

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.16.013

基于网络药理学与分子对接的腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症的作用机制研究

侯森尧, 张福利✉

黑龙江中医药大学, 黑龙江省哈尔滨市香坊区和平路 24 号, 150040

[摘要] **目的** 探讨腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症(LDH)的作用机制。**方法** 采用网络药理学方法,借助中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、中医药综合数据库(TCMID)、Genecards 数据库与 DisGeNET 数据库筛选出腰痛宁胶囊有效活性成分及其作用靶点,获取 LDH 相关疾病靶点;绘制韦恩图并取得腰痛宁胶囊治疗 LDH 的潜在靶点后,使用 STRING 11.5 平台构建腰痛宁胶囊治疗 LDH 的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,并使用 Cytoscape 3.7.2 软件识别其主要功能子簇及其上的核心靶点;通过生物学信息注释数据库(DAVID)与京都基因与基因组百科全书(KEGG)对核心靶点进行基因本体论(GO)与 KEGG 富集分析,通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建腰痛宁胶囊治疗 LDH 的“药物-成分-靶点”网络,运用 Autodock4 及 Pymol 2.2.0 软件进行分子对接验证。**结果** 共筛选获得腰痛宁胶囊活性成分 537 个,作用靶点 1335 个,LDH 相关疾病靶点 812 个,绘制韦恩图取交集获得潜在靶点 155 个;构建 PPI 网络后识别出主要功能子簇 5 个,包含 43 个核心靶点;GO 富集分析显示核心靶点共涉及 346 个生物过程、30 个细胞组成以及 65 个分子功能;KEGG 富集分析显示核心靶点共涉及 252 条通路,并与其磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路相关性较强;“药物-成分-靶点”网络显示腰痛宁胶囊共包含 129 种与治疗 LDH 直接相关的活性成分,分子对接验证显示,关键靶点白细胞介素 8 (IL8)、基质金属蛋白酶 1 (MMP1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 与活性成分汉黄芩素、木犀草素、山柰酚、槲皮素结合能 < -5 kcal/mol,显示出良好的结合能力。**结论** 腰痛宁胶囊治疗 LDH 的作用机制可能是通过汉黄芩素、木犀草素、山柰酚、槲皮素与 IL8、MMP1、MMP9 三个靶点的结合,抑制 PI3K-Akt 信号通路从而减轻机械痛阈值并缓解神经病理性疼痛实现。

[关键词] 腰椎间盘突出症;腰痛宁胶囊;网络药理学;分子对接;PI3K-Akt 信号通路

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)是脊柱外科常见疾病之一,其治疗手段主要包括针灸、推拿、腰椎牵引、手术治疗等。其中,运用中医内科理论,使用中药保守治疗因具有可早期介入、成本低、风险较小、接受度广、疗效可靠的优势,在 LDH 的治疗手段中具有较大的发展空间^[1-3]。腰痛宁胶囊是临床广泛用于治疗 LDH 的中药之一,其主要成分为马钱子粉、土鳖虫、全蝎、僵蚕、麻黄、乳香、没药、甘草、川牛膝、苍术,理论研究认为其对腰痛病具有通络化瘀、补益肝肾、除湿散寒的效用^[4]。临床研究表明,口服腰痛宁胶囊联合推拿治疗 LDH 较单纯推拿治疗对患者生活质量的改善、腰腿痛及功能障碍的缓解更为明

显^[5-6]。网络药理学是基于“网络标靶”理论,依托人工智能及大数据分析等技术,通过寻找疾病与药物的共有靶点,从生物整体角度构建“药物-靶点-疾病”结构网络,并用其揭示药物治疗疾病的作用机制与物质基础的学科^[7-8]。本研究采用网络药理学方法对腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症的作用机制进行初步探讨,以期为其临床应用与进一步研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 腰痛宁胶囊有效活性成分的筛选与作用靶点的获取

在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)中检索腰痛宁胶囊组成药物马钱子、土鳖虫、全蝎、僵蚕、麻黄、乳香、没药、甘草、川牛膝、苍

✉ 通讯作者:fuli7505@163.com

术的有效活性成分, 筛选条件为“口服利用度(OB) $\geq 30\%$ ”以及“药物相似性(DL) ≥ 0.18 ”, 记录各有效活性成分及其作用靶点; 在中医药综合数据库(TCMID)中检索马钱子粉、土鳖虫、全蝎、僵蚕、麻黄、乳香、没药、甘草、川牛膝、苍术的有效活性成分, 记录各有效成分及其作用靶点, 并将靶点名称导入STRING 11.5平台中, 限定生物体种类(organism)为“智人(Homo sapiens)”, 进行标准化处理。

1.2 LDH疾病相关靶点的获取

利用Genecards数据库、DisGeNET数据库收集LDH的疾病相关靶点。在Genecards数据库、DisGeNET数据库中检索关键词“Lumbar Disc Herniation”“Prolapsed lumbar disc”, 得出腰椎间盘突出症的疾病相关靶点, 并将靶点名称导入STRING11.5平台中, 限定生物体种类为“智人”, 进行标准化处理。

1.3 腰痛宁胶囊治疗LDH潜在靶点的获取

使用Venny 2.1.0在线工具绘制腰痛宁胶囊有效活性成分与LDH疾病相关靶点的韦恩图。在“List1”一栏内输入腰痛宁胶囊有效活性成分的靶点, 在“List2”一栏内输入LDH疾病相关靶点, 得到韦恩图, 并将“Results”中的交集靶点记录为腰痛宁胶囊治疗LDH的潜在靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI)的构建与核心靶点的识别

将韦恩图中得出的潜在靶点导入STRING 11.5平台, 设置生物体种类为“智人”, 最低相互作用阈值为0.900, 构建腰痛宁胶囊治疗LDH的PPI网络; 再用Cytoscape 3.7.2软件中的MCODE算法对此PPI网络的主要功能子簇进行识别, 并将识别结果中显示的节点列为腰痛宁胶囊治疗LDH的核心靶点。

1.5 基因本体论(GO)与京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

在Uniprot数据库上对腰痛宁胶囊治疗LDH的核心靶点进行校正后, 将其输出的核心靶点Uniprot ID导入生物学信息注释数据库(DAVID)中, 从生物过程、细胞组成、分子功能三个角度对核心靶点进行GO生物功能富集分析。再在KEGG数据库中进行KEGG通路富集分析。

1.6 “药物-成分-靶点”网络的构建

以腰痛宁治疗LDH的PPI主要功能子簇得出的核心靶点为基础, 逆向追溯与核心靶点有相互作用

的腰痛宁胶囊主要活性成分以及包含这些成分的中药, 借助Cytoscape 3.7.2软件, 构建腰痛宁胶囊治疗LDH的“药物-成分-靶点”网络, 并将其可视化, 以对腰痛宁胶囊治疗LDH的作用机制进行初步揭示。

1.7 分子对接验证

选取PPI网络中分数最高、中心性最强的子簇中所包含的靶点及“药物-成分-靶点”网络中与其存在作用关系的化合物进行分子对接验证。利用PubChem数据库下载活性成分的SDF文件, 从Alpha Fold Protein Structure数据库下载靶点的PDB文件。再用AutoDock 4软件对存在作用关系的成分与靶点进行分子对接验证, 并用图形绘制软件Pymol 2.2.0对其部分结构进行展示。

2 结果

2.1 腰痛宁胶囊有效活性成分与作用靶点筛选结果

在TCMSP数据库中检索腰痛宁胶囊组成药物的有效活性成分, 共得到1198个, 按照OB $\geq 30\%$ 及DL ≥ 0.18 的条件筛选后剩余194个; 在TCMID数据库中检索腰痛宁胶囊的有效活性成分, 共得到367个。将两组数据输入Excel 2010, 删除重复项后得到腰痛宁胶囊有效活性成分共537个, 逐一检索后得到作用靶点5015个, 删除重复项后得到作用靶点1561个。将靶点名称导入STRING 11.5平台, 经限定物种及标注化处理后, 输出作用靶点1355个, 再次删除重复项后, 得到作用靶点1335个。

2.2 LDH的疾病相关靶点筛选结果

在Genecards数据库中检索关键词“Lumbar Disc Herniation”, 得到疾病相关靶点451个, 检索关键词“Prolapsed lumbar disc”, 得到疾病相关靶点741个; 在DisGeNET数据库中检索关键词“Lumbar Disc Herniation”, 得到疾病相关靶点1个, 检索关键词“Prolapsed lumbar disc”, 得到疾病相关靶点75个。将检索到的所有结果删除重复项, 共得到疾病相关靶点955个。将靶点名称导入STRING 11.5平台, 经限定物种及标注化处理后, 输出LDH的疾病相关靶点816个, 再次删除重复项后, 得到作用靶点812个。

2.3 腰痛宁胶囊治疗LDH的潜在靶点

使用Venny 2.1.0在线工具绘制腰痛宁胶囊有效活性成分作用靶点与LDH疾病相关靶点的韦恩图后, 可得到155个交集靶点, 由此认为腰痛宁胶囊治疗LDH的潜在靶点共有155个, 分别是代谢型

谷氨酸受体 5 (GRM5)、酪氨酸蛋白激酶受体 UFO (AXL)、动力蛋白 1 (DNM1)、血红素加氧酶 1 (HMOX1)、白细胞介素 1 α (IL1A) 等。

2.4 潜在靶点的 PPI 网络与核心靶点

将 GRM5、AXL、DNM1、HMOX1 等 155 个潜在靶点导入 STRING 11.5 平台后, 构建出腰痛宁胶囊治疗 LDH 潜在靶点的 PPI 网络, 见图 1。

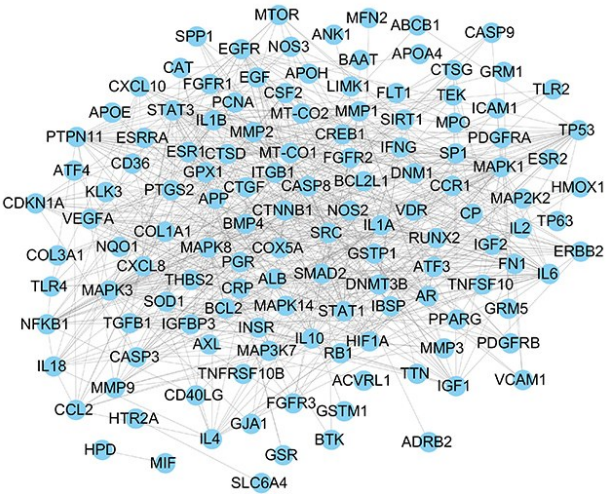


图 1 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症潜在靶点的 PPI 网络

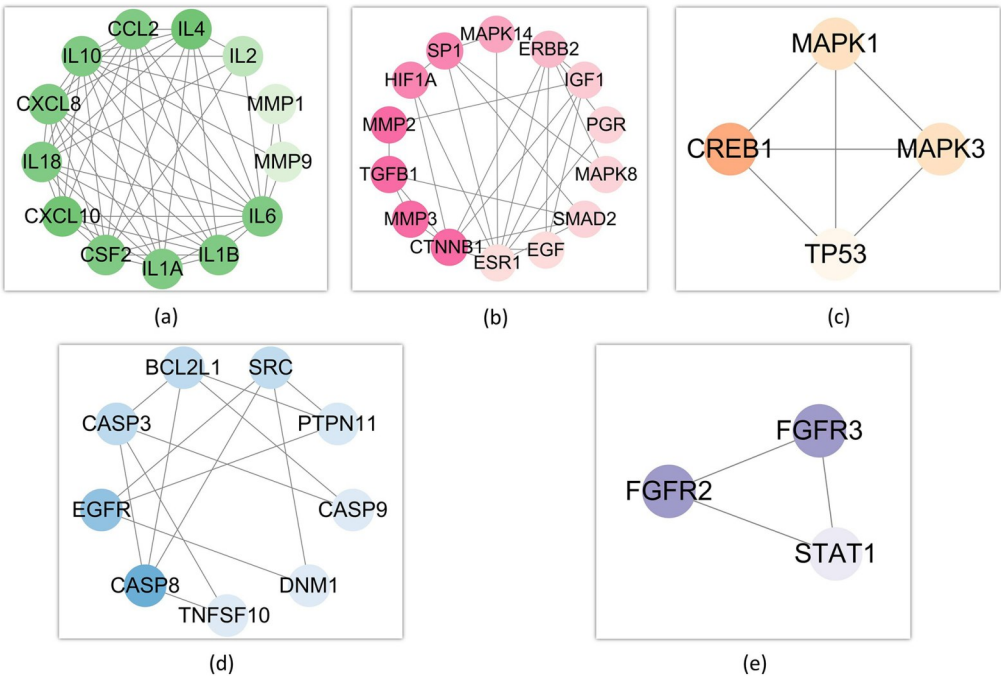
由图 1 可知, 腰痛宁胶囊治疗 LDH 潜在靶点的 PPI 网络共有 155 个节点 (隐藏 HFE、OPRM1、SPLI 等离散节点), 节点之间共计有 582 个相互作用

用。将此 PPI 网络导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 运用 MCODE 算法进行分析, 设置参数 Degree cutoff=2, node score cutoff=0.2, k-core=2, 以及 max. depth=100, 识别出其主要功能子簇。结果如图 2。

由图 2 可得, 腰痛宁胶囊治疗 LDH 潜在靶点的主要功能子簇有 5 个, 分别由白细胞介素 2 (IL2)、基质金属蛋白酶 1 (MMP1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (CSF2) 等 43 个靶点蛋白组成, 提示腰痛宁胶囊治疗 LDH 可能主要经由这些靶点的相互作用, 因此将这 43 个靶点记录为核心靶点。

2.5 GO 与 KEGG 富集分析

在 Uniprot 数据库上对核心靶点进行校正后, 将得到的核心靶点 UniProt ID 导入 DAVID 数据库进行 GO 富集分析, 结果显示共涉及 346 个生物过程、30 个细胞组成以及 65 个分子功能。将生物过程、细胞组成与分子功能按照显著性由高到低的顺序自上而下排列, 腰痛宁胶囊治疗 LDH 涉及的生物过程主要包括核糖核酸聚合酶 II 启动子转录正调控 (-16.03)、DNA 模板转录的正调控 (-14.73)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联 (-11.93)、脂多糖介导的信号通路 (-9.84)、缺乏配体时的外源性凋亡信号通路 (-9.67)、细胞对脂多糖反应 (-9.50)、磷脂酰肌醇 3-激酶信号的调节 (-9.08)、免疫应答



注: 子簇由 (a) 到 (e) 中心性依次减弱; 各个子簇中节点的颜色代表其 MCODE 分值, 颜色越深、分值越高, 意味着其中心性越强。

图 2 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症潜在靶点的 PPI 网络主要功能子簇

(-8.34)、细胞对有机环状化合物反应(-8.16)及凋亡过程的负调控(-7.99)等;涉及的细胞组成主要包括细胞外区域(-10.24)、细胞外空间(-9.61)、核染色质(-4.11)、胞液(-3.21)、线粒体(-3.15)、核浆(-3.04)、细胞核(-2.76)、蛋白质细胞外基质(-2.48)、血小板 α 颗粒内腔(-2.15)及细胞膜穴样内陷(-2.01)等;涉及的分子功能主要有酶结合(-9.43)、细胞因子活性(-9.41)、双链DNA结合(-7.34)、蛋白结合(-6.97)、生长因子活性(-6.87)、Ras鸟苷酸交换因子活性(-6.42)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶活性(-6.36)、蛋白酪氨酸激酶活性(-6.05)、磷酸腺苷激酶活性(-5.29)及相同蛋白结合(-4.95)等。

在KEGG数据库对核心靶点进行KEGG通路富集分析,共得到核心靶点所富集的通路252条,富集核心靶点基因数最多的前20条的通路见表1。

表1 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症富集核心靶点
基因数最多的前20条KEGG信号通路

信号通路名称	富集基因数
癌症通路	54
PI3K-Akt 信号通路	39
脂质与动脉粥样硬化	34
癌症中的蛋白多糖	30
神经退化通路	29
MAPK 信号通路	28
人巨细胞病毒感染	27
卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染	26
前列腺癌	26
乙型肝炎	26
人乳头瘤病毒感染	25
糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路	24
癌症中的微小核糖核酸	24
肺结核	24
缺氧诱导因子-1 信号通路	23
阿尔茨海默病	23
流体切应力与动脉粥样硬化	23
化学致癌	22
Ras 信号通路	21
松弛素信号通路	21

注: MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶; PI3K-Akt, 磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B; AGE-RAGE, 晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体。

2.6 “药物-成分-靶点”网络

将腰痛宁胶囊中包含的药物、筛选出的活性成分、活性成分作用的核心靶点数据导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建出腰痛宁胶囊治疗 LDH 的“药

物-成分-靶点”网络。结果显示,腰痛宁胶囊治疗 LDH 的药物活性成分存在于麻黄、甘草、马钱子、全蝎、没药、土鳖虫、苍术、乳香、川牛膝共9味中药中,并较集中于麻黄、甘草、马钱子及没药4味中药,包含槲皮素(queracetin)、木犀草素(luteolin)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、肉桂醛(cinnamaldehyde)、丁子香酚(eugenol)、苯乙烯(styrene)、汉黄芩素(wogonin)等129种与治疗LDH直接相关的活性成分,与雌激素受体蛋白(ESR1)、孕酮受体(PGR)、有丝分裂原激活蛋白激酶14(MAPK14)、白细胞介素8(IL8)等43个作用靶点之间存在301个相互作用关系。

2.7 分子对接结果

为验证网络分析的研究结果,选取PPI网络中分数最高,中心性最强的子簇a(见图2a)中所包含的14个靶点及“药物-成分-靶点”网络中与其存在作用关系的化合物进行分子对接验证,其结果见表2。

在分子对接结果中,结合能的数值越低,则二者的结合能力越强。若结合能 <0 ,则认为活性成分与靶点可以自行结合;若结合能 <-1.2 kcal/mol,则认为活性成分与靶点具有更好的结合能力^[9]。上述结果显示,构成PPI网络中主要功能子簇a的靶点与其在“药物-成分-靶点”网络中具有相互作用关系的有效活性成分均可自行结合。而在50对“成分-靶点”结合对中,有48对结合能 <-1.2 kcal/mol,具有较稳定的结合能力。其中,6对结合能 <-5 kcal/mol,结合最为稳定的分子对接结果分别为木犀草素与MMP9、木犀草素与MMP1、槲皮素与MMP1、汉黄芩素与IL8、汉黄芩素与MMP1、山柰酚与MMP1,如图3所示。

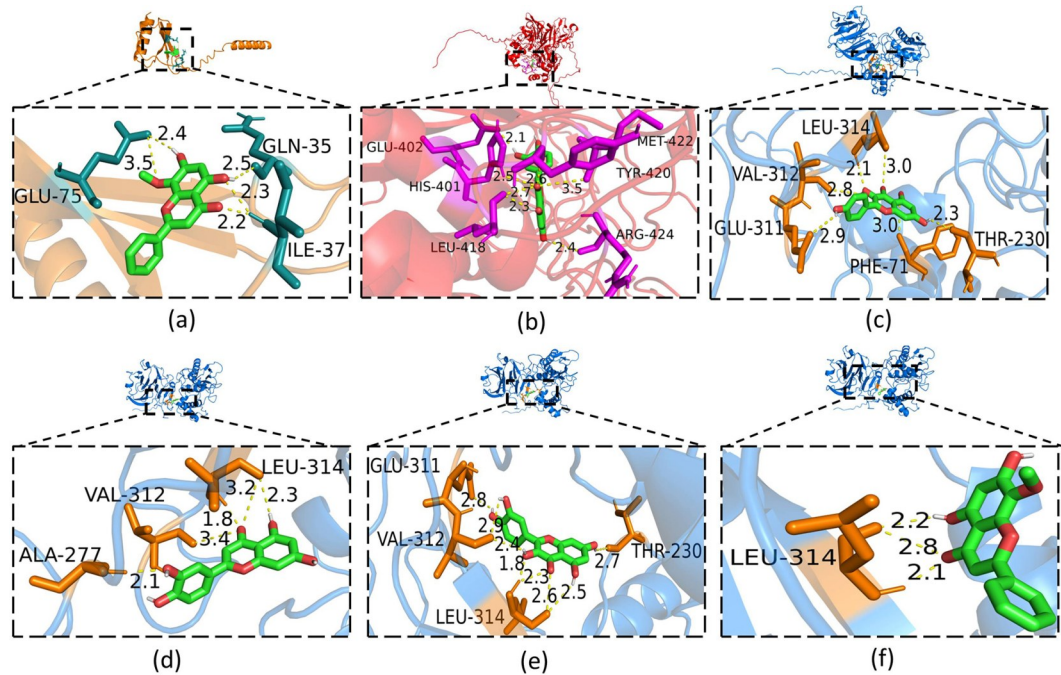
3 讨论

LDH是由于腰椎间盘突出退变,纤维环部分或全部破裂,髓核突出并刺激或压迫神经根、马尾神经,从而引起腰痛、坐骨神经痛、下肢麻木等临床表现的疾病,为脊柱外科常见疾病之一^[10],可归属于中医学“腰痛”范畴。其病因病机或为肾精衰微,筋脉失养,不荣而痛;或为风寒湿热,痹阻经络,不通而痛;或为姿势不当,受力劳损,经络损伤而痛^[11]。腰痛宁胶囊为治疗腰椎间盘突出症的常用药物之一,多中心随机盲法临床对照研究^[12]表明,其对寒湿瘀阻型腰椎间盘突出症疗效确切,能快速缓解疼痛和改善腰椎功能;循证医学研

表2 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症PPI网络中子簇a靶点及“药物-成分-靶点”网络中与其存在作用关系的化合物结合能 (kcal/mol)

化合物	IL6	MMP9	IL4	CSF2	IL1B	IL8	CXCL10	IL18	MMP1	IL1A	IL10	CCL2	IL2
棕榈酸	-2.28	—	—	—	-4.91	-3.1	—	—	—	—	—	-2.08	—
木犀草素	-3.61	-7.08	-3.14	—	—	—	—	—	-5.37	—	-3.82	—	-4.45
槲皮素	-3.66	-3.43	—	—	-4.18	-3.9	-4.09	—	-5.25	-3.79	-3.51	-3.59	-4.02
苯乙烯	-4.22	—	—	—	-4.04	-3.99	—	—	—	-4	—	-3.61	—
汉黄芩素	-3.49	—	—	—	-4.92	-5.93	—	—	-5.53	—	—	-4.32	—
鞣花酸	—	-0.55	—	—	—	-0.22	—	—	—	—	—	—	—
芒柄花黄素	—	—	-4.96	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
壬酸	—	—	—	-2.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2, 4-癸二烯醛	—	—	—	—	-3.57	—	—	—	—	—	—	—	—
肉桂醛	—	—	—	—	-4.99	-4.06	—	-4.43	—	—	—	—	—
丁子香酚	—	—	—	—	-4.1	-3.75	—	-3.8	—	—	—	-3.29	—
硬脂酸	—	—	—	—	-4.36	-2.56	—	—	—	—	—	—	—
川芎嗪	—	—	—	—	—	-4.77	—	—	—	—	—	—	—
甘草查尔酮甲	—	—	—	—	—	-4.79	—	—	—	—	—	—	—
间二甲苯	—	—	—	—	—	-3.95	—	—	—	-4.63	—	-3.71	—
山柰酚	—	—	—	—	—	—	—	—	-5.18	—	—	—	—

注：IL6，白细胞介素6；MMP9，基质金属蛋白酶9；IL4，白细胞介素4；CSF2，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；IL1B，白细胞介素1β；IL8，白细胞介素8；CXCL10，C-X-C基序趋化因子10；IL18，白细胞介素18；MMP1，基质金属蛋白酶1；IL1A，白细胞介素1α；IL10，白细胞介素10；CCL2，C-C基序趋化因子2；IL2，白细胞介素2。



注：图（a）为汉黄芩素与白细胞介素8，图（b）为木犀草素与基质金属蛋白酶9，图（c）为山柰酚与基质金属蛋白酶1，图（d）为木犀草素与基质金属蛋白酶1，图（e）为槲皮素与基质金属蛋白酶1，图（f）为汉黄芩素与基质金属蛋白酶1。绿色结构示意活性成分；其他颜色结构示意靶点蛋白上与之形成氢键的氨基酸，并以文字标示其种类及位点；中间的数字为二者间所形成氢键的长度。

图3 结合能<-5kcal/mol的腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症靶点与化合物分子对接结果

究^[13]显示，腰痛宁胶囊治疗LDH在总有效率及降低疼痛视觉模拟评分方面优于其他中成药（腰痹通胶囊、小活络丹）。

本研究结果显示，腰痛宁胶囊可能通过GRM5、AXL、DNM1等155个潜在靶点治疗LDH。PPI网络分析表明，在155个潜在靶点所形成的PPI网络中

存在 5 个主要功能子簇, 分布于其上的 MMP1、MMP9 等 43 个靶点被认为是腰痛宁胶囊治疗 LDH 的核心靶点。对核心靶点的 GO 生物功能富集分析显示, 其涉及核糖核酸聚合酶 II 启动子转录正调控、DNA 模板转录的正调控、核染色质、线粒体、酶结合、细胞因子活性等多个生物过程、细胞组成与分子功能。KEGG 通路富集分析显示, 核心靶点共富集于 252 条通路中, 并在 PI3K-Akt 信号通路有较多富集。PI3K-Akt 信号通路是膜受体信号向细胞内转导的重要途径之一, 具有调节细胞增殖、分化、代谢、抗细胞凋亡等作用^[14]。研究^[15]表明, PI3K-Akt 信号通路参与椎间盘退变有一定关系。动物实验表明, 在坐骨神经慢性挤压伤模型中, 抑制 PI3K-Akt 信号通路能够抑制脊髓小胶质细胞、星形胶质细胞以及神经生长因子的表达, 从而降低机械痛阈值^[16]。同时, 抑制 PI3K-Akt 信号通路还可阻止炎症反应的发生, 缓解神经病理性疼痛^[17-19], 这提示通过抑制 PI3K-Akt 信号通路降低机械痛阈值并缓解神经病理性疼痛可能是腰痛宁胶囊治疗 LDH 的作用机制。

“药物-成分-靶点”网络结果表明, 在腰痛宁胶囊共计 537 种有效活性成分中, 其主要通过麻黄、甘草、马钱子等 9 味中药中的槲皮素、木犀草素及 β -谷甾醇等 129 种有效活性成分与 43 个核心靶点相结合治疗 LDH。将 PPI 网络中心性最强的子簇中所包含的靶点与其在“药物-成分-靶点”网络中对应的活性成分进行分子对接验证, 结果显示, 所有有效成分与核心靶点均可自发结合, 其中汉黄芩素与 IL8、木犀草素与 MMP9、山柰酚与 MMP1、木犀草素与 MMP1、槲皮素与 MMP1 及汉黄芩素与 MMP1 的结合具有较低的结合能并形成了多个氢键, 显示出良好的稳定性, 提示 IL8、MMP9 与 MMP1 可能是腰痛宁胶囊治疗 LDH 的关键靶点。

综上所述, 腰痛宁胶囊可能是通过麻黄、甘草等 9 味中药中的槲皮素、木犀草素、 β -谷甾醇、肉桂醛等 129 种有效活性成分, 作用于 IL2、MMP1 等 43 个核心靶点, 经由多个生物过程、细胞组成、分子功能, 以及 KEGG 通路治疗 LDH, 其具体作用机制可能是通过借助汉黄芩素、木犀草素、间二甲苯、槲皮素与 IL8、MMP1、MMP9 三个靶点的结合, 抑制 PI3K-Akt 信号通路从而减轻机械痛阈值并缓解神经病理性疼痛实现的。

值得注意的是, 本研究所有结果均来源于网络公开数据库, 对数据库中现有数据的依赖性较强, 因此治疗机制的得出有一定局限性和预测性, 可能

仍有潜在的、未经明确的治疗机制。如腰痛宁胶囊中的僵蚕、全蝎、土鳖虫在 TCMS 数据库中未找到有效成分, 而在 TCMID 数据库中虽找出了僵蚕的有效成分, 却无作用靶点, 全蝎与土鳖虫找出的有效成分作用靶点也极为有限。然而文献表明, 全蝎、僵蚕、土鳖虫在治疗退行性骨关节炎^[20]、中风^[21]、深静脉血栓形成^[22]等多种疾病时具有显著疗效, 这表明目前对全蝎等药的活性成分与其作用靶点的物质基础研究尚显不足, 且 TCMS 等用于生物信息学分析的数据库也有待于更新。而就腰痛宁胶囊而言, 对其中的全蝎、僵蚕及土鳖虫开展作用机制及物质基础研究, 或将进一步揭示腰痛宁胶囊治疗多种骨性疾病的优势所在, 并可弥补本研究中因此类药物现有数据较少, 导致结果难以全面、确凿的不足。

参考文献

- [1] 宋永伟, 鲍铁周, 田江波, 等. 腰痛消洗剂联合牵引治疗腰椎骨性关节炎寒湿瘀阻证 127 例随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(23): 2028-2032.
- [2] 周清辰, 王雷, 侯学思, 等. 现代医学知识对针刺治疗慢性腰痛诊疗思路的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(10): 833-835.
- [3] 魏绪强, 何丽云, 刘佳, 等. 近十年针刺治疗腰痛的国内外指南与临床研究现状分析[J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 1039-1045.
- [4] 辛家东, 张法荣. 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症组方机制探析[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5436-5439.
- [5] 戴胜良, 符娜. 腰痛宁胶囊口服联合推拿治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(22): 136-137.
- [6] 晏飞, 陈星燃, 谢双喜, 等. 腰痛宁胶囊联合脊柱微调整脊手法治疗椎间盘源性腰痛 30 例临床观察[J]. 中医杂志, 2021, 62(02): 147-150.
- [7] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [8] 吴纯伟, 路丽, 梁生旺, 等. 药物靶标预测技术在中药网络药理学中的应用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 377-382.
- [9] WANG G, ZENG L, HUANG Q, et al. Exploring the molecular mechanism of Liuwei Dihuang Pills for treating diabetic nephropathy by combined network pharmacology and molecular docking[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 7262208. doi: 10.1155/2021/7262208.
- [10] 中国康复医学会脊柱脊髓专业委员会基础研究与转化学组. 腰椎间盘突出症诊治与康复管理指南[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(5): 401-408.

- [11] 中医康复临床实践指南·腰痛(腰椎间盘突出症)制定工作组. 中医康复临床实践指南·腰痛(腰椎间盘突出症)[J]. 康复学报, 2021, 31(4): 265-270.
- [12] 孙庆, 张玮, 胡思源, 等. 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症(寒湿瘀阻证)的有效性和安全性的随机、盲法、多中心临床对照研究[J]. 中草药, 2016, 47(22): 4043-4048.
- [13] 蔡鑫, 唐芳, 马武开, 等. 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症随机对照试验系统评价与 Meta 分析[J]. 中医杂志, 2021, 62(17): 1504-1508.
- [14] 白桦, 谢西梅, 王明威, 等. 针刺调节 PI3K/Akt 信号通路干预中枢神经系统疾病的机理研究进展[J]. 环球中医药, 2021, 14(8): 1546-1550.
- [15] 刘志超, 张帆, 祝永刚, 等. 身痛逐瘀汤方对椎间盘退变中 PI3K/AKT 通路影响的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(10): 14-19.
- [16] GUO JR, WANG H, JIN XJ, et al. Effect and mechanism of inhibition of PI3K/Akt/mTOR signal pathway on chronic neuropathic pain and spinal microglia in a rat model of chronic constriction injury [J]. Oncotarget, 2017, 8(32): 52923-52934.
- [17] ZHANG W, SUO M, YU G, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of cryptotanshinone through PI3K/Akt signaling pathway in a rat model of neuropathic pain [J]. Chem Biol Interact, 2019, 305: 127-133. doi: 10.1016/j.cbi.2019.03.016.
- [18] ZHANG J, WANG L, WANG H, et al. Neuroinflammation and central PI3K/ Akt/ mTOR signal pathway contribute to bone cancer pain [J]. Mol Pain, 2019, 15: 1744806919830240. doi: 10.1177/1744806919830240.
- [19] CHEN SP, ZHOU YQ, LIU DQ, et al. PI3K/Akt pathway: a potential therapeutic target for chronic pain [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(12): 1860-1868.
- [20] 曾建春, 林梓凌, 曾意荣, 等. 樊粤光应用虫类药物治疗退行性骨关节炎经验[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(8): 1718-1721.
- [21] 秦保锋, 严骅, 徐燕, 等. 严世芸教授应用虫类药物治杂病经验总结[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 3001-3002.
- [22] 张玥, 侯光敏, 王雁南, 等. 含虫类药物处方治疗深静脉血栓形成的组方配伍规律研究[J]. 中医药学报, 2021, 49(7): 45-50.

The Mechanism of *Yaotongning Capsule* (腰痛宁胶囊) in Treating Lumbar Disc Herniation: based on Network Pharmacology and Molecular Docking

HOU Senlong, ZHANG Fuli

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, 150040

ABSTRACT Objective To explore the mechanism of *Yaotongning Capsule* (腰痛宁胶囊) in treating lumbar disc herniation (LDH). **Methods** Traditional Chinese medicine (TCM) systematic pharmacology database and analysis platform (TCMSP), TCM comprehensive database (TCMID), Genecards database and DisGeNET database were used to screen out the active ingredients and their target points of *Yaotongning Capsule* through network pharmacology, and LDH-related disease targets were obtained. After drawing Wayne diagram and obtaining the potential targets of *Yaotongning Capsule* for LDH, the protein-protein interaction (PPI) network of *Yaotongning Capsule* for LDH was constructed using STRING 11.5 platform, and the main functional sub-clusters and their core targets were identified by Cytoscape 3.7.2 software. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed for core targets based on the annotated database of biological information (DAVID) and the KEGG, while the “drug-ingredient-target” network of *Yaotongning Capsule* for LDH treatment was constructed by Cytoscape 3.7.2 software, and molecular docking verification was carried out by Autodock 4 and Pymol software. **Results** A total of 537 active ingredients of *Yaotongning Capsule*, 1335 target points of action and 812 target points of LDH-related diseases were screened out, and 155 potential targets were obtained by drawing Wayne diagram and taking the intersection. After constructing PPI network, five main functional sub-clusters were identified, including 43 core targets. GO enrichment analysis showed that the core targets were involved with 346 biological processes, 30 cell components and 65 molecular functions. KEGG enrichment analysis showed that the core targets were involved with a total of 252 pathways, and were closely related to PI3K-Akt signaling pathway. The “drug-ingredient-target” network showed that *Yaotongning Capsule* contained 129 active ingredients directly related to LDH treatment. Molecular docking verification showed that the binding energy of key targets interleukin-8 (IL8), matrix metalloproteinase-1 (MMP1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP9) with active ingredients wogonin, luteolin, kaempferol and quercetin ≤ -5 kcal/mol, which showed good binding ability. **Conclusion** *Yaotongning Capsule* may treat LDH through the combination of wogonin, luteolin, kaempferol and quercetin with IL8, MMP1 and MMP9 targets, which can inhibit PI3K-Akt signaling pathway and thereby lowering the mechanical pain threshold and relieving neuropathic pain.

Keywords lumbar disc herniation; *Yaotongning Capsule* (腰痛宁胶囊); network pharmacology; molecular docking; PI3K-Akt signaling pathway

(收稿日期: 2021-12-27; 修回日期: 2022-02-28)

[编辑: 王利芬]