doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.001

· 论著 ·

基于网络药理学及分子对接探究菖菊止动方核心药物治疗抽动障碍的作用机制

李园,程爽,孙婷,张蔷,刘远欧,翟睿,王俊宏(北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

[摘要]**目的**:基于网络药理学及分子对接探讨菖菊止动方核心药物治疗抽动障碍(TD)的作用机制。**方法**:基于文献研究及检索中药系统药理数据库与分析平台(TCMSP),挖掘菖菊止动方中核心药物的活性成分并预测其活性成分作用靶点,检索 Drugbank、Genecards、OMIM、DisGeNET 和 TTD 数据库,筛选 TD 相关靶基因,并与药物靶点取交集。应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建"中药-活性成分-靶点"网络并进行拓扑分析,利用 STRING 数据库构建蛋白互作网络并筛选出核心靶点,利用 DAVID 数据库对交集靶点进行生物过程分析和通路富集分析。通过 AutoDock Vina 和 Pymol 将获得的核心成分和核心靶点进行分子对接。**结果**:筛选出菖菊止动方核心药物中活性成分 81 个,相关潜在靶点 283 个;筛选出 TD 相关靶基因 2 250 个,提取交集靶点 125 个,筛选出核心靶点 18 个,主要为蛋白激酶 B1(AKT1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素 1β(IL-1β)、雌激素受体 1(ESR1)等;共有靶点主要富集在神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、T 细胞受体信号通路等通路上,与对雌二醇的反应、化学性突触传递、免疫反应过程等相关。分子对接结果显示核心成分与靶点具有较好的结合活性。**结论**:菖菊止动方核心药物通过多成分、多靶点、多通路对 TD 发挥治疗作用。

[关键词]抽动障碍;菖菊止动方;网络药理学;分子对接
[中图分类号]R961.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0001-07

Mechanism of the Core Drugs of Changju Zhidong Prescription in the Treatment of Tic Disorders Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Li Yuan, Cheng Shuang, Sun Ting, Zhang Qiang, Liu Yuan'ou, Zhai Rui, Wang Junhong (*Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100700, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the mechanism of the core drugs of Changju Zhidong prescription in the treatment of tic disorders (TD) by network pharmacology. **Methods**: Based on literature research and retrieval of Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), we obtained the active ingredients of the core drugs in Changju Zhidong prescription, and predicted their targets. Drugbank, Genecards, OMIM, DisGeNET and TTD databases were used to search TD-related target genes, and they were intersected with the drug targets. Cytoscape 3.7.2 was used to construct the "drug-active ingredients-targets" network and conduct topological analysis. STRING database was used to construct the protein-protein interaction network and screen out the key targets. GO biological process analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed based on DAVID. AutoDock Vina and Pymol were used to dock the molecules of the key ingredients with the key targets. **Results**: A total of 81 active ingredients and 283 related potential targets were screened out. A total of 2,250 TD-related target genes were screened out, 125 key targets were extracted, and 18 core targets were screened out, including protein kinase B1 (AKT1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1β (IL-1β) and estrogen receptor 1 (ESR1). Common targets were mainly concentrated in neuroactive ligand-receptor interaction, calcium signaling pathway, T cell receptor signaling pathway and other pathways, which were related with response to estradiol, chemical synaptic transmission, and immune response. The results of molecular docking showed that the key ingredients have a good binding activity with the key targets. **Conclusion**: The core drugs of Changju Zhidong prescription play a therapeutic role on TD through multiple ingredients, multiple targets, and multiple pathways regulation.

[**Keywords**]tic disorders; Changju Zhidong prescription; network pharmacology; molecular docking

抽动障碍(TD)是起病于儿童或青少年时期的一种神经精神障碍性疾病,临床以不自主、反复、突发、快速、重复、无节律性的一个或多个部位运动抽动和(或)发声抽动为主要特征[1]。2013 年《美国精神疾病诊断与统计手册》第 5 版(diagnostic and statistical manual of mental disorders-Ⅴ,DSM-Ⅴ)将 TD 分为短暂性抽动障碍(PTD)、持续性(慢性)运动或发声抽动障碍(CTD)和抽动秽语综合征(TS)三种亚型[2]。一项大规模的流行病学研究[3]显示,目前我国 TD 发病率为 2.5%。

中医古籍中并无 TD 的明确记载,大多归于"惊风""瘛疭"范畴。菖菊止动方为王俊宏教授在前期经验方——息风止动方的基础上易郁金、半夏为清热止动镇静功效更强的丹皮、龙骨等化裁而来,菖菊止动方与息风止动方在治法及核心药物组成方面一致,前期息风止

基金项目:北京中医药大学王俊宏教学名师工作坊项目,编号 MSGZF-201818;北京中医药大学新教师启动基金项目,编号 2020-JYB-XJSJJ-040。
作者简介:李园(1997.02-),女,硕士,主要从事中医药防治儿童神经精神疾病研究,E-mail:liyuanBUCM@163.com。
通讯作者:王俊宏(1963.08-),女,博士,教授,主要从事中医药防治儿童神经精神疾病研究,E-mail:drjhwang@bucm.edu.cn。

动方的研究证实 TD 患儿经治疗 8 周后总有效率为 75.9%[4]，具有疗效显著、副作用小、临床获益高等特点。菖菊止动方的核心药物为菊花、石菖蒲、远志、全蝎、钩藤、龙骨、白芍、黄连、丹皮。

本研究团队多年来致力于 TD 的临床及实验研究。本研究旨在通过网络药理学，探讨菖菊止动方核心药物治疗 TD 的有效成分及作用靶点，分析其改善 TD 症状的作用机制，为下一步相关研究提供参考。

1　资料和方法

1.1　筛选菖菊止动方核心药物的潜在活性成分及靶点

利用中药系统药理数据库与分析平台（TCMSP）数据库（https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php）及中药分子机制的生物信息学分析工具（BATMAN-TCM）数据库（http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php）获取石菖蒲、菊花、丹皮、钩藤、黄连、白芍、龙骨的活性成分；全蝎、远志的成分通过查阅中国知网相关文献获得；将口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%，类药性（drug-like，DL）≥0.18 作为筛选条件[5]，在 TCMSP 数据库中筛选中药活性成分及对应靶点。利用 UniProt 数据库（https://www.uniprot.org/）将所得靶点名称进行统一规范，最终获得菖菊止动方核心药物活性成分的潜在作用靶点基因。

1.2　筛选 TD 相关靶点

以“tic disorder”“Tourette syndrome”“Tourette's disorder”“transient tic disorder”“chronic motor or vocal tic disorder”“childhood tic disorders”“tic disorders，vocal”“motor tic disorders”“Gilles de la Tourette syndrome”为关键词，分别检索 Drugbank 数据库[6]（https://www.drugbank.com/）、DisGeNET 数据库[7]（https://www.disgenet.org/）、Genecards 数据库[8]（https://www.genecards.org/）、TTD 数据库[9]（http://db.idrblab.net/ttd/）和 OMIM 数据库[10]（https://omim.org/），筛选与 TD 相关的所有靶点。合并重复靶点后，得到与 TD 相关的靶基因。

1.3　获得菖菊止动方核心药物与 TD 疾病的交集靶点

利用微生信（http://www.bioinformatics.com.cn/）平台将 TD 疾病相关靶点基因与菖菊止动方核心药物靶点基因取交集，并绘制韦恩图，获得菖菊止动方核心药物治疗 TD 的潜在作用靶点。

1.4　构建“中药-活性成分-靶点”调控网络

应用 Cytoscape 3.7.2 软件，导入菖菊止动方核心药物治疗 TD 的活性成分及潜在靶点，构建“中药-活性成分-靶点”调控网络，进行拓扑分析，根据网络拓扑参数节点值（Degree），明确本方核心药物治疗 TD 起效的关键靶点。

1.5　关键靶点基因的蛋白互作网络

将“1.4”项下获得的菖菊止动方核心药物治疗儿童 TD 的关键靶点基因导入蛋白-蛋白相互作用网络数据库（STRING 数据库[11]），设定物种为人（homo sapiens），互动分数（interaction score）≥0.4，获取蛋白互作（protein-protein interaction，PPI）网络数据，应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建 PPI 网络，并根据 Degree≥2 倍中位数作为筛选条件，获得菖菊止动方核心药物治疗儿童 TD 的核心靶点。

1.6　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

应用用于注释、可视化和集成发现的数据库（DAVID），对交集靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析，并将其进行可视化处理，探讨菖菊止动方核心药物通过调控目标基因集功能和信号通路改善 TD 患儿症状的作用机制。

1.7　分子对接

在 PubChem 数据库[12]中下载核心成分的 2D 结构，利用 Chem3D 进行优化，获得小分子配体。在 PDB 数据库中获得核心靶点蛋白的 3D 结构，运用 AutoDock 的可视化软件进行分子对接。

2　结果

2.1　菖菊止动方核心药物活性成分及靶点

筛选得到的活性成分：石菖蒲 4 个、菊花 18 个、丹皮 6 个、钩藤 32 个、黄连 11 个、白芍 8 个、全蝎 5 个、远志 8 个、生龙骨 2 个[13-17]。整合并删除重复值后获得菖菊止动方核心药物的活性成分 81 个、靶基因 283 个。

2.2　TD 疾病靶点

在 GeneCards 数据库中获取 TD 疾病靶点 304 个，在 OMIM 数据库中获得疾病靶点 1 668 个，在 DisGeNET 数据库中纳入相关的疾病靶点 203 个，在 Drugbank 数据库中检索获取疾病靶点 52 个，在 TTD 数据库中获得疾病靶点 5 个。将以上结果合并后删除重复值，得到 2 250 个 TD 的疾病靶点。应用 Uniprot 数据库将所得靶点进行统一规范。

2.3　菖菊止动方核心药物和 TD 交集靶点

将筛选出的 2 250 个 TD 疾病相关靶点与菖菊止动方核心药物的 283 个潜在作用靶点取交集并绘制韦恩图，见图 1。结果显示，共获得交集靶点 125 个，包括 AKT1、IL6、TNF、TP53、VEGFA、IL1B、ESR1 等。

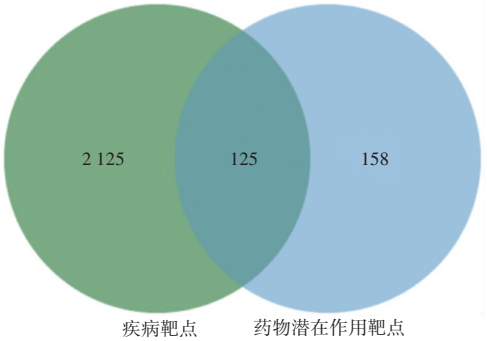
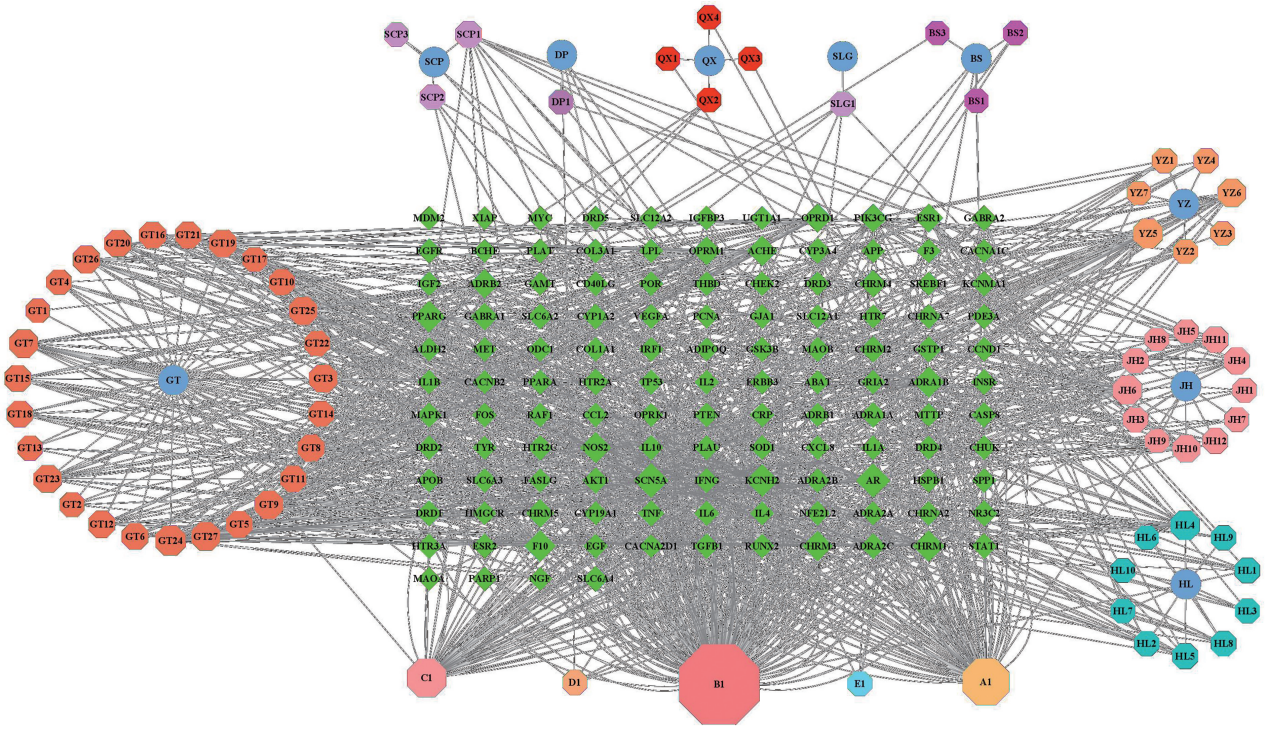


图 1　菖菊止动方核心药物和 TD 交集靶点韦恩图

2.4 构建“中药-活性成分-靶点”调控网络

应用 Cytoscape3.7.2 软件，导入菖菊止动方核心药物的潜在活性成分及靶点，构建“中药-活性成分-靶点”调控网络，见图 2。该网络图直观地反映了药物、成分与靶基因的相互作用。其中用“节点”（node）表示活性成分、靶点，用“边”（edge）表示活性成分与靶点之间的相互关系。采用 Network Analyzer 分析工具分析网络特征，根据网络拓扑参数 Degree 进行网络拓扑属性分析，Degree 越大的节点在网络中连接的点越多，该节点就越重要。筛选出 Degree>2 倍中位数的中药成分 16 个，这些中药成分可视为菖菊止动方核心药物治疗 TD 的核心成分。见表 1。



药物名称以圆形表示，活性成分以八边形表示，环绕药物分布，图片最下方为不同药物中的相同活性成分，靶基因以绿色菱形表示，矩形排列于中心

图 2 “中药-活性成分-靶点”调控网络

表 1 菖菊止动方治疗 TD 的核心成分

序号	CAS 号	英文名	中文名
1	117-39-5	quercetin	槲皮素
2	520-18-3	kaempferol	山柰酚
3	83-46-5	beta-sitosterol	β-谷甾醇
4	146-48-5	yohimbine	育亨宾
5	483-34-1	isocorypalmine	异苜蓿
6	491-70-3	luteolin	木犀草素
7	522-97-4	(R)-canadine	(R)-卡纳丁
8	N/A	coryincine	科林辛
9	N/A	methyl(E)-2-[(2S,3Z,12bS)-3-ethylidene-2,4,6,7,12,12b-hexahydro-1H-indolo[3,2-h]quinolizin-2-yl]-3-methoxyprop-2-enoate	甲基(E)-2-[(2S,3Z,12bS)-3-亚乙基-2,4,6,7,12,12b-六氢-1H-吲哚[3,2-h]喹啉-2-基]-3-甲氧基丙-2-烯酸盐
10	7729-23-9	(E)-16,17-Didehydro-17-methoxy-17,18-seco-3-beta-yohimban-16-carboxylic acid methyl ester	(E)-16,17-二氢-17-甲氧基-17,18-seco-3-β-育亨班-16-羧酸甲酯
11	35467-43-7	delta(sup 18)-hirsutine	δ(sup18)-多毛碱
12	6474-90-4	tetrahydroalstonine	四氢铝石胺
13	83-48-7	stigmasterol	豆甾醇
14	N/A	hirsutine	多毛碱
15	18904-54-6	methyl(E)-2-[(2S,3R,12bS)-3-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[3,2-h]quinolizin-2-yl]-3-methoxy-prop-2-enoate	甲基(E)-2-[(2S,3R,12bS)-3-乙烯基-1,2,3,4,6,7,12,12b-八氢吲哚[3,2-h]喹啉-2-基]-3-甲氧基-2-烯酸酯
16	153-18-4	naringenin	柚皮素

2.5　构建 PPI 网络

将 125 个交集靶点导入 STRING 数据库，构建 PPI 网络，通过 Cytoscape3.7.2 软件进行网络可视化，Degree 越大，节点越大，将 Degree ≥ 2 倍中位数作为筛选条件，获取关联度最高的 18 个靶点，提示其可能是菖菊止动方核心药物治疗 TD 的核心靶点，见图 3。

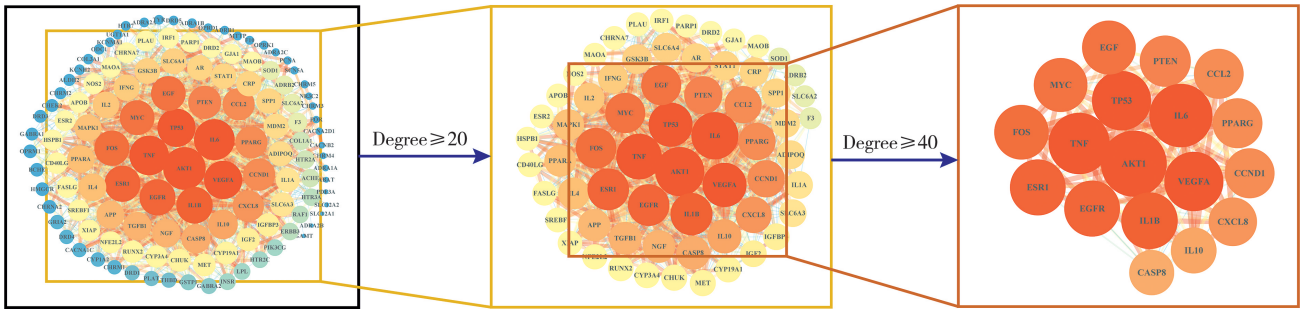


图 3　菖菊止动方核心药物“活性成分治疗 TD 潜在靶点”相互作用网络

2.6　GO 和 KEGG 富集分析

在 DAVID 数据库中对菖菊止动方治疗 TD 的 125 个潜在关键靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。在 GO 分析中，主要涉及化学性突触传递、对雌二醇的反应过程、免疫反应、信号转导、细胞增殖、RNA 聚合酶Ⅱ启动子转录的正调控等，选取排名前 20 的生物过程制作气泡图，见图 4。

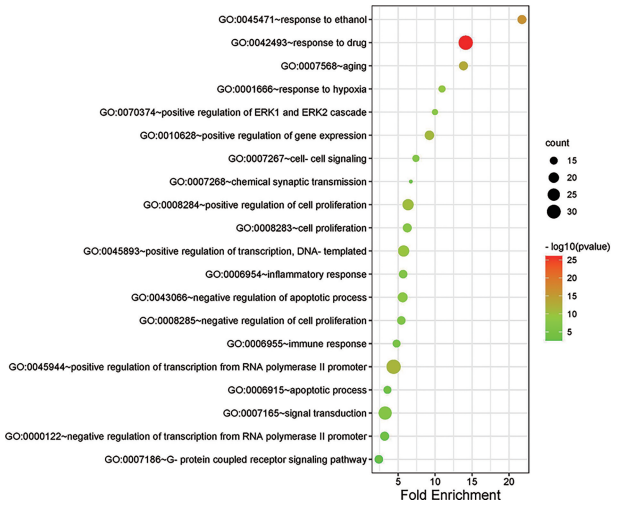


图 4　GO 分析

在 KEGG 通路富集中，得到 118 条信号通路，主要涉及神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、T 细胞受体信号通路、多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、细胞因子-细胞因子受体相互作用、催乳素及雌激素信号等通路。选取排名前 20 的通路制作气泡图，见图 5。

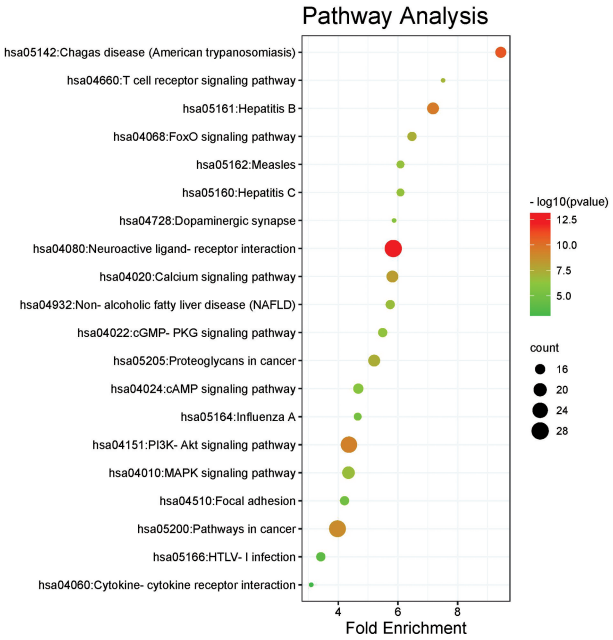
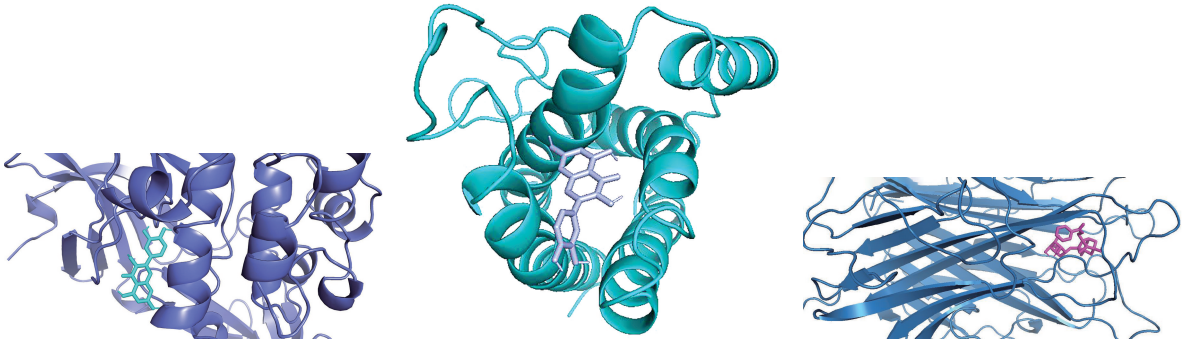


图 5　KEGG 通路富集分析

2.7　分子对接

分别将槲皮素、山柰酚、芍药苷、木犀草素、柚皮素与蛋白激酶 B1（AKT1）、白细胞介素（IL）-6、肿瘤坏死因子（TNF）进行分子对接，结果显示 15 组分子对接结合能均≤ -6.6 kcal/mol，展现出良好的结合力，见表 2。其中，AKT1 和 IL-6 与槲皮素结合最好，TNF 与芍药苷结合最好，见图 6。



A. AKT1 与槲皮素　　B. IL-6 与槲皮素　　C. TNF 与芍药苷

图 6　菖菊止动方主要活性成分与关键靶点的分子对接结果

表 2 核心成分与核心基因结合能 kcal/mol

有效成分	结合能量		
	AKT1	IL-6	TNF
槲皮素	-10.4	-7.1	-9.2
山奈酚	-9.9	-6.6	-9.2
芍药苷	-10.3	-6.8	-10.2
木犀草素	-10.1	-6.8	-9.2
柚皮素	-9.5	-7.0	-8.8

3 讨论

TD 是一种常见的儿童神经精神疾病，目前以药物治疗为主，但存在共患病多、患儿及家长依从性较差的问题。中医药治疗 TD 已有多年且临床疗效显著，王俊宏教授经过多年临床实践，在治疗儿童 TD 上形成了一套独特的理论体系，认为阴阳失衡、肝风亢动、脾虚痰聚为 TD 的主要病机。以平肝息风、健脾化痰为治则治法，立菖菊止动方。本方核心药物为菊花、石菖蒲、远志、全蝎、钩藤、龙骨、白芍、黄连、丹皮。菊花性微寒，味甘、苦，归肺、肝经，疏散风热、平抑肝阳；石菖蒲辛，微温，开窍豁痰、醒神益智，二药共为君药。远志祛痰开窍，助石菖蒲豁痰之力，同时奏宁心安神之功；全蝎、钩藤息风止痉，此三药共为臣药。佐以龙骨镇静安神、平肝潜阳；白芍平抑肝阳；黄连清三焦湿热；丹皮清热凉血，共奏息风化痰止动之效。中医治疗 TD 疗效好，但作用机制复杂，故本研究基于网络药理学及分子对接，探讨菖菊止动方治疗 TD 的潜在药理学作用机制。

3.1 药物活性成分分析

槲皮素、山奈酚、β-谷甾醇、育亨宾、木犀草素等可能为菖菊止动方治疗 TD 的主要成分。目前研究中有关槲皮素神经保护的作用机制较多[18]，有临床研究显示 TD 的发病因素与雌激素水平降低密切相关[19]，而槲皮素可与雌激素受体结合[20]，对神经元发挥保护作用。TD 患儿可能存在乙酰胆碱不足和活性降低[21]，Maciel R M 等[22]研究发现，槲皮素可恢复大脑乙酰胆碱的活性，可能是通过雌激素、乙酰胆碱的途径缓解 TD 症状。山奈酚类及其衍生物在神经系统中发挥着抗氧化、抗缺血损伤、抗惊厥等作用[23]。一项临床研究发现，TD 患儿的神经生长因子（NGF）含量升高[24]。NGF 是一种神经营养因子，当发生神经元损伤时，NGF 会出现代偿性升高，保护神经元[25]。因此 TD 患儿 NGF 升高考虑与机体代偿性保护神经元有关[24]。β-谷甾醇具有 NGF 增强活性[26]，可预防 TD 引起的脑损伤。目前应用于 TD 治疗的药物通过调节神经递质失衡而改善临床症状，其中选择性肾上腺素 α_2 受体激动剂可乐定用于治疗 TD 已有三十余年，能有效控制抽动症状，且不良反应少。而育亨宾可选择性地阻断突触前的 α_2 受体，具有肾上腺素能阻断作用，因此，育亨宾可能与其他药物协同调控患儿去甲肾上腺素能通路，平衡神经递质水平，进而缓解 TD 患儿的临床症状。木犀草素具有神经保护作用，且有动物实验证实木犀草素可保护多巴胺能神经元[27]，而目前纹状体的神经突触多巴胺（DA）活动过度或 DA 受体超敏感被认为是 TD 发病的关键环节，用于 TD 治疗的药物包括 DA 受体阻滞剂、DA 系统稳定剂等[28]，因此木犀草素具有治疗 TD 的潜能。以上结果均证实菖菊止动方具有多药物、多成分协同止动效应。此外，值得注意的是槲皮素、山奈酚、β-谷甾醇、木犀草素、柚皮素等核心成分均来自菖菊止动方的君药菊花，与中医君臣佐使理论相符，突出了君药的作用。

3.2 关键靶点结果分析

AKT1、IL-6、TNF、IL-1β、ESR1 等为本研究的核心靶点。TD 属于神经发育障碍[29]，与神经发育相关，Yadav R 等[30]研究发现，AKT1 可在神经元发育的早期阶段作为神经系统疾病的标志物，可成为治疗 TD 的潜在药物靶标。免疫炎症反应是 TD 的重要发病机制之一，IL 与 TNF 等炎症因子是目前有关 TD 发病研究的主要细胞因子。临床研究报道 TD 患儿血清中 IL-6、TNF 等促炎因子水平高于正常儿童[31-32]，治疗后患儿临床症状改善，同时促炎因子水平降低。有研究表明，IL-1β 还可介导神经轴突再生[33]，有助于 TD 相关神经元损伤的修复。近年来，有学者提出 TD 的发病机制与性激素有关，且已有研究证实 TD 小鼠模型睾酮水平明显升高，雌二醇、催乳素水平明显降低[34]；而 ESR1 接受雌雄激素的调节[35]，可能参与 TD 发病。

3.3 GO 与 KEGG 富集分析

在生物过程分析中，主要涉及化学性突触传递、对雌二醇的反应过程等。神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、T 细胞受体信号通路等可能为菖菊止动方治疗 TD 的关键信号通路。免疫是 TD 发病机制中研究较多的部分，T 淋巴细胞亚群为介导机体适应性免疫应答的主要免疫细胞，有研究表明 T 淋巴细胞亚群失衡，造成机体免疫紊乱与 TD 发病密切相关[36]。目前有研究证实性激素与 TD 的发病有一定相关性，TD 为神经发育障碍，而雌激素对中枢神经有保护作用，可促进突触形成，神经细胞生长、分化、存活和再生及调节许多神经肽和递质的合成、释放与代谢[37]，且与儿童神经系统发育、修复及行为学表现关系密切[38]。有研究证实 TD 患儿较非 TD 患儿血清雌二醇水平显著降低[39]。

TD 为儿童神经精神障碍性疾病[1]，与神经系统、神经功能及调节密切相关。神经活性配体-受体相互作用信号通路与神经功能直接相关，神经活性配体通过与细胞内受体结合影响神经元功能[40]。有研究表明，钙信号通路的失调是神经退行性过程发展的关键事件之一[41]。钙信号通路是神经系统疾病和神经病变发生的常见靶点。TD 的发生与皮质-纹状体-丘脑-皮质通路的异常激活有关[42]，纹状体、大脑皮质、海马部位 DA 功能的亢进[43]，单胺类神经递质 5-羟色胺（5-HT）含量的改

变[44]，抑制性神经递质 γ-氨基丁酸（GABA）的缺乏和兴奋性氨基酸谷氨酸（Glu）含量与比值的变化等，已被证实与 TD 发病有关[45]。化学突触的特征是一侧神经元通过出胞作用释放小泡内的神经递质到突触间隙，对应一侧的神经元（或效应细胞）的突触后膜上有相应的受体，突触间兴奋的传递不仅与突触间神经递质的数量相关，突触前膜及后膜的功能也至关重要。目前对 TD 发病机制的研究主要集中在 DA、5-HT、GABA 等多种中枢神经递质失衡上，对突触前膜或突触后膜受体等的研究较少[28]。

4　小结

本研究通过网络药理学，对菖菊止动方核心药物治疗 TD 的多成分、多靶点、多通路之间的复杂关系进行分析，并通过分子对接进行验证。筛选出的菖菊止动方核心药物治疗儿童 TD 的可能作用途径为调控神经生理及免疫，与现有 TD 的致病机制相吻合。此外，本研究中钙信号通路、化学性突触传递和性激素在菖菊止动方核心药物治疗 TD 中发挥着重要作用，以上三个途径可能与 TD 相关，可成为今后进一步研究的方向。但本研究尚存在一定局限性，如网络药理学受限于已有的数据库和实验数据，存在数据库信息收录不全、某些活性成分会由于实验数据较少被忽视，一些大分子成分无法进行进一步分析等，研究结果仍有待进一步验证。

参考文献：

[1] 江载芳，申昆玲，沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京：人民卫生出版社，2015：2088-2092.

[2] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. American psychiatric publishing, 2013：81-85.

[3] LI F, CUI Y, LI Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China：diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2022, 63(1)：34-46.

[4] 黄梦婷. 息风止动方治疗抽动障碍的临床疗效评价及对血清 BDNF 的影响[D]. 北京中医药大学，2020.

[5] 马璐，田国祥，耿辉，等. 中药系统药理数据库 TCMSP 及其分析应用简介[J]. 中国循证心血管医学杂志，2020，12(12)：1413-1416.

[6] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. Drug bank 5.0：a major update to the drug bank database for 2018 [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1)：D1074-D1082.

[7] PIÑERO J, SAÜCH J, SANZ F, et al. The DisGeNET cytoscape app：exploring and visualizing disease genomics data [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19：2960-2967. doi：10.1016/j.csbj.2021.05.015.

[8] SAFRAN M, DALAH I, ALEXANDER J, et al. Gene Cards version 3：the human gene integrator [J]. Database, 2010：baq020. doi：10.1093/database/baq020.

[9] WANG Y, ZHANG S, LI F, et al. Therapeutic target database 2020：enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(D1)：D1031-D1041.

[10] AMBERGER J S, HAMOSH A. Searching online mendelian inheritance in man (OMIM)：a knowledgebase of human genes and genetic phenotypes [J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2017, 58：1211-1212. doi：10.1002/cpbi.27.

[11] VON MERING C, JENSEN L J, SNEL B, et al. STRING：known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(2)：D433-D437.

[12] 郑颖，邓勇. Internet 上的小分子化合物公共数源的利用[J]. 中国中药杂志，2006(15)：1300-1304.

[13] 杨志欣，汲丽丽，刘慧，等. 全蝎化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中南药学，2020，18(9)：1523-1529.

[14] 艾双艳. 全蝎和两面针化学成分研究[D]. 天津理工大学，2017.

[15] 王小雨，刘传鑫，周佳丽，等. 中药远志的化学成分和药理作用研究进展及其潜在质量标志物预测分析[J]. 国际药学研究杂志，2020，47(7)：483-495.

[16] 刘露，冯伟红，刘晓谦，等. 中药远志的研究进展[J]. 中国中药杂志，2021，46(22)：5744-5759.

[17] 许雯雯，独家能，郝旭亮，等. 化石类矿物药龙骨的现代研究与应用进展[J]. 中国中药杂志，2017，42(10)：1825-1829.

[18] 冯亚莉，李浩，刘娟，等. 槲皮素研究进展[J]. 中国中药杂志，2021，46(20)：5185-5193.

[19] 丁杰. 健脾止动汤对 TS 模型大鼠血清睾酮、雌二醇、催乳素的影响[D]. 北京中医药大学，2020.

[20] 赵雨薇，戴月英，甄艳杰，等. 槲皮素神经保护作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2021，35(9)：644-645.

[21] POPPI L A, HO-NGUYEN K T, SHI A, et al. Recurrent implication of striatal cholinergic interneurons in a range of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neuropsychiatric disorders [J]. Cells, 2021, 10(4)：907.

[22] MACIEL R M, CARVALHO F B, OLABIYI A A, et al. Neuroprotective effects of quercetin on memory and anxiogenic-like behavior in diabetic rats：role of ectonucleotidases and acetylcholinesterase activities [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84：559-568. doi：10.1016/j.biopha.2016.09.069.

[23] 李珂如，胡光强，吴安国，等. 山奈酚及其衍生物在神经系统疾病中的药理作用研究进展[J]. 西南医科大学学报，2021，44(4)：412-416.

[24] 葛莉，金霞，朱丽. 25 羟维生素 D、神经生长因子在抽动症患儿血清中的水平及相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床，2020，27(11)：1943-1946.

[25] XU D, WU D, QIN M, et al. Efficient delivery of nerve growth factors to the central nervous system for neural regeneration [J]. Adv Mater, 2019, 31(33)：e1900727.

[26] KOGA T, SAKAMOTO T, SAKURADANI E, et al. Neurite outgrowth-promoting activity of compounds in PC12 cells from sunflower seeds [J]. Molecules, 2020, 25(20)：4748.

[27] 刘琦，温雅，贾珍，等. 木犀草素抗鱼藤酮致小鼠多巴胺能细胞损伤机制的研究[J]. 脑与神经疾病杂志，2020，28(11)：669-673.

[28] 刘茂昌, 刘智胜. 儿童抽动障碍药物治疗研究现状[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(12): 948-951.
[29] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 北京: 北京大学出版社, 2015.
[30] YADAV R, SRIVASTAVA P. Clustering, pathway enrichment, and protein-protein interaction analysis of gene expression in neurodevelopmental disorders [J]. Adv Pharmacol Sci, 2018, 2: 1-10. doi: 10.1155/2018/3632159.
[31] 李宁, 杜建军, 郑华, 等. 抽动秽语综合征和 ASO、IL-6 及 IL-8 水平关系研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(7): 688-690.
[32] 汤海霞, 李安源, 李继君, 等. 宁动颗粒对抽动——秽语综合征患儿 IL-12、TNF-α 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 435-438.
[33] MA Z, WANG F, XUE L L, et al. bFGF promotes neurological recovery from neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy by IL-1β signaling pathway-mediated axon regeneration [J]. Brain Behav, 2020, 10(8): e01696.
[34] 翁东博. 养血熄风汤对抽动障碍模型小鼠行为学及性激素表达的影响[D]. 成都中医药大学, 2016.
[35] CARA A L, HENSON E L, BEEKLY B G, et al. Distribution of androgen receptor mRNA in the prepubertal male and female mouse brain [J]. J Neuroendocrinol, 2021, 33(12): e13063.
[36] 赫兰晔. 静心止动方治疗抽动障碍的临床疗效观察及其对免疫细胞的影响[D]. 北京中医药大学, 2018.
[37] BORTOLATO M, FRAU R, GODAR S C, et al. The implication of neuroactive steroids in Tourette's syndrome pathogenesis: a role for 5α-reductase? [J]. J Neuroendocrinol, 2013, 25(11): 1196-1208.
[38] 董朝轩, 关云谦, 张愚. 雌激素与神经系统发育[J]. 生理科学进展, 2006, 37(2): 149-152.
[39] 南彦武. 静心止动方"从心论治"抽动障碍的文献及临床机理研究[D]. 中国中医科学院, 2015.
[40] WEI J, LIU J, LIANG S, et al. Low-dose exposure of silica nanoparticles induces neurotoxicity via neuroactive ligand-receptor interaction signaling pathway in zebrafish embryos [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 4407-4415. doi: 10.2147/IJN.S254480.
[41] ALVAREZ J, ALVAREZ-ILLERA P, GARCÍA-CASAS P, et al. The role of Ca^{2+} signaling in aging and neurodegeneration: insights from caenorhabditis elegans models [J]. Cells, 2020, 9(1): 204.
[42] GODAR S C, BORTOLATO M. What makes you tic? Translational approaches to study the role of stress and contextual triggers in Tourette syndrome [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 76(Pt A): 123-133.
[43] 隆红艳, 张骠. 静安口服液对小儿多发性抽动症模型大鼠脑内多巴胺转运体分布的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 181-183.
[44] 贾润梅, 图雅, 王育民. 抽动障碍中枢神经递质失衡发病机制的研究进展[J]. 中国医药科学, 2020, 10(21): 45-48.
[45] 杨欢, 杨卓, 史正刚. 单胺类和氨基酸类神经递质在抽动秽语综合征中的作用研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2021, 37(6): 726-730.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2022-01-10 修回日期:2022-03-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.002

· 论著 ·

四川地区抗肿瘤药物风险分级现状及需求研究

杨春松,杨亚亚,林芸竹,张伶俐 (四川大学华西第二医院,四川大学出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,成都 610041)

[摘要]**目的**:了解四川地区抗肿瘤药物风险分级现状及需求,以构建抗肿瘤药物风险提示系统,提高抗肿瘤药物临床应用的安全性和有效性。**方法**:采用调查问卷了解四川地区抗肿瘤药物风险分级现状及需求。**结果**:受访医务人员所在医院的抗肿瘤药物使用现状:63.29%存在抗肿瘤药物的超说明书用药,77.22%有抗肿瘤药物处方前置审核系统,82.28%为一线医师开具抗肿瘤药物处方需要上级医师审核,91.14%为配置静脉用抗肿瘤药物使用生物安全柜,86.08%为医务人员在配置抗肿瘤药物时穿戴防护用具,78.48%为抗肿瘤药物高危标识嵌入电子信息系统,81.01%有抗肿瘤药物的分级管理制度,81.01%有抗肿瘤药物分级管理目录;受访医务人员对抗肿瘤药物的风险因素及风险防范的认知程度一般,而医师、护士和药师对抗肿瘤药物风险点的风险程度认知有所不同;受访医务人员希望构建抗肿瘤药物风险提示系统并建议了相关影响因素的重要性。**结论**:四川地区抗肿瘤药物风险分级现状较好,受访医务人员对肿瘤药物的风险因素及风险防范的认知程度侧重于其工作岗位,强烈要求构建抗肿瘤药物风险提示系统。

[关键词]抗肿瘤药物;风险分级;医务人员
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0007-06

基金项目:国家卫生计生委项目,编号 FHTA2019-03。
作者简介:杨春松(1986.05-),男,博士,副主任药师,主要从事药物流行病学、循证药学研究,E-mail: yangchunsong_123@126.com。
通讯作者:张伶俐(1972.06-),女,博士,主任药师,主要从事循证药学、循证决策与管理研究,E-mail: zhlingli@sina.com。