中图分类号:R932;R285　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)16－0056－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.16.013

辣椒风湿膏治疗关节痛作用机制的网络药理学研究

熊　伟,李　磊,徐慧茹,江开勇,郭　立,魏明阳△

(河南羚锐制药股份有限公司,河南 信阳　465550)

摘要:目的　探讨辣椒风湿膏治疗关节痛的作用机制。**方法**　检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP),并结合PubMed数据库获得制剂组方药材的活性成分,通过SwissTargetPrediction数据库预测其靶点;通过GeneCards、OMIM、TTD数据库预测关节痛疾病靶点,利用Venn在线绘图软件筛选活性成分与疾病的共有靶点;将共有靶点上传至STRING数据库进行蛋白相互作用(PPI)分析;基于Metascape平台对共有靶点进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;借助Cytoscape 3.9.0软件构建疾病－活性成分－共有靶点－通路网络,利用该软件的Network Analyzer工具筛选辣椒风湿膏治疗关节痛的主要活性成分和核心靶点,并进行分子对接验证。**结果**　共获得活性成分28个及其靶点440个,疾病靶点1 296个,共有靶点105个。GO功能富集分析共获得生物功能条目1 374条,其中生物过程1 184条,细胞组分61条,分子功能129条;KEGG通路富集分共获得135条信号通路,主要涉及钙信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、瞬时受体电位(TRP)通道的炎性介质调节信号通路等。共获得主要活性成分6个(齐墩果酸、辣椒素、二氢辣椒素、辣椒素酯、左旋龙脑、薄荷醇)与核心靶点15个(mTOR、ESR1、TP53等)。分子对接结果显示,TRPV1、ESR1、PTGS2、mTOR和MMP－9靶点蛋白与除辣椒素酯外的上述其余5个主要活性成分结合活性良好(结合能＜－1.2 kcal/mol)。**结论**　辣椒风湿膏可能通过辣椒素、二氢辣椒素、齐墩果酸、左旋龙脑、薄荷醇等化学成分调控mTOR、ESR1、PTGS2、TP53、TRPV1等基因的表达,进而调控钙信号通路、cAMP信号通路等治疗关节痛。

关键词:辣椒风湿膏;关节痛;网络药理学;作用机制;分子对接

Mechanism of Lajiao Fengshi Plaster in the Treatment of Arthralgia Based on Network Pharmacology

XIONG Wei, LI Lei, XU Huiru, JIANG Kaiyong, GUO Li, WEI Mingyang

(Henan Lingrui Pharmaceutical Co., Ltd., Xinyang, Henan, China　465550)

Abstract: Objective　To investigate the mechanism of Lajiao Fengshi Plaster in the treatment of arthralgia. **Methods**　The active ingredients of medicinal herbs in the preparation were obtained by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and PubMed database, the targets were obtained by the SwissTargetPrediction database. The targets of arthralgia were predicted by the GeneCards, OMIM, and TTD databases, the common targets of active ingredients and disease were screened by the Venn online plotting software, and the common targets were imported into the STRING database for protein－protein interaction (PPI) analysis. The Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on common targets were performed based on the Metascape platform. The disease－active ingredient－common target－pathway network was constructed by the Cytoscape 3.9.0 software, the main active ingredients and core targets of Lajiao Fengshi Plaster in the treatment of arthralgia were screened by the Network Analyzer tool of this software, and the molecular docking was performed for verification. **Results**　A total of 28 active ingredients, 440 targets of active ingredients, 1 296 disease targets, 105 common targets were obtained. The GO functional enrichment analysis showed 1 374 biological functions, including 1 184 biological processes, 61 cellular components and 129 molecular functions. The KEGG pathway enrichment analysis showed 135 signaling pathways, mainly involving the calcium signaling pathway, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway, and inflammatory mediator regulation of transient receptor potential (TRP) channels. Six main active ingredients [oleanolic acid, capsaicin, dihydrocapsaicin, capsiate, (－)－borneol, menthol] and 15 core targets (mTOR, ESR1, TP53, etc.) were obtained. The molecular docking showed that the TRPV1, ESR1, PTGS2, mTOR and MMP－9 target proteins had good binding activity with the above five main active ingredients except for capsiate, with the binding energy lower than －1.2 kcal/mol. **Conclusion**　Lajiao Fengshi Plaster may regulate the expressions of mTOR, ESR1, PTGS2, TP53, TRPV1 and other genes through chemical components such as capsaicin, dihydrocapsaicin, oleanolic acid, (－)－borneol and menthol, and then regulate the calcium signaling pathway, cAMP signaling pathway to treat arthralgia.

Key words: Lajiao Fengshi Plaster; arthralgia; network pharmacology; mechanism; molecular docking

关节痛的致病因素包括各种形式的关节炎和其他疾病、损伤、感染及对药物或食物的过敏反应,关节扭伤、拉伤或脱臼也可能引起关节痛。辣椒风湿膏由辣椒、薄荷脑和冰片3种药味配伍而成,具有祛风散寒、舒

第一作者:熊伟,男,硕士,工程师,研究方向为药剂学,(电子信箱)xiongwei@lingrui.com。

△**通信作者:**魏明阳,男,大学本科,工程师,研究方向为药剂学,(电子信箱)911852252@qq.com。

筋活络、消肿止痛功效，可用于治疗关节疼痛、腰背酸痛、扭伤瘀肿、慢性关节炎、未溃破的冻疮等。辣椒为该制剂的主要药味，其性热、味辛，归脾、胃经，具有温中散寒、下气消食功效，主治胃寒气滞、脘腹胀痛、呕吐、泻痢、风湿痛、冻疮[1]。现代研究表明，辣椒中有20多种辣椒素类物质及多种黄酮类、维生素类、有机酸类、挥发油类物质[2]。采用网络药理学研究药物和疾病之间的相互作用，可达到预测药物与疾病作用机制的目的[3]。基于此，本研究中以网络药理学方法为切入点，探讨了辣椒风湿膏治疗关节痛的作用机制，可为关节痛的临床治疗提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 活性成分与靶点获取

检索中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP，http：// tcmsp. 91medicine. cn / # / home）获取辣椒、冰片、薄荷脑的活性成分，根据类药五原则[4]进行筛选；检索PubMed数据库（https：// pubmed. ncbi. nlm. nih. gov）2020年至2024年相关文献对活性成分进行补充，筛选与研究内容相关的活性成分。利用PubChem数据库（https：// pubchem. ncbi. nlm. nih. gov）获取活性成分的sdf结构信息，导入SwissTargetPrediction数据库（http：// www. swisstargetprediction. ch）[5]，物种选择“homo sapiens”，以可能性＞0为筛选条件，获取活性成分相关靶点。

1.2 关节痛疾病靶点获取

以“arthralgia”为关键词检索人类基因数据库（Gencards，https：// www. genecards. org）、在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM，https：// www. omim. org）和治疗靶标数据库（TTD，https：// db. idrblab. net / ttd / ）获取相关靶点，合并去重后获得疾病靶点；利用UniProt数据库（https：// www. uniprot. org）进行标准化处理。

1.3 共有靶点、蛋白相互作用（PPI）网络及关键靶点

采用Venn在线绘图软件（http：// www. interactivenn. net）绘制辣椒风湿膏活性成分－关节痛疾病的共有靶点维恩图，上传至STRING数据库（https：// string－db. org），选择物种为“Homo sapiens”，设置靶点间关联置信度为0. 40，即得PPI网络；通过Cytoscape 3. 9. 0软件对PPI网络进行可视化处理。

1.4 富集分析

将共有靶点导入Metascape平台（https：// metascape. org / gp / index. html# / maiin / step1）进行富集分析，包括基因本体论（GO）功能富集分析［包括生物过程（BP）、分子功能（MF）和细胞组分（CC）3部分］及京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。将得到的分析结果以$P \leqslant 0.01$为条件进行筛选，并按P值从小到大排序，分别选取GO功能富集分析中BP、CC、MF排前10及KEGG通路富集分析排前20的结果。通过微生信在线绘图网站（http：// www. bioinformatiss. com. cn）绘制相关的气泡图。

1.5 疾病－活性成分－共有靶点－通路网络构建

将选取的20条KEGG信号通路与共有靶点合并，上传至Cytoscape 3. 9. 0软件构建疾病－活性成分－共有靶点－通路网络。采用Cytoscape 3. 9. 0内置的Network Analyzer工具分析活性成分及靶点的网络拓扑参数，并根据连接度，筛选核心靶点（排名前15）及辣椒风湿膏治疗关节痛的主要活性成分（排前6）。

1.6 分子对接验证

从RCSB蛋白质结构数据库（http：// www. rcsb. org）中下载并保存靶点蛋白的文件（pdb格式），从PubChem蛋白质结构数据库中下载成分的结构（sdf格式），通过Open Babel 3. 1. 1软件转化为Mol2文件；通过PyMOL和AutoDockTools软件对候选靶点和候选成分进行去水处理，并转化为对接所需的文件（pdbqt格式）；采用AutoDock Vina软件进行分子对接。分子结合能越小，活性成分与靶点的结合力越强，其数值＜－1. 2 kcal / mol时，表示二者的结合活性良好[6]。

2 结果

2.1 网络药理学研究

活性成分与靶点：通过TCMSP数据库筛选分别获取辣椒、冰片、薄荷脑活性成分11个、2个、0个，通过文献补充获得冰片成分14个[7]及薄荷脑成分1个[8]，共28个，详见表1。共获得440个靶点。

表1 辣椒风湿膏活性成分

Tab. 1 Active ingredients of Lajiao Fengshi Plaster

来源	编号	活性成分	来源	编号	活性成分
辣椒	LJ1	capsaicin	冰片	BP1	α－terpineol
	LJ2	lariciresinol		BP2	*d*－limonene
	LJ3	(4－hydroxy－3－methoxyphenyl) methyl (*E*)－8－methylnon－6－enoate		BP3	(1*S*,4*S*)－1,7,7－trimethyl－2－bicyclo－heptanyl acetate
	LJ4	dihydrocapsaicin		BP4	(±)－camphor
	LJ5	nitric oxide synthose		BP5	α－pinene
	LJ6	actinex		BP6	(－)－borneol
	LJ7	3－methoxy－4－[(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)－3,4,5－trihydroxy－6－(hydroxymethyl) oxan－2－yl]oxybenzoic acid		BP7	humulene
				BP8	caryophyllene
				BP9	(－)－germacrene D
				BP10	eucalyptol
				BP11	camphene
	LJ8	α－solamarine_qt		BP12	*β*－terpinene
	LJ9	capsicastrine_qt		BP13	myrcene
	LJ10	icarside E5_qt		BP14	germacrene B
	LJ11	solasonine_qt		BP15	oleanolic acid
				BP16	bronyl acetate
			薄荷脑	BHN1	menthol

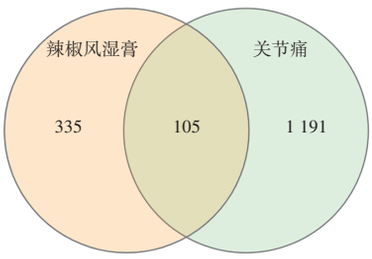


图 1　辣椒风湿膏活性成分 – 关节痛疾病共有靶点维恩图

Fig. 1　Venn diagram of common targets of active ingredients of Lajiao Fengshi Plaster and arthralgia

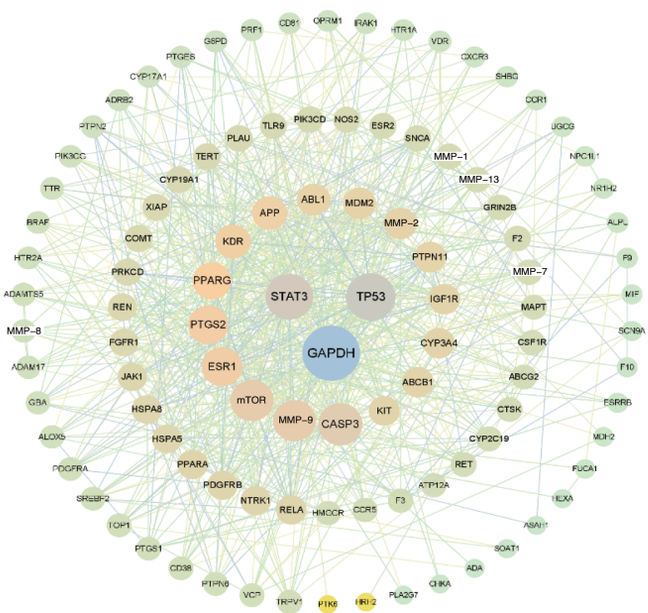


图 2　辣椒风湿膏活性成分 – 关节痛疾病共有靶点 PPI 网络

Fig. 2　PPI network of common targets of active ingredients of Lajiao Fengshi Plaster and arthralgia

疾病靶点：从 GeneCards，OMIM，TTD 数据库分别获得疾病靶点 2 579 个、0 个、2 个，按中位数[9]对 GeneCards 所得结果进行筛选，共获得靶点 1 295 个；与另 2 个数据库获得的靶点合并，删除重复靶点后，利用 UniProt 数据库规范基因名称，共得 1 296 个疾病靶点。

共有靶点、PPI 网络及关键靶点：将与活性成分相关的 440 个靶点与 1 296 个疾病靶点取交集后，共获得共有靶点 105 个，辣椒风湿膏活性成分 – 关节痛共有靶点维恩图见图 1。PPI 网络见图 2（排除 1 个游离节点 SRM）。

GO 功能和 KEGG 通路富集分析：GO 功能富集分析共获得 1 374 条条目，其中 BP 1 184 条，主要涉及丝裂原活化蛋白激（MAPK）级联的调节、细胞迁移正向调控、炎性反应等；CC 61 条，主要涉及受体复合物、液泡腔、神经元细胞体等；MF 129 条，主要涉及蛋白酪氨酸激酶活性、核受体活性、丝氨酸型内肽酶活性和激酶结合等（见图 3）。KEGG 通路富集分析共获得 135 条信号通路，主要涉及钙信号通路、环磷酸腺苷（cAMP）信号通路、瞬时受体电位（TRP）通道的炎性介质调节等（见图 4 和表 2）。

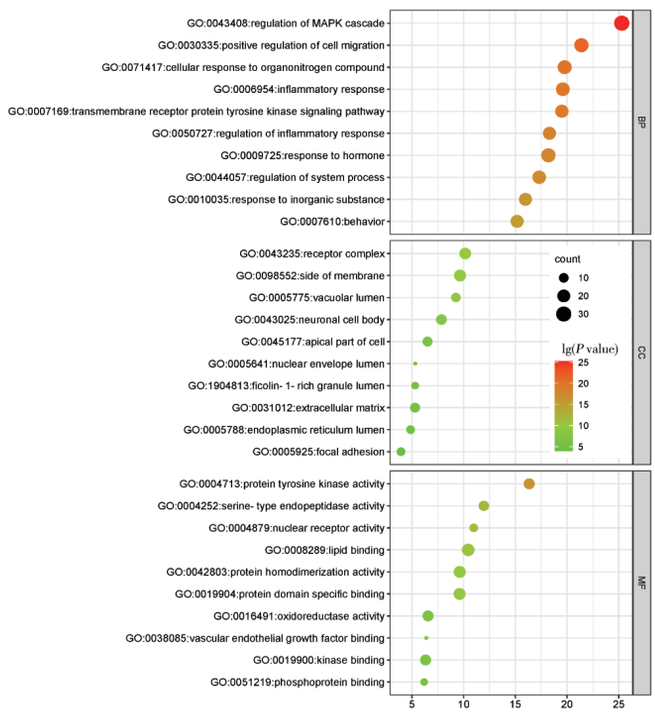


图 3　GO 功能富集分析气泡图

Fig. 3　Bubble chart of GO function enrichment analysis

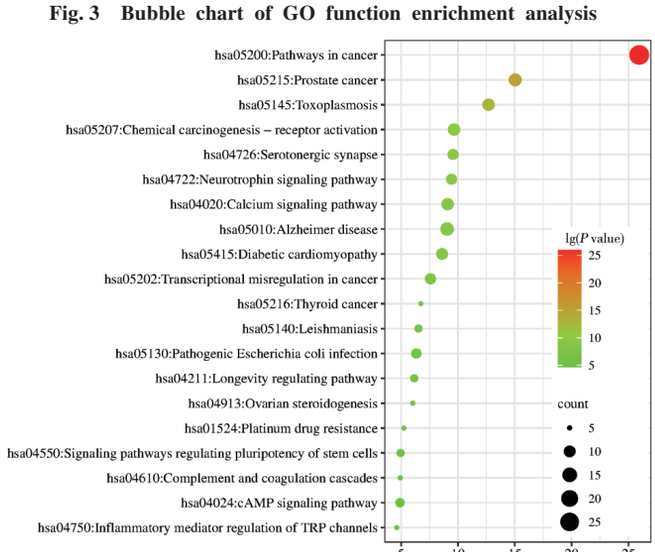


图 4　KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 4　Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis

疾病 – 活性成分 – 共有靶点 – 通路网络：见图 5。预测齐墩果酸为辣椒风湿膏治疗关节痛的最主要的活性成分，其次为辣椒素、二氢辣椒素、辣椒素酯、左旋龙脑、薄荷脑（见表 3）；预测辣椒风湿膏治疗关节痛（核心靶点见表 4）RELA 为最主要的核心靶点，其余均为相对重要的核心靶点。

2.2　分子对接

根据核心靶点分析结果（见表 5），并结合相关文献综合考虑，选择 TRPV1、ESR1、PTGS2、mTOR、MMP – 9 5 个核心靶点与辣椒素、二氢辣椒素、齐墩果酸、左旋龙

表 2 靶点通路富集结果

Tab. 2 Results of target pathway enrichment

KEGG	通路类型	靶点数量	靶点
hsa05200	Pathways in cancer	29	ABL1、XIAP、BRAF、CASP3、CSF1R、ESR1、ESR2、F2、FGFR1、mTOR、IGF1R、JAK1、KIT、MDM2、MMP－1、MMP－2、MMP－9、NOS2、NTRK1、PDGFRA、PDGFRB、PIK3CD、PPARG、PTGS2、RELA、RET、STAT3、TERT、TP53
hsa05215	Prostate cancer	12	BRAF、FGFR1、mTOR、IGF1R、MDM2、MMP－9、PDGFRA、PDGFRB、PIK3CD、PLAU、RELA、TP53
hsa05145	Toxoplasmosis	11	ALOX5、XIAP、CASP3、CCR5、HSPA8、IRAK1、JAK1、NOS2、PIK3CG、RELA、STAT3
hsa05207	Chemical carcinogenesis－receptor activation	11	ADRB2、XIAP、CYP3A4、ESR1、ESR2、mTOR、PIK3CD、PPARA、RELA、STAT3、VDR
hsa04726	Serotonergic synapse	9	ALOX5、APP、BRAF、CASP3、CYP2C19、HTR1A、HTR2A、PTGS1、PTGS2
hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	9	ABL1、BRAF、IRAK1、NTRK1、PIK3CD、PRKCD、PTPN11、RELA、TP53
hsa04020	Calcium signaling pathway	11	ADRB2、CD38、FGFR1、HRH2、HTR2A、KDR、NOS2、NTRK1、PDGFRA、PDGFRB、RET
hsa05010	Alzheimer disease	13	APP、BRAF、CASP3、mTOR、GAPDH、GRIN2B、MAPT、NOS2、PIK3CD、PTGS2、RELA、SNCA、ADAM17
hsa05415	Diabetic cardiomyopathy	10	mTOR、G6PD、GAPDH、MMP－2、MMP－9、PIK3CD、PPARA、PRKCD、RELA、REN
hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	9	CSF1R、IGF1R、MDM2、MMP9、NTRK1、PLAU、PPARG、RELA、TP53
hsa05216	Thyroid cancer	5	BRAF、NTRK1、PPARG、RET、TP53
hsa05140	Leishmaniasis	6	IRAK1、JAK1、NOS2、PTGS2、PTPN6、RELA
hsa05130	Pathogenic *Escherichia coli* infection	8	ABL1、CASP3、F2、GAPDH、IRAK1、PTPN6、PTPN11、RELA
hsa04211	Longevity regulating pathway	6	mTOR、IGF1R、PIK3CD、PPARG、RELA、TP53
hsa04913	Ovarian steroidogenesis	5	ALOX5、CYP17A1、CYP19A1、IGF1R、PTGS2
hsa01524	Platinum drug resistance	5	XIAP、CASP3、MDM2、PIK3CD、TP53
hsa04550	Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	6	ESRRB、FGFR1、IGF1R、JAK1、PIK3CD、STAT3
hsa04610	Complement and coagulation cascades	5	F2、F3、F9、F10、PLAU
hsa04024	cAMP signaling pathway	7	ADRB2、BRAF、GRIN2B、HTR1A、PIK3CD、PPARA、RELA
hsa04750	Inflammatory mediator regulation of TRP channels	5	HTR2A、NTRK1、PIK3CD、PRKCD、TRPV1

脑和薄荷醇5个主要活性成分进行分子对接验证。结果显示，5个主要活性成分与6个核心靶点之间的结合亲和力均良好，部分主要活性成分对接模式见图6。

3 讨论

3.1 活性成分

本研究结果显示，辣椒素、二氢辣椒素、齐墩果酸、

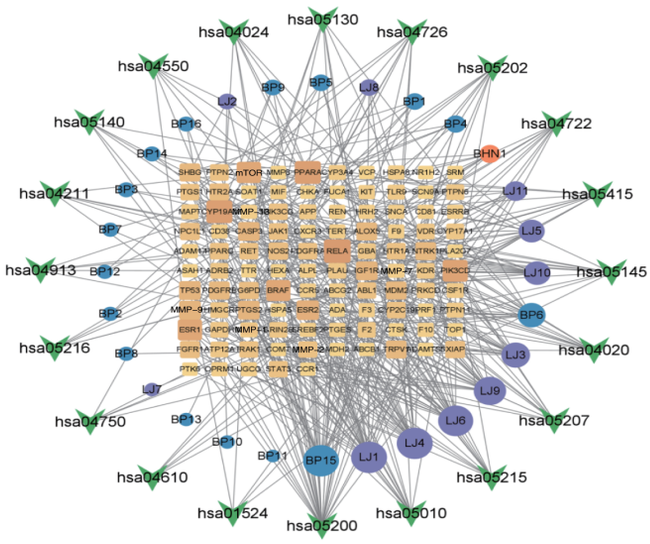


图 5 疾病－活性成分－共有靶点－通路网络

Fig. 5 Disease－active ingredient－common target－pathway network

表 3 辣椒风湿膏治疗关节痛的主要活性成分拓扑特征

Tab. 3 Topological characteristics of the main active ingredients of Lajiao Fengshi Plaster in the treatment of arthralgia

活性成分	编号	连接度	紧密度	介度
齐墩果酸	BP15	25	0.409 921 671	0.037 395 705
辣椒素	LJ1	25	0.397 468 354	0.023 727 281
二氢辣椒素	LJ4	25	0.389 578 164	0.021 303 757
辣椒素酯	LJ3	17	0.359 267 735	0.008 273 764
左旋龙脑	BP6	16	0.371 158 392	0.014 005 109
薄荷醇	BHN1	8	0.343 544 858	0.013 856 369

表 4 主要活性成分与核心靶点分子对接结果（kcal / mol）

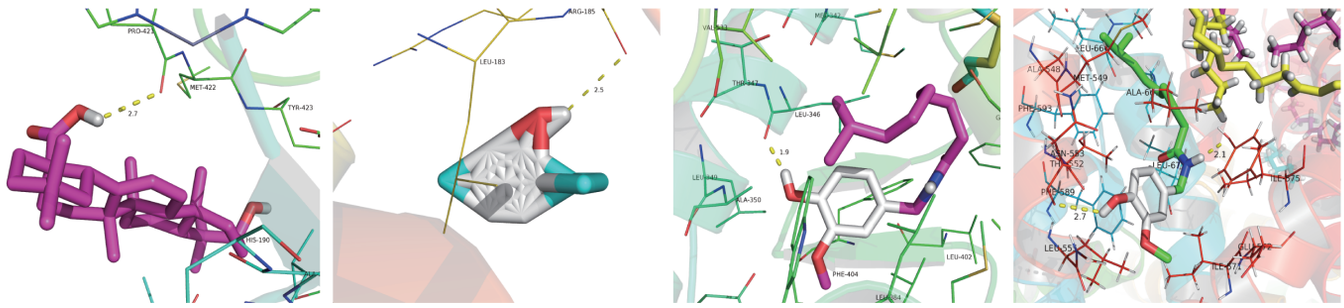
Tab. 4 Results of molecule docking of main active ingredients with core targets (kcal / mol)

活性成分	TRPV1(4DY)	ESR1(KNO)	PTGS2(5F19)	mTOR(6SB0)	MMP－9(1GKC)
辣椒素	－8.3	－7.4	－4.0	－4.5	－7.8
二氢辣椒素	－7.9	－7.1	－3.7	－4.1	－7.1
齐墩果酸	－7.8	－5.2	－5.2	－5.1	－5.6
左旋龙脑	－7.0	－6.7	－4.3	－5.5	－7.5
薄荷醇	－7.1	－6.4	－4.4	－5.6	－7.5

表 5 辣椒风湿膏治疗关节痛的核心靶点网络拓扑特征

Tab. 5 Topological characteristics of core targets of Lajiao Fengshi Plaster in the treatment of arthralgia

核心靶点	连接度	紧密度	介度	核心靶点	连接度	紧密度	介度
RELA	15	0.463 126 844	0.018 062 499	MMP－9	9	0.447 293 447	0.006 129 525
CYP19A1	14	0.468 656 716	0.042 725 214	CASP3	9	0.447 293 447	0.008 468 856
PPARA	14	0.463 126 844	0.046 461 985	IGF1R	9	0.447 293 447	0.008 575 945
PIK3CD	13	0.457 725 948	0.015 166 685	PTGS2	9	0.455 072 464	0.011 191 437
BRAF	12	0.455 072 464	0.012 123 08	TP53	9	0.447 293 447	0.008 303 970
mTOR	12	0.455 072 464	0.010 903 883	TRPV1	8	0.449 856 734	0.020 084 575
ESR1	12	0.463 126 844	0.020 648 634	PDGFRB	8	0.444 759 207	0.004 637 092
ESR2	10	0.457 725 948	0.013 986 584				



A B C D

A. MMP－9与齐墩果酸 B. PTGS2与薄荷醇 C. ESR1与二氢辣椒素 D. TRPV1与辣椒素

图6 主要活性成分与核心靶点对接模式(部分)

A. MMP－9 and oleanolic acid B. PTGS2 and menthol C. ESR1 and dihydrocapsaicin D. TRPV1 and capsaicin

Fig. 6 Docking modes of main active ingredients with core targets (partial)

左旋龙脑、薄荷醇等活性成分可能与治疗关节痛有关。蒋能等[10]发现辣椒素具有镇痛、抗氧化、心肌保护、抗肿瘤及抑制肥胖等广泛的药理作用;口服或局部使用可用于减轻炎症和有害化学物质引起的痛感及类风湿关节炎或纤维肌痛的疼痛[11];其还是TRPV1通道激动剂,局部应用可激活TRPV1受体[12];可导致离子通道失活及短期的去功能化,起到短时镇痛作用;浓度较高时可介导大量Ca^{2+}流入,并激活钙蛋白酶,引起轴突末端结构消融,起到长效镇痛作用[13];在治疗类风湿关节炎[14]和神经性疼痛[15]方面发挥着重要作用。GUEVARA等[16]证实二氢辣椒素、9－羟基辣椒素等也具有类似的抗氧化活性。张明发等[17]证实齐墩果酸具有镇痛作用。夏忠玉等[18]发现,左旋龙脑能抑制腹腔毛细血管的通透性增加和巴豆油引起的小鼠耳肿胀,表现出抗炎作用。薄荷醇可激活瞬时受体电位M8离子通道,刺激κ－阿片类系统,抑制Kv7.2/Kv3通道(电压门控钾通道)及其介导的M电流,产生镇痛作用[19];PAN等[20]的研究结果表明,薄荷醇可能通过阻断电压门控的Na^+和Ca^{2+}通道对炎性疼痛产生中枢镇痛作用。

3.2 靶点

本研究结果显示,mTOR、ESR1、PTGS2、TP53、TRPV1等靶点在辣椒风湿膏治疗关节痛中可能起重要作用。mTOR是蛋白质合成的主要调节者,在神经元的功能调节中发挥着关键作用;GWON等[21]的研究表明,活化T细胞核因子与可能通过上调mTOR表达和下调脊髓背神经元中的下游因子来减轻炎性疼痛;研究表明,mTOR及其下游效应的靶点可能与慢性炎性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛有关[22]。SMITH等[23]发现ESR1等位基因与儿茶酚－*O*－甲基转移酶(COMT)等位基因之间存在显著的相互作用;在具有COMT等位基因的个体中,具有2个ESR1等位基因拷贝的个体COMT活性减弱,身体疼痛增加。PTGS2可调节血管生成、细胞凋亡及细胞因子表达,miR－101－3p的上调和PTGS2的下调均可减轻炎性反应和关节损伤[24]。TP53被称为抗癌基因,p53是TP53的转录产物,可通过细胞凋亡相关基因的表达诱导细胞凋亡,发挥基因监视作用[25]。TRPV1是治疗包括骨关节炎等关节疾病的潜在靶点[26]在病理关节组织中的表达水平较高;KELLY等[27]骨关节炎患者滑膜中发现TRPV1免疫反应性增加。

3.3 富集结果分析

本研究结果显示,GO功能富集结果主要涉及MAPK级联的调节、细胞迁移正向调控、受体复合物、液泡腔、蛋白酪氨酸激酶活性等条目;KEGG通路富集分析主要涉及钙信号通路、cAMP信号通路等。王绪辉等[28]认为,当动物在接受风、寒、热、潮湿等刺激时,会改变组织病理学性质,并显示出小循环紊乱和渗出性炎症,血小板的渗出聚集会促进磷脂酸水解,引起周围微血管的血小板结构出现了相应改变,从而引起局灶性发炎、血液代谢失衡、能量代谢障碍及组织pH、cAMP含量减小和神经－肌肉传导能力减弱,肌肉收缩能力减弱,从而出现关节疼痛。TRP通道是钙可渗透的阳离子通道,可介导关节炎期间发生在关节中的疼痛和炎症[29]。蛋白激酶C分布广泛,可影响突触传递,调节蛋白活性,且可逐级磷酸化,通过放大信号来调节多种细胞反应[30]。蛋白激酶被蛋白水解酶激活后,可增强TRPV1的敏感性。TRPV1通道是一种调幅钙渗透性的非选择性阳离子通道,除蛋白激酶外,也可由辣椒提取物辣椒素、神经递质、生长因子和某些脂质激活[31]。张志毅[32]推测风、寒、湿可引起蛋白多糖的降解和释放,导致关节疼痛。故推辣椒风湿膏可能通过调节钙信号通路、cAMP信号通路和TRP通道的炎性介质调节等通路作用于关节痛。

3.4 方法评价

本研究中基于网络药理学分析了药物与疾病靶点的相互作用关系,系统分析并总结了辣椒风湿膏中主要活性成分、潜在的作用靶点及通路,为后续机制研究提供思路和方法。但由于关节痛范围广泛,目前辣椒风湿

膏系统性研究较少，公共数据库中的相关基因数量有限，且中药复方药味多，作用情况复杂，故本研究具有一定的局限性，后续需经过相关体外实验进一步验证。

参考文献

[1] 江苏新医学院．中药大辞典下册(第二版)[M]．上海：上海科学技术出版社，2006：3619－3621.
[2] 邓文溢，文江平．辣椒的化学成分与药理作用研究进展[J]．湖北农业科学，2021，60(15)：5－10.
[3] 董培良，李　慧，韩　华．中药网络药理学的应用与思考[J]．中国实验方剂学杂志，2020，26(17)：204－211.
[4] 韩佳琦，刘哲鹏．经皮给药系统的研究进展[J]．生物医学工程学进展，2022，43(1)：24－28.
[5] GFELLER D, GROSDIDIER A, WIRTH M, et al. Swiss-TargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small moleculesp [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42: W32－W38.
[6] 何　银，陈红梅，陈　晨，等．基于网络药理学和实验验证探讨大蒜抗幽门螺杆菌感染的作用机制[J]．现代药物与临床，2023，38(8)：1891－1897.
[7] 付　尹，王立映，王　建，等．基于网络药理学研究苏合香冰片配伍对急性心肌梗死的作用机制[J]．成都中医药大学学报，2022，45(2)：56－63.
[8] 朱帅鸣，骆芙瑶，麻　浩，等．薄荷脑的药理作用及开发应用现状[J]．中国药房，2023，34(13)：1651－1655.
[9] 但文超，何庆勇，曲　艺，等．基于网络药理学的枳术丸调治血脂异常的分子机制研究[J]．世界科学技术－中医药现代化，2019，21(11)：2396－2405.
[10] 蒋　能，汤春丽，吴慧娴，等．辣椒素药理活性及其药物代谢动力学的研究进展[J]．天然产物研究与开发，2022，34(9)：1597－1606.
[11] LUO XJ, PENG J, LI YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650(1): 1－7.
[12] VACHIRAMON V, TANRATANA P, ANUNTRANGSEE T, et al. The role of topical capsaicin gel in pain management during microfocused ultrasound treatment for neck laxity [J]. Skin Res Technol, 2023, 29(1): e13240.
[13] 王馨瑶，陈梦娟，肖　何，等．辣椒素生物活性及其递送系统研究进展[J]．食品科学，2024，45(3)：326－334.
[14] ANDERS B, ANDERS M, KREUZER M, et al. Sensory testing and topical capsaicin can characterize patients with rheumatoid arthritis[J]. Clinical Rheumatology, 2022, 41(8): 2351－2360.
[15] GÁLVEZ R, NAVEZ ML, MOYLE G, et al. Capsaicin 8% Patch Repeat Treatment in Nondiabetic Peripheral Neuropathic Pain: A 52－Week, Open－Label, Single－Arm, Safety Study[J]. Clin J Pain, 2017, 33(10): 921－931.
[16] GUEVARA L, DOMÍNGUEZ－ANAYA MA, ORTIGOSA A, et al. Identification of compounds with potential therapeutic uses from sweet pepper (*Capsicum annuum* L.) fruits and their modulation by nitric oxide (NO)[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4476.
[17] 张明发，沈雅琴．齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用研究进展[J]．药物评价研究，2015，38(5)：570－576.
[18] 夏忠玉，何　庆，李诚秀．天然冰片胶囊的药效学试验分析[J]．贵州医药，2006，30(4)：361－362.
[19] LI ZP, ZHANG HY, WANG YG, et al. The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1006908.
[20] PAN R, TIAN YZ, GAO R, et al. Central mechanisms of menthol－induced analgesia[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 343(3): 661－672.
[21] GWON DH, KIM SI, LEE SH, et al. NFAT5 Deficiency Alleviates Formalin－Induced Inflammatory Pain Through mTOR[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2587.
[22] LISI L, ACETO P, NAVARRA P, et al. mTOR kinase: a possible pharmacological target in the management of chronic pain[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 394257.
[23] SMITH SB, REENILÄ I, MÄNNISTÖ PT, et al. Epistasis between polymorphisms in COMT, ESR1, and GCH1 influences COMT enzyme activity and pain [J]. Pain, 2014, 155(11): 2390－2399.
[24] WEI QF, LYU F, ZHANG HJ, et al. MicroRNA－101－3p inhibits fibroblast－like synoviocyte proliferation and inflammation in rheumatoid arthritis by targeting PTGS2[J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20191136.
[25] HIBINO E, HIROAKI H. Potential of rescue and reactivation of tumor suppressor p53 for cancer therapy[J]. Biophys Rev, 2022, 14(1): 267－275.
[26] BRAUCKE AFGV, FREDERIKSEN NL, BERG LC, et al. Identification and Quantification of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) in Equine Articular Tissue[J]. Animals (Basel), 2020, 10(3): 506.
[27] KELLY S, CHAPMAN RJ, WOODHAMS S, et al. Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(1): 252－259.
[28] 王绪辉，朱显华，周恩元，等．风湿寒性关节痛实验模型及病理学研究[J]．中医杂志，1990(7)：50－52.
[29] BRAIN S. SP0106 Neuropeptides, TRPS and Inflammation: Focus on The Joint [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(2): 4－26.
[30] STEINBERG SF. Cardiac actions of protein kinase C isoforms[J]. Physiology (Bethesda), 2012, 27(3): 130－139.
[31] FRAZIER WJ, XUE JJ, LUCE WA, et al. MAPK signaling drives inflammation in LPS－stimulated cardiomyocytes: the route of crosstalk to G－protein－coupled receptors[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e50071.
[32] 张志毅．再论风湿寒性关节痛[J]．内科急危重症杂志，2008，14(2)：59－61.

(收稿日期：2023－05－29；修回日期：2024－03－30)