

基于网络药理学的六经头痛片治疗偏头痛的作用机制探讨

董亚楠¹, 韩彦琪², 王磊³, 许浚², 袁雪海³, 龚苏晓², 张洪兵², 朱晓丹³, 张铁军^{2*}

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂, 天津 300457

摘要: **目的** 对六经头痛片进行网络药理学研究, 探究其治疗偏头痛的作用机制。 **方法** 选取六经头痛片中的 18 个入血及活性成分为研究对象, 依据反向药效团匹配方法预测化合物的作用靶点, 借助 MAS 3.0 生物分子功能软件及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 数据库获取相关通路并进行关联分析, 最后利用 Cytoscape 软件构建六经头痛片“化合物-靶点-通路-疾病”的网络药理图。 **结果** 实验表明, 18 个化合物可通过 72 个作用靶标作用于 88 条通路, 其中 36 个蛋白靶点和 22 条通路与偏头痛相关。 **结论** 六经头痛片可能通过干预与血管内稳态、炎症、神经中枢、免疫及激素调节等相关通路, 起到疏风活络、利窍止痛的作用从而治疗偏头痛。

关键词: 六经头痛片; 偏头痛; 网络药理学; 作用机制; 炎症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)20-4174-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.007

Study on mechanisms of Liujiang Toutong Tablets in treatment of migraine by network pharmacology

DONG Ya-nan¹, HAN Yan-qi², WANG Lei³, XU Jun², YUAN Xue-hai³, GONG Su-xiao², ZHANG Hong-bing², ZHU Xiao-dan³, ZHANG Tie-jun²

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Longshunrong Pharmaceutical Factory, Tianjin 300457, China

Abstract: **Objective** To study the mechanisms of Liujiang Toutong Tablets (LTT) in the treatment of migraine by network pharmacology. **Methods** Eighteen components of LTT absorbed into blood were selected as the objects, and targets of compounds were predicted according to the reverse pharmacophore matching method. The related pathways and correlation analysis were explored by the MAS 3.0 biomolecule function software and the Kyoto Encyclopedia and Genomes (KEGG) database. Finally, the network of compound-target-pathway-disease of LTT was constructed by Cytoscape software. **Results** Eighteen compounds interacted with 88 pathways through 72 targets, of which 36 protein targets and 22 pathways were associated with migraine. **Conclusion** LTT may play a role in expelling wind and dredging collaterals, promoting orifice and pain-relieving by intervening with the related pathways of inflammation, homeostasis of blood vessels, nervous centralis, immunity, and hormonal regulation.

Key words: Liujiang Toutong Tablets; migraine; network pharmacology; mechanism; inflammation

偏头痛是一种临床常见的慢性神经血管紊乱性疾病, 具有反复发作的特点^[1], 严重危害病人的身心健康, 世界卫生组织已将重度偏头痛列为严重影响病人生活质量的慢性疾病之一。

六经头痛片收载于《中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂》第二十册 (标准号

WS3-B-3775-98), 是由白芷、辛夷、藁本、川芎、葛根、细辛、女贞子、茺蔚子、荆芥穗油 9 味药材加工而成的纯中药复方制剂, 为国家中药保护品种, 具有疏风活络、止痛利窍的功效。目前, 已有临床应用表明六经头痛片治疗偏头痛效果良好。如娄肖峰^[2]将偏头痛患者分为西比灵对照组和六经头痛片

收稿日期: 2017-04-28

作者简介: 董亚楠 (1992—), 女, 硕士研究生。Tel: (022)23003935 E-mail: 976747581@qq.com

*通信作者 张铁军, 天津药物研究院, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: tiezhang4@sina.com

治疗组,运用随机单盲法给药,发现服药后治疗组头痛痊愈率优于对照组,且治疗组随访期间无不良反应发生。但是,对于六经头痛片治疗偏头痛机制的研究较为匮乏,且六经头痛片物质体系复杂,其药效物质基础与治疗偏头痛的作用靶点之间存在复杂的网络关系,因此借助网络药理学的思路从多靶点的研究策略出发,探索其治疗偏头痛的机制。

网络药理学是基于系统生物学及多向药理学等学科理论,运用组学、网络可视化技术等,揭示药物、基因、疾病、靶点之间复杂的生物网络关系的学科^[3],可在此基础上预测药物的药理学机制。韩彦琪等^[4]基于网络药理学方法,对元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制进行了初步研究,发现元胡止痛滴丸可能通过干预与激素调节、中枢镇痛及炎症等相关的蛋白及通路,发挥治疗作用,揭示了其多维调控机制。刘丹等^[5]基于网络药理学构建了银杏叶成分-靶点-通路的网络,揭示了银杏叶可能通过减少尿酸的产生、增加尿酸的排泄来治疗痛风。网络药理学在中药靶点研究中应用广泛^[6],且对于阐释中药药效作用机制具有较大的指导意义。因此,本研究以六经头痛片的入血及活性成分为研究对象,采用网络药理学方法阐释六经头痛片多成分、多靶点、多途径的作用机制,为后续实验提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 软件及数据库

分析软件和数据库主要包括:PharmMapper 服务器 (<http://59.78.95.61/pharmmapper/>), UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>), DrugBank 数据库 (<http://www.drugbank.ca/>, Version 5.0), Herbal Ingredients' Targets Database (HIT, <http://lifecenter.sgst.cn/hit/welcome.html>), Therapeutic Target Database (TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>), 生物分子功能注释系统(Molecule Annotation System, MAS 3.0) 数据库 (<http://bioinfo.capitalbio.com/mas3/analysis/>), 京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路数据库 (<http://www.genome.jp/kegg/>), Chem Bio Office 2010, Cytoscape 3.3 软件。

1.2 方法

1.2.1 目标化合物的选取 对于本实验中目标化合物的选择主要遵循 2 个原则,首先,必须为六经头痛片中的主要成分。其次,中药中虽有众多成分,

但其药物必须由用药部位进入血液循环才能起作用。因此,选取目标化合物的另一原则必须是入血成分。根据以上 2 个原则并结合本课题组实验结果及化合物药理活性的文献报道,选取了包括黄酮类、葛根皂苷类、萜类、苯酚类、木脂素类、香豆素类、生物碱类、有机酸类、苯乙醇苷类成分在内的 18 个化合物为研究对象,具体信息见表 1。

表 1 化合物信息

Table 1 Detail information of compounds

编号	化合物	分子式/相对分子质量	来源药材
1	葛根素 (puerarin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₉ /416.11	葛根
2	大豆苷元 (daidzein)	C ₁₅ H ₁₀ O ₄ /254.06	葛根
3	葛根皂苷 D (pueroside D)	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₀ /460.14	葛根
4	欧前胡素 (imperatorin)	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ /270.09	白芷
5	佛手柑内酯 (bergapten)	C ₁₂ H ₈ O ₄ /216.19	白芷
6	木兰脂素 (magnolol)	C ₂₃ H ₂₈ O ₇ /416.18	辛夷
7	木兰花碱 (magnoliflorine)	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄ /342.41	辛夷
8	桉叶油素 (eucalyptol)	C ₁₀ H ₁₈ O/154.14	细辛、辛夷、荆芥穗
9	阿魏酸 (ferulic acid)	C ₁₀ H ₁₀ O ₄ /194.06	藁本、川芎
10	Z-藁本内酯 (Z-ligustilide)	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ /190.10	藁本、川芎
11	洋川芎内酯 B (senkyunolide B)	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ /204.08	川芎
12	特女贞苷 (specnuezhenide)	C ₃₁ H ₄₂ O ₁₇ /686.24	女贞子
13	红景天苷 (salidroside)	C ₁₄ H ₂₀ O ₇ /300.12	女贞子
14	胡薄荷酮 [(+)-pulegone]	C ₁₀ H ₁₆ O/152.12	荆芥穗
15	柠檬烯 (cinene)	C ₁₀ H ₁₆ /136.13	荆芥穗
16	盐酸水苏碱 (stachydrine hydrochloride)	C ₇ H ₁₃ NO ₂ HCl/179.07	茺蔚子
17	α-蒎烯 (α-pinene)	C ₁₀ H ₁₆ /136.13	细辛、辛夷、川芎、藁本、荆芥穗
18	薄荷酮 (menthone)	C ₁₀ H ₁₈ O/154.14	荆芥穗

1.2.2 潜在作用靶点预测及筛选 使用 Chem Bio Office 2010 软件绘制 18 个化合物的结构式,将化合物三维立体结构导入 PharmMapper 反向分子对接网站,进行药物分子的体内靶点预测,将反向预测获得的靶点信息与 DrugBank、HIT、TTD 数据库中偏头痛相关靶点进行筛选和验证。然后将最终得到的靶点投入 UniProt 数据库,得到所有靶点的对应编号。

1.2.3 通路获取及分析 将获取的所有靶点编号投入 MAS 3.0 数据库,得到与靶点相关的通路,综合计算出的数据,再通过 KEGG、DrugBank、HIT 等数据库及相关文献的查阅对通路进行分析整合,得到与偏头痛相关的通路。

1.2.4 网络构建 根据上述六经头痛片化学成分的靶点及通路预测结果,在 Excel 表格中建立结构类型-

化合物、化合物-靶点、靶点-通路、通路-病理过程的相互对应关系,然后导入 Cytoscape 3.3 软件中构建网络并运用其插件 Network Analyzer 计算网络的特征。网络中节点 (node) 表示化合物、靶点以及作用通路。若某一靶点为某化合物的潜在作用靶点,则以边 (edge) 相连。经处理后,得到六经头痛片 18 个成分的相关靶点通路预测图,以该图来表示六经头痛片“化学成分-体内靶点-作用通路-病理过程”之间的相互关系。

2 结果

2.1 网络拓扑学属性分析

对六经头痛片药物-靶蛋白-通路-疾病网络的拓扑属性分析发现,构建网络的节点度分布服从幂分布,说明六经头痛片的整个网络具有良好的稳定性^[7]。聚集系数为 0,网络异质性为 0.053,平均相邻节点数目 4.769,特征路径长度 3.404,网络中心度 0.105。表明六经头痛片中既存在一个化合物与多个靶蛋白作用的现象,同时也存在不同化合物作用于同一个靶蛋白的现象。

2.2 六经头痛片目标化合物潜在作用靶点

通过 PharmMapper 数据库进行反向分子对接实验,预测出 18 个化学成分的作用靶标为 72 个,其中 36 个蛋白靶点与偏头痛相关(表 2)。使用

Cytoscape 软件的 Network Analyzer 插件计算网络节点的连接度 (degree)、介数 (betweenness centrality),进一步分析发现,36 个靶蛋白可与 2 个以上的活性分子存在较强的相互作用,其中度和介数较高的 GTPase HRas (HRAS)、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 B-raf (BRAF)、双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (MAP2K1) 等与血管内稳态相关;成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDPK1)、造血前列腺素 D 合成酶 (PTGD2) 等与炎症密切相关;凝血因子 VIII (F7)、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 11 (PTPN11) 与免疫相关;糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)、脑啡肽酶 (MME) 等与中枢神经相关;丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14)、17 β -雌二醇脱氢酶 1 (HSD17 β 1)、雌激素受体碘基转移酶 (SULT1E1) 等与激素调节相关。

2.3 六经头痛片潜在靶点的通路注释及分析

通过 MAS 3.0、KEGG、DrugBank、HIT 数据库及相关文献的查阅对计算出的通路进行综合分析,共得到 88 条作用通路,其中 22 个通路与偏头痛相关(表 3)。与抗炎 (anti-inflammation) 相关通路 12 条,分别为丝裂原活化蛋白激酶、花生四

表 2 36 个相关靶点蛋白信息
Table 2 Information of 36 target protein

UniProtKB	缩写代号	蛋白名称	度	介数
P01112	HRAS	GTPase HRas	48	0.080 8
P18031	PTPN1	tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1	12	0.062 9
O00204	SULT2B1	sulfotransferase family cytosolic 2B member 1	10	0.054 7
Q02750	MAP2K1	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	44	0.060 7
P08473	MME	neprilysin	12	0.083 6
P15056	BRAF	serine/threonine-protein kinase B-raf	24	0.032 0
P11362	FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1	18	0.044 5
P06213	INSR	insulin receptor	6	0.021 0
P35968	KDR	vascular endothelial growth factor receptor 2	4	0.007 6
P08581	MET	hepatocyte growth factor receptor	12	0.021 4
P12931	SRC	proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	12	0.027 0
P42330	AKR1C3	aldo-keto reductase family 1 member C3	2	0.004 1
P00480	OTC	ornithine carbamoyltransferase	2	0.003 8
P08709	F7	coagulation factor VII	2	0.004 4
P00734	F2	pyruvate kinase PKLR	12	0.039 7
Q16539	MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14	40	0.055 3
O15530	PDPK1	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1	18	0.037 8
P06730	EIF4E	eukaryotic translation initiation factor 4E	2	0.004 6

续表 2

UniProtKB	缩写代号	蛋白名称	度	介数
P01343	IGF1	insulin-like growth factor I	4	0.006 8
P02652	APOA2	apolipoprotein A-II	2	0.002 4
P35558	PCK1	phosphoenolpyruvate carboxykinase, cytosolic [GTP]	8	0.009 7
O60760	PTGDS2	hematopoietic prostaglandin D synthase	2	0.003 8
P19793	RXRA	retinoic acid receptor RXR-alpha	12	0.025 3
P04181	OAT	ornithine aminotransferase	2	0.003 8
P11086	PNMT	phenylethanolamine <i>N</i> -methyltransferase	2	0.004 9
P11766	ADH5	alcohol dehydrogenase class-3	4	0.014 5
P14061	HSD17B1	estradiol 17-beta-dehydrogenase 1	8	0.016 9
P36873	PPP1CC	serine/threonine-protein phosphatase PP1-gamma catalytic subunit	12	0.029 6
P12821	ACE	angiotensin-converting enzyme	2	0.001 0
P27338	MAOB	amine oxidase [flavin-containing] B	2	0.006 5
P28845	HSD11B1	corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1	6	0.012 8
P02679	FGG	fibrinogen gamma chain	2	0.003 3
P49841	GSK3B	glycogen synthase kinase-3 beta	20	0.043 7
P49888	SULT1E1	estrogen sulfotransferase	2	0.003 1
P78540	ARG2	arginase-2	2	0.003 8
Q06124	PTPN11	tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	4	0.004 2

表 3 22 个相关通路信息

Table 3 Information of 22 related pathways

通路	度	介数	蛋白
focal adhesion	57	0.090 6	IGF1, MET, BRAF, HRAS, PDPK1, PPP1CC, KDR, GSK3B, MAP2K1, SRC
VEGF signaling pathway	40	0.036 8	MAPK14, HRAS, KDR, MAP2K1, SRC
adherens junction	45	0.052 6	INSR, MET, PTPN11, FGFR1, SRC
ErbB signaling pathway	18	0.013 2	BRAF, HRAS, GSK3B, MAP2K1, SRC
androgen and estrogen metabolism	26	0.026 7	SULT2B1, SULT1E1, HSD17B1, HSD11B1
mTOR signaling pathway	21	0.032 7	IGF1, BRAF, PDPK1, EIF4E
regulation of actin cytoskeleton	30	0.037 5	BRAF, HRAS, PPP1CC, FGFR1, F2, MAP2K1
PPAR signaling pathway	27	0.036 5	RXRA, PCK1, PDPK1, APOA2
arginine and proline metabolism	12	0.080 1	OAT, ARG2, OTC
GnRH signaling pathway	18	0.014 9	MAPK14, HRAS, MAP2K1, SRC
T cell receptor signaling pathway	20	0.009 6	MAPK14, HRAS, GSK3B, MAP2K1
tyrosine metabolism	8	0.016 4	ADH5, PNMT, MAOB
natural killer cell mediated cytotoxicity	14	0.012 5	BRAF, HRAS, MAP2K1, PTPN11
MAPK signaling pathway	26	0.026 1	MAPK14, BRAF, HRAS, FGFR1, MAP2K1
adipocytokine signaling pathway	12	0.016 1	RXRA, PCK1, PTPN11
complement and coagulation cascades	10	0.020 0	F7, F2, FGG
B cell receptor signaling pathway	12	0.004 1	HRAS, GSK3B, MAP2K1
renin-angiotensin system	28	0.044 1	MME, ACE
Fc epsilon RI signaling pathway	24	0.014 4	MAPK14, HRAS, MAP2K1
gap junction	15	0.009 3	HRAS, MAP2K1, SRC
axon guidance	12	0.018 6	MET, HRAS, GSK3B
arachidonic acid metabolism	4	0.029 0	AKR1C3, PGDS

烯酸代谢、脂肪细胞因子信号通路、过氧化物酶体增殖体激活受体、黏着斑信号通路、缝隙连接、黏着连接、Fc epsilon 受体 I、mTOR 信号转导通路、血管内皮生长因子、肾素-血管紧张素系统、精氨酸脯氨酸代谢通路。与免疫调节 (immunomodulatory) 相关通路 7 条, 分别为补体系统、自然杀伤、T/B 细胞受体、Fc epsilon 受体 I、mTOR 信号转导通路、血管内皮生长因子。与血管内稳态 (homeostasis of blood vessels) 相关通路 9 条, 分别为肌动蛋白细胞骨架调节、ErbB 表皮生长因子、过氧化物酶体增殖体激活受体、黏着斑信号通路、缝隙连接、黏着连接、血管内皮生长因子、肾素-血管紧张素系统、精氨酸脯氨酸代谢通路。与中枢镇痛 (central analgesic) 相关通路 3 条, 分别为轴突导向、酪氨酸代谢通路、精氨酸脯氨酸代谢通路。与激素调节 (hormonal regulation) 相关通路 3 条, 分别为雄激素雌激素代谢通路、促性腺激素释放激素代谢通路、肾素-血管紧张素系统。从六经头痛片网络药理图分子节点度和介数的计算发现, 度和介数较高的通路主要分布在炎症、血管内稳态、激素调节, 提示六经头痛片

治疗偏头痛的机制主要与以上几点相关。

2.4 网络构建与分析

最后利用 Cytoscape 3.3 软件进行处理, 得到六经头痛片“结构类型-化合物-蛋白靶点-通路-病理过程”的网络药理图 (图 1)。通过对网络中各化合物作用通路具体信息分析, 发现调节血管内稳态的肌动蛋白细胞骨架调节等通路主要与葛根皂苷类、萜类以及苯酚类化合物有关; 中枢神经相关通路如轴突导向、肾素血管紧张素系统等主要与香豆素类、黄酮类、生物碱类成分有关; 与炎症相关的花生四烯酸代谢等通路主要与生物碱类、木脂素类化合物有关; 与激素调节相关的促性激素释放激素等通路主要与萜类、有机酸类化合物有关; 多数化合物都可直接或间接作用于与免疫相关的通路治疗偏头痛。六经头痛片各类化合物网络药理作用特点见图 2。

由此推测, 来源于六经头痛片的各类化合物可广泛作用于血管、中枢神经、炎症及免疫相关的蛋白靶点及通路, 从而起到治疗偏头痛的作用, 显示了六经头痛片的多成分、多靶点、多途径的作用特点, 也正符合了中药作用的特点。

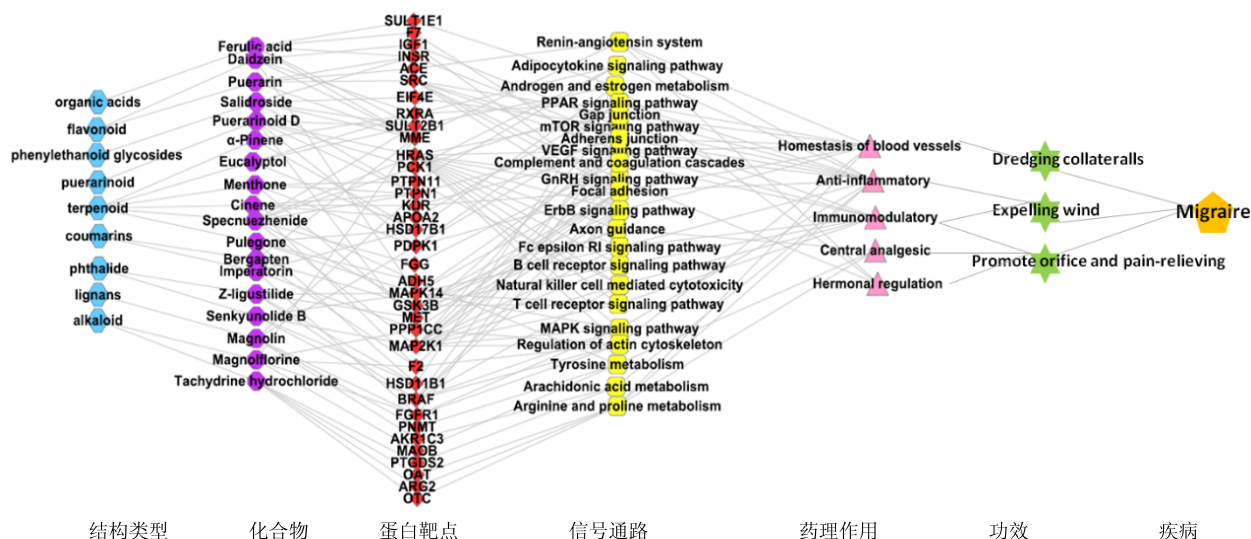


图 1 六经头痛片“化合物-靶点-通路-疾病”网络药理图

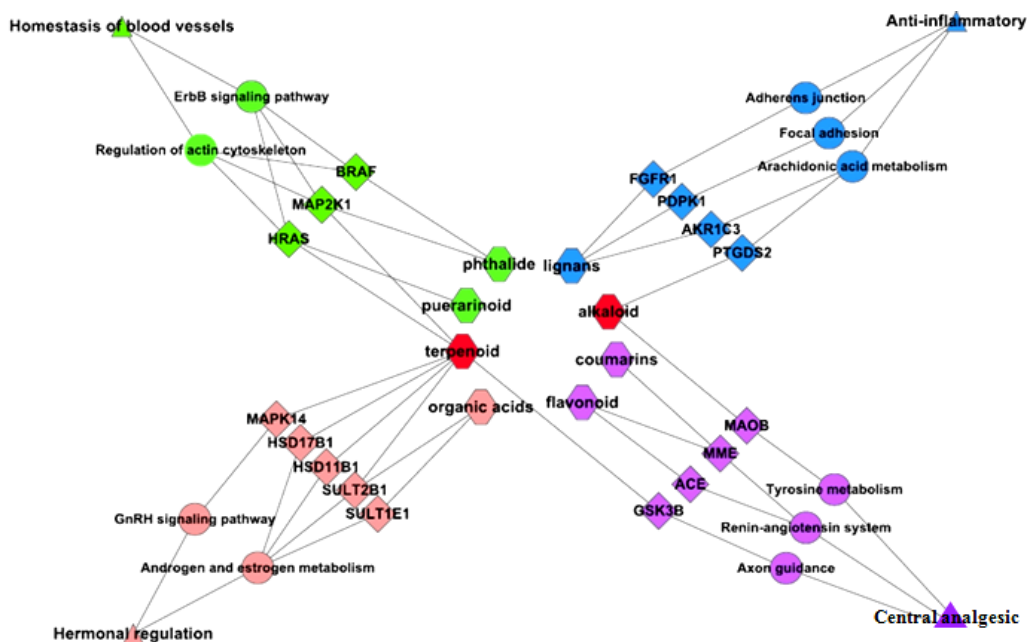
Fig. 1 Compound-target-pathway-disease network of LTT

3 讨论

目前, 三叉神经血管学说在偏头痛病理生理机制中占主导地位。该学说认为偏头痛的发病涉及 3 种机制: 血管活性肽释放引起神经源性炎症、供应脑膜的血管扩张以及中枢疼痛调节系统的功能异常^[8]。

有研究认为神经源性炎症是偏头痛发作的关键环节^[9]。促炎症介质在偏头痛病理生理学中发挥

外周和中枢的作用^[10]。通过分析本实验的网络药理结果发现, 六经头痛片中生物碱类化合物盐酸水苏碱和木脂素类化合物木兰脂素, 通过与造血前列腺素 D 合酶 (PTGDS2)、靶蛋白醛酮还原酶家族 1 亚家族 C 成员 3 (AKR1C3) 等结合, 作用于与炎症相关的黏附连接、花生四烯酸代谢等通路, 可影响前列腺素及环氧合酶等促炎介质的释放。有研究



绿色-与血管内稳态相关的通路、靶点、化合物结构类型；蓝色-与抗炎相关；粉色-与激素调节相关；紫色-与中枢神经相关；红色-与多个靶点相关的化合物结构类型

green-the pathway, target, and compound structure related to homeostasis of blood vessels; blue-related to anti-inflammatory; pink-related to hormonal regulation; purple-related to nervous centralis; red-the type of compound structure related to multiple targets

图 2 六经头痛片网络药理作用特点

Fig. 2 Characteristics of network pharmacological action of LTT

发现^[11]川芎白芷萃取物能减少环氧合酶 2 (COX-2)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 脑膜炎症介质的表达,减轻脑膜神经源性炎症,进而改善偏头痛症状。以上实验部分印证了本研究的网络预测结果,因此六经头痛片可能通过抗炎治疗偏头痛,体现了其疏散风邪的功效。

偏头痛可能是由于血管的舒缩功能失调而出现发作痉挛或持续扩张造成血流障碍所引起的头痛。中医也认为淤血在偏头痛发生中起重要作用,而治疗以“通”为原则,治以活血化瘀,使气行血畅,疼痛自止。肌动蛋白细胞骨架调节 (regulation of actin cytoskeleton, RAC)、黏附连接 (adherens junction, AJ) 是调节微血管舒缩的重要因素^[12]。通过分析本实验的网络药理结果发现,苯酞类洋川芎内酯 B、Z-藁本内酯,萜类特女贞苷,葛根皂苷类葛根皂苷 D 可作用于 ErbB 表皮生长因子、RAC、AJ 等通路,体现了六经头痛片通过活血活络治疗偏头痛的功效。有研究报道炎症因子等可通过信号传递或直接作用于 RAC 和 AJ,导致微血管内皮屏障功能破坏^[13]。因此,从侧面印证了神经源性炎症是偏头痛的发作的关键环节。

有研究表明肾素血管紧张素系统 (RAS) 与偏头痛病理相关,其作用是抑制血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,抑制自由基,改变交感神经活动,增加前列环素合成,抑制缓激肽,脑啡肽和 P 物质的降解^[13]。而脑啡肽酶 (neprilysin, MME) 是一种内源性阿片肽,是中枢神经系统重要的镇痛介质。本实验的反向对接实验结果表明,黄酮类葛根素能作用于血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE),黄酮类大豆苷元、葛根素,香豆素类的欧前胡素、佛手柑内酯等都能作用于 MME。据此推测六经头痛片可能是通过多个化合物与 ACE、MME 结合,进而延缓脑啡肽的降解过程,延长镇痛时间和效果,达到其利窍止痛的功效。

降钙素基因相关肽 (CGRP) 是三叉神经微血管激活的标志物,普遍认为其是引起偏头痛发作的重要因素;γ-氨基丁酸 (GABA) 可作用于下丘脑上调节疼痛的重要部位,其量变化可影响头痛^[14];5-羟色胺 (5-HT_{1B/1D}) 受体可调节三叉神经血管系统,且许多 5-HT 激动剂具有预防偏头痛的作用^[15]。而雌激素可以影响 CGRP、GABA 的合成及分泌^[16];去甲肾上腺素能够增加血小板的聚集,导致 5-HT 的

释放^[17], 而 17 β -雌二醇可作用于下丘脑增加去甲肾上腺素的释放。本实验网络药理结果表明, 萜类特女贞苷、桉叶油素、胡薄荷酮、 α -蒎烯, 香豆素类欧前胡素等可以与 17 β -雌二醇脱氢酶 1 (HSD17B1)、磺基转移酶家族胞质 2B 成员 1 (SULT2B1) 等相关蛋白结合, 参与雄激素雌激素代谢、促性腺激素释放激素通路, 调节雌激素、17 β -雌二醇进而影响 CGRP、GABA 以及去甲肾上腺素, 间接缓解头痛。

本研究以复方中药六经头痛片中主要成分为研究对象, 通过网络药理学的手段分析了化合物可能的作用靶标及作用途径, 为六经头痛片的药效成分分析和作用机制探索等研究提供了一定的参考方向。

参考文献

- [1] 谭亮, 樊光辉. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2012, 29(9): 571-573.
- [2] 娄肖峰. 六经头痛片治疗偏头痛的临床观察 [J]. 中国医学工程, 2012, 10(2): 107.
- [3] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [4] 韩彦琪, 许浚, 张喜民, 等. 基于网络药理学的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制研究 [J]. 药学报, 2016(3): 380-387.
- [5] 刘丹, 朱靖博, 王永华. 基于网络药理学的银杏叶提取物治疗痛风潜在作用机制初探 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2693-2700.
- [6] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [7] Barabasi A L. Scale-free networks: A decade and beyond [J]. *Science*, 2009, 325(5939): 412-413.
- [8] Moskowitz M A. Pathophysiology of headache-past and present [J]. *Headache*, 2007, 47(Suppl 1): S58-S63.
- [9] Dalessio D J. The relationship of vasoactive substances to vascular permeability, and their role in migraine [J]. *Res Clin Stud Headache*, 1976, 4: 76-84.
- [10] Ince H, Aydin O F, Alacam H, et al. Urinary leukotriene E4 and prostaglandin F2a concentrations in children with migraine: A randomized study [J]. *Acta Neurol Scandin*, 2014, 130(3): 188-192.
- [11] 史兆春. 川芎白芷萃取物下调硬脑膜神经源性炎性介质 COX-2、PGE2 表达的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2010.
- [12] 唐诗彬. 细胞间连接和肌动蛋白在微血管通透性调节中的作用 [J]. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2002, 21(5): 500-502.
- [13] Nandha R, Singh H. Renin angiotensin system: A novel target for migraine prophylaxis [J]. *Ind J Pharmacol*, 2012, 44(2): 157-160.
- [14] Russo L, Mariotti P, Sangiorgi E, et al. A new susceptibility locus for migraine with aura in the 15q11-q13 genomic region containing three GABA-A receptor genes [J]. *Amer J Hum Genet*, 2005, 76(2): 327-333.
- [15] Martin G R. Vascular receptors for 5-hydroxytryptamine: distribution, function and classification [J]. *Pharmacol Therap*, 1994, 62(3): 283-324.
- [16] 刁晓君, 陈春富. 性激素对偏头痛的影响和机制 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 41(5): 471-474.
- [17] 任少华. 偏头痛的治疗 [J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 1983, 9(5): 276-277.