

基于网络药理学的三七传统功效作用机制研究

武琦¹, 林娟⁴, 刘耀晨¹, 韩彦琪^{2,3}, 许浚^{2,3}, 龚苏晓^{2,3}, 张洪兵^{2,3}, 张铁军^{2,3*}, 郭海彪^{4*}

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院, 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300462

3. 天津药物研究院, 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515

摘要: **目的** 探索三七活血止血、消肿止痛传统功效的网络调控机制。**方法** 选取三七药材中12个入血成分为研究对象, 依据反向分子对接的方法预测化合物靶点, 借助String 10数据库与Omicsbean在线分析软件对靶点进行信号通路分析、基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析, 利用Cytoscape软件构建网络。**结果** 12个化合物(三七皂苷R₁、人参皂苷Rg₁、人参皂苷Re、人参皂苷Rh₁、人参皂苷Rg₂、人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rd、人参皂苷F₂、人参皂苷Rg₃、人参皂苷Rk₁、三七素、槲皮素)可通过65个相关靶点作用于65条信号通路, 主要涉及抑制血栓生成、纤溶、血管新生、舒张血管、凝血、抗炎以及镇痛等方面, 进一步得到三七“化合物-靶点-通路-药理作用-功效”的网络药理图。**结论** 三七通过作用于F₂、F₁₀、PLAT、VEGFA、NOS2、IL6、PTGES、OPRD1等关键蛋白干预了多个与活血止血、消肿止痛相关的生物过程, 初步揭示了其传统功效的作用机制。

关键词: 三七; 网络药理学; 活血; 止血; 消肿; 止痛; 三七皂苷R₁; 人参皂苷Rg₁; 人参皂苷Re; 人参皂苷Rh₁; 人参皂苷Rg₂; 人参皂苷Rb₁; 人参皂苷Rd; 人参皂苷F₂; 人参皂苷Rg₃; 人参皂苷Rk₁; 三七素; 槲皮素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)14-3717-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.14.015

Study on traditional effect of *Panax notoginseng* based on network pharmacology

WU Qi¹, LIN Juan⁴, LIU Yao-chen¹, HAN Yan-qi^{2,3}, XU Jun^{2,3}, GONG Su-xiao^{2,3}, ZHANG Hong-bing^{2,3}, ZHANG Tie-jun^{2,3*}, GUO Hai-biao^{4*}

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

4. Guangzhou Baiyunshan Hutchison Whampoa Chinese Medicine Co., Ltd, Guangzhou 510515, China

Abstract: **Objective** To explore the network regulation mechanism of blood-activating and hemostatic and detumescent and analgesic traditional effects of *Panax notoginseng*. **Methods** Targets of the 12 components of *P. notoginseng* absorbed in plasma were predicted according to the reverse pharmacophore method. Gene ontology (GO) function enrichment and pathway analysis of the targets were analyzed by Omicsbean online analysis software and String 10 database. Finally, Cytoscape software was used to construct the network pharmacology map. **Results** A total of 12 compounds (notoginsenoside R₁, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Re, ginsenoside Rh₁, ginsenoside Rg₂, ginsenoside Rb₁, ginsenoside Rd, ginsenoside F₂, ginsenoside Rg₃, ginsenoside Rk₁, dencichine and quercetin) affected 65 pathways through 65 related targets, which were associated with anti-thrombosis, fibrinolysis, angiogenesis, vasodilation, blood coagulation, anti-inflammation and analgesia. The network of “compound-target-pathway-pharmacological action-efficacy” was also constructed. **Conclusion** *P. notoginseng* interferes with multiple biological processes related to activating blood circulation, hemostasis, detumescence and analgesia by acting on several key proteins such as F₂, F₁₀, PLAT, VEGFA, NOS2, IL6, PTGES, OPRD1, etc.

Key words: *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen; network pharmacology; activating blood circulation; hemostasis; detumescence; analgesia; notoginsenoside R₁; ginsenoside Rg₁; ginsenoside Re; ginsenoside Rh₁; ginsenoside Rg₂; ginsenoside Rb₁; ginsenoside Rd; ginsenoside F₂; ginsenoside Rg₃; ginsenoside Rk₁; dencichine; quercetin

收稿日期: 2019-12-18

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81830111); 天津市自然科学基金项目(19JCQNJC12700)

作者简介: 武琦, 女, 硕士研究生。Tel: 18835196802 E-mail: wuqihaohaonuli@tmu.edu.cn

*通信作者 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

郭海彪, 男, 博士后, 主要从事心脑血管药理学与中成药二次开发研究。E-mail: taylorghb@qq.com

三七是五加科人参属植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根, 也称为田七、山漆、参三七等, 在我国中医里属于常用药材, 多生长在云南一带。三七药材经分离鉴定, 其主要化学成分为皂苷类, 化学结构复杂, 同时含有黄酮类、甾醇类、糖、挥发油、聚炔醇类、氨基酸和有机酸等化学成分, 药用价值极高^[1]。现代药理研究表明, 三七对血液系统、心脑血管系统、中枢神经系统以及免疫系统等的药理作用明显, 具有止血补血、活血化瘀、抗心律失常、抗心肌缺血、保护脑组织、镇静镇痛、提高记忆力、增强抵抗力以及抗炎等多种作用, 临床治疗和预防疾病的效果显著^[2]。目前, 关于三七化合物药理作用的文献报道众多, 但三七成分复杂, 现有的研究难以系统阐述其活血止血、消肿止痛的网络作用机制。网络药理学是运用网络可视化等技术揭示药物、基因、靶点之间复杂的生物网络关系的学科, 能从分子、基因水平上分析药物作用于不同靶点、细胞和器官的行为, 预测和揭示药物的作用机制^[3]。运用网络药理学方法, 根据药物的结构、功效来构建“药物-靶点”网络, 可有效地预测中药的药效成分及作用机制。因此, 本研究选取了三七中 12 个入血成分, 分析其作用靶点, 信号通路, 并进行蛋白间相互作用 (PPI) 分析以及生物信息学 (GO) 分析, 构建“化合物-靶点-信号通路-药理作用-功效”网络来揭示三七活血止血、消肿止痛的多靶点、多通路协同作用机制。

1 数据库与软件

本实验主要应用的软件及相关数据库具体信息: Swiss Target Prediction 服务器 (<http://new.swisstargetprediction.ch/>)、中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmspsearch.php>)、CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>)、UNIPROT 数据库 (<http://www.uniprot.org/>)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路数据库 (<http://www.genome.jp/kegg/>)、STRING 10 数据库 (<http://string-db.org/>)、DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>); Omicsbean 在线分析软件 (<http://www.omicsbean.cn/>)、Omicshare Tools 在线制图软件 (<https://www.omicshare.com>)、ChemBioOffice2010、Cytoscape 3.6.1 软件。

2 方法

2.1 目标化合物的选取

本课题组前期采用 UPLC-Q-TOF/MS 鉴定出三七的 54 个化学成分, 并进一步建立给药血浆的血中移行指纹谱, 筛选血中移行的原型药物成分及代谢物, 共鉴定得到 14 个吸收原型药物成分和 5 个代谢物, 它们可能是潜在真正的活性成分。在此实验结果基础上, 同时对相关文献挖掘、整理, 综合选取了包括原人参三醇皂苷类、原人参二醇皂苷类、氨基酸类及黄酮类等结构类型在内的 12 个化合物为本研究的对象, 运用 ChemBio Office 2010 软件绘制 12 个化合物的化学结构, 化合物具体信息见表 1。

表 1 12 个化合物信息
Table 1 Information of 12 compounds

编号	结构类型	化合物	英文名称	分子式
1	原人参三醇皂苷类	三七皂苷 R ₁	notoginsenoside R ₁	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈
2		人参皂苷 Rg ₁	ginsenoside Rg ₁	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄
3		人参皂苷 Re	ginsenoside Re	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈
4		人参皂苷 Rh ₁	ginsenoside Rh ₁	C ₃₅ H ₆₀ O ₉
5		人参皂苷 Rg ₂	ginsenoside Rg ₂	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃
6	原人参二醇皂苷类	人参皂苷 Rb ₁	ginsenoside Rb ₁	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃
7		人参皂苷 Rd	ginsenoside Rd	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈
8		人参皂苷 F ₂	ginsenoside F ₂	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃
9		人参皂苷 Rg ₃	ginsenoside Rg ₃	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃
10		人参皂苷 Rk ₁	ginsenoside Rk ₁	C ₄₂ H ₇₀ O ₁₂
11	非蛋白氨基酸类	三七素	dencichine	C ₅ H ₈ N ₂ O ₅
12	黄酮类	槲皮素	quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇

2.2 目标化合物靶点的预测分析

登录 SwissTarget Prediction 服务器,在线绘制三七 12 个化合物的化学结构,采用反向药效团匹配方法得到虚拟匹配筛选结果。由于检索到的药物靶标存在命名不规范等问题,因此,本实验使用 UniProt 数据库将检索得到的所有蛋白校正为其官方名称,并整合 TCMSP 以及 CTD 数据库的相关靶点检索结果。将整合的靶点信息导入 STRING 10 数据库中,获得蛋白间相互作用关系(PPI)。同时,使用 Cytoscape 的插件 MCODE 对 PPI 网络进行分析,得到模块的网络集群,然后各个模块进行生物过程分析。

2.3 靶点的通路分析及生物信息学分析

通过 STRING 10 数据库得到与靶点相关的通路过程,利用 KEGG 数据库对得到的通路进行分析。然后,运用 Omicsbean 软件对靶点蛋白进行生物信息学分析(GO 分析)。

2.4 “化合物-靶点-通路-药理作用-功效”网络构建

整理化合物-靶点、靶点-通路、靶点-药理作用、药理作用-功效的相互对应关系,并将其导入 Cytoscape 3.6.1 软件中,构建三七治疗作用的网络药理图。

3 结果

3.1 化合物潜在靶点分析结果

通过 Swiss Target Prediction 服务器反向对接实验,得到 12 个化合物对应的共 65 个相关靶点(具体信息见表 2)。从 STRING 10 数据库中获得 PPI 关系,然后利用 Cytoscape 软件构建 PPI 网络图(图 1)并对网络进行分析,结果显示,处于三七 PPI 网络中心的蛋白 IL6(度值=47)、VEGFA(度值=43)、MAPK1(度值=40)、CXCL8(度值=39)、EGFR(度值=38)、IL1B(度值=37)、STAT3(度值=37)、MMP9(度值=36)等拥有较多相互作用关系,这些蛋白涉及血管内皮生成、炎症反应、血小板聚集、中枢神经系统等方面,提示三七活血止血、消肿止痛的药效机制可能与这些蛋白密切相关。

为了进一步了解 PPI 网络的生物作用,使用 Cytoscape 的 MCODE 插件对网络进行 Cluster 模块分析,共获得 4 个 Cluster 模块(见图 2,具体模块信息见表 3)。对 4 个模块分别进行 GO 分析,了解其生物学功能,发现 Cluster1 主要与血管生成、T 细胞增殖、炎症等生物过程有关;Cluster2 主要与去除超氧自由基、补体和凝血级联、雌激素信号通路等通路过程有关;Cluster3 主要与免疫、表皮生成等生物学过程有关;Cluster4 主要与血栓形成、镇痛等生物过程有关。

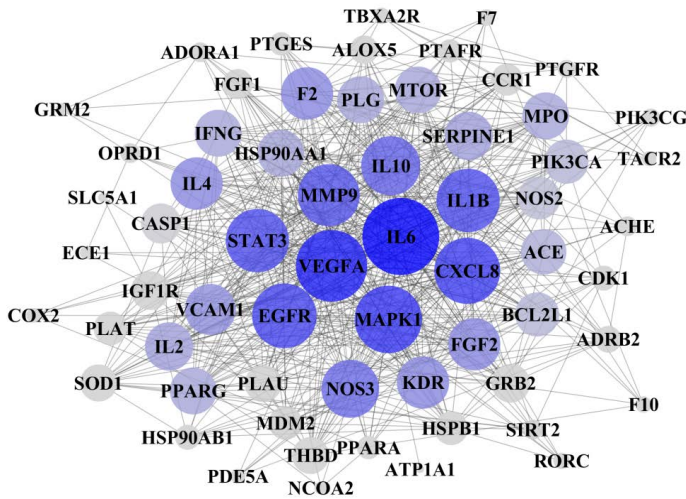
表 2 三七涉及的 65 个靶点信息

Table 2 Information of 65 related protein targets

靶点	靶点名称	Uniprot ID
Angiotensin-converting enzyme	ACE	P12821
Acetylcholinesterase	ACHE	P22303
Adenosine A1 receptor	ADORA1	P30542
Beta-2 adrenergic receptor	ADRB2	P07550
Arachidonate 5-lipoxygenase	ALOX5	P09917
Sodium/potassium-transporting ATPase alpha-1 chain	ATP1A1	P05023
Apoptosis regulator Bcl-X	BCL2L1	Q07817
Caspase-1	CASP1	P29466
C-C chemokine receptor type 1	CCR1	P32246
Cyclin-dependent kinase 1	CDK1	P06493
Cyclooxygenase-2	COX2	P35354
Endothelin-converting enzyme 1	ECE1	P42892
Epidermal growth factor receptor erbB1	EGFR	P00533
Thrombin and coagulation factor X	F10	P00742
Thrombin	F2	P00734
Coagulation factor VII	F7	P08709
Acidic fibroblast growth factor	FGF1	P05230
Basic fibroblast growth factor	FGF2	P09038
Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-1	GABRA1	P14867
Growth factor receptor-bound protein 2	GRB2	P62993

续表 2

靶点	靶点名称	Uniprot ID
Metabotropic glutamate receptor 2	GRM2	Q14416
Heat shock protein HSP 90- α	HSP90AA1	P07900
Heat shock protein HSP 90	HSP90AB1	P08238
Heat shock protein β -1	HSPB1	P04792
Interferon γ	IFNG	P01579
Insulin-like growth factor I receptor	IGF1R	P08069
Interleukin-10	IL10	P22301
Interleukin-1 β	IL1B	P01584
Interleukin-2	IL2	P60568
Interleukin-4	IL4	P05112
Interleukin-6	IL6	P05231
Interleukin-8	IL8	P10145
Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	P35968
Mitogen-activated protein kinase 1	MAPK1	P28482
p53-binding protein Mdm-2	MDM2	Q00987
Matrix metalloproteinase-9	MMP9	P14780
Myeloperoxidase	MPO	P05164
Serine/threonine-protein kinase mTOR	MTOR	P42345
Nuclear receptor coactivator 2	NCOA2	Q15596
Nitric oxide synthase, inducible	NOS2	P35228
Nitric-oxide synthase, endothelial	NOS3	P29474
Delta opioid receptor	OPRD1	P41143
cGMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase	PDE5A	O76074
PI3-kinase p110- α subunit	PIK3CA	P42336
Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit, γ isoform	PIK3CG	P48736
Tissue-type plasminogen activator	PLAT	P00750
Urokinase-type plasminogen activator	PLAU	P00749
Plasminogen	PLG	P00747
Peroxisome proliferator-activated receptor α	PPARA	Q07869
Peroxisome proliferator-activated receptor γ	PPARG	P37231
Platelet activating factor receptor	PTAFR	P25105
Prostaglandin E synthase	PTGES	O14684
Prostaglandin F ₂ - α receptor	PTGFR	P43088
Nuclear receptor ROR- γ	RORC	P51449
Plasminogen activator inhibitor 1	SERPINE1	P05121
NAD-dependent deacetylase sirtuin 2	SIRT2	Q8IXJ6
Sodium/glucose cotransporter 1	SLC5A1	P13866
Superoxide dismutase [Cu-Zn]	SOD1	P00441
Signal transducer and activator of transcription 3	STAT3	P40763
Neurokinin 2 receptor	TACR2	P21452
Thromboxane A ₂ receptor	TBXA2R	P21731
Thrombomodulin	THBD	P07204
Vascular cell adhesion protein 1	VCAM1	P19320
Vascular endothelial growth factor A	VEGFA	P15692
Thromboxane-A synthase	TBXAS1	P24557



圆节点代表蛋白靶点，圆圈大小和颜色深浅代表靶点蛋白相互作用的紧密程度
Circle nodes represent protein targets, circle size and color depth represent closeness interaction between targets and proteins

图 1 三七相关蛋白靶点的 PPI 网络
Fig. 1 PPI network of related protein targets

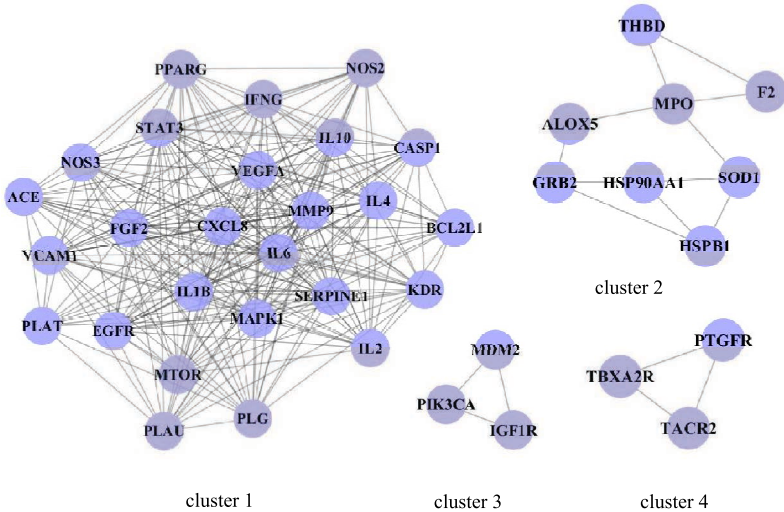


图 2 三七相关靶点的 Cluster 模块的 PPI 网络
Fig. 2 PPI network of related protein target Clusters

表 3 三七相关靶点的 PPI 网络 Cluster 数据
Table 3 Cluster data of related protein targets

Cluster	Nodes	Edges	Node IDs
1	26	266	SERPINE1, PLAT, EGFR, PLAUI, VEGFA, KDR, PLG, STAT3, PPARG, IL6, IL10, IL4, IL1B, CXCL8, CASP1, NOS3, BCL2L1, MMP9, MTOR, MAPK1, FGF2, IL2, NOS2, VCAM1, IFNG, ACE
2	8	11	HSP90AA1, GRB2, HSPB1, THBD, F2, ALOX5, MPO, SOD1
3	3	3	MDM2, IGF1R, PIK3CA
4	3	3	TACR2, TBXA2R, PTGFR

3.2 生物信息学分析
利用 OmicsBean 分析软件对相关靶点蛋白进
行功能注释分析（GO 分析），包含细胞组分（cellular component, CC）、分子功能（molecular

function, MF) 和生物过程 (biological process, BP) 3 个方面, 选取 P 值最小的前 10 个进行作图呈现 (图 3)。结果发现, 这些蛋白在细胞组分方面主要参与构成内膜系统、细胞外基质、细胞囊泡等过程; 在分子功能方面主要参与酶结合、生

长因子受体结合、大分子复合物结合以及蛋白结合绑定等功能; 在生物过程方面主要涉及对内源及外源性刺激的反应, 对有机物、含氧化合物的应激反应等过程。推测三七活血止血、消肿止痛可能与以上功能过程相关。

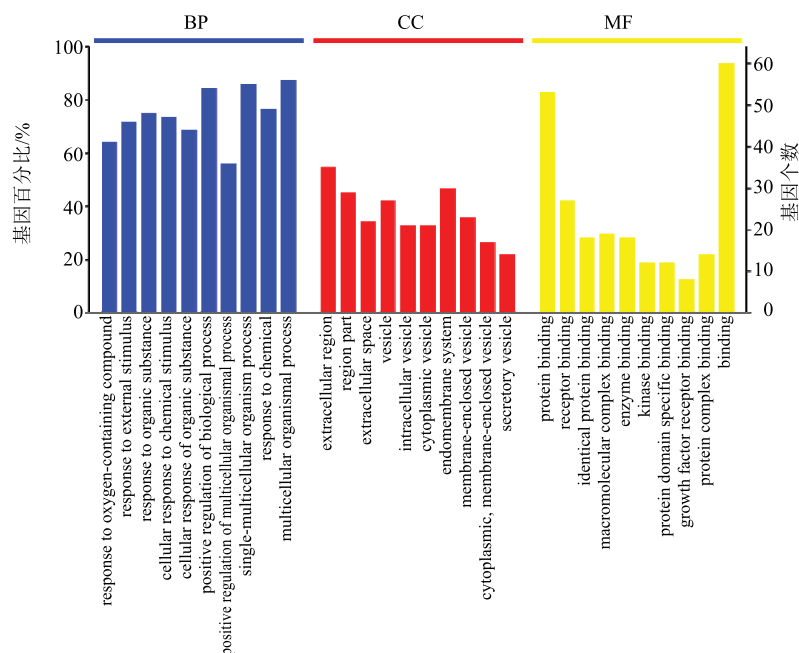


图 3 三七相关蛋白靶点的 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis of related protein targets

3.3 通路分析

在 STRING 10 数据库中得到 65 条相关通路 (具体信息见表 4), 通过 Omicshare 在线平台对 false discovery rate 值前 20 的通路进行可视化处理 (图 4), 其中 rich factor 表示相关基因中位于该通路的基因数目与所有注释基因中位于该通路的基因总数的比值, 该值越大代表富集程度越高。

分析富集的通路发现, 主要涉及与血液循环相关的血小板活化 (platelet activation)、血管内皮生长因子信号通路 (VEGF signaling pathway) 等通路过程; 与炎症免疫相关的花生四烯酸代谢 (arachidonic acid metabolism)、Th17 细胞分化 (Th17 cell differentiation)、T 细胞受体 (T cell receptor signaling pathway)、B 细胞受体 (B cell receptor signaling pathway) 通路过程; 与中枢神经系统相关的刺激神经组织的配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)、神经营养因子信号通路 (neurotrophin signaling pathway) 等通路过程。由此推测三七活血止血、消肿止痛的机制可能与干预以

上通路过程有关。

3.4 化合物-靶点-通路-药理作用-功效网络构建

根据对应关系在 Cytoscape 3.6.1 软件中, 构建“化合物-靶点-通路-病理过程-功效”的网络关系图 (图 5)。结果发现, 网络中既存在一个分子与多个靶蛋白的相互作用, 也存在不同分子作用于同一个靶蛋白的现象, 显示了三七的多成分、多靶点、多通路的作用特点, 初步阐释了三七活血止血、消肿止痛的药效物质基础和作用机制。

4 讨论

三七记载于《本草纲目》, 具有止血化瘀、消肿止痛等功效, 被现代中医称为“参中之王”^[1]。研究表明, 血栓形成是一个复杂的过程, 主要与血液成分 (如血小板、凝血因子等)、血管内皮、血流动力学 3 方面有关^[4]。肿胀主要是由于组织损伤后, 周围毛细血管破损, 造成血管内血液成分渗出, 引起组织肿胀, 表现为早期炎症反应症状^[5]。疼痛是直接作用于身体的伤害性刺激在脑内的对应, 西医上的镇痛药分为两类: 一类是抑制前列腺素生物合成

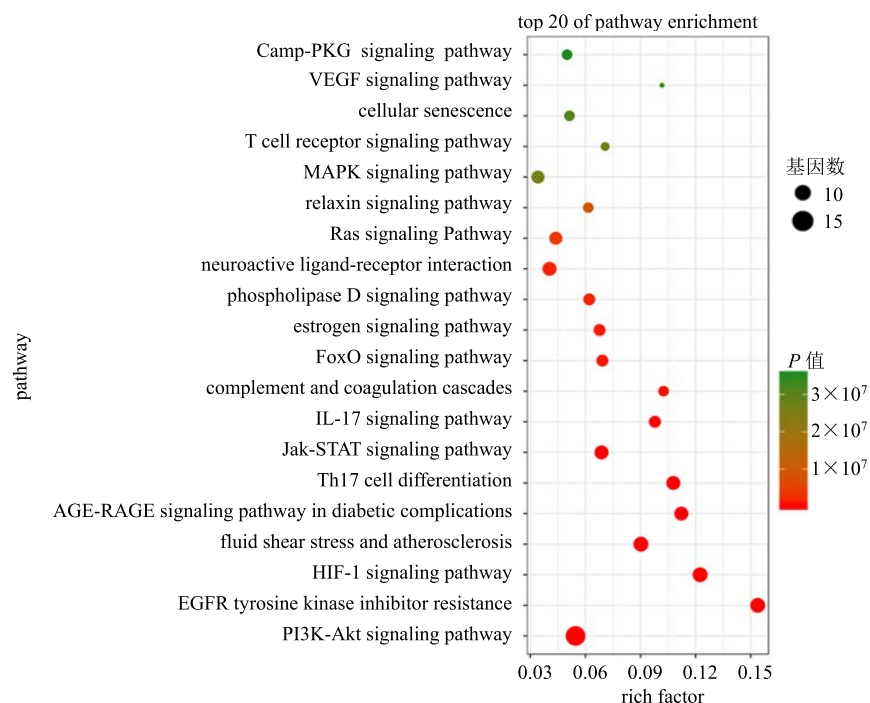


图 4 三七相关靶点 KEGG 通路富集分析的前 20 条通路

Fig. 4 Top 20 channels of KEGG enrichment analysis of related protein targets

表 4 65 条富集通路信息

Table 4 Information of 65 related pathways

ID 编号	通路名称	目标基因数目	背景基因数目	FDR
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	19	348	3.65×10^{-16}
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	12	78	7.16×10^{-15}
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	12	98	5.87×10^{-14}
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	12	133	1.29×10^{-12}
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	11	98	1.51×10^{-12}
hsa04659	Th17 cell differentiation	11	102	1.79×10^{-12}
hsa04630	Jak-STAT signaling pathway	11	160	1.42×10^{-10}
hsa04657	IL-17 signaling pathway	9	92	6.29×10^{-10}
hsa04610	Complement and coagulation cascades	8	78	4.34×10^{-9}
hsa04068	FoxO signaling pathway	9	130	7.47×10^{-9}
hsa04915	Estrogen signaling pathway	9	133	8.56×10^{-9}
hsa04072	Phospholipase D signaling pathway	9	145	1.45×10^{-8}
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	11	272	1.45×10^{-8}
hsa04014	Ras signaling pathway	10	228	3.54×10^{-8}
hsa04926	Relaxin signaling pathway	8	130	9.51×10^{-8}
hsa04010	MAPK signaling pathway	10	293	2.63×10^{-7}
hsa04660	T cell receptor signaling pathway	7	99	2.81×10^{-7}
hsa04218	Cellular senescence	8	156	3.08×10^{-7}
hsa04370	VEGF signaling pathway	6	59	3.39×10^{-7}
hsa04022	cGMP-PKG signaling pathway	8	160	3.53×10^{-7}
hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	8	166	4.52×10^{-7}

续表 4

ID 编号	通路名称	目标基因数目	背景基因数目	FDR
hsa04020	Calcium signaling pathway	8	179	7.34×10^{-7}
hsa04371	Apelin signaling pathway	7	133	1.47×10^{-6}
hsa04015	Rap1 signaling pathway	8	203	1.62×10^{-6}
hsa04668	TNF signaling pathway	6	108	6.74×10^{-6}
hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	6	115	9.37×10^{-6}
hsa04664	Fc epsilon RI signaling pathway	5	67	1.24×10^{-5}
hsa04510	Focal adhesion	7	197	1.41×10^{-5}
hsa04012	ErbB signaling pathway	5	83	2.90×10^{-5}
hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	5	93	4.56×10^{-5}
hsa04672	Intestinal immune network for IgA production	4	44	4.78×10^{-5}
hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	5	102	6.62×10^{-5}
hsa04062	Chemokine signaling pathway	6	181	8.26×10^{-5}
hsa04071	Sphingolipid signaling pathway	5	116	1.10×10^{-4}
hsa04024	cAMP signaling pathway	6	195	1.20×10^{-4}
hsa04611	Platelet activation	5	123	1.40×10^{-4}
hsa04917	Prolactin signaling pathway	4	69	2.00×10^{-4}
hsa04150	mTOR signaling pathway	5	148	3.00×10^{-4}
hsa04540	Gap junction	4	87	4.70×10^{-4}
hsa04658	Th1 and Th2 cell differentiation	4	88	4.80×10^{-4}
hsa04973	Carbohydrate digestion and absorption	3	42	8.50×10^{-4}
hsa04725	Cholinergic synapse	4	111	1.10×10^{-3}
hsa04152	AMPK signaling pathway	4	120	1.40×10^{-3}
hsa04261	Adrenergic signaling in cardiomyocytes	4	139	2.20×10^{-3}
hsa04623	Cytosolic DNA-sensing pathway	3	62	2.20×10^{-3}
hsa04924	Renin secretion	3	63	2.30×10^{-3}
hsa04612	Antigen processing and presentation	3	66	2.60×10^{-3}
hsa04921	Oxytocin signaling pathway	4	149	2.70×10^{-3}
hsa04115	p53 signaling pathway	3	68	2.80×10^{-3}
hsa04920	Adipocytokine signaling pathway	3	69	2.90×10^{-3}
hsa04520	Adherens junction	3	71	3.10×10^{-3}
hsa04662	B cell receptor signaling pathway	3	71	3.10×10^{-3}
hsa00220	Arginine biosynthesis	2	20	3.80×10^{-3}
hsa04912	GnRH signaling pathway	3	88	5.30×10^{-3}
hsa04714	Thermogenesis	4	228	0.010 7
hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	3	116	0.010 7
hsa00330	Arginine and proline metabolism	2	48	0.017 3
hsa04913	Ovarian steroidogenesis	2	49	0.017 8
hsa04730	Long-term depression	2	60	0.025 5
hsa00590	Arachidonic acid metabolism	2	61	0.026 1
hsa03320	PPAR signaling pathway	2	72	0.034 0
hsa00562	Inositol phosphate metabolism	2	73	0.034 6
hsa04350	TGF-beta signaling pathway	2	83	0.042 1
hsa04666	Fc gamma R-mediated phagocytosis	2	89	0.047 1
hsa04750	Inflammatory mediator regulation of TRP channels	2	92	0.049 3

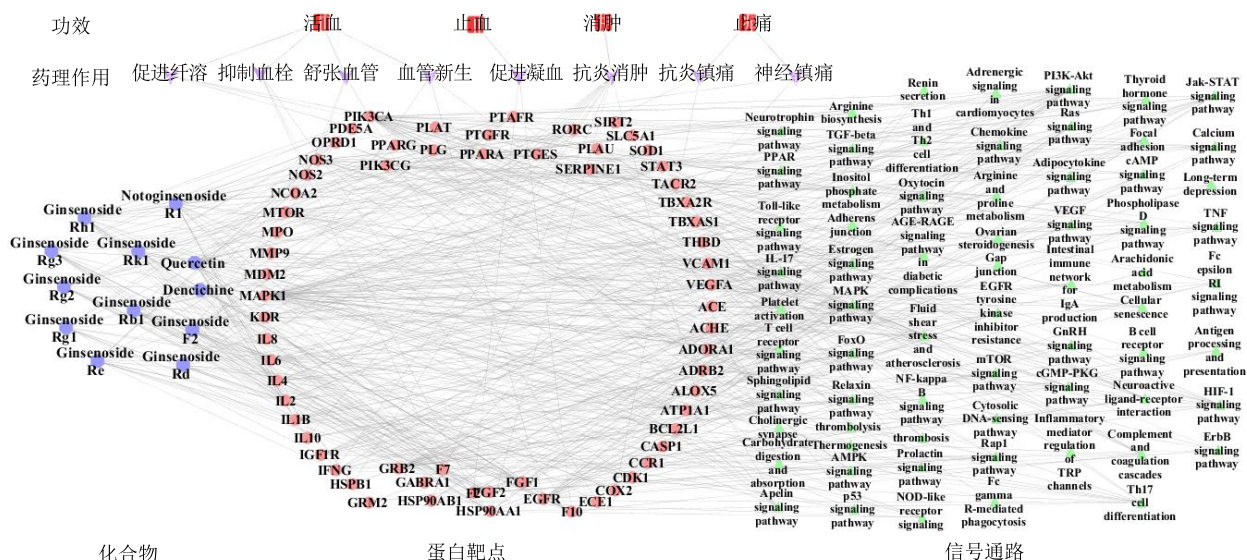


图 5 三七的“化合物-靶点-信号通路-药理作用-功效”网络

Fig. 5 Compound-target-pathway-pharmacological action-efficacy network of *P. notoginseng*

的解热镇痛药，二是通过激动阿片受体而产生镇痛作用^[6]。

已有研究表明，三七总皂苷具有抑制血小板聚集、改善血液循环、扩张血管的作用^[7]。分析本实验结果以及查阅相关文献发现，人参皂苷 Rg₁、Rg₂、槲皮素能抑制凝血酶和凝血因子的活性^[8-10]，阻断纤维蛋白的形成；同时人参皂苷 Rg₁可增加组织型纤溶酶原激活物（t-PA）的活性，促进纤维蛋白溶解^[9]，达到抑制血栓形成的效果。人参皂苷 Re 与 Rk₁ 分别通过增加胞内环磷酸腺苷（cAMP）水平^[11]和下调环氧酶（COX）的活性^[12]来抑制血小板聚集，进而阻碍血栓形成。三七皂苷 R₁^[13]，人参皂苷 Rg₁^[14]、Re^[11]、Rg₃^[15]、Rb₁^[16-17]，槲皮素^[18]等化

物可增加内皮一氧化氮（NO）水平，舒张血管，缓解血栓形成。另外，三七皂苷 R₁^[19]及人参皂苷 Rg₁^[14]、Rg₃^[20]、Rb₁^[21]、Re^[22]等能够增加血管内皮生长因子（VEGF）的表达，促进血管新生，保护血管内皮。具体作用机制见图 6。

研究表明，三七有活血止血的双重功效，其止血成分是一种水溶性非蛋白氨基酸，称为三七素^[7]。分析本实验结果以及查阅相关文献发现，三七素可作用于凝血酶（F2）、凝血因子 X（F10）等蛋白，激活凝血因子，使血液凝固；还能使血小板发生伸展伪足、聚集、变形，从而诱导释放腺苷二磷酸（ADP）、血小板因子和 Ca²⁺等物质，缩短凝血时间，增加血小板数目，达到止血的效果；并且能通过降低

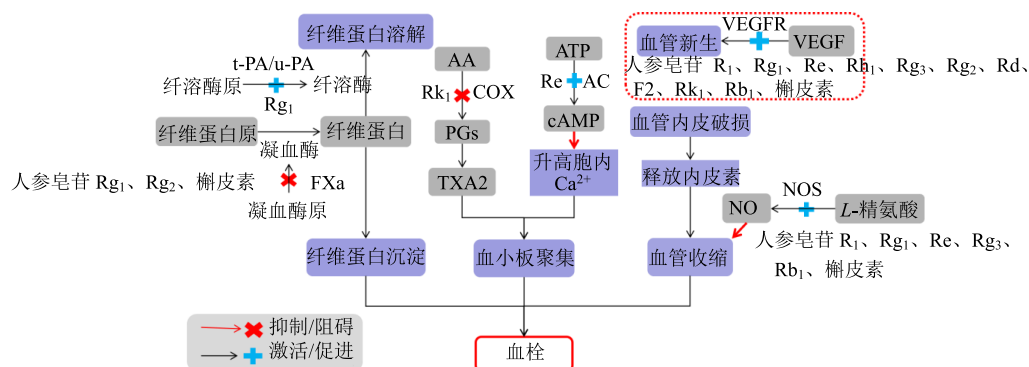


图 6 三七活血作用机制

Fig. 6 Mechanism of activating blood of *P. notoginseng*

血浆 NO 水平以及增益组织胺来增强血管收缩^[23-24]。作用机制见图 7。

研究显示,三七皂苷可抑制炎症细胞因子白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 的释放,抑制伤口炎症反应、促进伤口愈合^[25]。另外,三七总皂苷还能明显缓解炎症导致的疼痛症状,以及激动阿片肽受体发挥神经镇痛作用^[26]。分析本实验结果以及查阅相关文献发现,三七皂苷 R₁^[25], 人参皂苷 Rg₁^[27]、Re^[28-29]、Rk₁^[30]、Rg₃^[15], 槲皮素^[31]

等可作用于 IL-1 β 、IL-6 等相关蛋白,下调炎症因子的表达,抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路,从而减轻炎症状态,抑制炎症水肿。人参皂苷 Rb₁^[32]、Rd^[33]、Rh₁^[34-35]、Rk₁^[36]等作用于 COX-2、前列腺素 E 合成酶 (PTGES) 等蛋白,抑制前列腺素的合成,发挥抗炎镇痛作用。三七皂苷 R₁ 及人参皂苷 Rg₁、Re、Rg₂、Rb₁、F₂、Rg₃、Rd^[33]等化合物可激活阿片受体发挥中枢神经镇痛作用。作用机制见图 8。

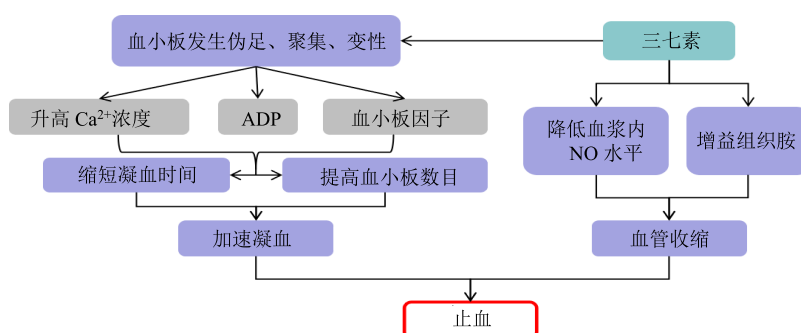


图 7 三七素止血作用机制

Fig. 7 Mechanism of hemostasis of dencichine

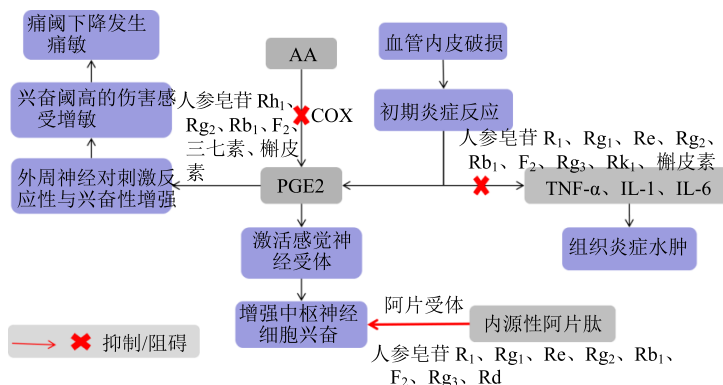


图 8 三七消肿止痛作用机制

Fig. 8 Mechanism of detumescence and analgesia of *P. notoginseng*

本研究以三七入血成分为研究对象,通过网络药理学的手段分析了化合物可能的作用靶点和作用途径,建立了“化合物-靶点-信号通路-药理作用-功效”的中药网络药理学研究模式,揭示了三七发挥其传统功效的复杂网络作机制,为下一步深入研究三七的作用机制奠定基础。

参考文献

[1] 赵开华. 三七“生打熟补”物质基础及药理作用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(13): 19-20.

- [2] 张洁. 中药三七的药理作用及研究进展 [J]. 中国卫生产业, 2017, 14(28): 40-41.
- [3] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [4] 徐皓亮, 刘宛斌, 饶曼. 人参三七皂甙 Rg₁ 对实验性血栓形成的影响及其机制探讨 [J]. 药理学, 1997, 32(7): 23-26.
- [5] 叶成明. 活血消肿方对踝关节骨折围手术期肿胀疼痛的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.

- [6] 尤启东. 药物化学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [7] 宋山峰, 韩文朝, 王晓冰, 等. 三七活血止血作用临床应用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(31): 147-148.
- [8] 张立海, 慈慧, 管涛. 三七止血与活血化瘀双向调节作用的临床应用 [J]. 首都医药, 2014, 21(18): 65-66.
- [9] 赵玉珑. 不同来源三七的“谱-效”关系及其抗凝血有效成分的研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2013.
- [10] 戴红伟, 周娇. 槲皮素对急性淋巴细胞白血病模型小鼠凝血功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(6): 970-973.
- [11] 韦豪华, 张红玲, 李兴太. 人参皂苷 Re 的药理作用研究进展 [J]. 大连民族大学学报, 2018, 20(1): 21-26, 35.
- [12] Ju H K, Lee J G, Park M K, *et al.* Metabolomic investigation of the anti-platelet aggregation activity of ginsenoside Rk₁ reveals attenuated 12-HETE production [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(10): 4939-4946.
- [13] 谭亮, 汤秋凯, 樊光辉. 三七皂苷 R₁ 在心血管及神经系统疾病应用的研究进展 [J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(2): 142-145.
- [14] 杨娜, 周柏松, 王亚茹, 等. 人参皂苷 Rg₁ 生物活性研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1463-1465.
- [15] 曾露露, 丁传波, 刘文丛, 等. 人参稀有皂苷药理活性的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 680-682.
- [16] 马琪, 张小玲, 王春亚, 等. 人参皂苷 Rb₁ 调节脑微血管 NOS/NO 改善脑细胞膜通透性 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(8): 1430-1435.
- [17] 宋志明, 余舒杰, 巩贵宏, 等. 人参皂苷 Rb₁ 通过抑制炎症反应及氧化应激改善老年小鼠内皮功能 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(6): 1066-1070.
- [18] 刘慧芳, 欧阳迎春, 刘应才, 等. 槲皮素对高血压大鼠主动脉环的舒张作用及机制 [J]. 四川医学, 2008, 29(11): 1457-1459.
- [19] 方芳. 三七皂苷 R₁ 对 Ang II 诱导动脉粥样硬化的影响及机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [20] 杨玉, 陈春林. 人参皂苷 Rg₃ 的药理作用研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5): 497-500.
- [21] 张潇, 张金枝, 刘真真, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对脑梗死大鼠血管新生的作用及机制研究 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(4): 10-15.
- [22] 田静, 任雨贺, 刘淑莹, 等. 人参皂苷 Re 对心血管系统的药理作用研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2019, 47(6): 23-25.
- [23] 刘贺之, 庞健, 王增岭, 等. 菊三七与参三七对血小板超微结构影响的研究 [J]. 药学学报, 1982, 17(11): 801-808.
- [24] 吴光华, 黄岩杰, 李晓丽, 等. 三七活血与止血机制及其改善肾脏病血瘀证的作用特点 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3140-3142.
- [25] 李玉卿, 朱月春, 赵文娟, 等. 三七总皂苷免疫调节作用研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(6): 96-98.
- [26] 贺旭, 刘英飞, 王伟, 等. 三七总皂苷对全脑缺血大鼠学习记忆的影响及其作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5521-5526.
- [27] 刘博, 俞婷, 韩晓蕾, 等. 人参皂苷抗炎作用及其分子机制的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(4): 253-258.
- [28] Shin Y W, Bae E A, Kim S S, *et al.* The effects of ginsenoside Re and its metabolite, ginsenoside Rh₁, on 12-*O*-tetradecanoylphorbol 13-acetate-and oxazolone-induced mouse dermatitis models [J]. *Planta Med*, 2006, 72(4): 376-378.
- [29] 刘博, 俞婷, 陈乃宏. 人参皂苷抗炎分子机制的研究进展 [J]. 神经药理学报, 2018, 8(6): 33-34.
- [30] Yu Q, Zeng K W, Ma X L, *et al.* Ginsenoside Rk₁ suppresses pro-inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells by inhibiting the Jak2/Stat3 pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(10): 751-757.
- [31] 孙涓, 余世春. 槲皮素的研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 85-88.
- [32] 刘宝剑. 人参皂苷 Rb₁ 对 H9N2-SIV 诱导小鼠肺氧化应激损伤及 Toll 样受体 4 信号通路的影响 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2014.
- [33] 周超群, 周珮. 人参皂苷 Rd 的研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 832-836.
- [34] 杨秀伟, 富力. 人参中三萜类化学成分的生物活性及药理学作用 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(1): 36-55.
- [35] Park E K, Choo M K, Han M J, *et al.* Ginsenoside Rh₁ possesses antiallergic and anti-inflammatory activities [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, 133(2): 113-20.
- [36] Abdelrahman E, Xuan T N, Samar S, *et al.* Ginsenoside Rk₁ bioactivity: A systematic review [J]. *Peer J*, 2017, 5: e3993.