

● 药理研究 ●

活血化癥法治疗盆腔炎性疾病后遗症的 网络药理学研究*

李杨¹, 董书含¹, 刘丽^{2, Δ}

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 盆腔炎性疾病 (PID) 是妇科临床常见病和多发病, 如果治疗不当或病程迁延较久, 则会发展成为盆腔炎性疾病后遗症 (SPID), 盆腔炎性疾病后遗症可致不孕、输卵管妊娠和盆腔充血综合征等, 严重影响妇女健康和生活质量。本文对黑龙江中医药大学附属第一医院门诊电子诊疗系统收集的以“活血化癥法”治疗盆腔炎性疾病后遗症 (SPID) 的临床中药方剂进行收集整理和数据挖掘, 得到核心药物及组方, 为临床用药提供指导及参考。又以核心药组为研究对象, 借助网络药理学的研究方法, 对其活性成分、作用靶点和通路机制进行探索性研究, 为后续的相关基础研究提供理论支持。

关键词: 盆腔炎性疾病后遗症; 活血化癥法; 网络药理学

中图分类号: R 271 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2025) 03-0113-08

Network pharmacology research on the treatment of pelvic inflammatory disease sequelae using the method of promoting blood circulation and resolving stasis/Li Yang¹, DONG Shuhan¹, LIU Li^{2//} (1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: Pelvic inflammatory disease is a common and frequently occurring disease in gynecological clinic. If it is not properly treated or the course of disease lasts for a long time, it will develop into a sequela of pelvic inflammatory disease. The sequela of pelvic inflammatory disease can lead to infertility, tubal pregnancy and pelvic congestion syndrome, which seriously affects women's health and quality of life. This review collects and organizes clinical traditional Chinese medicine formulas for treating pelvic inflammatory disease sequelae (SPID) using the “activating blood circulation and resolving stasis method” collected by the outpatient electronic diagnosis and treatment system of the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, and conducts data mining to obtain core drugs and formulations, providing guidance and reference for clinical medication. Taking the core drug group as the research object, and utilizing the research methods of network pharmacology, exploratory research was conducted on its active ingredients, action targets, and pathway mechanisms, providing theoretical support for subsequent related basic research.

Keywords: Sequelae of pelvic inflammatory disease; Method of promoting blood circulation and removing blood stasis; Network pharmacology

盆腔炎性疾病后遗症 (Sequelae of pelvic inflammatory disease, SPID) 是盆腔炎性疾病未得到及时、彻底治疗而发生的一系列慢性病症。主要病理改变包括组织破坏、广泛粘连、增生及瘢痕形成, 常导致输卵管阻塞、输卵管增粗, 输卵管卵巢粘连形成输卵管卵巢肿块, 输卵管积水或输卵管卵巢囊肿, 盆腔结缔组织表现为主韧带、骶韧带增生、变厚等^[1]。中医多采用辨证论治, 根据患者的不同证型, 给予活血化癥、清热利湿、扶正固本等中药方剂或

中成药口服、灌肠、外敷等综合治疗, 以促进盆腔血液循环, 消除炎症与粘连, 改善症状并提高生育能力^[2]。《血证论》中记载: “血家腹痛, 多是瘀血”。诸多医家认为尽管该病病机复杂, 寒热虚实错综, 但总以“瘀血阻滞”为基本病机。因此, 盆腔炎性疾病后遗症的治疗当以“活血化癥”为基本治则。本研究通过对黑龙江省中医药大学附属第一医院妇科门诊电子诊疗系统中以“活血化癥”为治则的 247 首治疗盆腔炎性疾病后遗症的方剂得到的临床

* 基金项目: 黑龙江省省属本科高校中央支持地方高校改革发展资金 (高水平人才项目) (编号: 2021ZYGLG001)。第一作者: 李杨, 主治医师, 博士, 博士后在读, 研究方向: 中医妇科, E-mail: loveforever_99@126.com。Δ 通讯作者: 刘丽, 博士后, 主任医师, 研究方向: 中医妇科, E-mail: liuliyouxian2008@163.com。

核心药组进行分析,初步探究治疗盆腔炎性疾病后遗症的活性物质、作用靶点和作用机制,并通过分子对接初步验证核心药组成分与关键靶点蛋白的结合情况,为药物开发和临床应用提供新的策略。

根据前期临床用药研究,高频用药系统聚类结果分别为:类 1——当归,川芎,甘草;类 2——茯苓,桂枝,白芍,延胡索;类 3——柴胡,黄芩;类 4——远志,五味子,半夏,合欢皮,淫羊藿,龙骨;类 5——桃仁,牡丹皮,赤芍;类 6——三棱,莪术。其中选取频率最高的类 1、类 2 药物进行进一步研究。

1 材料与方法

1.1 核心药组有效成分的获取与筛选 中医系统药理学数据库(The traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCM-SP)^[3](<https://www.tcm-sp-e.com/>)包含了中国药典记录的 499 种中药材以及中药所包含的 29384 种活性成分,为药物的筛选和评价提供了口服生物利用度、半衰期、药物相似性等 12 个重要的药物代谢、排泄相关性质,并提供活性成分的作用靶点,为中药的作用机制提供有利平台。本研究采用 TCMSP 数据库进行中药成分的查询,并以药物动力学中口服生物利用度(Oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(Drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选标准,将符合要求的活性成分用于后续分析。此外,使用 Cytoscape 软件的 CytoHubba 插件计算活性成分的 degree 值以获得核心成分。

1.2 核心药组与疾病的靶点筛选及“核心药组-活性成分-药物靶点”与“核心药组-活性成分-潜在作用靶点”网络构建 利用 TCMSP 数据库获取 1.1 中筛选所得的核心药组活性成分的潜在靶点,并将靶点导入 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)^[4],物种设定为人类(Homo sapiens),得到潜在靶点的官方名称并利用 Cytoscape 软件构建“核心药组-活性成分-药物靶点”的网络图。此外,利用 Genecards(<https://www.genecards.org/>)^[5]与在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)(<https://omim.org/>)^[6]对盆腔炎性疾病后遗症疾病靶点进行检索与筛选,在 Genecards 中,筛选相关性分数 ≥ 20 的靶点。利用 R 软件制作韦恩图,得到核心药组的靶点与盆腔炎性疾病后遗症靶点的交集。重合靶点可视为核心药组活性成分作用于盆腔炎性疾病后遗症的相关靶点,即潜在作用靶点。利用 Cytoscape 软件构建“核心药组-活性成分-潜在作用靶点”的网络图。

1.3 构建“核心药组-盆腔炎性疾病后遗症”潜在

作用靶点的 PPI 网络 为了说明“核心药组-盆腔炎性疾病后遗症”潜在作用靶点之间的相互作用关系,将核心药组和疾病的潜在作用靶点信息上传至交互基因搜索工具 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)^[7],设置筛选条件为“每对蛋白相互作用综合得分 >0.4 ”,获得 PPI 网络图。将从交互基因搜索工具 STRING 数据库得到的 TSV 文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件中,应用 Network Analyzer 计算网络的拓扑参数,本研究主要是基于以下 5 个参数来评估节点在网络中的重要程度,包括:平均最短路径(Average shortest path length)、介数中心性(Betweenness centrality)、中心接近度(Closeness centrality)、聚类系数(Clustering coefficient)和连通度(Degree)。此外,按照连通度将网络进行可视化,以节点的颜色与大小反应靶点的连通度。

1.4 “核心药组-盆腔炎性疾病后遗症”潜在作用靶点的 GO 分析及 KEGG 信号通路富集分析 利用 Webgestalt 数据库(<http://www.webgestalt.org/>)^[8]上传“核心药组-盆腔炎性疾病后遗症”潜在作用靶点的 Gene Symbol 格式,选择参考集为“genome protein-coding”,进行 GO 和 KEGG 信号通路分析,以错误发现率(False discovery rate, FDR) <0.05 为筛选条件,获得与潜在作用靶点显著相关的生物学信息,以综合预测核心药组活性成分潜在作用靶点的生物学特性和调控机制。其中 GO 富集分析包括生物学过程(Biological process, BP)、细胞组成(Cellular component, CC)和分子功能(Molecular function, MF) 3 个部分。以 FDR <0.05 为筛选标准,按照 FDR 的由低到高排序,将 BP、CC 和 MF 前 10 个 GO 条目和前 20 个 KEGG 通路信息分别展示。应用 R 的“ggplot 2”包绘制 GO 和 KEGG 的柱形图,并应用 Webgestalt 数据库中“Enrichment Results - Volcano Plot”功能绘制 KEGG 的火山图,火山图的横坐标为 Log2 of enrichment ratio,纵坐标为 $-\log_{10}$ of FDR。

1.5 “活性成分-靶点-通路-生物学过程”网络构建 将 Webgestalt 数据库排名前 20 的 KEGG 通路及排名前 10 的 GO-BP 条目、相关基因以及相关基因所对应的核心药组活性成分输入 Cytoscape 软件,构建“活性成分-靶点-通路-生物学过程”网络。

1.6 分子对接 将 degree ≥ 85 的潜在作用靶点与 degree 排名前 10 的物质做分子对接。分别从 Pubchem 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)^[9]和 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)^[10]获得中药活性成分的 2D 结构以及所对应靶点的 2D 结构。利用 AutoDockTools-1.5.6 软件对靶点的 2D 结构脱水加氢并与活性成分进行分子对接。

将二者结合能与原配体的结合能相比较，并用 Pymol 软件对接结果进行绘图。若结合能 $<0\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，表明配体分子均能和受体蛋白自发地结合，结合能 $<-5.0\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，表明其结合性好，结合能越小对接越好。

2 结 果

2.1 核心药组活性成分 以 TCMSP 数据库为依托，对核心药组的中药（当归、川芎、甘草、茯苓、桂枝、白芍、延胡索）进行活性成分的逐一检索，共获取 1010 个化合物，其中当归 125 个、川芎 189 个、甘草 280 个、茯苓 34 个、桂枝 220 个、白芍 85 个、延胡索 77 个。根据口服生物利用度（ $\text{OB}\geq 30\%$ ）和类药性（ $\text{DL}\geq 0.18$ ）的条件对上述化合物进行筛选，共得到符合条件的活性化合物 185 个，其中 2 个来自当归、7 个来自川芎、92 个来自甘草、15 个来自茯苓、7 个来自桂枝、13 个来自白芍、49 个来自延胡索，去重后最终获得 174 个化合物。使用 Cytoscape 软件的 CytoHubba 插件计算活性成分，degree 值排名前 10 的化合物包括槲皮素（Quercetin）、山萘酚（Kaempferol）、甘草查耳酮 A（Licochalcone

A）、柚皮素（Naringenin）、刺芒柄花素（Formononetin）和 β -谷甾醇（Beta-sitosterol）等。

2.2 核心药组靶点、疾病的靶点及核心药组治疗盆腔炎症性疾病后遗症的“潜在靶点”的获取 检索 TC-MSP 数据库，并将成分对应的靶点名称导入 Uniprot 数据库，物种设定为人类（Homo sapiens），得到药物靶点的官方名称。经去重筛选后得到核心药组活性成分所对应靶点共 228 个。利用 Cytoscape 构建“核心药组-活性成分-药物靶点”网络图，见图 1。图中蓝色节点代表延胡索及其活性成分，黄色代表茯苓及其活性成分，红色代表甘草及其活性成分，紫色代表白芍及其活性成分，橙色代表桂枝及其活性成分，棕色代表川芎及其活性成分，青色代表当归，粉色代表共有的活性成分，绿色倒 V 形节点代表活性成分对应的靶点。而后，检索 Genecards 与 OMIM 数据库，获得盆腔炎症性疾病后遗症相关基因靶点共 1637 个。将 228 个核心药组活性成分的相关靶点和 1637 个盆腔炎症性疾病后遗症相关基因靶点取交集，通过绘制韦恩图得到交集靶点 115 个（见图 2），即为核心药组作用于盆腔炎症性疾病后遗症的相关靶点。

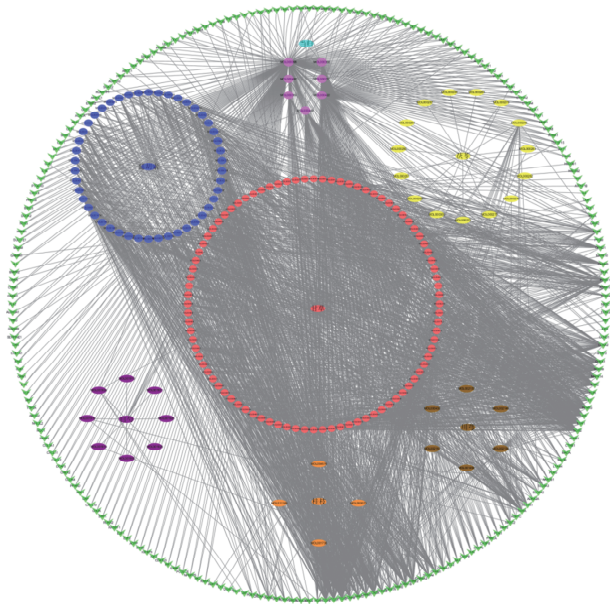


图 1 核心药组-活性成分-药物靶点网络图

2.3 “核心药组-活性成分-潜在作用靶点”网络构建 应用 Cytoscape 软件可视化，构建“核心药组-活性成分-潜在作用靶点”网络图，见图 3。网络图共包括 273 个节点，1336 条边，图中蓝色节点代表延胡索及其活性成分，黄色代表茯苓及其活性成分，红色代表甘草及其活性成分，紫色代表白芍及其活性成分，橙色代表桂枝及其活性成分，棕色代表川芎及其活性成分，青色代表当归，粉色代表共有的活性成分，绿色倒 V 形节点代表潜在作用靶

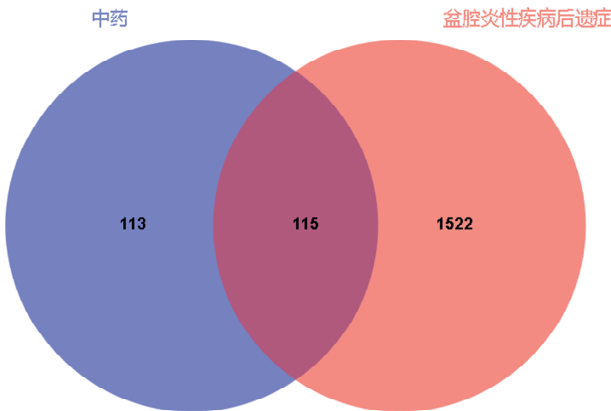


图 2 核心药组与盆腔炎症性疾病后遗症靶点韦恩图

点。在网络图中，degree 数目排名前 10 的活性成分即为核心中药成分，具体信息见表 1。

表 1 核心中药成分信息表

Mol ID	Molecule Name	degree
MOL000098	quercetin	90
MOL000422	kaempferol	33
MOL000497	licochalcone a	19
MOL004328	naringenin	18

(续表1)

MOL000392	formononetin	17
MOL000358	beta-sitosterol	16
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	15
MOL000354	isorhamnetin	15
MOL000500	Vestitol	14
	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-	
MOL004978	2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	14

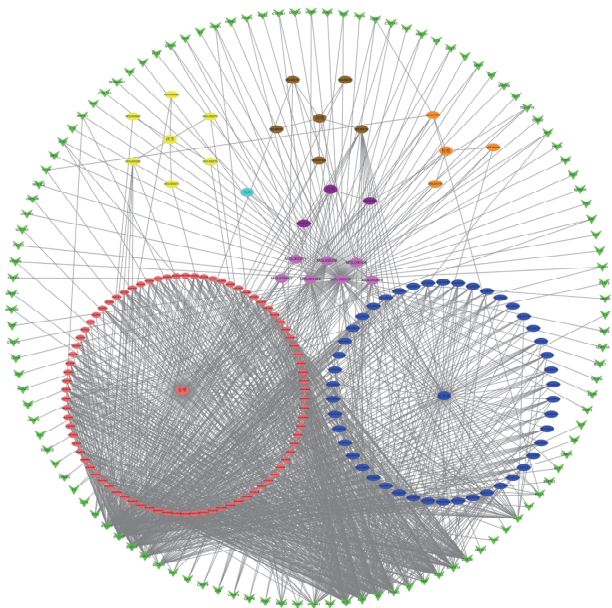


图3 核心药组-活性成分-潜在作用靶点网络

2.4 构建“核心药组-盆腔炎症性疾病后遗症”潜在作用靶点的 PPI 网络 将 115 个“核心药组-盆腔炎症性疾病后遗症”的潜在作用靶点信息输入交互基因搜索工具 STRING 数据库,可获取潜在作用靶点之间相互作用的网络图,见图 4。PPI 网络图由 115 个节点和 2271 条边组成,图中节点表示靶点,边表示靶点之间存在相互作用关系。利用 Cytoscape 软件进行可视化获得“核心药组-盆腔炎症性疾病后遗症”潜在作用靶点的 PPI 网络,并应用 Network Analyzer 对核心药组作用于盆腔炎症性疾病后遗症的潜在作用靶点进行拓扑分析,结果见图 5。其中白细胞介素 6, AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1), 白介素 1 β , 血管内皮生长因子 A (Vascular endothelial growth factor A, VEGFA), 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (Cysteiny l aspartate specific proteinase, CASP3), Jun 原癌基因、AP-1 转录因子亚单位 (Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit, JUN), 前列腺素内过氧化物合酶 2 (Prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2), 信号转导和转录激活因子 3 (Signal trans-

ducer and activator of transcription 3, STAT3), 基质金属蛋白酶 9 (Matrix metalloproteinase 9, MMP9), 低氧诱导因子 1 α (Hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF1A) 是度值排名前 10 的靶点 (按照度值从大到小排序), 可视为关键靶点。

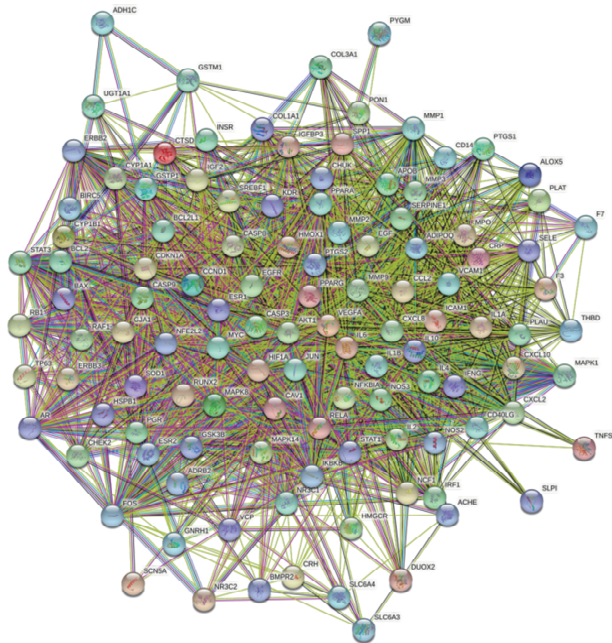


图4 潜在作用靶点相互作用网络图

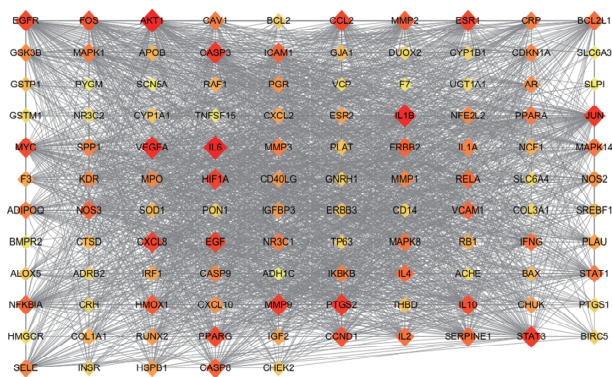


图5 潜在作用靶点的 PPI 网络

2.5 核心药组治疗盆腔炎症性疾病后遗症潜在作用靶点的 GO 和 KEGG 分析 利用 Webgestalt 网站对核心药组作用于盆腔炎症性疾病后遗症的 115 个潜在作用靶点作 GO 分析。根据显著性差异条件 (FDR < 0.05) 进行筛选,结果表明 115 个潜在作用靶点富集在 476 个生物学过程,如细胞增殖 (Cell proliferation)、细胞或亚细胞成分的运动 (Movement of cell or subcellular component)、生物合成过程的正向调控 (Positive regulation of biosynthetic process)、组织发育 (Tissue development) 和免疫应答 (Immune response); 115 个潜在作用靶点共富集在 47 个细胞组成成分,如膜微区 (Membrane microdomain)、膜筏

(Membrane raft)、膜区域 (Membrane region) 和质膜筏 (Plasma membrane raft) 等; 115 个潜在作用靶点共参与 65 个分子功能, 如: 信号受体结合 (Signaling receptor binding)、分子功能调节 (Molecular function regulator)、相同的蛋白结合 (Identical protein binding)、蛋白质二聚活动 (Protein dimerization activity) 和细胞因子受体结合 (Cytokine receptor binding) 等。根据 FDR 值作为富集程度显著性标准, 将排名前 10 的 BP、CC 和 MF 条目绘制柱形图, 详见图 6。

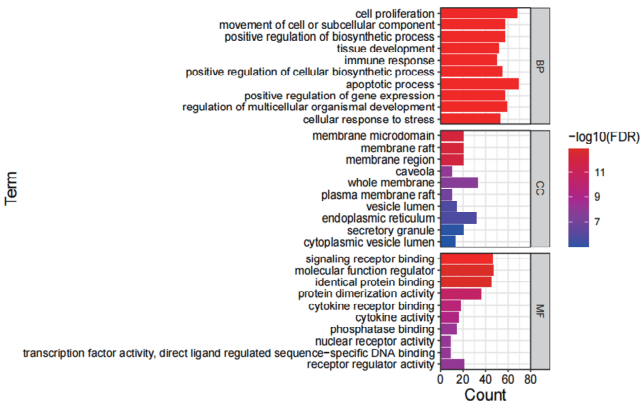


图 6 GO 富集分析柱形图

利用 Webgestalt 对核心药组作用于盆腔炎性疾病后遗症的 115 个潜在作用靶点进行 KEGG 分析, 共得到 57 条信号通路。以 FDR 值作为富集程度显著性标准, 其中癌症通路 (Pathways in cancer)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated

herpesvirus infection)、乙型肝炎 (Hepatitis B)、流体剪切应力和动脉粥样硬化 (Fluid shear stress and atherosclerosis)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway)、白介 17 信号通路 (IL-17 signaling pathway) 等 20 条信号通路富集最为显著, 将排名前 20 的 KEGG 通路绘制柱状图进行展示, 见图 7。

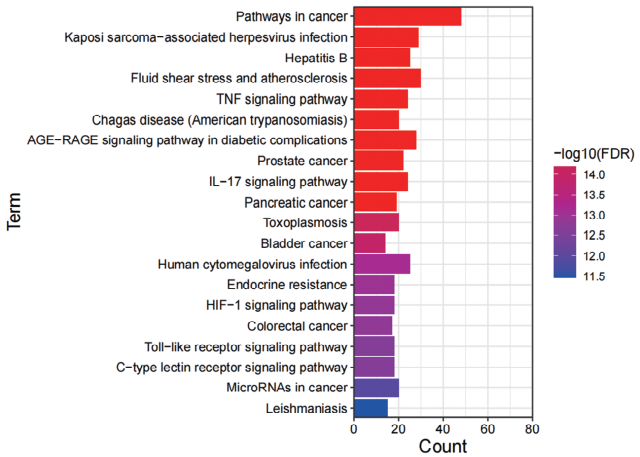


图 7 KEGG 富集分析柱形图

应用 Webgestalt 数据库中 “Enrichment Results-Volcano Plot” 功能绘制 KEGG 的火山图, 以直观展现 KEGG 通路的相关属性, 其中火山图的横坐标为 Log2 of enrichment ratio, 纵坐标为 -Log10 of FDR, 节点颜色由紫色至白色代表富集基因数由多到少, 见图 8。

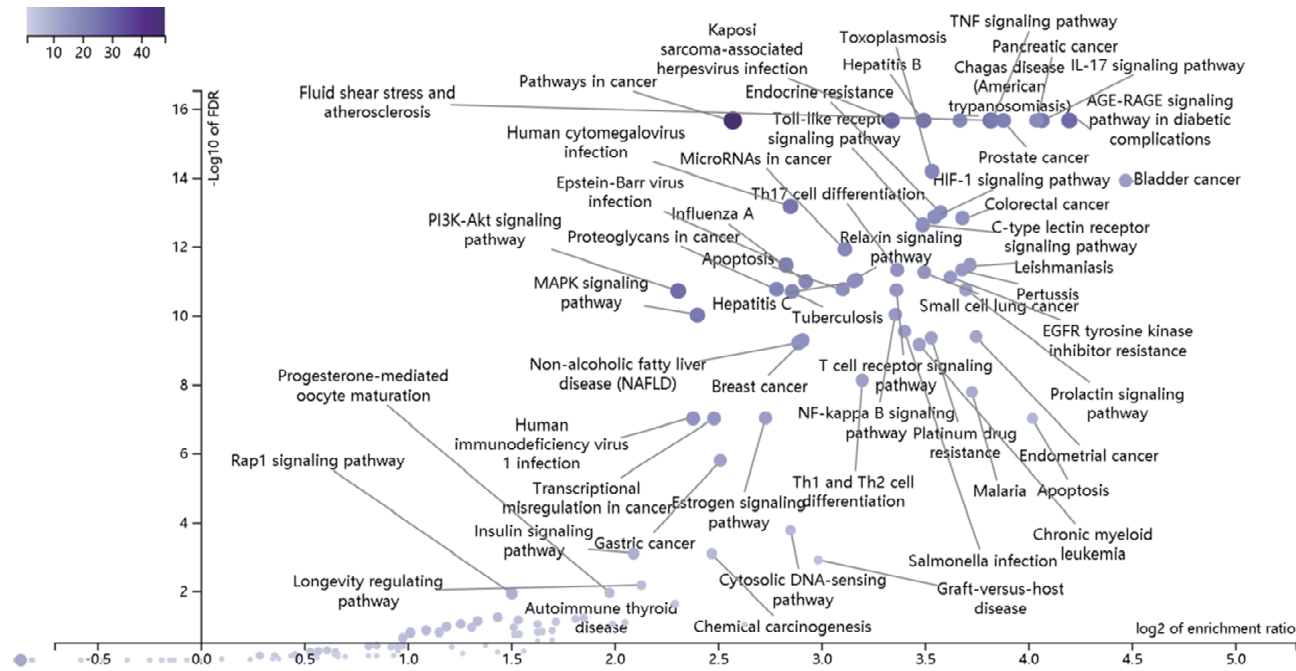


图 8 KEGG 通路火山图

2.6 核心药组活性成分对盆腔炎性疾病后遗症的“活性成分-靶点-通路-生物学过程”网络构建及分析 通过 Cytoscape 软件将排名前 20 的 KEGG 通路、排名前 10 的 GO-BP 条目和相关基因以及基因所对应的核心药组活性成分构建“活性成分-靶点-通路-生物学过程”网络。如图 9。其中黄色矩形表示通路；蓝色矩形表示生物过程；绿色倒 V 形表示靶点；粉色椭圆形表示化合物。

2.7 分子对接 利用 AutoDockTools-1.5.6 软件将 degree ≥ 85 的潜在作用靶点与 degree 排名前 10 的物质进行分子对接。在 degree 排名前 10 的物质中，7-Methoxy-2-methyl isoflavone 和 2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol 在 pubchem 搜索不到对应 2D 结构，故仅对剩余的 8 个物质与相应靶点进行分子对接。结果表明靶点与物质间的结合能均小于 $<0\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，表明活性化合物与靶点的亲和性均优于原配体。选择 4 个结合能最小的“潜在作用

靶点-活性物质”绘制分子对接模式图，如图 10 所示。

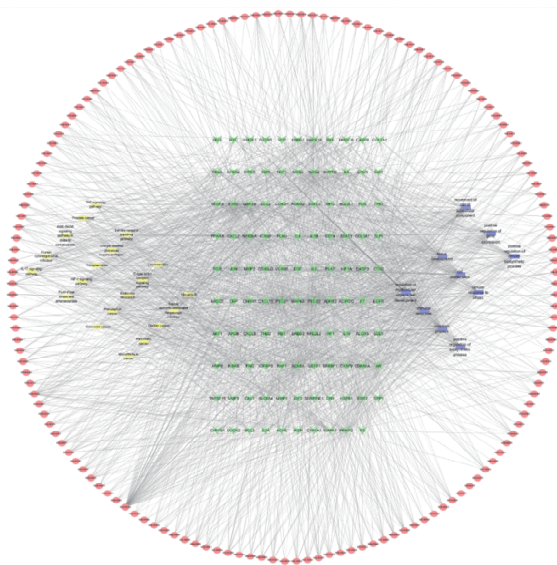
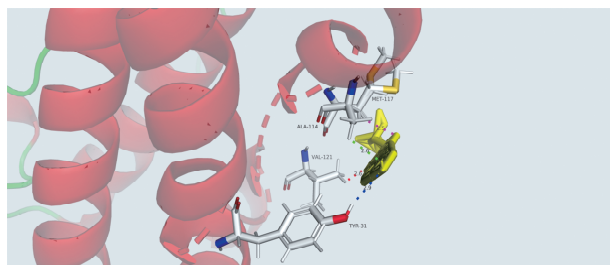
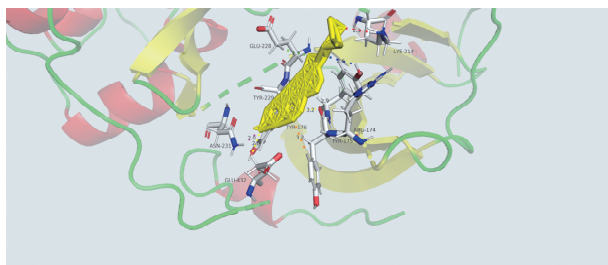


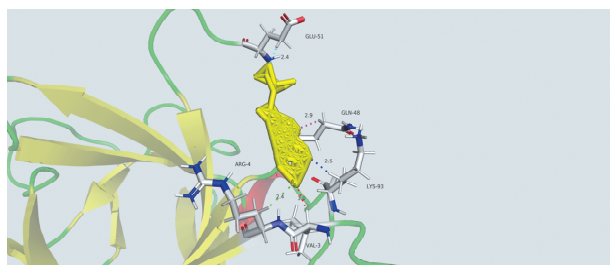
图 9 “活性成分-靶点-通路-生物学过程”网络图



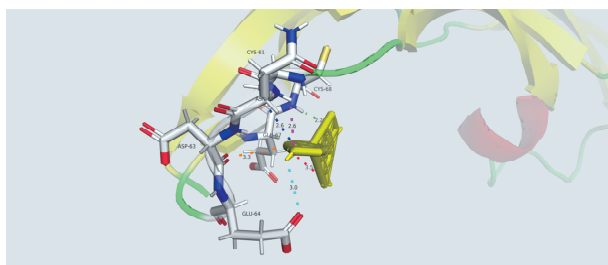
A. IL-6-beta-sitosterol



B. AKT1-beta-sitosterol



C. IL-1β-beta-sitosterol



D. VEGFA-Naringenin

图 10 结合能最小的“潜在作用靶点-活性物质”分子对接模式图

3 讨论

网络药理学是以“疾病基因-靶点-药物”相互作用网络为基础，系统、全面地表征药物对疾病网络的干预和影响，从而阐明药物对人体的协同作用，这与中医整体辨证观相契合。通过对 TCMSP 中得到的核心药组活性化合物进行筛选、去重后最终获得 174 个化合物。根据拓扑分析得到核心化合物 10 个，

包括槲皮素 (Quercetin)、山奈酚 (Kaempferol)、甘草查耳酮 A (Licochalcone A)、柚皮素 (Naringenin)、β-谷甾醇 (Beta-sitosterol) 等。槲皮素和山奈酚均是广泛存在于中草药的黄酮类物质，并被鉴定为多种药用植物的核心活性成分，具有抗氧化、抗炎和免疫调节等多种药理作用^[11-12]。研究显示 β-谷甾醇对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门氏菌、

绿脓杆菌等多个菌种均具有抑制作用,这种广谱的抑菌活性有利于改善慢性盆腔炎多种致病菌共存的病理状况^[13-14]。

对核心药组作用于盆腔炎性疾病后遗症的 115 个潜在靶点进行拓扑分析得出 IL-6、AKT1、IL-1 β 、VEGFA 和 CASP3 等靶点可能与核心药组的作用机制相关性较大。IL-1 β 和 IL-6 是重要的促炎因子,主要由单核和巨噬细胞在组织发生损伤或感染时合成,能够促进炎症反应蛋白的合成和分泌。此外,IL-1 β 和 IL-6 还能促进免疫细胞向病灶组织的大量“涌入”,并广泛参与 T 细胞、B 细胞的增殖和分化等,调节免疫反应。有学者证实脂多糖通过诱导产生促炎细胞因子如 IL-6、IL-1 β 来引起炎症^[15]。Caspase-3 是凋亡通路下游的关键酶,活化后可通过促进凋亡因子的分泌而导致细胞凋亡。Kong 等人发现盆腔炎疾病大鼠 Caspase-3 水平升高^[16]。Caspase-3 水平升高可进一步活化 Bcl-2 家族,引起促炎细胞凋亡,从而抑制炎症反应,有助于炎症的吸收。核心药组作用于 CASP3 可能通过促进其转录表达,发挥抑炎功效。AKT 可被磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 磷酸化,调控多种细胞功能,包括正常细胞和恶性细胞的细胞增殖、生存、代谢和血管生成。研究揭示 Akt 被磷酸化时,可诱导 ikb 磷酸化,进而导致 NF- κ B 活化^[17],促进炎症反应。Li 等人在盆腔炎性大鼠模型中发现了 Akt 对 NF- κ B 炎症信号通路的激活^[18]。并且经有效干预后,盆腔炎临床表现随 Akt 的下降而好转^[19]。VEGF 与血管生成和新生血管形成有关,同时也能促进血浆蛋白的渗出,加重组织充血、水肿,可诱导组织局部增生,加重子宫组织黏连,是评价盆腔炎性疾病后遗症模型粘连程度的重要指标,也是评价子宫组织血管内皮损伤的重要指标。动物实验表明盆腔炎性疾病小鼠模型的血清、子宫和输卵管中 VEGF 的水平升高^[20]。经有效干预后盆腔炎性疾病后遗症大鼠子宫组织中 VEGF 蛋白的表达显著下降^[21]。通过上述分析,不难看出核心药组的作用靶点影响多个与炎症、细胞凋亡和纤维化相关的信号转导,从不同环节发挥组织细胞的保护功能。

为了进一步了解核心药组潜在作用靶点参与的生物学过程,我们在 Webgestalt 网站对 115 个靶点进行 GO 和 KEGG 分析。GO 生物学过程富集的结果显示核心药组的潜在靶点主要参与细胞增殖 (Cell proliferation)、细胞或亚细胞成分的运动 (Movement of cell or subcellular component)、生物合成过程的正

向调控 (Positive regulation of biosynthetic process)、组织发育 (Tissue development) 和免疫应答 (Immune response) 等生物学过程。KEGG 分析结果显示潜在靶点主要参与肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway)、白介 17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)、HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 和 toll 样受体信号通路 (Toll-like receptor signaling pathway) 等。综合 GO 和 KEGG 的结果分析,我们合理推测核心药组所作用的靶点主要影响了免疫细胞的功能,调节机体免疫炎症反应,对于纤维化组织的增生有干预作用。最终将拓扑分析得到的核心化合物 (Quercetin, Kaempferol, Licochalcone A, Naringenin, Formononetin, Beta-Sitosterol, Isorhamnetin, Vestitol) 与核心靶点 IL-6, AKT1, IL-1 β , VEGFA 进行分子对接,结果显示上述物质均能通过氢键与靶蛋白相结合,进一步证实了核心药组治疗盆腔炎性疾病后遗症的潜能。

活血化瘀法在治疗盆腔炎性疾病后遗症方面具有良好疗效,且不良反应少,值得临床推广。根据本院 247 张处方总结的临床用药配伍特点、核心药组,对其进行机制分析初步探明了核心药组对盆腔炎性疾病后遗症多成分、多靶点和多通路的整体调节机制,其治疗作用的发挥可能有赖于突出的抑炎功能、免疫调节功能和抗纤维化功能,为进一步实验探索提供了理论基础。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [2] 谈勇. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [3] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6 (1): 1-6.
- [4] Consortium U. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021 [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 49 (D1): D480-D489.
- [5] Rebhan M, Chalifa-Caspi V, Prilusky J, *et al.* GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases [J]. Trends Genet, 1997, 13 (4): 163.
- [6] Amberger J S, Bocchini C A, Schiettecatte F, *et al.* OMIM. org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), an online catalog of human genes and genetic disorders [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43 (Database issue): D789-D798.
- [7] Szklarczyk D, Gable A L, Nastou K C, *et al.* The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 49 (D1): D605-D612.
- [8] Liao Y, Wang J, Jaehnig E J, *et al.* WebGestalt 2019: gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs [J]. Nucleic Acids Res,

- 2019, 47 (W1): W199–W205.
- [9] Kim S, Chen J, Cheng T, *et al.* PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 49 (D1): D1388–D1395.
- [10] Burley S K, Bhikadiya C, Bi C, *et al.* RCSB protein data bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 49 (D1): D437–D451.
- [11] Alizadeh S R, Ebrahimzadeh M A. Quercetin derivatives: drug design, development, and biological activities, a review [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 229: 114068.
- [12] Greco S, Pellegrino P, Zannotti A, *et al.* Phytoprogestins: unexplored food compounds with potential preventive and therapeutic effects in female diseases [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (12): 4326.
- [13] Pierre L L, Usuki T. Antibacterial activity of β -sitosterol isolated from the leaves of *Odontonema strictum* (Acanthaceae) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 48: 128248.
- [14] Ododo M M, Choudhury M K, Dekebo A H. Structure elucidation of β -sitosterol with antibacterial activity from the root bark of *Malva parviflora* [J]. *Springerplus*, 2016, 5 (1): 1210.
- [15] Wu J, Niu P, Zhao Y, *et al.* Impact of miR-223~3p and miR-2909 on inflammatory factors IL-6, IL-1B, and TNF- α , and the TLR4/TLR2/NF- κ B/STAT3 signaling pathway induced by lipopolysaccharide in human adipose stem cells [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (2): e212063.
- [16] Kong D, Fu P, Zhang Q, *et al.* Protective effects of Asiatic acid against pelvic inflammatory disease in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17 (6): 4687–4692.
- [17] Dilshara M G, Lee K T, Jayasooriya R G, *et al.* Downregulation of NO and PGE2 in LPS-stimulated BV2 microglial cells by trans-isofuric acid via suppression of PI3K/Akt-dependent NF- κ B and activation of Nrf2-mediated HO-1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18 (1): 203–211.
- [18] Li Y, Liu Y, Yang Q, *et al.* Anti-Inflammatory effect of feiyangchangweiyuan capsule on rat pelvic inflammatory disease through JNK/NF- κ B Pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat*, 2018: 8476147.
- [19] 易丽贞, 刘欣, 吴雪芬, 等. 妇科千金片对盆腔炎大鼠 TLR4、PI3K、AKT 表达的影响 [J]. *中国处方药*, 2021, 19 (01): 31–34.
- [20] Tang B, Wu K, Meng Q, *et al.* Comparison of the analgesic and anti-inflammatory effects of xiaoyuningkun decoction with cynanchum paniculatum and fukeqianjin in a mouse model of pelvic inflammatory disease [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9094–9102.
- [21] 覃倩, 张曼, 尤剑鹏, 等. 瑶医水莲风亏方对盆腔炎症性疾病后遗症大鼠 IL-6、IL-8、VEGF 及 MMP-2 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36 (06): 3598–3602.

(收稿日期 2023-10-23)