

基于网络药理学和分子对接技术 探究丹参治疗重症急性胰腺炎的作用机制*

祖悦^{1,2}, 陈国忠^{2Δ}, 王宁^{1,2}, 辛宛铃^{1,2}, 梁岑怡^{1,2}, 李偲嘉^{1,2}, 冯敏超¹

1 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530001

[摘要] 目的: 利用网络药理学与分子对接方法, 挖掘丹参作用于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的机制。方法: 通过中药系统药理学数据库(traditional Chinese medicine database and analysis platform, TCMSP)获取丹参的主要活性成分及其对应潜在靶点; 运用GenCards、OMIM、TTD、DRUGBANK数据库收集疾病主要靶点; 利用Venn图取得疾病与药物交集靶点并通过STRING平台构建蛋白质相互作用(protein-protein interactions, PPI)网络; 使用BiocManager等程序包进行基因本体(gene ontology, GO)注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析; 采用Cytoscape 3.8.2软件构建“药物-成分-靶点-通路”网络; 通过Autodock-vina 1.1.2进行分子对接验证。结果: 共筛选得到丹参有效化合物65个, 不重复相关靶点135个, 药物与疾病交集靶点102个, 筛选出TNF、STAT3、AKT1、CASP3、PTGS2、IL6、TP53、MYC、MMP9、HSP90AA1、BCL2L1、JUN、FOS、RELA为丹参作用于SAP的潜在核心靶点。GO注释富集分析显示1954条生物过程、63条细胞组成、173条分子功能($P < 0.05$); KEGG富集分析通路161条($P < 0.05$), 气泡图反应PI3K/AKT为丹参作用于SAP的重要通路; 分子对接中关键有效成分与靶点均有较好亲和力。结论: 丹参可能是通过抗炎、抑制氧化应激反应、改善多器官损伤, 调控胰腺细胞凋亡、阻止钙离子释放内流等发挥治疗SAP的作用。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 丹参

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)09-0060-08

Exploring the Mechanism of *Danshen* in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

ZU Yue^{1,2}, CHEN Guozhong^{2Δ}, WANG Ning^{1,2}, XIN Wanling^{1,2}, LIANG Cenyi^{1,2}, LI Sijia^{1,2}, FENG Minchao¹

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

Abstract Objective: To unearth the mechanism of *Danshen* (*Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma*) in the treatment of severe acute pancreatitis (SAP) using network pharmacology and molecular docking. Methods: The main active ingredients of *Danshen* and its corresponding potential targets were gained via TCMSP; GeneCards, OMIM, TTD and DRUGBANK databases were applied to collect the main targets of diseases; Venn diagram was utilized to obtain the intersecting targets of disease and medicine, STRING platform was applied to construct PPI network; GO and KEGG pathway enrichment analysis were performed using software packages such as BiocManager; Cytoscape 3.8.2 was adopted to build the network of "medicine-ingredient-target-pathway"; and molecular docking was validated via Autodock-vina 1.1.2. Results: All 65 active compounds of *Danshen* were screened out and gained, involving 135 related targets, 102 intersecting targets between medicine and disease, and the potential core targets of *Danshen* acting on SAP including TNF, STAT3, AKT1, CASP3, PTGS2, IL6, TP53, MYC, MMP9, HSP90AA1, BCL2L1, JUN, FOS and RELA. GO annotation enrichment analysis revealed 1954 biological processes, 63 cellular compositions and 173 molecular functions ($P < 0.05$); KEGG enrichment analysis showed 161 pathways ($P < 0.05$), the bubble diagram showed that PI3K-AKT was an important pathway for *Danshen* to act on SAP; The key active ingredients in molecular docking have good affinity with the targets. Conclusion: *Danshen* could exert the effects of treating SAP possibly through restraining the inflammation, inhibiting oxidative stress response, improving multi-organ injury, regulating the apoptosis of pancreatic cells and preventing the release and influx of Ca^{2+} .

Keywords severe acute pancreatitis; network pharmacology; molecular docking; the mechanism; *Danshen*

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)发病机制复杂,临床病情凶险、极易发生局部或全身并发症、后期如合并感染则有较高病死率^[1],其死亡原因主要为多器官功能衰竭,属中医“胰瘕”“胃心痛”“脾心痛”等范畴”。丹参首载于《神农本草经》,为唇形科鼠尾草属植物,是中医活血化瘀的常用药物,能治疗心腹邪气,亦可破癥除瘕。现代药理学研究认为,丹参有保护心血管、神经及呼吸系统,抗菌消炎、抗肿瘤和辅助免疫调节等作用^[2]。对于SAP的防治作用在于丹参能改善胰腺微循环,下调血管内皮素(endothelin-1, ET-1)水平,防止胰腺血管痉挛以及缺血低氧^[3];阻断细胞内钙超载,这有利于防止器官供血不足以及组织细胞损伤,有效维护胰腺及胰外器官^[4];抑制炎症因子在胰腺中聚集,并抑制巨噬细胞释放白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症介质和氧自由基,有效控制SAP患者全身炎症反应的发生;控制中性粒细胞呼吸爆发,提高抗氧化酶活性,有效清除氧自由基(oxyradical, OFR)^[5];此外,丹参中所含丹参素等有效成分能加强胰腺坏死后修复能力,同时可防止多器官损伤^[6]。本研究采用网络药理学方法,从有效成分、基因靶点、信号通路等层面对丹参作用于SAP的分子机制进行研究。

1 研究方法

1.1 丹参的潜在成分及主要靶点筛选 在中药系统药理学数据库(traditional Chinese medicine database and analysis platform, TCMSAP)索引药物“丹参”,检索出202种化合物,通过设定口服利用度(oral bioavailability, OB)值 $\geq 30\%$,类药性(drug-likeness, DL)值 $\geq 0.18\%$ 筛选得到有效化合物及其对应的蛋白质靶点。将有效成分蛋白质靶点在UniProt(<http://uniprot.org>)数据库中统一规范。

1.2 SAP相关靶点收集及疾病药物交集靶点获取 通过GeneCards(<https://www.genecards.org>)、OMIM(<http://www.omim.org>)、TTD(<http://bid.nus.edu.sg/group/cjttd>)、DRUGBANK(<https://www.drugbank.ca>)数据库以“Severe acute pancreatitis”“acute pancreatitis”为关键词,挖掘与SAP相关的潜在靶点。分析丹参与SAP的共有靶点,并绘制Venn图(ugent.be)。

1.3 丹参-SAP建立PPI网络 将得到的交集靶点导入STRING数据库(<https://www.string-db.org>),将物种设置为“人类”,靶点之间最小连接值为0.4,构建出原始PPI网络。而后将其导入Cytoscape 3.8.2,以combined score ≥ 0.9 为基准,展现出相互作用较强蛋白质的可视化网络。并利用插件CytoNCA和R语言筛选出前14位PPI网络核心基因。

1.4 丹参-SAP靶点注释分析以及通路分析 利用ClusterProfiler程序包对药物疾病交集靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,按照KEGG富集基因前20位绘制出气泡图,结合富集结果及查阅文献获取的信息,筛选出较为重要的信号通路绘制信号通路图。同时筛选出GO富集注释分析中分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)和细胞组成(cellular component, CC)的富集基因前10位绘制条形图。

1.5 “药物-成分-靶点-通路”网络构建 将丹参有效成分与通路以及通路上富集的靶点运用Cytoscape 3.8.2软件进行可视化展现,同时利用插件CytoNCA进行网络拓扑参数分析,通过连接度(degree)、介度(betweenness)及紧密度(closeness)等预测丹参治疗SAP中可能发挥作用的有效成分、信号通路等,并说明有效成分及其相应关键靶点与主要通路之间的紧密关系。

1.6 分子对接验证 分别从Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)以及PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)获取有效成分2D结构,关键靶点3D结构。有效成分的2D结构须通过ChemBio3DUltra14.0转化为3D结构,并用其内置功能对结构进行优化。使用PyMOLWin-2.4.0将靶点3D结构进行水分子、小分子配体去除。而后利用AutoDockTools-1.5.6对关键靶点3D结构进行加氢,将有效成分和关键靶点3D结构转换为pdbqt格式,最后生成活性口袋文件。运用Autodock-Vina 1.1.2完成分子对接分析。在PyMOLWin-2.4.0中将结果进行可视化展示。

2 结果

2.1 药物有效成分及主要靶点 在TCMSAP数据库中筛选出符合数值的化合物65种,见表1。其中获取有效成分对应蛋白质靶点898个,将有效成分蛋白质靶点在UniProt蛋白质数据库中进行统一规范后,得到靶基因135个。

表1 丹参有效成分信息表

编号	化合物名称	OB(%)	DL	靶点(个)
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25	56
MOL007154	丹参酮 II A	49.89	0.40	41
MOL007145	沙威龙	31.72	0.24	38
MOL007100	二氢丹参内酯	38.68	0.32	36
MOL007049	4-亚甲基丹参新酮	34.35	0.23	33
MOL007108	异隐丹参酮	54.98	0.40	31
MOL007088	隐丹参酮	52.34	0.40	30
MOL007124	新隐丹参酮 II	39.46	0.23	29
MOL007093	丹参新醌 D	38.88	0.55	29
MOL001601	1,2,5,6-四氢丹参酮	38.75	0.36	29
MOL007119	丹参酚醌	49.68	0.32	28
MOL007098	脱氧基新隐丹参酮	49.40	0.29	28
MOL007105	表丹参螺缩酮内脂	68.27	0.31	26
MOL007111	异丹参酮 II	49.91	0.40	26
MOL007122	丹参新酮	38.76	0.25	26
MOL007094	丹参螺缩酮内酯	50.43	0.31	25
MOL007061	亚基丹参酮	37.07	0.36	24
MOL007069	紫丹参素 C	55.74	0.40	22
MOL002651	去氢丹参酮 II A	43.76	0.40	21
MOL007127	1-甲基-8,9-二氢-7H-萘[5,6-g]苯丙吡喃-6,10,11-三酮	34.72	0.36	20
MOL007101	二氢丹参酮 I	45.04	0.36	17
MOL002222	柳杉酚	36.11	0.28	17
MOL007036	5,6-二羟基-7-异丙基-1,1-二甲基-2,3-二氢菲基-4-酮	33.77	0.29	17
MOL007059	3-β-羟亚甲基丹参醌 A	32.16	0.41	17
MOL007125	新隐丹参酮	52.48	0.32	16
MOL007155	(6S)-6-(羟甲基)-1,6-二甲基-8,9-二氢-7H-萘[8,7-g]苯并吡喃-10,11-二酮	65.26	0.45	13
MOL007079	丹参醛	52.47	0.45	13
MOL007156	丹参酮 VI	45.64	0.30	13
MOL007045	3α-羟丹参酮 II A	44.93	0.44	13
MOL007050	2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并吡喃醛	62.78	0.40	12
MOL007107	麦草醇	36.07	0.24	12
MOL007130	原紫草酸	64.37	0.31	10
MOL007068	紫丹参素 B	62.24	0.41	9
MOL007082	丹参素 A	56.97	0.52	9
MOL007132	(2R)-3-(3,4-二羟苯基)-2-[(Z)-3-(3,4-二羟苯基)丙烯酰]氧丙酸	109.38	0.35	8
MOL007150	(6S)-6-羟基-1-甲基-6-羟甲基-8,9-二氢-7H-萘[8,7-g]苯并吡喃-10,11-醌	75.39	0.46	8
MOL007058	甲酰丹参酮	73.44	0.41	8
MOL007120	甲氧吡酮 II	71.03	0.41	8
MOL007081	丹参素 B	57.95	0.55	8
MOL007143	柳烯酮 I	32.43	0.23	8
MOL007070	(6S,7R)-6,7-二羟基-1,6-二甲基-8,9-二氢-7H-萘[8,7-g]苯并吡喃-10,11-二酮	41.31	0.45	8
MOL007085	柳烯酮	30.38	0.38	8
MOL007152	紫丹参素 E	42.85	0.45	7
MOL007151	丹参二醇 B	42.67	0.45	7
MOL007064	紫丹参萜醚 B	110.32	0.44	6
MOL007071	紫丹参素 F	40.30	0.46	5
MOL000569	藻酸酯	61.85	0.26	3
MOL007048	(E)-3-[2-(3,4-二羟苯基)-7-羟基-苯丙吡喃-4-基]丙烯酸	48.24	0.31	3
MOL007142	丹酚酸 J	43.38	0.72	3
MOL001659	多孔甾醇	43.83	0.75	2
MOL002776	黄芩苷	40.12	0.75	2
MOL007063	紫丹参萜醚 A	37.10	0.65	2
MOL001771	香豆甾醇	36.91	0.75	2
MOL007121	丹参环庚三烯酚酮	36.55	0.36	2
MOL007141	丹酚酸 G	45.56	0.61	1
MOL001942	异欧前胡素	45.46	0.22	1
MOL007115	泪杉醇	45.04	0.20	1
MOL007077	香紫苏醇	43.67	0.20	1
MOL007140	(Z)-3-[2-[(E)-2-(3,4-二羟苯基)乙基]-3,4-二羟苯基]丙烯酸	88.54	0.26	0
MOL007051	6-O-丁香酚基-8-O-乙酰山止酯甲酯	46.69	0.71	0
MOL007123	丹参新酮 II	44.95	0.24	0
MOL007118	微甾醇	39.61	0.27	0
MOL007041	2-硝酸异丙酯 1-8-甲基菲-3,4-二酮	40.86	0.23	0
MOL006824	α-香树素	39.51	0.76	0
MOL007149	12-羟基枞酸-8,11,13-三乙撑四胺-7-一(+)-柳杉酚	34.50	0.28	0

2.2 疾病靶点及药物疾病交集靶点 从Gene - Cards、OMIM、TTD、DRUGBANK 数据库分别获取疾病相关靶点8718、299、5、12个。GeneCard中获取的靶点相关性分值最大值为123.485,最小值为0.171,通过Excel 中位数函数计算得到Score大

于7.13的潜在靶点2185个,将其与其他数据库得到靶点合并去重后得到疾病潜在靶点共2411个。将药物与疾病靶点导入Excel 表格映射得到交集靶点102个,见表2。韦恩图(Venn),见图1。

表2 丹参-重症急性胰腺炎交集靶点

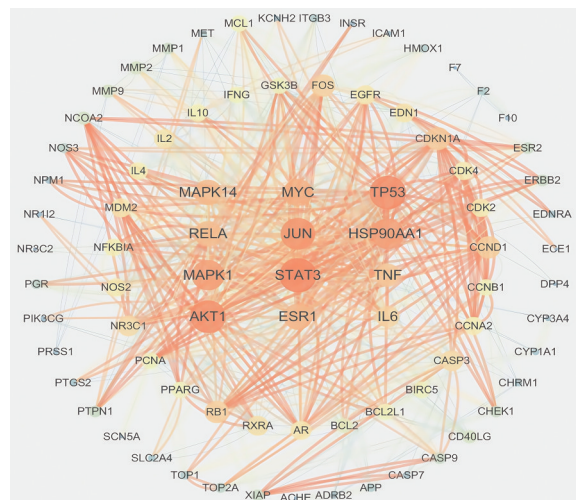
基因	Uniport	基因	UniPort	基因	UniPort	基因	Uniport
MMP2	P08253	CHRM4	P08173	SLC6A3	Q01959	ACHE	P22303
KCNMA1	Q12791	F2	P00734	CHRNA7	P36544	MCL1	Q07820
XDH	P47989	XIAP	P98170	SLC6A2	P23975	IL6	P05231
EDN1	P05305	PTGS2	P35354	SLC6A4	P31645	CASP3	P42574
NOS2	P35228	CCND1	P24385	RXRA	P19793	HSP90AA1	P07900
CCNB1	P14635	ESR1	P03372	DPP4	P27487	PTPN1	P18031
MET	P08581	CDK4	P11802	CHEK1	O14757	HTR1B	P28222
BIRC5	O15392	MYC	P01106	KCNH2	Q12809	PIK3CG	P48736
BCL2	P10415	CCNA2	P20248	PPARG	P37231	IL2	P60568
NPM1	P06748	GSK3B	P49841	NR3C1	P04150	FOS	P01100
F7	P08709	MMP1	P03956	MAPK14	Q16539	IFNG	P01579
EDNRA	P25101	NR3C2	P08235	DRD2	P14416	TOP2A	P11388
CYP1A1	P04798	HMOX1	P09601	PCNA	P12004	ICAM1	P05362
HTR3A	P46098	HTR1A	P08908	STAT3	P40763	BCL2L1	Q07817
CHRM1	P11229	IL10	P22301	GABRA2	P47869	CA2	P00918
ECE1	P42892	MAPK1	P28482	ADRB2	P07550		
TNF	P01375	ESR2	Q92731	CASP7	P55210		



图1 丹参与SAP交集靶点

2.3 PPI 网络 将丹参与SAP交集靶点导入STRING 11.0平台,物种设置为“智人”,靶点之间最小连接值为0.4,得到初始PPI网络,用Cytoscape 3.8.2打开PPI数据文件,选取综合分值(Combined Score)在0.9及以上的靶点绘制出PPI网络图,见图2。共82个节点,380条边。通过插件CytoNCA可计算出交集靶点关于连接度、介度、紧密度等方面的评分,利用R语言过滤出每项评分均大于中位值的靶点为PPI网络核心靶点,并筛选出TNF、蛋白激酶B1(protein kinase B1,AKT1)、前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2,PTGS2)、髓细胞增生原癌基因(myelocytomatosis oncogene,MYC)、基质金属蛋白酶9(matrix metal-

loproteinase 9, MMP9)、TP53、胱天蛋白酶3(Caspase-3,CASP3)、B细胞淋巴瘤-2样蛋白1(B-cell lymphoma-2-like protein 1, BCL2L1)、JUN、信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)、HSP90AA1、V-Re1网状内皮增生病毒癌基因同源物A(V-Re1 avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A,RELA)、IL-6、FOS等14个核心靶点。



注:Degree越大则节点越大,颜色越亮;Combined Score越大则边线越粗,颜色越亮

图2 丹参治疗SAP靶点PPI网络图

2.4 GO注释以及KEGG通路富集分析 对102个交集靶点基因进行GO与KEGG富集分析得到 $P \leq 0.05$ 且 $FDR \leq 0.01$ 的富集分析结果,见图3—4。GO富集分析得到生物过程1956条、分子功能173条、细胞组成63条,根据 P 和 FDR 值筛选由小到大排名前10的结果绘制条形图。由此表明,丹参可通过调

控机体多种生物学进程达到对SAP的有效治疗。KEGG通路富集分析得到161条结果,按 P 和 FDR 值由小到大筛选出前20位信号,绘制出通路气泡图,其中PI3K/AKT信号通路为丹参作用于SAP的最佳通路,见图5。

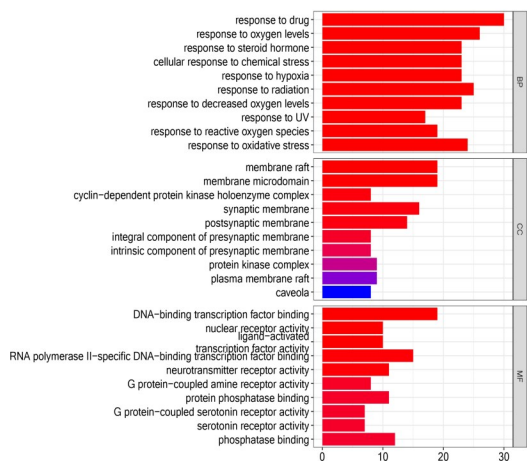


图3 GO富集分析条

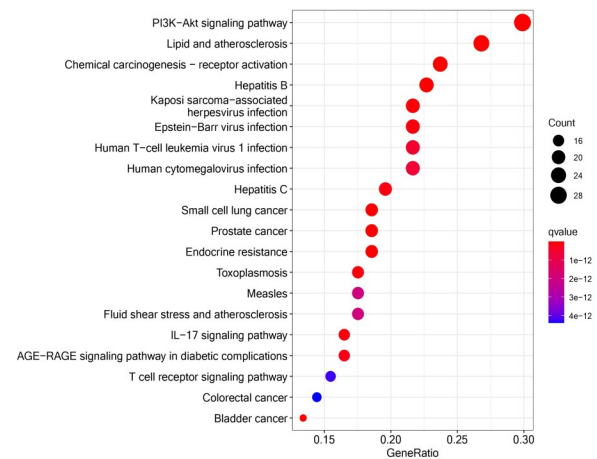


图4 KEGG富集分析气泡图

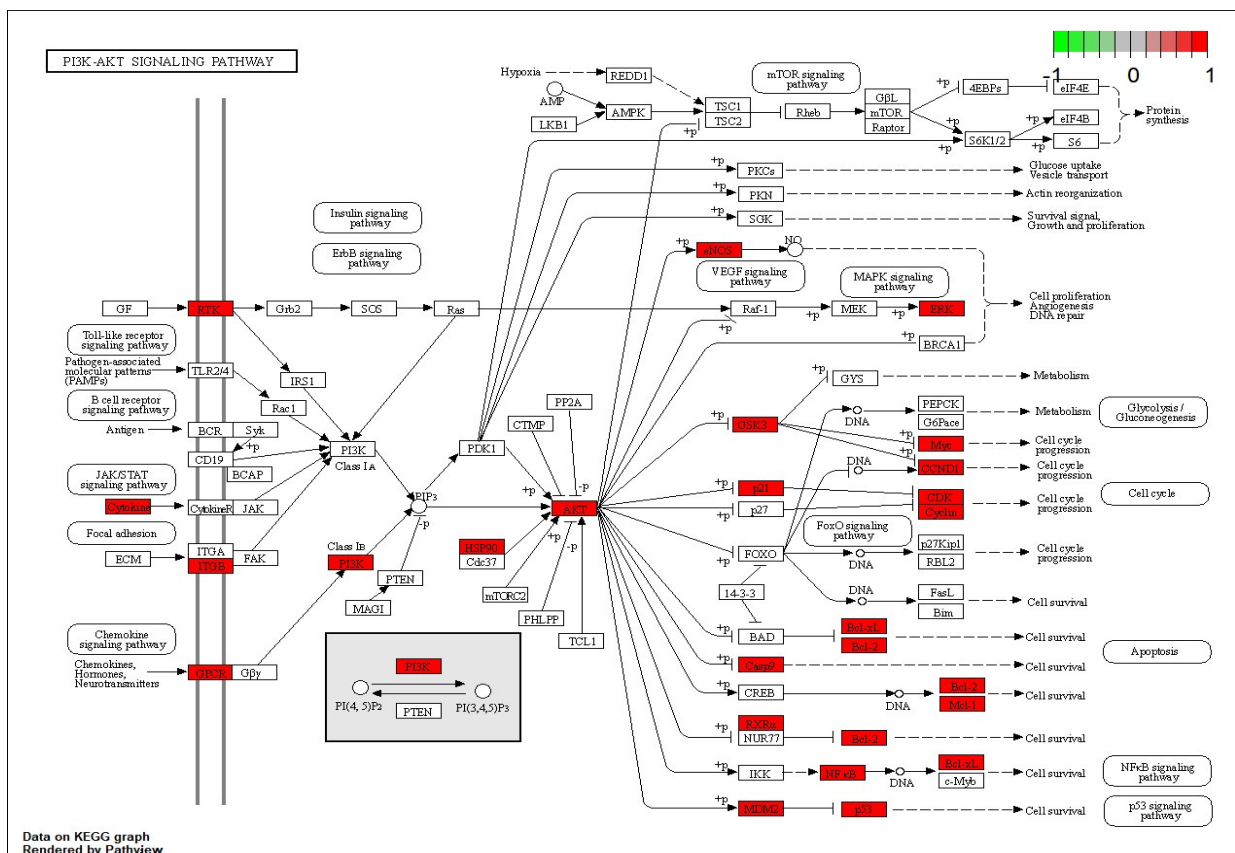


图5 PI3K-Akt 信号通路

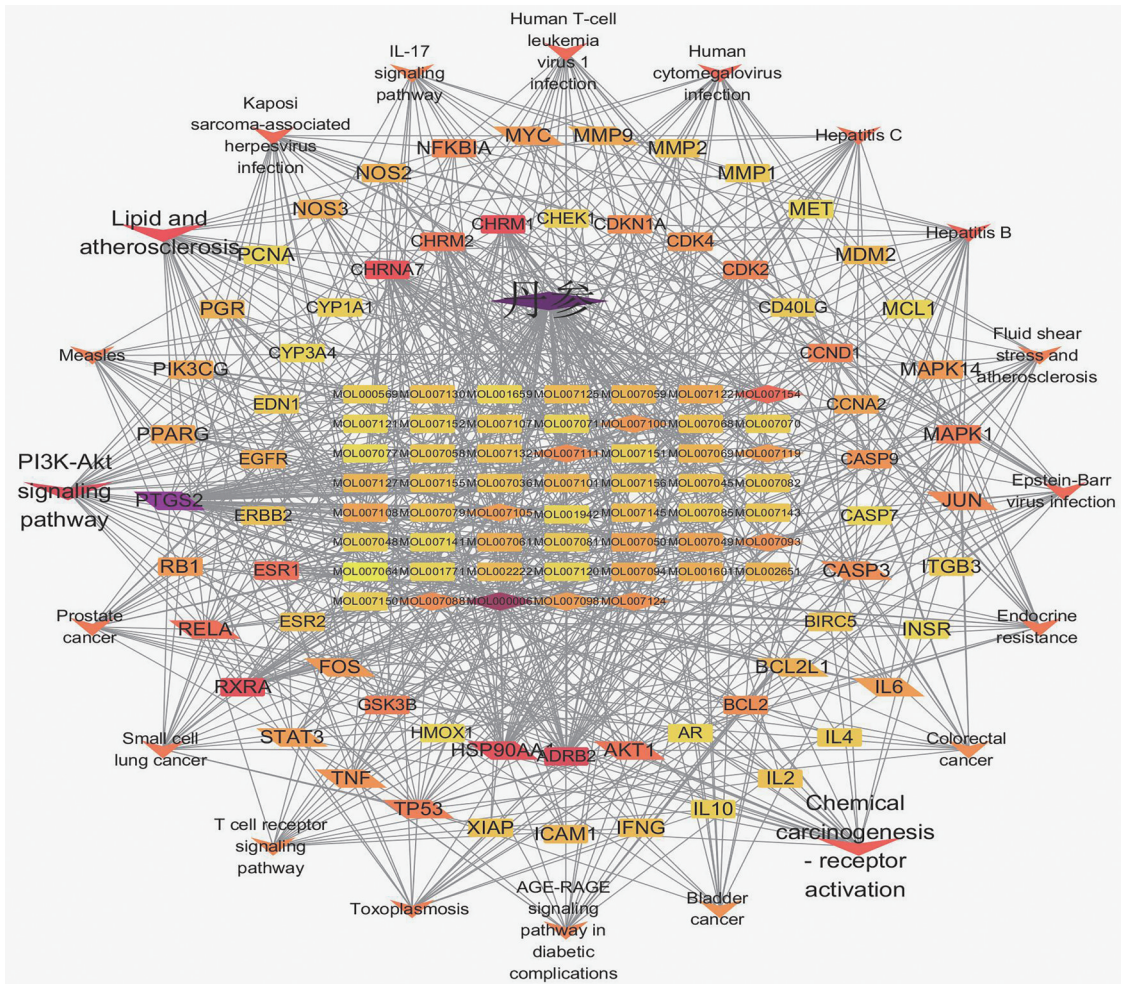
2.5 建立“药物-成分-靶点-通路”网络 通过Cytoscape 3.8.2制作“药物-成分-靶点-通路”网络图,见图6。利用自带插件CytoNCA进行网络

拓扑分析,结果可知,木犀草素(MOL000006)、丹参酮II A(MOL007154)、隐丹参酮(MOL007088)是与PTGS2、AKT1、TNF等核心靶点存在较高关联度的

有效成分,PI3K/AKT信号通路涉及靶点最多,以上结果为丹参治疗SAP的疗效提供了有力佐证。

2.6 分子对接 将“药物-成分-靶点-疾病”网络拓扑分析中排名前3位的有效成分木犀草素、丹参酮 II A、隐丹参酮与核心靶点进行分子对接,对接结合力值表,见表3。配体与受体结合力值越小说明构象越稳定,自发结合作用可能性越大。若结合值 <0 ,则表明小分子配体与蛋白受体能自

发结合,若结合值 <-5 kJ/mol,则说明小分子配体与蛋白受体结合较好^[7]。各组结合配体与受体结合力值 <-8.0 kJ/mol的结果主要集中在PTGS2、JUN、MMP9、AKT1与木犀草素;CASP3、PTGS2、MYC、JUN、MMP9与丹参酮 II A,STAT3、PTGS2、BCL2L1、RELA与隐丹参酮,其中MMP9与木犀草素的对接结合力值最佳为 -10.4 kJ/mol,将对较好的结果进行可视化,见图7。



注:深紫色菱形为丹参;矩形排列为有效成分;长方形为靶点,较重要的成分及靶点都为菱形;三角形为信号通路;degree值越高则颜色越深

图6 “药物-成分-靶点-通路”网络

表3 有效化合物与核心靶点分子对接结合力值(kJ/mol)

核心靶点	木犀草素	丹参酮	隐丹参酮	核心靶点	木犀草素	丹参酮	隐丹参酮
TNF	-5.3		-5.9	MMP9	-10.4	-9.1	
AKT1	-10.1			MYC		-8.7	
STAT3			-8.1	HSP90AA1	-7.7		
CASP3	-7.8	-8.3	-	BCL2L1	-7.9		-8.6
PTGS2	-10.0	-10.3	-9.8	JUN	-8.4	-8.9	
IL6	-7.1			FOS		-7.9	
TP53	-6.4	-6.9		RELA	-7.7	-7.4	-8.5

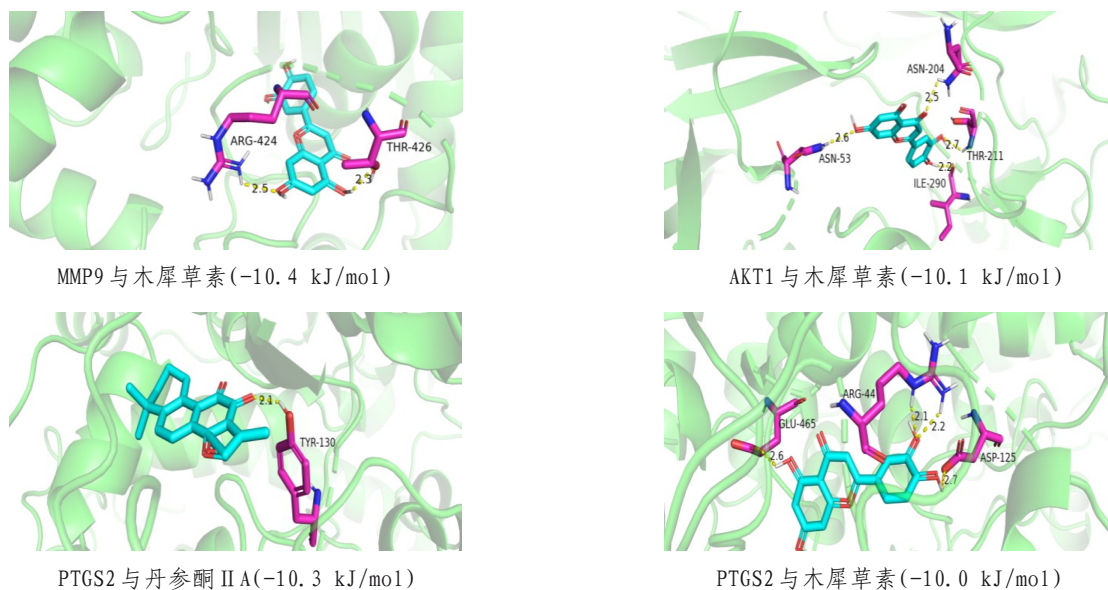


图7 分子对接结果可视化

3 讨论

网络拓扑分析表明,木犀草素、丹参酮IIA、隐丹参酮与核心靶点连接度较高的成分。木犀草素是一种广泛存在于自然界的黄酮类化学物,其具有抗菌阵痛、降糖降血脂、抗纤维化等药理作用^[8]。木犀草素在微摩尔浓度下可表现出较强的炎性活动^[9],其机制是通过抑制NO、炎性细胞因子、蛋白质络氨酸的磷酸化、调控核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)介导的基因表达实现^[10]。王小春等^[11]实验证明,木犀草素能明显降低SAP小鼠胰腺干湿比重、淀粉酶、炎症水平等,提示木犀草素能有效改善胰腺病理状态、维持胰腺正常生理功能。丹参酮IIA是丹参最重要的活性成分和特征性成分,其主要作用机制表现在降低蛋白渗漏,减少浸入肺的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)及中性粒细胞、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 2, MMP9)、NO水平方面,这些都能延缓炎症级联反应的发生^[12]。刘明东等^[13]实验研究显示,丹参酮IIA能改善SAP肺损伤大鼠生存状态,减轻肺水肿,减少肺组织中中性粒细胞浸润,下调炎性因子水平。隐丹参酮是丹参主要脂溶性提取物,其通过干扰PI3K的激活抑制AKT和ERK1/2磷酸化,拮抗补体5a(complement 5a, C5a)诱导的巨噬细胞趋化反应、限制巨噬细胞浸润早期阶段而达到抗炎目的^[14]。此外隐丹参酮还能抑制TNF- α 诱导的血管内皮素生成,达到改善血管状态的目的^[15]。但目前对隐丹参酮治疗SAP的作用机制研究较少,还有待实验研究的具体分析。

结合PPI蛋白互作网络及“药物-成分-靶点-

通路”网络拓扑分析,RELA、PTGS2、AKT1、CASP3等是关联度较高的核心靶点。RELA(p65)是核转录因子NF- κ B家族中的一员,在SAP中起启动和调节炎性细胞因子转录的作用,同时炎性因子刺激NF- κ B活化,两者成正反馈作用,促进SAP病情发展^[16]。CHEN等^[17]认为,通过下调p65核移位,抑制NF- κ B活化,能有效降低TNF- α 、IL-6水平,减轻胰腺组织水肿和炎性浸润。在SAP发病期间,某些可溶性介质扩散至胰外器官,引起器官中巨噬细胞、内质细胞NF- κ B激活,导致全身多器官功能损伤。WANG等^[18]研究发现,抑制SAP大鼠NF- κ B过度表达,能防止Kupffer细胞释放炎症因子产生内毒素,降低肝损害的发生率。PTGS2,被称为环氧化酶2(Cyclooxygenase-2, COX-2),是启动炎性反应的关键酶类^[19],SONG等^[20]发现COX-2可能通过调节胰腺内中性粒细胞激活或炎症部位的隔离达到促炎作用,这种情况在SAP引起的肺损伤中更为明显,其促炎作用还与抑制热休克因子升高有关,此外COX-2还可能通过调节诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)间接影响SAP及其肺损伤程度。CASP3是细胞凋亡蛋白酶级联反应的中心调控因子。实验研究表明,调控细胞色素c释放入细胞质,增加胰腺Caspase-3活性,诱导胰腺细胞凋亡,有效缓解SAP胰腺腺泡细胞坏死^[21]。

PI3K/AKT信号通路是炎症反应的经典通路,在KEGG富集结果中也证实了其重要性。在调控炎症方面,PI3K/AKT可通过磷酸化NF- κ B上游I κ B激酶复合体,引起NF- κ B释放活化,促使大量炎性因子表达释放,在SAP全身炎症反应中发挥

重要作用^[22]。PI3K/AKT与Ras/MAPK信号转导通路均发挥传导膜受体信号的重要功能,故而两条通路存在一定程度的相互作用,通过影响p-AKT水平可下调p38MAPK表达,进而抑制炎症因子释放^[23]。GUKOVSKY等^[24]分析PI3K对CCK诱导的胰腺腺泡细胞作用,发现PI3K抑制剂能调控细胞内钙离子在正常生理水平,有效减弱胰腺腺泡内钙离子反应。又发现PI3K γ 基因可调控胰腺胰蛋白酶原激活,体现了其对钙离子反应和流向的作用。

丹参作为活血化瘀药物的典型代表,其在心血管病的治疗效用最为广泛,但其对重症急性胰腺炎的作用机制,本研究在构建PPI网络时筛选出核心靶点,如IL类、TNF- α 、NF- κ B是调控全身炎症反应的核心细胞因子,在胰外器官损害中广泛存在。PI3K/AKT信号通路也是典型的炎症通路,在分子对接中,木犀草素占据较重要地位,它大量存在于具有抗菌消炎作用的天然药物中。由此揭示了丹参在抗炎、抑制氧化应激反应、改善多器官功能损伤等方面的效应。故而可以预测其他活血化瘀类药物,尤其是与上述重要靶点、通路相关的药物,在改善全身炎症反应,抑制器官损伤方面是否有较强作用,以及活血化瘀药物抗炎成分的深度挖掘,还需要后续更准确详细的实验研究结果及广泛的临床疗效的证实。本研究所得成分、靶点等结果,可为今后丹参作用于SAP的研究提供可信度较高的数据信息。

参考文献

- [1] 朱美冬,罗运权. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(1):188-193.
- [2] 赵全如,谢晓燕. 丹参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 广东化工,2021,48(1):57-59.
- [3] 石星亮,陈昱,王晖. 丹参治疗急性胰腺炎的研究进展[J]. 医药导报,2009,28(4):487-490.
- [4] 张建新,瞿建国,党胜春. 丹参在重症急性胰腺炎非手术治疗中的作用[J]. 江苏大学学报(医学版),2004,14(5):406-409.
- [5] 贺文煜,郑国荣,徐维田. 丹参制剂治疗急性胰腺炎的机制研究[J]. 医学综述,2012(5):763-765.
- [6] 张喜平,李志军. 丹参治疗急性胰腺炎的机制[J]. 世界华人消化杂志,2005,13(17):2122-2124.
- [7] TROTT O, OLSON A J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. J Comput Chem,2010,31(2):455-461.
- [8] 赵长祺,郭志义. 木犀草素的药理作用研究进展[J]. 承德医学院学报,2015,32(2):148-150.
- [9] 于倩,巫冠中. 木犀草素抗炎机制的研究进展[J]. 药学研究,2019,38(2):108-111.
- [10] 李星霞,郭澄. 木犀草素的药理活性研究[J]. 中国药房,2007,18(18):1421-1424.
- [11] 王小春,邱志胜,吕秀峰,等. 木犀草素对重症急性胰腺炎小鼠胰腺的保护作用及可能的分子机制[J]. 解剖学报,2020,51(2):273-277.
- [12] 刘明东. JNK通路在急性胰腺炎相关性肺损伤的作用机制及丹参酮IIA的干预作用研究[D]. 南京:南京中医药大学,2010.
- [13] 刘明东,沈永华. 丹参酮IIA对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠炎症细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(11):1361-1366.
- [14] DON M J, LIAO J F, LIN L Y, et al. Cryptotanshinone inhibits chemotactic migration in macrophages through negative regulation of the PI3K signaling pathway[J]. Br J Pharmacol,2007,151(5):638-646.
- [15] 赵杨,陆茵,郑仕中,等. 隐丹参酮的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志,2010,25(11):1839-1841.
- [16] 金燕,龚镭,唐学军,等. 急性胰腺炎患者血清NF- κ B和相关细胞因子表达的变化[J]. 江苏医药,2014,40(5):559-561.
- [17] CHEN L, CHEN Y, YUN H, et al. Tetramethylpyrazine (TMP) protects rats against acute pancreatitis through NF- κ B pathway[J]. Bioengineered,2019,10(1):172-181.
- [18] WANG Y L, ZHENG Y J, ZHANG Z P, et al. Effects of gut barrier dysfunction and NF- κ B activation on aggravating mechanism of severe acute pancreatitis[J]. J Dig Dis,2009,10(1):30-40.
- [19] 刘晓凡,许静,董薇. 重症急性胰腺炎肺损伤大鼠肺内血红素加氧酶-1及环氧化酶-2的表达及意义的实验研究[J]. 中国社区医师,2017,33(23):6-7.
- [20] SONG A M, BHAGAT L, SINGH V P, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2002,283(5):1166-1174.
- [21] LIN Z, GUO J, XUE P, et al. Chaiqinchengqi decoction regulates necrosis-apoptosis via regulating the release of mitochondrial cytochrome c and Caspase-3 in rats with acute necrotizing pancreatitis[J]. J Tradit Chin Med,2014,34(2):178-183.
- [22] 徐建. PI3K-AKT信号通路在急性胰腺炎发病与进展中的作用[J]. 医学综述,2011,17(20):3074-3076.
- [23] 陈诚. PI3K/Akt信号通路在重症急性胰腺炎大鼠发病早期的作用及其机制的研究[D]. 南京:南京医科大学,2013.
- [24] GUKOVSKY I, CHENG J H, NAM K J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase gamma regulates key pathologic responses to cholecystokinin in pancreatic acinar cells[J]. Gastroenterology,2004,126(2):554-566.

收稿日期:2024-05-19

*基金项目:国家自然科学基金(82160890);广西自然科学基金(2020GXNSFAA238004);中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY21-15)。

作者简介:祖悦(1998—),女,硕士学位。研究方向:中医药防治脾胃病。

△通讯作者:陈国忠(1970—),男,博士学位,博士研究生导师,主任医师。研究方向:中医药防治脾胃病。Email:cheninjp@163.com。