

基于网络药理学和分子对接探讨 枸杞子-菟丝子-当归治疗视网膜色素变性的 作用机制*

刘新宇¹,陈星宇²,毕鸿昊³,郭惠怡⁴,陈 强^{1△}

1 中国中医科学院眼科医院,北京 100040; 2 中国中医科学院中医基础理论研究所,北京 100700;
3 潍坊护理职业学院,潍坊 262500; 4 中国中医科学院针灸研究所,北京 100700

[摘要] 目的:采用网络药理学和分子对接技术,初步探讨并验证枸杞子-菟丝子-当归治疗视网膜色素变性(retinitis pigmentosa,RP)的药理机制。方法:三味药的活性成分和靶基因来源于中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)和SwissTarget Prediction数据库。应用Cytoscape 3.9.1软件构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络图,通过OMIM、DrugBank、TTD、Genecards数据库获取RP相关靶基因,根据枸杞子-菟丝子-当归与RP靶点的交集筛选三味药物的核心作用靶点。使用STRING数据库平台构建蛋白质-蛋白质相互作用网络,同时利用DAVID数据库平台对交集靶点进行基因本体(gene ontology,GO)富集分析和KEGG通路富集分析。采用分子对接技术验证主要活性成分与核心靶标的结合能力。结果:从三味中药中共筛选出46种活性成分和525个预测靶点,预测出与RP相关的靶点106个。GO富集分析得到生物过程(biological process,BP)条目496个、细胞成分(cell component,CC)条目72个、分子功能(molecular function,MF)条目98个;KEGG富集分析共筛选得到154条信号通路。枸杞子-菟丝子-当归治疗RP主要通过对细胞外调节蛋白激酶的正向调节、信号转导、蛋白自体磷酸化、对神经元凋亡过程的负向调节、对MAPK级联的正向调节、基因表达的正向调节等途径实现,涉及各类肿瘤通路、PI3K/AKT信号通路、HIF信号通路等;分子对接结果显示,主要成分能与靶蛋白有效结合。结论:枸杞子-菟丝子-当归治疗RP具有多成分、多靶点、多通路的特点,为进一步研究RP的治疗提供了思路。

[关键词] 视网膜色素变性;枸杞子;菟丝子;当归;网络药理学;分子对接

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)12-0079-08

Exploring the Mechanism of Action of *Gouqizi-Tusizi-Angelica* in the Treatment of Retinitis Pigmentosa Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

LIU Xinyu¹, CHEN Xingyu², BI Honghao³, GUO Huiyi⁴, CHEN Qiang^{1△}

1 Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China;

2 Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3 Weifang Nursing Vocational College, Weifang 262500, China;

4 Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract Objective: To primarily discuss and validate the pharmacological mechanism of *Gouqizi(Lycii fructus)-Tusizi(Cuscutae semen)-angelica* in the treatment of retinitis pigmentosa (RP) using network pharmacology and molecular docking. Methods: Active ingredients and target genes of three herbs were extracted from TCMSP and SwissTarget Prediction. Cytoscape 3.9.1 software was applied to construct "medicine-active ingredients-targets-disease" network, RP-related target genes were identified from OMIM, DrugBank, TTD and Genecards, the core targets were screened according to the intersections between *Gouqizi-Tusizi-angelica* and RP targets. STRING platform was adopted to construct protein-protein interactions, meanwhile, DAVID platform was utilized to conduct GO and KEGG enrichment analysis of the intersected targets. The binding capability of the main active ingredient to the core target was validated by molecular docking. Results: The study has identified 46 active ingredients and 525 predicted targets from three herbs, and predicted 106 RP-related targets. GO enrichment analysis revealed 496 biological process (BP) entries, 72 cell component (CC) entries and 98 molecular function (MF) entries; KEGG enrichment analysis uncovered 154 signaling pathway. *Gouqizi-Tusizi-angelica* could treat RP mainly realized by the positive regulation of extracellular regulatory protein kinase, signal transduction, protein

autophosphorylation, negative regulation of neuronal apoptosis, positive regulation of MAPK cascade and positive regulation of gene expression, involving various tumor pathways, PI3K/AKT signaling pathway and HIF signaling pathway; the results of molecular docking demonstrated that the main components could effectively bind to the target proteins. Conclusion: *Gouqizi-Tusizi-angelica* in the treatment of RP has the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway, which could provide an idea for further research of RP treatment.

Keywords retinitis pigmentosa; *Gouqizi*; *Tusizi*; *angelica*; network pharmacology; molecular docking

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一组与遗传相关的主要累及光感受器色素上皮细胞的进行性视网膜变性类疾病。临床上以进行性夜盲、视野缩小为主要症状,晚期影响中心视力,可以致盲^[1],眼底检查可见典型的视网膜色素变性三联征。RP属于中医学“高风内障”范畴,先天禀赋不足是本病发生的主要原因,其中有关夜盲症状的记载最早见于《诸病源候论·目病诸候》中,谓“人有昼而精明至瞑则不见物,世谓之雀目”^[2]。临床治疗RP常采用补肾填精的治法。右归丸出自《景岳全书》,是一首具有温补肾阳、填精养血的常用方,临床中常加减治疗脾肾阳虚型原发性视网膜色素变性,而枸杞子、菟丝子、当归是右归丸的重要组成成分。徐伟等^[3]通过数据挖掘分析中医方剂治疗原发性视网膜色素变性用药规律,综合药物的频次分析、关联规则分析、聚类分析结果,确定“枸杞子-菟丝子-当归”为治疗RP的核心药物组合。

枸杞子味甘,性平,归肝、肾经,具有滋补肝肾、益精明目的功效,长于滋肾精、补肝血,为临床常用的平补肾精肝血之品;菟丝子味辛、甘,性平,归肝、肾、脾经,具有补益肝肾、固精缩尿、明目等功效。其滋补肝肾、益精养血而明目,常与熟地黄、车前子、枸杞子等同用治疗肝肾不足之目昏耳鸣,虽为平补之品,但偏于补阳。枸杞子与菟丝子相须配伍,平补肝肾,阴阳双补,为临床常用之补肝肾药对。当归味甘、辛,性温,归肝、心、脾经,既可补血,又可活血,被誉为“血中之气药,亦血中之圣药”,是临床上常用的补血药。当归与菟丝子、枸杞配伍,可增强补精血之力,同时当归活血之性可使补而不滞,三药共奏补肝肾、明目之功效。

中医药治疗RP的机制并非针对单一靶点,而是基于中医整体观,提供多靶点、多维度、综合性的疾病干预,且安全性较高。网络药理学已被广泛应用于多种疾病背景下中药活性成分及多靶点效应的研究,该方法为将中医理论从经验医学转化为循证医学系统,提供了新的研究范式。

1 资料与方法

1.1 成分收集 化学成分数据库建设:从中药系统药理学数据库(traditional Chinese medi-

cine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSPT) (<http://tcmspnw.com>)中检索关键词“枸杞子”“菟丝子”“当归”。口服生物利用度(oral bioavailability, OB)是口服药物进入全身循环的百分比。药物相似性(drug like, DL)主要反映化学物质的定性特征,指明化合物与已知药物之间的相似性。本研究通过设置 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 两个筛选条件,利用TCMSPT平台对三味药中的活性化合物进行初步筛选;此外,使用PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库收集并整理候选化合物,记录各候选化合物的“Canonical SMILES”。

1.2 靶点预测 使用Swiss Target Prediction (<https://www.swisstargetprediction.ch/>)平台,将物种设定为“智人”,预测枸杞子-菟丝子-当归药物组合中活性化合物的潜在靶标,筛选出预测概率(Probability) >0 的靶点。排除无化学结构或无明确靶标的化合物后,通过UniProt (<https://www.uniprot.org/>)数据库对潜在靶标蛋白的名称进行标准化处理。

1.3 疾病相关目标 通过GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、Therapeutic Target Database (TTD, <http://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)等数据库,检索并筛选视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)相关的治疗靶标基因。经去重及非特异性靶点过滤后,最终获得RP相关核心靶标基因集合。

1.4 PPI网络构建及核心靶点集筛选 将枸杞子-菟丝子-当归活性成分的预测靶点与RP疾病相关靶标导入韦恩图分析工具,通过取交集筛选出三味药联合干预RP的潜在共同靶点。采用STRING 11.0平台,对上述交集靶点进行蛋白相互作用网络(Protein-protein Interaction, PPI)构建与分析。

1.5 GO与KEGG富集分析 将枸杞子-菟丝子-当归联合干预RP的核心靶点集上传至DAVID数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>),设定 $P < 0.05$ 、 $FDR < 0.01$ 为筛选阈值,进行基因本体(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。利用微生信平台(bioinformatics.com.cn)对富集结果进行可视化处理,绘制气泡图、柱状图等图表,系统获取与RP治疗相关的生物学过程、细胞组分、分子功能及关键代谢通路信息。

1.6 分子对接 通过PubChem数据库下载排名前6种潜在活性成分的三维结构,通过PDB数据库(<http://www.rcsb.org>)获取PPI网络核心靶点中度数排名前5的蛋白,以及文献报道的2种RP相关关键靶点蛋白的三维晶体结构。利用Auto Dock Tools 4.0软件对靶点蛋白受体进行加氢、去除水分子及原有配体、设置电荷等预处理;采用Auto Dock Vina软件将潜在活性成分与预处理后的靶点蛋白受体进行分子对接。结合能 <0 kcal/mol作为化合物与靶点蛋白稳定结合的判定标准,结

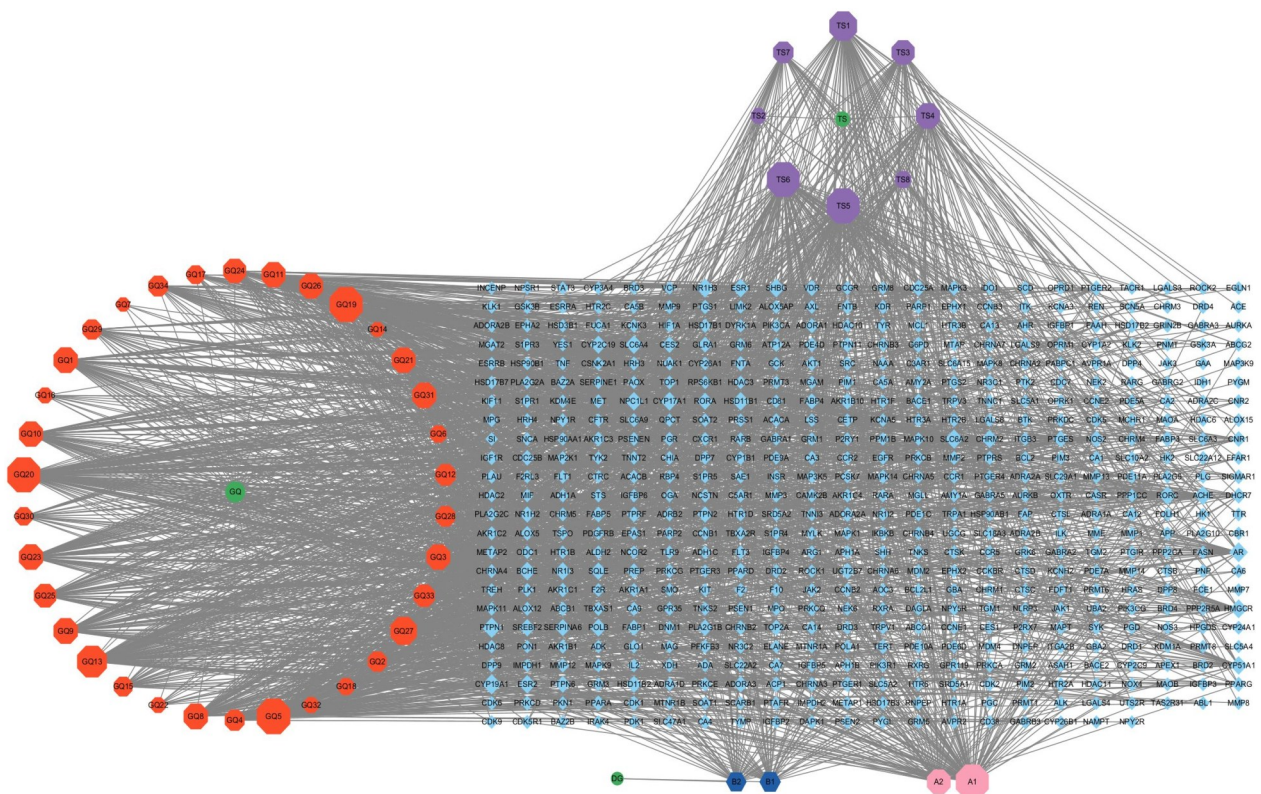
合能越低,表明化合物与靶点蛋白的结合活性越强。选取结合活性较强的对接结果,导入PyMOL软件绘制三维相互作用图谱,进行可视化分析。

2 结果

2.1 枸杞子-菟丝子-当归候选化合物筛选和潜在靶点预测 经ADME性质初步筛选,获得枸杞子45个、菟丝子11个、当归2个潜在活性成分。通过查阅相关文献对成分进行补充验证后,剔除Swiss Target Prediction无法预测靶点的成分,最终确定枸杞子38个、菟丝子10个、当归2个活性成分。将三味药的活性成分合并后去除重复成分,共得到46种非冗余药物成分,见表1。随后,通过Swiss Target Prediction平台(<https://www.swisstargetprediction.ch/>)进行靶点预测,共获得枸杞子-菟丝子-当归的潜在作用靶点525个,见图1。

表1 枸杞子-菟丝子-当归药物活性成分信息表

编号	活性成分	来源	编号	活性成分	来源
GQ1	Sitosterol alpha1	枸杞子	GQ24	24-methylenelanost-8-enol	枸杞子
GQ2	Physcion-8-O-beta-D-gentiobioside	枸杞子	GQ25	24-ethylcholesta-5,22-dienol	枸杞子
GQ3	Obtusifoliol	枸杞子	GQ26	24-ethylcholest-22-enol	枸杞子
GQ4	methyl(1R,4aS,7R,7aS)-4a,7-dihydroxy-7-methyl-1-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-1,5,6,7a-tetrahydrocyclopenta[d]pyran-4-carboxylate	枸杞子	GQ27	7-O-Methyl-luteolin-6-C-beta-glucoside-qt	枸杞子
GQ5	Mandenol	枸杞子	GQ28	4alpha-methyl-24-ethylcholesta-7,24-dienol	枸杞子
GQ6	Lophenol	枸杞子	GQ29	4alpha,24-dimethylcholesta-7,24-dienol	枸杞子
GQ7	Lantadene A	枸杞子	GQ30	4alpha,14alpha,24-trimethylcholesta-8,24-dienol	枸杞子
GQ8	lanost-8-enol	枸杞子	GQ31	4,24-methyllophenol	枸杞子
GQ9	lanost-8-en-3beta-ol	枸杞子	GQ32	(E,E)-1-ethyl octadeca-3,13-dienoate	枸杞子
GQ10	LAN	枸杞子	GQ33	(24R)-4alpha-Methyl-24-thylcholesta-7,25-dien-3beta-ylacetate	枸杞子
GQ11	glycitein	枸杞子	GQ34	24-Methylenecycloartan-3beta,21-diol	枸杞子
GQ12	Fucosterol	枸杞子	TS1	sophranol	菟丝子
GQ13	Ethyl linolenate	枸杞子	TS2	sesamin	菟丝子
GQ14	delta-Carotene	枸杞子	TS3	NSC63551	菟丝子
GQ15	daucosterol-qt	枸杞子	TS4	matrine	菟丝子
GQ16	Cycloeucalenol	枸杞子	TS5	kaempferol	菟丝子
GQ17	Cycloartenol	枸杞子	TS6	isorhamnetin	菟丝子
GQ18	campesterol	枸杞子	TS7	Isofucosterol	菟丝子
GQ19	Atropine	枸杞子	TS8	campest-5-en-3beta-ol	菟丝子
GQ20	atropine	枸杞子	A1	quercetin	枸杞子、菟丝子
GQ21	31-norlanosterol	枸杞子	A2	CLR	枸杞子、菟丝子
GQ22	31-Norcycloolaudenol	枸杞子	B1	beta-sitosterol	枸杞子、菟丝子、当归
GQ23	24-methylidenelophenol	枸杞子	B2	Stigmasterol	枸杞子、当归



注：圆形代表药物；八边形代表活性成分；菱形代表靶点；GQ代表枸杞子；TS代表菟丝子；DG代表当归

图1 药物-成分-靶点作用网络

2.2 RP疾病靶点 OMIM数据库检索获得183个，TTD数据库获得6个，DrugBank数据库未检索到相关靶标；通过GeneCards数据库检索后，筛选出靶点相关性评分中位数>2.533145的靶标1996个。将上述四个数据库的靶标数据合并后，去除重复靶标，最终获得RP相关靶标共2213个。

2.3 枸杞子-菟丝子-当归治疗RP的PPI数据分析 将筛选得到的枸杞子-菟丝子-当归活性成分对应的潜在靶标，与RP疾病相关靶标一同导入Venny 2.1在线分析工具，通过交集运算并绘制Venny图，获得二者共同靶标106个。见图2。

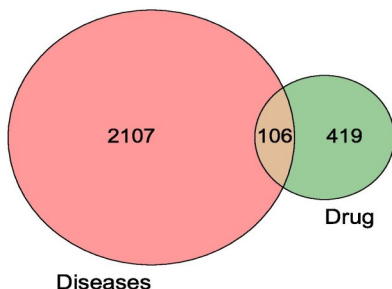


图2 疾病-药物靶点交集韦恩图

将上述106个交集靶标导入STRING 11.0平台，构建PPI网络。该网络共包含99个节点、991条交互边，平均节点度数为18.7。为明确关键节点及蛋白-蛋白相互作用关系，将STRING 11.0导

出的TSV格式文件导入Cytoscape 3.9.1软件进行网络拓扑学分析。见图3。

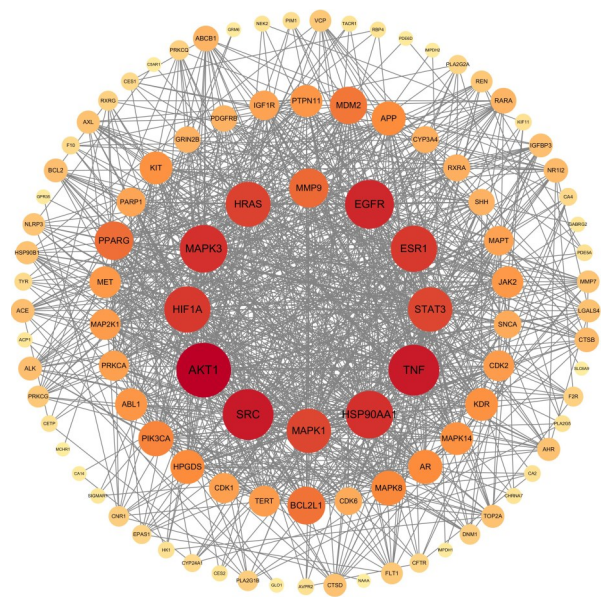


图3 枸杞子-菟丝子-当归和RP交集靶点的PPI网络

拓扑分析结果显示，度数排名前10位的核心靶点依次为AKT1、SRC、TNF、EGFR、MAPK3、HSP90AA1、ESR1、HIF1A、HRAS、STAT3。这10个靶点与其他靶点的关联程度较高，在枸杞子-菟丝子-当归治疗RP的PPI网络中发挥关键枢纽作用，提示其

可能是该药物组合干预RP的核心作用靶点。见表2。

表2 枸杞子-菟丝子-当归治疗RP 度值较高的关键靶点信息

编号	核心靶点	靶点名称	度值
1	AKT1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1	64
2	SRC	原癌基因酪氨酸蛋白激酶	58
3	TNF	肿瘤坏死因子	58
4	EGFR	表皮生长因子受体	55
5	MAPK3	丝裂原活化蛋白激酶 3	53
6	HSP90AA1	热休克蛋白 HSP90- α	53
7	ESR1	乙烯响应性转录因子	51
8	HIF1A	缺氧诱导因子 1- α	51
9	HRAS	GTP 结合蛋白	49
10	STAT3	信号转导与转录激活因子 3	48

2.4 枸杞子-菟丝子-当归治疗RP的GO与KEGG富集 本研究基于生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cell component, CC)和分子功能(molecular function, MF)3个维度,对106个交集靶蛋白进行GO分析。选取3个维度中q-value最小的前10条进行制图。见图4。

其生物学过程包括细胞外信号调节激酶1

(extracellular signal-regulated kinase 1, ERK1)和ERK2级联的正向调节,信号转导、蛋白质自磷酸化、神经元凋亡过程的负调节,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联的正向调节;细胞成分包括大分子复合物、质膜、细胞质、受体复合物;分子功能包括ATP结合、酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、RNA聚合酶II转录因子活性、配体激活的序列特异性DNA结合等。

本研究同时进行KEGG通路分析。结果显示,106个交叉靶蛋白富集于154条通路,选择了前20条通路以富集气泡图直观展示,见图5。纵坐标为该通路的名称,横坐标为Enrichment。结果表明,枸杞子-菟丝子-当归对RP发挥作用的通路具体包括缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor, HIF-1)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶(phosphoinositide 3-Kinase/protein Kinase B, PI3K/AKT)信号通路,还包括癌症途径、癌症中的蛋白多糖通路、化学致癌作用-受体激活等信号通路。提示枸杞子-菟丝子-当归可通过多通路对RP发挥作用。

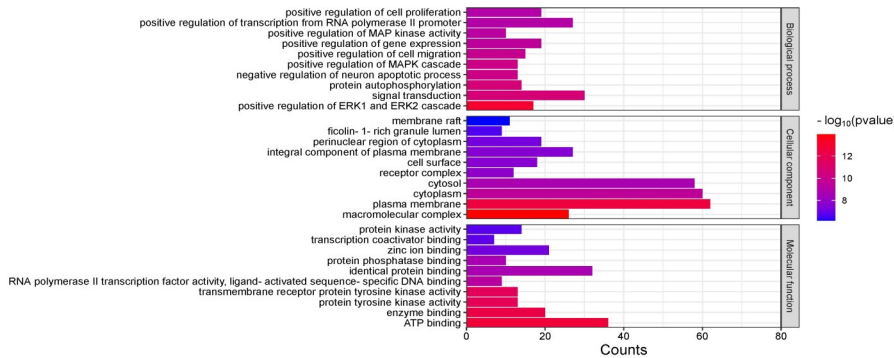


图4 枸杞子-菟丝子-当归和RP交集靶点的GO富集分析

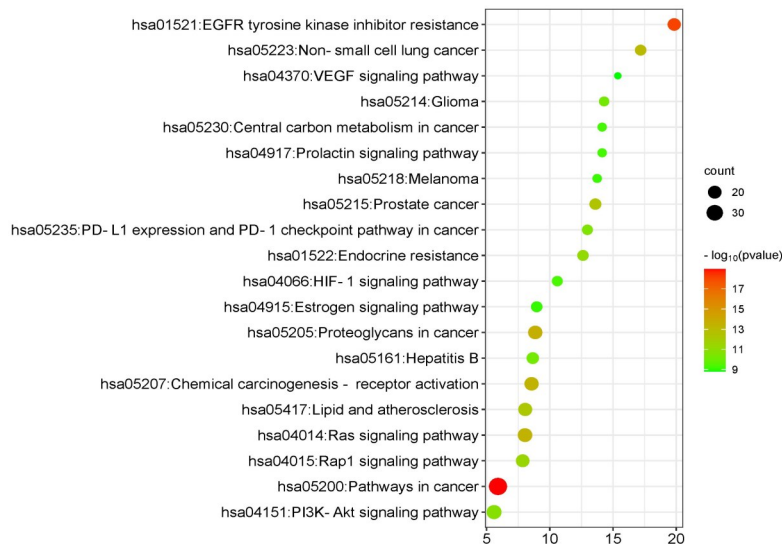


图5 枸杞子-菟丝子-当归和RP交集靶点的KEGG富集分析

2.5 分子对接结果 据报道,STAT3 也与 RP 密切相关^[4-5]。因此,本研究对 PPI 核心网络中程度值排名前 5 的靶点及 STAT3,与枸杞子-菟丝子-当归中的前 6 个关键成分进行分子对接。分子结合构象越稳定,所需结合能越低:结合能 ≤ -4.25 kcal/mol 表示结合活性较弱, ≤ -5.0 kcal/mol 表示结合活性良好, ≤ -7.0 kcal/mol 表示结合活性较强。运用 Auto Dock Vina 软件^[6],对蛋白激酶 B(threo-

nine kinase 1,AKT1)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase, SRC)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、MAPK3 及 STAT3,与其相应化合物进行分子对接,见表 3。随后,分别选取与 6 个靶点蛋白结合能最优的活性分子,绘制对接结果的 3D 对接示意图。见图 6。

表 3 枸杞子-菟丝子-当归关键有效成分与靶点蛋白分子对接所需结合能

条目	亚油酸乙酯	(+)-Hyoscyamine	莨菪碱	山柰酚	槲皮素	异鼠李素
AKT1	-6.4	-8.1	-8.6	-9.6	-9.6	-9.9
SRC	-5.3	-6.8	-7	-8.6	-8.8	-8.1
TNF	-7.6	-10.1	-9.8	-10.2	-9.9	-10
EGFR	-6.2	-8.1	-7.8	-8.6	-8.9	-9
MAPK3	-7.3	-7.3	-7.6	-8.6	-8.8	-8.1
STAT3	-4.4	-5.8	-5.8	-6.8	-6.7	-6.7

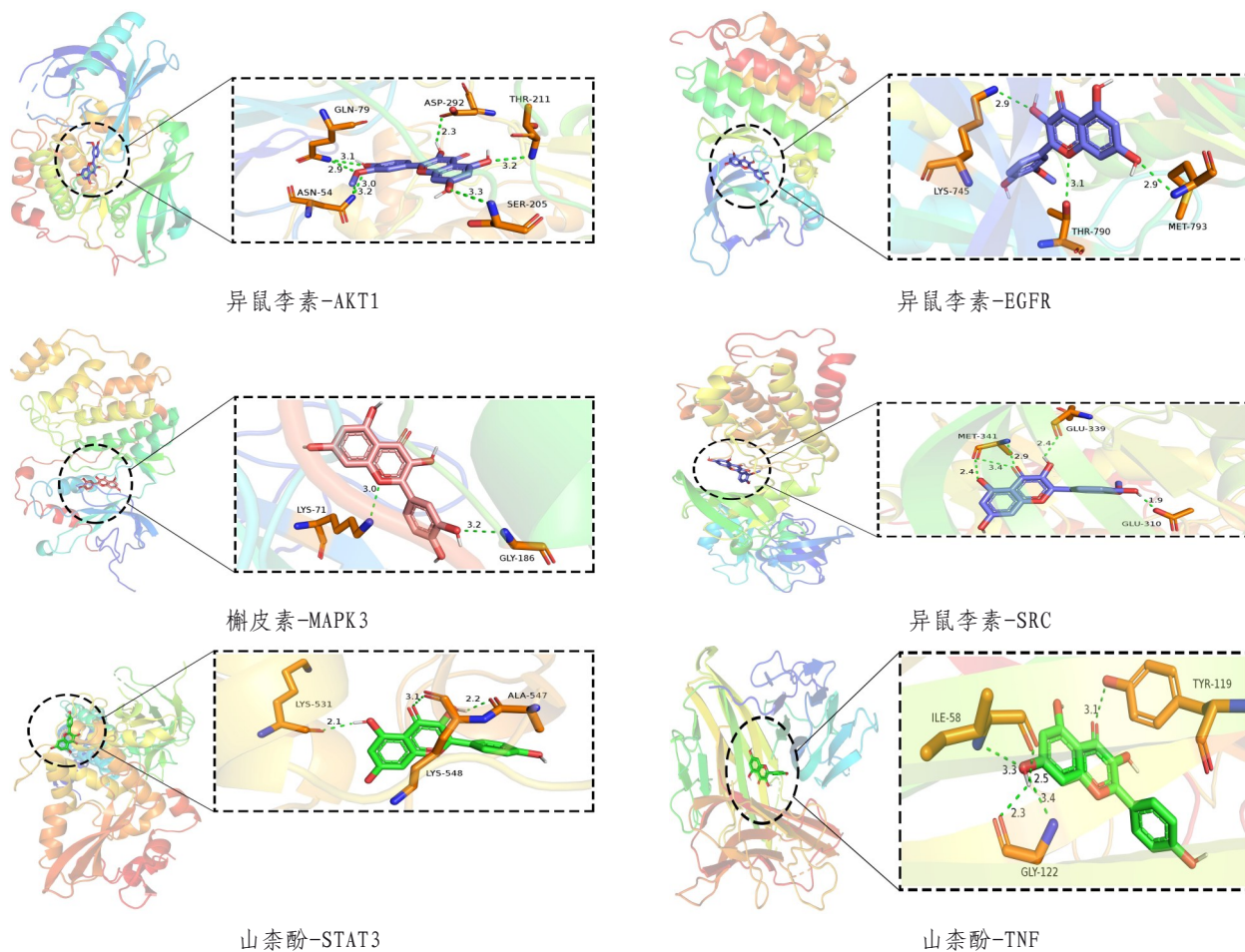


图 6 虚拟分子对接 3D 示意图

3 讨论

中医学中无“原发性视网膜色素变性”的病名,因其临床表现为“夜盲、视野缩窄”,与《诸病源候论·雀目候》中“昼而睛明,至暝则不见物”、《审视瑶函·高风障症》中“至晚不明,至晓复明也”、

《目经大成·阴风障》中“大道行不去,可知世界窄”的描述相吻合,故归于中医“高风内障”“高风雀目”范畴。中医认为,先天禀赋不足是其主要病因,根本病机为肾阳不足、肝肾亏虚、脾胃虚弱等导致精、气、血亏虚,目失濡养。病位主要在肝、

肾、脾三脏。治疗以补虚为原则:早期以益精补虚为主,久病则兼以补益心气、活血通脉,临床需根据辨证分型施治。

菟丝子、枸杞子分别为平补肾阳、肾阴之品,与有“补血圣药”之称的当归相配伍,共奏补益精血之功,在肝肾不足、精血亏虚证的治疗中具有重要意义,在RP的临床治疗中亦为高频用药。有研究报道,枸杞子中的枸杞多糖可延缓RP动物模型光感受器细胞的退化^[7];现有研究表明,枸杞子可能通过PI3K/AKT信号通路、神经营养因子信号通路调控神经细胞凋亡^[8]。

当前公认,感光细胞凋亡是人类RP及动物模型视网膜变性的共同病理机制^[9],但RP的发病机制尚不十分清楚。越来越多的证据表明,RP的病理过程可能涉及多个不同因素:因营养因子缺乏,RP中视杆细胞变性可导致视锥细胞代谢异常,伴随视锥细胞形态改变,进而引发视锥细胞功能障碍;此外,视网膜血管异常和炎症引发的氧化应激,也会导致视锥细胞死亡。进一步研究多种因素之间的相互作用,对于确定RP的最佳治疗方案具有重要意义^[10],而这与中药“多靶点、多通路、多机制”的治疗特点相契合。

本网络药理学研究结果表明,山柰酚、槲皮素、异鼠李素等可能是枸杞子-菟丝子-当归治疗RP的关键活性成分。研究显示,山柰酚对碘酸钠诱导的视网膜变性大鼠模型,具有保护视网膜组织病理改变、抑制视网膜细胞凋亡的作用,并能下调视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中VEGF蛋白的表达^[11]。在小鼠腹腔注射槲皮素,可减少视网膜光氧化损伤,对光诱导的光感受器细胞退化起到保护作用,且首次证实槲皮素通过激活转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)及其通路抑制光诱导的视网膜变性^[12]。使用槲皮素治疗,可通过保留光感受器功能、增强视网膜细胞抗氧化及抗凋亡能力有效对抗视网膜变性,同时能在基因表达水平调节视网膜的抗氧化应答,以不依赖突变的方式有效减缓光感受器变性^[13]。异鼠李素可保护人RPE细胞免受氧化应激诱导的细胞死亡,且该作用与PI3K/AKT信号通路的激活相关^[14]。

通过对活性成分-潜在作用靶点网络及潜在作用靶点PPI网络的分析发现,枸杞子-菟丝子-当归治疗RP的关键靶点在PPI网络中显示,AKT1、SRC、TNF、EGFR、MAPK3、STAT3等可能是治疗过程中的关键靶点,且这些靶点与感光细胞凋亡及炎症反应密切相关。AKT是细胞存活信号的通用介

导体,其介导的信号缺失可激活凋亡。研究显示,磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)对Akt存活通路的抑制,在rd小鼠模型的光感受器细胞死亡中发挥作用^[15];此外, SRC-p60可激活PI3K依赖性存活通路,由于激活的SRC激酶可抑制PTEN功能,进而导致PI3K/AKT信号通路改变^[15];另有报道表明,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)可通过激活SRC依赖性信号通路、升高抗凋亡因子及神经营养因子,保护大鼠光感受器免于死亡^[16]。TNF主要由活化的巨噬细胞产生,可介导增殖、存活、分化、凋亡等广泛的细胞活动,其中TNF- α 是神经变性疾病治疗中颇具吸引力的靶标^[17]。有报道指出,rd小鼠视网膜变性时小胶质细胞产生的TNF- β 增加,提示TNF- α 可能是RP中核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的靶基因和诱导基因^[18]。MAPK1/3参与多种炎症因子及应激信号的转导^[19],调节MAPK通路可能具有保护视网膜神经元的作用^[20];据报道,抑制MAPK/c-Jun-EGR1通路可减少遗传性视网膜变性rd1小鼠模型中的光感受器细胞死亡^[21]。集群蛋白处理可能通过激活Akt和STAT3抑制细胞死亡,进而通过抑制Bax干扰视杆光感受器的死亡机制^[5]。视锥细胞死亡可使氧浓度升高,减少HIF-1 α ,从而促进视锥细胞死亡。

GO功能分析结果显示,枸杞子-菟丝子-当归治疗RP主要涉及凋亡及信号传导等过程。KEGG通路富集分析结果显示,枸杞子-菟丝子-当归对RP的干预作用具体包括HIF-1、Ras和PI3K/AKT信号通路,还包括癌症途径、癌症中的蛋白多糖通路、化学致癌作用-受体激活等信号通路。有报道显示,PI3K/AKT通路可保护视锥光感受器存活^[22]。转录组学和蛋白质组学研究结果表明,细胞外基质受体相互作用异常可能通过PI3K/AKT通路导致USH2A突变的视网膜类器官凋亡^[23]。HIF-1 α 稳定化可能对RP早期阶段的感光细胞存活、胶质细胞活化及抗氧化反应具有暂时性神经保护作用^[24]。

综上所述,枸杞子-菟丝子-当归对RP的干预作用,可能与其通过山柰酚、槲皮素、异鼠李素等多种活性成分,作用于AKT1、SRC、TNF、EGFR、MAPK3、STAT3等多靶点,调控PI3K/AKT、HIF-1、VEGF及细胞凋亡等多条通路有关。本研究结果可为枸杞子-菟丝子-当归治疗RP提供参考,但相关结果仍需进一步的体内外实验加以验证。

参考文献

- [1] 中国眼科遗传联盟,中国眼遗传病诊疗小组,中国医师协会眼科医师分会遗传眼病学组. 视网膜色素变性治疗循证指南(2021年)[J]. 眼科, 2021, 30(4):249-258.
- [2] 李翔,蒋鹏飞,艾慧,等. 基于聚类分析和因子分析探讨中医治疗视网膜色素变性的用药规律[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(7):792-796.
- [3] 徐伟,胡雨涛,叶欣,等. 数据挖掘视角下原发性视网膜色素变性的中医用药规律分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(19):29-32.
- [4] LY A, MERL-PHAM J, PRILLER M, et al. Proteomic profiling suggests central role of STAT signaling during retinal degeneration in the rd10 mouse model[J]. J Proteome Res, 2016, 15(4):1350-1359.
- [5] VARGAS A, KIM H S, BARAL E, et al. Protective effect of clusterin on rod photoreceptor in rat model of retinitis pigmentosa[J]. PLoS One, 2017, 12(8):182389.
- [6] 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.
- [7] ZHU Y, ZHAO Q, GAO H, et al. Lycium barbarum polysaccharides attenuates N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor cell apoptosis in rats through regulation of poly(ADP-ribose) polymerase and caspase expression[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 191:125-134.
- [8] 欧晨,宋厚盼,杨毅敬,等. 基于网络药理学探讨枸杞子治疗视网膜色素变性的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(8):1192-1197.
- [9] 庄曾渊,张红. 庄曾渊实用中医眼科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016:302-303.
- [10] SONG D J, BAO X L, FAN B, et al. Mechanism of cone degeneration in retinitis pigmentosa[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(3):1037-1048.
- [11] DU W, AN Y, HE X, et al. Protection of kaempferol on oxidative stress-induced retinal pigment epithelial cell damage[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:1610751.
- [12] KOYAMA Y, KAIDZU S, KIM Y C, et al. Suppression of light-induced retinal degeneration by quercetin via the AP-1 pathway in rats[J]. Antioxidants(Basel), 2019, 8(4):79.
- [13] PIANO I, CORSI F, POLINI B, et al. Nutraceutical molecules slow down retinal degeneration, in Tvrm4 mice a model of retinitis pigmentosa, by genetic modulation of anti-oxidant pathway[J]. Front Neurosci, 2022, 16:868750.
- [14] WANG J, GONG H M, ZOU H H, et al. Isorhamnetin prevents H2O2-induced oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1):648-652.
- [15] JOMARY C, CULLEN J, JONES S E. Inactivation of the Akt survival pathway during photoreceptor apoptosis in the retinal degeneration mouse[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(4):1620-1629.
- [16] SCHALLENBERG M, CHARALAMBOUS P, THANOS S. GM-CSF protects rat photoreceptors from death by activating the SRC-dependent signalling and elevating anti-apoptotic factors and neurotrophins[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(5):699-712.
- [17] AL-GAYYAR M M, ELSHERBINY N M. Contribution of TNF- α to the development of retinal neurodegenerative disorders[J]. Eur Cytokine Netw, 2013, 24(1):27-36.
- [18] ZENG H Y, TSO M O M, LAI S, et al. Activation of nuclear factor- κ B during retinal degeneration in rd mice[J]. Mol Vis, 2008, 14:1075-1080.
- [19] 焦肖宁,刘治希,胥孜杭,等. 基于网络药理学和体外实验探讨驻景丸治疗老年性黄斑变性的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8):1164-1172.
- [20] LIU F, LIU X, ZHOU Y, et al. Wolfberry-derived Zeaxanthin dipalmitate delays retinal degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa through modulating STAT3, CCL2 and MAPK pathways[J]. J Neurochem, 2021, 158(5):1131-1150.
- [21] DONG Y, XU W, LI Y, et al. Inhibition of the MAPK/c-Jun-EGR1 pathway decreases photoreceptor cell death in the rd1 mouse model for inherited retinal degeneration[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23):14600.
- [22] BARBER A J, NAKAMURA M, WOLPERT E B, et al. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3[J]. J Biol Chem, 2001, 276(35):32814-32821.
- [23] SU T, LIANG L, ZHANG L, et al. Retinal organoids and microfluidic chip-based approaches to explore the retinitis pigmentosa with USH2A mutations[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10:939774.
- [24] OLIVARES-GONZÁLEZ L, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ DE LA CÁMARA C, HERVÁS D, et al. HIF-1 α stabilization reduces retinal degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. FASEB J, 2018, 32(5):2438-2451.

收稿日期:2025-08-12

*基金项目:中国中医科学院眼科医院高水平中医医院课题(GSP3-09, GSP5-32)。

作者简介:刘新宇(1999—),男,在读博士研究生。研究方向:中医药防治眼病的基础研究。

△通讯作者:陈强(1982—),男,博士学位,研究员。研究方向:中医药防治眼病的基础研究。