·基础研究·

补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症作用机制的网络药理学研究

王柠,何育风,揭宇予,左高骈,张龙,易树坚

(广西中医药大学第一附属医院,广西　南宁　530023)

摘　要　目的:采用网络药理学方法探讨补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation,LDH)的作用机制。**方法:**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,TCMSP)和文献筛选补阳还五汤的活性成分和靶点。利用在线人类孟德尔遗传(online Mendelian inheritance in man,OMIM)数据库、GeneCards 数据库、Disgenet 数据库检索 LDH 的靶点,通过与补阳还五汤的靶点取交集,获取补阳还五汤治疗 LDH 的靶点。利用 Cytoscape3.8.0 软件构建补阳还五汤治疗 LDH 的"活性成分-靶点"网络及靶点蛋白互作网络,筛选补阳还五汤治疗 LDH 的主要活性成分和关键靶点,并进行分子对接。同时利用 R 软件进行靶点基因 GO 分析和 KEGG 分析。**结果:**从 TCMSP 和文献中共筛选到补阳还五汤的活性成分 47 个、靶点 265 个。从 OMIM 数据库、GeneCard 数据库、Disgenet 数据库共检索到 LDH 的靶点 392 个。将补阳还五汤靶点和 LDH 靶点取交集后得到补阳还五汤治疗 LDH 的靶点 46 个。补阳还五汤治疗 LDH 的"活性成分-靶点"网络和靶点蛋白互作网络显示,槲皮素、木犀草素、山柰酚及黄芩素为补阳还五汤治疗 LDH 的主要活性成分,JUN 原癌基因(JUN proto-oncogene,JUN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT serine/threonine kinase 1,AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1,MAPK1)、肿瘤蛋白 P53(tumor protein P53,TP53)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9,MMP9)为补阳还五汤治疗 LDH 的关键靶点。补阳还五汤治疗 LDH 的靶点基因 GO 分析和 KEGG 分析结果显示,补阳还五汤治疗 LDH 的分子生物学机制主要涉及晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product,AGE)-晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end product receptor,RAGE)信号通路、白细胞介素 17(interleukin 17,IL-17)信号通路、TNF 信号通路,参与对营养水平、氧化应激、脂多糖以及细菌起源分子的反应等生物过程。分子对接结果显示,4 个主要活性成分(槲皮素、木犀草素、山柰酚、黄芩素)与 6 个关键靶点(JUN、TNF、AKT1、MAPK1、TP53、MMP9)均具有良好的结合能力。**结论:**补阳还五汤可能是通过调控 AGE-RAGE、IL-17 及 TNF 等信号通路,减轻机体氧化应激反应、抑制炎症因子表达,发挥对 LDH 的治疗作用;槲皮素、木犀草素、山柰酚及黄芩素可能是补阳还五汤治疗 LDH 的主要活性成分,JUN、TNF、AKT1、MAPK1、MMP9、TP53 是对应的关键靶点。

关键词　椎间盘移位;腰椎;补阳还五汤;网络药理学;药物作用机制

Mechanism of action of Buyang Huanwu Tang(补阳还五汤)for treatment of lumbar disc herniation:a network pharmacology study

WANG Ning,HE Yufeng,JIE Yuyu,ZUO Gaopian,ZHANG Long,YI Shujian

The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530023,Guangxi,China

ABSTRACT　Objective: To explore the mechanism of action of Buyang Huanwu Tang(补阳还五汤,BYHWT)in treatment of lumbar disc herniation(LDH)by using network pharmacology approach. **Methods:**The active ingredients and action targets of BYHWT were screened by retrieving traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform(TCMSP)and articles. The action targets of LDH were searched out from online Mendelian inheritance in man(OMIM)database,GeneCards database and Disgenet database. The targets of BYHWT for treatment of LDH were obtained through overlapping the targets of LDH with BYHWT. The active ingredient-target network and protein-protein interaction(PPI)network of BYHWT for treatment of LDH were built by using Cytoscape3.8.0 software for screening the main active ingredients and key targets of BYHWT for treatment of LDH,and the molecular docking was conducted. The GO function and KEGG pathway enrichment analysis were performed on key target genes respectively by using R software to dig biological functions and pathways of the key targets. **Results:**Forty-seven active ingredients and 265 targets of BYHWT were screened out from TCMSP and

基金项目:国家自然科学基金项目(82160943)

通讯作者:何育风　E-mail:510246833@qq.com

articles, and 392 targets of LDH were obtained from OMIM database, GeneCards database and Disgenet database. Forty - six targets of BYHWT for treatment of LDH were obtained through overlapping the targets of BYHWT with LDH. The active ingredient - target network diagram and PPI network diagram of BYHWT for treatment of LDH illustrated that quercetin, luteolin, kaempferol and baicalein were the main active ingredients of BYHWT for treatment of LDH, and JUN proto - oncogene (JUN), tumor necrosis factor (TNF), AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1), mitogen - activated protein kinase 1 (MAPK1), tumor protein P53 (TP53) and matrix metalloproteinase 9 (MMP9) were the key targets of BYHWT for treatment of LDH. The results of KEGG signaling pathway enrichment analysis suggested that the molecular biological mechanism of BYHWT for treatment of LDH mainly related to advanced glycation end product (AGE) - advanced glycation end product receptor (RAGE) signaling pathway, interleukin 17 (IL - 17) signaling pathway and TNF signaling pathway. The results of GO function enrichment analysis indicated that the biological processes of BYHWT for treatment of LDH were mainly involved in the responses to nutrient level, oxidative stress, lipopolysaccharides and bacteria - derived molecules. The results of molecular docking showed that all of the 4 main active ingredients (quercetin, luteolin, kaempferol and baicalein) could bind well to the 6 key targets (JUN, TNF, AKT1, MAPK1, TP53 and MMP9). **Conclusion**: BYHWT may reduce oxidative stress response and inhibit the expression of inflammatory factors through regulating AGE - RAGE, IL - 17 and TNF signaling pathways for treatment of LDH. Quercetin, luteolin, kaempferol and baicalein may be the main active ingredients and JUN, TNF, AKT1, MAPK1, MMP9 and TP53 are the corresponding key targets of BYHWT in treatment of LDH.

Keywords　intervertebral disc displacement; lumbar vertebrae; Buyang Huanwu Tang; network pharmacology; mechanism of drug action

腰椎间盘突出症（lumbar disc herniation, LDH）是导致腰腿痛的常见原因之一[1-2]，属中医学“腰痛”“痹证”范畴。以往的研究证实，补阳还五汤对于 LDH 具有较为理想的治疗效果[3]，但具体作用机制尚不明确。为此，本研究采用网络药理学方法探讨了补阳还五汤治疗 LDH 的作用机制，现总结报告如下。

1　材料与方法

1.1　补阳还五汤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, TCMSP）检索并筛选补阳还五汤组成药物“黄芪”“当归”“赤芍”“川芎”“红花”“桃仁”的活性成分（筛选条件：口服生物利用度≥30%，类药性指数≥0.18），然后在 TCMSP 中查询活性成分对应的靶点。在文献中查询补阳还五汤组成药物“地龙”的活性成分，在 PubChem 中检索后按照类药五原则[4]进行筛选；下载选定的“地龙”活性成分的 3D 结构式，导入 Swiss target prediction 数据库，获取对应的 UniProtID，并通过 UniProt 数据库转换为基因名，从而得到对应的靶点。

1.2　补阳还五汤治疗 LDH 靶点预测　利用在线人类孟德尔遗传（online Mendelian inheritance in man, OMIM）数据库、GeneCards 数据库、Disgenet 数据库检索 LDH 的靶点，关键词为“lumbar disc herniation”。去除重复值，得到 LDH 的靶点并导出检索结果。利用 R3.6.3 软件将检索到的补阳还五汤靶点和 LDH 靶点取交集，得到补阳还五汤治疗 LDH 的靶点。

1.3　补阳还五汤治疗 LDH 主要活性成分筛选　分别整理补阳还五汤组成药物活性成分与靶点的相互作用关系，应用 Cytoscape3.8.0 软件构建补阳还五汤治疗 LDH 的“活性成分 - 靶点”网络并进行分析。

1.4　补阳还五汤治疗 LDH 关键靶点筛选　利用 STRING 数据库分析补阳还五汤治疗 LDH 的靶点间的相互作用关系，设定“Organism”条件为“Homo sapiens”，然后利用 Cytoscape3.8.0 软件构建靶点蛋白互作网络，筛选补阳还五汤治疗 LDH 的关键靶点。

1.5　补阳还五汤治疗 LDH 靶点基因功能及信号通路分析　利用 R3.6.3 软件对 1.2 中得到的补阳还五汤治疗 LDH 的靶点基因进行 GO 分析和 KEGG 分析（筛选条件均为 $P<0.05$），挖掘靶点的生物学功能和通路信息。

1.6　补阳还五汤治疗 LDH 主要活性成分与关键靶点分子对接　从 TCMSP 和 PubChem 数据库下载主要活性成分的结构、从 PDB 数据库下载关键靶点的结构，通过 OpenBabel3.0 软件、Auto Dock1.5.6 软件进行加氢、去电荷等处理，借助 PyMOL 软件寻找活性口袋，最后采用 Vina 软件进行分子对接。

2　结　果

2.1　补阳还五汤活性成分筛选及靶点预测结果　共筛选到补阳还五汤的活性成分 114 个、靶点 1151 个，

去除重复后获得活性成分 47 个、靶点 265 个(表 1、表 2)。

表 1　补阳还五汤活性成分及靶点数量

序号	中药	活性成分/个	靶点/个
1	黄芪	19	339
2	当归	2	55
3	赤芍	29	135
4	地龙	9	94
5	川芎	10	36
6	红花	22	390
7	桃仁	23	102

2.2　补阳还五汤治疗 LDH 靶点预测结果　从 OMIM 数据库、GeneCard 数据库、Disgenet 数据库共检索到 LDH 的靶点 392 个。将补阳还五汤靶点和 LDH 靶点取交集后得到补阳还五汤治疗 LDH 的靶点 46 个。

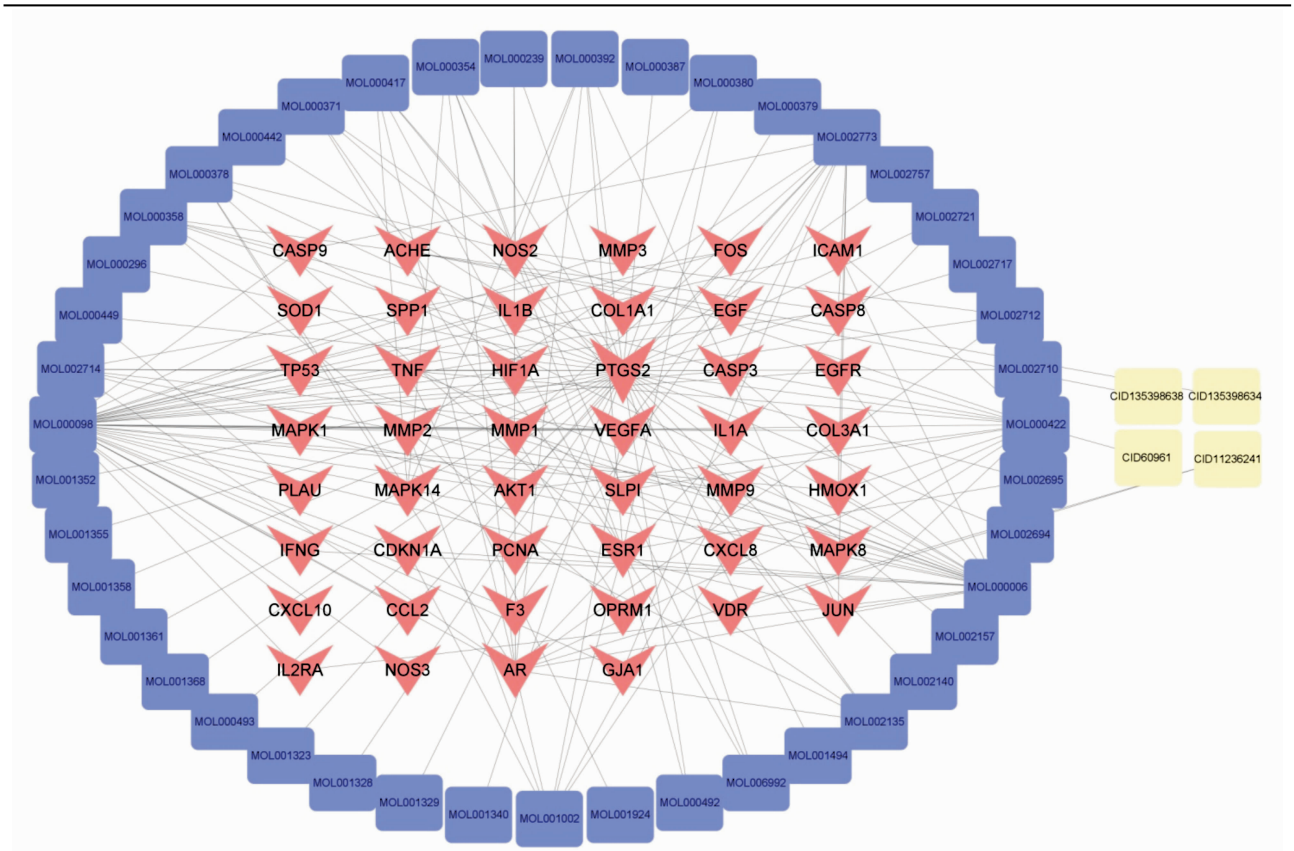
2.3　补阳还五汤治疗 LDH 主要活性成分筛选结果　补阳还五汤治疗 LDH 的“活性成分 - 靶点”网络(图 1)显示,补阳还五汤 7 种组成药物的 47 个活性成分通过调控 46 个靶点治疗 LDH,度值排名前 4 的活性成分,即主要活性成分为槲皮素(quercetin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)及黄芩素(baicalein)。

表 2　补阳还五汤活性成分筛选结果

序号	ID	活性成分		来源	口服生物利用度/%	类药性指数
		英文名称	中文名称			
1	MOL000006	luteolin	木犀草素	红花	36.16	0.25
2	MOL000422	kaempferol	山奈酚	红花	41.88	0.24
3	MOL002694	4 - [(E) - 4 - (3,5 - dimethoxy - 4 - oxo - 1 - cyclohexa - 2,5 - dienylidene) but - 2 - enylidene] - 2,6 - dimethoxycyclohexa - 2,5 - dien - 1 - one	4 - [(E) - 4 - (3,5 - 二甲氧基 - 4 - oxo - 1 - 环已醇 - 2,5 - 二烯烃) but - 烯醛] - 2,6 - 二甲氧基环已基 - 2,5 - dien - 1 - one	红花	48.47	0.36
4	MOL002695	lignan	木质素	红花	43.32	0.65
5	MOL002710	pyrethrin Ⅱ	除虫菊酯Ⅱ	红花	48.36	0.35
6	MOL002712	6 - Hydroxykaempferol	6 - 羟基茨菲醇	红花	62.13	0.27
7	MOL002717	qt_carthamone	qt_红花醌苷	红花	51.03	0.2
8	MOL002721	quercetagetin	六羟黄酮)	红花	45.01	0.31
9	MOL002757	7,8 - dimethyl - 1H - pyrimido[5,6 - g] quinoxaline - 2,4 - dione	7,8 - 二甲基 - 1H - 嘧啶[5,6 - g] 喹啉 - 2,4 - 二酮	红花	45.75	0.19
10	MOL002773	beta - carotene	β - 胡萝卜素	红花	37.18	0.58
11	MOL000239	jaranol	黄锆石	黄芪	50.83	0.29
12	MOL000354	isorhamnetin	异鼠李素	黄芪	49.6	0.31
13	MOL000371	3,9 - di - O - methylnissolin	3,9 - 二 - O - 甲基尼索琳	黄芪	53.74	0.48
14	MOL000378	7 - O - methylisomucronulatol	7 - O - 甲基异粘液醇	黄芪	74.69	0.3
15	MOL000379	9,10 - dimethoxypterocarpan - 3 - O - β - D - glucoside	9,10 - 二甲氧基庚烷 - 3 - O - β - D - 糖苷	黄芪	36.74	0.92
16	MOL000380	(6aR,11aR) - 9,10 - dimethoxy - 6a,11a - dihydro - 6H - benzofurano[3,2 - c] chromen - 3 - ol	(6aR,11aR)甲缩醛 - 6a,11a - 二氢 - 6H - 呋喃酚[3,2 - c] 苯并吡喃 - 3 - ol	黄芪	64.26	0.42
17	MOL000387	bifendate	联苯双酯	黄芪	31.10	0.67
18	MOL000392	formononetin	芒柄花黄素	黄芪	69.67	0.21
19	MOL000417	calycosin	石蒜素	黄芪	47.75	0.24
20	MOL000442	1,7 - Dihydroxy - 3,9 - dimethoxy pterocarpene	1,7 - 二羟基 - 3,9 - 二甲氧基紫檀素	黄芪	39.05	0.48
21	MOL000493	campesterol	坎特罗醇	桃仁	37.58	0.71
22	MOL001323	sitosterol alpha1	谷甾醇 α1 型	桃仁	43.28	0.78
23	MOL001328	2,3 - didehydro GA70	2,3 - 二脱氢 GA70	桃仁	63.29	0.5
24	MOL001329	2,3 - didehydro GA77	2,3 - 二脱氢 GA77	桃仁	88.08	0.53
25	MOL001340	GA120		桃仁	84.85	0.45
26	MOL001352	GA54		桃仁	64.21	0.53
27	MOL001355	GA63		桃仁	65.54	0.54

续表 2

序号	ID	活性成分		来源	口服生物利用度/%	类药性指数
		英文名称	中文名称			
28	MOL001358	gibberellin 7	赤霉素 7	桃仁	73.80	0.5
29	MOL001361	GA87		桃仁	68.85	0.57
30	MOL001368	3 – O – p – coumaroylquinic acid	3 – O – p – 香豆酰奎尼酸	桃仁	37.63	0.29
31	MOL000492	(+) – catechin	(+) – 儿茶素	赤芍	54.83	0.24
32	MOL001002	ellagic acid	鞣花酸	赤芍	43.06	0.43
33	MOL001924	paeoniflorin	芍药苷	赤芍	53.87	0.79
34	MOL006992	(2R,3R) – 4 – methoxyl – distylin	(2R,3R) – 4 – 甲氧基二苯乙烯	赤芍	59.98	0.3
35	MOL001494	mandenol	十八碳 – 6,9 – 二烯酸乙酯	川芎	42.00	0.19
36	MOL002135	myricanone	米瑞卡酮	川芎	40.60	0.51
37	MOL002140	perlolyrine	川芎哚	川芎	65.95	0.27
38	MOL002157	wallichilide	萘呋内酯	川芎	42.31	0.71
39	MOL000098	quercetin	槲皮素	红花、黄芪	46.43	0.28
40	MOL000296	hederagenin	常春藤苷元	桃仁、黄芪	36.91	0.75
41	MOL000358	beta – sitosterol	β – 谷甾醇	红花、当归、桃仁、赤芍	36.91	0.75
42	MOL000449	stigmasterol	麦芽糖醇	红花、当归、赤芍	43.83	0.76
43	MOL002714	baicalein	黄芩甙	红花、赤芍	33.52	0.21
44	CID11236241	dodecanoicacid	正十二烷酸	地龙		
45	CID135398634	adenine	鸟嘌呤	地龙		
46	CID135398638	hypoxanthine	次黄嘌呤	地龙		
47	CID60961	adenosine	腺苷	地龙		



注:紫色和黄色代表补阳还五汤活性成分,红色代表补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症靶点。

图 1　补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症“活性成分 – 靶点”网络

2.4　补阳还五汤治疗 LDH 关键靶点筛选结果　补阳还五汤治疗 LDH 的靶点蛋白互作网络（图 2）显示，度值排名前 6 的靶点，即补阳还五汤治疗 LDH 的关键靶点分别为 JUN 原癌基因（JUN proto - oncogene，JUN）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1（AKT serine/threonine kinase 1，AKT1）、丝裂原活化蛋白激酶 1（mitogen-activated protein kinase 1，MAPK1）、肿瘤蛋白 P53（tumor protein P53，TP53）、基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9，MMP9）。

2.5　补阳还五汤治疗 LDH 靶点基因功能及信号通路分析结果　GO 分析共得到 2013 个富集结果，其中生物过程 1946 个，主要涉及对营养水平的反应、对氧化应激的反应、对脂多糖的反应、对细菌起源分子的反应等生物过程进行调节；细胞组分 33 个，主要涉及膜筏、膜微区、膜区、含胶原的细胞外基质等细胞组分；分子功能 124 个，主要涉及细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、内肽酶活性等；生物过程、细胞组分、分子功能前 10 位的结果见图 3。KEGG 分析共得到 142 个富集结果，主要涉及晚期糖基化终末产物（advanced glycation end product，AGE）－晚期糖基化终末产物受体（advanced glycation end product receptor，RAGE）信号通路、白细胞介素 17（interleukin 17，IL－17）信号通路、TNF 信号通路等，前 30 位的结果见图 4。

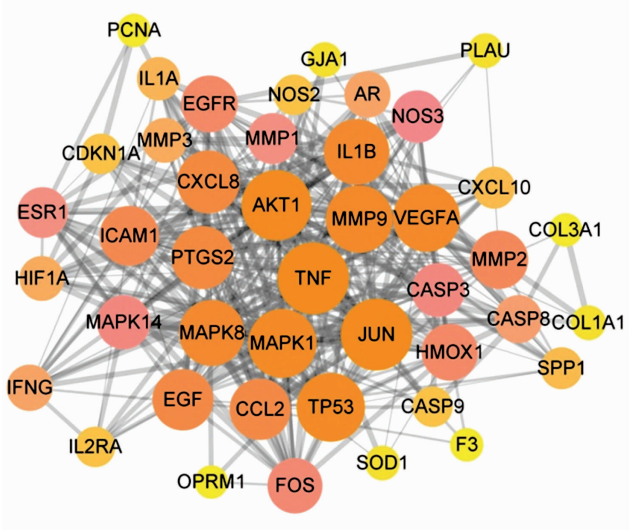


图 2　补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症靶点蛋白互作网络

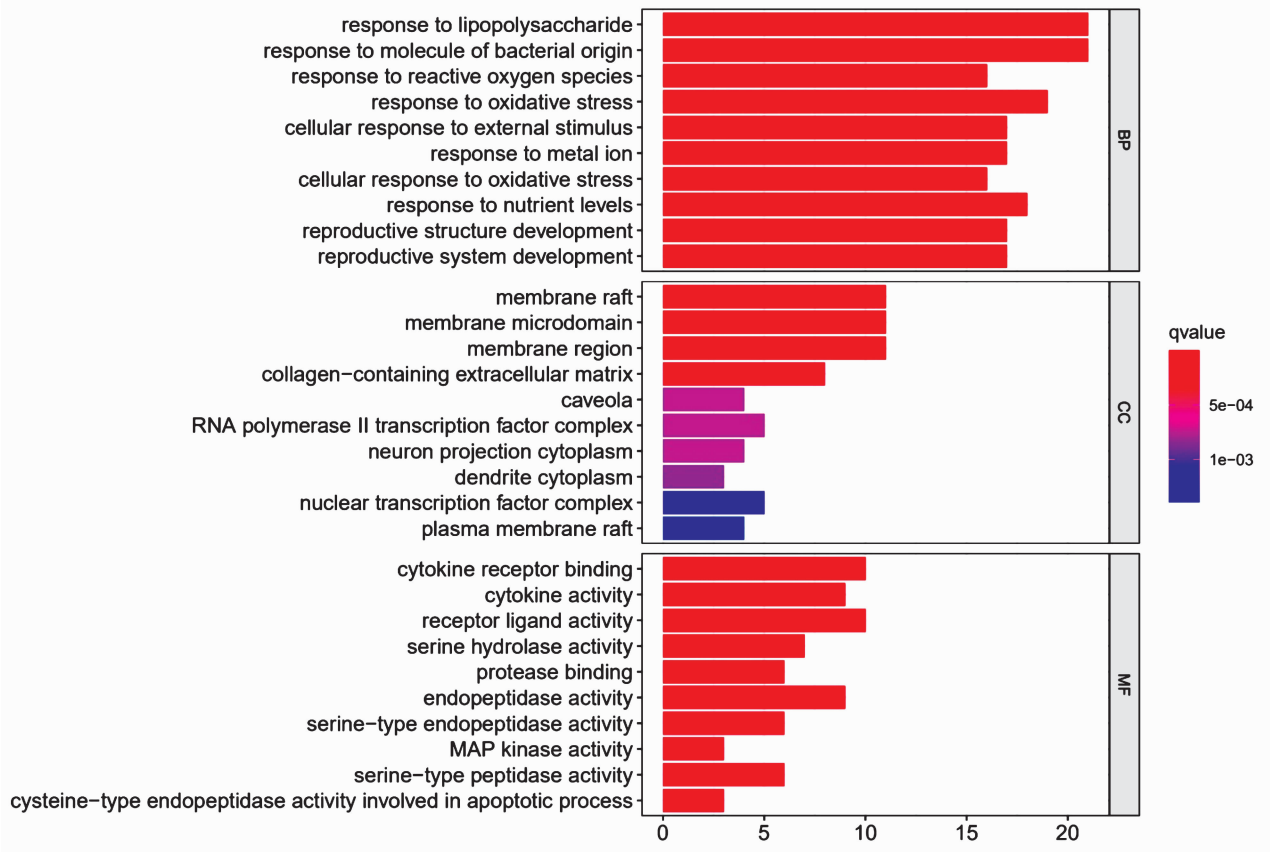


图 3　补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症靶点基因 GO 分析柱状图

2.6　补阳还五汤治疗 LDH 主要活性成分与关键靶点分子对接结果　分子对接结果显示,4 个主要活性成分(槲皮素、木犀草素、山柰酚、黄芩素)与 6 个关键靶点(JUN、TNF、AKT1、MAPK1、TP53、MMP9)均具有良好的结合能力,结合能均≤ -5.0 kJ · mol^{-1}(表 3、图 5)。

3　讨　论

补阳还五汤出自清代医家王清任所著的《医林改错》,方中黄芪大补脾胃之气,气旺血行,瘀去络通;当归活血养血,化瘀而不伤血;赤芍、川芎、桃仁、红花协同当归活血祛瘀、行气通络;地龙通经活络,力专善走,周行全身。全方标本兼顾,补气而不壅滞、活血而不伤正,诸药合用,共奏补气、活血、通络之功。

通过活性成分筛选和靶点预测,共获得补阳还五汤的活性成分 47 个、靶点 265 个;从多个数据库共获得 LDH 的靶点 392 个,通过与补阳还五汤靶点取交集后得到补阳还五汤治疗 LDH 的靶点 46 个。这提示补阳还五汤可能通过多成分、多靶点、多途径发挥治疗 LDH 的作用。构建的"活性成分 - 靶点"网络显示,槲皮素、木犀草素、山柰酚、黄芩素的度值较高,可能是补阳还五汤治疗 LDH 的主要活性成分。

免疫和炎症反应是引起 LDH 的重要机制之一[5]。槲皮素、木犀草素、山柰酚、黄芩素均为黄酮类化合物,具有较强的抗氧化、抗炎、抗病毒作用[6]。Rotelli 等[7]认为,槲皮素可阻断 5 - 羟色胺产生的急性炎症反应。木犀草素主要通过作用于核因子 - κB 途径中的原癌基因酪氨酸蛋白激酶、激活蛋白 AP - 1 途径中的 MAPK、信号转导以及转录激活因子途径中的细胞因子信号传导 3,来达到抗炎作用[8]。山柰酚可通过抑制脂肪形成、炎症、氧化应激、破骨细胞自噬

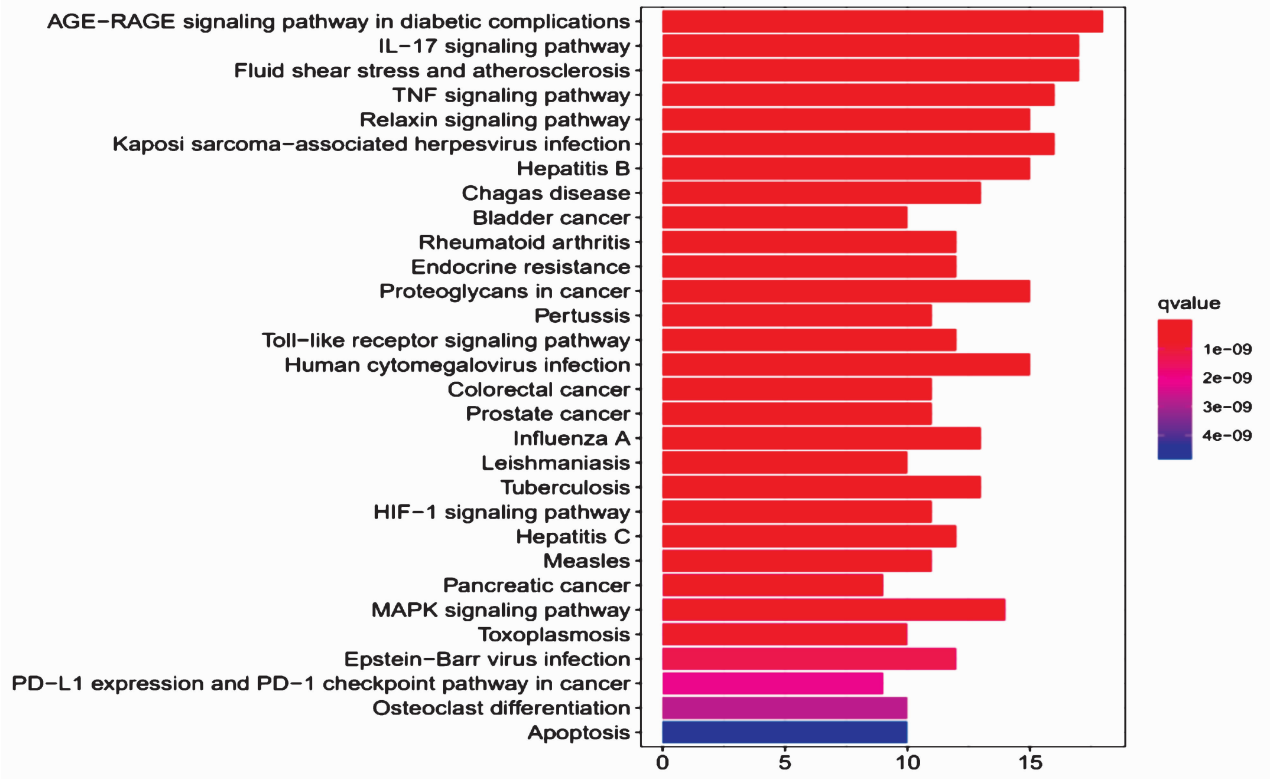


图 4　补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症靶点基因 KEGG 分析柱状图

表 3　补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症主要活性成分与关键靶点的结合能　　单位:kJ · mol^{-1}

活性成分	关键靶点					
	JUN 原癌基因	肿瘤坏死因子	AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1	丝裂原活化蛋白激酶 1	肿瘤蛋白 P53	基质金属蛋白酶 9
木犀草素	-25.90	-34.33	-33.91	-34.33	-33.91	-45.22
槲皮素	-26.38	-31.40	-32.66	-34.33	-33.08	-44.80
山柰酚	-26.80	-34.75	-31.82	-32.66	-33.49	-41.03
黄芩素	-26.80	-36.84	-33.08	-33.07	-32.66	-42.29

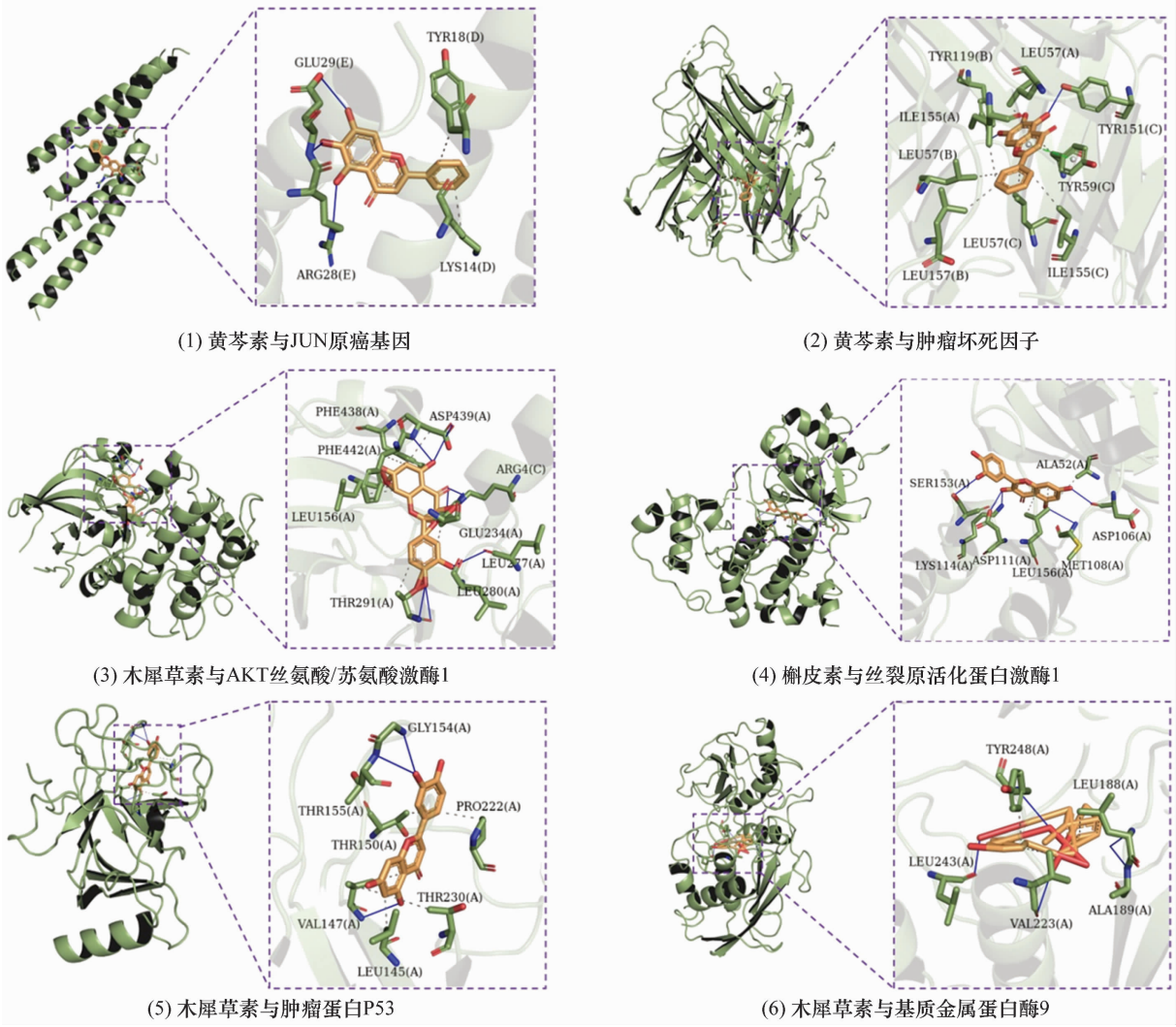


图 5　补阳还五汤治疗腰椎间盘突出症主要活性成分与关键靶点分子对接图

和成骨细胞凋亡,同时激活成骨细胞自噬来实现骨骼保护作用[9]。研究表明,黄芩素可通过减轻神经炎症反应、细胞凋亡和自噬发挥神经保护作用[10]。

靶点蛋白互作网络显示,JUN、TNF、AKT1、MAPK1、MMP9、TP53 可能是补阳还五汤治疗 LDH 的关键靶点。JUN 由多种蛋白复合体组成,参与细胞分化、增殖、凋亡等过程。TNF 是一种由巨噬细胞或单核细胞在急性炎症过程中产生的炎性细胞因子,负责细胞内一系列导致坏死或凋亡的信号事件。Johnson 等[11]认为,椎间盘退变主要表现为细胞和细胞外基质成分的变化,而细胞外基质成分的变化是椎间盘力学特性丧失,从而导致椎间盘退变的主要原因,而 MMP 是细胞基质降解酶中的主要酶类。在生理条件下,MMP 可水解衰老和受损的椎间盘组织,其过度活化会导致椎间盘的退化并引起疼痛[12]。Lu 等[13]的研究表明,TP53 和血管内皮生长因子基因协同表达在退化的椎间盘组织中,共同作用于新生血管,加速椎间盘组织退化。

补阳还五汤治疗 LDH 的靶点基因功能及信号通路富集分析结果显示,补阳还五汤治疗 LDH 的分子生物学机制主要涉及 AGE－RAGE 信号通路、IL－17 信号通路、TNF 信号通路,参与对营养水平、氧化应激、脂多糖以及细菌起源分子的反应等生物过程。AGE－RAGE 信号通路已被证实可通过激活 Nox－1 和减少 SOD－1 的表达来增强氧化应激反应[14]。另一项研究指出,RAGE 的激活会引起与衰老相关的轻度全身性炎症反应[15]。IL－17 家族通过相应的受体发出信号,激活包括核因子－κB、MAPK 和增强子结合蛋白在内的下游途径,诱导抗菌肽、细胞因子和趋化因子的表达,在急性和慢性炎症反应中都起着至关重要的作用[9]。Jiang 等[16]的研究表明,LDH 患者椎间盘组织中 IL－17 和 TNF 基因表达高于健康人群。TNF 是引起椎间盘退变的主要炎症物质之一,其作用机制主要是通过上调椎间盘细胞内 MMP 的活性,减

少蛋白聚糖、胶原等物质诱导的弹性蛋白,抑制细胞外基质合成,造成不可逆性破坏[11]。分子对接结果显示,补阳还五汤治疗 LDH 的主要活性成分槲皮素、木犀草素、山柰酚及黄芩素与关键靶点 JUN、TNF、AKT1、MAPK1、TP53、MMP9 均具有较强的结合力。

本研究的结果提示,补阳还五汤可能是通过调控 AGE－RAGE、IL－17 及 TNF 等信号通路,减轻机体氧化应激反应、抑制炎症因子表达,发挥对 LDH 的治疗作用;槲皮素、木犀草素、山柰酚及黄芩素可能是补阳还五汤治疗 LDH 的主要活性成分,JUN、TNF、AKT1、MAPK1、MMP9、TP53 是对应的关键靶点。

参考文献

[1] 田伟. 实用骨科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2016:636.

[2] 戚晴雪,刘华,甄朋超,等. 夏氏六步手法对血瘀气滞型腰椎间盘突出症患者下肢神经传导的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2020,28(4):24－28.

[3] 胡均毅. 补阳还伍汤加味治疗腰椎间盘突出症 120 例[J]. 中国中西医结合外科杂志,1996,2(5):60－61.

[4] LIPINSKI C A. Rule of five in 2015 and beyond:target and ligand structural limitations,ligand chemistry structure and drug discovery project decisions[J]. Adv Drug Deliv Rev,2016,101:34－41.

[5] BENZAKOUR T,IGOUMENOU V,MAVROGENIS A F,et al. Current concepts for lumbar disc herniation[J]. Int Orthop,2019,43(4):841－851.

[6] 赵雪巍,刘培玉,刘丹,等. 黄酮类化合物的构效关系研究进展[J]. 中草药,2015,46(21):3264－3271.

[7] ROTELLI A E,AGUILAR C F,PELZER L E. Structural basis of the anti－inflammatory activity of quercetin:inhibition of the 5－hydroxytryptamine type 2 receptor[J]. Eur Biophys J,2009,38(7):865－871.

[8] AZIZ N,KIM M Y,CHO J Y. Anti-inflammatory effects of luteolin:a review of in vitro,in vivo,and in silico studies[J]. J Ethnopharmacol,2018,225:342－358.

[9] WONG S K,CHIN K Y,IMA－NIRWANA S. The osteoprotective effects of kaempferol:the evidence from in vivo and in vitro studies[J]. Drug Des Devel Ther,2019,13:3497－3514.

[10] YANG S,WANG H,YANG Y,et al. Baicalein administered in the subacute phase ameliorates ischemia－reperfusion－induced brain injury by reducing neuroinflammation and neuronal damage[J]. Biomed Pharmacother,2019,117:109.

[11] JOHNSON Z I,SCHOEPFLIN Z R,CHOI H,et al. Disc in flames:roles of TNF－α and IL－1β in intervertebral disc degeneration[J]. Eur Cell Mater,2015,30:104－116.

[12] LE MAITRE C L,POCKERT A,BUTTLE D J,et al. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration[J]. Biochem Soc Trans,2007,35(Pt 4):652－655.

[13] LU X Y,DING X H,ZHONG L J,et al. Expression and significance of VEGF and p53 in degenerate intervertebral disc tissue[J]. Asian Pac J Trop Med,2013,6(1):79－81.

[14] KAY A M,SIMPSON C L,STEWART J A Jr. The role of AGE/RAGE signaling in diabetes－mediated vascular calcification[J/OL]. J Diabetes Res,2016[2021－12－01]https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980539.

[15] DUBOIS C,FRADIN C,BOULANGER É. Axe AGE－RAGE:conséquences physiopathologiques et inflammaging[J]. Médecine des Maladies Métaboliques,2019,13(7):595－601.

[16] JIANG H,DENG Y,WANG T,et al. Interleukin－23 may contribute to the pathogenesis of lumbar disc herniation through the IL－23/IL－17 pathway[J]. J Orthop Surg Res,2016,11:12.

（收稿日期:2021-12-29　本文编辑:李晓乐）