doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.17.010

川贝母药理作用机制的网络药理学研究*

周金龙[1],李蘩漪[2],金 晶[2△]

(1. 新疆医科大学,新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第一附属医院,新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 探讨川贝母药理作用机制及可能适用的临床病症。**方法** 采用中药系统药理学数据库与分析平台(TSMSP)获取川贝母的有效化学成分,以口服生物利用度(OB)≥30%及药物相似性(DL)≥0.18为标准,鉴定潜在活性成分;采用 UniProt 数据库进行靶点基因转换;采用 DAVID 6.8 数据库和 Cytoscape 3.5.1 软件的 ClueGo 插件进行基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)等生物信息学进行分析;采用 String 10.0 数据库对获得的活性成分构建川贝母活性成分－靶点网络、靶蛋白相互作用网络(PPI)。**结果** 筛选出川贝母活性成分 13 种,包括酞酸双(2－乙基己基)酯、β－谷甾醇、谷甾醇、贝母辛碱、环贝母碱等,靶点转换获得 40 个靶蛋白,GO 分析获得显著富集($P<0.05$)的生物过程(BP)60 条、细胞组分(CC)26 条、分子功能(MF)42 条;KEGG 分析获得显著富集($P<0.05$)通路 53 条,疾病富集分析提示对 303 种疾病有治疗学意义($P<0.05$),包括 3 种肺部相关疾病(慢性阻塞性肺疾病、肺癌及哮喘),1 种炎性疾病(感染/发炎);OMIM 分析提示有 92 种疾病显著富集($P<0.05$),药物靶标数据库(TTD)分析结果提示有 4 种疾病显著富集($P<0.05$),均不包括呼吸系统疾病。**结论** 川贝母的活性成分为酞酸双(2－乙基己基)酯及 β－谷甾醇,主要治疗靶点为热休克蛋白 HSP90AA1 基因、转录因子 AP－1(JUN)及半胱天冬酶 3(CASP3),治疗作用可能与影响细胞外配体门控离子通道活性、药物结合等分子功能及突触后膜、质膜及细胞连接等细胞组分,药物反应、胆碱能突触传递及腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白耦联乙酰胆碱受体信号通路等生物学过程,刺激神经组织的配体－受体相互作用及(或)钙信号通路等机制有关。

关键词:川贝母;网络药理学;药理作用;酞酸双(2－乙基己基)酯;β－谷甾醇

中图分类号:R932;R285.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)17－0035－07

Network Pharmacology Research of Pharmacological Mechanism of *Fritillaria Cirrhosa*

ZHOU Jinlong[1], *LI Fanyi*[2], *JIN Jing*[2]

(*1. Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011; 2. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830054*)

Abstract: Objective To investigate the pharmacological mechanism of *Fritillaria cirrhosa* and the possible clinical conditions treated with *Fritillaria cirrhosa*. **Methods** The effective chemical components of *Fritillaria cirrhosa* was obtained by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform(TSMSP). The potential active ingredients were identified with oral bioavailability(OB) ≥ 30% and drug－likeness(DL) ≥ 0.18 as the criteria. Uniprot database was used for target gene conversion. DAVID 6.8 database and Cytoscape 3.5.1 plugin ClueGo were used for bioinformatics analysis such as Gene Ontology(GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes And Genomes(KEGG). String 10.0 database was used to construct the active ingredient－target network and target protein－protein interaction(PPI) network of *Fritillaria cirrhosa* for the obtained active ingredients. **Results** A total of 13 active ingredients of *Fritillaria cirrhosa* were screened, including bis(2－ethylhexyl) phthalate, beta－sitosterol, sitosterol, peimisine and cyclopamine, and 40 targets were obtained after target conversion. GO analysis showed that 60 biological processes(BP), 26 cellular components(CC) and 42 molecular functions(MF) were significantly enriched($P<0.05$). KEGG analysis showed that 53 pathways were significantly enriched($P<0.05$). Disease enrichment analysis showed that it had therapeutic significance for 303 kinds of diseases($P<0.05$), including three kinds of lung－related diseases(chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer and asthma) and one inflammatory disease(infection/inflammation). Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM) analysis showed that 92 kinds of diseases were significantly enriched($P<0.05$), and drug target database(TTD) analysis showed that four kinds of diseases were significantly enriched($P<0.05$), none of them including respiratory diseases. **Conclusion** The active ingredients of *Fritillaria cirrhosa* were bis(2－ethylhexyl) phthalate and beta－sitosterol. The main therapeutic targets are heat shock protein HSP90(HSP90AA1), transcription factor AP－1(JUN) and cysteine aspartase 3(CASP3), the therapeutic effect of *Fritillaria cirrhosa* may be related to the molecular functions such as extracellular ligand－gated ion channel activity, drug binding, and the cellular components such as post－synaptic membrane, plasma membrane, and cell junctions, as well as the biological processes such as drug response, cholinergic synaptic transmission and adenylate cyclase inhibition of G protein－coupled acetylcholine receptor signaling pathway, and it play a therapeutic role in stimulating nerve－ligand－receptor interactions and/or calcium signaling pathways.

Key words: *Fritillaria cirrhosa*; network pharmacology; pharmacological effects; bis(2－ethylhexyl) phthalate; beta－sitosterol

川贝母为百合科贝母属多种植物的干燥鳞茎,有清 热润肺、化痰止咳功效[1]。近年来,随着高通量组学、计

*基金项目:新疆医科大学大学生创新训练计划项目[CX2019110]。

第一作者:周金龙,男,在读大学本科,(电子信箱)2642082126@qq.com。

△通信作者:金晶,女,回族,博士,副主任医师,研究方向为呼吸病中西医结合治疗,(电话)0991－4366062(电子信箱)p138990@163.com。

算机技术、药理学及网络数据库检索技术的日益完善，现代医学对疾病认识的不断加强，应用网络药理学技术从系统生物学角度阐述复方制剂的作用原理的临床及基础研究逐渐增多[2-4]。本研究旨在通过网络药理学筛选出川贝母的活性成分与作用靶点，通过核心靶点进行富集分析，探讨其药理学作用机制，为其临床应用提供理论基础。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 活性成分及靶点筛选

采用中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）（http://tcmspw.com/index.php）收集川贝母的有效化学成分，根据 Lipinski 规则（LR）、口服生物利用度（OB）及药物相似性（DL）鉴定潜在的生物活性成分，以 OB≥30%、DL≥0.18 为标准[5]筛选出候选成分及其可能有效的化学成分。

1.2 活性成分-靶点网络构建

将得到的川贝母活性成分导入 UniProt 数据库（http://uniprot.org/）进行靶点-基因名转换，将转换后的靶点通过零代码功能富集分析（DAVID）数据库（http://david.abcc.ncifcrf.gov/）及 BATMAN-TCM 数据库（http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/），进行 KEGG 信号通路与 GO 生物学富集分析，以 $P<0.05$ 为条件进行靶基因筛选，分析川贝母发挥药理作用的主要信号通路及生物过程。

1.3 靶基因相互作用网络构建

将筛选得到的靶基因在蛋白相互作用（string）数据库（https://string-db.org/）构建靶点蛋白相互作用网络（PPI）模型，以明确川贝母靶基因之间的相互作用，将蛋白种类设为“Homo sapiens”进行操作，最低相互作用阈值设为“medium confidence”，其他参数保持默认设置。将 PPI 模型导入 Cytoscape 3.5.1 软件，运用“Network Analysis”功能进行分析。依据度值（degree）、介数确定川贝母关键靶基因。详见表 1。

表 1 网络药理学的数据来源

Tab. 1 Sources of the data of network pharmacology

类型	名称	用途
数据库	TCMSP，BATMAN-TCM	筛查有效化合物成分
	TCMSP，UniProt	筛查药物的作用靶点
	NCBI-GENE，TTD	筛查疾病相关靶基因
	String	筛查基因间相互作用
	GO，KEGG	基因的富集分析
软件	Cytoscape	可视化网络构建

2 结果

2.1 川贝母活性成分分析

根据 TCMSP 数据库检索结果，以 OB ≥ 30% 及 DL≥0.18 为条件进行筛选，去除重复的化合物，得到可能有效的活性成分 13 种。详见表 2。

表 2 川贝母的活性成分

Tab. 2 The active ingredients of *Fritillaria cirrhosa*

中文	PubChem CID	OB(%)	DL	分子式
酞酸双(2-乙基己基)酯	7 057 921	43.59	0.35	$C_{24}H_{38}O_4$
β-谷甾醇	222 284	36.91	0.75	$C_{29}H_{50}O$
谷甾醇	12 303 645	36.91	0.75	$C_{29}H_{50}O$
贝母辛碱	161 294	57.40	0.81	$C_{27}H_{41}NO_3$
环贝母碱	442 972	55.42	0.82	$C_{27}H_{41}NO_2$
川贝酮	5 315 861	41.07	0.71	$C_{27}H_{43}NO_2$
异浙贝母碱	21 573 744	48.23	0.67	$C_{27}H_{45}NO_3$
ent-(16S)-阿替木 13,17-氧化物	6 325 926	47.74	0.43	$C_{20}H_{32}O$
苦参碱	3 310 199	35.16	0.68	$C_{27}H_{45}NO_3$
考瑟蔚宁碱	101 316 983	53.51	0.71	C_2H_6
贝母乙素	167 691	60.07	0.67	$C_{27}H_{45}NO_3$
新贝素甲	126 149	46.96	0.71	$C_{27}H_{43}NO_2$
松贝乙素	5 221	45.35	0.71	$C_{27}H_{43}NO_2$

2.2 川贝母作用靶点筛选

以“human”为检索条件，将 PubChem CID 提交到 BATMAN-TCM 数据库，获得 63 个靶基因，并根据匹配度由高到低进行排序，删除重复项后得到 40 个匹配度>0.5 的靶基因。详见图 1 及表 3。

2.3 生物信息学分析

将筛选得到的 62 个靶基因输入 DAVID 6.8 数据库进行 GO 及 KEGG 富集分析。

GO 富集分析：共获得 165 个生物过程（BP）、35 个细胞组分（CC）、51 个分子功能（MF）。其中，60 种 BP、26 种 CC、42 种 MF 显著富集（$P<0.05$），前 20 位详见图 2 至图 4。

KEGG 通路富集分析：在设定预测候选目标得分（≥20 分）的情况下，将检索得到的靶基因作为候选靶点，共得到 65 条信号通路，53 条通路显著富集（$P<0.05$），前 20 位详见图 5。

2.4 疾病富集分析

疾病种类分类：DAVID 6.8 数据库将筛选得到的靶基因富集分析后获得 344 种可能具有治疗作用的疾病，其中 303 种疾病有统计学意义（$P<0.05$），包括 3 种肺部相关疾病（慢性阻塞性肺疾病、肺癌及哮喘），1 种炎性疾病（感染/发炎）。前 20 位详见表 4。

OMIM/TTD 分析：BATMAN-TCM 数据库将筛选得到的靶基因进行 OMIM 分析（http://www.omim.org）/TTD 分析，OMIM 分析获得 110 种疾病，其中 92 种疾病显著富集（$P<0.05$），前 20 种详见表 5；TTD 分析获得 119 种疾病，其中 4 种疾病显著富集（$P<0.05$），见表 6。

潜在活性成分靶标途径/疾病关联分析：根据已知和预测的候选目标蛋白绘制 PPI 图，其得分不小于每个

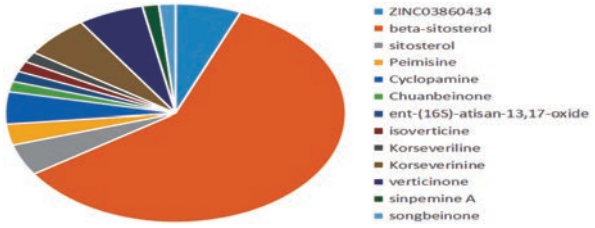


图 1 川贝母活性成分

Fig. 1 The active ingredients of *Fritillaria cirrhosa*

表 3 川贝母主要活性成分对应靶基因

Tab. 3 Target genes corresponding to main active ingredients of *Fritillaria cirrhosa*

名称	靶基因	靶基因缩写
ZINC03860434	Sodium channel protein type 5 subunit alpha	SCN5A
	Muscarinic acetylcholine receptor M3	CHRM3
	Beta－2 adrenergic receptor	ADRB2
	Muscarinic acetylcholine receptor M1	CHRM1
	Progesterone receptor	PGR
Beta－sitosterol(5/38)	Nuclear receptor coactivator 2	NCOA2
	Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1
	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2
	Heat shock protein HSP 90	HSP90AA1,HSP90AB1
	Phosphatidylinositol－4,5－bisphosphate 3－kinase catalytic subunit,gamma isoform	PIK3CG
Sitosterol	Progesterone receptor	PGR
	Nuclear receptor coactivator 2	NCOA2
	Mineralocorticoid receptor	NR3C2
Peimisine	Mineralocorticoid receptor	NR3C2
	Glucocorticoid receptor	NR3C1
Cyclopamine	Androgen receptor	AR
	Mineralocorticoid receptor	NR3C2
	Glucocorticoid receptor	NR3C1
Chuanbeinone	NA	NA
Ent－(16 *S*)－atisan－13,17－oxide	NA	NA
Isoverticine	Androgen receptor	AR
Korseveriline	Androgen receptor	AR
Korseverinine	Progesterone receptor	PGR
	Muscarinic acetylcholine receptor M2	CHRM2
	Mu－type opioid receptor	OPRM1
	Glucocorticoid receptor	NR3C1
Verticinone	Androgen receptor	AR
	Apoptosis regulator Bcl－2	BCL2
Sinpemine A	Muscarinic acetylcholine receptor M2	CHRM2
Songbeinone	NA	

注:NA 为无法获取。

Note:NA is indicates the data cannot be obtained.

查询 TCM 成分的 20 分,在“简化网络视图”中,仅显示显著富集 KEGG 途径和 OMIM / TTD 疾病表型。川贝母靶点 PPI 网络图含有 333 个节点、1 439 条边,其中节点

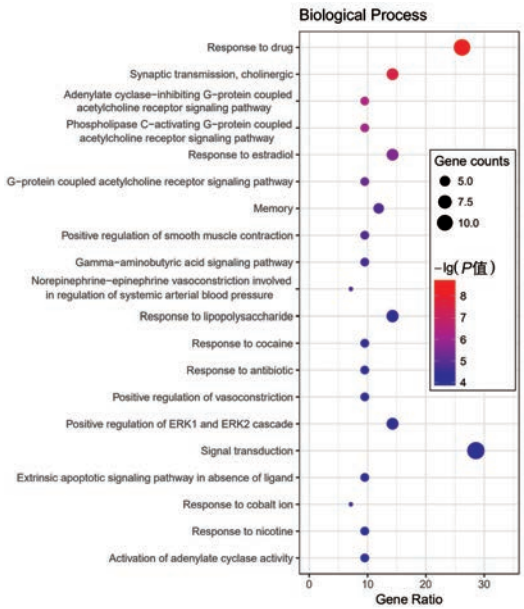


图 2 川贝母靶基因 GO 分析 BP 散点图(前 20 位)

Fig. 2 BP scatter diagram of GO analysis of target gene of *Fritillaria cirrhosa*(top 20)

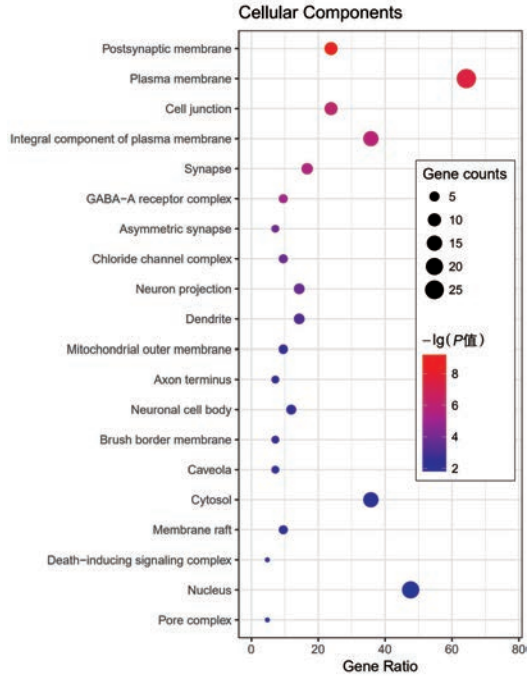


图 3 川贝母靶基因 GO 分析 CC 散点图(前 20 位)

Fig. 3 CC scatter diagram of target gene GO analysis of *Fritillaria cirrhosa*(top 20)

表示靶点,边表示靶点与靶点之间的相互作用关系。将得到的 PPI 数据从 BATMAN 数据库导出,详见图 6。

2.5 靶点 PPI 分析

利用 Cytoscape3. 5. 1 软件绘制 PPI 图,通过 Cytohubba 插件鉴定川贝母的关键蛋白,其中绿色表示川贝母有效化合物;核心化合物成分为 β－谷甾醇,蓝色表示作用靶基因,共 40 个靶基因,筛选出度值>10 的核心基因11 个,其中转录因子 AP－1(JUN)、半胱天冬酶 3(CASP3)及

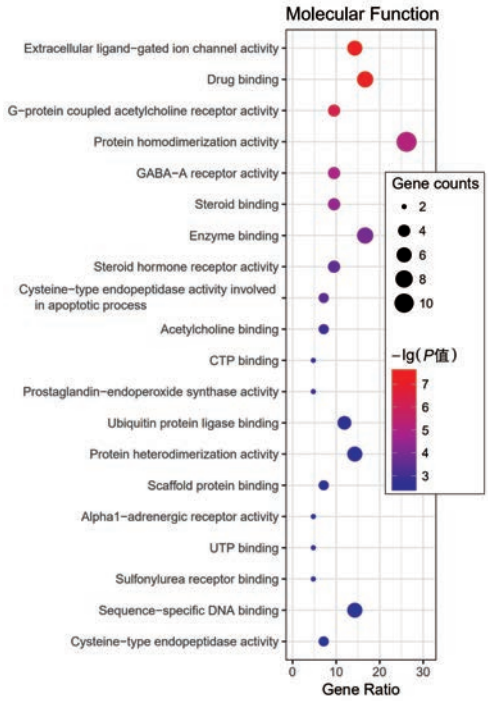


图4 川贝母靶基因GO分析MF散点图(前20位)

Fig. 4 MF scatter diagram of target gene GO analysis of *Fritillaria cirrhosa* (top 20)

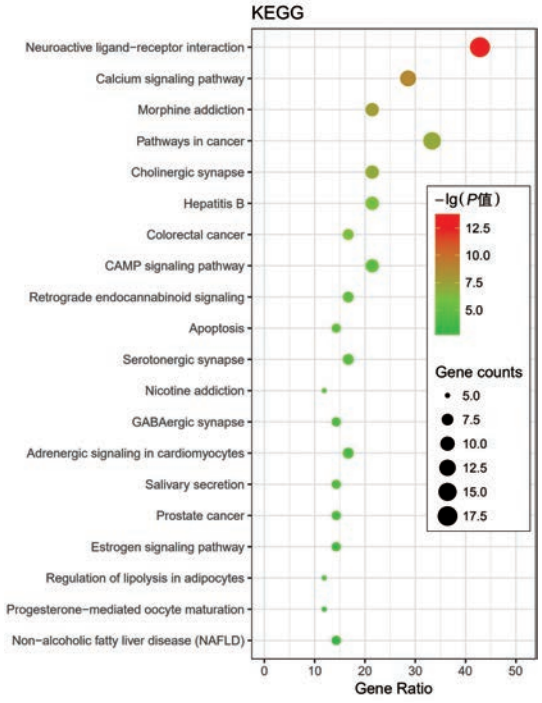


图5 川贝母靶基因KEGG分析CC散点图(前20位)

Fig. 5 CC scatter diagram of target gene KEGG analysis of *Fritillaria cirrhosa* (top 20)

热休克蛋白90基因(HSP90AA1)这3个基因度值最高,详见表7及图7;完成前15位主要靶基因形成PPI图,详见图8;完成前15位主要靶基因与化合物形成相互作用图,详见图9;最后,利用40个靶基因完成PPT图,详见图10(每个节点代表1个蛋白质,蛋白质中的螺旋代表该蛋白的结构)。

表4 川贝母可能治疗的疾病种类(前20位)

Tab. 4 Possible diseases treated by *Fritillaria cirrhosa* (Top 20)

病名	P值	病名	P值
焦虑症	6.65×10^{-21}	非霍奇金淋巴瘤	1.99×10^{-10}
酒精依赖性精神病	1.39×10^{-18}	偏头痛	1.74×10^{-9}
自闭症	5.90×10^{-18}	慢性阻塞性肺疾病	3.26×10^{-9}
2型糖尿病	1.89×10^{-16}	食管腺癌	7.44×10^{-9}
精神分裂症	5.29×10^{-12}	肺癌	1.20×10^{-8}
体质量增加	7.81×10^{-12}	多发性硬化症	1.42×10^{-8}
注意缺陷障碍、品行障碍、对立违抗障碍	8.25×10^{-12}	抑郁症	2.50×10^{-8}
		肥胖	6.50×10^{-8}
双相情感障碍	1.17×10^{-11}	感染/发炎	1.12×10^{-7}
高胆固醇血症	1.27×10^{-11}	哮喘	1.19×10^{-7}
贪食症	1.87×10^{-10}		

表5 川贝母靶点治疗疾病OMIM分析(前20位)

Tab. 5 OMIM analysis of target diseases of *Fritillaria cirrhosa* (Top 20)

序号	疾病名	序号	疾病名
1	酒精依赖	12	尿道下裂1型
2	肿瘤性溃病	13	皮肤发育不全的先天性发育不良,网状,伴小头畸形,面部畸形和其他先天性异常
3	心肌梗死时的心室纤颤,易感性		
4	癫痫	14	家族性房颤
5	智力低下,常染色体显性	15	维生素D缺乏羟基化的Ri病,类型1b
6	肉碱棕榈酰转移酶I缺乏症	16	2a型依赖维生素D的Type病
7	神经母细胞瘤,易感性	17	糖皮质激素受体
8	46,Xx性逆转与肾,肾上腺和肺发育不全	18	布鲁加达综合征
9	Ia型进行性家族性心脏传导阻滞	19	羧酸酯酶1
10	阵发性疼痛综合征,家族性	20	Npc1-Like 1
11	中性粒细胞减少症,严重先天性,2,常染色体显性		

注:各疾病P值均为0.0199。

Note: The P value of each disease was 0.0199.

表6 川贝母靶点治疗疾病TTD分析

Tab. 6 TTD analysis of target diseases of *Fritillaria cirrhosa*

病名	P值	病名	P值
高胆固醇血症	1.18×10^{-2}	头痛症(麻醉,神经性)	1.18×10^{-2}
肝内胆汁淤积	1.18×10^{-2}	痛经	1.95×10^{-2}

3 讨论

单味中药的组分成分复杂,在以“辨证”为原则的治疗理念下其化学成分起效机制一直不能被客观证实。网络药理学在多个公共网络平台数据库的基础上客观反映了生物大分子与化学成分间复杂的相互作用关系,融合了系统生物学、多向药理学、计算生物学、网络分析等多学科的技术和内容,将生物学网络与药物作用网络相结合,提供了探究药物与疾病相互作用机制的文献基础,与复杂疾病的治疗理念相吻合,被广泛用于中药潜在活性成分和作用靶点的预测及中药作用机制的阐述,按“疾病表型-生物分子网络”的思路,能充分、准确、形

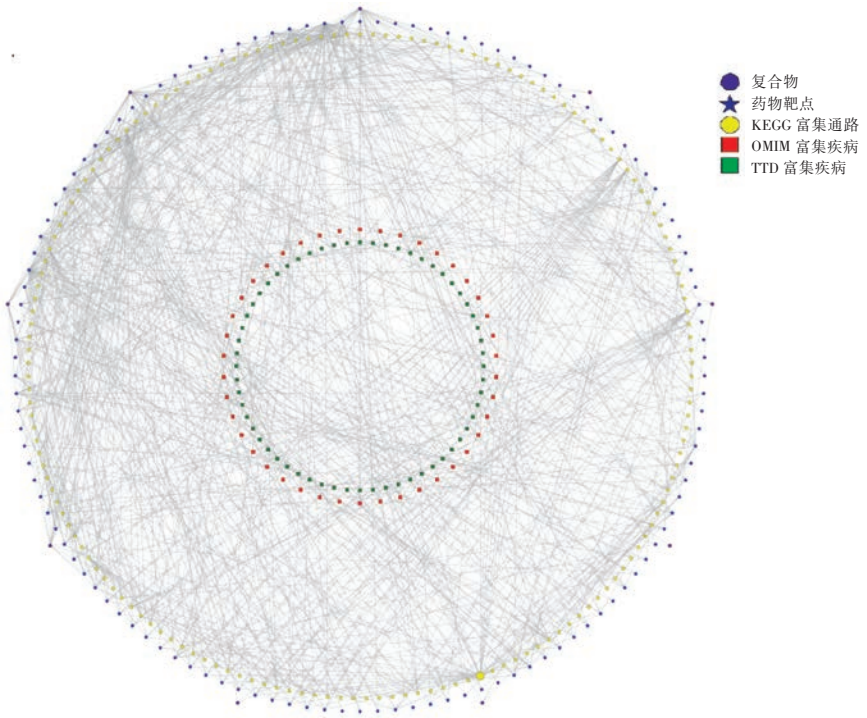


图 6 川贝母靶点 PPI 图

Fig. 6 PPI network diagram of *Fritillaria cirrhosa* targets

表 7 川贝母作用的核心基因

Tab. 7 Core genes of *Fritillaria cirrhosa*

基因名	介数	瓶颈	紧密度	聚集系数	度值	基因名	介数	瓶颈	紧密度	聚集系数	度值
JUN	266.45	14	25.83	0.43	14	CHRM1	258.00	6	24.33	0.24	11
CASP3	111.25	3	24.50	0.43	14	AR	23.57	1	22.75	0.64	11
HSP90AA1	127.01	2	24.42	0.46	14	PRKACA	174.90	4	22.67	0.29	10
NR3C1	368.76	15	25.67	0.42	13	PGR	16.32	2	22.25	0.69	10
SLC6A4	241.45	11	24.50	0.27	12	CHRM2	123.26	2	22.00	0.29	10

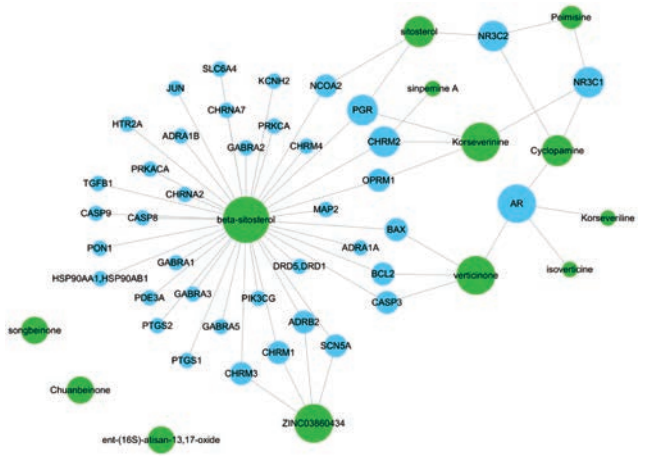


图 7 川贝母化合物网络相互作用图

Fig. 7 Interaction network diagram of the compounds of *Fritillaria cirrhosa*

象地展现中药多成分作用于多靶点、多通路的过程，揭示中药作用于疾病的机制[6]。近年来，较多学者均以单味药或复方通过网络药理学研究其治疗疾病的机制，探讨其治疗有效性[7-8]。本研究中通过网络药理学筛选出

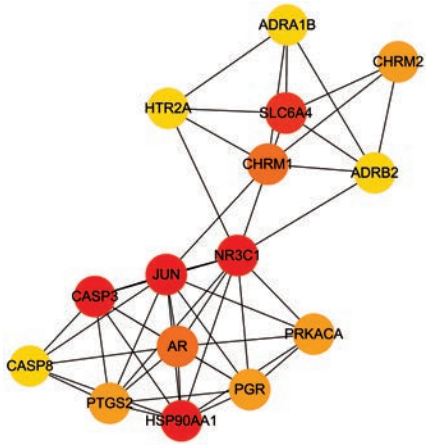


图 8 前 15 位主要靶基因相互作用 Cyto－degree 图

Fig. 8 Cyto－degree diagram of the top 15 main target genes interactions

川贝母的有效化学成分，为更有针对性的单体研发提供理论基础。

本研究中，共筛选出川贝母的 13 种化学成分，通过 UniProt 数据库进行靶点转换后，共获得 40 个有效靶基因。将筛选的川贝母有效基因靶点利用 DAVID 数据库中 Functional Annotation 分析工具对川贝母的作用靶点进行富集分析及通路分析，结果川贝母可能通过影响 60 种 BP、26 种 CC、42 种 MF 对刺激神经组织的配体－受体相互作用信号通路、钙离子信号通路、吗啡成瘾、癌症相关通路、胆碱能突触等 53 个通路有作用，其中与交感神经递质和受体相关通路 5 条，即钙离子信号通路、吗啡成瘾通路、尼古丁成瘾、逆行内源性大麻素信号传

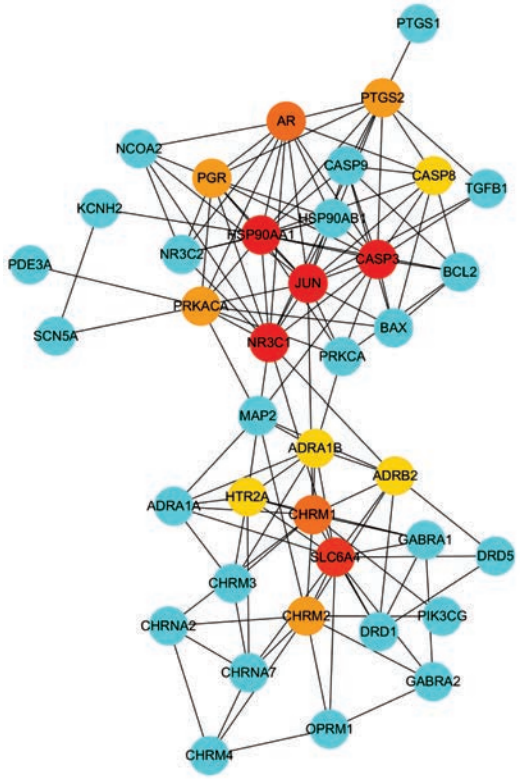


图 9　前 15 位主要靶基因与化合物相邻及扩展图

Fig. 9　Cyto – degree neighbors and expanded diagram of the top 15 main target genes and compounds

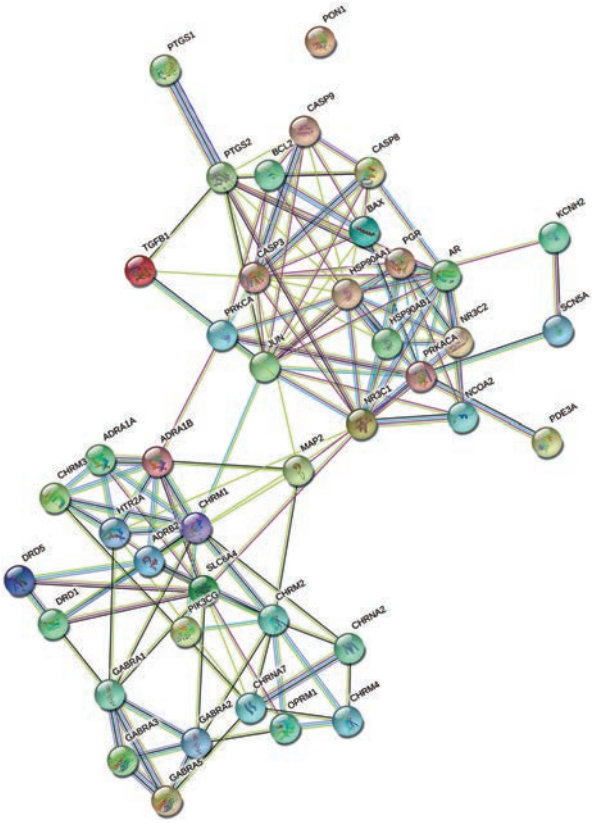


图 10　40 个靶基因网络相互作用图

Fig. 10　Interaction network of 40 target genes

导、心肌细胞中的肾上腺素信号传导；与神经代谢相关通路 4 条，即刺激神经组织的配体 – 受体相互作用信号通路、胆碱能突触、5 – 羟色胺能突触、γ – 氨基丁酸（GABA）能突触；与激素相关通路 3 条，即环磷酸腺苷（cAMP）信号通路、雌激素信号通路、孕激素介导的卵母细胞成熟；与肿瘤相关通路 3 条，即癌症相关通路、肠癌通路、前列腺癌通路；与肝脏疾病相关通路 2 条，即乙型肝炎及非酒精性脂肪肝病；其他类通路 3 条，即细胞凋亡、唾液分泌及脂肪细胞中脂解的调控。

神经活性配体受体相互作用信号通路是质膜上所有与细胞内外信号通路相关的受体和配体的集合[9]。潘玲珍等[10]研究发现，长期使用地西泮能使神经活性配体受体相互作用信号通路中 16 个基因表达发生显著变化，可能与长期使用地西泮导致机体所产生的药品不良反应密切相关。Ca^{2+}是调节细胞内多种生物调节过程中的第二信使（如收缩、分泌、突触传递、核孔调节及转录等）。Ca^{2+}是参与神经递质的关键化学物质，神经系统内细胞间信号释放的关键化学物质。其参与神经元的活性和免疫系统，该通路的基因具有调节海马区脑功能，能应对压力事件，与焦虑和抑郁及抗抑郁药的药效相关[11]。WANG 等[12]通过对 TCGA 数据库的 12 种肿瘤的 DNA 甲基化状态及其相应的基因表达模式进行整合分析后发现，多种肿瘤类型的钙信号通路均发生显著高甲基化，且发生 DNA 高甲基化的基因恰好位于钙信号通路的关键节点，如控制胞内钙流量的 G 蛋白耦联受体、蛋白激酶 A 等，认为钙信号通路基因的异常 DNA 甲基化可能作为肿瘤治疗和抗肿瘤药物开发的一个潜在靶点。ADNAN 等[13]研究发现，胸腺嘧啶醌与美沙酮的协同作用，涉及吗啡成瘾途径，胸腺嘧啶醌通过吗啡成瘾通路上调磷酸二酯酶 1a（PDE1A）基因、γ – 氨基丁酸 A 型受体 Theta 亚基和 G 蛋白亚基 Beta3 基因的表达，认为炎性反射的传出通路是胆碱能突触通路，能改善晚期哮喘炎性反应。乙酰胆碱酯酶抑制剂介导外周和中枢抗炎反应，能抑制胆碱能抗炎通路活性，减少肿瘤坏死因子 – α、白细胞介素 1β 和白细胞介素 6 的水平，可能具有改善认知的作用[14]。

进一步通过 DAVID 数据库疾病富集分析发现，川贝母可治疗 303 种疾病，包括精神类疾病，酒精依赖、自闭症、精神分裂症、注意缺陷障碍品行障碍对立违抗障碍、双相情感障碍、贪食症及抑郁症；代谢性疾病，2 型糖尿病、高胆固醇血症、肥胖；肿瘤性疾病，非霍奇金淋巴瘤、食管腺癌及肺癌，感染性疾病：慢性阻塞性肺疾病、哮喘及感染；其他类疾病，多发性硬化及偏头痛。通过 BATMAN – TCM 数据库进行疾病富集分析发现，川贝母治疗疾病多集中于代谢类疾病中，能缓解疼痛类疾病。川贝母主要用于临床治疗肺系疾病，很少用于精神

类疾病，本研究汇总中扩大了川贝母的疾病治疗范围。从中医角度来看，神志类疾病与痰饮有关（痰蒙心窍、痰气交阻），川贝母味辛、性平，不仅能温化肺间之痰湿，同样能如《本草会编》所载："治虚劳咳嗽，吐血咯血，肺痿肺痈，妇人乳痈、痈疽及诸郁之症。"

使用 String 数据库构建的 PPI 不仅可显示蛋白质分子间直接的物理相互作用，还可显示蛋白质间的间接功能相关性。通过 Cytoscape 3.5.1 软件制作 PPI 图发现川贝母的核心化学成分，网络拓扑学理论认为，网络中与节点直接连接的节点数目越多，其网络的影响力就越大，度是网络中与某个节点直接相邻节点的数目，因此 Degree 值因其衡量节点重要性简单、直观的特点，成为度量节点局部中心性的重要参数。根据 Degree 值筛选出中心节点，即网络中连接度较高的点，在网络中起到枢纽作用，具有关键的生物学功能。其中，HSP90 基因（含 HSP90AA1，HSP90AB1，JUN 及 CASP3）度值最高。

β－谷甾醇是植物甾醇类成分之一，属四环三萜类化合物，有降胆固醇、止咳、祛痰及抑制肿瘤和修复组织的作用。VALERIO 等[15]发现，β－谷甾醇通过增加 J774A.1 鼠巨噬细胞中酪氨酸磷酸酶的活性来抑制核因子（NF）－κB 和 STAT1 等促炎信号转导通路活性。REYES 等[16]发现，β－谷甾醇能减弱 RAW264.7 细胞的内化、细胞内存活，并且抑制 MAPKs 连接的细胞内信号转导。通过诱导促炎细胞因子的产生来增强小鼠的感染抵抗力。而其他成分如钠通道蛋白[17]亦能通过影响细胞内的迁移过程、在细胞膜上的有效表达、通道降解过程及通道门控动力学等过程影响 Nav1.5 通道的功能。

因此，川贝母的活性成分为酞酸双（2－乙基已基）酯及 β－谷甾醇，主要治疗靶点有 HSP90AA1、JUN 及 CASP3 等，可能通过影响细胞外配体门控离子通道活性、药物结合等分子功能，突触后膜、质膜及细胞连接等细胞组分，药物反应、胆碱能突触传递及腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白耦联乙酰胆碱受体信号通路等生物学过程，对刺激神经组织的配体－受体相互作用及（或）钙信号通路等而起到治疗作用。川贝母不仅能治疗数种精神类疾病，还能治疗多种代谢性疾病，通过复杂化学成分与多个靶标，可进一步阐释中药活性成分预防或治疗疾病的作用。

参考文献

[1] 国家药典委员会．中华人民共和国药典（一部）[M]．北京：中国医药科技出版社，2015：34.

[2] XU HY，LIU ZM，FU Y，et al. Exploiture and application of an internet－based Computation Platform for Integrative Pharmacology of Traditional Chinese Medicine[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi，2017，42（18）：3633－3638.

[3] WANG J，LIU R，LIU B，et al. Systems Pharmacology－based strategy to screen new adjuvant for hepatitis B vaccine from Traditional Chinese Medicine Ophiocordyceps sinensis[J]. Sci Rep，2017，7：44788.

[4] 姜 玮．网络科学在中药多组分表征方面的应用[J]．中国药业，2016，25（6）：1－6.

[5] LUO TT，YUAN L，YAN SK，et al. Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula：Methodology，Application and Prospective[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine，2020，26（1）：72－80.

[6] 吴钉红．网络药理学及其在中药领域的研究概述[J]．广州化工，2018，45（11）：216－218.

[7] 应 敏，王 颖，刘金坤．蠲痹汤治疗类风湿关节炎的网络药理学分析[J]．中国药业，2019，28（17）：1－7.

[8] 金 苹，吴方评．靖州茯苓三萜类成分对 A549 细胞中 Nrf2 信号通路的调控机制研究[J]．中国药业，2019，28（8）：1－3.

[9] LAUSS M，KRIEGNER A，VIERLINGER K，et al. Characterization of the drugged human genome[J]. Pharmacogenomics，2007，8（8）：1063－1073.

[10] 潘玲珍，闫智勇，左长英，等．长期使用地西泮对神经活性配体受体相互作用信号通路的影响[J]．中国药科大学学报，2011，42（5）：443－446.

[11] POPOLI M，GENNARELLI M，RACAGNI G. Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants[J]. Bipolar Disorders，2002（4）：166－182.

[12] WANG XX，XIAO FH，LI QG，et al. Large－scale DNA methylation expression analysis across 12 solid cancers reveals hypermethylation in the calcium－signaling pathway[J]. Oncotarget，2017，8（7）：11868－11876.

[13] ADNAN LH，MOHAMAD N，MAT KC，et al. Thymoquinone Regulates Gene Expression Levels in Morphine Addiction Pathways in Opioid Receptor Expressing Cells（U87 MG）[J]. Electronic Journal of Biology，2017，13（2）：166－173.

[14] BENTANTE R，LASCIO SD，CARDANI S，et al. Acetylcholinesterase inhibitors targeting the cholinergic anti－inflammatory pathway：a new therapeutic perspective in aging－related disorders[J]. Aging Clinical and Experimental Research，2021，33（4）：823－834.

[15] VALERIO M，AWAD AB. β－Sitosterol down－regulates some pro－inflammatory signal transduction pathways by increasing the activity of tyrosine phosphatase SHP－1 in J774A.1 murine macrophages[J]. International Immunopharmacology，2011，11（8）：1012－1017.

[16] REYES AWB，ARAYAN LT，HUY TXN，et al. β－sitosterol contributes in the resistance to invasion and survival of *Brucella abortus* 544 within RAW264.7 cells，and cytokine production with reduced susceptibility to infection in BALB/c mice[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology，2020，30（4）：482－489.

[17] 陈 曦，李 泱．钠通道蛋白 1.5 亚型与其互作蛋白[J]．中国心脏起搏与心电生理杂志，2016，30（2）：158－161.

（收稿日期：2020－08－04；修回日期：2021－02－18）