanshinolac-

Δ 基金项目：国家自然科学基金资助项目（No.82104505）；中国博士后科学基金面上资助项目（No.2020M682818）；广东省基础与应用基础研究基金项目（No.2020A1515110371，No.2020A1515110324）；中国医药教育协会2020重大科学攻关问题和医药技术难题科研课题（No.2020KTE003）

＊博士。研究方向：中药治疗术后腹腔粘连疾病。E-mail：liuwenqin1112@163.com

＃通信作者：博士。研究方向：术后腹腔粘连疾病。E-mail：houchuqi90@163.com

tone and other components may be important nodes of the target network related to active component-PAA. *FOS*, *APP*, *ACHE*, *CASP*3 and *PTGS*2 may be the hub genes in PPI network of intersecting targets. Results of GO enrichment showed that the intersecting targets were mainly concentrated in adrenergic receptor activity, catecholamine binding, G protein-coupled amine receptor activity and so on; KEGG pathway enrichment analysis showed that the intersecting targets were mainly enriched in neuroactive ligand-receptor interaction, cGMP-PKG signaling pathway, endocrine resistance, EGFR-tyrosine kinase inhibitor resistance and calcium signaling pathway.Molecular docking analysis showed that tanshinone ⅡA could form hydrogen bonds with many amino acid residues such as VAL-580 of proto oncogenes c-Fos, amyloid precursor protein, acetylcholinesterase, caspase 3 and prostaglandin G/H synthase 2. CONCLUSIONS: The active components of *S. miltiorrhiza* play a role in the treatment of PAA by directly or indirectly acting on neuroactive ligand-receptor interaction, cGMP-PKG signaling pathway, endocrine resistance, EGFR-tyrosine kinase inhibitor resistance resistance and calcium signaling pathway.
KEYWORDS Postoperative abdominal adhesion; *Salvia miltiorrhiza*; Network pharmacology; Molecular docking

术后腹腔粘连（PAA）是腹部手术后的常见并发症，临床表现为腹腔内脏器之间或脏器与腹壁之间的异常病理性连接，可导致小肠梗阻、女性不孕、慢性腹腔疼痛等，给患者带来沉重的经济和精神负担[1]。既往研究表明，PAA的形成与炎症反应、免疫反应、纤维蛋白溶解、胶原降解、氧化应激等过程密切相关[2-5]。

丹参*Salvia miltiorrhiza* Beg.是我国著名的传统中药材，临床应用已有数千年的历史，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性[6]。研究发现，含有丹参的中药复方如丹红注射液、常通口服液等对PAA均有良好的治疗效果[7-8]。然而，丹参治疗PAA的具体作用机制目前尚不明确。中药常通过多靶点协同发挥治疗作用，使得其作用机制研究的开展较为困难。网络药理学主要研究药物与疾病之间的生物网络，其能识别、预测中药活性成分与疾病靶点基因之间可能的结合位点，而分子对接技术则有助于进一步研究活性成分与靶点的对接方式[9]。基于此，本研究拟从网络药理学和分子对接两方面探讨丹参治疗PAA的潜在作用机制，为相关基础和临床研究提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 丹参活性成分的筛选

利用中药系统药理学分析平台数据库（TCMSP，http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php）收集并选择口服生物利用度（OB）≥30%、类药性指数（DL）≥0.18、Caco-2细胞渗透性≥0.4的丹参活性成分[10-12]。其中，OB是口服药物的重要药动学指标，代表活性成分经口服后进入体循环并产生理化效应的能力；DL是判断活性成分相似性的指标，通过与已知药物进行比较来确定某种活性成分是否具有治疗作用；Caco-2细胞渗透性是一种基于化学结构和理化特性的“金标准”渗透性筛选试验方法的重要指标。然后，利用SwissADME数据库（http://www.swissadme.ch/index.php）检索并选择具有高胃肠道吸收的候选活性成分作为后续分析的活性成分[13-15]。

1.2 丹参活性成分靶点基因的筛选

利用TCMSP数据库获得丹参活性成分的靶点蛋白，然后利用Perl数据库（http://www.perl.org/）和UniProt数据库（http://www.uniprot.org/uploadlists/）获取靶点蛋白对应的基因，去重后即得到丹参活性成分的靶点基因。

1.3 PAA相关靶点基因的筛选

利用GeneCards数据库（http://www.genecards.org/）、在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM，http://omim.org/）和PubMed数据库（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/）等3个数据库，以“postoperative abdominal adhesion”或“PAA”“abdominal adhesion，postoperative”“postoperative peritoneal adhesion”“PAA”或“peritoneal adhesion，postoperative”为关键词，检索与PAA相关的靶点基因。

1.4 成分-疾病交叉靶点的筛选

利用生物信息学在线数据库作图工具（http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/）获得维恩（Venn）图，筛选出丹参活性成分靶点基因与PAA相关靶点基因的交叉靶点。

1.5 网络构建与分析

将“1.4”项下所得靶点导入STRING平台（https://string-db.org）构建蛋白互作（PPI）网络。采用Cytoscape 3.7.1软件构建可视化网络，包括活性成分预测靶点网络、PAA相关靶点网络、活性成分-PAA相关靶点网络和交叉靶点的PPI网络。在网络中，节点（degree）用于表示成分或靶点蛋白，边（edge）用于表示成分、疾病和靶点蛋白之间的关系。利用Cytoscape 3.7.1的CytoHubba插件来探索网络中的重要节点[12]。为考察靶点基因与其邻近靶点基因之间的关系以及基因与整个网络的关系，本研究采用接近中心性（closeness centrality）、度中心性（degree centrality）和最大邻居组件（maximum neighborhood component）3个指标对丹参治疗PAA的枢纽基因进行分析[16-17]。

1.6 GO和KEGG通路富集分析

使用带有生物导体包的R3.6.1软件对交叉靶点基因进行基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析（$P<0.05$）及可视化展示。

1.7 分子对接分析

利用药物分子靶点ZINC数据库（http://zinc.docking.org/）获得丹参活性成分的三维（3D）结构，利用蛋白质结构PDB数据库（https://www.rcsb.org/）获得交叉靶点的3D结构。根据以下条件进行筛选：（1）该生物体来自人类（homo sapiens）；（2）通过X射线衍射得到蛋白质结构；（3）蛋白质的晶体分辨率小于3 Å（1 Å=10^{-10} m）。通过AutoDock 1.5.6分子对接工具对选择出的活性成分和靶点蛋白进行加氢、加电荷处理，然后计算结合能[18]，通过AutoDock 1.5.6工具的Autogrid 4插件设置网格框坐标，将蛋白设置为刚性、配体设置为柔性，然后在AutoDock 1.5.6分子对接工具中进行对接，并采用PyMol 2.3.2软件可视化展示分子对接结果。

2 结果

2.1 丹参活性成分的筛选结果

利用TCMSP数据库，在设定的过滤条件下，从202种丹参成分中筛选出41种活性成分。经过SwissADME数据库筛选后，获得38种高胃肠道吸收的丹参活性成分用于后续分析，详见表1。

2.2 丹参活性成分靶点基因的筛选结果

将“2.1”项下所得38种高胃肠道吸收的丹参活性成分导入TCMSP数据库中，结合Perl数据库和UniProt数据库，共获取到丹参活性成分的靶点基因72个。

2.3 PAA相关靶点基因的筛选结果

经过筛选后，从GeneCards数据库中获得502个PAA相关靶点基因，从OMIM数据库中获得550个PAA相关靶点基因，从PubMed数据库中获得104个PAA相关靶点基因。根据3个在线数据库的综合信息，去除重复靶点基因后，共得到755个与PAA相关的靶点基因。

2.4 成分-疾病交叉靶点的筛选结果

在获得PAA相关靶点基因和丹参活性成分靶点基因后，绘制Venn图（图1），共筛选出33个交叉靶点，包括原癌基因蛋白c-Fos（FOS）、淀粉样前体蛋白（APP）、乙酰胆碱酯酶（ACHE）、胱天蛋白酶3（CASP3）和前列腺素G/H合酶2（PTGS2）等。

2.5 网络构建与分析结果

活性成分预测靶点网络显示，单个靶点可以由多种活性成分共同调节以触发生物效应（图2），如丹参酮ⅡA受FOS、APP、CASP3、ACHE、PTGS2等的调节。

PAA相关靶点网络结果显示，PAA受755个靶点基因的调控（图3）。

活性成分-PAA相关靶点网络结果显示，丹参酮ⅡA、二氢丹参内酯均有15条边，4-亚甲基米酮有14条边，鼠尾草酚酮有13条边，2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮有12条边，丹参新醌D、异隐丹参酮及新隐丹参酮Ⅱ有11条边（图4）。边数越多，说明与该活性成分相互作用的PAA靶点越多，故丹参酮ⅡA、二氢丹参内酯可能是该网络中的重要节点。

表1 38种高胃肠道吸收的丹参活性成分的汇总信息

Tab 1 A list of 38 kinds of active components of *S. miltiorrhiza* with high gastrointestinal absorption

序号	TCMSP编号	活性成分（英文名称）	OB,%	DL	Caco-2细胞渗透性	胃肠道吸收度
1	MOL002222	柳杉酚（sugiol）	36.11	0.28	1.14	高
2	MOL002651	去氢丹参酮ⅡA（dehydrotanshinone ⅡA）	43.76	0.40	1.02	高
3	MOL007041	2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮（2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione）	40.86	0.23	1.23	高
4	MOL007045	3α-羟基丹参酮ⅡA（3α-hydroxytanshinone ⅡA）	44.93	0.44	0.53	高
5	MOL007049	4-亚甲基米酮（4-methylenemiltirone）	34.35	0.23	1.25	高
6	MOL007061	次甲丹参醌（methylenetanshinquinone）	37.07	0.36	1.03	高
7	MOL007069	紫丹参素C（przewaquinone C）	55.74	0.40	0.42	高
8	MOL007077	香紫苏醇（sclareol）	43.67	0.21	0.84	高
9	MOL007081	丹参醇B（danshenol B）	57.95	0.56	0.53	高
10	MOL007085	沙维酮（salvilenone）	30.38	0.38	1.46	高
11	MOL007088	隐丹参酮（cryptotanshinone）	52.34	0.40	0.95	高
12	MOL007094	丹参螺旋酮内酯（danshenspiroketallactone）	50.43	0.31	0.88	高
13	MOL007098	脱氧基新隐丹参酮（deoxyneocryptotanshinone）	49.40	0.29	0.85	高
14	MOL007105	表丹参螺缩酮内酯（epidanshenspiroketallactone）	68.27	0.31	0.90	高
15	MOL007107	C09092	36.07	0.25	1.63	高
16	MOL007111	异丹参酮Ⅱ（isotanshinone Ⅱ）	49.92	0.40	1.03	高
17	MOL007115	泪杉醇（manool）	45.04	0.20	1.28	高
18	MOL007118	微甾醇（microstegiol）	39.61	0.28	1.05	高
19	MOL007122	丹参新酮（miltirone）	38.76	0.25	1.23	高
20	MOL007124	新隐丹参酮Ⅱ（neocryptotanshinone Ⅱ）	39.46	0.23	0.76	高
21	MOL007149	NSC 122421	34.49	0.28	1.08	高
22	MOL007154	丹参酮ⅡA（tanshinone ⅡA）	49.89	0.40	1.05	高
23	MOL007036	5,6-二羟基-7-异丙基-1,1-二甲基-2,3-二氢菲-4,1（5,6-dihydroxy-7-isopropyl-1,1-dimethyl-2,3-dihydrophenanthren-4-one）	33.77	0.29	1.19	高
24	MOL007093	丹参新醌D（danshenxinkum D）	38.88	0.55	0.67	高
25	MOL007100	二氢丹参内酯（dihydrotanshinlactone）	38.68	0.32	1.26	高
26	MOL007108	异隐丹参酮（isocryptotanshi-none）	54.98	0.39	0.93	高
27	MOL007120	丹参酚醌Ⅱ（miltionone Ⅱ）	71.03	0.44	0.62	高
28	MOL001942	异欧前胡素（isoimperatorin）	45.46	0.23	0.97	高
29	MOL007079	丹参醛（tanshinaldehyde）	52.47	0.45	0.57	高
30	MOL007101	二氢丹参酮Ⅰ（dihydrotanshinone Ⅰ）	45.04	0.36	0.95	高
31	MOL007121	丹参环庚三烯酚酮（miltipolone）	36.56	0.37	0.50	高
32	MOL007145	鼠尾草酚酮（salviolone）	31.72	0.24	1.04	高
33	MOL007156	丹参酮Ⅵ（tanshinone Ⅵ）	45.64	0.30	0.48	高
34	MOL001601	1,2,5,6-四氢丹参酮（1,2,5,6-tetrahydrotanshinone）	38.75	0.36	0.96	高
35	MOL007058	醛基丹参酮（formyltanshinone）	73.44	0.42	0.54	高
36	MOL007127	1-甲基-8,9-二氢-7*H*-萘并[5,6-g]苯并呋喃-6,10,11-三酮（1-methyl-8,9-dihydro-7*H*-naphtho[5,6-g]benzofuran-6,10,11-trione）	34.72	0.37	0.50	高
37	MOL007143	鼠尾草呋萘嵌苯Ⅰ（salvilenone Ⅰ）	32.43	0.23	1.13	高
38	MOL007155	（6*S*）-6-（羟甲基）-1,6-二甲基-8,9-二氢-7*H*-萘并[8,7-g]苯并呋喃-10,11-二酮{（6*S*）-6-（hydroxymethyl）-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7*H*-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione}	65.26	0.45	0.44	高

交叉靶点的PPI网络结果显示，该网络由33个节点和174条边组成（图5）。其中，FOS有23条边，APP有19条边，ACHE有16条边，CASP3和PTGS2均有15条边，雌激素受体1（ESR1）、5-羟色胺受体3A（HTR3A）、Myc原癌基因蛋白（MYC）、信号转导和转录激活因子3

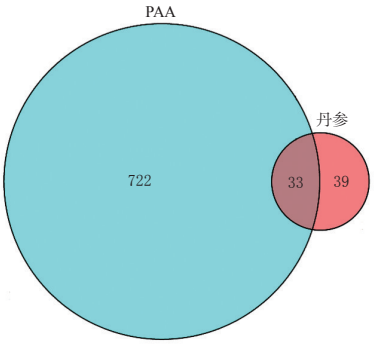
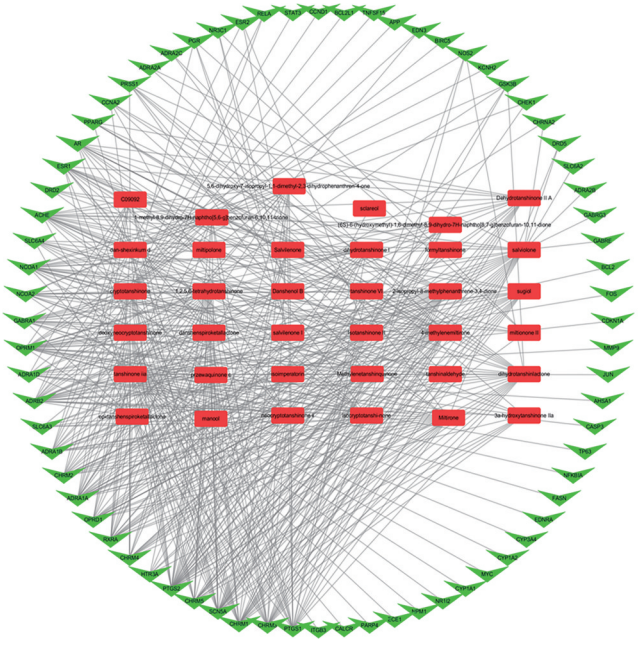


图1　成分-疾病交叉靶点的Venn图

Fig 1　Venn diagram of intersecting targets of component-disease

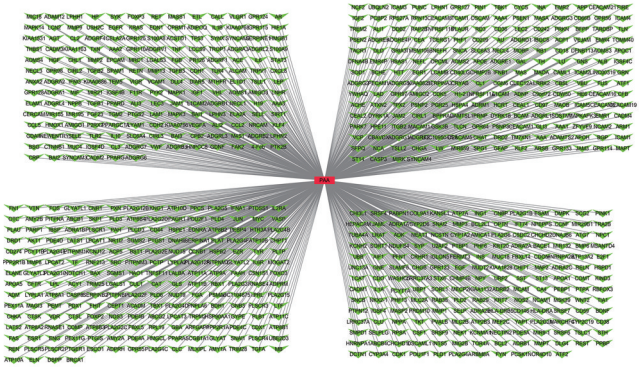


注：绿色菱形表示活性成分靶点，红色方块表示活性成分

Note：green diamond indicates the targets of active components, and red square indicates active components

图2　活性成分预测靶点网络

Fig 2　The potential target network of active components

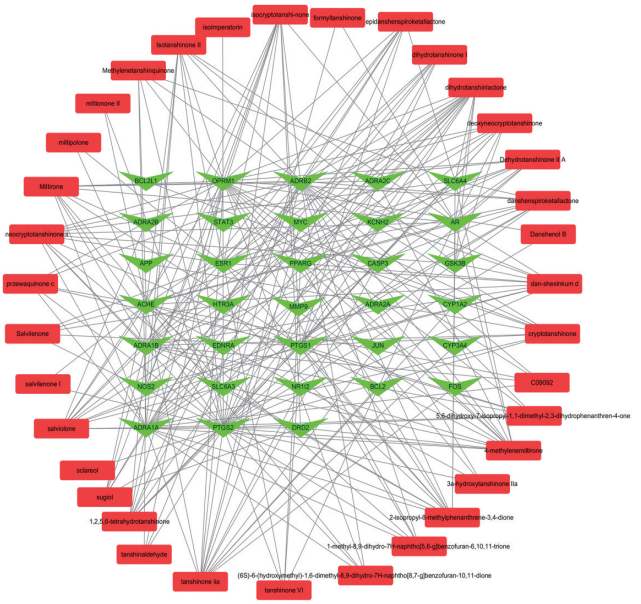


注：绿色菱形表示PAA相关靶点，红色方块表示PAA

Note：green diamond indicates the targets related to PAA, and red square indicates PAA

图3　PAA相关靶点网络

Fig 3　Target network related to PAA



注：绿色菱形表示PAA相关靶点，红色方块表示活性成分

Note：green diamond indicates the targets related to PAA, and red square indicates active components

图4　活性成分-PAA相关靶点网络

Fig 4　Target network of active components-PAA

（STAT3）均有14条边，转录因子AP-1（JUN）和Mμ型阿片受体（OPRM1）均有13条边，BCL-2样蛋白1（BCL2L1）、基质金属蛋白酶-9（MMP9）、过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPARG）和钠依赖性血清素转运蛋白（SLC6A4）均有12条边，雄激素受体（AR）有11条边。通过CytoHubba插件分析获得最相关的5个枢纽基因，分别为*FOS*、*ACHE*、*APP*、*CASP*3和*PTGS*2（图6），接近中心性、度中心性和最大邻居组件3种方法的评分结果及其3D结构图见表2。

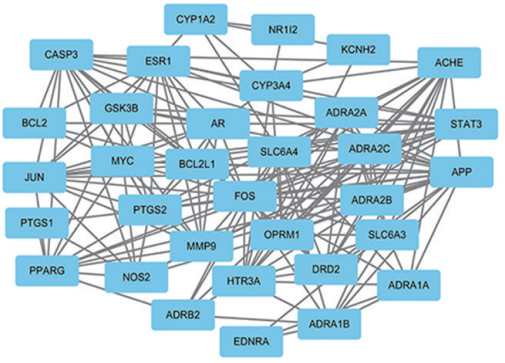
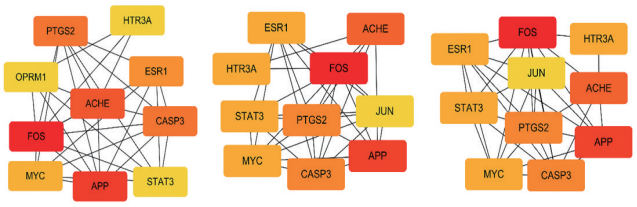


图5　交叉靶点的PPI网络

Fig 5　PPI network of intersecting targets

2.6　GO和KEGG通路富集分析结果

GO富集分析结果显示，交叉靶点主要富集于肾上腺素受体活性（adrenergic receptor activity）、儿茶酚胺结合（catecholamine binding）、G蛋白偶联胺受体活性（G protein-coupled amine receptor activity）、RNA聚合酶Ⅱ转录因子结合（RNA polymerase Ⅱ transcription factor binding）和核受体活性（nuclear receptor activity）等，详见



A.接近中心性方法　B.度中心性方法　C.最大邻居组件方法

注：从红色到黄色，其密切程度逐渐减小

Note：from red to yellow，the close degree decreases

图6　交叉靶点PPI网络的CytoHubba分析图

Fig 6　Analysis graphs of PPI network of intersecting targets by CytoHubba

表2　交叉靶点PPI网络CytoHubba分析枢纽基因的接近中心性、度中心性和最大邻居组件及其3D结构

Tab 2　Closeness centrality, degree centrality, maximum neighborhood component and 3D structures of hub genes in CytoHubba analysis for PPI network of intersecting targets

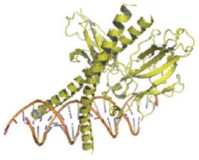
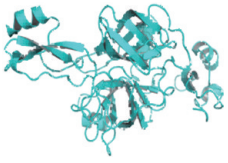
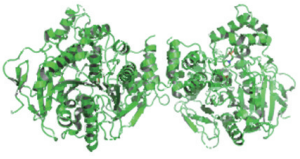
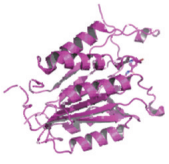
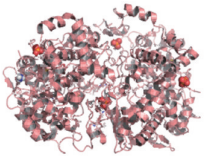
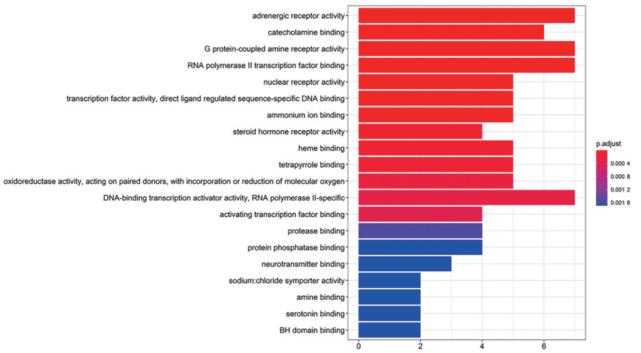
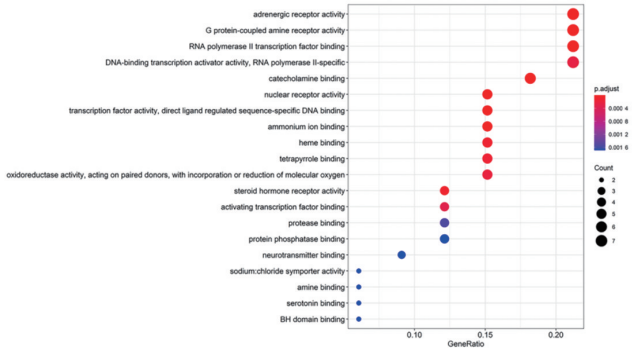
基因	接近中心性	度中心性	最大邻居组件	3D结构
FOS	27.333 333 33	23	23	
APP	25.166 666 67	19	19	
ACHE	24.000 000 00	16	16	
CASP3	23.166 666 67	15	15	
PTGS2	23.166 666 67	15	15	

图7。KEGG通路富集分析结果表明，交叉靶点主要富集于神经活性配体-受体相互作用（neuroactive ligand-receptor interaction）、环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶（cGMP-PKG signaling pathway）、内分泌抵抗（endocrine resistance）、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂抵抗（EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance）和钙信号通路（calcium signaling pathway），详见图8。



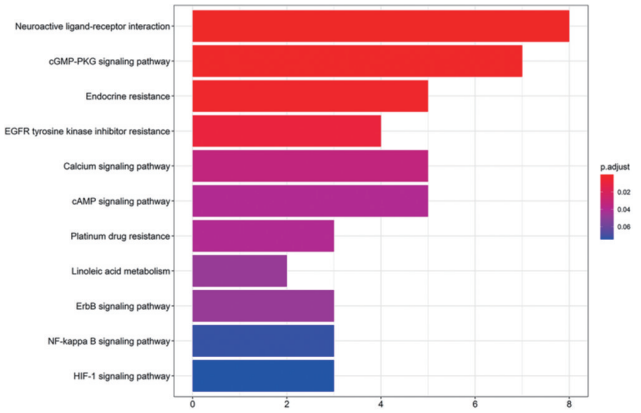
A. GO富集图



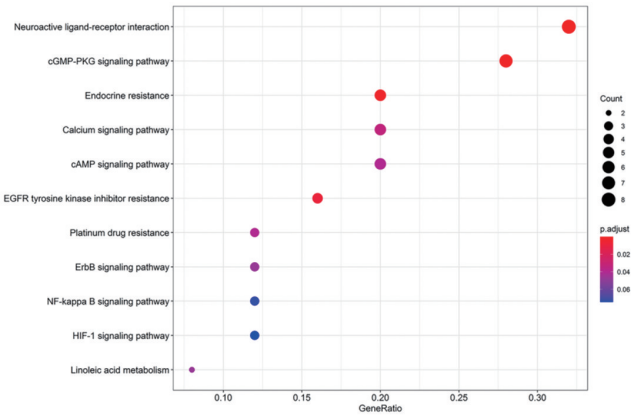
B.气泡图（用以描述*P*调整值范围）

图7　交叉靶点GO富集分析结果

Fig 7　GO enrichment analysis of intersecting targets



A. KEGG通路图



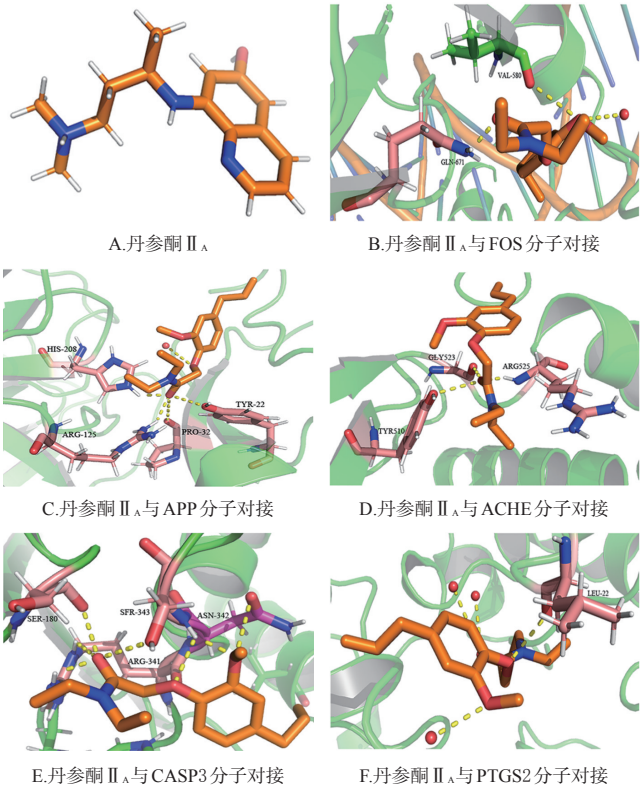
B.气泡图（用以描述*P*调整值范围）

图8　交叉靶点KEGG通路富集分析结果

Fig 8　KEGG pathway enrichment analysis of intersecting targets

2.7 分子对接结果

本研究选择活性成分治疗靶点网络中交互边数最多且与交叉靶点关系最密切的丹参酮ⅡA与FOS、APP、ACHE、CASP3和PTGS2进行分子对接。分子对接结果表明，丹参酮ⅡA可与FOS上的VAL-580、GLN-671残基形成氢键，与APP上的HIS-208、ARG-125、PRO-32、TYR-22残基形成氢键，与ACHE上的TYR-510、GLY-523、ARG-525残基形成氢键，与CASP3上的SER-180、ARG-341、SFR-343、ASN-342残基形成氢键，与PTGS2上的LEU-22残基形成氢键，详见图9。



A.丹参酮ⅡA　B.丹参酮ⅡA与FOS分子对接

C.丹参酮ⅡA与APP分子对接　D.丹参酮ⅡA与ACHE分子对接

E.丹参酮ⅡA与CASP3分子对接　F.丹参酮ⅡA与PTGS2分子对接

图9　丹参酮ⅡA与枢纽基因的分子对接3D结构

Fig 9　3D structures of molecular docking of tanshinone ⅡA with hub genes

3　讨论

丹参作为我国传统中药材，被广泛应用于治疗多种疾病，尤其对治疗PAA具有重要作用[19]。本研究通过网络药理学分析了丹参治疗PAA的活性成分、潜在治疗靶点以及活性成分治疗PAA的调控通路，并利用分子对接技术对丹参中关键活性成分及枢纽基因编码蛋白之间的相互作用进行了可视化展示。

本研究经筛选得到38种高胃肠道吸收的丹参活性成分，包括丹参酮ⅡA和隐丹参酮等。有研究报道，丹参的主要活性成分丹参酮ⅡA和隐丹参酮对术后粘连组织的形成有明显的抑制作用[20－21]。本研究结果显示，与其他活性成分相比，丹参酮ⅡA能调控最多的靶点基因，可能是丹参治疗PAA最重要的活性成分。本研究中分子对接模拟提供了丹参酮ⅡA与FOS、APP、ACHE、CASP3、PTGS2之间的相互作用方式。研究显示，丹参酮ⅡA可以显著抑制FOS的表达，而FOS是丹参治疗PAA的一个重要靶点[22]。FOS属于激活蛋白1家族的一类转录因子，在反式激活和反式抑制中发挥重要作用[23]。在腹膜组织炎症反应期间，FOS可调节血管内皮生长因子的产生[24]。此外，有研究显示，FOS与MMP9及炎症因子的表达显著相关[25－26]，而MMP9被认为是PAA形成的关键蛋白，通常作为评价药物治疗效果的重要指标[27]。本研究通过接近中心性、度中心性和最大邻居组件3个指标对交叉靶点PPI网络中的枢纽基因进行挖掘，结果显示，*FOS*的上述3个指标数值均最大，表明其可能是丹参治疗PAA最关键的靶点。*APP*、*ACHE*、*CASP3*、*PTGS2*的各指标数值也较大，但其是否在PAA形成中发挥了相应作用，笔者尚未查阅到相关文献。

本研究GO富集分析显示，交叉靶点主要富集于肾上腺素受体活性、儿茶酚胺结合、G蛋白偶联胺受体活性、RNA聚合酶Ⅱ转录因子结合和核受体活性；KEGG通路富集分析显示，交叉靶点主要富集于神经活性配体-受体相互作用、环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶、内分泌抵抗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂抵抗和钙信号通路，表明丹参可通过参与以上信号通路来治疗PAA，而丹参是如何通过这些途径治疗PAA，将是本研究团队下一步的研究内容。

本研究结果表明，丹参治疗PAA的活性成分主要包括丹参酮ⅡA、隐丹参酮等。上述活性成分可能通过直接或间接作用于神经活性配体-受体相互作用、环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶、内分泌抵抗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂抵抗和钙信号通路等途径来发挥治疗PAA的作用，与中药多成分-多靶点-多通路的作用特点相符。同时，本研究也可作为一种分子机制的预测，为进一步研究丹参治疗PAA的作用机制提供参考。

参考文献

[1] LIU W Q，QIN F，WU F L，et al. Sodium aescinate significantly suppress postoperative peritoneal adhesion by inhibiting the RhoA/ROCK signaling pathway[J]. Phytomedicine，2020，69：153193.

[2] WEI G B，WU Y H，GAO Q，et al. Gallic acid attenuates postoperative intra-abdominal adhesion by inhibiting inflammatory reaction in a rat model[J]. Med Sci Monit，2018，24：827-838.

[3] WANG Q B，HUANG Y M，ZHOU R，et al. Regulation and function of IL-22 in peritoneal adhesion formation after abdominal surgery[J]. Wound Repair Regen，2020，8(1)：105-117.

[4] WU Y H，LI E M，WANG Z J，et al. TMIGD1 inhibited abdominal adhesion formation by alleviating oxidative stress in the mitochondria of peritoneal mesothelial cells[J]. Oxid Med Cell Longev，2021，2021：9993704.

[5] HU Q Y, XIA X F, KANG X, et al. A review of physiological and cellular mechanisms underlying fibrotic postoperative adhesion[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(1): 298-306.
[6] HAN L M, HUA W P, CAO X Y, et al. Genome-wide identification and expression analysis of the superoxide dismutase (SOD) gene family in salvia miltiorrhiza[J]. Gene, 2020, 742: 144603.
[7] WU F L, LIU W Q, FENG H X, et al. Application of traditional Chinese medicines in postoperative abdominal adhesion[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8073467.
[8] YANG X X, SHI H P, HOU L B. Chinese medicine compound Changtong oral liquid on postoperative intestinal adhesions[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(19): 2967-2970.
[9] HAO D C, XIAO P G. Network pharmacology: a rosetta stone for traditional Chinese medicine[J]. Drug Dev Res, 2014, 75(5): 299-312.
[10] WEI M Q, LI H, LI Q F, et al. Based on network pharmacology to explore the molecular targets and mechanisms of gegen qinlian decoction for the treatment of ulcerative colitis[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5217405.
[11] KIM M, PARK K H, KIM Y B. Identifying active compounds and targets of fritillariae thunbergii against influenza-associated inflammation by network pharmacology analysis and molecular docking[J]. Molecules, 2020, 25(17): 3853.
[12] ZHANG S P, ZHANG C, LI L H, et al. Prediction of anti-liver fibrosis effect of Piperis Longi Fructus based on network pharmacology[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2021, 46(4): 845-854.
[13] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42717.
[14] AYAR A, AKSAHIN M, MESCI S, et al. Antioxidant, cytotoxic activity and pharmacokinetic studies by SwissAdme, molinspiration, osiris and DFT of PhTAD-substituted dihydropyrrole derivatives[J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2021, 17: 5722-2728.
[15] HAN J W, WAN M J, MA Z C, et al. Prediction of targets of curculigoside a in osteoporosis and rheumatoid arthritis using network pharmacology and experimental verification[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 5235-5250.
[16] ZHANG H, ZHONG J N, TU Y B, et al. Integrated bioinformatics analysis identifies hub genes associated with the pathogenesis and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 2615921.
[17] CHOUDHARY S, ANAND R, PRADHAN D, et al. Transcriptomic landscaping of core genes and pathways of mild and severe psoriasis vulgaris[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(1): 219-231.
[18] ZHANG H, DAN W C, HE Q Y, et al. Exploring the biological mechanism of huang yam in treating tumors and preventing antitumor drug-induced cardiotoxicity using network pharmacology and molecular docking technology [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 25: 9988650.
[19] RAISI A, DEZFOULIAN O, DAVOODI F, et al. Salvia miltiorrhiza hydroalcoholic extract inhibits postoperative peritoneal adhesions in rats[J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 126.
[20] HOU L, QIN F, MA Y, et al. Efficacy and mechanism of tanshinone ⅡA liquid nanoparticles in preventing experimental postoperative peritoneal adhesions in vivo and in vitro[J]. Int J Nanomed, 2015, 10: 3699-3717.
[21] WANG C X, GUO R S, GU Q L, et al. The prevention effects of cryptotanshinone nanoemulsion on postoperative peritoneal adhesions[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(5): 695-702.
[22] FENG J, ZHENG Z. Effect of sodium tanshinone ⅡA sulfonate on cardiac myocyte hypertrophy and its underlying mechanism[J]. Chin J Integr Med, 2008, 14(3): 197-201.
[23] HU J W, DING G Y, FU P Y, et al. Identification of FOS as a candidate risk gene for liver cancer by integrated bioinformatic analysis[J]. Biomed Res Int, 2020(8): 1-10.
[24] CATAR R, WITOWSKI J, WAGNER P, et al. The proto-oncogene c-Fos transcriptionally regulates VEGF production during peritoneal inflammation[J]. Kidney Int, 2013, 84(6): 1119-1128.
[25] JIANG R, XU X H, SUN Z, et al. Protective effects of ginseng proteins on photoaging of mouse fibroblasts induced by UVA[J]. Photochem Photobiol, 2020, 96(1): 113-123.
[26] DING Y, HAO K, LI Z, et al. c-Fos separation from Lamin A/C by GDF15 promotes colon cancer invasion and metastasis in inflammatory microenvironment[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4407-4421.
[27] BAYHAN Z, ZEREN S, KOCAK F E, et al. Antiadhesive and anti-inflammatory effects of pirfenidone in postoperative intra-abdominal adhesion in an experimental rat model [J]. J Surg Res, 2016, 201(2): 348-355.

（收稿日期：2021-10-19　修回日期：2021-11-08）
（编辑：舒安琴）