

引用:杨永健,李丽娟,庞永诚,杨海玲,龚瑞莹. 基于网络药理学探讨三黄紫参油治疗压力性损伤的作用机制[J]. 湖南中医杂志,2022,38(8):160-167.

# 基于网络药理学探讨三黄紫参油治疗压力性损伤的作用机制

杨永健<sup>1</sup>,李丽娟<sup>2</sup>,庞永诚<sup>1</sup>,杨海玲<sup>1</sup>,龚瑞莹<sup>1</sup>

(1. 昆明市中医医院,云南 昆明,650051;

2. 昆明市西山区永昌卫生服务中心,云南 昆明,650034)

**[摘要]** 目的:采用网络药理学方法探讨三黄紫参油治疗压力性损伤的作用机制。方法:从 TCMSPP 数据库筛选三黄紫参油的活性成分及靶点,从 GeneCards 数据库获得压力性损伤的靶基因,将药物活性成分靶点与疾病靶点相映射,获得交集靶点。利用 STRING 数据库在线构建交集靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。用 Potts-Guy 模型预测药物经皮渗透性。利用 DAVID 6.8 在线工具对交集靶点进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。结果:三黄紫参油中有 182 个具有良好药物经皮渗透性的有效活性成分,通过 29 个靶点发挥对压力性损伤的治疗作用,GO 功能及 KEGG 通路富集分析显示,白细胞介素-6、胰岛素、内皮型一氧化氮合酶、过氧化物酶体增殖物激活受体、血管内皮生长因子 A 等 29 个靶基因在压力性损伤相关的 142 个生物学过程、25 个细胞组分、38 个分子功能和 28 条 KEGG 通路显著富集( $P < 0.01$ )。通过分析,这些靶基因与缺氧应答、炎症应答、细胞基本进程的调控有密切关系。结论:三黄紫参油通过多靶点、多通路治疗压力性损伤,作用机制可能与缺氧应答、炎症应答、调控细胞基本进程等相关。

**[关键词]** 压力性损伤;三黄紫参油;作用机制;网络药理学

**[中图分类号]**R269.321 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.08.037

## Mechanism of action of Sanhuang Zishen oil in treatment of pressure injury:

### A study based on network pharmacology

YANG Yongjian<sup>1</sup>, LI Lijuan<sup>2</sup>, PANG Yongcheng<sup>1</sup>, YANG Hailing<sup>1</sup>, GONG Ruiying<sup>1</sup>

(1. Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650051, Yunnan, China;

2. Yongchang Health Service Center of Xishan District, Kunming 650034, Yunnan, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate the mechanism of action of Sanhuang Zishen oil in the treatment of pressure injury based on network pharmacology. Methods: TCMSPP database was used to obtain the active components and targets of Sanhuang Zishen oil, and GeneCards database was used to obtain the target genes of pressure injury. The targets of active components were mapped to the disease targets to obtain intersecting targets. STRING database was used to construct a protein-protein interaction network online, and the Potts-Guy model was used to predict the percutaneous permeability of the drug. DAVID 6.8 online tool was used to perform gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of the intersecting targets. Results: There were 182 active components with good percutaneous permeability in Sanhuang Zishen oil, which exerted a therapeutic effect on pressure injury through 29 targets. GO functional enrich-

第一作者:杨永健,男,医师,研究方向:中西医结合临床

通信作者:杨海玲,女,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医内科学,E-mail:2571776102@qq.com

ment analysis and KEGG pathway enrichment analysis showed that 29 target genes (such as interleukin-6, insulin, endothelial nitric oxide synthase, peroxisome proliferator-activated receptor, and vascular endothelial growth factor A) were significantly enriched in 142 biological processes, 25 cellular components, 38 molecular functions, and 28 KEGG pathways associated with pressure injury ( $P < 0.01$ ). The above analyses showed that these target genes were closely associated with hypoxia response, inflammatory response, and the regulation of basic cellular processes. Conclusion: Sanhuang Zishen oil exerts a therapeutic effect on pressure injury via multiple targets and pathways, and its mechanism of action may be associated with hypoxia response, inflammatory response, and the regulation of basic cellular processes.

[**Keywords**] pressure injury; Sanhuang Zishen oil; mechanism of action; network pharmacology

《2016 年最新压疮指南》将“压疮”更名为“压力性损伤”<sup>[1]</sup>,是指发生在皮肤和/或潜在皮下软组织的局限性损伤,表现为局部组织受损但表皮完整或开放性溃疡,可伴疼痛。剧烈和/或长期的压力、压力联合剪切力可致压力性损伤,多见于长期卧床、营养缺乏、大小便失禁或因病不能改变体位的老年患者。压力性损伤在住院患者和社区卧床患者中具有较高的发病率。刘莹<sup>[2]</sup>的大样本研究表明,我国住院患者压疮发病率为 3.38%,住院患者新发压疮发生率为 1.26%。陈月娟<sup>[3]</sup>的研究显示,社区卧床老年人压疮发病率为 16.2%。

压力性损伤属中医学“席疮”范畴,又名“印疮”“褥疮”。《素问·宣明五气》载:“久卧伤气,久坐伤肉”。本病患者的共同特点为气血阴阳失调,且老年人压疮以气虚血瘀证和气血两虚证最为常见<sup>[4]</sup>。目前对压力性损伤具有良好疗效的外用组方有三黄酊(由黄连、黄芩、黄柏、大黄、苦参用酒泡制而成,功以清热解毒、除湿止痒)、湿润烧伤膏(由黄连、黄柏、黄芪、地龙、罂粟壳等组成,功以清热解毒、止痛生肌)、黄连素油(由黄连素用芝麻油泡制,功以清热燥湿、泻火解毒)、黄金万红膏(由紫草、黄连、生地黄、当归、黄芩、虎杖、生地黄、冰片组成,功以清热解毒、祛腐生肌),在其所研究的对象中均有良好疗效,但有的剂型对皮肤有刺激性,或清热燥湿力度有余,而无活血、养血之功,不适合重症加强护理病房(ICU)患者<sup>[5-10]</sup>。

三黄紫参油是笔者(第一作者)根据 ICU 患者病情,在中医学理论的指导下结合临床经验自拟的压力性损伤外用方。全方由黄芩、黄连、黄柏、紫草、艾叶、白鲜皮、鸡血藤、三七、丹参九味药组成,予紫外线灯消毒,浸入同样消毒过的芝麻油泡制

2 周制成。方中以三黄(黄芩、黄连、黄柏)、白鲜皮、紫草、艾叶清热燥湿,紫草、丹参凉血消痈,丹参、鸡血藤养血生新,三七、鸡血藤、紫草、丹参活血通络以助新肉生长,共奏清热燥湿祛邪、活血养血生新之效。由于油剂制备相对简便,且可保持创面湿润、减少局部渗出,且芝麻油易获取,其主要成分芝麻素又具有较强的抗氧化活性<sup>[11-12]</sup>,故使用芝麻油为溶剂。使用时,现患处予以局部消毒,必要时清创处理;后均匀涂抹三黄紫参油,并用远红外治疗仪照射 15~30 min;同时配合中药内服、营养支持、常规压疮护理,对 I、II、III 期压力性损伤均有较好疗效。

本研究运用网络药理学方法,对三黄紫参油治疗压力性损伤的潜在活性成分、作用靶点及有关联的分子通路进行分析总结,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 药物靶点预测 在 TCMSp 数据库(<https://tcmsp-e.com/>)搜索“黄芩、黄连、黄柏、紫草、艾叶、白鲜皮、鸡血藤、三七、丹参”的活性成分和靶点,据成分的 ADME 筛选,以相对分子量(MW)  $\leq 800$  U,类药性(DL)  $\geq 0.18$  筛选活性成分和靶点(通常分子量  $< 800$  U 原子质量单位的药物表皮透入性大)<sup>[13-14]</sup>。在 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将筛选出的靶蛋白名称转化为 Gene names,并标准化。

1.2 疾病靶点获取 以“pressure ulcer”在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库检索,获取压力性损伤的疾病靶点。

1.3 关键靶点筛选及构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络 用 python 语言处理三黄紫参油成分靶点和压力性损伤疾病靶点,获取交集,即为三黄紫参油治疗压力性损伤的关键靶点,绘制韦恩图。

用关键靶点在 STRING 数据库 (<https://stringdb.org/>) 构建 PPI 网络, 限定研究物种为“homo sapiens”, 最低相互作用评分设为“medium confidence” (>0.4), 其余参数保持默认, 获得 PPI 网络。

1.4 关键成分的药物经皮渗透性预测 关键靶点对应的成分即关键成分, 在 TCMSp 数据库查关键成分 MW、脂水分配系数 (log - Kow/AlogP), 用 Potts-Guy 模型预测药物经皮渗透性 (研究表明, 对比实际测值, 7 种常用预测模型中, Potts-Guy 模型的预测性能最佳<sup>[15]</sup>)。Potts-Guy 模型:  $\text{Log KP} = 0.71 \text{ log Kow} - 0.0061\text{MW} - 6.3$ 。

1.5 关键靶点基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 将关键靶点基因导入 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 限定物种“homo sapiens”, 获取靶基因 GO 和 KEGG 富集通路, 用 python 语言进行 GO 功能富集分析, 分析生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 以及分子功能 (MF), 取  $P < 0.01$ ; 计算 CC、BP、MF 功能数, 绘图; 功能数 >10 则取前 10, <10 则取全部, 绘图。同法行 KEGG 通路富集分析。

## 2 结 果

2.1 三黄紫参油的有效成分 检索 TCMSp 得到槲皮素、黄豆苷元、染料木黄酮、乌索酸、次黄芩素等 422 种有效成分和 396 个作用靶点, 标准化后得到前列腺素 G/H 合酶 1、细胞核受体共激活剂、雌激素受体、白细胞介素-6 等 185 个有效靶点。

2.2 压力性损伤疾病靶点预测 检索 GeneCards, 设置相关性得分  $\geq 10$ , 得到 244 个疾病基因。

2.3 关键靶点筛选及构建 PPI 网络 分析显示, 三黄紫参油和压力性损伤有前列腺素 G/H 合酶 1、雌激素受体、细胞间黏附分子、糖皮质激素受体、白细胞介素-6 等 29 个共同靶点, 即关键靶点 (见图 1、表 1)。在 STRING 平台输入 29 个关键靶点, 得到 PPI 网络图 (见图 2)。分析靶基因度, 得出共同基因度, 白细胞介素-6、胰岛素、内皮型一氧化氮合酶、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 、血管内皮生长因子 A 排名前 5 名, 提示这 5 个靶基因可能是核心治疗靶点。(见图 3)。

2.4 关键成分的药物经皮渗透性预测 通过查询, 29 个关键靶点源于三黄紫参油的 182 种有效成分, 即三黄紫参油治疗压力性损伤的关键成分, 用

Potts-Guy 模型预测渗透系数 (Kp, cm/s), 表格展示 log Kp 排名前 100 的数据 (见表 2)。其中三十六烷、VIV、 $\beta$  谷甾醇、谷甾醇、常春藤素 5 种成分的 Log Kp 最大, 药物经皮渗透性最好。

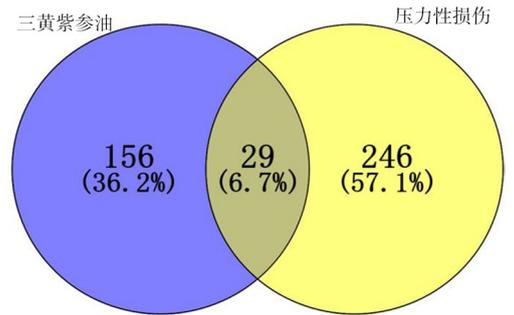


图 1 压力性损伤与三黄紫参油活性成分靶点韦恩图

表 1 关键靶点信息

序号	关键靶点	蛋白	基因
1	前列腺素 G/H 合酶 1	Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1
2	雌激素受体	Estrogen receptor	ESR1
3	细胞间黏附分子 1	Intercellular adhesion molecule 1	ICAM1
4	血清对氧磷酶/芳基酯酶 1	Serum paraoxonase/arylesterase 1	PON1
5	盐皮质激素受体	Mineralocorticoid receptor	NR3C2
6	糖皮质激素受体	Glucocorticoid receptor	NR3C1
7	核转录因子 P65	Transcription factor p65	RELA
8	表皮生长因子受体	Epidermal growth factor receptor	EGFR
9	血管内皮生长因子 A	Vascular endothelial growth factor A	VEGFA
10	G1/S 特定细胞周期蛋白-D1	G1/S-specific cyclin-D1	CCND1
11	白细胞介素-6	Interleukin-6	IL-6
12	缺氧诱导因子 1- $\alpha$	Hypoxia-inducible factor 1-alpha	HIF1A
13	过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG
14	细胞色素 P450 3a4	Cytochrome P450 3A4	CYP3A4
15	微囊蛋白 1	Caveolin-1	CAV1
16	细胞色素 P450 1 a1	Cytochrome P450 1A1	CYP1A1
17	e-选择素	E-selectin	SELE
18	血管细胞黏附蛋白 1	Vascular cell adhesion protein 1	VCAM1
19	内皮型一氧化氮合酶	Nitric oxide synthase, endothelial	NOS3
20	细胞色素 P450 1 b1	Cytochrome P450 1B1	CYP1B1
21	c 反应蛋白	C-reactive protein	CRP
22	胰岛素	Insulin	INS
23	腺瘤性结肠息肉肉病蛋白	Adenomatous polyposis coli protein	APC
24	载脂蛋白 B	Apolipoprotein B-100	APOB
25	血管内皮生长因子受体 1	Vascular endothelial growth factor receptor 1	FLT1
26	血管内皮生长因子受体 3	Vascular endothelial growth factor receptor 3	FLT4
27	金属蛋白酶抑制物 1	Metalloproteinase inhibitor 1	TIMP1
28	载脂蛋白 A-I	Apolipoprotein A-I	APOA1
29	细胞色素 P450 2 c9	Cytochrome P450 2C9	CYP2C9

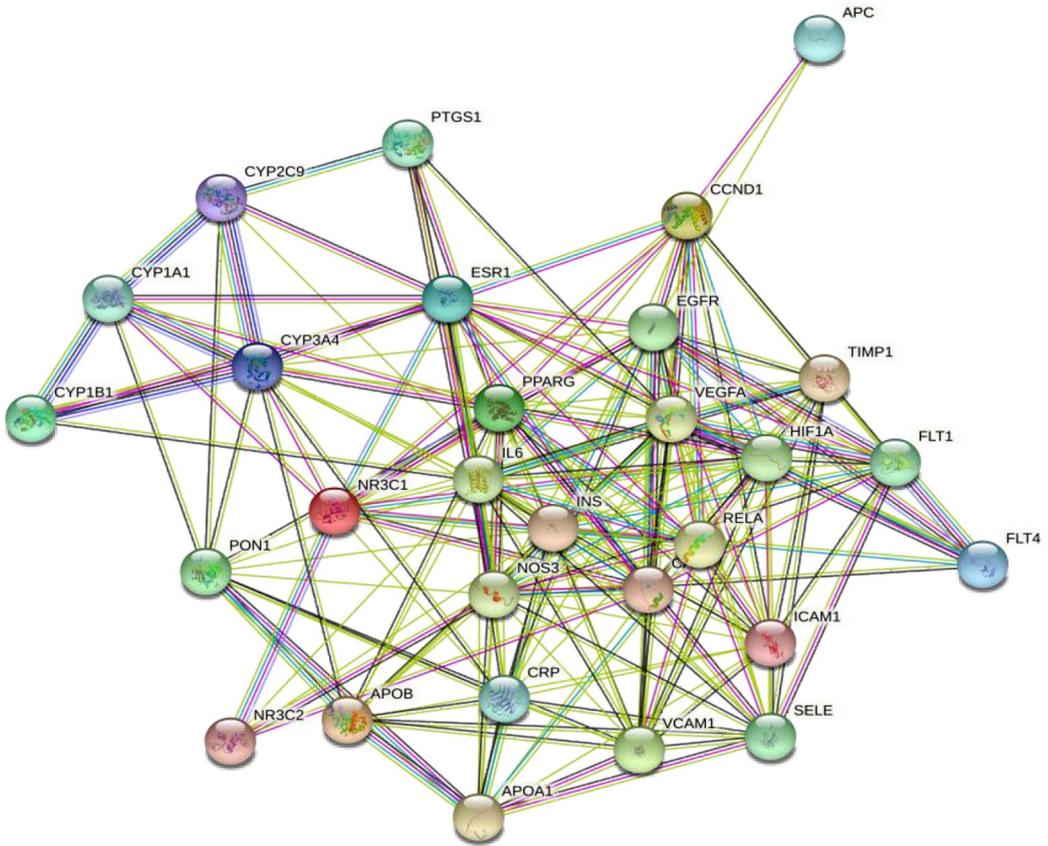


图 2 共同靶点 PPI 网络图

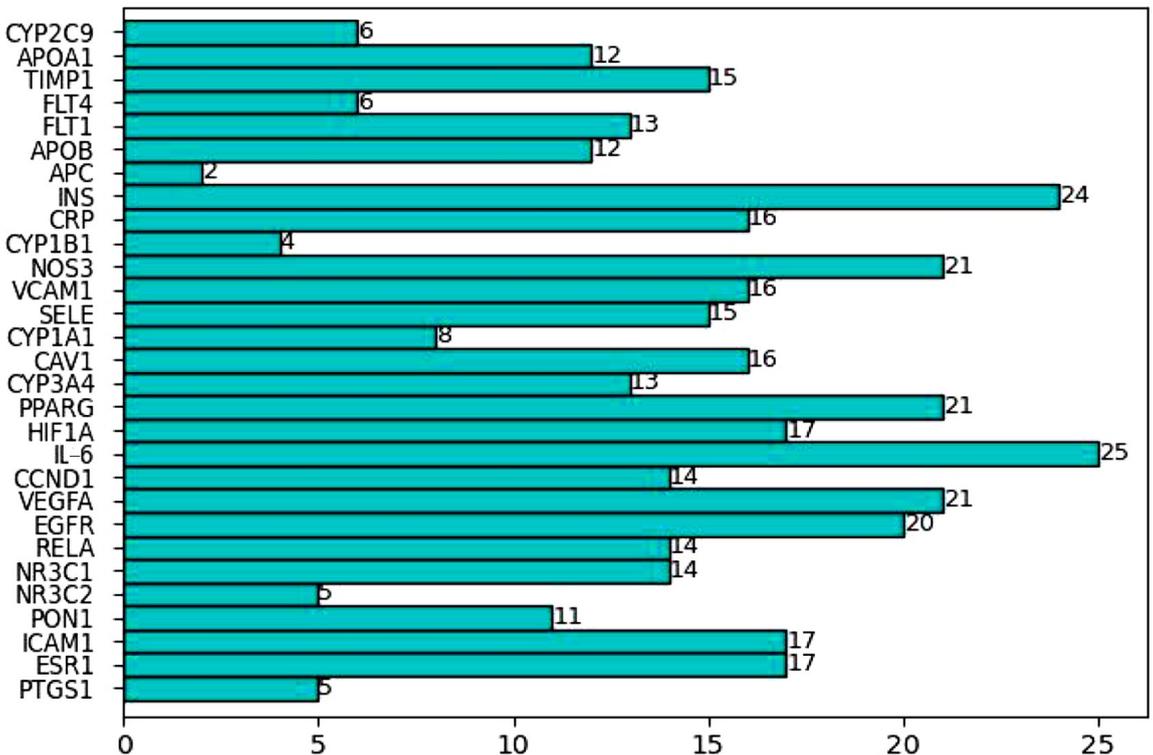


图 3 靶基因度分析图

表2 关键成分药物经皮渗透系数

序号	分子	相对分子 量	正辛醇\水 分配系数	经皮渗透 系数
1	HEXATRIACONTANE	507.10	16.795	2.53
2	VIV	430.79	10.416	-1.53
3	beta-sitosterol	414.79	8.084	-3.09
4	sitosterol	414.79	8.084	-3.09
5	hederagenin	414.79	8.084	-3.09
6	Mandenol	308.56	6.991	-3.22
7	tirucallane	426.8	7.925	-3.28
8	campesterol	400.76	7.628	-3.33
9	Poriferasterol	412.77	7.64	-3.39
10	Stigmasterol	412.77	7.64	-3.39
11	alpha-amyrin	426.80	7.349	-3.69
12	ursolic acid	456.78	6.467	-4.49
13	oleanolic acid	456.78	6.422	-4.53
14	Miltirone	282.41	4.734	-4.66
15	przewalskin c	330.51	5.018	-4.75
16	Isotanshinone II	294.37	4.661	-4.79
17	tanshinone iia	294.37	4.661	-4.79
18	4-methylenemiltirone	266.36	4.332	-4.85
19	sabiolone	308.45	4.57	-4.94
20	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	264.34	4.157	-4.96
21	Dehydromiltirone	280.39	4.289	-4.97
22	5,6-dihydroxy-7-isopropyl-1,1-dimethyl-2,3-dihydrophenanthren-4-one	298.41	4.377	-5.01
23	1,2-DT-Quinone	278.32	4.205	-5.01
24	deoxyneocryptotanshinone	298.41	4.32	-5.05
25	Salvilone	292.4	4.258	-5.06
26	salviolone	268.38	4.045	-5.07
27	tanshinone i	276.3	4.084	-5.09
28	Dehydrotanshinone II A	292.35	4.216	-5.09
29	Isotanshinone I	276.3	4.084	-5.09
30	licochalcone a	338.43	4.617	-5.09
31	przewalskin	272.42	3.845	-5.23
32	NSC 308879	460.82	5.455	-5.24
33	Chelerythrine	332.37	4.291	-5.28
34	Schisandrin	388.5	4.763	-5.29
35	Chinova acid	486.76	5.586	-5.30
36	alexandrin	576.95	6.337	-5.32
37	Sitogluside	576.95	6.337	-5.32
38	dan-shexinkum b	280.34	3.744	-5.35
39	tigogenin	416.71	4.884	-5.37
40	Spirostan-3-ol, (3beta,5alpha,25S)-	416.71	4.884	-5.37
41	neocryptotanshinone ii	270.35	3.612	-5.38
42	Dasyarpamin	303.39	3.901	-5.38
43	alpha-methyl-n-butylshikonin	372.45	4.359	-5.48
44	Alkannin beta,beta-dimethylacrylate	370.43	4.32	-5.49
45	Zosimin	328.39	3.955	-5.50

续上表

序号	分子	相对分子 量	正辛醇\水 分配系数	经皮渗透 系数
46	isocryptotanshi-none	296.39	3.585	-5.56
47	ELTANOLONE	318.55	3.735	-5.59
48	[(1R)-1-(5,8-dihydroxy-1,4-dioxo-2-naphthyl)-4-methyl-pent-3-enyl] 3-methylbutanoate	372.45	4.148	-5.63
49	isosativan	286.35	3.396	-5.64
50	isotanshinone iib	310.37	3.57	-5.66
51	cryptotanshinone	296.39	3.435	-5.67
52	rutaecarpine	287.34	3.359	-5.67
53	(4bS,8aS,10S)-10-hydroxy-2-isopropyl-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8a,9,10-hexahydrophenanthrene-3,4-dione	316.48	3.603	-5.67
54	Worenine	334.37	3.734	-5.69
55	[(1R)-1-(5,8-dihydroxy-1,4-dioxo-2-naphthyl)-4-methyl-pent-3-enyl] 2-methylpropanoate	358.42	3.903	-5.72
56	Isobutyryl shikonin	358.42	3.903	-5.72
57	danshenspiroketalactone	282.36	3.237	-5.72
58	1-methyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[5,6-g]benzofuran-6,10,11-trione	280.29	3.211	-5.73
59	Vestitol	272.32	3.145	-5.73
60	przewaquinone c	296.34	3.306	-5.76
61	PLO	316.53	3.485	-5.76
62	Cavidine	353.45	3.72	-5.81
63	palmatine	352.44	3.646	-5.86
64	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	280.34	2.979	-5.89
65	berberine	336.39	3.447	-5.90
66	epiberberine	336.39	3.447	-5.90
67	STOCKIN-14407	355.47	3.600	-5.91
68	phellamurin_qt	356.4	3.609	-5.91
69	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofuran carboxaldehyde	356.4	3.575	-5.94
70	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	270.3	2.816	-5.95
71	jatrotrazine	338.41	3.395	-5.95
72	coptisine	320.34	3.248	-5.95
73	columbamine	338.41	3.395	-5.95
74	dihydrotanshinlactone	266.31	2.765	-5.96
75	(R)-Canadine	339.42	3.4	-5.96
76	[(1R)-1-(5,8-dihydroxy-1,4-dioxo-2-naphthyl)-4-methyl-pent-3-enyl] propanoate	344.39	3.44	-5.96
77	(S)-Canadine	339.42	3.4	-5.96
78	groenlandicine	322.36	3.196	-6.00
79	Isocorypalmine	341.44	3.349	-6.00

续上表

序号	分子	相对分子量	正辛醇/水分配系数	经皮渗透系数
80	herberrubine	322.36	3.196	-6.00
81	chrysin	254.25	2.602	-6.00
82	thalifendine	322.36	3.196	-6.00
83	odoratin	344.39	3.369	-6.01
84	DFV	256.27	2.565	-6.04
85	przewalskin b	330.46	3.179	-6.06
86	neocryptotanshinone	314.41	3.012	-6.08
87	Physcion	284.28	2.743	-6.09
88	Menisporphine	321.35	3.06	-6.09
89	formononetin	268.28	2.583	-6.10
90	Schizandrol	416.51	3.852	-6.11
91	Moslosoflavone	298.31	2.836	-6.11
92	pheliodendrine	342.45	3.187	-6.13
93	panaxatriol	476.82	4.286	-6.17
94	magnoflorine	342.45	3.122	-6.17
95	emodin	270.25	2.492	-6.18
96	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide	313.38	2.859	-6.18
97	7-oxoroleanone2	330.46	3	-6.19
98	mutipolone	300.43	2.739	-6.19
99	daidzein	254.25	2.332	-6.20
100	oroxylin a	284.28	2.585	-6.20

**2.5 关键靶点 GO 功能富集分析** 在 DAVID 数据库对 29 个关键基因进行 GO 功能富集分析 ( $P < 0.01$ ), 得到生物学过程 142 个, 细胞组分 25 个, 分子功能 38 个。生物过程主要富集在 GO:0045429 (一氧化氮生物合成过程的正调控)、GO:0010628 (正向调控基因表达)、GO:0043627 (雌激素反应)、GO:0035924 (对血管内皮生长因子刺激的细胞反应)、GO:0008284 (细胞增殖的正调控)、GO:0042493 (药物反应)、GO:0001525 (血管生成)、GO:0071356 (肿瘤坏死因子的细胞反应)、GO:0045766 (正调控血管生成)、GO:0038084 (血管内皮生长因子信号通路) 等 (见图 4)。细胞组分主要富集在 GO:0034366 (球形高密度脂蛋白颗粒)、GO:0009986 (细胞表面)、GO:0005901 (小凹)、GO:0045121 (膜筏)、GO:0005576 (胞外区)、GO:0043235 (受体复合物)、GO:0005789 (内质网膜)、GO:0043231 (细胞内面上细胞器)、GO:0031090 (胞器膜)、GO:0005615 (细胞外空隙) (见图 5)。分子功能主要富集在 GO:0019899 (酶结合)、GO:0020037 (血红素结合部位)、GO:0005496 (类固醇结合)、GO:0019825 (氧结合)、GO:0003707 (类固醇

激素受体活性)、GO:0005506 (铁离子结合)、GO:0004497 (单氧酶活性)、GO:0042802 (相同蛋白结合)、GO:0016712 (氧化还原酶活性)、GO:0019901 (蛋白激酶结合) 等 (见图 6)。

**2.6 KEGG 通路富集分析** 在 DAVID 数据库中, 得到 KEGG 通路 28 条 ( $P < 0.01$ ), 共同靶点显著富集在 hsa04066: 缺氧诱导因子 1 信号通路、hsa04151: 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路、hsa05200: 癌症通路、hsa05143: 非洲锥虫病、hsa04668: 肿瘤坏死因子信号通路、hsa05144: 疟疾、hsa05205: 癌症中的蛋白多糖、hsa04510: 黏着斑、hsa04014: ras 信号通路、hsa05212: 胰腺癌等通路。(见图 7)

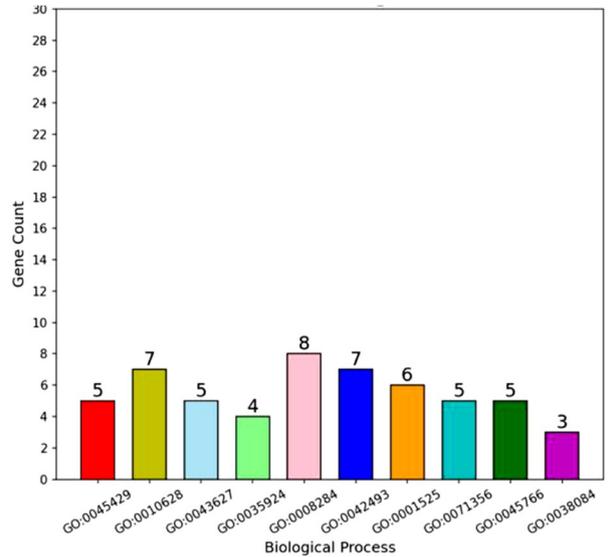


图 4 GO 功能富集分析生物过程图

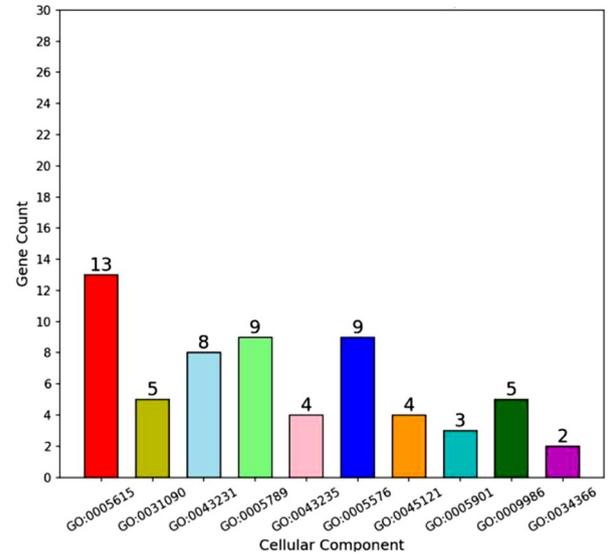


图 5 GO 功能富集分析细胞组分图

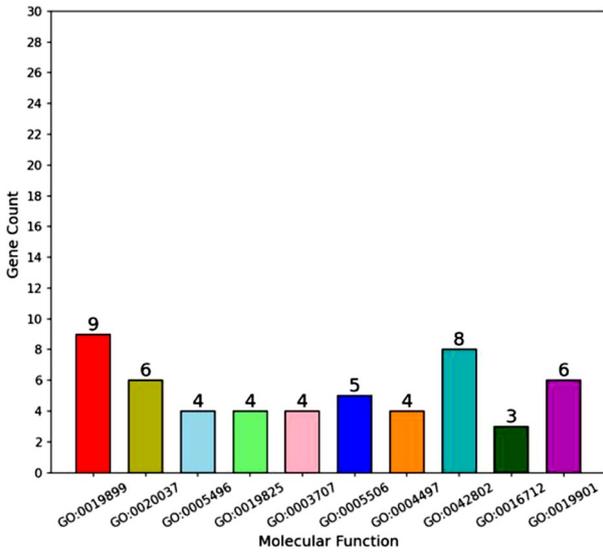


图6 GO功能富集分析分子功能图

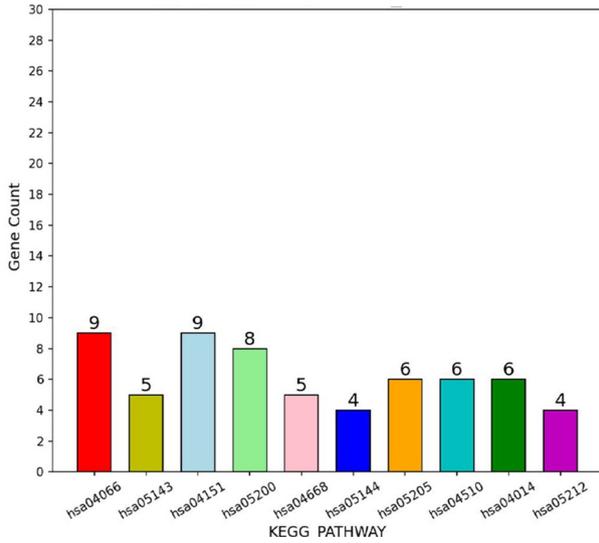


图7 KEGG通路富集分析图

### 3 讨论

压力性损伤的重要诱因是局部缺血、缺氧,局部炎症反应是压力性损伤的主要病理学基础。局部炎症本质是由变质、渗出和增生3种基本病理变化相互影响的、复杂的损伤与抗损伤的反应过程。其血流动力学改变、血管通透性增加和白细胞渗出与吞噬过程的发生发展都需要肿瘤坏死因子、白细胞介素1、血小板激活因子、前列腺素、组胺等炎症介质的参与。

三黄紫参油有422种有效成分,185个有效靶点。其中白细胞介素-6、胰岛素、内皮型一氧化氮合酶、过氧化物酶体增殖物激活受体、血管内皮生长因子A、表皮生长因子受体、核转录因子P65等29个基因是三黄紫参油与压力性损伤的共同靶点,

共同靶点来源于β-谷甾醇、谷甾醇、常春藤素、槲皮素、乌索酸等182种有效成分,Potts-Guy模型预测显示它们具有较好的药物经皮渗透性。

PPI分析结果显示,白细胞介素-6、胰岛素、内皮型一氧化氮合酶、过氧化物酶体增殖物激活受体、血管内皮生长因子A是三黄紫参油治疗压力性损伤的核心靶点。GO功能富集分析结果显示,共同靶点的生物过程主要为一氧化氮生物合成过程的正调控、正向调控基因表达、雌激素反应、对血管内皮生长因子刺激的细胞反应、细胞增殖的正调控、药物反应、血管生成、肿瘤坏死因子的细胞反应、正调控血管生成、血管内皮生长因子信号通路等。细胞组分主要为细胞表面、小凹、膜筏、胞外区、受体复合物、内质网膜、胞器膜、细胞外空隙等。分子功能主要为酶结合、血红素结合部位、类固醇结合、氧结合、类固醇激素受体活性、铁离子结合、单氧酶活性、相同蛋白结合、氧化还原酶活性、蛋白激酶结合等。KEGG分析结果显示,显著通路有缺氧诱导因子1信号通路、PI3K/AKT信号通路、癌症通路、非洲锥虫病、肿瘤坏死因子信号通路、疟疾、癌症中的蛋白多糖、黏着斑、ras信号通路、胰腺癌等。缺氧诱导因子1信号通路,组织缺血、缺氧时,其通过调控数百个基因的转录,或通过一氧化氮、血管内皮生长因子、其他各种生长因子等刺激物,诱导血管再生、血管紧张度调节、氧结合等一系列的适应性反应。PI3K/AK信号通路参与包括细胞生长、转录、翻译、细胞增殖、细胞运动及糖原代谢等的许多细胞基本进程的调控,局部组织缺血、缺氧时,该通路对于关键细胞反应的调控决定了细胞的存在与否。肿瘤坏死因子信号通路、癌症中的蛋白多糖、癌症通路、非洲锥虫病、疟疾、黏着斑、ras信号通路、胰腺癌等通路表明,三黄紫参油的关键靶点与炎症应答、细胞增殖、细胞退化、细胞凋零、细胞生长、细胞生存、细胞周期进程转换、血管再生等有明显相关性。所以,三黄紫参油治疗压力性损伤的机制与机体对低氧浓度或缺氧应答、炎症应答、细胞基本进程的调控等有密切关系。

经皮给药是药物经皮肤吸收,使药物以一定速率通过皮肤、毛细血管吸收入体循环,从而达到全身或局部治疗作用的给药方式。经皮给药治疗压力性损伤具有天然的优势,压力性损伤致局部皮肤的角质层等相关屏障破坏,药物经皮渗透性增

强,更多的药物得以透过皮肤屏障进入体内;药物透皮后即可发挥局部治疗作用,待其吸收入血后又可以进一步发挥全身治疗作用,可改善局部血运、增加皮肤灌注,促进药物经皮吸收,还有促内皮前体细胞生长、抗氧化等作用<sup>[16-17]</sup>,可增强三黄紫参油对压力性损伤的疗效。

综上所述,三黄紫参油中的182种成分具有较好的经皮渗透性,它们通过多靶点、多通路治疗压力性损伤,治疗的关键机制与机体对低氧浓度或缺氧应答、炎症应答、细胞基本进程的调控等密切相关。由于各平台数据库数据及相应分析算法和软件功能的限制,网络药理学分析存在局限性,得出的结果可为实验研究提供线索,但其具体的作用机制有待实验研究进一步证实。

#### 参考文献

[1] 邓欣,吕娟,陈佳丽,等. 2016年最新压疮指南解读[J]. 华西医学,2016,31(9):1496-1498.

[2] 刘莹. 我国综合医院住院卧床患者压疮发生现状及影响因素相关研究[D]. 北京:北京协和医学院,2017.

[3] 陈月娟. 社区卧床老年人发生压疮的危险因素分析[J]. 护理研究,2013,27(21):2204-2205.

[4] 雷作熹,向日晖,何进财,等. 老年压疮住院患者临床特点及中医证候分析[J]. 中医临床研究,2020,12(36):140-142.

[5] 李娅莉. 三黄酊治疗Ⅲ期压疮的管理方法及临床观察[J]. 中

国继续医学教育,2021,13(22):169-172.

[6] 刘洪涛,张勇,闵振兴. 湿润烧伤膏治疗骶尾部Ⅲ期压疮疗效观察[J]. 中国烧伤创疡杂志,2020,32(2):85-87,91.

[7] 郭叙英,李华,谢观发. 热敏灸联合湿润烧伤膏治疗Ⅱ-Ⅳ期压疮的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(15):135-136.

[8] 杨锦涓,李勤. 黄连素油外敷与艾条回旋灸联合基础护理老年Ⅰ期、Ⅱ期压疮随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(11):169-171.

[9] 张静华,白阳娟,代静. 黄金万红膏治疗Ⅱ期压疮的效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(85):139,141.

[10] 黄玉芍. 黄金万红膏的研制及应用[J]. 中国药业,1997(5):19.

[11] 唐传核,彭志英. 芝麻木酚素“芝麻素”研究概况[J]. 粮食与油脂,2000(6):37-39.

[12] 祁原婷,李楠,徐蕊,等. 盐酸黄连油对火针治疗水疱后的创面修复疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2020,41(11):92-93.

[13] 徐维黎,苏习刚,李克娜. 药物透皮吸收及临床应用[J]. 中国医药指南,2009,7(10):86-87.

[14] 张星一,田娜. 皮肤科药物研发中的若干问题解析[J]. 中国新药杂志,2017,26(18):2171-2176.

[15] 陈晓瑾,胡功允,梁文权. 四种药物的经皮渗透性能预测[J]. 中国现代应用药理学,2009,26(1):52-57.

[16] 吴红云,薛瑞,董华进,等. 热促药物渗透技术在经皮给药系统中的应用研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2020,47(6):403-408,423.

[17] 李石林,孙悦,潘华平,等. 远红外线的临床应用研究进展[J]. 红外技术,2020,42(9):909-914. (收稿日期:2021-12-07)

(上接第121页)

[18] 林创明,王宏凯,余庆璇. 益气养阴活血方联合西药治疗慢性心力衰竭的疗效评价[J]. 深圳中西医结合杂志,2017,27(6):133-134.

[19] 向兴祥. 益气养阴活血法治疗慢性心力衰竭患者60例[J]. 医药卫生:文摘版,2018,2(10):279.

[20] 冯子轩. 益气养阴活血中药治疗慢性心力衰竭急性加重临床观察[J]. 光明中医,2019,34(6):833-835.

[21] 李婷,钟超伶. 养阴益气活血汤对慢性心力衰竭患者心功能及生活质量的影响[J]. 新中医,2020,52(4):37-39.

[22] 王宏伟. 益气养阴活血方对慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国保健营养,2020,30(21):358.

[23] CRESPO-LEIRO MG, ANKER SD, MAGGIONI AP, et al. European society of cardiology heart failure long-term registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(6):613-625.

[24] PUGLIESE NR, MASI S, TADDEI S. The renin-angiotensin-aldosterone system: A crossroad from arterial hypertension to heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(1):31-42.

[25] KUNO T, UEYAMA H, FUJISAKI T, et al. Meta-analysis evaluating the effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade

on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Am J Cardiol, 2020, 125(8):1187-1193.

[26] KJELDSEN SE, VON LUEDER TG, SMISETH OA, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction [J]. Hypertension, 2020, 75(1):23-32.

[27] ZANG Y, WAN J, ZHANG Z, et al. An updated role of astragaloside IV in heart failure [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126:110012.

[28] LIU J, XU Z, YANG S, et al. Efficacy and safety of Qishen granules for chronic heart failure: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(52):e23901.

[29] YANG Y, TIAN Y, HU S, et al. Extract of Sheng-Mai-San ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure by modulating Ca<sup>2+</sup>-Calcineurin-Mediated Drp1 signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9):1825.

[30] TAO YG, HUANG XF, WANG JY, et al. Exploring molecular mechanism of Huangqi in treating heart failure using network pharmacology [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:6473745.

[31] WANG X, GUO D, LI W, et al. Danshen (Salvia miltiorrhiza) restricts MD2/TLR4-MyD88 complex formation and signalling in acute myocardial infarction-induced heart failure [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18):10677-10692.

(收稿日期:2022-01-10)