

# 基于网络药理学和分子对接技术探究乌药汤“异病同治”原发性痛经和盆腔炎的作用机制

翁慧沥<sup>1</sup>, 钱云华<sup>2</sup>, 王凤霞<sup>2,3</sup>, 郭晶晶<sup>1\*</sup>

1. 承德市妇幼保健院, 河北 承德 067000

2. 颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000

3. 河北中医药大学, 河北 石家庄 050091

**摘要:** 目的 应用网络药理学和分子对接技术探究乌药汤“异病同治”原发性痛经和盆腔炎的潜在作用机制。方法 基于 TCMSp、TCMID、BATMA-TCM、HERB 数据库筛选乌药汤化学成分及相关作用靶点; 利用 GeneCards 及 OMIM 等数据库检索原发性痛经及盆腔炎的相关靶点; 取药物和疾病的交集核心靶点, 使用 David 在线数据库进行基因本体 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路分析, 最后使用 AutoDoc 对关键成分和靶点进行分子对接验证。结果 乌药汤“异病同治”原发性痛经和盆腔炎靶点 285 个, 核心靶点 52 个, 包括环加氧酶 2 (PTGS2)、雌激素受体 1 (ESR1)、糖原合酶激酶 3B (GSK3B)、白细胞介素 (IL)-6、过氧化物酶体增生激活受体  $\gamma$  (PPARG)、IL-10 等; 核心活性成分包括去甲异波尔多定、 $\alpha$ -香附酮、槲皮素、阿魏酸等。乌药汤主要通过调控晚期糖基化终末产物 (AGEs)-糖基化终末产物受体 (RAGE)、低氧诱导因子 1 (HIF-1)、Th17 等多条信号通路发挥对原发性痛经和盆腔炎的同治作用, 且核心成分与靶点分子对接显示出良好的结合活性。结论 乌药汤具有多成分、多靶点、多通路协同作用的特点, 通过调节炎症反应等发挥对原发性痛经和盆腔炎的“同治”作用。

**关键词:** 乌药汤; 异病同治; 原发性痛经; 盆腔炎; 网络药理学; 去甲异波尔多定;  $\alpha$ -香附酮; 槲皮素; 阿魏酸

中图分类号: R285; R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)05-1113-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.004

## Mechanism of Wuyao Decoction in “treating different diseases with the same method” for primary dysmenorrhea and pelvic inflammatory disease based on network pharmacology and molecular docking

WENG Huili<sup>1</sup>, QIAN Yunhua<sup>2</sup>, WANG Fengxia<sup>2,3</sup>, GUO Jingjing<sup>1</sup>

1. Chengde Maternity and Child Health Care Hospital, Chengde 067000, China

2. Jingfukang Pharmaceutical Group Co., Ltd, Chengde 067000, China

3. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

**Abstract: Objective** To explore the potential mechanisms of Wuyao Decoction in treatment of primary dysmenorrhea and pelvic inflammatory disease through network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** To screen the chemical components and related action targets of Wuyao Decoction based on the TCMSp, TCMID, BATMA-TCM, and HERB databases, and retrieve the relevant targets of primary dysmenorrhea and pelvic inflammatory disease by using databases such as GeneCards and OMIM. Take the intersection core targets of drugs and diseases, conduct gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analyses using the David online database, and finally use AutoDoc to verify the molecular docking of key components and targets. **Results** Wuyao Decoction has 285 targets for “treating different diseases with the same method” in primary dysmenorrhea and pelvic inflammatory disease, with 52 core targets, including PTGS2, ESR1, GSK3B, IL-6, PPARG, and IL-10, the core active components include norboldine,  $\alpha$ -cyperone, quercetin, and ferulic acid. Wuyao Decoction mainly exerts its “same treatment for different diseases” effects on primary dysmenorrhea and pelvic inflammatory disease by regulating multiple signaling pathways

收稿日期: 2024-09-24

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (H2022423335)

作者简介: 翁慧沥, 女, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: wenghuili.2008@163.com

\*通信作者: 郭晶晶, 女, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: Linda395975393@qq.com

such as AGEs-RAGE, HIF-1, and Th17, and the molecular docking between core components and targets shows good binding activity.

**Conclusion** Wuyao Decoction features multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic effect, exerting its “same treatment” effects on primary dysmenorrhea and pelvic inflammatory disease by modulating inflammatory responses.

**Key words:** Wuyao Decoction; treating different diseases with the same method; primary dysmenorrhea; pelvic inflammatory disease; network pharmacology; norboldine;  $\alpha$ -cyperone; quercetin; ferulic acid

原发性痛经指在没有盆腔器质性病变的前提下，月经前和/或月经期间出现的小腹痉挛性疼痛<sup>[1-2]</sup>。西医通常采用非甾体抗炎药和激素类药物治疗原发性痛经，尽管疗效显著，但不良反应明显<sup>[3-5]</sup>。中医传统理论则认为，原发性痛经是由于气血运行不畅、瘀滞阻络所致<sup>[6-7]</sup>。中药具有“多成分-多靶点-多途径”的治疗特点，从“整体性”出发，不仅能缓解原发性痛经的疼痛症状，还能起到标本兼顾的效果。盆腔炎是女性常见的妇科疾病，其临床症状包括腰骶部疼痛、下腹部坠胀感和白带异常等。此病病容易反复发作，病程较长，严重时甚至可能导致不孕<sup>[8-9]</sup>。除常见症状外，患者还可能出现高热、头痛等问题，显著影响日常生活质量<sup>[10-12]</sup>。

乌药汤源自金代著名医家李东垣的《兰室秘藏》<sup>[13]</sup>，收录于《古代经典名方目录（第一批）》（第 49 首），由乌药、香附、木香、当归和甘草 5 味中药组成<sup>[14]</sup>。君药乌药理气行滞；臣药香附疏肝理气、木香行脾胃滞气；佐药当归养血活血调经；使药甘草调和诸药，全方达行气活血调经止痛之效，对于气滞血瘀之痛经及盆腔炎有很好的疗效<sup>[15-16]</sup>。但其药效物质及作用机制尚待阐明。因此，本文基于网络药理学和分子对接技术<sup>[17-18]</sup>，探究乌药汤治疗原发性痛经和盆腔炎的共同机制，为深入探究其异病同治的作用机制及临床应用提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 化学成分收集及靶点预测

使用 TCMSp (<https://www.tcmsp-e.com/#/database>)、TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid/>)、BATMA-TCM (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php/Home/Index/index>)、HERB (<http://herb.ac.cn/>)，以方中药味乌药、香附、当归、木香、甘草为关键词检索收集乌药汤中的化学成分，并以类药性 (DL)  $\geq 0.18$  和生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$  为条件进行筛选。将收集的成分输入 TCMSp 和 BATMA-TCM 数据库进行靶点预测，并导入 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 数据库进行靶点名称校正。

### 1.2 疾病靶点预测

在 DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET (<http://www.disgenet.org/>) 及 OMIM (<http://omim.org/>) 数据库中以“primary dysmenorrhea”“pelvic inflammatory disease”为关键词获取疾病的靶点。

### 1.3 共有靶点网络构建与分析

使用 Origin 软件的 Venn Diagram 插件获取乌药汤、原发性痛经和盆腔炎三者的共有靶点，并导入 String (<https://cn.string-db.org/>) 数据库建立蛋白相互作用 (PPI) 网络，再导入 Cytoscape 3.9.1 中，通过 degree 二倍中位数进行核心靶点的筛选，并绘制 PPI 及“药物-成分-靶点”网络图。

### 1.4 基因本体 (GO) 与京都基因和基因百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将 1.3 项下得到的核心靶点导入 David 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)，进行 GO 与 KEGG 通路富集分析，并使用微生信使其可视化。

### 1.5 分子对接验证

使用 AutoDock Vina (1.1.2) 软件验证乌药汤关键成分 (配体) 和关键靶点 (受体) 之间的相互作用。首先从 RCSB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库获取关键靶点蛋白的晶体结构，从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库下载小分子的结构，利用 Chem3D 软件构建小分子的三维结构。将小分子指定为配体，将蛋白指定为受体，并进行对接。利用 Vina 对接后，计算蛋白与小分子对接的得分，并使用 Pymol 和 Discovery Studio 软件进行作用力分析和对接可视化。

## 2 结果与分析

### 2.1 化学成分收集及靶点预测结果

共收集化学成分 206 个，以 OB  $\geq 30\%$  和 DL  $\geq 0.18$  进行筛选，共获得 170 个化学成分 (表 1) 及 1 132 个相关靶点。

### 2.2 疾病靶点预测结果

以“primary dysmenorrhea”为关键词检索到原发性痛经相关靶点 2 961 个，以“pelvic inflammatory

表 1 化学成分信息

Table 1 Chemical composition information

成分名称	OB/%	DL	成分名称	OB/%	DL
香草酸	35.47	0.19	3-表泽兰素 C	31.41	0.34
桉叶油醇	39.72	0.21	醋酸	47.86	0.18
松樟酮	50.35	0.46	十四-2-烯酸	37.13	0.18
木犀草素	36.16	0.24	2-异丙基-5-甲基茴香醚	47.65	0.18
左旋- $\alpha$ -蒎烯	46.24	0.25	油酸	33.12	0.24
左旋- $\beta$ -蒎烯	44.83	0.25	异佛尔酮	44.98	0.42
水杨酸	32.12	0.18	檀香醇	40.17	0.18
环辛二烯	42.82	0.21	4-异丙基苯甲醛	38.28	0.18
L-柠檬烯	38.09	0.22	壬醛	40.27	0.19
槲皮素	53.99	0.27	异甘草素	85.32	0.44
别香橙烯	53.46	0.27	二氢血根碱	48.19	0.51
$\alpha$ -香附酮	30.45	0.39	(-)- $\beta$ -花柏烯	31.99	0.18
$\beta$ -莎草醇	59.68	0.22	甲氧异黄酮	62.80	0.23
$\alpha$ -柏木烯	55.56	0.19	黄樟素	45.33	0.24
香附烯酮	55.59	0.21	$\gamma$ -松油烯	33.01	0.21
香附烯	56.50	0.37	花侧柏烯	38.26	0.26
脱氢香橙烯	53.59	0.27	$\alpha$ -罗汉柏烯	56.42	0.19
氧化石竹烯	32.67	0.32	异丁香酚	70.10	0.18
广藿香酮	49.67	0.43	川芎内酯酚	62.67	0.18
异考布松	39.62	0.39	洋川芎内酯 C	46.80	0.25
异丙烯基苯	69.55	0.18	$\beta$ -松油醇	48.79	0.21
山柰酚	50.71	0.34	$\alpha$ -葎澄茄醇	64.80	0.18
可布酮	39.15	0.23	鳞叶甘草素	31.69	0.41
$\beta$ -紫罗兰酮	52.82	0.19	蒿本内酯 A	51.30	0.37
诺卡烯	33.12	0.18	右旋萜二烯	39.84	0.18
诺卡酮	33.04	0.29	甘草异黄酮	47.05	0.46
莎草萹酮	48.39	0.49	$\beta$ -香芹酚	43.28	0.19
乌药醇乙酸酯	74.94	0.19	愈创木酚	51.59	0.19
$\beta$ -律草烯	40.64	0.23	菖蒲二烯	36.72	0.22
广藿香醇	101.96	0.18	阿魏酸	54.96	0.45
异莪术醇	97.66	0.18	烟酸	47.64	0.18
粗毛甘草素 F	32.15	0.42	甘草酮	48.44	0.51
白菖烯	51.55	0.21	邻甲酚	62.45	0.18
乌药内酯	69.58	0.37	$\alpha$ -蒎品烯	42.28	0.20
$\beta$ -瑟林烯	56.05	0.18	肉桂醛	31.99	0.19
异香附醇	39.87	0.18	邻二甲苯	45.54	0.18
乌药酸	30.60	0.19	重二甲苯	47.42	0.18
乌药醚	44.95	0.24	对二甲苯	48.74	0.18
新乌药内酯	73.25	0.34	新蛇床内酯	62.45	0.36
$\alpha$ -松油醇	48.79	0.23	洋川芎内酯	68.27	0.25
$\alpha$ -蒎烯	46.24	0.25	$\alpha$ -菖蒲二烯	40.98	0.19
$\beta$ -蒎烯	44.83	0.25	乌药醚内酯	40.65	0.47
棕榈油酸	35.77	0.19	甘草宁	69.13	0.34
(+/-)-异龙脑	86.98	0.35	二甲苯酚	53.12	0.18
D-茨烯	34.97	0.23	桉叶醇	35.38	0.19
L-乙酸冰片酯	65.52	0.19	$\beta$ -罗汉柏烯	53.80	0.21
( $\pm$ )- $\beta$ -水芹烯	40.30	0.22	2-戊酰基苯甲酸	78.26	0.18
异黄樟素	56.91	0.44	乌药醇	48.94	0.24
香附醇酮	53.87	0.32	$\beta$ -香茅醇	38.88	0.21
波尔定碱	55.05	0.36	(-)-长叶烯	44.07	0.19
樟脑酸	99.12	0.21	异鼠李素	32.15	0.53
毛异黄酮	42.17	0.28	甘草苷	41.49	0.38
2,4-二甲基苯甲醛	39.32	0.22	异戊基苯	35.69	0.18

表 1 (续)

成分名称	OB/%	DL	成分名称	OB/%	DL
3-乙基苯酚	51.30	0.21	光甘草酮	77.10	0.34
美迪紫檀素	39.22	0.32	环庚三烯酮	47.40	0.18
(-)茴香脑	32.49	0.27	异庚烷	59.94	0.18
豚草素	68.53	0.46	庚烷	41.79	0.18
石竹烯-(I3)	35.36	0.32	松属素	64.72	0.27
黄羽扇豆魏特酮	30.83	0.21	丁基羟基甲苯	40.02	0.19
木香炔内酯	60.48	0.41	光果甘草素	44.74	0.44
1,2-二甲基环己烯	45.06	0.19	β-萜品烯	42.28	0.22
二氢木香内酯	62.29	0.51	(+)茴香脑	32.49	0.26
巴西菊内酯	61.54	0.44	光甘草定	41.71	0.34
佛术烯	37.30	0.28	葡萄糖醛酸	46.18	0.23
去氢木香内酯	52.71	0.33	刺甘草查尔酮	66.58	0.36
乙酰丁香酚	33.87	0.19	二苯甲酰甲烷	62.25	0.19
异土木香内酯	53.43	0.33	半甘草异黄酮 B	41.77	0.51
异二氢木香炔内酯	43.43	0.33	刺果甘草查耳酮	55.32	0.47
α-香芹酚	43.28	0.25	2,3-二甲基己烷	46.23	0.18
毛连菜苷 B	70.67	0.38	甘草宁 G	35.57	0.28
裂叶豨莶菜内酯	36.47	0.27	粗毛甘草素 C	49.77	0.42
桉油烯醇	80.32	0.18	甘草皂苷 C2	59.65	0.31
香橙烯氧化物 2	65.10	0.27	甘草皂苷 H2	44.37	0.31
莎草烯	51.10	0.31	甘草皂苷 B2	58.54	0.31
茨烯	34.97	0.33	甘草查尔酮 A	56.20	0.36
(Z)-石竹烯	30.29	0.32	甲基环戊烷	55.77	0.18
(R)-芳樟醇	39.80	0.19	异己烷	56.12	0.18
松油烯	33.01	0.22	1-乙基环丁-1-醇	93.23	0.19
β-水芹烯	40.30	0.26	粗毛甘草素 B	73.17	0.42
香橙烯	55.74	0.27	邻苯二甲酸二甲酯	57.39	0.19
藁本内酯	53.71	0.36	甘草酚	59.32	0.32
去甲异波尔定	38.09	0.46	2-庚酮	46.56	0.18
(-)龙脑	81.80	0.25	柚皮素	60.25	0.34
β-广藿香烯	50.68	0.20	4-烯丙基苯甲醚	36.58	0.20
(+)长叶烯	44.07	0.31	(+)龙脑	81.80	0.35

disease” 为关键词检索到盆腔炎相关靶点 3 895 个。

### 2.3 共有靶点网络构建与分析

通过 Origin 软件的 Venn Diagram 插件筛选乌药汤化学成分与原发性痛经及盆腔炎的共同靶点 246 个 (图 1), 被认为是乌药汤治疗原发性痛经及盆腔炎的潜在靶点。

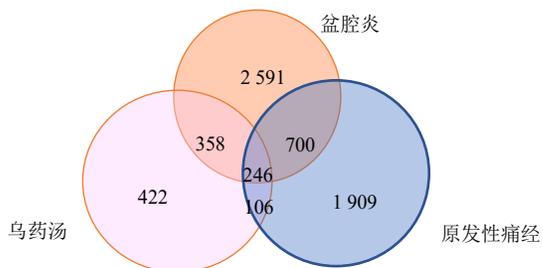


图 1 乌药汤化学成分 - 原发性痛经 - 盆腔炎靶点韦恩图  
Fig.1 Venn diagram of chemical components in Wuyao Decoction - primary dysmenorrhea - pelvic inflammatory disease targets

将 246 个共有靶点导入 String 数据库, 建立 PPI 网络。PPI 网络由 245 个节点 (靶点) 和 6 022 条边 (靶点间的相互作用) 组成。通过 Cytoscape 3.9.1 将网络可视化, 并采用插件 CytoNCA 计算拓扑参数 degree、中介中心性和接近中心度。并通过中位筛选核心靶点, degree ≥ 80, 中介中心性 ≥ 102.89, 接近中心度 ≥ 0.58 的靶点有 52 个, 被认为是乌药汤治疗原发性痛经及盆腔炎的核心靶点, 包括白细胞介素 (IL) -6、肿瘤坏死因子 (TNF)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、胰岛素 (INS)、IL-1B、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、表皮生长因子受体 (EGFR)、Src 酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 等 (图 2)。核心靶点网络包括 52 个节点和 702 条边, 其中节点越大颜色越红, degree 值越大, 乌药汤治疗原发性痛经及盆腔炎中的作用越关键, 见表 2。

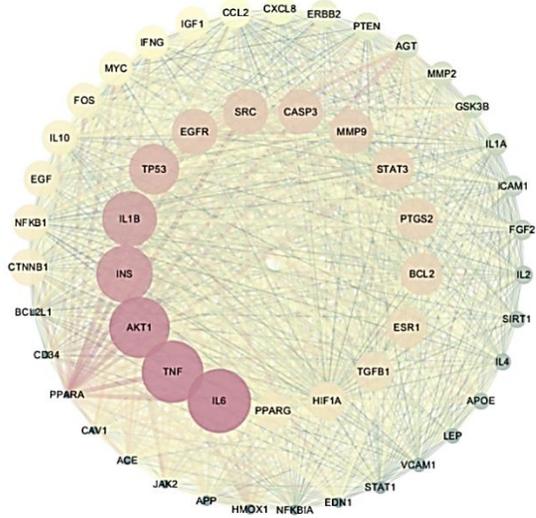


图 2 核心靶点 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of core targets

### 2.4 药物 - 成分 - 核心靶点 - 疾病网络构建

整理乌药汤中药物、成分、核心靶点和疾病之间的关系，并利用 Cytoscape 3.9.1 使其可视化（图 3），网络包括 161 个节点和 563 条边，节点 degree 值越大在网络中越重要，排名前 5 位的成分分别为去甲异波尔多、萜类成分  $\alpha$ -香附酮和广藿香酮、黄酮类成分槲皮素、有机酸类成分阿魏酸，前 5 位的靶点分别为环加氧酶 2 (PTGS2)、雌激素受体 1 (ESR1)、糖原合酶激酶 3B (GSK3B)、IL-6、过氧化物酶体增生激活受体  $\gamma$  (PPARG) 和 IL-10，认为是乌药汤治疗原发性痛经及盆腔炎的潜在核心成分和靶点。

### 2.5 GO 与 KEGG 通路富集分析结果

将 52 个核心靶点输入 DAVID 数据库进行 GO 功能分析和 KEGG 通路分析。GO 功能分析中 BP、

表 2 乌药汤治疗原发性痛经和盆腔炎的共同核心靶点

Table 2 Common core targets of Wuyao Decoction in treating primary dysmenorrhea and pelvic inflammatory disease

靶点	degree	中介中心性	接近中心度	靶点	degree	中介中心性	接近中心度
Bcl-2L1	80	102.89	0.58	IL-4	93	187.81	0.61
JAK2	83	420.72	0.59	IFNG	114	551.72	0.64
PTEN	106	370.58	0.63	IL-2	95	241.80	0.61
STAT1	88	138.98	0.60	NFKB1	119	547.13	0.65
GSK3B	101	650.64	0.62	MMP2	102	238.61	0.62
EGF	118	697.29	0.64	HMOX1	85	622.95	0.60
NFKBIA	85	104.83	0.59	ACE	83	497.71	0.59
SRC	134	1 823.99	0.68	TNF	163	2 244.12	0.74
AGT	102	838.75	0.62	PPARA	81	1 011.91	0.59
EDN1	85	328.80	0.60	INS	154	2 491.69	0.72
IL-6	166	2 075.70	0.75	LEP	91	326.40	0.61
MMP9	132	776.88	0.68	PPARG	120	822.52	0.66
IL-10	117	581.36	0.65	CCL2	111	481.10	0.64
VCAM1	90	149.52	0.60	TGFB1	124	621.75	0.66
PTGS2	129	1 225.63	0.67	SIRT1	93	316.65	0.61
CXCL8	110	388.06	0.63	CTNNB1	119	675.17	0.65
IGF1	114	766.91	0.64	MYC	115	709.06	0.64
ESR1	126	1 164.62	0.66	Akt1	161	1 981.76	0.74
FOS	117	891.51	0.65	HIF-1A	122	545.78	0.65
CD34	81	195.43	0.58	Bcl-2	129	626.27	0.67
APP	85	407.37	0.59	CAV1	82	407.81	0.59
ICAM1	98	260.45	0.61	CASP3	133	1 029.73	0.68
FGF2	97	403.64	0.61	EGFR	135	1 258.91	0.68
IL-1B	151	1 446.89	0.71	ERBB2	107	403.19	0.62
IL-1A	99	200.92	0.62	TP53	143	1 948.13	0.70
APOE	93	557.14	0.61	STAT3	130	720.86	0.67

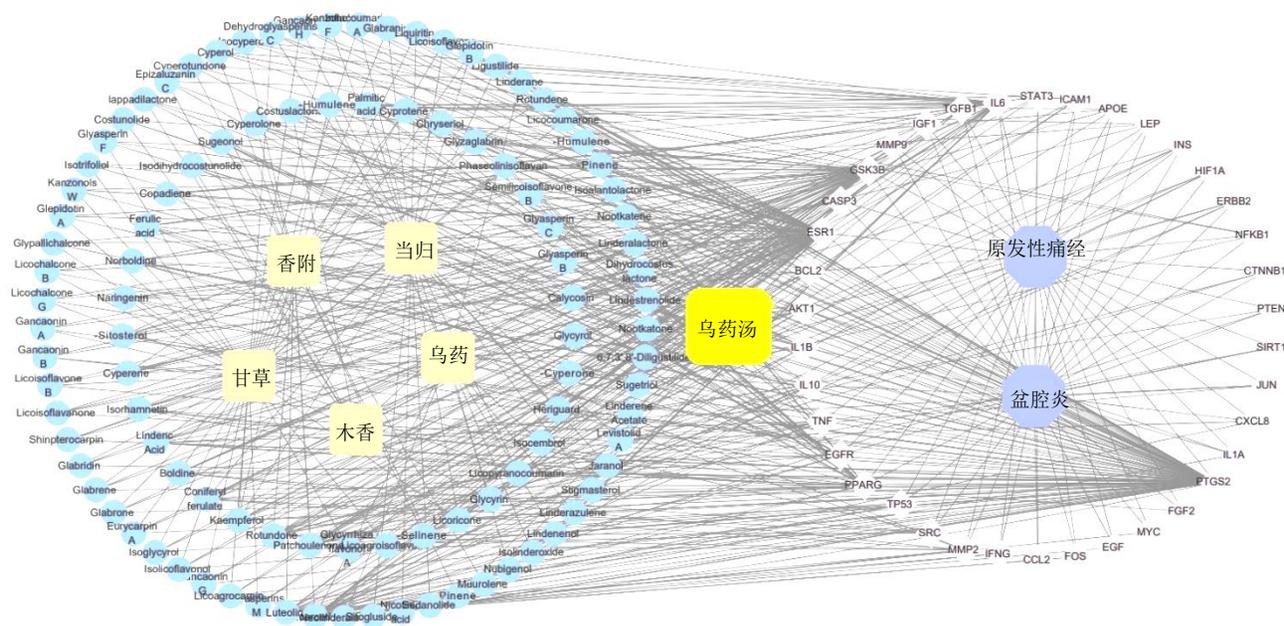


图 3 药物 - 成分 - 核心靶点 - 疾病网络

Fig. 3 Drug - component - core target - disease network

CC 和 MF 富集的前 10 项条目如图 4 所示, 其中生物过程 (BP) 主要涉及调节活性氧代谢过程 (20 个靶点参与), 调节平滑肌细胞增殖 (19 个靶点参与), 平滑肌细胞增殖 (19 个靶点参与), 上皮细胞增殖 (24 个靶点参与) 和外源性细胞凋亡信号通路 (20 个靶点参与) 等; 细胞组分 (CC) 相关的条目包括膜筏 (11 个靶点参与), 膜微区 (11 个靶点参与), 膜区域 (11 个靶点参与), 钙池 (6 个靶点参与) 和质膜筏 (6 个靶点参与) 等; 分子功能 (MF) 相关的条目包括信号受体激活剂活性 (19 个靶点参与)、受体配体活性 (18 个靶点参与)、细胞因子受体结合 (15 个靶点参与)、生长因子受体结合 (12 个靶点参与) 和细胞因子活性 (13 个靶点参与) 等。KEGG 通路分析共获得了 159 条通路, 图 4 显示了  $P < 0.05$  的前 10 条通路和各通路涉及的靶点, 主要包括晚期糖基化终末产物 (AGEs) - 糖基化终末产物受体 (RAGE) 通路 (19 个靶点参与)、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) (14 个靶点参与)、IL-17 信号通路 (14 个靶点参与)、辅助性 T 细胞 17 (Th17) 细胞分化 (13 个靶点参与) 以及磷脂酶 D 信号通路等 (13 个靶点参与)。

### 2.6 分子对接验证关键成分与靶点的相互作用

选择排名前 5 位的活性成分和核心靶点, 采用 AutoDock Vina 预测成分与靶点之间的结合模式与亲和力, 对接结果如表 3 所示, 得分均小于 -5.0

kcal/mol (1cal=4.2J), 说明配体与受体具有较强的亲和力和结合活性。将靶点 PTGS2 (PDB ID: 8ET0) 与化合物去甲异波而定、 $\alpha$ -香附酮和广藿香酮的对接结果可视化 (图 5)。去甲异波尔定为含有酚羟基和氨基的生物碱类化合物, 具有氢键供体, 其酚羟基与 PTGS2 蛋白的 ASN382、氨基与 GLN203 和 ALA202 形成强氢键作用; 酚羟基与 ESR1 蛋白的 THR347、氨基与 MET421 形成强氢键作用。

### 3 讨论

本研究通过网络药理学和分子对接技术, 系统地探究了乌药汤“异病同治”原发性痛经和盆腔炎的潜在作用机制。研究结果显示, 乌药汤在治疗这 2 种疾病中存在 246 个共同靶点, 其中 52 个被确定为核心靶点, 包括 IL-6、TNF、Akt1、INS、IL-1B 等; 乌药汤的主要活性成分包括生物碱类成分去甲异波尔定、萜类成分  $\alpha$ -香附酮、黄酮类化合物槲皮素以及有机酸类成分阿魏酸等。这些活性成分通过与核心靶点结合, 调节多条信号通路, 如 AGEs-RAGE、HIF-1 和 Th17 等, 从而发挥治疗作用。

“异病同治”是中医在“辨证论治”原则指导下的一种独特的治疗策略。它指出, 虽然疾病表现不同, 但如果在发展过程中出现了相同的“证”, 即相同的病理机制, 就可以采用相同的治疗方法。这种方法强调寻找不同疾病背后的共同本质, 而不仅仅关注表面症状。它体现了中医整体观察和辨证施治

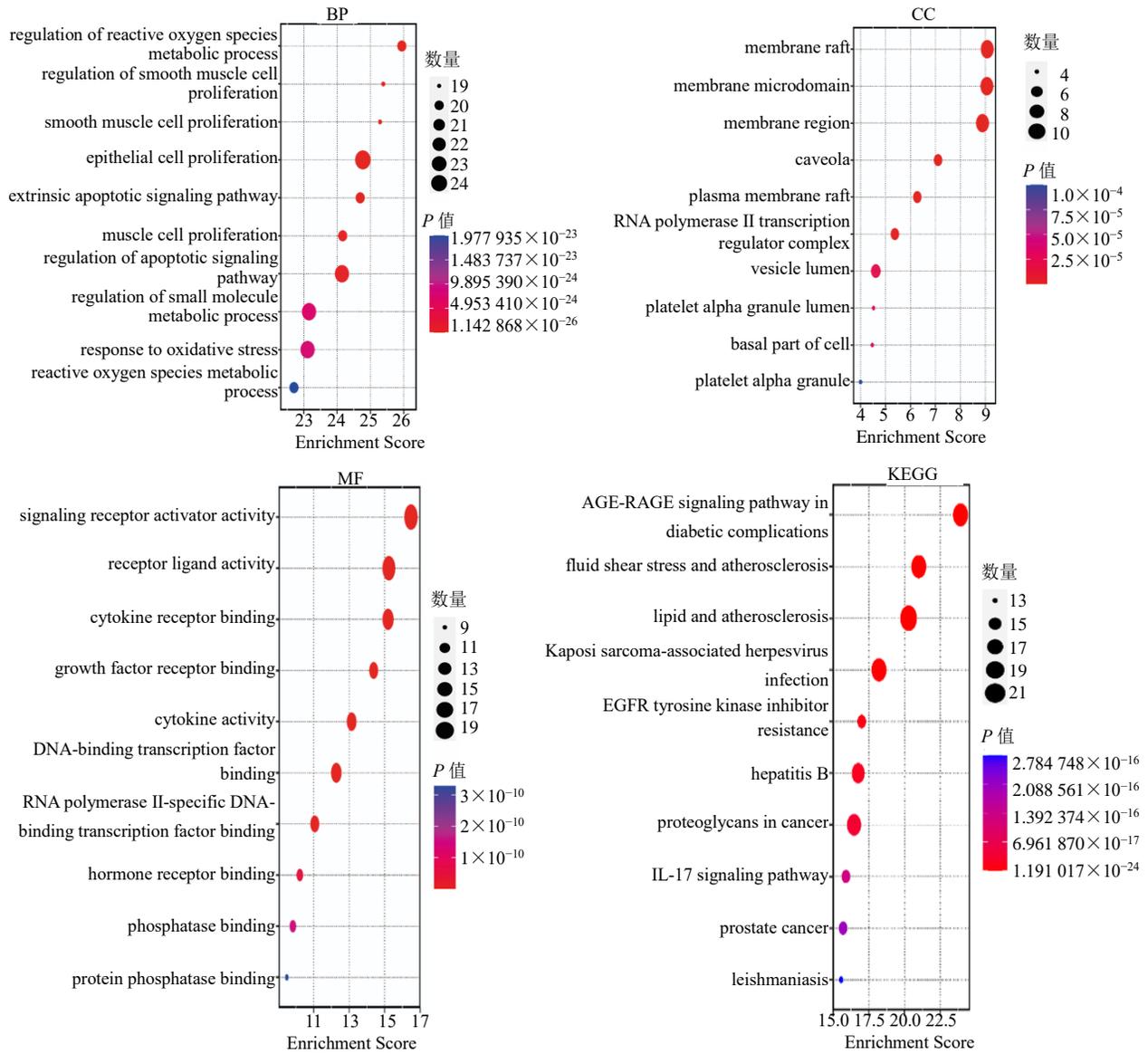


图 4 核心靶点 GO 注释功能富集和 KEGG 通路分析气泡图

Fig. 4 Enrichment-dotplot of GO annotation and KEGG pathway analysis of core targets

表 3 乌药汤治疗原发性痛经及盆腔炎的关键成分与靶点的分子对接得分

Table 3 Molecular docking scores of key components and targets for Wuyao Decoction in treating primary dysmenorrhea and pelvic inflammatory disease

靶点	PDB ID	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )				
		去甲异波尔多定	α-香附酮	广藿香酮	槲皮素	阿魏酸
PTGS2	8ET0	-10.4	-8.9	-7.5	-9.1	-6.9
ESR1	7WNV	-7.6	-7.6	-7.7	-8.1	-6.3
GSK3B	4J1R	-8.1	-7.4	-6.9	-8.3	-5.8
IL-10	8SVE	-7.6	-5.9	-6.1	-8.2	-6.0
PPARG	9CK0	-9.0	-6.7	-5.5	-9.3	-6.9

1 kcal=4.2 J.

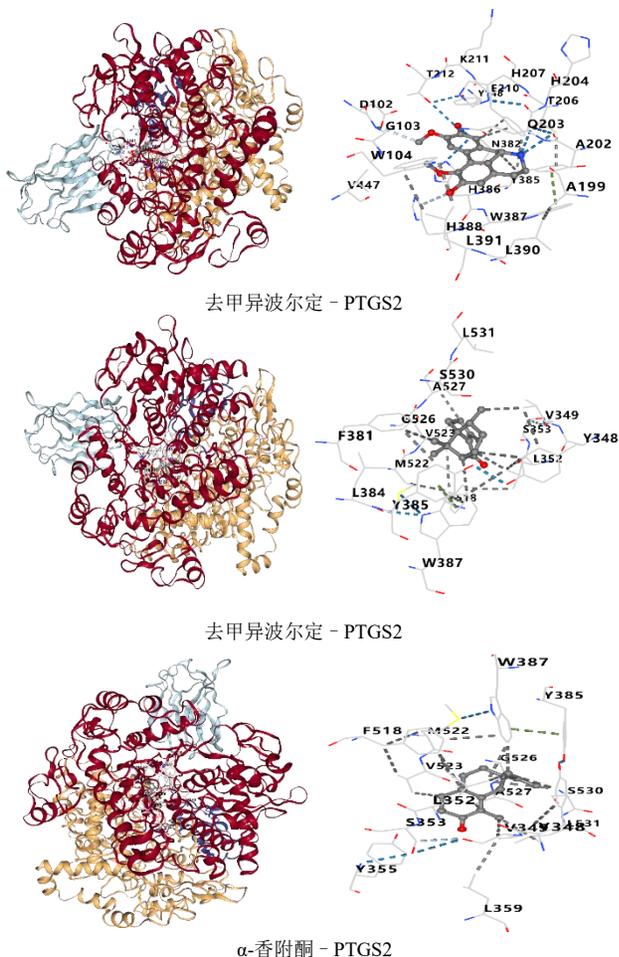


图 5 靶点 PTGS2 与成分去甲异波尔多定、 $\alpha$ -香附酮及广藜香酮的对接模型

Fig. 5 Molecular docking models of the targets PTGS2 with components norboldine,  $\alpha$ -cyperone and patchoulenone

的核心思想，为治疗复杂疾病提供了新的思路。本研究结果表明，乌药汤通过调节共同的炎症和疼痛相关通路，实现了对原发性痛经和盆腔炎的“异病同治”。这种“异病同治”的机制主要体现在对炎症反应的调节上，这与中医理论中“通则不痛”的观点相符。肝主一身气机，协调五脏之气血，肝的功能失常，气血运行不畅，不通则痛，发为痛经<sup>[19]</sup>。

目前，西医针对盆腔炎以抗菌药物治疗为主，虽然能够在短时间内改善症状，但是长时间使用抗菌药可能会导致机体产生耐药性，也可能诱发一系列不良反应，不利于预后。中医治疗盆腔炎的经验丰富，且有辨证论治的优势，其将本病归属于“腹痛”范畴，气滞血瘀证是该病的常见证型，认为该病是外邪入侵，气血运行不畅，胞络受阻，毒邪蕴结于盆腔内，日久化热，遇热互结而致胞宫受损，

气血瘀滞，不通则痛，治疗应以活血化瘀、行气止痛为主<sup>[20]</sup>。故原发性痛经和盆腔炎的发病机制存在共通点。

BP、CC 及 MF 分析结果显示，乌药汤可能主要通过以下机制发挥对原发性痛经及盆腔炎的“异病同治”作用：（1）调节氧化应激，减少组织损伤；（2）调节炎症介质的代谢，减轻疼痛；（3）影响平滑肌和神经组织的功能，改善症状；（4）调节膜结构和功能，影响细胞信号传导和疼痛介质的释放；（5）影响基因表达，调节炎症和疼痛相关因子的产生；（6）调节多种受体和配体的活性，影响疼痛信号的产生和传导等。KEGG 通路富集结果显示，乌药汤可能主要通过调节 IL-17、Th17、HIF-1、AGEs-RAGE 等信号通路发挥对原发性痛经及盆腔炎的“异病同治”作用。IL-17 信号通路是一种经典炎症信号通路，该通路上的 IL-17 与特异性受体 IL17RA、IL17RC 结合，通过胞内信号传导分子 ACT1 和 TRAF6 来激活核因子- $\kappa$ B，开启下游炎症反应<sup>[21-22]</sup>。IL-17A 能作用于多种细胞靶点，如中性粒细胞、内皮细胞和成纤维细胞，刺激它们产生各种抗菌肽、趋化因子以及促炎和增生性的细胞因子，从而促进组织炎症和组织重塑<sup>[23]</sup>。HIF-1 信号通路与缺氧应激有关，其中关键蛋白 HIF-1 $\alpha$  可以激活血管内皮生长因子、葡萄糖转运蛋白-1、乳酸脱氢酶及促红细胞生成素等，通过促进血管生成帮助细胞在缺氧条件下生存<sup>[24-27]</sup>。炎症发生时，巨噬细胞聚集并发挥吞噬作用，同时诱导多种炎症因子的表达。如果这些炎症因子得不到及时清除，就会导致持续的炎症损伤<sup>[28-30]</sup>。研究表明，巨噬细胞中 HIF-1 $\alpha$  的稳定性不仅受氧气水平的影响，脂多糖（LPS）和 TNF- $\alpha$  也能诱导巨噬细胞中 HIF-1 $\alpha$  蛋白的积累<sup>[31-33]</sup>。乌药汤可能通过作用于上述通路来抑制炎症因子的释放，达到治疗原发性痛经和盆腔炎的作用。

综上，本研究运用网络药理学技术，以中医理论为指导，研究乌药汤“异病同治”原发性痛经及盆腔炎的作用机制。本研究为后期深入阐述乌药汤“异病同治”作用机制提供了科学依据，为用网络药理学解释中医理论奠定了基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Iacovides S, Avidon I, Baker F C. What we know about

- primary dysmenorrhea today: A critical review [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(6): 762-778.
- [2] Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary dysmenorrhea consensus guideline [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(7): 585-595.
- [3] Kho K A, Shields J K. Diagnosis and management of primary dysmenorrhea [J]. *JAMA*, 2020, 323(3): 268-269.
- [4] Zhang Y, Su N, Liu W Y, *et al*. Metabolomics study of Guizhi Fuling Capsules in rats with cold coagulation dysmenorrhea [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 764904.
- [5] 董玉洁, 蒋沅岐, 刘毅, 等. 中医药治疗痛经的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(12): 3842-3851.
- [6] 陈继兰, 冯彦君, 李爱华. 原发性痛经的中医药研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2020, 12(11): 146-148.
- [7] Sosorburama D, Wua Z G, Zhanga S C, *et al*. Therapeutic effects of traditional Chinese herbal prescriptions for primary dysmenorrhea [J]. *Chin Med Herb*, 2019, 11(1): 10-19.
- [8] 樊慧敏. 康妇炎胶囊联合甲硝唑治疗盆腔炎性疾病的效果分析 [J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2024, 11(17): 58-60.
- [9] 汤芝丽. 康妇炎胶囊联合甲硝唑及头孢曲松钠治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎临床研究 [J]. *新中医*, 2021, 53(7): 64-68.
- [10] 熊雪红. 康妇炎胶囊联合左氧氟沙星、甲硝唑治疗盆腔炎的效果 [J]. *实用临床医学*, 2020, 21(12): 37-39.
- [11] 邓蒂斯, 黄叶芳, 龚道银. 银甲片对盆腔炎性疾病大鼠模型炎性因子及输卵管纤毛形态的影响研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2022, 45(2): 69-74.
- [12] 吴红春. 康妇炎胶囊联合左氧氟沙星与甲硝唑治疗慢性盆腔炎的效果 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(6): 1060-1061.
- [13] 李东垣. 兰室秘藏 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 77.
- [14] 王玲燕, 夏欢, 夏桂阳, 等. 天然非生物碱类镇痛成分的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24): 5840-5865.
- [15] Babiaka S B, Moumbock A F A, Günther S, *et al*. Natural products in *Cyperus rotundus* L. (Cyperaceae): An update of the chemistry and pharmacological activities [J]. *RSC Advances*, 2021, 11(25): 15060-15077.
- [16] 李冀, 左铮云. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 171.
- [17] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [18] 周吉, 郭振宇, 李浩颖, 等. 基于网络药理学和分子对接的鼓槌石斛素治疗宫颈癌作用机制探讨及实验验证 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 959-970.
- [19] 李艳锦, 陈艳, 万丹, 等. 从肝论治原发性痛经 [J]. *吉林中医药*, 2010, 30(4): 285-286.
- [20] 郝静. 中西医结合治疗慢性盆腔炎的临床疗效观察及预后分析 [J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(1): 133-135.
- [21] Qian Y C, Liu C N, Hartupee J, *et al*. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 247-256.
- [22] 王紫璇, 薛晓鸥, 孙璐. 裸花紫珠治疗慢性盆腔炎的网络药理学研究 [J]. *黑龙江医学*, 2021, 45(17): 1837-1842.
- [23] von Stebut E, Boehncke W H, Ghoreschi K, *et al*. IL-17A in psoriasis and beyond: Cardiovascular and metabolic implications [J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 3096.
- [24] Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: Applications and therapies [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 549412.
- [25] Lu Y P, Wang B, Shi Q, *et al*. Brusatol inhibits HIF-1 signaling pathway and suppresses glucose uptake under hypoxic conditions in HCT116 cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39123.
- [26] Kim J W, Tchernyshyov I, Semenza G L, *et al*. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 177-185.
- [27] Lappin T R, Lee F S. Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis [J]. *Blood Rev*, 2019, 37: 100590.
- [28] Peyssonnaud C, Datta V, Cramer T, *et al*. HIF-1 $\alpha$  expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(7): 1806-1815.
- [29] Blouin C C, Pagé E L, Soucy G M, *et al*. Hypoxic gene activation by lipopolysaccharide in macrophages: Implication of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  [J]. *Blood*, 2004, 103(3): 1124-1130.
- [30] Albina J E, Mastrofrancesco B, Vessella J A, *et al*. HIF-1 expression in healing wounds: HIF-1 $\alpha$  induction in primary inflammatory cells by TNF- $\alpha$  [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 281(6): C1971-C1977.
- [31] Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumor promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 206(2): 533-540.
- [32] Ruby A J, Kuttan G, Babu K D, *et al*. Anti-tumor and antioxidant activity of natural curcuminoids [J]. *Cancer Lett*, 94(1): 79-83.
- [33] He R P, Jin Z, Ma R Y, *et al*. Network pharmacology unveils spleen-fortifying effect of *Codonopsis Radix* on different gastric diseases based on theory of "same treatment for different diseases" in traditional Chinese medicine [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 13(2): 189-201.