

## 基于网络药理学和分子对接探讨三七治疗腰椎间盘突出症的作用机制

常裕坤<sup>1</sup>, 阮一蔚<sup>1</sup>, 朱亮亮<sup>1</sup>, 叶子丰<sup>1</sup>, 钟秀远<sup>1</sup>, 匡建军<sup>2,3\*</sup>

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410006

3. 湖南中医药高等专科学校, 湖南 株洲 412012

**摘要:**目的 运用网络药理学方法和分子对接技术预测三七治疗腰椎间盘突出症的潜在靶点及作用机制。方法 在 TCMSP 数据库筛选三七有效活性成分及作用靶点, 构建三七“活性成分-靶点”网络。在 GeneCards、OMIM 数据库检索腰椎间盘突出症相关靶点, 取药物与疾病交集靶点, 利用 String 数据库构建蛋白互作 (PPI) 网络, 通过 Cytoscape 3.8.2 软件构建“成分-靶点-疾病”网络图, 并使用 R 软件进行 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析。MOE 软件对有效成分与潜在靶点作分子对接验证。结果 共筛选三七治疗腰椎间盘突出症的有效活性成分 8 个、有效药物靶点 33 个, 其中前列腺素内过氧化物合酶、半胱氨酸蛋白酶-3、基质金属蛋白酶 9、细胞趋化因子 2 等靶点基因可能起着关键作用。GO 富集分析选取 43 个条目, 主要包括对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应等生物过程; 膜筏、膜微区等细胞组分; 内肽酶活性、细胞因子受体结合等分子功能。KEGG 通路富集分析获得了涉及炎症、细胞凋亡、代谢、免疫、肿瘤等 102 个条目, 其中 IL-17 信号通路起着关键作用。分子对接结果表明三七主要有效活性成分与核心靶点有较强的结合能力。结论 三七通过多途径、多靶点发挥治疗腰椎间盘突出症的作用。

**关键词:** 三七; 腰椎间盘突出症; 网络药理学; 作用机制; 分子对接; 人参皂苷 Rh<sub>2</sub>; 人参皂苷 F<sub>2</sub>

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)06-1203-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.006

## To explore the mechanism of *Notoginseng Radix* in treatment of lumbar disc herniation based on network pharmacology and molecular docking

CHANG Yu-shen<sup>1</sup>, YUAN Yi-wei<sup>1</sup>, ZHU Liang-liang<sup>1</sup>, YE Zi-feng<sup>1</sup>, ZHONG Xiu-yuan<sup>1</sup>, KUANG Jian-jun<sup>2,3</sup>

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China

3. Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412012, China

**Abstract: Objective** To predict the potential target and mechanism of *Notoginseng Radix* in treatment of lumbar disc herniation by network pharmacology and molecular docking technique. **Methods** The active components and targets of *Notoginseng Radix* were screened from TCMSP database, and “active component - target” network of *Notoginseng Radix* was constructed. The targets related to lumbar disc herniation were retrieved from GeneCards and OMIM databases, and the intersection targets of drugs and diseases were selected. Protein interaction network (PPI) was constructed using String database, the “component - target - disease” network map was constructed by Cytoscape 3.8.2 software, and GO enrichment analysis and KEGG signaling pathway enrichment analysis were performed by R software. MOE software was used to verify the molecular docking between active ingredients and potential targets. **Results** A total of 8 active components and 33 effective drug targets of *Notoginseng Radix* were screened for the treatment of lumbar disc herniation. Among them, prostaglandin endoperoxidase synthase, cysteine proteinase-3, matrix metalloproteinase 9, cell chemokine 2, and other target genes may play key roles. Forty-three items were selected for GO enrichment analysis, which mainly included biological processes such as reaction to lipopolysaccharide and reaction to bacteria derived molecules. Membrane raft, membrane microarea and other cell components. Internal peptidase activity, cytokine receptor binding and other molecular functions. KEGG pathway enrichment analysis obtained 102 items related to inflammation, apoptosis, metabolism, immunity and tumor, among

收稿日期: 2022-03-28

基金项目: 湖南省中医药管理局项目 (2021018); 湖南省自然科学基金资助项目 (2022JJ60076); 长沙市科技计划项目 (kh2201063)

作者简介: 常裕坤, 在读硕士研究生, 从事中医药防治骨关节疾病的研究。E-mail: 326496117@qq.com

\*通信作者: 匡建军, 研究员, 博士研究生导师, 从事中医药防治骨关节疾病的研究。E-mail: 13786165656@163.com

which IL-17 signaling pathway played a key role. The molecular docking results showed that the main active components of *Notoginseng Radix* had strong binding ability to the core target. **Conclusion** *Notoginseng Radix* can play a role in treating lumbar disc herniation through multiple ways and multiple targets.

**Key words:** *Notoginseng Radix*; lumbar disc herniation; network pharmacology; mechanism of action; molecular docking; ginsenoside rh<sub>2</sub>; ginsenoside f<sub>2</sub>

腰椎间盘突出症是一种临床常见病。腰椎间盘突出发生退行性病变后,在外力的作用下,纤维环部分或完全破裂,导致髓核或者连带纤维环、软骨终板向外突出,刺激或压迫窦椎神经和神经根,出现以腰痛为首发症状,或伴有下肢放射性疼痛、麻木,严重者还会出现马尾神经症状<sup>[1]</sup>。有国外相关研究显示,腰椎间盘突出症发病率为 2%~3%,35 岁以上的女性约 2.5%,男性约为女性发病率的 2 倍<sup>[2]</sup>,且发病率正逐年上升,已严重困扰人们日常生活、学习和工作。目前认为的炎症刺激、机械压迫、自身免疫反应等是腰椎间盘突出症主要发生机制<sup>[3]</sup>。腰椎间盘突出症的进展过程中还涉及到多条信号通路的激活,其中炎症性因子表达与椎间盘的退行性病变密切相关。腰椎间盘突出症的保守治疗西医主要使用非甾体抗炎药,然而研究显示非甾体抗炎药在关节软骨中的应用具有不利影响<sup>[4]</sup>,中药内服在临床上可获得了明显的临床效果<sup>[5]</sup>。

腰椎间盘突出症应归属于中医的“腰腿痛”“痹证”等范畴。从《医学心悟》中对腰痛的描述可见“本虚标实、气滞血瘀”是腰椎间盘突出症发病的主要机制。三七既可活血化瘀又可消肿定痛,其性味甘温,因而广泛应用于外伤出血、跌扑损伤、身痛腰痛等病的治疗。近年来,药理学研究表明<sup>[6]</sup>,三七总皂苷可通过发挥核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路关键蛋白表达的抑制作用来延缓椎间盘退变。因此,本研究采用网络药理学<sup>[7]</sup>和分子对接探索三七治疗腰椎间盘突出症的靶点、通路等情况,以期为基础与临床研究提供新想法和途径。

## 1 材料与方法

### 1.1 三七成分及靶点搜集

本研究以“三七”为关键词,检索 TCMSP 数据库 (<http://tcmsp.com/tcmspsearch.php>) 得到相应成分,采用胃肠吸收、分布、代谢和排泄效应模型,定义筛选标准为:口服生物利用度 (OB) > 30%,类药性 (DL)  $\geq$  0.18,去重并剔除无效的靶点蛋白,随后导入 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 转换成 Uniprot ID,将获得的 Uniprot ID 去重转换成 Gene ID。

### 1.2 腰椎间盘突出症的靶点搜集

通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 及 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 以“lumbar disc herniation”为关键词查询疾病靶点。

### 1.3 构建中药-有效成分-靶点网络

将 1.1 项下得到的药物有效成分及对应靶点导入 Cytoscape 3.8.2 软件,以构建药物-成分-靶点网络,在网络中,节点代表化合物信息,边代表成分与靶点的相互作用。

### 1.4 共有靶点筛选及韦恩图绘制

将三七靶点与腰椎间盘突出症疾病靶点通过 R 软件筛选得到两者共有靶点,并绘制韦恩图。

### 1.5 药物-疾病共有靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

将所获得的共有靶点导入 String 平台 (<https://string-db.org/>) 获得靶点 PPI 网络,保存 tsv 文件,借助 Cytoscape 3.8.2 软件进一步构建并可视化 PPI 网络,根据“degree”的均值进行核心蛋白筛选,degree 表示网络中与其他节点相连路线的条数,degree 的大小用于评价节点的重要程度,从而预测三七治疗腰椎间盘突出症的重要潜在靶点。

### 1.6 药物-成分-靶点-疾病调控网络的构建

将所得的数据结果在 Cytoscape 3.8.2 软件绘制成“药物-成分-靶点-疾病”调控网络。

### 1.7 GO 功能分析及 KEGG 通路富集分析

通过 R 软件的“DOSE”“cluster Profiler”“pathview”程序包 (Bioconductor),筛选条件为  $P$  值 < 0.05,  $Q$  值 < 0.05,对共有靶点进行 GO 功能富集分析,绘制 GO 分析条目图,了解其生物过程 (BP)、细胞成分 (CC) 和分子功能 (MF),以研究三七治疗腰椎间盘突出症的潜在靶点,结果以柱状图表示。对共有靶点进行 KEGG 通路富集 ( $P$  < 0.05),结果以气泡图显示。结合相关文献,筛选出药物治疗腰椎间盘突出症的可能相关通路。

### 1.8 分子对接

从 PubChem 数据库上选取 1.3 项中的三七有效活性成分化合物结构,从 RCSB PDB 数据库上选取 1.5 项中的核心靶点结构。使用 MOE 软件经过蛋白

和小分子化合物预处理后再进行分子对接及可视化操作,一般选取结合能 $<-5$  kcal/mol (1 cal=4.4 J)对接结构,其中结合能越小,则结构稳定性越强,对接的活性越好。

## 2 结果

### 2.1 三七活性成分筛选

共检索到三七活性成分 119 个,符合 OB $>30\%$ 、

DL $\geq 0.18$  条件的有 8 个,即十八碳二烯(mandenol)、  
食脂素(DFV)、邻苯二甲酸二异辛酯(diop)、 $\beta$ -谷  
甾醇(beta-sitosterol)、豆甾醇(stigmasterol)、人  
皂苷 Rh<sub>2</sub>(ginsenoside Rh<sub>2</sub>)、人皂苷 F<sub>2</sub>(ginsenoside  
F<sub>2</sub>)、槲皮素(quercetin),见表 1。

### 2.2 三七药物与腰椎间盘突出症疾病靶点预测

使用 TCMSP 对三七进行靶点预测,三七获得

表 1 三七活性成分

Table 1 *Panax notoginseng* active ingredients

| MOL 编码    | 英文名称                        | 中文名称                | OB/%  | DL   |
|-----------|-----------------------------|---------------------|-------|------|
| MOL001494 | mandenol                    | 十八碳二烯               | 41.99 | 0.19 |
| MOL001792 | DFV                         | 食脂素                 | 32.76 | 0.18 |
| MOL002879 | diop                        | 邻苯二甲酸二异辛酯           | 43.59 | 0.39 |
| MOL000358 | beta-sitosterol             | $\beta$ -谷甾醇        | 36.91 | 0.75 |
| MOL000449 | stigmasterol                | 豆甾醇                 | 43.82 | 0.75 |
| MOL005344 | ginsenoside Rh <sub>2</sub> | 人皂苷 Rh <sub>2</sub> | 36.31 | 0.56 |
| MOL007475 | ginsenoside F <sub>2</sub>  | 人皂苷 F <sub>2</sub>  | 36.43 | 0.25 |
| MOL000098 | quercetin                   | 槲皮素                 | 46.43 | 0.28 |

靶蛋白 709 个,通过筛选有效成分靶点,删除无效靶点,去重后获得靶点 171 个。经 GeneCards 数据库、OMIM 数据库查找到 431 个腰椎间盘突出症靶点。通过 R 软件取交集绘制韦恩图,得到药物-疾病共有靶点 33 个,见图 1。

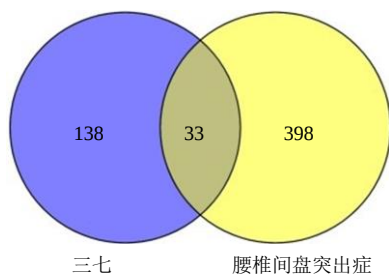


图 1 三七-腰椎间盘突出症靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Panax notoginseng* and lumbar disc herniation target

### 2.3 药物-有效成分-靶点网络的构建

将 2.1 项中获得的有效成分及靶点利用 Cytoscape 3.8.2 软件绘制成分-靶点网络图,见图 2。网络图中共有 179 个节点,“V 字形”代表中药,“四边形”表示三七的有效成分,“圆形”表示各靶点,节点之间的 248 条边表示成分与靶点之间的相互作用。

### 2.4 共有靶点 PPI 网络构建

通过 String 数据库检索共有靶点蛋白之间的相互作用,构建三七治疗腰椎间盘突出症的 PPI 网络信息,并导入 Cytoscape 3.8.2 软件,获得 33 个节

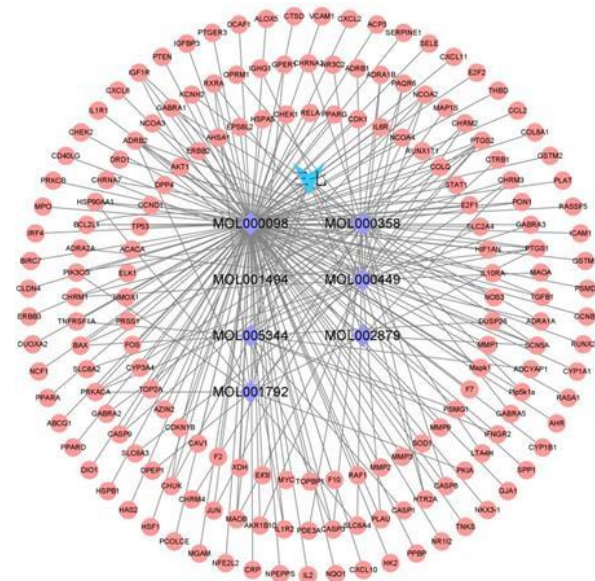


图 2 三七-有效成分-靶点网络图

Fig. 2 Network of *Panax notoginseng* - active ingredient - target

点,658 条边,以颜色深浅直观反映共有蛋白中重要的部分,见图 3。筛选 degree $\geq 54$  的节点有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、基序趋化因子 2 (CCL2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、白细胞介素 8 (CXCL8)、前列腺素-内过氧化物合成酶 2 (PTGS2)、转录因子 AP-1 (JUN)。可见这 6 个靶点可能是治疗腰椎间盘突出症的核心靶点。

### 2.5 药物成分-核心靶点-疾病网络的构建

将中药的有效成分及药物疾病共有靶点利用

Cytoscape 3.8.2 软件绘制药物 - 成分靶点 - 疾病网络图, 见图 4。表 1 所列 8 个三七有效成分中, 有 2 个 (MOL002879、MOL007475) 与腰椎间盘突出症无对应的靶点, 作用的靶标有 33 个。

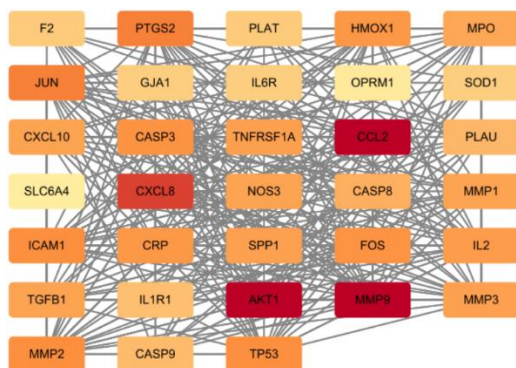


图 3 靶点 PPI 网络

Fig. 3 PPI network of targets

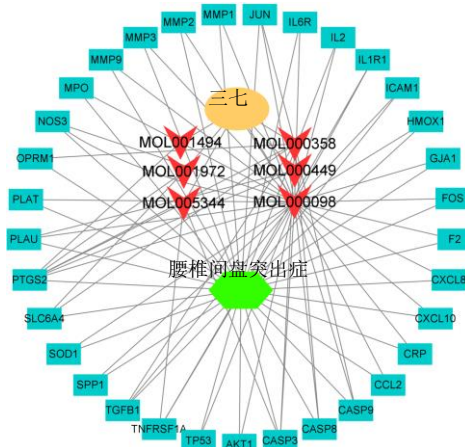


图 4 三七药物 - 成分 - 靶点 - 疾病系统网络图

Fig. 4 Network of drug - ingredient - target - disease system of *Panax notoginseng*

## 2.6 GO 功能分析及 KEGG 通路富集分析

通过 R 软件中的 bioconductor 集合工具包进行 GO 分析, 得到 BP 条目 547 条 (挑选前 10 条), CC 相关条目 12 条, MF 相关条目 21 条。发现三七治疗腰椎间盘突出症的靶点在 BP 上富集于对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide)、对细菌来源分子的反应 (response to molecule of bacterial origin)、细胞对化学应激的反应 (cellular response to chemical stress)、对放疗的反应 (response to radiation) 等条目; 在 CC 上富集于膜筏 (membrane raft)、膜微区 (membrane microdomain)、转录因子 AP-1 复合物 (transcription factor AP-1 complex) 等条目; 在 MF 上富集于内肽酶活性 (endopeptidase

activity)、细胞因子受体结合 (cytokine receptor binding)、丝氨酸型内肽酶活性 (serine-type endopeptidase activity) 等条目, 见图 5。

将共有靶点通过 R 软件“clusterProfile”包进行 KEGG 通路富集分析, 结果展示前 20 条通路, 以气泡图显示, 见图 6。其中, 气泡图节点大小和颜色由相关联基因的数量和 *P* 值决定, 节点越大, 相关基因富集数量越多, 颜色越深其 *P* 值越小。其中排名前 4 的通路分别为脂质与动脉粥样硬化通路 (lipid and atherosclerosis)、流体剪切应力与动脉粥样硬化通路 (fluid shear stress and atherosclerosis)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、IL-17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)。其中, 与腰椎间盘突出症相关通路可能为 IL-17 信号通路, 见图 7。

## 2.7 分子对接结果

选择 degree 值超过 54 (排名前 6) 的核心靶点 (AKT1、CCL2、MMP9、CXCL8、PTGS2、JUN) 与“药物 - 成分靶点 - 疾病”网络图中度值排名前 3 的化合物 (槲皮素、β-谷甾醇、人参皂苷 Rh<sub>2</sub>) 进行分子对接, 选取最低结合能组合, 见表 2。结果表明三七主要化合物与 6 个靶蛋白具有较强的结合能力, 其中结合能力排名前 3 的对接模式为: 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 与 PTGS2、人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 与 MMP9、人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 与 AKT1, 见图 8。

## 3 讨论

本研究为预测中药三七对腰椎间盘突出症的干预机制而采用的网络药理学研究方法。筛选三七的化学成分后, 共获得 8 个有效成分, 其中只有槲皮素、β-谷甾醇、人参皂苷 Rh<sub>2</sub>、十八碳二烯、食脂素、豆甾醇 6 个成分作用于 33 个靶点可能达到治疗腰椎间盘突出症的目的。槲皮素是和其他黄酮类化合物一样对人体健康有潜在有益作用, 生物活性涉及广泛, 现代药理学研究发现其具有抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、抗衰老、保护多脏器及骨关节等作用<sup>[8]</sup>。Hashemi 等<sup>[9]</sup>通过细胞实验表明, 槲皮素可抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路减少炎症细胞因子和 IL-17 的产生。β-谷甾醇可抗炎反应, 调节免疫功能。有研究发现<sup>[10]</sup>, β-谷甾醇可抑制巨噬细胞中炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3), 从而介导激活 MAPK 信号通路, 来减少肿瘤坏死因子 (TNF-α)、IL-1β、IL-6、IL-8 等炎症因子的表达。人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 最早是日本学者在红参中分离提取出

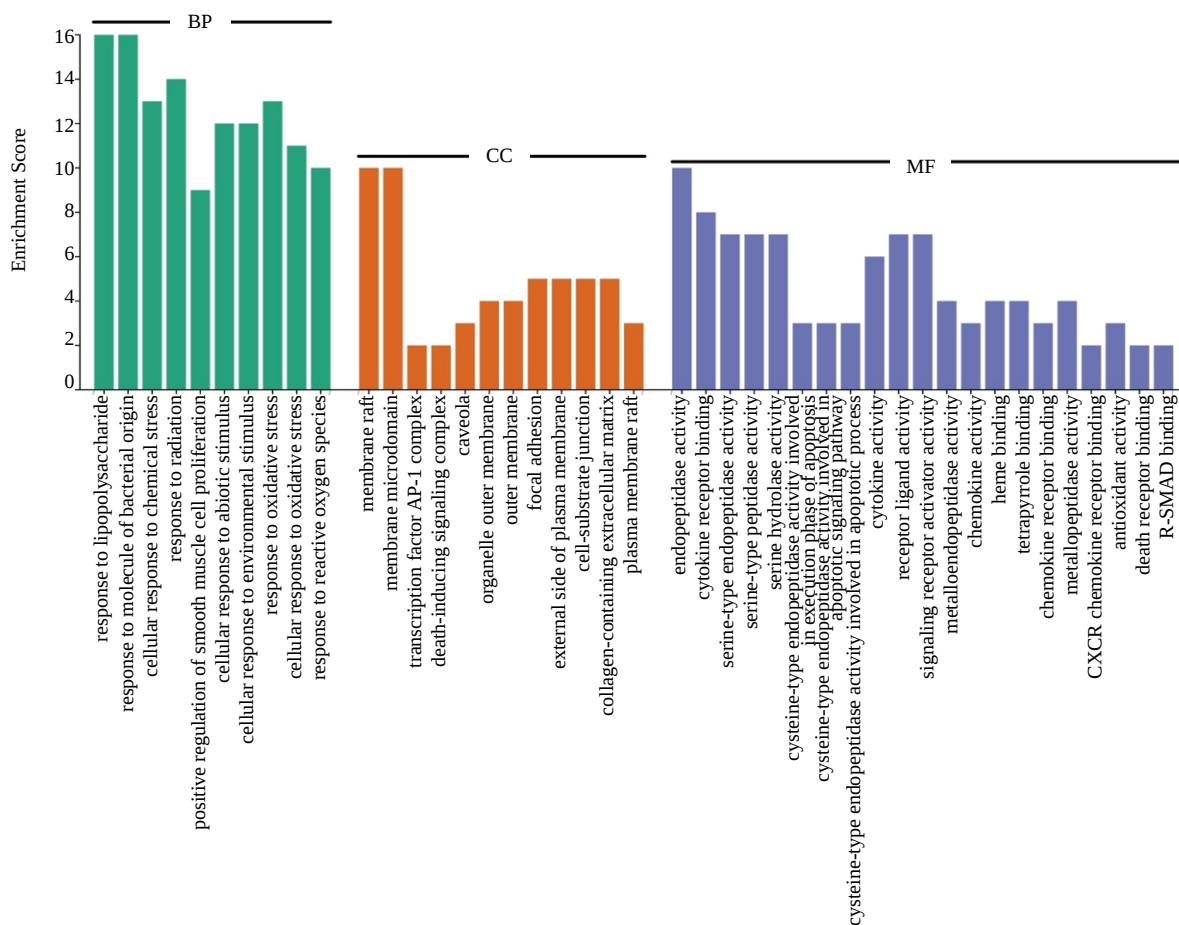


图 5 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis

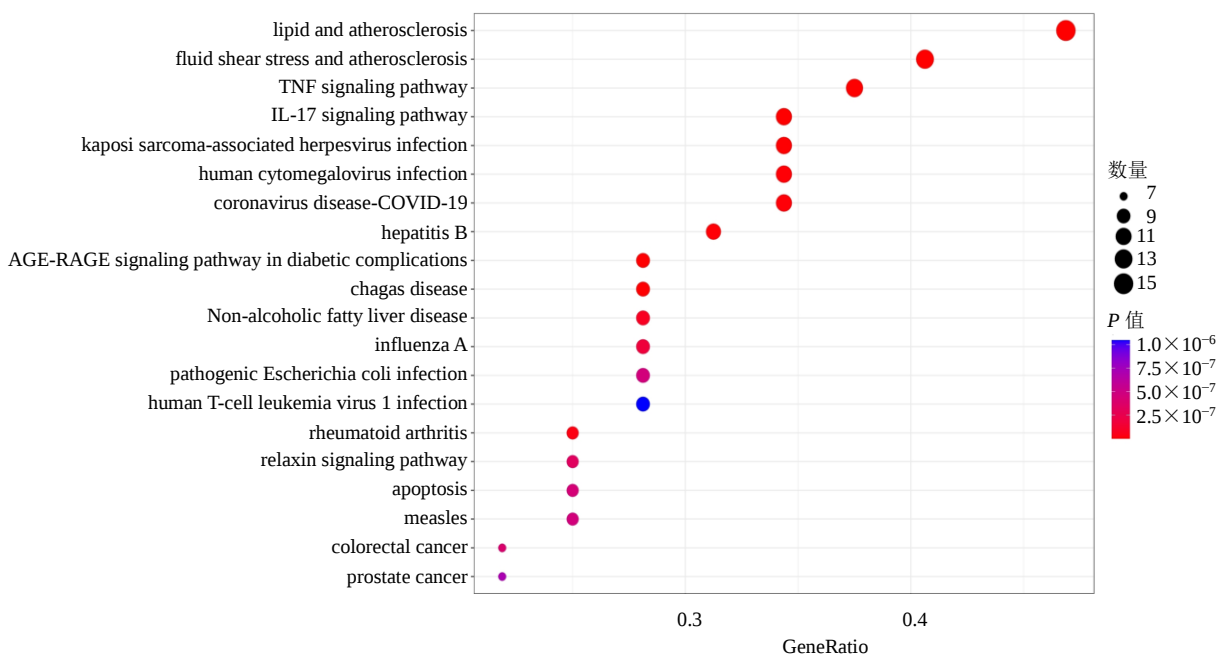


图 6 KEGG 通路分析

Fig. 6 KEGG pathway analysis

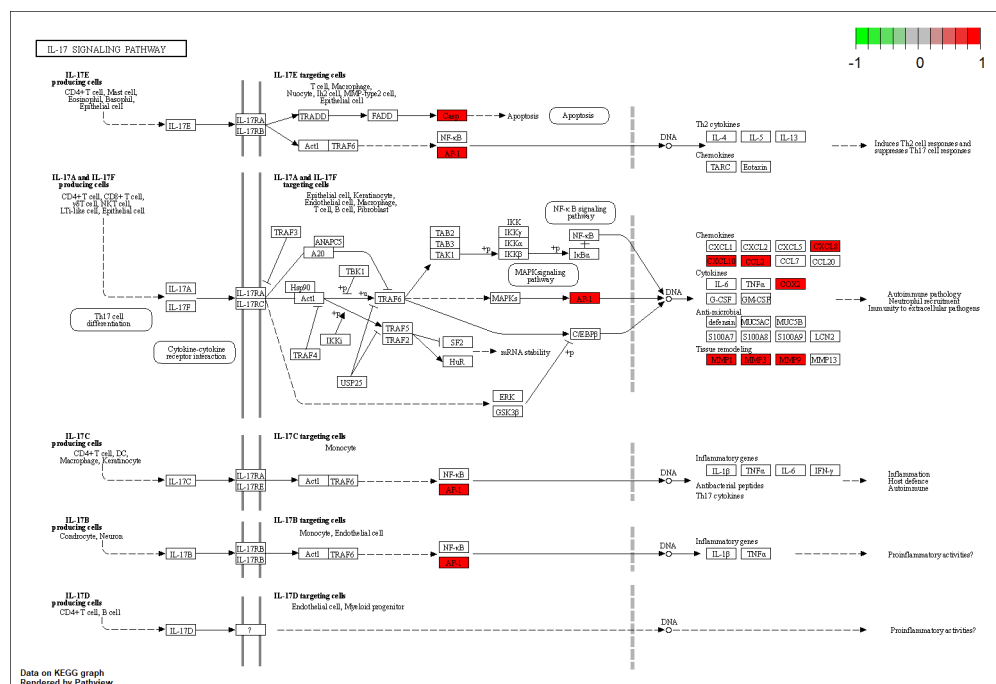


图 7 IL-17 信号通路  
Fig. 7 IL-17 signaling pathway

表 2 重要活性成分 - 关键靶点分子对接结果

Table 2 Docking results between key active components and core target molecules

| 活性成分 | 靶点    | 结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> ) | 活性成分  | 靶点    | 结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> ) | 活性成分                 | 靶点    | 结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> ) |
|------|-------|-------------------------------|-------|-------|-------------------------------|----------------------|-------|-------------------------------|
| 槲皮素  | AKT1  | -6.53                         | β 谷甾醇 | AKT1  | -5.64                         | 人参皂苷 Rh <sub>2</sub> | AKT1  | -7.44                         |
|      | CCL2  | -4.97                         |       | CCL2  | -5.55                         |                      | CCL2  | -6.64                         |
|      | MMP9  | -6.49                         |       | MMP9  | -6.03                         |                      | MMP9  | -8.58                         |
|      | CXCL8 | -6.01                         |       | CXCL8 | -6.04                         |                      | CXCL8 | -6.31                         |
|      | PTGS2 | -6.29                         |       | PTGS2 | -6.38                         |                      | PTGS2 | -10.73                        |
|      | JUN   | -6.70                         |       | JUN   | -6.51                         |                      | JUN   | -7.31                         |

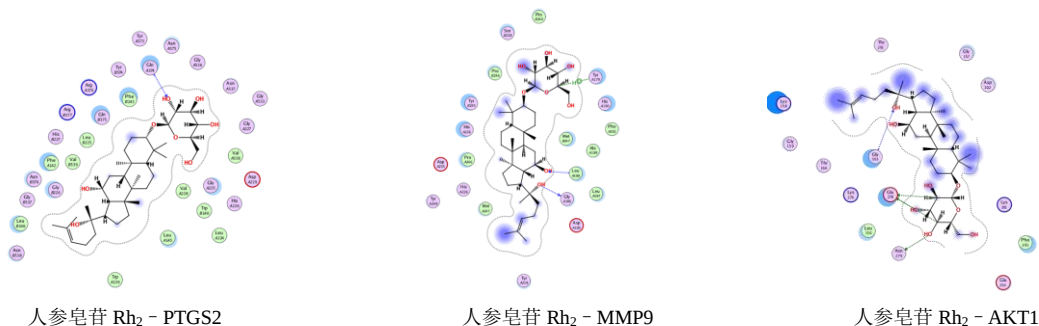


图 8 重要活性成分 - 关键靶点分子对接可视化

Fig. 8 Visualization of docking between key active components and core target molecules

来的单体化合物, 在 1 项大鼠的实验中发现, 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 也可通过抑制 NLRP3、IL-1β 及 TNF-α 蛋白的高表达, 促进超氧化物歧化酶 (SOD) 的活化,

从而减轻心肌缺血再灌注损伤[11]。本研究发现, IL-17 信号通路是三七治疗腰椎间盘突出症的关键通路, 推测槲皮素、β-谷甾醇、人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 为三七

通过多途径协同治疗腰椎间盘突出症的极具潜力的药效物质基础。

PPI 网络拓扑分析显示,三七治疗腰椎间盘突出症的靶点有 33 个。包括 CXCL8、IL6R、PTGS2、TNFRSF1A、ICAM-1 等参与炎症反应、血管生成及免疫反应的靶点, AKT1、MMP9、JUN、CASP3、CASP8、TGFB1 等与细胞凋亡和细胞增殖的相关的靶点。比较节点 degree 值发现 AKT1、CCL2、MMP9、CXCL8、PTGS2、JUN 等可能是三七治疗腰椎间盘突出症的核心靶点。AKT1 参与包括细胞增殖、凋亡、代谢和血管生成等细胞过程。近年来的实验研究表明<sup>[12]</sup>, AKT1 在血管损伤中起着重要作用, 腰椎间盘突出压迫刺激血管导致局部神经根的供血障碍、发生炎性水肿产生大量酸性代谢产物, 使神经根传导功能下降, 是腰椎间盘突出症引发腰腿痛的主要原因。在已有的研究中发现, CCL2、CXCL8 及 MMPs 在人类退变的椎间盘呈现高表达。CCL2 和 CXCL8 是细胞趋化因子, 能够刺激白细胞的迁移, 由于趋化因子独特的靶向作用, 其被认为是白细胞浸润和随后激活炎症的关键。MMP9 是 MMPs 家族中重要的成员之一, MMP9 的主要作用之一是降解胶原, MMP9 在不同类型的突出椎间盘中表达不同, 其在膨出椎间盘、突出椎间盘和游离椎间盘内的表达量依次递增<sup>[13]</sup>。椎间盘细胞外基质胶原蛋白在 MMP9 的作用下快速水解, 导致椎间盘组织失水、凋亡而发生退行性病变<sup>[14]</sup>。PTGS2 则与炎症相关<sup>[15]</sup>, 当细胞受到刺激时, 过表达的 PTGS2 参与花生四烯酸代谢产生多种前列腺素 (PGs), 引发疼痛和炎症反应。JUN 为转录因子 AP-1, 其具有多种作用<sup>[16]</sup>。AP-1 可调节细胞多种功能的基因表达, 包括细胞凋亡、分化、增殖等, 其与炎症因子密切相关, 可参与调节炎症的释放及细胞的表达。分子对接结果也表明三七主要有效活性成分与核心靶点有较强的结合能力。综上可知, 三七治疗腰椎间盘突出症的具体机制可能与抗炎、调节代谢、调节细胞凋亡、调节免疫等功能有关。

GO 分析发现, 三七治疗腰椎间盘突出症具有多重生物功能。生物过程方面多集中于对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应、细胞对化学应激的反应、对放疗的反应等。可见其治病机制可能倾向于调节代谢、抗氧化、抗感染等。在分子功能上富集于内肽酶活性、细胞因子受体结合、丝氨酸型内肽酶活性等, 可见从分子角度出发三七治病机制可

能与蛋白和细胞因子等有关。在细胞组成上富集于膜筏、膜微区、转录因子 AP-1 复合物等条目。可见, 三七治病机制复杂多样, 可作用于多处靶点。

通过对共有靶点进行 KEGG 富集分析共发现通路 102 条, 排名靠前的通路主要与动脉粥样硬化、糖尿病、病毒感染、癌症、乙肝、炎症反应等有关。可见三七治疗腰椎间盘突出症机制可能与此相关。结合腰椎间盘突出症的发病机制、药物疾病靶点网络图及 PPI 网络图, 考虑三七治疗本病可能与 IL-17 信号通路有关。有研究发现<sup>[17-18]</sup>, 脱出的髓核可作为自身抗原引起特异性自身免疫反应, 表面辅助性 T 细胞被分化成辅助性 T17 细胞 (Th17), 从而产生细胞因子 IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$  等, Th17 细胞进一步受到 IL-23 的刺激, 通过各种炎症递质相互协同作用, 加重炎症和自身免疫反应。IL-17 家族中的 IL-17A 现已证实是导致椎间盘变性的关键因素, He 等<sup>[19]</sup>的研究表明, IL-17A 可以激活 PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路影响自噬来促进椎间盘退变。而刘桂林等<sup>[20]</sup>发现三七总皂苷抗动脉粥样硬化与其降低载脂蛋白 E 基因敲除小鼠脾脏的 IL-17A、IL-10 和 TNF- $\alpha$  表达有关。Wei 等<sup>[21]</sup>的研究表明三七可通过直接靶向 Th17 细胞介导的免疫反应起到抗炎作用, 这些与本研究三七治疗腰椎间盘突出症的抗炎、调节免疫等可能的作用机制不谋而合。

综上所述, 本研究利用网络药理学结合分子对接方法, 探究三七治疗腰椎间盘突出症的具体机制, 发现其可能通过调节炎症反应、免疫应答、细胞凋亡、代谢、抗细胞分化等方式对腰椎间盘突出症发挥治疗作用, 为后续进一步具体实验研究提供理论依据和方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会疼痛学分会脊柱源性疼痛学组. 腰椎间盘突出症诊疗中国疼痛专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(1): 2-6.
- [2] Amin R M, Andrade N S, Neuman B J. Lumbar disc herniation [J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2017, 10(4): 507-516.
- [3] 韩聪, 赵耀东, 朱玲, 等. 基于椎间盘退变生物力学探讨腰椎间盘突出症发病机制 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(1): 47-50.
- [4] 孙京涛, 魏瑄, 蔡松涛. 桃红四物汤联合非甾体抗炎药治疗早期膝关节关节炎 33 例临床观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(1): 19-21.

- [5] 曹闲雅, 匡浩铭, 苏翔, 等. 恒古骨伤愈合剂治疗腰椎间盘突出症肾虚血瘀证的临床研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(12): 1548-1552.
- [6] 张宗余. 三七总皂苷通过抑制 IL-1 $\beta$  及 NF-KB 相关信号通路延缓椎间盘退变及 miR-328 在椎间盘退变中作用的相关机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [7] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [8] Hou H, Ye H, Kamaraj R, et al. A review on pharmacological activities and synergistic effect of quercetin with small molecule agents [J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153736.
- [9] Hashemi A M, Kahnamouii S S, Aghajani H, et al. Quercetin decreases Th17 production by down-regulation of MAPK-TLR4 signaling pathway on T cells in dental pulpitis [J]. *J Dent (Shiraz)*, 2018, 19(4): 259-264.
- [10] Liao P C, Lai M H, Hsu K P, et al. Identification of  $\beta$ -sitosterol as *in vitro* anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera* [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(41): 10748-10759.
- [11] 范致星, 张伟, 唐艳红, 等. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 对大鼠心肌缺血再灌注损伤中 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达及 SOD 活性的影响研究 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(9): 1541-1544.
- [12] Rotllan N, Wanschel A C, Fernández-Hernando A, et al. Genetic evidence supports a major role for Akt1 in VSMCs during atherogenesis [J]. *Circ Res*, 2015, 116(11): 1744-1752.
- [13] Li P B, Tang W J, Wang K, et al. Expressions of IL-1 $\alpha$  and MMP-9 in degenerated lumbar disc tissues and their clinical significance [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18): 4007-4013.
- [14] 侯桂红, 李倩, 谢燕. 椎间盘组织中炎症因子水平、MMPs/TIMPs 表达与腰椎间盘突出症的关系研究 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(5): 791-794.
- [15] 王楠, 张啸宇, 李敬池, 等. 防风-秦艽治疗腰椎间盘突出症的网络药理学研究 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(2): 16-23.
- [16] 史珑, 王向华, 杨达胜. AP-1 与肿瘤、自身免疫性疾病、哮喘、肾脏疾病关系的研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(20): 93-96.
- [17] 张海平, 张烽, 姚羽. 腰椎间盘突出髓核的自身免疫性 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(48): 8931-8937.
- [18] 杨洋, 刘佳佳, 薛建华, 等. 白细胞介素 23/辅助性 T17 细胞轴与腰椎间盘突出症的相关性 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(14): 2190-2195.
- [19] He W S, Zou M X, Yan Y G, et al. Interleukin-17A promotes human disc degeneration by inhibiting autophagy through the activation of the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt/Bcl2 signaling pathway [J]. *World Neurosurg*, 2020, 143: e215-e223.
- [20] 刘桂林, 窦迎春, 郭雪峰, 等. 三七总皂苷对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠脾脏单个核细胞白细胞介素 17A、白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(10): 978-982.
- [21] Wei J R, Wen X F, Bible W et al. *Panax notoginseng* saponin controls IL-17 expression in helper T cells [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(4): 285-289.

[责任编辑 高源]