

基于数据挖掘和网络药理学 探讨原发性痛经用药规律及作用机制*

刘甜甜¹, 王杰宁^{1△}, 王一诺², 宁树平³, 王超杰²

1 上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200120; 2 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;

3 宾川县中医医院, 云南 宾川 671600

[摘要] 目的:探讨中医药治疗原发性痛经(primary dysmenorrhea, PD)的用药特点与规律。方法:通过CNKI检索自2016年1月1日至2021年5月31日的中医药治疗PD的文献,经筛选后建立数据库;运用Microsoft Excel 2019、SPSS Modeler 18.0、SPSS Statistics 22.0软件进行数据挖掘,分析用药规律;通过检索中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCSP)、人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)、DrugBank以及DisGeNET数据库获得核心药物组合和疾病的有效活性成分,利用Cytoscape 3.8.2软件构建“活性成分-靶点作用网络”,运用STRING构建蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络,并通过Cytoscape 3.8.2进行网络拓扑分析获得药物和疾病交互的核心靶点;通过Metascape数据库对核心靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。结果:共纳入文献131篇,中药处方181首,中药166味,获得高频中药22味,当归-川芎、当归-白芍、五灵脂-蒲黄等35对核心药物组合;因子分析提取7个公因子,聚类分析得到6类;得到核心组方有效活性成分180个,药物作用靶点620个,PD靶点1970个,核心组方治疗PD的核心靶点281个;GO功能分析发现以炎症反应、损伤应答、脂筏、树突、受体信号激活、离子信号激活等为主;KEGG通路富集分析显示核心靶点与P13K/AKT、cAMP、MAPK、钙信号、T细胞受体、HIF-1、Nod样受体、NF-κB等信号通路有关;分子对接结果显示IL-6结合能最低的活性成分为β-谷甾醇与山柰酚,与JUN结合能最低的活性成分为槲皮素,与TNF结合能最低的为β-谷甾醇。结论:中医药治疗PD以行气活血化瘀、缓急止痛、益气养血为原则,其核心药物治疗PD的作用机制可能与炎症反应、氧化应激、离子平衡、血管生成、细胞凋亡等有关。

[关键词] 原发性痛经; 中医药; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接

[中图分类号] R271.11+3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)02-0087-08

The Law of Medication for Primary Dysmenorrhea and the Mechanism Based on Data Mining and Network Pharmacology

LIU Tiantian¹, WANG Jiening^{1△}, WANG Yinuo², NING Shuping³, WANG Chaojie²

1 Seventh People's Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200120, China;

2 Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

3 Binchuan County Hospital of TCM, Binchuan 671600, China

Abstract Objective: To discuss the characteristics and law of medication of TCM therapy for primary dysmenorrhea (PD). Methods: The literature on TCM therapy for PD were searched via CNKI from January 1st, 2016 to May 31st, 2021, to establish the database by screening; Microsoft Excel 2019, SPSS Modeler 18.0 and SPSS Statistics 22.0 software were applied to perform data mining for the laws of medication; the effective active ingredients of core drug combination and disease were obtained by searching TCSP, GeneCards, OMIM, DrugBank and DisGeNET database, Cytoscape 3.8.2 software was utilized to construct "active ingredients-target interaction network", STRING was used to build PPI network, the core targets of drug and disease interaction were obtained through network topology analysis in Cytoscape 3.8.2 software; GO and KEGG enrichment analysis of the core targets were performed through Metascape database. Results: The study has included 131 papers, 181 herbal prescriptions, and 166 herbs, involving 22 high-frequency herbs, and 35 core drug combinations including Danggui (*Angelicae sinensis radix*)-Chuanxiong (*Chuanxiong rhizoma*), Danggui (*Angelicae sinensis radix*)-Baishao (*Paeoniae radix alba*), Troglodytes Dung-Puhuang (*Typhae pollen*); factor analysis extracted seven common factors, cluster analysis obtained six kinds; all 180 active ingredients of the core prescriptions, 620 herbal targets, 1970 PD targets and 281 core targets of treating PD with the core prescriptions were gained; GO functional analysis found that the main functions were the inflammatory response, injury response, lipid raft, dendrite, receptor signal activation and ion signal activation; KEGG pathway enrichment analysis displayed that the core

targets were associated with PI3K/AKT, cAMP, MAPK, calcium signals, T cell receptor, HIF-1, NOD-like receptor and NF- κ B signaling pathway; the results of molecular docking displayed that β -Sitosterol and kaempferol presented the lowest binding energy with IL-6, quercetin had the lowest binding energy with JUN, β -Sitosterol with the lowest binding energy with TNF. Conclusion: TCM therapy for PD adopts promoting *Qi* circulation, activating blood and resolving stagnation, relieving pain, benefiting *Qi* and nourishing blood as the principles, the mechanism of action of treating PD with the core drugs might be related to inflammatory response, oxidative stress, ion balance, angiogenesis and apoptosis.

Keywords primary dysmenorrhea; TCM; data mining; network pharmacology; molecular docking

原发性痛经(primary dysmenorrhea, PD)又称功能性痛经,是不伴有生殖器官器质性改变的月经期腹痛,好发于年轻女性^[1],主要症状为经期前后或月经期出现的下腹部痉挛性疼痛、坠胀感、腰酸以及恶心呕吐、腹泻、头昏乏力等,严重者可见面色发白、四肢厥冷甚至晕厥,可造成患者紧张焦虑情绪,降低生活质量甚至影响正常生活。目前西医主要采取口服药物治疗,以甾体激素类药物、前列腺素拮抗剂^[2]及Ca²⁺拮抗剂^[3]为主,然而长期服用会对机体内分泌等系统产生不良反应^[4]。此外,西药对于PD的长期疗效较差,多为即刻止痛效应,并存在药物依赖及痛阈增高等副作用^[5],故临床应用具有一定局限性。中医药对PD的治疗具有一定优势及特色,包括中药汤剂、中成药与针灸治疗,得到了患者的普遍认可。然而,由于中药成分复杂,其作用机制尚未明确,给治疗PD新药的研发带来了一定困难。随着新型学科与平台的发展,利用数据挖掘治疗PD疗效确切的中药及组方,并应用网络药理学对相关药物活性成分、作用靶点以及作用机制进行预测与分析,能为治疗PD新药的开发与利用提供一定理论基础。

本研究对近5年关于PD的文献进行数据挖掘,通过关联规则分析得到高置信度与支持度的药物组合,并应用网络药理学与分子对接技术分析探讨高频药对治疗PD的相关作用机制,以期PD的研究与治疗提供理论依据与参考。

1 研究方法

1.1 中药复方收集 检索中国知网(CNKI)数据库,检索时间设定为2016年1月至2021年5月,检索范围选择中文总库,在高级检索—专业检索中以“SU=原发性痛经*临床 AND FT=中药”检索PD相关中药复方,并应用Excel软件建立中药治疗PD的数据库。

1.2 纳入标准 1)CNKI数据库中公开发表的中医药内服复方治疗PD,有明确临床疗效且药方完整无缺失类文献;2)随机对照试验类文献;3)名医验方类文献;4)病例报告;5)病案分析。

1.3 排除标准 1)无具体用方类文献;2)综述类

文献;3)系统评价及Meta分析类文献;4)基础研究(动物实验)类文献;5)无治疗效果或治疗效果不好的相关文献;6)应用外用中药、针灸、埋线、耳穴贴压等非口服汤剂治疗的文献;7)口服中药治疗与其他治疗方案联合应用类文献;8)同一方剂重复使用的文献。

1.4 处方筛选与药名规范 依据纳入和排除标准,筛选出符合条件的中药处方。参照《中华人民共和国药典》(2020年版)、全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》以及《中华本草》对方剂中出现的表达相同的中药名称进行归类处理,并将中药别名或俗称进行规范,如“生白芍”“炒白芍”统一规范为“白芍”;“熟地”统一规范为“熟地黄”等。

1.5 数据录入及分析 将纳入文献内的中药处方及中药逐一输入Microsoft Excel 2007中进行排序、校对和整理,建立中药治疗PD的数据库。运用IBM SPSS Modeler 18.0、SPSS Statistics 22.0、Cytoscape 3.8.2软件对高频中药进行因子、聚类分析以及构建关联规则网络,依据中药因子、聚类分析、关联规则综合筛选出治疗PD的核心药物。

1.6 核心药物组合治疗PD的作用机制

1.6.1 核心药物活性成分筛选及靶点预测 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSPP)(<https://tcmsppw.com/tcmspp.php>)^[6]获取核心药物的活性成分,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和药物相似性(drug-likeness, DL)≥0.18为阈值条件初步筛选核心药物的有效活性成分^[7],建立中药活性成分数据集,对于TCMSPP数据库中信息缺如的中药五灵脂,通过查阅文献补充其有效成分。登录PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)网站^[8]获取中药成分结构图,保存为sdf格式,首先将SDF文件导入Swiss ADME(<http://www.swissadme.ch/>)进行药效评价^[9],选择GI absorptio为High且Druglikeness符合Lipinski、Ghose、Veber、

Egan、Muegge 五项规则中的至少两项^[10],然后将符合标准的SDF文件导入Swiss Target Prediction 平台(<http://www.swisstargetprediction.ch>),对获得的中药活性成分进行靶点预测^[11],设置物种属性为“Homo Sapiens”,纳入probability>0.7的靶点,得到核心药物候选靶点,将获取的靶点去除重复靶点。运用UniProt 数据库(<http://www.uniprot.org>)查询靶点蛋白对应的基因简称,种属设置为“Homo Sapiens”,对去重后的靶点信息进行规范化处理。

1.6.2 PD 疾病靶点预测 以“primary dysmenorrhea”“dysmenorrhea”“menstrual pain”等为关键词通过人类基因数据库(the human gene database, GeneCards) (<https://www.genecards.org/>)^[12]、在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM) (<http://www.omim.org>)^[13]、DrugBank (<http://www.drugbank.ca>)^[14] 以及 DisGeNET (<http://www.disgenet.org>)^[15]数据库获取PD潜在疾病靶点,去重后建立疾病靶点信息数据库。

1.6.3 核心组方药物-有效成分-PD 疾病靶点网络及蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络构建 将筛选出的有效活性成分及其潜在靶点蛋白和疾病靶点导入Cytoscape 3.8.2 软件(<http://www.cytoscape.org/>),应用Merge 插件,将核心组方药物候选靶点与PD 疾病靶点取交集,得到核心组方药物治疗PD 的靶点,应用Cytoscape 3.8.2 软件构建“核心组方药物-有效成分-PD 疾病靶点”网络,并使用Network Analyzer 功能分析核心组方中的有效成分。

应用 STRING 数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)构建核心组方潜在靶点与疾病靶点的 PPI 网络^[16],选择种属为“Homo Sapiens”,筛选条件为“minimum required interaction score>0.7”,将得到的蛋白质互作关系导入Cytoscape 3.8.2 软件构建成分靶点和疾病靶点相互作用PPI 网络,并通过CytoNCA 插件进行网络拓扑分析,以网络拓扑参数点度中心性(degree centrality, DC)、中介中心性(betweenness centrality, BC)和接近中心性(closeness centrality, CC)等参数进行筛选,第1次筛选以度值≥2倍中位数为筛选条件^[17];第2次筛选以DC、BC、CC等数值均≥其中位数为条件筛选发挥药效的主要活性成分及核心靶点^[18]。

1.6.4 核心组方药物治疗PD 潜在靶点的基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百

科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析 将核心靶点导入 Metascape 数据库(<http://metascape.org>)^[19],设定物种为“Homo Sapiens”,阈值 P Value Cutoff 为0.01,选择Custom Analysis 对获取的靶点进行GO 功能分析和KEGG 通路富集分析。

1.7 分子对接验证 通过分子对接技术对核心组方内的关键成分和关键靶点之间的互作关系进行进一步探究。作为经典止痛药物的布洛芬常在临床上用于改善PD 临床症状^[20],因此将其作为阳性对照药物。通过PubChem 网站检索获取关键成分的3D 结构,下载SDF 文件并利用Chem 3D 软件将SDF 文件转化为Mol2 文件,从Protein-Data - Bank(<http://www.rcsb.org/pdb>)数据库中检索关键靶点的受体蛋白,应用PyMOL 软件对受体蛋白进行去水预处理,继而利用AutoDock Tools 1.5.6 软件对受体蛋白进行去配体、加氢、平衡电荷等修饰,利用AutoDock Vina 1.1.2 对受体蛋白与配体小分子依次进行分子对接。分子对接的结果以一种结合能的形式输出,是衡量配体是否能与受体分子有效结合的重要指标,一般认为对接得分小于-4.25 kcal/mol 可认为配体与靶点之间具有结合活性,得分小于-5.0 kcal/mol 则认为结合活性较佳,得分小于-7.0 kcal/mol 则认为两者之间有强烈的对接活性。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 中药使用频次 从CNKI 中检索出文献1025篇,纳入符合标准文献131篇,涉及中药处方181首,中药166味,总使用频数为2027次,使用中药频次最高的前10位依次为:当归、川芎、白芍、甘草、延胡索、香附、五灵脂、赤芍、蒲黄和肉桂,并对中药在中药组方中出现的频率进行统计,使用频次≥30次的中药共22味。见表1。

表1 中药使用频次(≥30次)

序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次
1	当归	142	12	小茴香	37
2	川芎	122	13	牡丹皮	36
3	白芍	100	14	吴茱萸	36
4	甘草	95	15	茯苓	35
5	延胡索	86	16	熟地黄	34
6	香附	75	17	桃仁	34
7	五灵脂	68	18	白术	33
8	赤芍	65	19	丹参	33
9	蒲黄	56	20	桂枝	32
10	肉桂	54	21	红花	31
11	乌药	43	22	没药	30

2.1.2 中药关联规则分析 通过SPSS Modeler 18.0软件对使用频次≥30次的22味中药进行分析,并应用Cytoscape 3.8.2将中药分析结果可视化,绘制复杂网络分析图,线段越粗,药物间的联系越强,见图1。应用Apriori算法对使用频次≥30次的22味中药进行建模,以查找各中药间的相关性与因果关系。设置关联参数:最小支持度>20%,最小置信度>80%,最大前项数设置为2,支持度提示药对或药物组合同时出现的频率,置信度则提示当药物组合前项出现时,后项药物出现的概率。结果得到“当归-川芎”“当归-白芍”“当归-甘草”“当归-延胡索”“当归-白芍-川芎”等核心药物组合共35组。见表2。

2.1.3 中药聚类分析 使用IBM SPSS Statistics 22.0统计软件对使用频次≥30次的22味中

药进行聚类分析。采用组间连接的系统聚类算法,运算后可得到6类,即作为PD核心配伍药物组合用于临证加减,分别为:1)桃仁、红花、牡丹皮、赤芍、川芎;2)熟地黄、白术、吴茱萸;3)五灵脂、蒲黄、延胡索、小茴香、没药、肉桂、茯苓;4)香附、乌药、桂枝;5)当归、白芍;6)甘草、丹参。见图2。

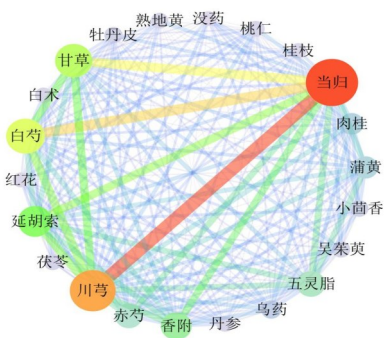


图1 PD中药复杂网络

表2 PD处方高频中药关联分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	后项	前项	支持度(%)	置信度(%)
当归	川芎	67.40	88.52	当归	延胡索-白芍	25.41	86.96
当归	白芍	55.25	89.00	当归	肉桂-川芎	23.20	92.86
当归	甘草	52.49	85.26	川芎	肉桂-当归	22.65	95.12
当归	延胡索	47.51	80.23	五灵脂	蒲黄-当归	25.41	84.78
当归	白芍-川芎	37.57	94.12	当归	香附-延胡索	26.52	81.25
川芎	延胡索-当归	38.12	84.06	当归	蒲黄-川芎	23.76	88.37
当归	延胡索-川芎	37.02	86.57	川芎	蒲黄-当归	25.41	82.61
当归	甘草-川芎	35.36	89.06	当归	甘草-延胡索	24.86	82.22
当归	甘草-白芍	34.25	90.32	五灵脂	蒲黄-川芎	23.76	83.72
当归	赤芍	35.91	80.00	川芎	乌药	23.76	81.40
五灵脂	蒲黄	30.94	87.50	五灵脂	蒲黄-延胡索	22.10	87.50
当归	蒲黄	30.94	82.14	当归	小茴香	20.44	89.19
当归	香附-川芎	29.28	84.91	当归	香附-甘草	20.99	86.84
当归	赤芍-川芎	27.62	88.00	川芎	蒲黄-延胡索	22.10	82.50
川芎	赤芍-当归	28.73	84.62	当归	蒲黄-延胡索	22.10	80.00
当归	五灵脂-川芎	27.62	88.00	当归	赤芍-延胡索	20.99	84.21
川芎	五灵脂-当归	29.28	83.02	川芎	赤芍-延胡索	20.99	81.58
当归	香附-白芍	24.31	93.18				

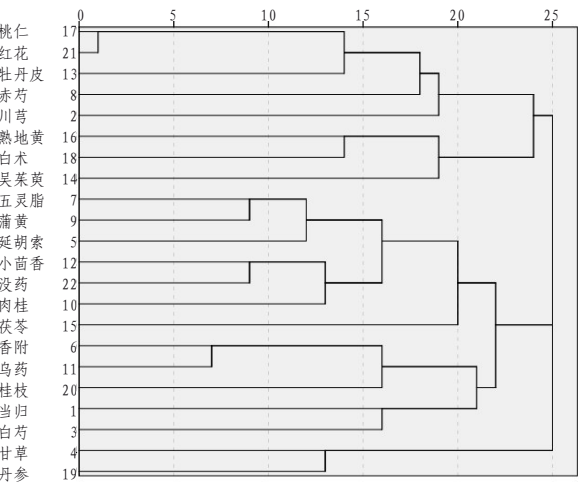


图2 PD处方中药聚类分析

2.1.4 中药因子分析 运用SPSS Statistics 22.0统计软件对高频中药进行因子分析,通过KMO检验和Bartlet球形检验比较变量间相关系数的差异,结果显示抽样适合性检验KMO=0.604, Bartlet球形检验P=0.000,差异具有显著性(P<0.05),认为变量间存在较强的相关性,符合因子分析标准。采用主成分分析法,设置提取初始特征值>1,可提取公因子数为7个,累计贡献率为62.81%。设置最小载荷量为0.5,得出蒲黄(0.834)、五灵脂(0.804)、没药(0.667)、小茴香(0.625)、肉桂(0.54)、延胡索(0.502)在成分F1上载荷量较高;成分F2上载荷量最高的为红花(0.866)、桃仁(0.846);香附(0.792)、丹参

(0.651)、乌药(0.542)在成分F3上载荷量较高;成分F4上载荷量较高的为桂枝(0.667)、甘草(0.632)、吴茱萸(0.613);成分F5上载荷量较高的为白术(0.828)、茯苓(0.751);成分F6上载荷量最高的当归(0.733)、白芍(0.597)、熟地黄(0.575);牡丹皮(0.803)在成分F7上载荷最高,由此将各成分上载荷量较高的中药提炼为公因子,见表3。通过kaiser标准化的全体旋转法得到旋转因子载荷图。见图3。

表3 中药公因子信息表

公因子	组成
F1	蒲黄 五灵脂 没药 小茴香 肉桂 延胡索
F2	红花 桃仁
F3	香附 丹参 乌药
F4	桂枝 甘草 吴茱萸
F5	白术 茯苓
F6	当归 白芍 熟地黄
F7	牡丹皮 川芎 赤芍

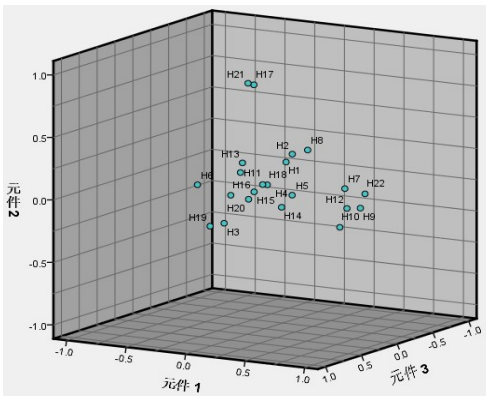


图3 PD中药处方旋转因子载荷图

2.2 网络药理学结果

2.2.1 核心组方活性成分 根据关联、聚类 and 因子分析,综合得到“蒲黄、五灵脂、没药、延胡索、桃仁、红花、香附、当归、川芎、白芍”10味中药组成的核心组方,这与曾庆芳^[21]等研究指出痛经以寒凝血瘀证居多的病因相符。从TCMSP数据库中根据OB、DL值筛选核心组方的潜在活性成分共180个,具有代表性的12个活性成分。见表4。

2.2.2 PD疾病靶点 通过GeneCards、OMIM、DrugBank和DisGeNET数据库分别收集PD相关靶点基因1500、412、142、35个,经去重后共获得1970个PD疾病相关靶点。

2.2.3 核心组方药物-有效成分-PD疾病靶点网络 核心组方药物-有效成分-PD疾病网络图包含了450个节点和2744条关系。网络中节点大小与度值呈正比,其中度值排在前三位的化合物为槲皮素(queracetin)、β-谷甾醇(beta-sitosterol)、山柰酚(kaempferol)。见图4。

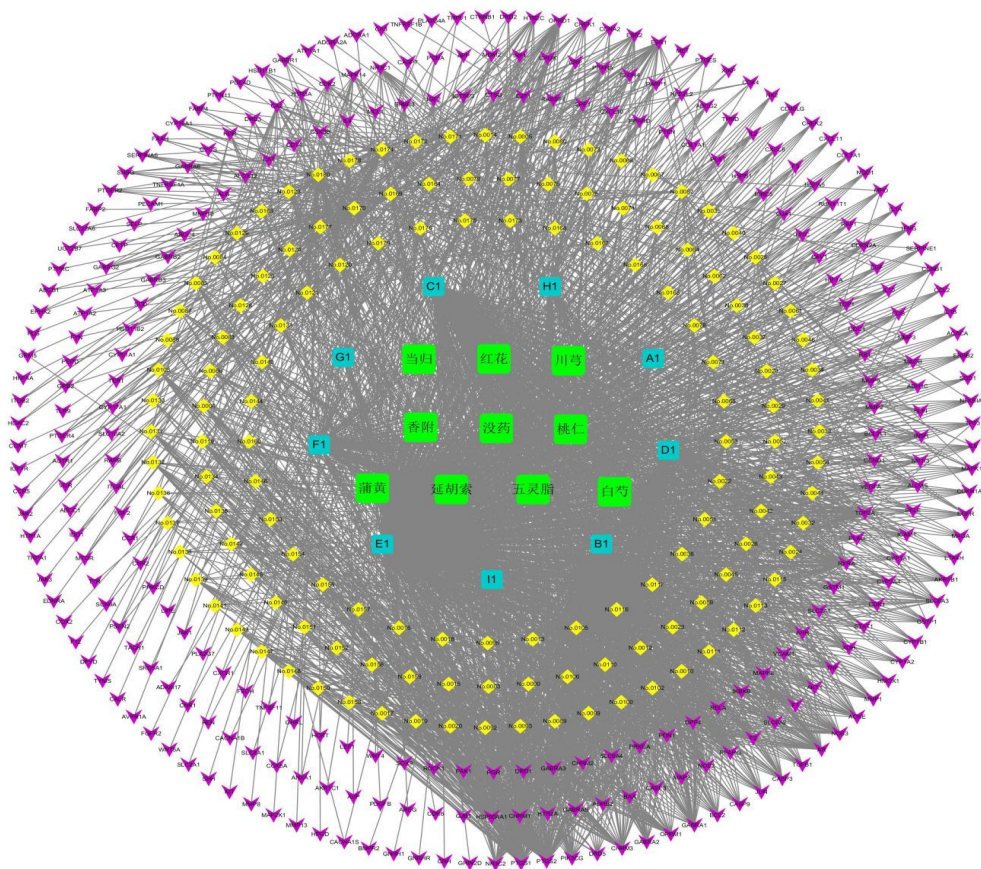
2.2.4 核心组方治疗PD靶点的PPI网络 将PPI网络核心靶点导入Cytoscape 3.8.2软件进行分析,去除12个单独靶点(PDE4D、RUNX1T1、SLC22A6、GJB1、SLC10A2、CYP51A1、CLDN4、CA3、ADORA2A、DPP4、ABCC4、PEPD)后获得核心组方治疗PD潜在作用靶点281个。运用Cytoscape 3.8.2软件中CytoNCA插件筛选最终得到18个核心靶点。其中度值排名前3位的靶点依次为IL-6、JUN、TNF,由此推测这5个靶点是核心药物治疗PD发挥重要作用的关键靶点,进而对其进行分子对接验证。见图5。

2.2.5 GO功能和KEGG通路富集分析 对核心组方治疗PD的靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析,并对前30条分析结果进行可视化处理。GO功能功能分析结果显示:生物过程(biological process,BP)相关条目最多,以炎症反应、损伤应答、离子平衡为主;细胞组成(cellular component,CC)主要包含脂筏、树突、突触和受体复合物等;分子生物学功能(molecular function,MF)涉及蛋白酶结合与激活、受体信号激活、神经递质激活、离子信号激活等。KEGG分析结果共计199条,提示核心靶点与P13K/AKT、cAMP、MAPK、TNF、IL-17、RAS、钙信号、T细胞受体、HIF-1、Nod样受体、NF-κB等信号通路有关,与此同时还发现核心靶点与细胞凋亡及多种癌症、肝炎、动脉粥样硬化、麻疹等疾病相关。见图6—7。

2.2.6 分子对接 核心组方中主要活性成分的分子对接结果见表5,配体小分子均稳定的位于对接口袋内。与布洛芬相比,核心组方主要活性成分与关键靶点之间对接更为紧密,其中与IL-6结合能最低的活性成分为β-谷甾醇与山柰酚,与JUN结合能最低的活性成分为槲皮素,与TNF结合能最低的为β-谷甾醇。运用PyMOL对结合效果最佳的配体小分子JUN(PDB ID:1jnm)与槲皮素之间的相互作用作图。见图8。

表4 核心组方中具有代表性的12个活性成分

序号	活性成分
1	luteolin
2	quercetin
3	Mairin
4	(S)-Scoulerine
5	hederagenin
6	isorhamnetin
7	Tocopherylquinone
8	Trihydroxy Isostericholic Acid
9	UrAcil
10	UreA
11	Uric Acid
12	Wulingzhic Acid



注:紫色表示疾病靶点;黄色表示核心组方有效活性成分;蓝色表示共有活性成分;绿色表示核心组方中药物名称

图4 核心组方药物-有效成分-PD疾病靶点网络

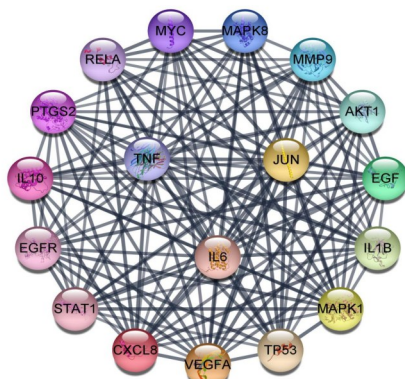


图5 核心组方治疗PD靶点的PPI网络

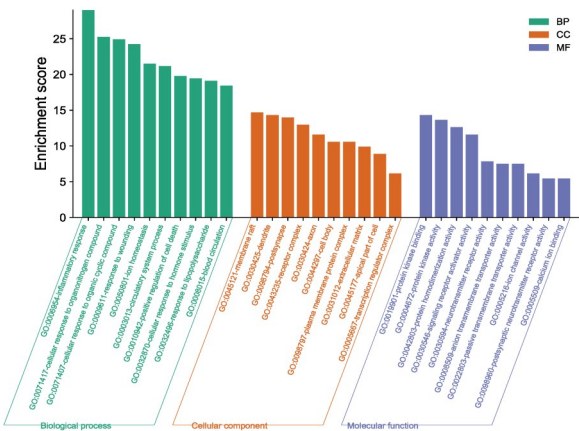


图6 GO功能富集分析

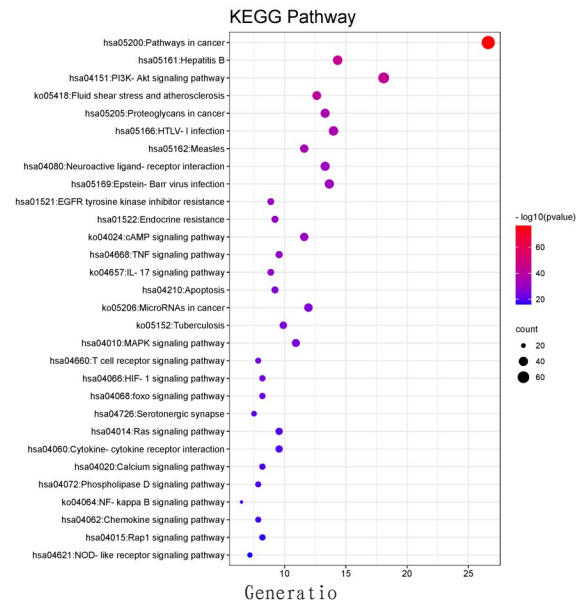


图7 KEGG通路富集分析

表5 核心组方有效成分和布洛芬与IL-6、JUN、TNF分子对接结果(kcal/mol)

活性成分	与IL-6结合能	与JUN结合能	与TNF结合能
槲皮素	-7.3	-8.1	-5.5
β -谷甾醇	-7.4	-7.3	-5.6
山柰酚	-7.4	-7.6	-5.8
布洛芬	-5.4	-5.5	-4.5

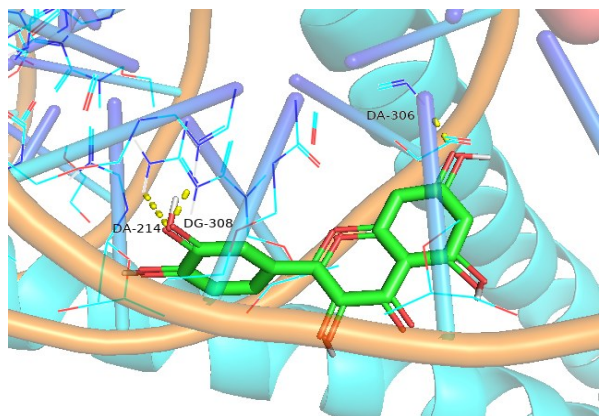


图8 JUN与quercetin的分子对接模式

3 讨论

PD发病率较高,中医药通过辨证论治治疗PD具有较大优势,兼具即时止痛效应与长期疗效。PD属中医学“痛经”“经行腹痛”“妇人血气痛”等范畴,病因虚实夹杂^[22],或由情志所伤、六淫为患,导致冲任受阻,即“不通则痛”;或因禀赋不足,导致气血运行不畅,胞宫失于濡养而致,即“不荣则痛”。

本研究基于近5年中医临床处方进行数据挖掘,通过频次分析发现PD用药多为活血化瘀之品如川芎、牡丹皮、桃仁、红花、赤芍、没药等,行气止痛药物如延胡索、蒲黄、五灵脂、乌药、小茴香等,以及益气养血之品如当归、白芍、甘草、熟地黄、白术、桂枝等。三类药物性味多为辛、甘、温,可通调气血,补益虚损,以达补不足而损有余之效,奏调达荣养止痛之功。关联分析结果显示,当归-川芎、当归-白芍、五灵脂-蒲黄、当归-延胡索的频率和相关性较强。聚类分析与因子分析提示,公因子F1(蒲黄、五灵脂、没药、小茴香、肉桂、延胡索)以行气止痛为主;公因子F2、F7(桃仁、红花、牡丹皮、赤芍、川芎)以活血化瘀为主;公因子F3(香附、丹参、乌药)具有行气活血作用,通过行气活血止痛,这与PD以气滞血瘀为主,不通则痛的病机相契合;公因子F4、F5、F6(桂枝、甘草、吴茱萸、白术、茯苓、当归、白芍、熟地黄)功在益气养血,为八珍汤重要组成成分,因本病亦多见于气血失畅,不荣则痛,故可补益不足之禀赋以缓急止痛,聚类分析与因子分析结果相似,客观证明治疗PD中药配伍具有规律性。

通过数据挖掘出治疗PD的基础核心组方包含10味中药:桃仁、红花、蒲黄、五灵脂、没药、延胡索、香附、当归、川芎、白芍,主要功效为活血化瘀、行气止痛、益气养血;药理学提示核心组方中槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚等发挥着一系列调控作用,如减轻炎症反应^[23],减轻氧化应激,调节血液

循环与血管新生,调控细胞凋亡等。PPI网络分析表明,核心组方可能通过IL-6、TNF、IL-10、CXCL8、IL-1 β 、MMP-9、VEGFA、AKT1、JUN、PTGS2等核心靶点治疗PD,生物学过程涉及炎症反应、离子平衡、氧化应激、血管生成、细胞凋亡等,其中CXCL8除与炎症反应相关外,还参与哺乳动物的整个生殖过程,如排卵、黄体形成、子宫内膜增殖、蜕膜化、胚胎着床及其生长发育等过程,还与某些生殖病理过程有关,如子宫内膜异位症,不明原因痛经、流产等^[24];通过IL-6、TNF、IL-10、CXCL8、IL-1 β 等基因可诱导下游转录因子,激活P13K/AKT、MAPK、TNF信号通路,诱发细胞炎症反应,且MAPK信号通路可上调c-Jun,导致炎症因子进一步产生与释放^[25],继而导致PD的发生^[26]。研究发现,抑制子宫组织中PTGS2和VEGFA及血清炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等^[27]表达,可通过减轻炎症水平缓解痛经。PTGS2是前列腺素类生物合成途径中的双重环氧合酶和过氧化物酶,在炎症反应中具有特殊作用,子宫内膜前列腺素水平升高可导致PD。痛经时子宫发生缺血-再灌注损伤,大量Ca²⁺进入细胞内,细胞内Ca²⁺超载引起细胞能量耗竭、细胞膜受损,导致子宫痉挛,诱发痛经^[28],而核心处方可调控钙信号通路,可能发挥一定止痛效应。

通过数据挖掘发现目前中药组方治疗PD多基于活血化瘀、缓急止痛、益气养血,从中挖掘出当归-延胡索-川芎、蒲黄-五灵脂、当归-白芍-川芎等核心药物配伍,可为后期临床处方用药提供治疗思路,并通过网络药理学分析初步探索复方中药对于PD的可能作用机制,对于临床常用处方作出初步解释。然而本研究也存在一定缺陷与不足:1)纳入处方数量有限,不能精准反映临床用药情况;2)纳入文献质量参差不齐;3)数据挖掘与网络药理学处于理论探索层面,而其具体机制尚需进一步基础实验加以验证,通过数据挖掘与网络药理学探究结果分析认为后期研究可从炎症反应、氧化应激以及离子平衡等角度进行PD的探索,以期治疗PD提供解决方案。

参考文献

- [1] 徐小港,王钰,徐义峰,等.基于数据挖掘的痛经用药规律研究[J].西部中医药,2024,37(2):99-103.
- [2] 周绵莉,毛惠,刘晓芸,等.温经散寒祛瘀方对原发性痛经寒凝血瘀证患者前列腺素水平及子宫微循环状态的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(12):6421-6424.
- [3] 周红.辨证分期治疗不同程度原发性痛经[J].中医学报,2018,33(12):2470-2473.
- [4] 董玉洁,蒋沅岐,刘毅,等.中医药治疗痛经的研究进展[J].中草药,2022,53(12):3842-3851.

- [5] 王静. 自拟痛经方治疗寒凝血瘀型痛经临床研究[J]. 现代中医药, 2019, 39(6):116-118.
- [6] 王阳, 仰艳, 万宇, 等. 基于专家意见及数据挖掘分析继发性痛经中成药用药规律[J]. 西部中医药, 2024, 37(6):69-73.
- [7] 刘德, 李选, 王秀芳, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨升阳益胃汤治疗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(7):49-53.
- [8] KIM S, CHEN J, CHENG T, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1):1102-1109.
- [9] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules[J]. Sci Rep, 2017, 7:42717.
- [10] 陶真, 田悦, 王奇, 等. 基于网络药理学的痰火方治疗缺血性卒中机制研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(2):98-106.
- [11] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1):357-364.
- [12] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54:33.
- [13] 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):789-798.
- [14] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1):1074-1082.
- [15] PIÑERO J, RAMÍREZ-ANGUITA J M, SAÜCH-PITARCH J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(D1):845-855.
- [16] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1):607-613.
- [17] 杨坤, 甘丽华, 郭超峰. 基于数据挖掘的中医药治疗慢性腹泻用药规律分析[J]. 西部中医药, 2023, 36(12):59-62.
- [18] 石峻力, 王旭, 盛沛, 等. 运用数据挖掘和网络药理学探讨糖尿病认知功能障碍中医用药规律和作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(7):1223-1235.
- [19] ZHOU Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. Nat Commun, 2019, 10:1523.
- [20] OZGOLI G, GOLI M, MOATTAR F. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea [J]. J Altern Complement Med, 2009, 15(2):129-132.
- [21] 曾庆芳, 王昕. 寒凝血瘀证痛经中医药研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1):101-103.
- [22] 李雪妍, 王昕. 基于“体质可调”论原发性痛经预防[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2):179-182.
- [23] 邵丹华, 陈王焕, 姜飞鹏, 等. 基于网络药理学和分子对接研究当归四逆汤治疗原发性痛经的机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4):855-864.
- [24] 徐光彬. 布鲁氏菌LPS对山羊子宫内皮细胞内质网应激和炎症因子的影响[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2018.
- [25] 翟凤婷, 王东梅, 王丹丹, 等. 基于MAPK/ERK信号通路探讨温经化瘀止痛法治疗寒凝血瘀证原发性痛经的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17):66-74.
- [26] HUANG X, SU S, DUAN J A, et al. Effects and mechanisms of Shaofu-Zhuyu Decoction and its major bioactive component for Cold-Stagnation and Blood-Stasis primary dysmenorrhea rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186:234-243.
- [27] 张卫平. 艾芪汤治疗原发性痛经的疗效观察及对血清PGF2 α 、IL-6含量的影响[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(1):63-64.
- [28] 刘立. 四物汤类方用于妇科血瘀证原发性痛经的物质基础与配伍规律研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.

收稿日期: 2024-08-12

*基金项目: 中央财政支持中医药传承创新发展示范试点项目(YC-2023-0201); 2023年上海市浦东新区卫生健康委员会学科建设项目(PWZzb2022-11); 上海市浦东新区“国家中医药发展综合改革试验区”建设项目(PDZY-2023-0701); 上海市浦东新区“国家中医药发展综合改革试验区”建设项目——唐强名中医工作室(PDZY-2022-0702); 上海中医药大学“关键领域优秀博士生培育项目”(GJ2023020); 上海市浦东新区卫生健康委员会学科带头人培养计划(PWRd2023-08)。

作者简介: 刘甜甜(1994—), 女, 博士学位, 主治医师。研究方向: 中西医结合康复。

△通讯作者: 王杰宁(1963—), 男, 硕士学位, 博士研究生导师, 教授, 研究员。研究方向: 中西医结合康复。Email: drwjn0606@sina.com。