

## 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性分析

徐文

(荆州市中心医院 药剂科, 湖北 荆州 434020)

**【摘要】** 目的: 分析元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性。方法: 选取元胡止痛滴丸当中的主要代表成分作为研究对象, 在网络药理学的基础上, 分析元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制以及配伍合理性。结果: 所有化合物均可以作用于所形成的 23 个潜在蛋白靶点以及 19 条相关的通路当中。其中, 作用通路主要包括血管舒张、中枢镇痛、炎症及免疫等多个环节, 各个通路群间通过均有共同的靶点相连, 且显示出了不同成分之间多靶点、多途径的协同效果。结论: 元胡止痛滴丸主要作用于中枢镇痛等靶点蛋白发挥止痛、活血的功效, 在原发性痛经的治疗中具有较好的配伍合理性。

**【关键词】** 网络药理学; 元胡止痛滴丸; 原发性痛经; 配伍; 合理性

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)07-0018-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.004

### Study on the rationality of combined treatment of network pharmacology method Yuanhuzhitong dropping pills based on primary dysmenorrhea

XU Wen

(Department of Pharmacy, Jingzhou Central Hospital, Hubei Jingzhou 434020, China)

**【Abstract】 Objective:** To study the compatibility of Yuanhuzhitong dropping pills in the treatment of primary dysmenorrhea. **Methods:** The rationality of the main representative components included in Yuanhuzhitong dropping pills were chosen as research object, based on network pharmacology, analysis of Yuanhuzhitong dropping pills for primary dysmenorrhea mechanism and compatibility rationality was conducted. **Results:** All compounds could act on 23 potential protein targets and 19 related pathways. The main pathways including vasodilation, analgesic, immune inflammation and others were connected through one pathway construction target in common, and showed the synergistic effect by multi targets and routes in different components. **Conclusion:** The main function of Yuanhuzhitong dropping pills were showed as relieving pain and promoting blood circulation by acting on the central target proteins, thus it has a good compatibility in the treatment of primary dysmenorrhea.

**【Key words】** network pharmacology; Yuanhuzhitong dropping pills; primary dysmenorrhea; compatibility; rationality

原发性痛经即功能性痛经, 其作为一种月经期疼痛, 患者多表现为下腹部的痉挛性疼痛, 部分患者还伴有头晕、恶心以及腹泻等症状, 临床中多见于青年女性<sup>[1]</sup>。元胡止痛滴丸作为一种中药组方, 具有理气、活血以及止痛的主要功效, 多用于行经腹痛、胃痛等临床治疗中, 并发挥较好的临床效果<sup>[2]</sup>。基于此, 本研究选取了元胡止痛滴丸当中的主要代表成分作为研究对象, 在网络药理学的基础上, 针对元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制以及

配伍合理性进行了分析, 现将报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 对象

本研究利用 PharmMapper 服务器、UniProt 数据库、ChemBio Office2010、Maestro9.0 软件和 Cytoscape2.6.0 软件对元胡止痛滴丸的主要成分进行了分析。

[收稿日期] 2017-06-09

[作者简介] 徐文, 男, 主管药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (0716)8499617; E-mail: xuwentg@163.com

## 1.2 方法

**1.2.1 选取目标化合物** 在目标化合物的选取过程中，首先确保了化合物为元胡止痛滴丸当中的主要成分，生物碱类和香豆素类化合物作为其中的主要成分，两种化合物均是元胡止痛滴丸药效发挥的基础。其中，延胡索中的生物碱类化合物主要包括延胡索乙素和巴马汀等原小檗碱型化合物、海罂粟碱为代表的阿朴菲型化合物以及原阿片碱为代表的原托品碱型化合物。其中，由于中药药物作用的发挥基础是化学成分的组合，因此其虽然包括较多的成分，但仅有被机体吸收至血液中的成分方可产生作用。因此，本研究在对目标化合物进行选取的过程中确保其是入血成分，并以延胡索乙素、海罂粟碱、原阿片碱、巴马汀以及异欧前胡素和欧前胡素 6 种化合物作为研究对象。

**1.2.2 目标化合物潜在作用靶点以及通路的预测** 以本研究所选取的目标化合物作为研究对象，利用反向对接的方式分析其潜在的作用靶点，操作流程如下：①将 6 种化合物的三维立体结构图利用 ChemBio Office2010 软件进行绘制；②将有关 6 种化合物的三维立体结构置入反向分子对接网站当中，同时对药物分子体内的靶点进行预测，通过对药物分子相关体内靶点的筛选，从而将其投入到 UniProt 数据库当中，并对各个靶点的编号进行统计和记录；③在对靶点的编号进行统计完毕后，将方向对接结果中，得分最高前 10 个靶点编号录入到软件系统当中，从而得出有关靶点相关的通路，并选择其中与原发性痛经相关的通路进行分析；④对所有的计算结果以及数据等进行整理，在对通路分析的基础上，针对其中与中枢镇痛、激素调节、解痉、炎症以及免疫调节的相关通路进行研究和分析；⑤使用 Cytoscape2.6.0 软件对相关通路进行处理，并得出元胡止痛滴丸中所选取目标化合物的靶点通路预测图。

**1.2.3 目标化合物与相关靶点的对接实验** 反向对接实验结束后，将针对所得出的目标化合物潜在靶点进行深入的研究，并进行目标化合物与相关靶点的对接实验，操作如下：①于相关软件中，将所有的化合物进行导入，能量优化后将文件进行保存；②在数据库内搜索有关所研究靶点蛋白的构象，并

使用 Maestro9.0 软件针对目标蛋白进行结构优化，包括去除水分子等，同时找到其所对接的活性位点，针对所配体的化合物进行构象优化；③将已经配体的化合物以及蛋白结构进行相互作用，最终得出化合物与靶点蛋白的对接结果。

## 2 分析

### 2.1 目标化合物潜在作用靶点以及通路的预测

建立延胡索乙素、海罂粟碱、原阿片碱、巴马汀以及异欧前胡素和欧前胡素的潜在作用靶点进行分析，同时选取得分相对较高的 10 个靶点蛋白作为后续进行研究的对象，并将预测出的靶点蛋白利用 MAS3.0 以及 KEGG 进行通路的预测和分析，分别得出 6 种不同化合物的相关通路作用。

### 2.2 相关作用靶点及目标化合物的对接检验结果

通过对目标化合物潜在作用靶点以及通路的预测结果进行分析，可以分别得到 6 种不同化合物潜在的相关作用靶点，而通过对潜在蛋白靶点与调查的 6 种化合物的利用，进行 docking 实验，验证反向对接结果的可靠性。结果发现，6 种化合物均可以良好的于各个相应潜在蛋白靶点活性空腔中得到对接，且对接的得分也相对较高，从另一方面证实了相关作用靶点及目标化合物对接结果的合理性。

### 2.3 元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性

通过对元胡止痛滴丸原发性痛经配伍合理性的网络药理学图进行分析，发现生物碱和香豆素这 2 种成分存在共同的靶点群和通路群，但同时也存在各自的偏重。分析结果显示，其所产生的作用通路涉及到了中枢镇痛、血管舒张、激素调节、解痉以及炎症等多个环节，且各个通路群之间通过共有靶点进行连接，进一步凸显出了不同成分之间所具备的多靶点、多途径的协同作用。其中，6 种化合物均可作用于所潜在的 23 个蛋白靶点，共有 19 条涉及相关通路。同时，研究结果发现延胡索生物碱类化合物在单独作用时，出现了 9 个靶点，且通路为 9 条，而延胡索生物碱类以及白芷香豆素类化合物的共同作用靶点则为 5 个，共有 8 条通路，具体的通路信息表见表 1，各基因的相互关系作用图见图 1。

表 1 相关通路信息

通路信息	次数	基因	输出符号	P 值
黏多糖	4	<i>PDPK1</i> 、 <i>MIT</i> 、 <i>KDR</i> 、 <i>PPP1CC</i>	O15530、 P08581、 P35968、P36873	$1.27 \times 10^{-5}$
过氧化物酶体 增殖物激活 受体信号通 路	3	<i>PDPK1</i> 、 <i>RXRβ</i> 、 <i>FABP3</i>	O15530、 P28702、 P08581	$1.64 \times 10^{-5}$
黏着连接	3	<i>PTPM</i> 、 <i>FGFR1</i> 、 <i>MET</i>	P18031、 P11362、P08581	$2.36 \times 10^{-5}$
雄激素雌激素 代谢	2	<i>HSD17B1</i> 、 <i>SULT2B1</i>	P14061、O00204	$4.59 \times 10^{-5}$
花生四烯代谢	2	<i>AKR1C3</i> 、 <i>CYP2C9</i>	P42330、P11712	$7.37 \times 10^{-5}$
肌动蛋白细胞 骨架的调节	2	<i>FGFR1</i> 、 <i>PPP1CC</i>	P11362、P36873	0.010 18
细胞因子和细 胞因子受体 相经作用	2	<i>MET</i> 、 <i>KDR</i>	P08581、P35968	0.014 44
肾素 - 血管紧 张青丝系统	1	<i>MME</i>	P08473	0.011 81
苯丙氨酸代谢	1	<i>MAOB</i>	P27338	0.015 26
类固醇的生物 合成	1	<i>HMGCR</i>	P04035	0.019 38
酪氨酸代谢	1	<i>MAOB</i>	P27338	0.032 33
哺乳动物雷帕 霉素靶蛋白 信号通路	1	<i>PDPK1</i>	O15530	0.035 71
P53 信号通路	1	<i>CDK2</i>	P24941	0.047 11
血管内皮生长 因子信号通 路	1	<i>KDR</i>	P35968	0.051 77
造血细胞谱系	1	<i>MME</i>	P08473	0.059 04
抗原加工和递 呈	1	<i>HSP90AA1</i>	P07900	0.060 36
轴突导向	1	<i>MET</i>	P08581	0.086 96
神经活性配 体 - 受体相 互作用	1	<i>THRB</i>	P10828	0.164 23
丝裂原活化蛋 白激酶信号 通路	1	<i>FGFR1</i>	P11362	0.175 32

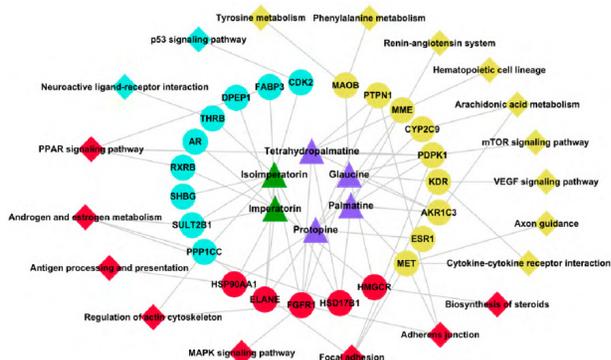


图 1 元胡止痛滴丸的网络药理学图

### 3 讨论

原发性痛经多发病于年轻女性，通常于初潮后数月开始，且 30 岁以后的发病率逐渐降低。原发性痛经患者的疼痛通常表现为痉挛性，部分疼痛程度较深的患者甚至需要卧床休息，对日常的工作和生活产生了巨大的影响<sup>[3-4]</sup>。药物治疗作为目前治疗原发性痛经的主要途径，常见的药物包括非特异性止痛药、避孕药、前列腺素合成酶抑制剂以及钙离子通道阻滞剂等。但临床经验表明，西药治疗的治疗效果虽然相对较好，但其多伴有较多的不良反应，不利于患者的康复<sup>[5]</sup>。

元胡止痛滴丸主要包括延胡索和白芷 2 味药材，其中，延胡索作为君药，其具有止痛理气、活血的主要功效，而辅以白芷为臣，可以发挥出去痛的功效。以两者为方，可以广泛应用于由于气滞血瘀所引起的胃痛、头痛以及痛经等治疗当中<sup>[6]</sup>。部分学者在对元胡止痛滴丸进行研究时，发现延胡索欧式罂粟科紫堇属的草本植物，其经过炮制后成为药材，为扁球形<sup>[7-8]</sup>。生物碱是延胡索的主要化学成分，且以叔胺和季胺为主，分别占亚澳彩纵梁的 65% 和 0.3%。受到生物碱成分的影响，延胡索也具有镇痛、降压的主要作用，并对心肌缺血、胃溃疡等疾病具有一定的治疗效果。在对延胡索的药理作用进行分析时，发现其可以对机体的中枢神经、心脑血管、消化系统以及内分泌系统等产生影响，同时还具有增强机体免疫力的功效，目前被广泛应用于临床治疗中<sup>[9-11]</sup>。白芷是元胡止痛滴丸中的又一主要药材之一，通窍止痛、消肿排脓是白芷的主要功效，其在头痛、鼻塞以及疮疡肿痛等疾病中也发挥出了较好的临床治疗效果<sup>[12-13]</sup>。香豆素类和挥发油是白芷的主要化学成分，其中以香豆素类的含量较高，约占药材的 0.211%~1.221%<sup>[14]</sup>。临床研究表明，白芷的药理作用十分广泛，主要包括解热镇痛、解痉以及抗微生物的作用，而部分研究学者发现其也将对中枢神经产生一定的作用，起到兴奋中枢神经的效果<sup>[15]</sup>。

本研究结果发现，延胡索乙素、巴马汀以及原阿片碱等为代表的延胡索生物碱类化合物可以有效的单独作用于单胺氧化酶、脑啡肽酶、雌激素受体以及蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 1 型等 9 个靶点当中，

以及 VEGF、mTOR 以及 axon guidance 等 9 条信号通路当中。可以发现, 上述靶点或者通路均与中枢镇痛存在一定的相关性。其中, 脑啡肽酶作为内源性阿片肽脑啡肽的主要降解酶, 其在元胡止痛滴丸所发挥出的中枢镇痛作用中也起到了关键性的效果。这也可以证明生物碱类化合物可以通过对神经痛介质的有效调节, 以此来发挥对痛经的治疗作用。同时还包括当中所有化合物均可以作用于所形成的 23 个潜在蛋白靶点以及 19 条相关的通路当中。

在元胡止痛滴丸当中, 欧前胡素和异欧前胡素作为白芷香豆素类中的主要成分, 其可以作用于雄激素受体、脂肪酸结合蛋白以及性激素结合球蛋白等共 9 个靶点蛋白当中, 同时也作用于 P38 等信号通路当中。可以发现, 上述蛋白和通路, 均与性激素、炎症和痉挛存在一定的相关性。因此, 可以推断香豆素类化合物将在元胡止痛滴丸当中发挥出调节性激素分泌与释放的作用, 同时也将抑制炎症因子的表达, 缓解平缓解痉挛, 实现对原发性痛经的治疗。除此之外, 6 种不同化合物所共同作用的靶点蛋白主要包括热休克蛋白 90、中性粒细胞弹性蛋白酶、3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶 A 还原酶以及成纤维细胞生长因子受体 1 等。其中, 作用通路主要包括血管舒张、中枢镇痛、炎症及免疫等多个环节, 各个通路群之间通过均有共同的靶点相连, 且显示不同成分之间多靶点、多途径的协同效果。

综上所述, 元胡止痛滴丸主要作用于中枢镇痛等靶点蛋白, 发挥出了止痛、活血的功效, 在原发性痛经的治疗中具有较好的配伍合理性。

## 【参考文献】

- [1] 田秀娟, 刘苑, 陈书英, 等. 小剂量芬氟合剂穴位注射治疗原发性痛经的临床观察 [J]. 河北医药, 2013, 35(14):2216-2217.
- [2] 樊红霞. 针刺加少腹逐瘀汤口服治疗原发性痛经临床疗效观察 [J]. 光明中医, 2017, 32(2):233-234.
- [3] 杨飞飞. 中药熏蒸配合蜡疗治疗原发性痛经 21 例临床观察 [J]. 继续医学教育, 2017, 31(1):158-159.
- [4] 吴碧辉, 黄再军, 曾晓清. 中药路路通散外用熏洗治疗原发性痛经的临床观察 [J]. 当代医学, 2017, 23(4):63-64.
- [5] 齐景忠. 自拟痛经汤加减治疗原发性痛经 60 例疗效观察 [J]. 国医论坛, 2017, 32(2):39-40.
- [6] 李翠红, 荀世宁. 针灸联合中药热敷治疗原发性痛经的临床疗效分析 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(6):145-146.
- [7] 彭英. 针刺配合中药贴敷神阙穴治疗寒湿瘀阻型原发性痛经 35 例 [J]. 中国民间疗法, 2017, 25(4):39.
- [8] 齐金玲. 中药外敷关元穴治疗寒凝血瘀型原发性痛经临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(1):201-203.
- [9] 高俐. 元胡止痛片联合膈下逐瘀汤对气滞血瘀型原发性痛经的疗效及血清性激素的影响 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(2):249-251.
- [10] 王改英. 温灸针刺配合中医护理治疗原发性痛经的效果 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(13):159.
- [11] 仇华, 杨晖, 陈平. 温肾活血解痉中药对原发性痛经患者免疫功能的影响 [J]. 新中医, 2016, 48(6):136-138.
- [12] 吴婷婷. 基于中药外敷 VS 非甾体类抗炎药治疗原发性痛经的临床疗效 meta 分析 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(23):1-8.
- [13] 祝玲, 温贤秀, 谭君梅, 等. 改良中药热奄包法在寒凝血瘀型原发性痛经患者中的应用研究 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(10):52-55.
- [14] 胡年春, 熊森林, 刘四军. 中药穴位贴敷法缓解女性学生原发性痛经的效果研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 19(6):817-822.
- [15] 张秀书. 元胡止痛片结合运动治疗女大学生原发性痛经疗效观察 [J]. 河北中医, 2015, 37(6):904-905.