

- [19] Islam M T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(1): 73-82.
- [20] 方青, 詹小萍, 莫剑翎, 等. 黄连解毒汤对AD大鼠的治疗作用及对细胞因子含量的影响[J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(6): 575-578.
- [21] 陈国华, 梅瑰, 邱昕, 等. 黄连解毒汤对APP/PS1双转基因AD小鼠脑组织IL-6I、L-1 $\beta$ 水平及SP、NFTs数量的干预作用[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2011, 18(5): 352-356.
- [22] 柴山周乃, 杜武勋, 朱明丹, 等. 日本老年期认知症常用汉方制剂的研究[J]. *湖南中医杂志*, 2010, 26(1): 104-106.
- [23] 付晓春, 徐哲, 何影, 等. 黄连解毒汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注后的保护作用及其对Caspase-3蛋白表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(14): 1598-1599.
- [24] 龙建飞, 张弛, 张秋霞, 等. 黄连解毒汤有效部位对脑缺血大鼠半暗带神经元NeuN、Caspase-3、PARP表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(2): 90-93, 98, 插页1.
- [25] 黄秀芳, 陶彦谷, 张茹兰, 等. 黄连解毒汤对SAM-P/8小鼠行为学作用及机制初探[J]. *中成药*, 2017, 39(12): 2585-2588.

## 左金丸活性成分-靶点-多维作用机制

李跃文, 刘志强, 易增兴, 秦后响, 王博龙\*  
(宜春学院化学与生物工程学院, 江西宜春 336000)

**摘要:** 目的 分析左金丸活性成分-靶点-多维作用机制。方法 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库获取左金丸活性成分及对应靶点, TTD数据库预测分析左金丸潜在治疗疾病, Cytoscape软件分别构建活性成分-靶点、靶点-疾病网络, STRING平台构建靶蛋白互作网络, BINGO和MCODE插件对靶基因进行GO生物过程富集和聚类分析, 生物学信息注释数据库(DAVID)对靶点进行KEGG信号通路分析。结果 左金丸中13种活性成分作用于49个潜在靶点, 涉及炎症反应调节、突触传递、细胞分化、凋亡等19个生物子簇; KEGG富集得到消化液分泌、癌症、内分泌、神经递质、炎症、信号转导、心血管7大类22条信号通路, 在消化、神经、心血管系统疾病以及炎症、癌症等方面具有治疗价值。结论 本研究揭示了左金丸活性成分-靶点-多维作用机制, 可为其临床治疗价值拓展提供新的线索。

**关键词:** 左金丸; 活性成分; 靶点; 多维作用机制; 网络药理学

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)05-1022-10

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.05.013

## Active ingredients-targets-multidimensional action mechanisms of Zuojin Pills

LI Yue-wen, LIU Zhi-qiang, YI Zeng-xing, QIN Hou-xiang, WANG Bo-long\*

(School of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Yichun 336000, China)

**KEY WORDS:** Zuojin Pills; active ingredients; targets; multidimensional action mechanisms; network pharmacology

左金丸始载于元代著名医家朱震亨所撰《丹溪心法》, 由黄连、吴茱萸用量按6:1比例组成, 以水丸或汤剂入药, 具有清肝泻火、降逆和胃、开郁散结等功效, 临床大多用于胃炎、食道炎、胃溃疡等属肝火犯胃者。现代药理研究<sup>[1-4]</sup>发现, 左金丸中黄连、小檗碱可显著诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制

肿瘤细胞的信号转导; 小檗碱起到质子泵抑制剂, 即H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶抑制剂的作用, 从而抑制胃酸分泌; 小檗碱、吴茱萸次碱直接拮抗胆碱受体或抑制胆碱酯酶的活性, 具有抑制小鼠胃肠道蠕动的的作用, 还可抑制炎症细胞因子的产生和分泌, 从而发挥抗炎作用, 故该制剂临床应用也扩展到肿瘤、炎

收稿日期: 2018-04-26

作者简介: 李跃文(1993—), 男, 硕士生, 从事临床药学研究。Tel: 17879551765, E-mail: 1297513234@qq.com

\*通信作者: 王博龙(1977—), 男, 博士, 副教授, 主治医师, 硕士生导师, 从事药物临床前研究、临床有效性及安全性评价。Tel: 13607059805, E-mail: wblong77@126.com

症等疾病的治疗<sup>[5]</sup>。然而，左金丸主要药效成分、靶标、通路，以及治疗不同疾病的分子机制迄今仍不清楚。

网络药理学是以系统生物学、多向药理学为理论基础，通过构建药物-靶点-疾病之间的复杂网络来探讨药物作用机制，其研究方法的整体性、系统性非常适合于研究多组分、多靶点的中药及其复方，为挖掘中药药效物质及其作用机制，阐述复方配伍规律及一方多效提供了新的途径与方法<sup>[6-8]</sup>，已成为中药及其复方研究中的热点<sup>[9]</sup>。本研究借助网络药理学方法，探索左金丸主要药效物质基础与靶标、疾病的相互作用关系，以期系统、全面地阐述其机制。

### 1 资料与方法

1.1 中药活性成分收集与筛选 通过中药系统药理学分析平台 TCMSp 数据库收集左金丸中黄连、吴茱萸的主要化学成分，以 OB>30%、DL>0.18 作为其活性成分筛选条件。其中，口服生物利用度 (OB) 指的是药物有效成分或活性基被吸收到达体循环并被吸收的速度与程度，类药性 (DL) 指的是药物包含一些特定功能基因或具有与大多药物相同或相似的物理特征，两者为中药成分吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 的关键参数。同时结合文献最终确定左金丸活性成分。

1.2 左金丸活性成分-靶点网络构建及靶点-疾病网络构建 TCMSp 数据库提供了潜在活性分子的靶点 (包括 Drugbank 数据库中 6 511 个药物分子、3 987 个与已知化合物相互作用的蛋白质)，通过该数据库提取活性成分的作用靶蛋白，UniProt、GeneCards 数据库筛选出物种为“人”的对应靶基因，从而获得其活性成分的对应靶基因。然后，运用 Cytoscape 软件将 TCMSp 数据库筛选出的左金丸

活性成分与其潜在靶点构建“左金丸活性成分-靶点”网络图，“Network Analyzer”插件分析该网络图的拓扑属性，依据其“节点度值分布、介数中心性”2 个重要网络拓扑参数来筛选左金丸主要活性成分。

1.3 左金丸靶点-疾病网络构建 通过 TTD 数据库找寻左金丸靶点潜在治疗疾病，Cytoscape 软件构建左金丸靶点-疾病网络图。

1.4 蛋白互作 (PPI) 网络构建 将左金丸靶蛋白导入 STRING 数据库，将蛋白种类设置为“Homo sapiens”后进行操作，最低相互作用阈值设为中等“medium confidence”，其余参数均保持默认，构建左金丸靶蛋白之间的相互作用网络 (PPI network)，结果保存成 TSV 格式并导入 Cytoscape，再利用“Network Analysis”功能进行网络的拓扑属性分析，将度值、介数均排序在前 20 的靶蛋白建立交集，筛选左金丸关键靶蛋白。

1.5 GO 生物过程与 KEGG 通路富集 利用 Cytoscape 软件中的“BiNGO”插件对左金丸靶基因进行 GO 生物过程富集，并应用“MCODE”插件对所有具有统计学意义 ( $P$ -value<0.05) 的 GO 生物过程进行聚类分析，并对各子簇进行注释；利用 DAVID6.8 平台对左金丸进行 KEGG 通路富集，设定阈值  $P$ -value<0.05，研究相关靶点参与的主要信号通路。

### 2 结果

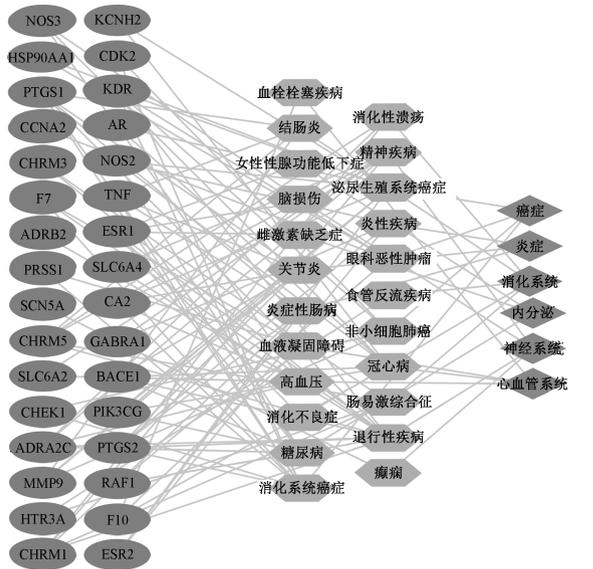
2.1 活性成分筛选 依据 DL>0.18、OB>30% 的原则，在 TCMSp 数据库中筛选出 11 种活性成分，另外黄连中药根碱、非洲防己碱 OB 值虽然相对较低，但文献 [5, 10-11] 报道两者也是该药材活性物质，最终筛选出 13 种，见表 1。

表 1 左金丸中活性成分

Tab. 1 Active ingredients in Zuojin Pills

来源	TCMSp 编号	活性成分	英文名	口服生物利用度	类药性
黄连	MOL001458	黄连碱	coptisine	30.67	0.86
	MOL000785	巴马汀	palmatine	64.60	0.65
	MOL002897	表小檗碱	epiberberine	43.09	0.78
	MOL002894	小檗红碱	berberubine	35.74	0.73
	MOL002668	甲基黄连碱	worenine	45.83	0.87
	MOL000789	药根碱	jatrorrhizine	19.65	0.59
	MOL001457	非洲防己碱	columbamine	26.94	0.59
吴茱萸	MOL003958	吴茱萸碱	evodiamine	86.02	0.64
	MOL002662	吴茱萸次碱	rutaecarpine	40.30	0.60
	MOL003963	羟基吴茱萸碱	hydroxyevodiamine	72.11	0.71
	MOL003956	二氢吴茱萸次碱	dihydrorutaecarpine	42.27	0.60
	MOL003974	吴茱萸新碱	evocarpine	48.66	0.36
共有	MOL001454	小檗碱	berberine	36.86	0.78





注：左边节点为左金丸具有疾病治疗作用的32个靶点，中间23个节点为左金丸靶点潜在治疗疾病，右边6个节点为疾病的系统归属，103条边为左金丸靶点-疾病之间的相互关系

图4 左金丸靶点-疾病网络

Fig. 4 Targets-diseases network of Zuojin Pills

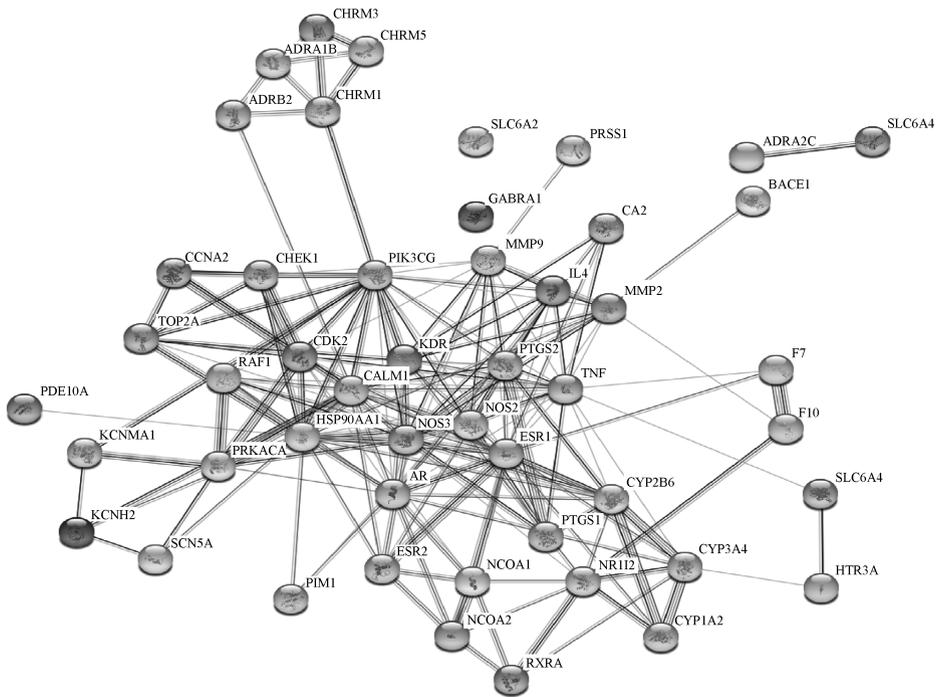
表2 活性成分拓扑参数

Tab. 2 Topological parameters for active ingredients

序号	活性成分	度值	介数
1	吴茱萸次碱	18	0.26
2	药根碱	20	0.15
3	吴茱萸碱	22	0.18
4	非洲防己碱	21	0.13
5	小檗碱	17	0.04
6	巴马汀	19	0.09

度值高、介数大者有15个，见表3，可知它们是PPI网络中的关键节点，即为左金丸发挥药理作用的关键靶点。

2.5 GO生物过程富集 应用“BiNGO”插件对49个靶点进行GO生物过程富集，最终得到 $P < 0.05$ 的GO条目1092个，再通过“MCODE”插件进行聚类分析，结果见表4，共发现炎症反应调节、一氧化氮生物合成与代谢、突触传递、细胞周期与分化、前列腺素合成与代谢等19个主要子簇。



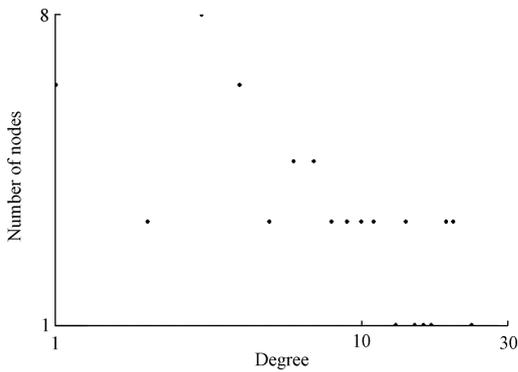
注：线条粗细代表作用力强弱

图5 靶蛋白PPI网络

Fig. 5 PPI network of target proteins

2.6 KEGG信号通路分析 将左金丸49个靶基因在KEGG信号通路富集，以 $P < 0.05$ 为标准筛选，得到22条主要信号通路，包括3条消化液分泌相关通路，消化液分泌、胃酸分泌、胰腺分泌；5条癌症相关通路，癌症通路、小细胞肺癌、非小细胞

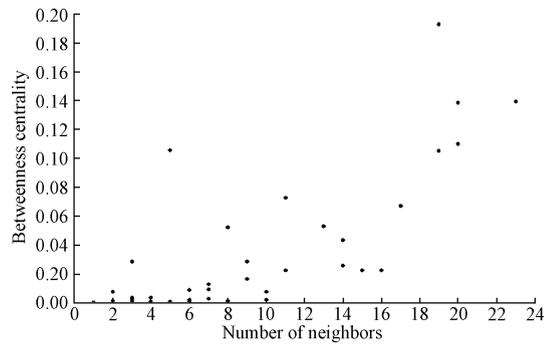
肺癌、前列腺癌、膀胱癌；2条内分泌通路，雌激素信号通路、甲状腺激素信号通路；3条神经递质相关通路，5-羟色胺能神经突触、神经活性配体受体相互作用信号通路、胆碱能突触；1条炎症通路，肿瘤坏死因子信号通路；4条信号转导通路，



注：横坐标为度值，纵坐标为节点个数，黑点表示处于某个度值的节点数

图 6 度值分布 ( II )

Fig. 6 Degree value distribution ( II )



注：横坐标为节点邻居数，纵坐标为介数，黑点表示处于某个节点邻居数的介数

图 7 介数中心性分布 ( II )

Fig. 7 Betweenness centrality distribution ( II )

PI3K-Akt 信号通路、cAMP 信号通路、钙信号通路、T 细胞受体信号通路；4 条心血管通路：心肌

细胞肾上腺素能信号、血管平滑肌收缩、血管内皮生长因子信号通路、血小板激活。见表 5、图 8。

表 3 关键靶点与拓扑参数

Tab. 3 Key targets and topological parameters

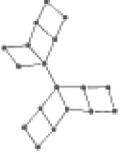
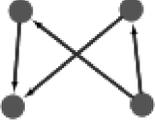
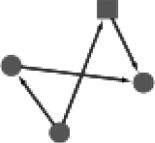
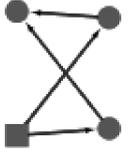
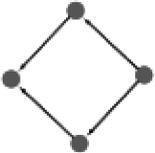
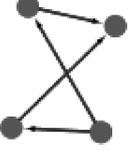
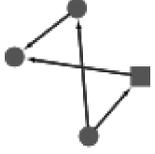
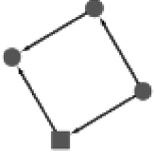
靶点	名称	基因	度值	介数
estrogen receptor	雌激素受体	ESR1	23	0.14
calmodulin	人钙调蛋白 1	CALM1	20	0.14
tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子	TNF	20	0.11
phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit, gamma isoform	磷脂酰肌醇激酶 3	PIK3CG	19	0.19
heat shock protein HSP 90	人热休克蛋白 90	HSP90AA1	19	0.10
androgen receptor	雄激素受体	AR	17	0.07
nitric-oxide synthase, endothelial	内皮一氧化氮合成酶	NOS3	16	0.02
prostaglandin G/H synthase 2	前列腺素内过氧化物酶 2	PTGS2	15	0.02
cell division protein kinase 2	细胞分裂蛋白激酶 2	CDK2	14	0.04
vascular endothelial growth factor receptor 2	血管内皮生长因子受体 2	KDR	14	0.03
72 kDa type IV collagenase	72 kDa IV 型胶原蛋白酶	MMP2	13	0.05
matrix metalloproteinase-9 N/A	细胞基质金属蛋白酶-9	MMP9	11	0.07
cytochrome P450 2B6	细胞色素 P450 2B6	CYP2B6	11	0.02
nitric oxide synthase, inducible	诱导型一氧化氮合酶	NOS2	10	0.01
interleukin-4	白细胞介素 4	IL4	10	0.01

表 4 子簇注释及中心 GO 条目

Tab. 4 Sub-cluster comments and central GO entries

序号	子簇图	子簇注释	子簇中心 GO 生物过程	P 值
1		炎症反应调节	regulation of inflammatory response	$2.12 \times 10^{-3}$
2		一氧化氮生物合成与代谢	positive regulation of nitric oxide biosynthetic proces	$9.71 \times 10^{-4}$
3		突触传递	synaptic transmission	$2.91 \times 10^{-3}$
4		细胞周期与分化	cell differentiation	$2.41 \times 10^{-2}$

续表 4

序号	子簇图	子簇注释	子簇中心 GO 生物过程	P 值
5		蛋白质修饰与磷酸化	positive regulation of phosphorylation	$3.11 \times 10^{-2}$
6		前列腺素合成与代谢	prostanoid metabolic process	$1.18 \times 10^{-2}$
7		细胞凋亡调节	regulation of apoptosis	$2.90 \times 10^{-6}$
8		蛋白激酶级联调节	positive regulation of intracellular protein kinase casca	$1.08 \times 10^{-3}$
9		前列腺发育	prostate gland growth	$3.79 \times 10^{-3}$
10		组织器官发育	organ development	$1.09 \times 10^{-5}$
11		乳腺发育	mammary gland morphogenesis	$1.91 \times 10^{-2}$
12		心脏收缩	regulation of heart contraction	$1.08 \times 10^{-5}$
13		平滑肌收缩调节	regulation of smooth muscle contraction	$6.53 \times 10^{-6}$
14		RNA 代谢	positive regulation of RNA metabolic process	$2.41 \times 10^{-2}$

续表4

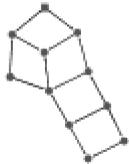
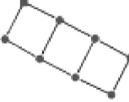
序号	子簇图	子簇注释	子簇中心 GO 生物过程	P 值
15		内皮细胞迁移与血管生成	positive regulation of angiogenesis	$3.03 \times 10^{-2}$
16		核苷酸合成与代谢	regulation of nucleotide biosynthetic process	$2.63 \times 10^{-2}$
17		阳离子稳态	cellular potassium ion homeostasis	$1.52 \times 10^{-2}$
18		脂质合成与代谢	positive regulation of lipid metabolic process	$3.62 \times 10^{-2}$
19		类固醇类激素合成与代谢	regulation of steroid metabolic process	$3.11 \times 10^{-2}$

表5 KEGG 信号通路  
Tab.5 KEGG signaling pathways

类别	KEGG 信号通路	靶基因	P 值
消化液分泌相关通路	Salivary secretion	ADRA1B、ADRB2、CALM1、CHRM3、KCNMA1、PRKACA	$1.8 \times 10^{-4}$
	Gastric acid secretion	CALM1、CA2、CHRM3、PRKACA	$1.0 \times 10^{-2}$
	Pancreatic secretion	CA2、CHRM3、KCNMA1、PRSS1	$2.0 \times 10^{-2}$
癌症相关通路	Pathways in cancer	RAF1、AR、CDK2、HSP90AA1、MMP2、MMP9、NOS2、PIK3CG、PTGS2、PRKACA、RXRA	$1.1 \times 10^{-4}$
	Small cell lung cancer	CDK2、NOS2、PIK3CG、PTGS2、RXRA	$1.8 \times 10^{-3}$
	Non-small cell lung cancer	RAF1、PIK3CG、RXRA	$4.7 \times 10^{-2}$
	Prostate cancer	RAF1、AR、CDK2、HSP90AA1、PIK3CG、	$2.1 \times 10^{-3}$
	Bladder cancer	RAF1、MMP2、MMP9	$2.7 \times 10^{-2}$
内分泌相关通路	Estrogen signaling pathway	RAF1、CALM1、ESR1、ESR2、HSP90AA1、MMP2、MMP9、NOS3、PIK3CG、PRKACA	$6.6 \times 10^{-9}$
	Thyroid hormone signaling pathway	RAF1、ESR1、NCOA1、NCOA2、PIK3CG、PRKACA、RXRA	$6.5 \times 10^{-5}$
神经递质相关通路	Serotonergic synapse	HTR3A、RAF1、PTGS1、PTGS2、PRKACA、SLC6A4	$5.8 \times 10^{-4}$
	Neuroactive ligand-receptor interaction	ADRA1B、ADRA2C、ADRB2、CHRM1、CHRM3、CHRM5、GABRA1、RSS1	$1.4 \times 10^{-3}$
	Cholinergic synapse	CHRM1、CHRM3、CHRM5、PIK3CG、PRKACA	$4.8 \times 10^{-3}$
炎症相关通路	TNF signaling pathway	MMP9、PIK3CG、PTGS2、TNF	$2.8 \times 10^{-2}$
信号转导相关通路	PI3K-Akt signaling pathway	RAF1、CHRM1、CDK2、HSP90AA1、IL4、NOS3、PIK3CG、RXRA	$5.0 \times 10^{-3}$
	cAMP signaling pathway	RAF1、ADRB2、CALM1、CHRM1、PIK3CG、PRKACA	$7.3 \times 10^{-3}$
	Calcium signaling pathway	ADRA1B、ADRB2、CALM1、CHRM1、CHRM3、CHRM5、NOS2、NOS3、PRKACA	$1.2 \times 10^{-5}$
	T cell receptor signaling pathway	RAF1、IL4、PIK3CG、TNF	$2.6 \times 10^{-2}$
心血管相关通路	Adrenergic signaling in cardiomyocytes	ADRA1B、ADRB2、CALM1、PIK3CG、PRKACA、SCN5A	$2.0 \times 10^{-3}$
	Vascular smooth muscle contraction	RAF1、ADRA1B、CALM1、KCNMA1、PRKACA	$6.1 \times 10^{-3}$
	VEGF signaling pathway	RAF1、NOS3、PIK3CG、PTGS2	$6.3 \times 10^{-3}$
	Platelet activation	NOS3、PIK3CG、PTGS1、PRKACA	$4.7 \times 10^{-2}$

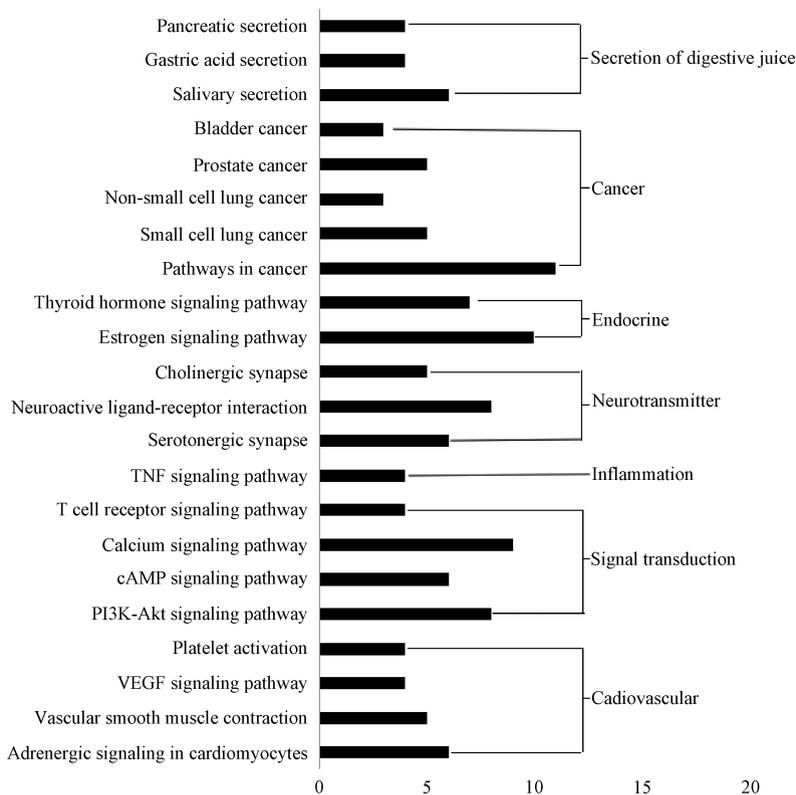


图8 KEGG 信号通路富集

Fig. 8 Enrichment of KEGG signaling pathways

### 3 讨论

本研究利用 TCMSP 数据库筛选得到左金丸 13 个活性成分及 49 个对应靶点，并构建左金丸活性成分-靶点、靶点-疾病、PPI 网络，发现吴茱萸次碱、药根碱、吴茱萸碱、非洲防己碱、小檗碱、巴马汀 6 种成分，以及 ESRI、TNF、AR、NOS3、PTGS2、CDK2、MMP9、MMP2、NOS2、IL4 等 15 个靶点的度值、介值均较靠前，可能是左金丸主要药效物质及其关键作用靶点。左金丸中小檗碱、巴马汀、黄连碱、甲基黄连碱、药根碱、表小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱等生物碱具有减少胃酸分泌、促进溃疡愈合的作用<sup>[12]</sup>，与本研究预测得到的主要药效物质，以及疏肝泻火、和胃止痛的功效主治基本一致，其中吴茱萸次碱不仅能抗胆碱能神经，抑制胃肠道运动亢进，还可抑制环氧合酶 2 (COX-2) 的活性或花生四烯酸释放，减少炎症介质前列腺素 E (PGE) 的合成而抗炎<sup>[13]</sup>；吴茱萸碱可通过抑制 NF-κB (p65) 蛋白表达，降低 TNF-α 水平，从而发挥肠黏膜保护作用<sup>[14]</sup>；小檗碱则可显著抑制 IL-6、TNF-α 分泌，减轻由内脂素诱导的人脐静脉内皮细胞损伤，并改善肥胖小鼠胰岛素抵抗和糖代谢异常<sup>[15-16]</sup>。周祥羽等<sup>[17]</sup>发现，左金

丸能显著升高胃热证大鼠血清中 IL-10、B 细胞淋巴瘤因子 2 (Bcl-2) 水平，降低 IL-2、IL-6、IL-1β、NO 水平，从而减少胃热证大鼠胃黏膜损伤面积；易文等<sup>[18]</sup>报道，左金丸可通过抑制肝郁脾虚型溃疡性结肠炎患者分泌 NOS2、NO、TNF-α、IL-1β 等促炎因子，促进其分泌 IL-4、IL-10 等抗炎因子，从而恢复促炎因子和抗炎因子之间的平衡，与本研究 GO 生物过程、KEGG 信号通路富集显示左金丸参与 NO 生物合成和炎症反应的调节相吻合；尹抗抗等<sup>[19]</sup>指出，左金丸能明显抑制胃酸分泌，提高胃液 pH 值，降低胃溃疡指数，从而抑制大鼠应激性胃溃疡的发生；林科名等<sup>[20]</sup>研究表明，左金丸乙醇提取物还能降低应激性胃溃疡大鼠脑组织中去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺及肾上腺组织中 NE 等单胺神经递质浓度，通过神经体液途径发挥抗应激性胃溃疡的作用；本研究中 KEGG 信号通路富集显示左金丸不仅作用于胃酸分泌、胰腺分泌、消化液分泌信号通路，影响整个消化道腺体分泌，还参与 5-羟色胺能神经突触、胆碱能神经突触、神经活性配体受体相互作用信号通路等神经递质、胃肠道递质信号通路，这可能是其抑制胃酸、胰液等消化液分泌，促进溃疡愈

合,调节胃肠蠕动,治疗中医之脘胁疼痛,口苦嘈杂,呕吐酸水的肝火犯胃证,以及西医多种胃炎、胆囊炎、消化性溃疡、功能性消化不良等<sup>[21-22]</sup>胃肠疾病的药理基础。

左金丸靶点 KEGG 富集集中的另一个领域是癌症,主要有癌症通路、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、膀胱癌 5 条,表明它在癌症治疗方面具有潜在价值。目前已确认的抗癌活性成分有小檗碱和吴茱萸碱<sup>[10]</sup>,其中前者不仅抑制 EGFR、ERBB2、FGFR1、MET、VEGFR2 等多个酪氨酸激酶受体激活,诱导癌细胞凋亡或周期停滞,抑制癌细胞生长及转移,增强肿瘤细胞化疗敏感性,还能调控 P13 K/AKT 通路,抑制 MMP2、MMP9 表达,有效降低肺腺癌细胞 A549 细胞、膀胱癌 T24 细胞的迁移侵袭能力,从而产生肿瘤防治作用<sup>[23-27]</sup>;后者可通过调节 M 期阻滞与滑移,上调 a-SMase 表达,诱导人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡<sup>[28]</sup>。杜佳等<sup>[29]</sup>发现,左金丸含药血清可通过调节乳腺癌细胞 CDK2、CDK4、Cyclin D1、Cycilin E 等周期相关蛋白,阻滞细胞周期进程,诱导细胞凋亡,进而抑制乳腺癌细胞增殖,与本研究左金丸 GO 富集得到细胞周期、细胞凋亡等生物子簇相吻合。

另外还发现,左金丸能作用于心肌细胞肾上腺素能信号、血管内皮生长因子、血小板激活等心血管相关信号通路,表明其具有治疗心血管疾病的潜在价值。林晶晶等<sup>[30]</sup>报道,吴茱萸碱、吴茱萸次碱具有降血脂、抗动脉粥样硬化、调节血压、保护心脏等心血管药理作用;小檗碱不仅能抑制血小板聚集,减少血液黏稠度,抑制血栓形成,预防心脑血管疾病,还可减少心肌细胞膜上的  $\alpha$  肾上腺素受体数,抑制心肌细胞钙内流,阻断细胞凋亡,从而保护心肌细胞<sup>[31-33]</sup>。

综上所述,本研究采用网络药理学方法研究左金丸,阐述了其治疗消化系统疾病、癌症、循环系统疾病的活性成分、靶点、多维作用机制,为今后相关研究提供思路与线索,也为拓展该制剂临床应用奠定理论依据。

#### 参考文献:

[1] Chao D C, Lin L J, Kao S T, et al. Inhibitory effects of Zuo-Jin-Wan and its alkaloidal ingredients on activator protein 1, nuclear factor- $\kappa$ B, and cellular transformation in HepG<sub>2</sub> cells [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(4): 696-703.  
[2] 龚来观,李鹤.左金丸抗溃疡活性部位筛选与作用机制研究[J].浙江中医杂志,2017,52(11):850-851.

[3] 赵平,许浚,张铁军,等.“病-证-方-药”结合探析左金丸配伍的科学内涵[J].中国中药杂志,2011,36(23):3380-3385.  
[4] Hu Y, Ehli E A, Hudziak J J, et al. Berberine and evodiamine influence serotonin transporter (5-HTT) expression via the 5-HTT-linked polymorphic region [J]. *Pharmacogenomics J*, 2012, 12(5): 372-378.  
[5] 邱超,崔元璐,齐学洁,等.黄连和吴茱萸配伍现代研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(4):582-587.  
[6] 李静,高丽,高耀,等.基于网络药理学的款冬花止咳化痰活性成分靶点探究[J].中草药,2018,49(1):179-187.  
[7] 章亮,陈泽慧,陈韩英,等.基于网络药理学的白屈菜抗肿瘤分子机制研究[J].中草药,2018,49(3):646-657.  
[8] 张彦琼,李梢.网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):883-892.  
[9] 赵金龙,汤顺莉,陈国铭,等.基于系统药理学的葛根苓连汤治疗 2 型糖尿病作用机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(12):199-209.  
[10] 周祥羽,邹忠杰.左金丸化学成分及现代药理研究进展[J].广东化工,2017,44(10):89-90.  
[11] 王林艳,唐于平,刘欣,等.药对研究(VI)——黄连-吴茱萸药对[J].中国中药杂志,2013,38(24):4214-4219.  
[12] 王莹,丁世兰,齐学洁,等.应激性胃溃疡发病机制与中医药治疗的研究进展[J].天津中医药,2013,30(3):186-189.  
[13] 华晓东,芮菁,任变文.左金丸对胃肠道的调节作用[J].药物评价研究,2017,40(2):190-195.  
[14] 曹阳,王兴玲,于明新.吴茱萸碱对急性放射性肠炎肠黏膜的保护作用及机制[J].现代肿瘤医学,2016,24(24):3887-3891.  
[15] 万强,周风华,崔小冰,等.小檗碱通过 JNK 通路降低内脏脂肪素诱导人脐静脉内皮细胞分泌 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的研究[J].中草药,2015,46(7):1012-1017.  
[16] 尚文斌,刘佳,于希忠,等.小檗碱对肥胖小鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用[J].中国中药杂志,2010,35(11):1474-1477.  
[17] 周祥羽,岳贺,李春苑,等.左金丸对胃热证大鼠炎症因子、氧化应激因子及凋亡因子的影响[J].中药与临床,2017,8(2):49-52.  
[18] 易文,覃鹏飞,石孟琼,等.左金丸合四逆散治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎疗效及其对血清促炎因子和抗炎因子水平的影响[J].中药药理与临床,2017,33(2):165-167.  
[19] 尹抗抗,梁媛,李玲,等.左金丸对实验性应激性胃溃疡的保护作用及其机制[J].中国微生态学杂志,2015,27(2):151-155.  
[20] 林科名,丁世兰,王强松,等.左金丸总生物碱对束缚水浸应激性胃溃疡模型大鼠神经体液调节的影响[J].中国

- 药理学通报, 2013, 29(3): 401-405.
- [21] 张保国, 刘庆芳. 左金丸现代临床新用[J]. 中成药, 2010, 32(8): 1408-1411.
- [22] 孔维军, 赵艳玲, 山丽梅, 等. 左金丸的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(5): 73-77.
- [23] Ma W N, Zhu M, Zhang D D, *et al.* Berberine inhibits the proliferation and migration of breast cancer ZR-75-30 cells by targeting Ephrin-B2[J]. *Phytomedicine*, 2017, 25: 45-51.
- [24] Lu J J, Fu L Y, Tang Z P, *et al.* Melatonin inhibits AP-2 $\beta$ /h TERT, NF- $\kappa$ B/COX-2 and Akt/ERK and activates caspase/Cyto C signaling to enhance the antitumor activity of berberine in lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 2985-3001.
- [25] 王俊雄. 小檗碱抑制 EGFR/STAT3 通路增加胃癌 EGFR 抑制剂敏感性的机制研究[D]. 北京: 首都医科大学, 2017.
- [26] 史海岭, 刘 芬, 郭晓军, 等. 黄连素对肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移与黏附的影响[J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(12): 910-914.
- [27] 高瑞林, 陈祥荣, 李毅宁, 等. 盐酸小檗碱通过 P13K/AKT 信号通路抑制 MMP2 和 MMP9 的表达影响膀胱癌 T24 细胞侵袭性[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2015, 36(6): 472-476.
- [28] Zhu L H, Bi W, Liu X D, *et al.* Induction of apoptosis by evodiamine involves both activation of mitotic arrest and mitotic slippage[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(6): 1447-1455.
- [29] 杜 佳, 孙 阳, 周钱梅, 等. 左金丸药物血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期和细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2604-2606.
- [30] 林晶晶, 王 静, 沈 涛. 吴茱萸生物碱类对心血管的药理作用研究进展[J]. 中国临床研究, 2015, 28(10): 1392-1393, 1396.
- [31] 胡诚毅, 莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 213-219.
- [32] Salehi S, Filtz T M. Berberine possesses muscarinic agonist-like properties in cultured rodent cardiomyocytes [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(4): 335-340.
- [33] Zhang Z H, Deng A J, Yu J Q, *et al.* Advance in studies on pharmacological activity of coptisine hydrochloride[J]. *China J Chin Mater Med*, 2013, 38(17): 2750-2754.

## 弥罗松酚在大鼠脑核团内的分布

邵敏芳<sup>1</sup>, 曹桂云<sup>2</sup>, 范 瑛<sup>1\*</sup>

(1. 苏州大学附属第二医院, 江苏 苏州 215000; 2. 山东宏济堂制药集团股份有限公司, 山东 济南 250000)

**摘要:** 目的 研究弥罗松酚在大鼠脑核团(海马、大脑皮层、丘脑、纹状体、下丘脑、小脑)内的分布。方法 大鼠尾静脉注射弥罗松酚(40 mg/kg)后处死,取脑核团,乙酸乙酯从其匀浆液中萃取弥罗松酚。然后, HPLC 法检测该成分含量,分析采用 YMC ODS C<sub>18</sub> 色谱柱;流动相乙腈-水(85:15);体积流量 0.8 mL/min;检测波长 220 nm。结果 弥罗松酚在 0.5~10  $\mu$ g/mL 范围内呈良好的线性关系( $r>0.990$ ),萃取回收率大于 75%,RSD 小于 10%。静脉注射后,该成分在脑核团内形成持续的分布过程,给药后 45 min 左右其含量达到峰值。结论 弥罗松酚可透过血脑屏障,可能对中枢神经系统疾病有一定治疗作用。

**关键词:** 弥罗松酚;脑核团;HPLC

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)05-1031-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.05.014

## Distribution of ferruginol in cerebral nuclei of rats

SHAO Min-fang<sup>1</sup>, CAO Gui-yun<sup>2</sup>, FAN Ying<sup>1\*</sup>

(1. The Second Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215006, China; 2. Shandong Hongjitang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Jinan 250000, China)

**KEY WORDS:** ferruginol; cerebral nuclei; HPLC

收稿日期: 2018-08-02

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81501135);江苏省博士后科研自主计划(1501160B);苏州市科技计划项目(SS201633)

作者简介: 邵敏芳(1981—),女,主治医师,从事妇科肿瘤研究。Tel: (0512) 67783409, E-mail: szshaominfang@126.com

\* 通信作者: 范 瑛(1969—),女,副主任医师,从事临床麻醉研究。Tel: (0512) 67783886, E-mail: irisfanying@126.com