

基于网络药理学结合分子对接技术分析血平片治疗月经不调的作用机制

王素芸^{1,2}, 周朝忠¹, 康兴东^{1,2*}

1. 江西普正制药股份有限公司, 江西 吉安 343100

2. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330029

摘要: **目的** 运用网络药理学和分子对接技术探讨血平片治疗月经不调的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 检索血平片有效成分的活性靶点, GeneCard 和 Disgenet 数据库检索与“irregular menstruation”相关的疾病靶点, 筛选出交集靶点并输入 String 数据库构建蛋白互作网络, 利用 Cypscape 数据库分析并筛选出核心靶点, 构建疾病-通路-靶点-化学成分网络。使用 David 数据库对交集靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。**结果** 通过网络拓扑关系图筛选出了柚皮素、大黄酚、山柰酚、甲基异茜草素、大黄素和大黄素甲醚 6 个主要成分与丝苏氨酸特异性蛋白激酶 (Akt1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、雌激素受体 1 (ESR1)、表皮生长因子受体 (EGFR) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 6 个核心靶点进行分子对接验证。结果显示, 血平片活性成分大黄素、甲基异茜草素、山柰酚等与 Akt1、TNF、SRC、ESR1、EGFR、PPARG 均有较好的结合活性。**结论** 血平片可通过多成分作用多靶点治疗月经不调。

关键词: 血平片; 月经不调; 网络药理学; 分子对接; 柚皮素; 大黄酚; 山柰酚; 甲基异茜草素

中图分类号: R287.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)05-1163-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.010

Analysis on mechanism of Xueping Tablets in treatment of irregular menstruation based on network pharmacology and molecular docking technique

WANG Suyun^{1,2}, ZHOU Chaozhong¹, KANG Xingdong^{1,2}

1. Jiangxi Prozin Pharmaceutical Co., Ltd., Ji'an 343100, China

2. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330029, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Xueping Tablets in treatment of irregular menstruation based on network pharmacology and molecular docking technique. **Methods** TCMSP database was used to search the active targets of the active ingredients of Xueping Tablets, GeneCard and Disgenet databases were used to search the disease targets related to “irregular menstruation”, and the intersecting targets were screened and inputted into the String database to construct a protein-pathway-target interactions network. The disease-pathway-target-chemical composition drug network was constructed by analyzing and screening the core targets using Cypscape database. The core targets were analyzed and screened by Cypscape database, and the disease-pathway-target-chemical component drug network was constructed. The intersecting targets were analyzed by David database for gene ontology (GO) function and KEGG pathway enrichment. **Results** Naringenin, rhubarb phenol, kaempferol, rubiadin, rhodopsin and rhodopsin methyl ether were screened by network topology mapping for their association with serine threonine specific protein kinase (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), proto-oncogene tyrosine protein kinase (SRC), estrogen receptor 1 (ESR1), epidermal growth factor receptor (EGFR), peroxisome. The molecular docking validation of the first six core targets of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARG) showed that rhodopsin, rubiadin, kaempferol and other active ingredients of blood leveling tablets had better binding activities with AKT1, TNF, SRC, ESR1, EGFR and PPARG. **Conclusion** Xueping Tablets can treat irregular menstruation through multi-component action and multi-target.

Key words: Xueping Tablets; irregular menstruation; network pharmacology; molecular docking; naringenin; rhubarb phenol; kaempferol; rubiadin

收稿日期: 2024-01-19

基金项目: 江西省重点研发计划项目 (20212BBG73034)

作者简介: 王素芸, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂。E-mail: 1596899439@qq.com

*通信作者: 康兴东, 高级工程师, 博士研究生, 主要从事中药技术与开发研究。E-mail: 26704759@qq.com

月经不调是常见的妇科病症，经常困扰着妇女的日常生活。不健康的饮食习惯、睡眠紊乱、情绪不稳定和冷刺激等为患者月经不调的主要因素^[1]。月经不调可能导致不规则子宫出血、绝经后阴道出血闭经和功能性子宫出血等。高文俊等^[2]通过中医理论提及了治疗月经不调讲究阴阳平衡，受五脏六腑的调控，阳中有阴、阴中有阳，阴阳相互转化相互牵制，并且认为中医在治疗月经不调的关键在于肾阴、肾阳调节的主次变换。随着经济的快速发展，亚健康人群逐渐上升，月经不调的风险对妇女来说也随之增加。月经不调不仅给妇女的生活带来了身体上的不适，还对其心理和社交功能造成了负面影响。而且，月经不调在社会上的发病率逐渐上升，对妇女的生活质量和整体健康产生了不容忽视的影响。因此，研究和探索治疗月经不调的新方法和药物具有重要的临床意义。

中医药治疗月经不调具有悠久的历史和丰富的经验。在现代医学中，越来越多的研究开始关注中药和中药制剂的药理作用和临床应用。血平片是由地黄、熟地黄、地榆、三七、海螵蛸、茜草、蒲黄(炒)制作而成的中成药，其中茜草止血活血祛瘀、凉血通经^[3]，可用于治疗瘀阻经闭导致的月经不调；三七、地榆、大黄和熟地黄均有止血活血、提高免疫力、抗肿瘤、抗氧化等作用，诸方合用具有清热化瘀和止血调经等功效，其临床应用和治疗机制值得深入探究和研究^[4-6]。

以血平片的长期高质量发展为目的，本课题组前期通过 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 技术对血平片进行了主要化学成分分析^[7]。网络药理学是一种利用计算机和生物信息学的方法，通过分析药物与靶点、通路等之间的相互作用来揭示药物的作用机制^[8]。在本课题组前期研究的基础上，对血平片和月经不调相关靶点和通路进行筛选，通过构建血平片的网络模型，再把血平片的有效成分通过网络药理学结合分子对接进行综合分析，可以进一步了解其影响月经不调的潜在机制，帮助揭示血平片治疗月经不调的分子基础，为研究血平片的有效成分和作用机制提供新的研究方法和手段，更全面、系统地了解其药效和药理特性，为其临床应用提供更科学的依据。

1 网络药理学研究

1.1 血平片中化学成分靶点的筛选

通过中药系统药理学数据库 (TCMSP, [https://old.](https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php)

[tcmssp-e.com/tcmssp.php](https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php)) 检索血平片的有效成分相关信息，利用 PubChem 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)，输入英文化学成分名或 CAS 号进行 smiles 号查找，再通过 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swiss-targetprediction.ch/>) 检索获得化学成分相关靶点，再将数据库筛得的成分相关靶点去除重复项后合并，得到血平片的成分靶点数据集，最后把得到的靶蛋白通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行处理得到对应的基因名称数据库。

1.2 疾病靶点收集及药物靶点预测

在 GeneCards (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Disgent (<https://www.disgenet.org/>) 数据库中分别输入关键词 “irregular menstruation” 检索得到月经不调的疾病靶点，然后通过 GeneCards 数据库，中位数 1.381 067 395，通过筛选中位数 ≥ 1.38 得到疾病靶点数据集。通过表格筛选出血平片成分靶点和月经不调靶点的交集靶点后，使用 Venny 2.1.0 平台绘制 Venn 图。

1.3 蛋白互作网络关系图构建

在 String 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 中输入血平片 - 月经不调的交集靶点，设置生物种属为 “Homo sapiens”，且 “mediumconfidence” > 0.04 ，进行蛋白互作网络的构建。用 degree 值筛选出核心靶点，通过 Cypscape 3.10.0 软件构建交集靶点 - 核心靶点网络图。

1.4 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

利用 David 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对交集靶点进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析，用 *P* 值筛选出排名前 10 位的生物过程 (BP)、细胞成分 (CC)、分子功能 (MF) 和排名前 20 位的通路，通过微生信气泡图制作 GO 富集分析及 KEGG 通路富集气泡图，其中 *P* 值越小可信度越大，圆圈越大数目越多。

1.5 血平片中成药的网络构建

通过 Cypscape 3.10.0 软件构建药物 - 成分靶点 - 疾病 - 疾病靶点 - 通路基因靶点关系图，其中 “节点” 表示疾病 - 通路 - 靶点 - 成分 - 药物的交集基因靶点，“边” 为药物 - 成分靶点 - 疾病 - 疾病靶点 - 通路基因之间互相连接的线条数。

1.6 分子对接

依据药物 - 成分靶点 - 疾病 - 疾病靶点 - 通路图，筛选出血平片前 6 个主要的化合物及前 6 个主

要的核心靶点, 通过分子对接探究化合物和核心靶点之间的作用关系。借助 TCMSP 数据库下载筛选出的 6 个化合物 2D 结构小分子配体, PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 通过设置分辨率 $\leq 1.5 \text{ \AA}$ ($1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$) 及看是否具备蛋白结合位点筛选用于分子对接的晶体结构。再通过 Chem3D 软件处理小分子配体进行能量最小化处理保存 mol2 文件, 在 AutoDockTools 进行小分子配体处理操作; 利用 PyMOL 蛋白受体中的水分子、移除蛋白结构中的小分子配体及移除结合的别的分子, 同时为减少复杂

性, 删除对称的一条链, 再导入 AutoDockTools 软件进行加氢、计算电荷、添加原子类型等操作, 确定对接区域后, 通过 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行分子对接, 最后通过 pymol 进行可视化处理。

2 结果

2.1 血平片化学成分靶点的筛选

通过 TCMSP 检索血平片的 33 个有效成分相关信息 (表 1), 在通过 Siwiss Target Prediction 数据库查到获得 1 008 个靶点数, 通过重复靶点数, 共获得 378 个有效靶点。

表 1 血平片中有效成分

Table 1 Active ingredients of Xueping Tablets

序号	MoLID	化合物名称	分子式	离子类型	<i>m/z</i>	MS/MS 碎片离子信息	成分归属
1	MOL003333	毛蕊花糖苷	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	[M-H] ⁻	623.197 4	623.198 3、461.166 7、161.024 3	地黄
2	MOL000472	大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	269.045 1	269.045 2、241.050 3、225.050 4	大黄
3	MOL002268	大黄酸	C ₁₅ H ₈ O ₆	[M-H] ⁻	283.024 4	239.034 9、211.040 0、183.045 0	熟大黄
4	MOL001729	大黄酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	253.050 2	269.045 2、225.055 4	熟大黄
5	MOL000476	大黄素甲醚	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.076 0	268.037 8、240.042 9、196.053 0	熟大黄
6	MOL012851	三七皂苷 R ₁	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈	[M-H] ⁻	931.525 7	799.486 7、637.431 3、475.378 9	三七
7	MOL005341	人参皂苷 Rg ₁	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	[M-H] ⁻	799.483 1	637.430 1、475.379 5	三七
8	MOL011412	人参皂苷 Rb ₁	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	[M-H] ⁻	1 107.593 3	945.541 2、783.490 4、621.435 1	三七
9	MOL006560	地榆皂苷 II	C ₃₅ H ₅₆ O ₈	[M-H] ⁻	603.389 9	585.379 8	地榆
10	MOL000732	水苏糖	C ₂₄ H ₄₂ O ₂₁	[M-H] ⁻	711.218 1	383.119 1、341.108 5	地黄
11	MOL001456	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	[M-H] ⁻	191.018 9	111.008 7、87.008 7	地榆、熟大黄
12	MOL002819	梓醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	361.114 0	169.050 5、151.039 9	地黄
13	MOL000513	没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅	[M-H] ⁻	169.013 7	125.024 3	地榆、熟大黄
14	MOL006832	三没食子酸酰葡萄糖苷	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	[M-H] ⁻	331.066 8	769.093 4、617.081 0、169.013 2	地榆
15	MOL005864	没食子酰基-甲基葡萄糖苷	C ₁₄ H ₁₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	289.072 3	497.094 6、479.085 1、345.082 1、327.070 6	地榆
16	MOL003720	洋地黄叶苷 C	C ₃₅ H ₄₆ O ₂₀	[M-H] ⁻	785.250 4	315.107 0、461.165 0、161.024 0	地黄
17	MOL001002	鞣花酸	C ₁₄ H ₆ O ₈	[M-H] ⁻	300.998 5	300.996 2、283.995 6、229.012 6	地榆
18	MOL004368	金丝桃苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	463.088 3	463.088 7、301.034 6	地榆
19	MOL006158	异茜草素	C ₁₄ H ₈ O ₄	[M-H] ⁻	239.153 4	225.055 8、209.061 9	茜草
20	MOL002288	大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	431.097 6	269.045 2、225.055 4	熟大黄
21	MOL002302	土大黄苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₉	[M-H] ⁻	419.134 3	257.082 1、241.050 8	熟大黄
22	MOL006558	地榆皂苷 I	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₃	[M+FA-H] ⁻	811.447 6	765.444 5、603.389 0、585.380 2	地榆
23	MOL000422	山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M-H] ⁻	285.040 4	285.040 4	蒲黄 (炒)
24	MOL006160	茜素	C ₁₄ H ₈ O ₄	[M-H] ⁻	239.034 4	225.055 8、209.061 9	茜草
25	MOL007475	人参皂苷 F ₂	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	[M-H] ⁻	783.489 4	783.490 2、621.437 5	三七
26	MOL001040	柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	271.061 1	151.003 6、119.050 1	蒲黄 (炒)
27	MOL011450	20(R)-人参皂苷 Rg ₂	C ₄₁ H ₇₀ O ₁₃	[M-H] ⁻	769.474 5	637.430 1、475.379 5	三七
28	MOL008867	益母草苷	C ₁₅ H ₂₄ O ₉	[M-H] ⁻	347.133 5	393.140 4、347.134 6、127.040 0	地黄
29	MOL010893	短叶苏木酚酸	C ₁₃ H ₈ O ₈	[M-H] ⁻	579.172 7	219.028 6、247.023 4、191.033 7	地榆
30	MOL007794	异毛蕊花糖苷	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.197 4	623.198 3、461.166 7、161.024 3	地黄
31	MOL004925	牡荆素	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	[M-H] ⁻	577.155 2	283.061 3、311.056 3、431.098 6	地黄
32	MOL009548	去乙酰基车叶草苷酸	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	389.109 0	175.038 9、147.044 0	茜草
33	MOL009935	人参皂苷 Rd	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	[M-H] ⁻	945.540 6	783.489 2、621.438 6、459.382 4	三七

2.2 疾病靶点的筛选

通过 GeneCard、Disgent 数据库进行疾病靶点的检索，筛选后获得 735 个靶点数。将获得的成分靶点与疾病靶点进行关联，制作韦恩图（图 1），得到交集靶点数 69 个。

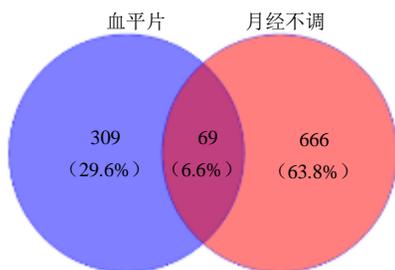


图 1 化学靶点和疾病靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of chemical and disease targets

2.3 蛋白互作网络构建

如图 2 所示，橙色为核心靶点，绿色为剩余的交集靶点，网络显示 69 个节点，726 条边；蛋白互作由之间连接的线条数呈现，线条数目越多，关联度越大。选取 Degree ≥ 28，排序前 19 位的靶点作为核心靶点，如 Akt1、TNF、SRC、ESR1、EGFR、PPARG、BCL2、PTGS2、FGF2 等。

2.4 GO 与 KEGG 通路富集分析

获得 GO 功能总分析条目数 354 个，其中 BP 有 216 条，主要为蛋白激酶 B (Akt) 信号的正向调节、细胞外信号调节激酶活性的正向调节、Akt 信

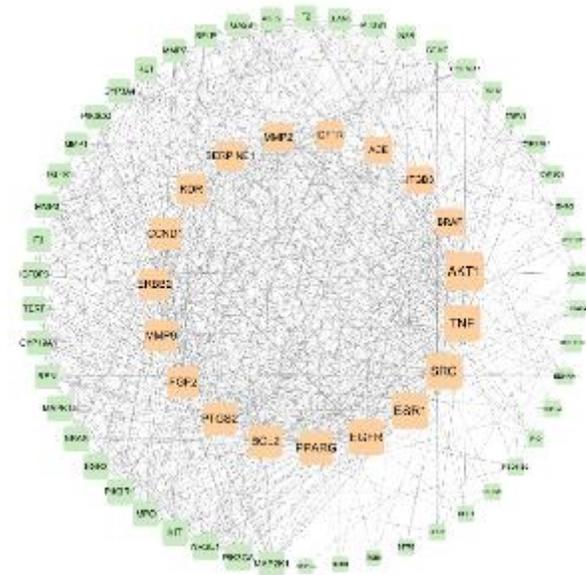


图 2 交集靶点 - 核心靶点网络图

Fig. 2 Intersection target-core target network diagram

号转导、细胞迁移的正向调控；CC 有 51 条，主要有受体复合体、质膜、细胞外区域、大分子复合物；MF 有 87 条，主要有蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、类固醇结合、相同的蛋白质结合。GO 功能富集排名前 10 位的条目见图 3。KEGG 富集分析得到 133 条通路，取前 20 名进行分析（图 4），其中包括 Rap1 信号通路、癌症、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、血管内皮生长因子信号通路、催乳素信号通路等信号通路。

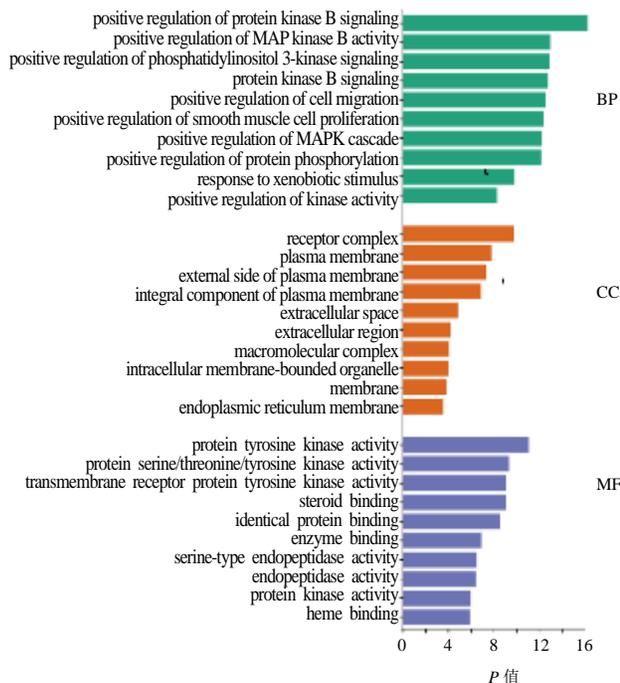


图 3 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO function enrichment analysis

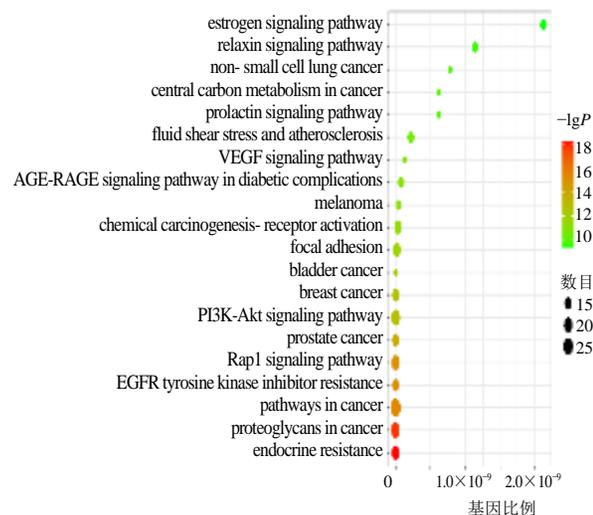


图 4 KEGG 富集分析气泡图

Fig. 4 Bubble plot of KEGG enrichment analysis

2.5 血平片中成药的网络构建

如图 5 所示,网络中有 124 个节点,632 条边,橙色菱形是化学成分,紫色三角形是通路信息,蓝色正方形是疾病-成分共同靶点,微笑形状是药物及疾病。

2.6 分子对接

通过对柚皮素、大黄酚、山柰酚、甲基异茜草素、大黄素和大黄素甲醚 6 个主要成分与 Akt1、

TNF、SRC、ESR1、EGFR、PPARG 主要关键靶点进行 36 次分子对接,结果显示 36 次对接的结合能均小于 -5.0 kJ/mol (表 2),结合能越低,氢键数越多,结合能力越稳定,部分可视化见图 6,结果表明关键靶点与主要化学成分化合物均有较好的结合能力,血平片的有效活性成分能较好的起到治疗月经不调的疗效,为后续深入研究血平片治疗月经不调的作用机制提供理论参考。

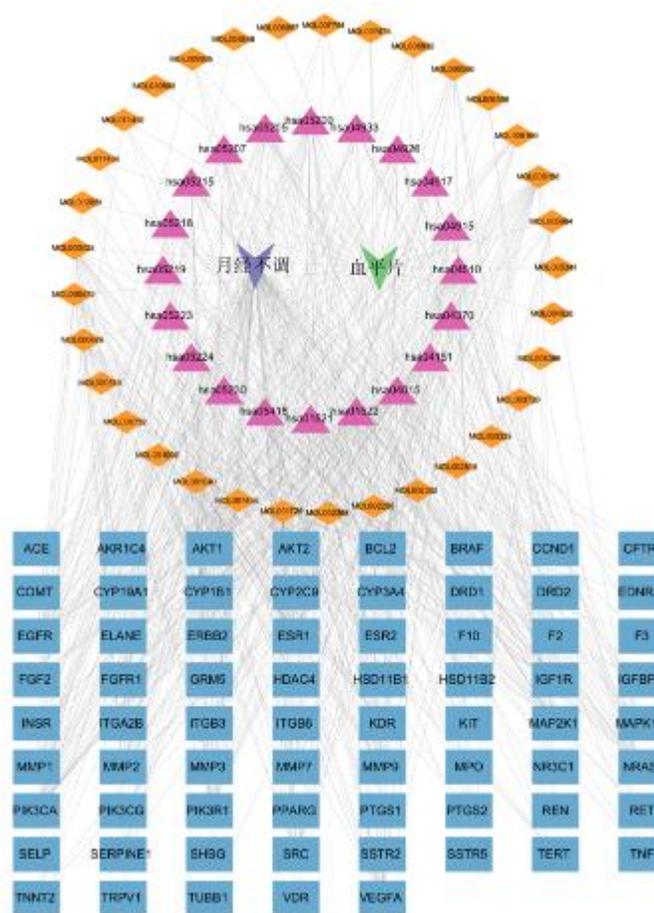


图 5 药物-成分靶点-疾病-疾病靶点-通路靶点网络图

Fig. 5 Drug-component target-disease-disease target-pathway target network diagram

表 2 化学成分及靶点相互作用的结合能

Table 2 Binding energies for chemical composition and target interactions

活性成分	结合能/(kJ mol^{-1})					
	AKT1	TNF	ESR1	PPARG	EGFR	SRC
大黄素	-5.24	-7.03	-7.15	-6.51	-8.97	-6.06
甲基异茜草素	-6.60	-7.16	-6.63	-7.54	-8.30	-7.14
山柰酚	-7.15	-6.56	-6.29	-7.24	-9.08	-7.42
大黄酚	-6.71	-7.61	-6.13	-6.86	-8.42	-6.53
柚皮素	-6.61	-6.28	-6.20	-6.97	-6.27	-6.09
大黄素甲醚	-6.61	-6.33	-5.98	-6.88	-8.31	-7.36

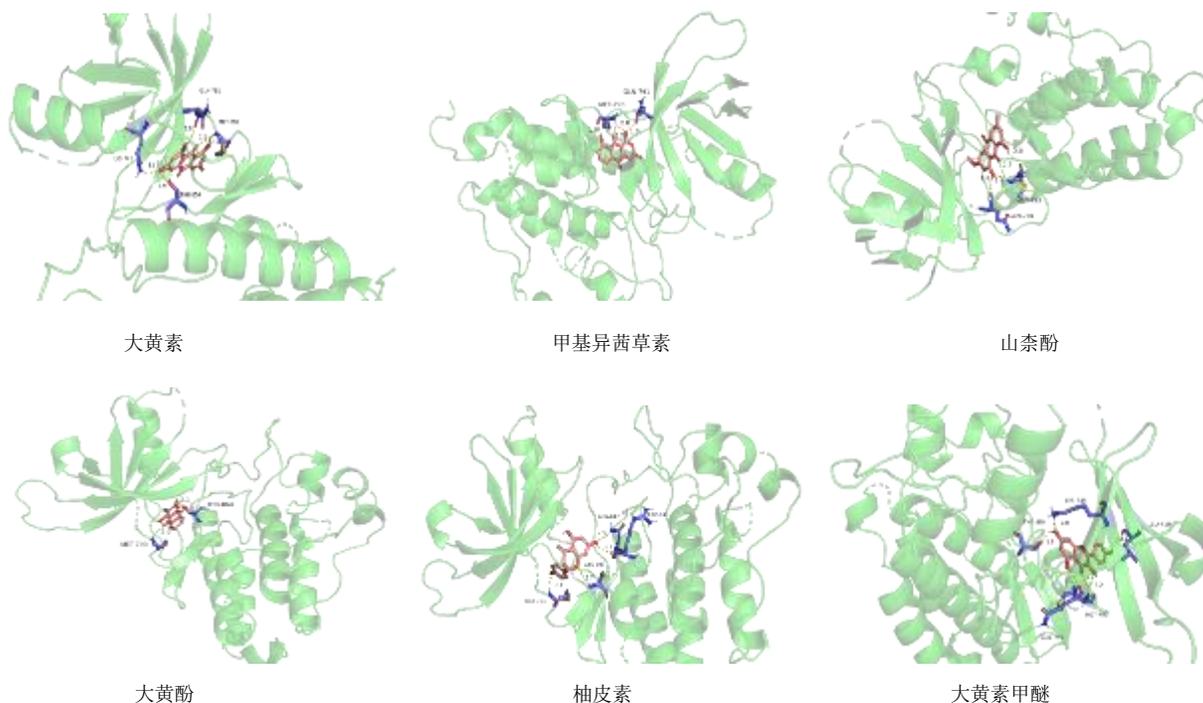


图 6 6 个主要化学成分与 EGFR 靶点的分子对接可视化

Fig. 6 Visualization of molecular docking of six major chemical components with EGFR targets

3 讨论

血平片是妇科常用药，可用于月经周期紊乱，因血热挟瘀所致崩漏等。在临床上，月经不调分为多类，如气虚血滞兴月经不调，通常表现为月经提前、经期较长、面色显白、怕冷和精神萎靡等^[9]；阴虚热型月经不调，通常表现为经量少、经期提前、大便干结和经质稠等^[10]；无排卵型月经不调，通常表现为激素水平异常^[11]。目前，针对月经不调患者，中西医结合是较为适用的一种方法，门玉娟等^[12]通过临床观察口服达英-35 配合针刺八髻穴治疗肾阳虚型多囊卵巢综合征致月经不调患者，发现明显改善患者激素水平；张燕等^[13]通过探究培坤丸结合戊酸雌二醇对患者月经不调疗效评估，以及对患者用药后血清激素水平的变化前后差异进行检测，发现联合药物治疗月经不调较单一使用戊酸雌二醇效果较好。血平片中的熟地黄、三七具有补血、养血、调经的作用，而茜草、蒲黄可用于止血化瘀；血平片治疗月经不调，能够减轻患者症状改善生活质量，为月经不调患者提供了更多药物选择。

为进一步探究其对月经不调的作用机制，本研究运用了网络药理学方法，对血平片的化学成分进行了探究，并构建了与药物、成分靶点、疾病、疾病靶点和通路靶点相关的网络模型。经过筛选，发

现血平片中的 6 个成分柚皮素、大黄酚、山柰酚、甲基异茜草素、大黄素和大黄素甲醚与治疗月经不调有紧密联系。文献检索显示，山柰酚具有阻碍炎症作用、降低氧化应激、控制病毒与细菌生长、调节肿瘤增殖和迁移等作用^[14]；吴骞等^[15]发现山柰酚可能因抑制 PI3K/Akt 信号通路磷酸化，从而达到抑制作用，减少癌细胞的增殖、侵袭、迁移数；娄雪梅^[16]研究发现大黄素在一定浓度下能够抑制小鼠体内的一氧化氮分泌，起到抗炎效果；徐卫星等^[17]通过细胞实验观察到大黄素可通过控制 VEGF 信号通路，使得重组人血管内皮生长因子 165 对 HUVECs 的增殖等功能降低；Li 等^[18]构建肺损伤小鼠模型进行实验，探究大黄酚对其的抗炎机制，结果显示大黄酚对小鼠作用后其丙二醛 (MDA)、髓过氧化物酶 (MPO)、炎症细胞因子 (ICL) 的水平有所下降，能通过增强过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的应答，降低核因子- κ B 途径的激活，达到治疗小鼠肺损伤的效果。季晓伟^[19]对高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 大鼠体外实验发现大黄酚可对 PI3K/Akt 信号通路作用降低细胞凋亡数和氧化应激程度，完成对 HHcy 大鼠血管的保护。核心靶点 Akt1 在治疗乳腺癌时，可促进多种物质发生磷酸化反应，来提升细胞的增殖、存活、转移等能力。卵巢囊肿患者体内的炎症因子 TNF- α 是引

发月经不调疾病的内在因素之一,影响着子宫膜的厚度,严重时能产生子宫内膜黏连^[20]。

KEGG 富集分析,血平片有效成分治疗月经不调可作用多条通路,Rap1 信号通路在细胞黏附、分化和增殖中发挥重要作用。在月经周期中,Rap1 的异常活性可能直接影响卵巢和子宫内膜细胞的功能,从而引起月经不调^[21]。正向调节 PKB 信号可能通过影响 Rap1 的活性,对月经周期中的卵巢和子宫内膜生理变化进行调控。此外,异常的癌症信号通路活性可能通过激素的影响,干扰女性生殖系统的正常功能,导致月经不调^[22]。癌症通路对 PKB 信号的正向调节可能通过改变细胞的生长和代谢,进而影响月经周期。PI3K/Akt 信号通路在卵巢功能中发挥关键作用,对月经周期有调节作用^[25]。异常的催乳素水平可能通过影响卵巢功能引起月经不调^[26]。可正向调节 MAP 信号介入催乳素信号通路,进而影响女性生殖系统的正常功能。

综上所述,血平片中的柚皮素、大黄酚和山柰酚等成分可能通过调节多个信号通路和靶点的活性,发挥治疗月经不调的作用。这些发现为中成药血平片的临床应用提供了理论基础,并为深入研究血平片的作用机制和疗效提供了线索。然而,需要进一步的实验验证和临床研究来支持和验证这些发现,以更好地指导临床实践。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张容宇. 青春期女生月经不调影响因素分析 [J]. 青春健康, 2023, 21(8): 19.
- [2] 高文俊, 蒲亚萍, 樊夏云. 从阴阳转化理论探析月经不调的中医治疗 [J]. 云南中医中药杂志, 2023, 44(12): 16-19.
- [3] 王海丽. 茜草炭活血祛瘀功效物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [4] 田传玺, 张伟, 张宇昕, 等. 重构本草: 熟地黄 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(5): 596-598.
- [5] 李正花, 周建虹, 陈土艳. 八珍汤加味治疗气滞血瘀证月经不调患者的疗效及作用机制探析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9): 1719-1723.
- [6] 曾晓华, 赖其龙. 加味定经汤加减联合针灸治疗肝郁肾虚型月经不调的临床疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(24): 4228-4230.
- [7] 梁国斌, 周朝忠, 康兴东, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 技术的血平片化学成分及指纹图谱的研究 [J]. 药品评价, 2023, 20(7): 797-802.
- [8] 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.
- [9] 詹怡芳, 罗俊明, 陈蕾, 等. 桃红四物汤治疗气虚血滞型月经不调临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(17): 101-103.
- [10] 官晗羽, 刘秋平, 祝岚珍. 中药汤剂加味两地汤对月经失调的治疗效果 [J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(11): 142-146.
- [11] 洪春霞, 黄春萍, 曾秀旺. 小剂量黄体酮治疗无排卵型月经不调的临床效果 [J]. 中国医药指南, 2023, 21(14): 76-78.
- [12] 门玉娟, 陈培芳, 王任阳, 等. 针刺八髎穴治疗肾阳虚型多囊卵巢综合征致月经不调临床观察 [J]. 广西中医药, 2023, 46(4): 24-27.
- [13] 张燕, 覃丽英, 莫秋, 等. 培坤丸联合戊酸雌二醇治疗月经不调的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(6): 1418-1422.
- [14] 牟界, 王杰, 张文斌, 等. 山柰酚通过上调 HO-1 抑制 LPS 诱导血管内皮细胞 HMGB1 表达的实验研究 [J]. 西部医学, 2015, 27(11): 1609-1611.
- [15] 吴骞, 丁榆德, 程刚. 山柰酚通过 PI3K/Akt 信号通路对口腔癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响 [J]. 中药材, 2020, 43(12): 3045-3049.
- [16] 娄雪梅. 大黄素/大黄酸-三唑衍生物的合成及其生物活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [17] 徐卫星, 孔凡道. 大黄素抑制 VEGF165 诱导下人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移及侵袭的研究 [J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(4): 33-38.
- [18] Li A, Liu Y G, Zhai L, et al. Activating peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): A new sight for chrysophanol to treat paraquat-induced lung injury [J]. *Inflammation*, 2016, 39(2): 928-937.
- [19] 季晓伟. 大黄素甲醚对同型半胱氨酸致血管损伤的保护作用及机制研究 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2018.
- [20] Komeili-Movahhed T, Fouladdel S, Barzegar E, et al. PI3K/Akt inhibition and down-regulation of BCRP resensitize MCF7 breast cancer cell line to mitoxantrone chemotherapy [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(5): 472-477.
- [21] Chrzanowska-Wodnicka M. Regulation of angiogenesis by a small GTPase Rap1 [J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 53(1/2): 1-10.
- [22] Dhillon A S, Hagan S, Rath O, et al. MAP kinase signalling pathways in cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3279-3290.
- [23] Cai N, Dai S D, Liu N N, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in proliferation of retinal pigment epithelial cells [J]. *Int J Ophthalmol*, 2012, 5(6): 675-680.
- [24] Ben-Jonathan N, LaPensee C R, LaPensee E W. What can we learn from rodents about prolactin in humans? [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(1): 1-41.

[责任编辑 金玉洁]