

火把花根片“异病同治”红斑狼疮和类风湿性关节炎的功效网络与机制探讨

葛俊德^{1,2}, 黄娜娜¹, 李晓骄阳³, 孙 蓉^{1,4*}

1. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

3. 北京中医药大学, 北京 100029

4. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要: **目的** 基于网络药理学研究方法, 并结合中医理论探讨火把花根片(HuoBaHuaGen Tablet, HBHGT)“异病同治”红斑狼疮(LE)和类风湿性关节炎(RA)的共同作用机制。**方法** 通过TCMSP、Chinese Herb Dictionary等数据库并结合文献, 搜集并获取HBHGT中的化合物及其作用靶点。利用CTD、PubMed、Drugbank等数据库并结合文献搜集LE和RA的疾病相关靶点。通过Cytoscape软件构建“单味药-成分-靶点”网络和“药物-靶点-疾病”相互作用(PPI)网络, 并对构建网络的基因功能和信号通路进行分析。运用Cytoscape软件中的ClueGO插件进行GO分析和Pathway分析。**结果** 共收集到火把花根主要成分为表儿茶素、雷公藤甲素、雷公藤内酯酮, 且获得其关键靶点138个。通过GO分析和Pathway分析发现HBHGT“异病同治”LE和RA涉及EGFR、CRK、LCK等17个共有靶点, 其作用机制可能与磷酸蛋白结合、ERBB2信号通路、肽基酪氨酸自磷酸化等生物过程有关, 并通过受体酪氨酸激酶信号通路、FGFR3信号通路、Fcε受体(FCER1)信号传导通路等实现。其中受体酪氨酸激酶通路为HBHGT“异病同治”最主要通路。**结论** 从靶点和通路2个方面证实, HBHGT在治疗RA和LE存在着极大的相似性, 其中EGFR、CBL、LCK等靶点和EGFR相关信号通路为HBHGT发挥“异病同治”作用的关键靶点和通路。

关键词: 火把花根片; 红斑狼疮; 类风湿性关节炎; 网络药理学; 异病同治

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)16-4223-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.16.016

Study on efficacy network and mechanism of Huobahuagen Tablets “treating different diseases with same method” for lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

GE Jun-de^{1,2}, HUANG Na-na¹, LI Xiao jiao-yang³, SUN Rong^{1,4}

1. The Second Hospital, Shandong University, Jinan 250033, China

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

4. Institute of Advanced Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Objective Based on the network pharmacology research method, combined with the theory of traditional Chinese medicine, to explore the mechanism of the interaction of Huobahuagen Tablets (HBHGT) for treating different diseases with same method between the lupus erythematosus (LE) and rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The components in HBHGT and their targets were collected by using TCMSP, Chinese Herb Dictionary, and other databases in combination with literature. Disease-related targets for lupus erythematosus and rheumatoid arthritis were collected using databases such as CTD, PubMed, and Drugbank in conjunction with literature. The herb-ingredient-target network and drug-target-disease interaction PPI network were constructed by Cytoscape software, and the gene function and signaling pathway of the constructed network were analyzed. ClueGO plugin in Cytoscape software was used for GO analysis and Pathway analysis. **Results** The main components of torch flower roots were epicatechin,

收稿日期: 2020-01-15

基金项目: 山东省自主创新和成果转化课题(2014ZZCX02104); 国家重大新药创制重大专项: 中药复方药理学研究与药效评价关键技术(2009ZX09502-015); 泰山学者工程专项经费项目(ts201511107)

作者简介: 葛俊德, 男, 硕士研究生, 主要从事中药药理与毒理研究。E-mail: junde_ge@163.com

*通信作者 孙 蓉, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理与毒理研究。E-mail: sunrong107@163.com

triptolide and triptonide, and 138 key targets were obtained. Through GO analysis and Pathway analysis, it was found that HBHGT for treating different diseases with same method between the lupus erythematosus and rheumatoid arthritis involved 17 common targets such as EGFR, CRK, and LCK, and its mechanism may be related to biological processes such as phosphoprotein binding, ERBB2 signaling pathway, peptidyl tyrosine autophosphorylation, and receptor tyrosine kinase signaling pathway, FGFR3 signaling pathway, Fcε receptor (FCER1) signaling pathway and other pathways. Receptor tyrosine kinase signaling pathway was the main pathway of HBHGT for treating different diseases with same method. **Conclusion** This study confirmed from the two aspects of target and pathway that HBHGTs had great similarities in the treatment of RA and LE. Among them, EGFR, CBL, LCK, and other targets and EGFR-related signaling pathways were the key targets and pathways of HBHGT for “different diseases with the same treatment”.

Key words: Huobahuagen Tablets; lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; network pharmacology; different disease treatment with same method

红斑狼疮和类风湿性关节炎均属于自身免疫性疾病。红斑狼疮 (lupus erythematosus, LE) 是一种自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织疾病。临床表现较为复杂, 发病多见于 15~40 岁女性^[1]。其病因至今尚未完全明确, 现代研究认为红斑狼疮发病原因与遗传、性激素和环境等因素有关。类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以关节滑膜炎和关节病变为主要特征的慢性进行性自身免疫性疾病, 发病率在我国约为 0.4%, 在全球为 0.5%~1.0%^[2]。由于病机较为复杂, 到目前为止其发病机制尚不明确。

中成药火把花根片 (HBHGT) 是治疗 LE 和 RA 的有效药物, 其主要组成为火把花根。火把花学名为昆明山海棠 *Tripterygium hypoglaucum* Hutch, 是卫矛科雷公藤属植物, 在我国资源丰富, 多集中于云南楚雄、红河、玉溪、昆明等地^[3]。火把花一名始载于《本草纲目》, 李时珍集解曰: “生滇南者花红, 呼为火把花”。火把花药用部分主要为根或去根皮的根部木心, 国内目前广泛用于治疗 RA、LE、银屑病等, 具有一定的抗肿瘤作用^[4]。

传统中医理论对“异病同治”的解释为“不同的疾病, 若促使发病的病机相同, 可用同一种方法治疗”。LE 和 RA 均属于自身免疫疾病, 故可能存在相同的致病机制, 符合“异病同治”中对“异病”之说法。自网络药理学的概念提出以来, 网络药理学因其自身优势, 即能基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络, 建立药物成分、靶点与疾病之间的关联网络, 揭示药物对疾病网络的干预与影响, 故适宜于研究中药多成分、多途径、多靶点之间的关联关系, 有助于揭示中药复杂的作用机制^[5]。因此, 本研究运用网络药理学分析方法, 基于中医理论中的“异病同治”角度, 探究 HBHGT 治疗 LE 和 RA 的作用机制。

1 方法

1.1 HBHGT 化合物信息的搜集

利用 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、Chinese Herb Dictionary (<http://alternativehealing.org/index.htm>) 等数据库搜集 HBHGT 主要组成火把花的化学成分信息, 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和化合物类药性 (DL) ≥ 0.18 作为有效活性成分的筛选标准^[6]。再结合相关文献, 有生物活性和药理作用报道但未符合筛选标准的成分也纳入候选活性成分。

1.2 HBHGT 化合物靶点预测

利用 TCMSP 数据库对有效活性成分的蛋白靶点预测, 并结合 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中 UniProKBt 的检索功能, 校正靶基因名称, 剔除没有靶点的活性成分。整合上述信息, 获得 HBHGT 活性成分与相关靶点信息。

1.3 单味药-成分-靶点网络构建和分析

将 HBHGT 化合物成分、靶点导入网络可视化软件 Cytoscape 3.6.0, 构建 HBHGT “单味药-成分-靶点”网络。

1.4 LE 和 RA 靶点预测

利用 PubMed 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 和 CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>), 以关键词 “Lupus erythematosus” 和 “Rheumatoid arthritis” 对疾病关键靶点进行检索及筛选。参考疾病相关诊疗指南和文献, 挖掘用于治疗 LE 和 RA 的一线药物, 并结合 Drugbank 数据库 (<https://www.drugbank.ca/>) 搜集一线药物对应靶点。整合上述全部靶点, 除去其中重复基因, 即为治疗 LE 和 RA 的潜在靶点^[7]。

1.5 药物-靶点-疾病相互作用 (PPI) 网络构建和分析

利用软件 Cytoscape 3.6.0 中的 BisoGenet 插件

对化合物靶点和疾病靶点分别进行 PPI 网络的绘制,利用 Cytoscape 软件中的 Merge 功能,分别构建 HBHGT 与 LE 的 PPI 网络交集和 HBHGT 与 RA 的 PPI 网络交集,即得到 HBHGT 分别对 LE 和 RA 直接和间接治疗的靶点调控网络图。利用 CytoNCA 插件对网络的节点连接度 (degree)、介度 (betweenness)、紧密度 (closeness)、特征向量 (eigenvector)、局部平均连通度 (LAC)、网络 (network) 的参数进行筛选,第 1 次以 $\text{degree} \geq 2$ 倍中位数为筛选条件进行筛选;第 2 次以 degree、betweenness、closeness、eigenvector、LAC、network 均大于等于其中位数为条件进行筛选。利用 MCODE 插件对 2 次筛选后的网络进行模块分析,选取 $\text{score} > 2$ (节点 score 值反映该节点及周边节点的密集程度),K-Core 为 2 的条件进行模块分析。对模块分析后的共有靶点进行后续分析^[8-9]。

1.6 HBHGT 治疗 LE 和 RA 共有靶点网络构建和分析

利用软件 Cytoscape 3.6.0 中的 Merge 功能,取 HBHGT 与 LE 的 PPI 网络交集和 HBHGT 与 RA 的 PPI

网络交集,对这 2 个交集再取交集,得到 HBHGT 治疗 LE 和 HBHGT 治疗 RA 的共有治疗靶点,即 HBHGT “异病同治”的网络基础^[10]。利用 CytoNCA 插件进行筛选,利用 MCODE 插件进行模块分析,方法均同“1.5”项。对模块分析后的共有靶点进行后续分析。

1.7 数据分析

利用软件 Cytoscape 3.6.0 中的 ClueGO 插件,设定阈值 $P \leq 0.05$,对上述模块分析后的数据进行 GO 分析和 Pathway 分析^[11]。

2 结果

2.1 HBHGT 化合物筛选结果

采用 TCMSP、Chinese Herb Dictionary 等数据库并结合文献挖掘收集到 HBHGT 主要成分,并结合 OB、DL 值筛选后,火把花根主要活性成分有 3 个,靶点数共有 138 个。3 个主要成分为表儿茶素 (MOL000073)、雷公藤甲素 (MOL003187)、雷公藤内酯酮 (MOL003192)。将上述数据导入 Cytoscape 3.6.0 软件,构建“单味药-成分-靶点”网络图,结果见图 1。

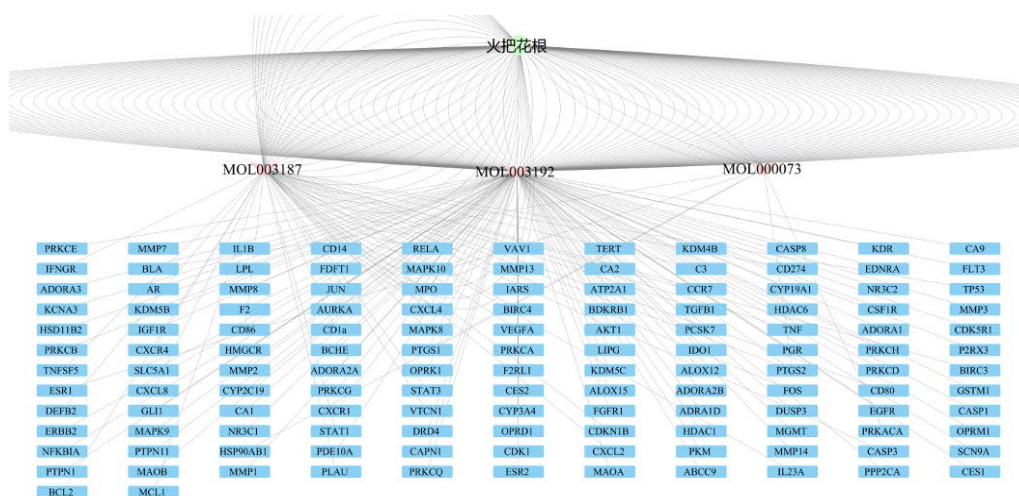


图 1 HBHGT “单味药-成分-靶点”网络

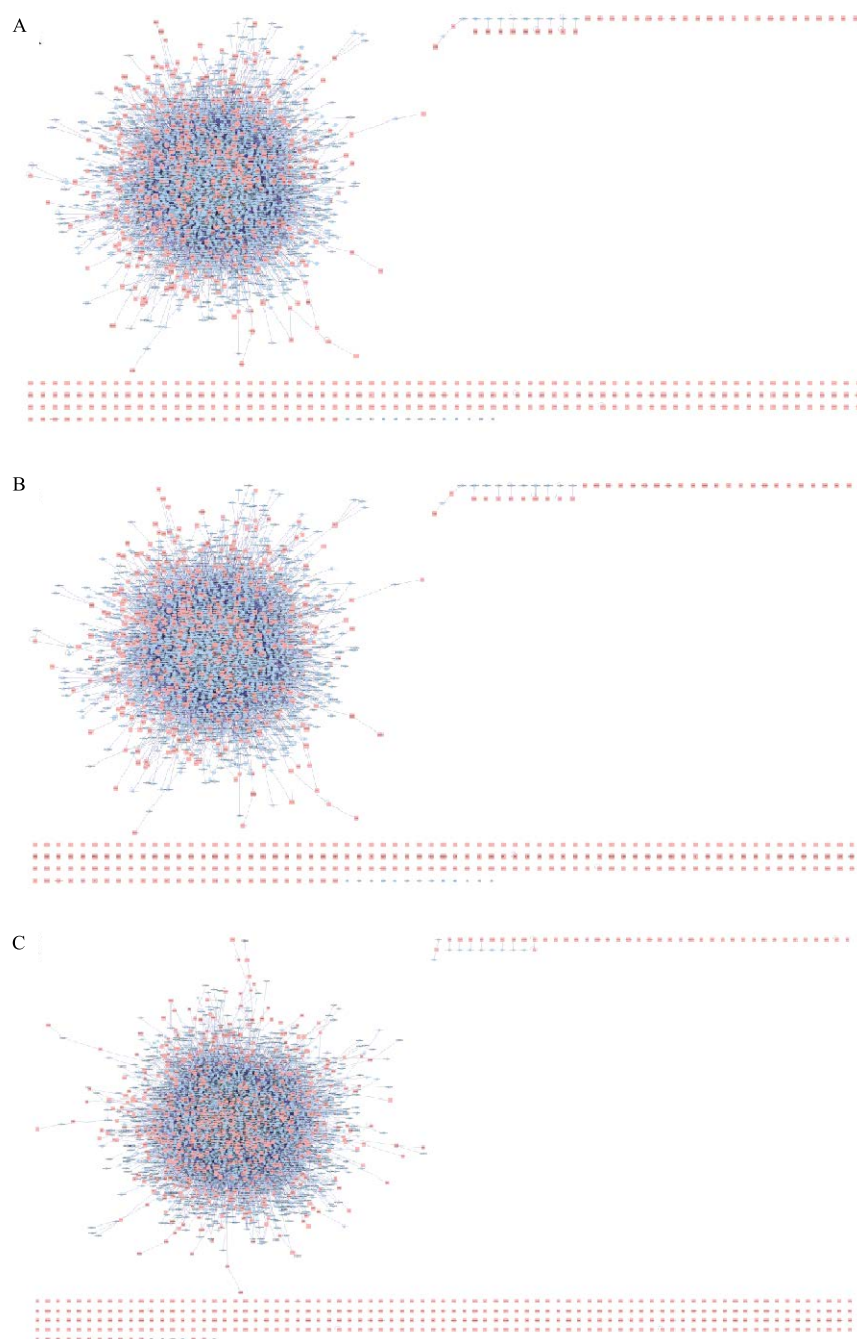
Fig. 1 “Herb-ingredient-target” network diagram of HBHGT

2.2 LE 和 RA 靶点筛选

以 “Lupus erythematosus” 为关键词进行检索和筛选,并结合诊疗指南和相关文献,共获得与 LE 密切相关的靶点基因 866 个,其中 CTD、PubMed 和 Drugbank 数据库分别检索到相关靶点基因 69、723、74 个。以 “Rheumatoid arthritis” 为关键词进行检索和筛选,并结合诊疗指南和相关文献,共获得与 RA 密切相关的靶点基因 1 233 个,其中 CTD、PubMed 和 Drugbank 数据库分别检索到相关靶点基因 175、1 037、21 个。

2.3 药物-靶点-疾病相互作用 PPI 网络分析

通过 BisoGenet 插件对 HBHGT 活性成分的作用靶点进行药物 PPI 网络构建,得到直接或间接作用靶点共 2 082 个,靶点之间的相互关系共有 11 701 条,结果见图 2-A。对 LE 相关靶点进行疾病 PPI 网络构建,得到直接或间接作用靶点共 4 565 个,靶点之间的相互关系共有 29 069 条,结果见图 2-B。对 RA 相关靶点进行疾病 PPI 网络构建,得到直接或间接作用靶点共 5 952 个,靶点之间的相互关系共有 36 262 条,结果见图 2-C。



A-HBHGT 活性成分作用靶点 PPI 网络 B-LE 相关靶点 PPI 网络 C-RA 相关靶点 PPI 网络

A-PPI network diagram of active component targets in HBHGT B-PPI network diagram of lupus erythematosus related targets C-PPI network diagram of rheumatoid arthritis related targets

图 2 药物和疾病的相关靶点 PPI 网络

Fig. 2 PPI network diagram of related targets for drugs and diseases

利用 Merge 功能分别构建 HBHGT 与 LE 的 PPI 网络交集和 HBHGT 与 RA 的 PPI 网络交集, 其中 HBHGT 与 LE 的 PPI 网络 Merge 分析后, 其共同靶点 1 343 个, 靶点之间相互关系 6 727 条。利用 CytoNCA 插件对网络进行筛选, 第 1 次筛选, 以

$\text{degree} \geq 12$ 为筛选条件进行筛选, 筛选后得靶点 351 个, 靶点之间相互关系 2 795 条。第 2 次筛选, 以 $\text{degree} \geq 19$ 、 $\text{betweenness} \geq 267.84$ 、 $\text{closeness} \geq 0.40$ 、 $\text{eigenvector} \geq 0.03$ 、 $\text{LAC} \geq 3$ 、 $\text{network} \geq 3.44$ 为条件进行筛选, 筛选后得靶点 82 个, 靶点之间相互关系

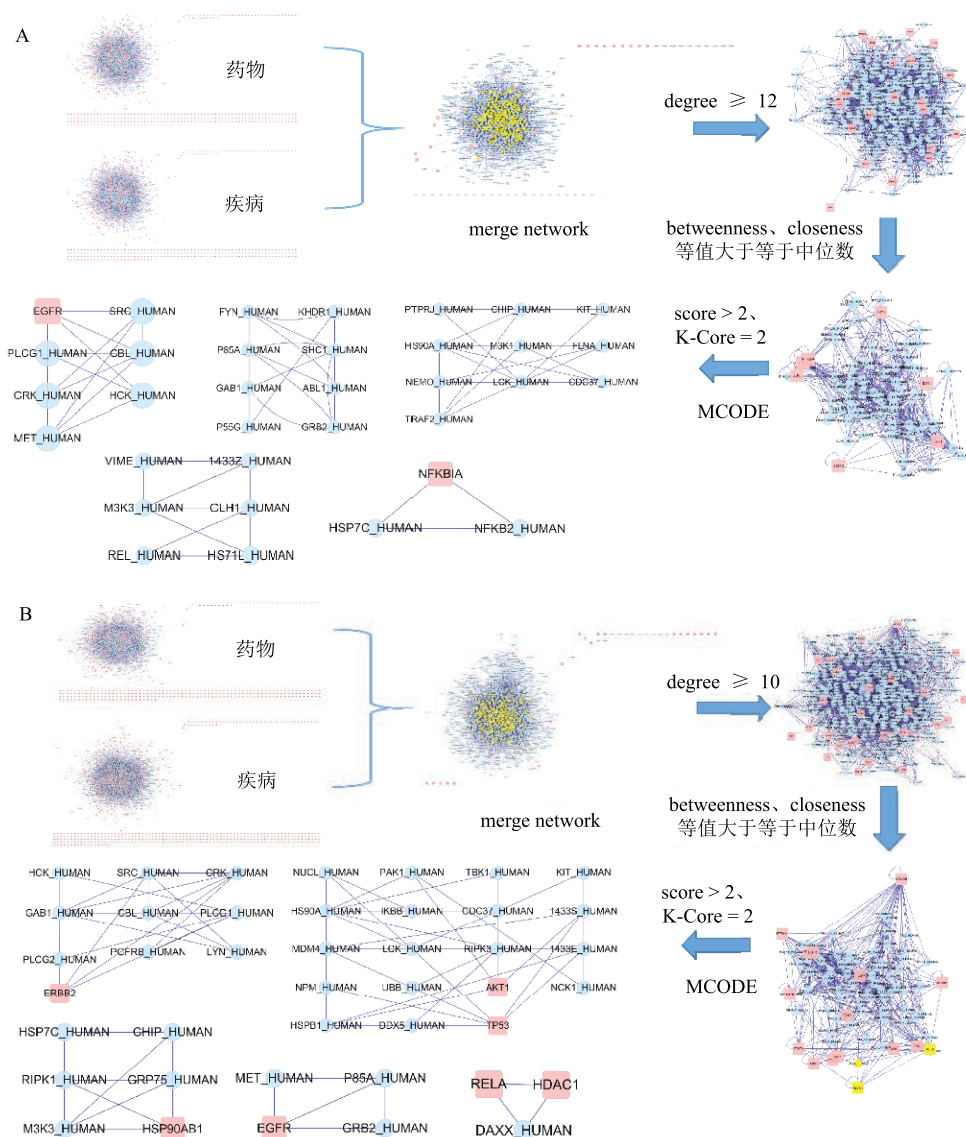
535 条。利用 MCODE 插件进行模块化分析, 分析后根据打分的高低排序, 分成 5 类模块, 共 34 个基因, 筛选结果见图 3-A。

HBHGT 与 RA 的 PPI 网络 Merge 分析后, 其共同靶点 1 682 个, 靶点之间相互关系 7 618 条。利用 CytoNCA 插件对交集网络进行筛选, 第 1 次筛选, 以 $\text{degree} \geq 10$ 为筛选条件进行筛选, 筛选后得靶点 445 个, 靶点之间相互关系 3 444 条。第 2 次筛选, 以 $\text{degree} \geq 16$ 、 $\text{betweenness} \geq 3$ 220.70、 $\text{closeness} \geq 0.032$ 、 $\text{eigenvector} \geq 0.02$ 、 $\text{LAC} \geq 2.49$ 、

$\text{network} \geq 3.58$ 为条件进行筛选, 筛选后得靶点 88 个, 靶点之间相互关系 589 条。利用 MCODE 插件进行模块化分析, 分析后根据打分的高低排序, 分成 5 类模块, 共 42 个基因, 筛选结果见图 3-B。

2.4 HBHGT “同治” LE 和 RA 共有靶点网络分析

基于“2.3”项中所构建的 HBHGT 与 LE 相互作用 PPI 网络和 HBHGT 与 RA 相互作用 PPI 网络。利用 Merge 功能, 对这 2 个网络再取交集, 构建 HBHGT “同治” LE 和 RA 的共有靶点网络, 得到



A-HBHGT 与 LE 相互作用 PPI 网络筛选流程图 B-HBHGT 与 RA 相互作用 PPI 网络筛选流程图

A-PPI network screening flow chart diagram of interaction between HBHGT and lupus erythematosus B-PPI network screening flow chart diagram of interaction between HBHGT and rheumatoid arthritis

图 3 “药物-靶点-疾病”相互作用 PPI 网络筛选流程

Fig. 3 “Drug-target-disease” interaction PPI network screening flow chart diagram

直接或间接作用靶点共 1 184 个, 靶点之间的相互关系共有 5 123 条。分别以 $\text{degree} \geq 10$ 和 $\text{degree} \geq 15.5$ 、 $\text{betweenness} \geq 2$ 873.55、 $\text{closeness} \geq 0.02$ 、 $\text{eigenvector} \geq 0.03$ 、 $\text{LAC} \geq 2.51$ 、 $\text{network} \geq 3.60$ 为条件进行 2 次筛选, 一次筛选后得靶点 334 个, 靶点

之间相互关系 2 335 条; 二次筛选后得靶点 62 个, 靶点之间相互关系 325 条。利用 MCODE 插件进行模块化分析, 分析后根据打分的高低排序, 分成 3 类模块, 共 LCK、NFKB2、AKT1 等 30 个基因, 筛选结果见图 4。

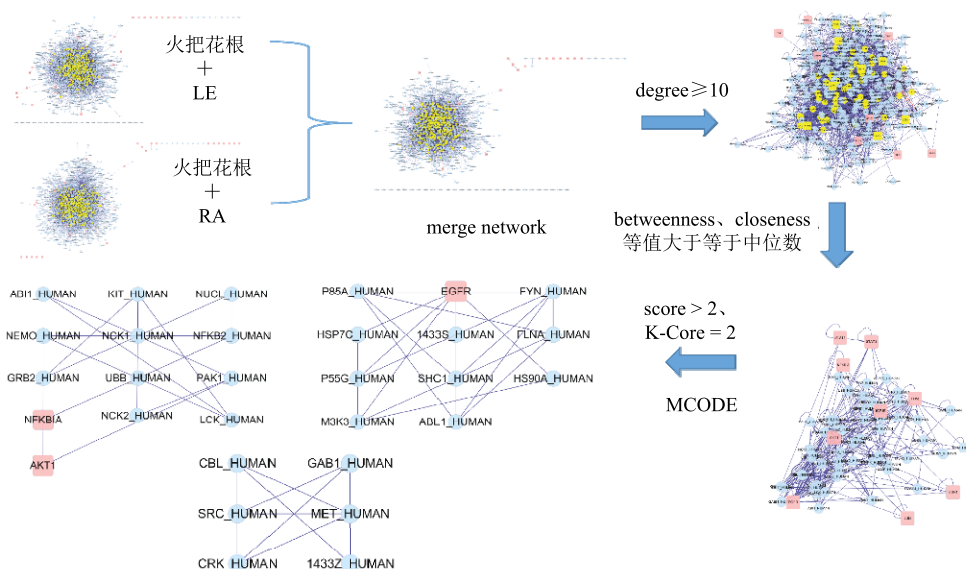


图 4 HBHGT “同治” LE 和 RA 共有靶点网络筛选流程

Fig. 4 Flow chart of common target network diagram for “Tongzhi” of HBHGT in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

2.5 数据分析

将 HBHGT 治疗 LE 的 34 个潜在作用靶点和治疗 RA 的 42 个潜在作用靶点分别通过 Cytoscape 中的 ClueGO 插件进行 GO 分析和 Pathway 分析, 其中 GO 分析包括生物过程 (biological process)、细胞组成 (cellular component) 和分子功能 (molecular function), 结果见图 5 和 6。GO 分析显示, HBHGT 治疗 LE 的作用机制可能与 ERBB 信号通路 (ERBB signaling pathway)、支架蛋白结合 (scaffold protein binding)、调节磷脂酶 C 活性 (regulation of phospholipase C activity) 等生物过程有关。HBHGT 治疗 RA 的作用机制可能与质膜蛋白质的正向调节 (positive regulation of protein localization to plasma membrane)、调节蛋白激酶 B 信号 (regulation of protein kinase B signaling)、参与吞噬作用的免疫应答调节细胞表面受体的信号传导途径 (immune response-regulating cell surface receptor signaling pathway involved in phagocytosis) 等生物过程有关。Pathway 分析功能 (图 7 和 8) 显示, HBHGT 治疗 LE 靶点参与的主要通路有 EGFRvIII 在癌症中的信

号传导通路 (Signaling by EGFRvIII in Cancer)、TRAF6 介导 NF- κ B 激活通路 (TRAF6 mediated NF- κ B activation)、EGFRvIII 的组成型信号传导通路 (Constitutive Signaling by EGFRvIII) 等。HBHGT 治疗 RA 靶点参与的主要通路有基于配体的 EGFR 癌症变异体的组成型信号传导通路 (Constitutive Signaling by Ligand-Responsive EGFR Cancer Variants)、TP53 表达和降解的调节通路 (Regulation of TP53 Expression and Degradation)、ERBB2 信号通路 (Signaling by ERBB2) 等, GO 分析和 Pathway 分析结果取饼状图中占比前 3 位的列于表 1。

HBHGT “同治” LE 和 RA 共有靶点网络共有 30 个潜在靶点, 为探究 HBHGT “异病同治”的作用机制, 按照上述分析过程, 对共有靶点网络进行 GO 分析和 Pathway 分析, 结果见图 9 和 10。GO 分析功能显示, HBHGT “异病同治”的作用机制可能与磷酸蛋白结合 (phosphoprotein binding)、ERBB2 信号通路 (ERBB2 signaling pathway)、肽基酪氨酸自磷酸化 (peptidyl-tyrosine autophosphorylation) 等生物过程有关。Pathway 分析功能显示, HBHGT “异

病同治”的主要通路有通过受体酪氨酸激酶信号通路 (Signaling by Receptor Tyrosine Kinases)、FGFR3 信号通路 (Signaling by FGFR3)、Fc ϵ 受体 (FCERI)

信号传导通路[Fc epsilon receptor (FCERI) signaling] 等, GO 分析和 Pathway 分析结果取饼状图中占比前 3 位的列于表 1。

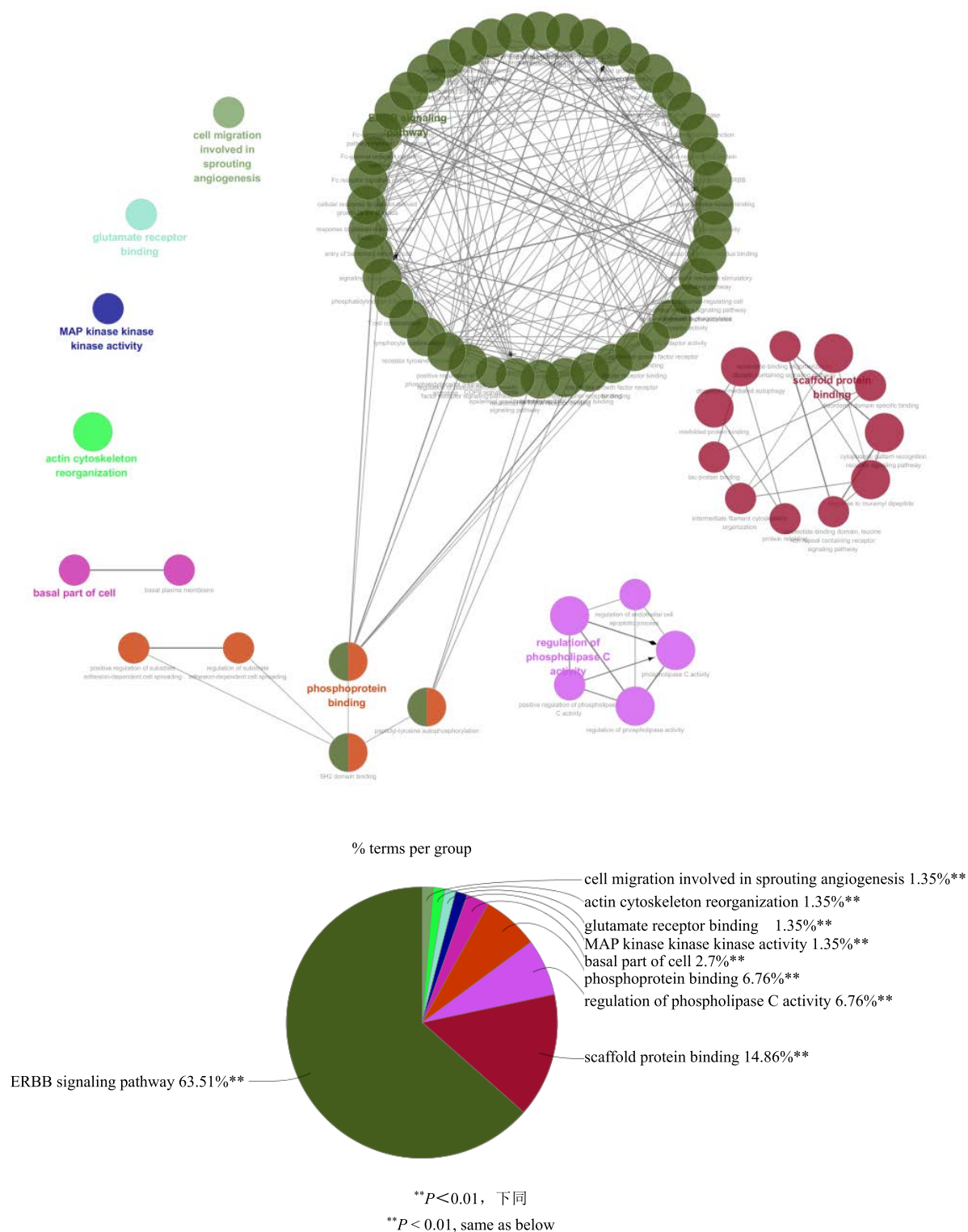


图 5 HBHGT 治疗 LE 靶点 GO 分析

Fig. 5 GO analysis of HBHGT for treatment of lupus erythematosus

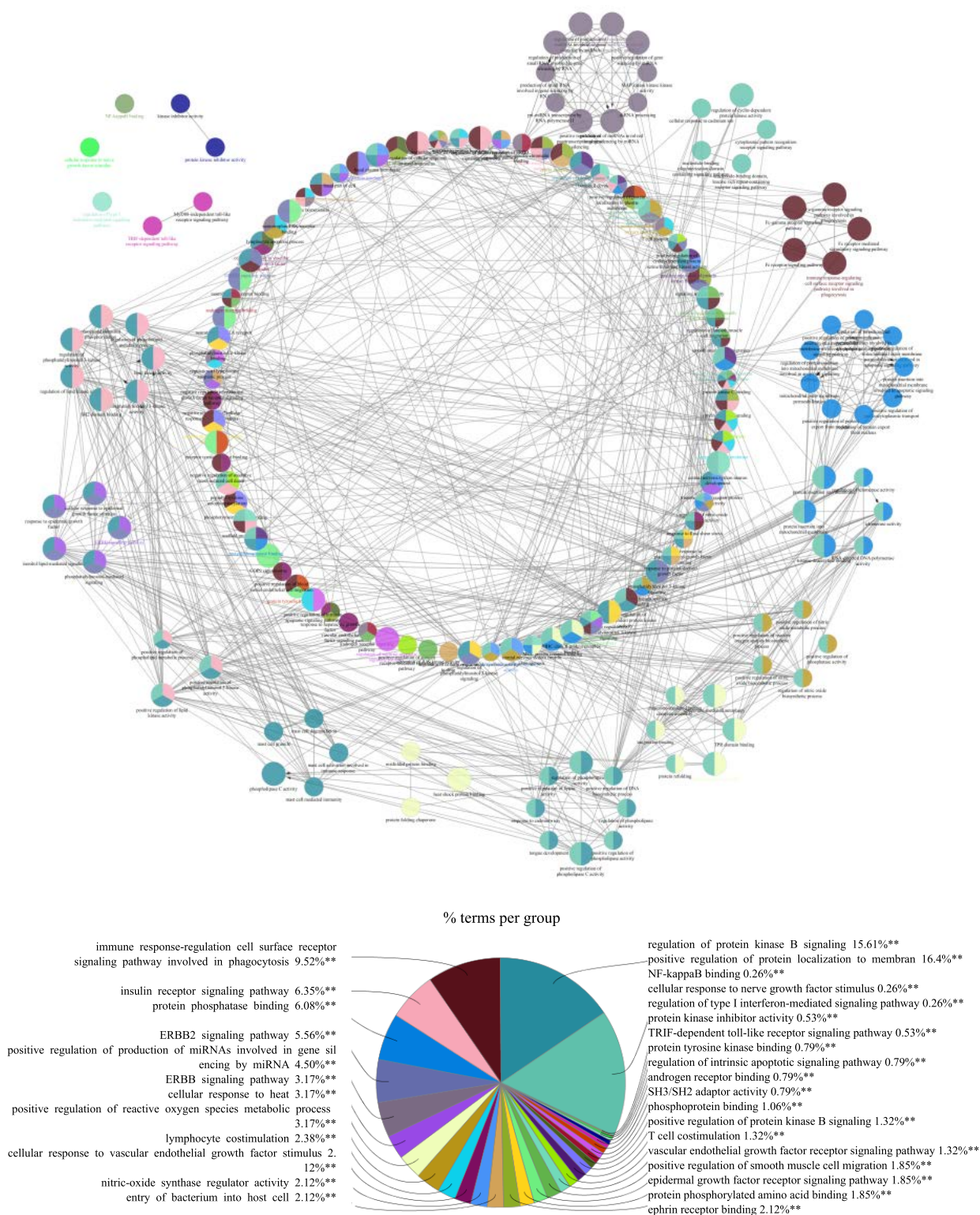


图 6 HBHGT 治疗 RA 靶点 GO 分析

Fig. 6 GO analysis of HBHGT for treatment of lupus erythematosus

3 讨论

HBHGT 治疗 LE 的 GO 分析结果显示, 其生物过程主要涉及 ERBB 信号通路、支架蛋白结合、调

节磷脂酶 C 活性等, Pathway 通路富集分析显示, 主要通过 EGFRvIII 在癌症中的信号传导通路、TRAF6 介导 NF- κ B 激活通路、EGFRvIII 的组成型

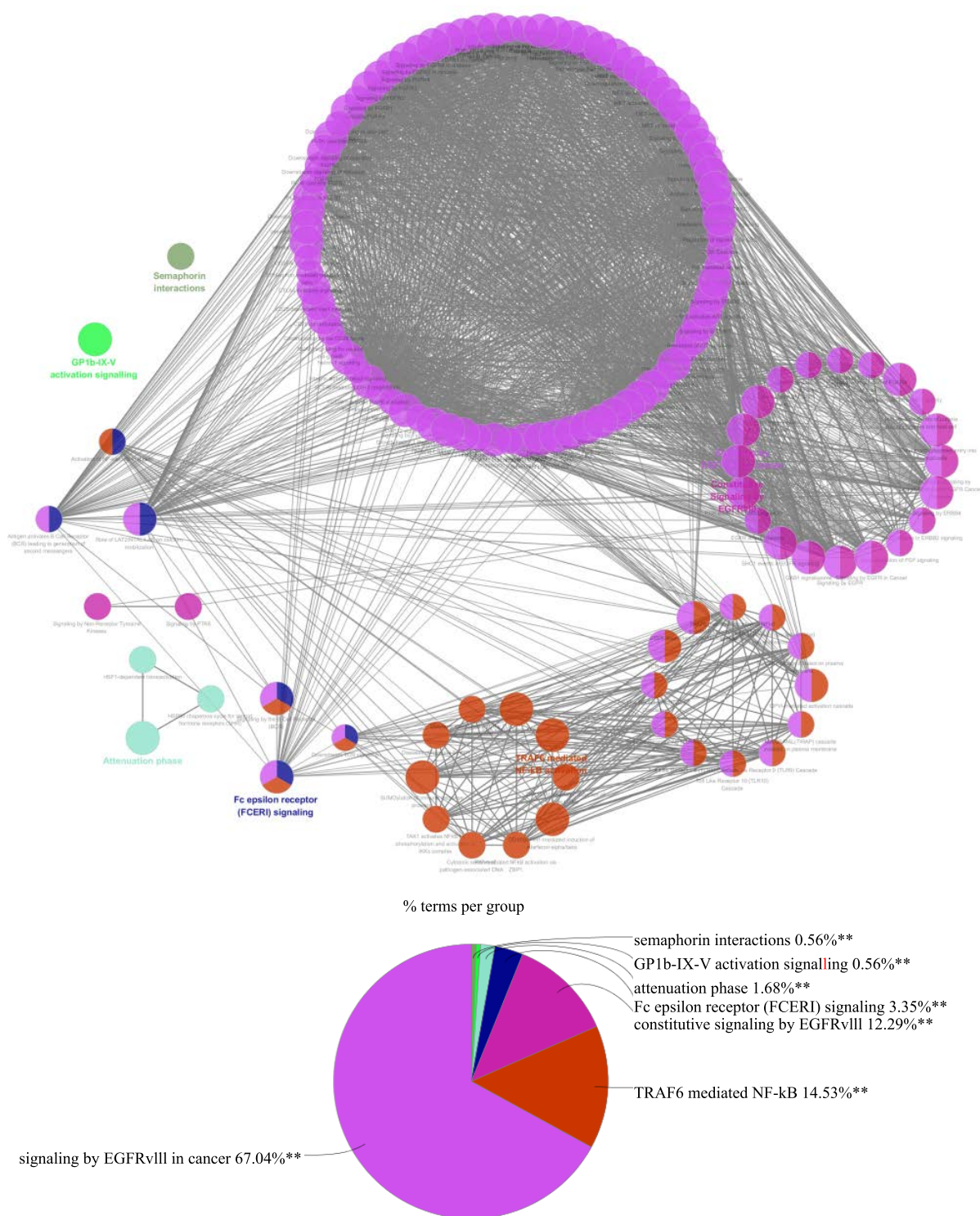


图 7 HBHGT 治疗 LE 靶点 Pathway 分析

Fig. 7 GO analysis and Pathway analysis of HBHGT for treatment of lupus erythematosus

信号传导通路等通路实现治疗作用。EGFR 是表皮生长因子受体, EGFRvIII 是 EGFR 缺失第 2~7 个外显子的突变体, 可以通过介导 PI3K/Akt 信号通路, 激活 T、B 淋巴细胞, 影响巨噬细胞等免疫的功能^[12-13]。NF- κ B 是一种存在于成熟 B 淋巴细胞中

且能与 DNA 结合的二聚体蛋白。具有调节免疫细胞分化、激活炎症因子转录的功能, 在免疫炎症反应和免疫应答中发挥重要的作用^[14]。

HBHGT 治疗 RA 的 GO 分析结果显示, 其生物过程可能与质膜蛋白质的正向调节、调节蛋白激

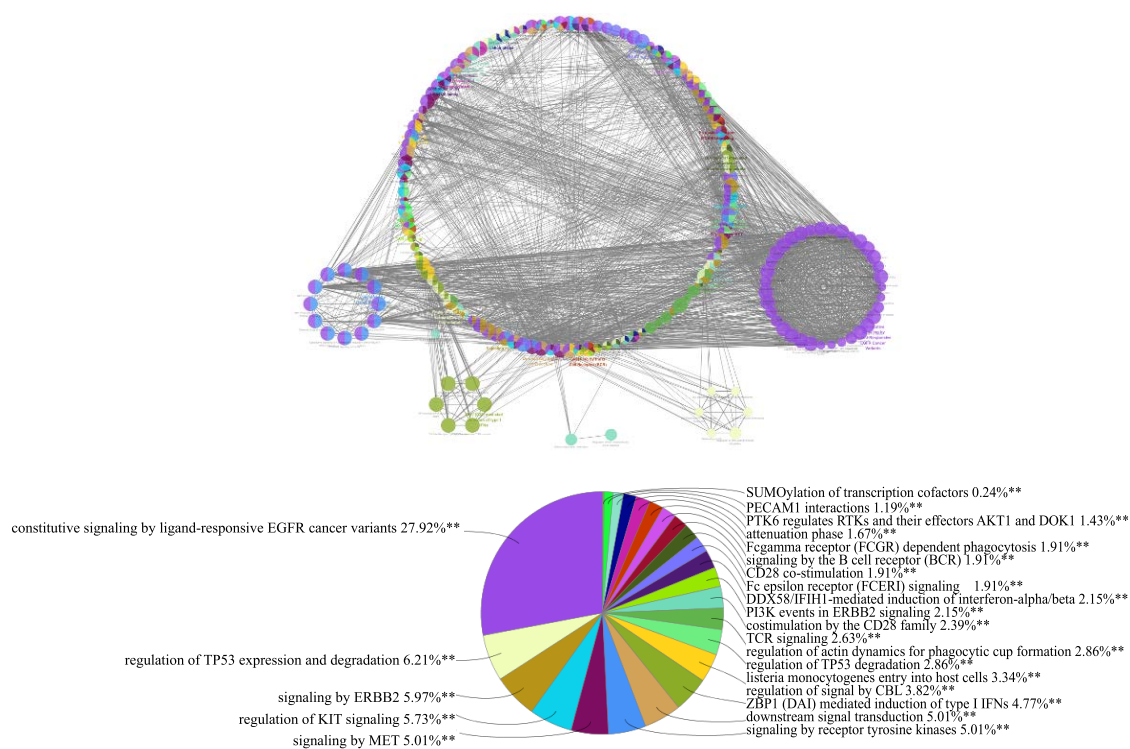


图 8 HBHGT 治疗 RA 靶点 Pathway 分析

Fig. 8 GO analysis and Pathway analysis of HBHGT for treatment of rheumatoid arthritis

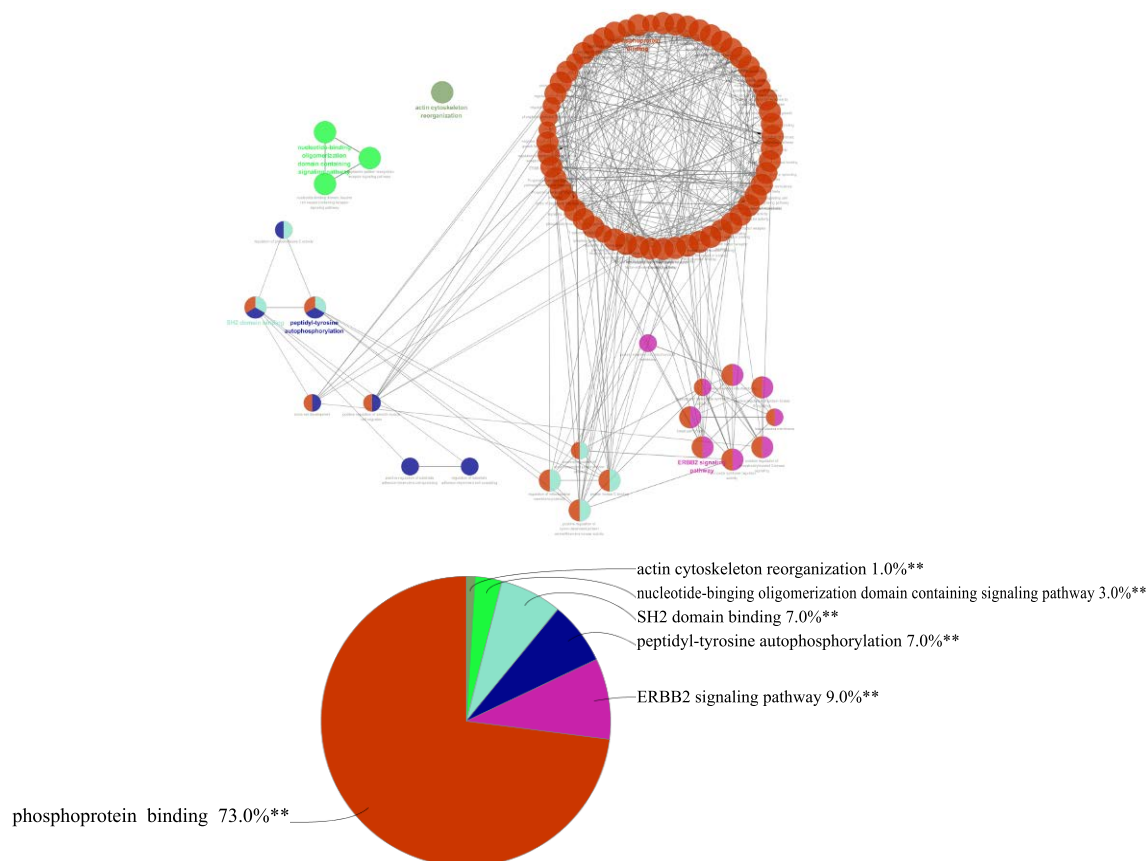


图 9 HBHGT “同治” LE 和 RA 共有靶点 GO 分析

Fig. 9 PPI GO analysis of HBHGT of a common target for “Tongzhi” of LE and RA

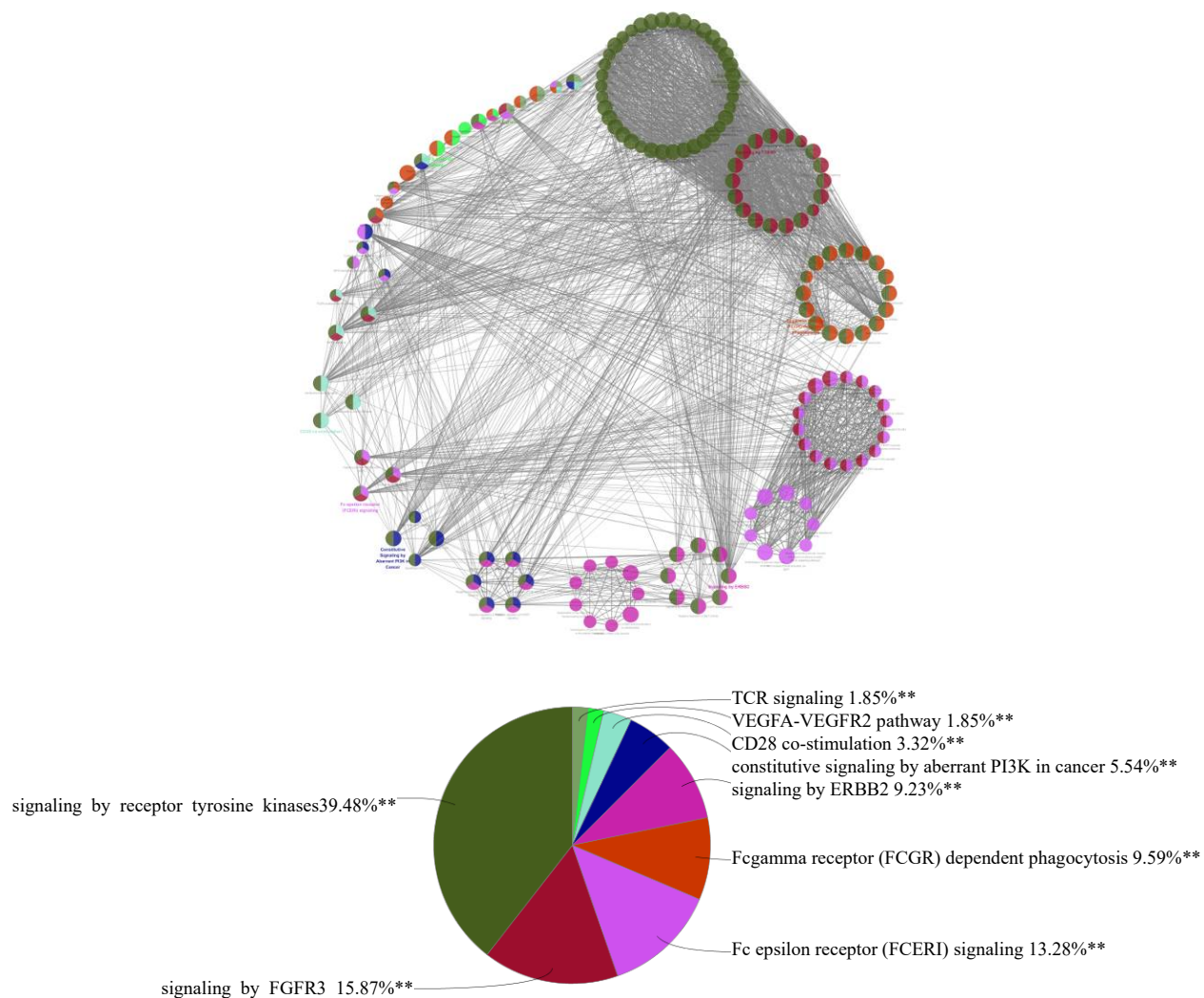


图 10 HBHGT “同治” LE 和 RA 共有靶点 Pathway 分析

Fig. 10 PPI Pathway analysis of HBHGT of a common target for “Tongzhi” of lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

表 1 GO 分析和 Pathway 分析结果

Table 1 GO analysis and Pathway analysis results

疾病	GO 富集分析 (靶点)	Pathway 通路分析 (靶点)
LE	ERBB signaling pathway (13)	Signaling by EGFRvIII in Cancer (9)
	scaffold protein binding (5)	TRAF6 mediated NF-κB activation (5)
	regulation of phospholipase C activity (4)	Constitutive Signaling by EGFRvIII (9)
RA	positive regulation of protein localization to plasma membrane (3)	Constitutive Signaling by Ligand-Responsive EGFR Cancer Variants (9)
	regulation of protein kinase B signaling (13)	Regulation of TP53 Expression and Degradation (5)
	immune response-regulating cell surface receptor signaling pathway involved in phagocytosis (12)	Signaling by ERBB2 (12)
LE+RA	phosphoprotein binding (11)	Signaling by Receptor Tyrosine Kinases (19)
	ERBB2 signaling pathway (7)	Signaling by FGFR3 (7)
	peptidyl-tyrosine autophosphorylation (4)	Fc epsilon receptor (FCERI) signaling (7)

酶 B 信号、参与吞噬作用的免疫应答、调节细胞表面受体的信号传导途径等过程有关, Pathway 通路富集分析显示, 主要通过基于配体的 EGFR 癌症变异体的组成型信号传导通路、TP53 表达和降解的调节通路、ERBB2 信号通路等通路实现。EGFR 是一种跨膜受体, 是酪氨酸激酶家族的成员, 并通过结合特定的配体 (如 EGF) 而激活。临床研究发现, 在 RA 病人的滑膜组织中可测到大量的 EGF, RA 滑膜衬里层细胞 EGF 及其受体 (EGFR) 的表达量同滑膜衬里层的厚度及新生血管的程度成正比, 同时 RA 患者血清中的 EGFR 蛋白水平明显升高^[15]。同时, EGFR 可以介导 PI3K/Akt 信号通路, 参与滑膜炎、软骨破坏与骨侵蚀、血管翳等 RA 病理改变过程^[16]。RNA-seq 数据分析显示, RA 患者血清和外周血单核细胞中 TP53 和 ERBB2 基因表达量显著降低, 且与正常人体相比出现显著性差异^[17]。

对 HBHGT “同治” LE 和 RA 网络进行分析, 发现 HBHGT “异病同治”的作用机制可能与磷酸白结合、ERBB2 信号通路、肽基酪氨酸自磷酸化等生物过程有关, 并通过受体酪氨酸激酶信号通路、FGFR3 信号通路、Fc ϵ 受体 (Fc ϵ RI) 信号传导通

路等通路实现。Tyro3、Axl、Mer 以及 EGFR 等均属于受体酪氨酸激酶家族, 可以介导凋亡细胞清除, 调控天然免疫, 与多发性硬化症 (MS)、全身性红斑狼疮 (SLE)、RA 和炎症肠疾病 (IBDS) 等自身免疫性疾病有着极为密切的关系^[18]。成纤维细胞生长因子受体 (FGFRs) 也是一类穿膜的酪氨酸激酶受体, 共有 4 种类型 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4)。FGFR3 可以促进细胞生成, 促进成骨细胞分化^[19-20]。Fc ϵ RI 是 IgE 的超亲和力受体, 其与机体的免疫和炎症反应有着密切联系^[21-23]。在 HBHGT 治疗 LE 的 34 个潜在靶点和治疗 RA 的 42 个潜在作用靶点中相同靶点共有 EGFR、CRK、LCK 等 17 个, 结果见图 11。这 17 个相同靶点与 HBHGT “同治” LE 和 RA 共有靶点网络的 30 个核心靶点共有 EGFR、CBL、LCK 等 13 个相同靶点, 说明 HBHGT “异病同治” LE 和 RA 的关键靶点即为这 13 个核心靶点。信号通路方面, HBHGT “同治”网络通路分析得出, 受体酪氨酸激酶信号通路为最主要信号通路。而在 LE 和 RA 单一网络分析中, EGFR 均为其主要信号通路且 EGFR 属受体酪氨酸激酶家族, 说明受体酪氨酸激酶信号通路与 HBHGT “异病同治”

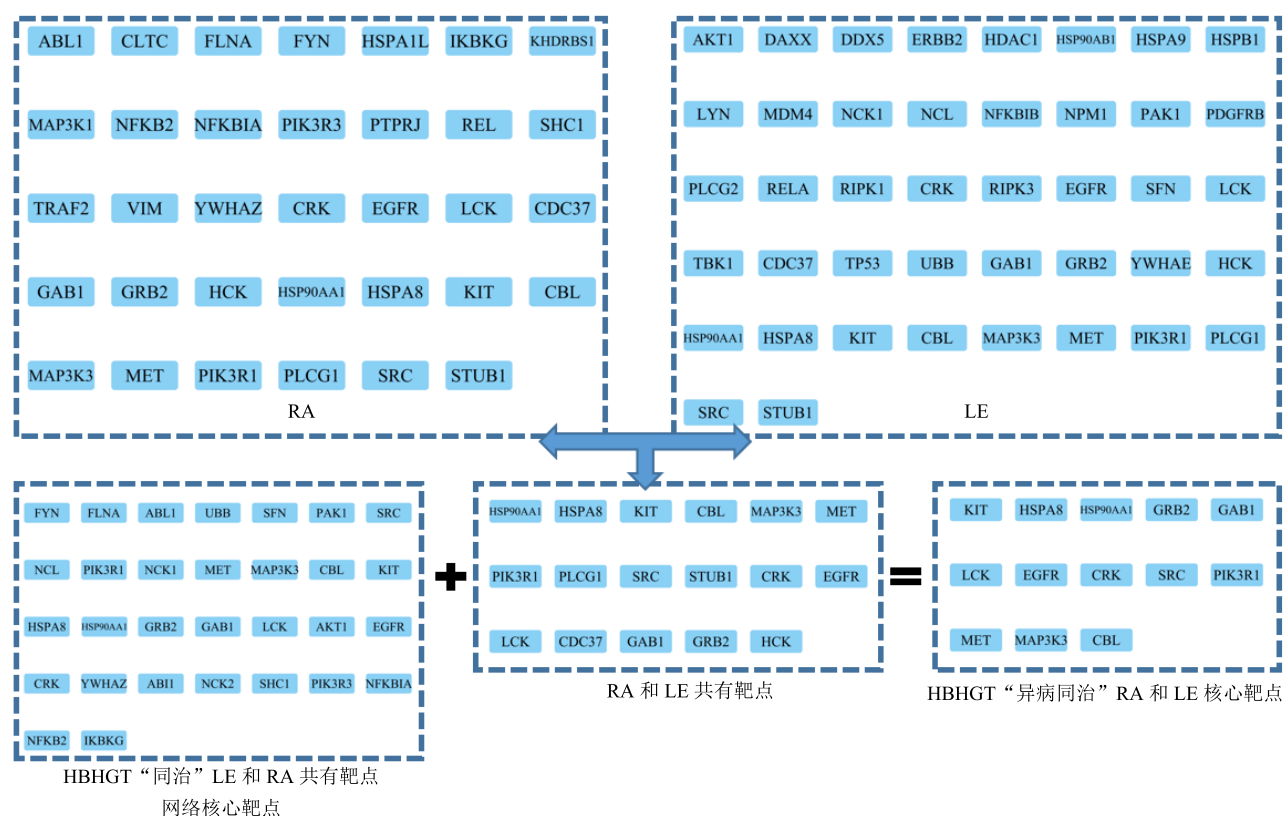


图 11 HBHGT 治疗 LE 和 RA 共有靶点

Fig. 11 Common target of HBHGT for treating lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

作用机制相关性最为密切,为 HBHGT “异病同治”最主要信号通路。以上分析结果表明,HBHGT 治疗 LE 和 RA,不论是在靶点方面还是通路方面都极为相似,从网络药理学的角度进一步印证“异病同治”这一中医理论。

综上,本研究运用网络药理学技术,以中医理论为指导,研究 HBHGT “异病同治”LE 和 RA 的作用机制。本研究为后期深入阐述 HBHGT “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。

参考文献

- [1] 弓娟琴,陈志强. 红斑狼疮的诊断和治疗 [J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(1): 61-63.
- [8] 张义浜,刘志敏,熊凌霄. 类风湿关节炎发病机制及其治疗方法研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21(Suppl): 88-90.
- [9] 杨小红,张伟程,陈 香. 火把花根的研究概况 [J]. 中医临床杂志, 2007, 19(3): 315-317.
- [10] 王金平,李红星,陈建英,等. 火把花根的化学成分和临床应用及不良反应综述 [J]. 重庆中草药研究, 2011(1): 41-44.
- [11] 张彦琼,李 梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 883-892.
- [12] 孙凯滨,李晓宇,张新雨,等. 大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效物质基础与作用机制网络研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5125-5134.
- [13] 侯 磊,李晓宇,黄娜娜,等. 四逆散干预焦虑症作用机制的网络药理学分析 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5154-5161.
- [14] 张新雨,黄娜娜,孙凯滨,等. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压作用网络与机制预测 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5162-5169.
- [15] 吴恺悻,郭 欣,黄娜娜,等. 基于网络药理学模式的柴胡加芒硝汤治疗便秘的系统功效研究与机制预测 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5170-5177.
- [16] 孙凯滨,孙 蓉. 基于网络药理学研究模式的柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫的异病同治分析 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5178-5186.
- [17] 刘 静,郭 欣,黄娜娜,等. 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的功效网络研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5145-5153.
- [18] 陈 鹏,梁 俊,徐金华. PI3K/Akt/mTOR 通路在 SLE 发病机制中的研究进展 [J]. 皮肤病诊疗学杂志, 2018, 25(1): 42-46.
- [19] An Z Y, Aksoy O, Zheng T N, et al. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: Signaling pathways and targeted therapies [J]. *Oncogene*, 2018, 37(12): 1561-1575.
- [20] Brightbill H D, Suto E, Blaquiére N, et al. NF- κ B inducing kinase is a therapeutic target for systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Comm*, 2018, doi: 10.1038/s41467-017-02672-0.
- [21] Huang C M, Chen H H, Chen D C, et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180604.
- [22] 张 行,保国锋,崔志明. PI3K/AKT 信号通路在类风湿关节炎发病机制中的研究进展 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2019, 38(2): 358-363.
- [23] Shchetynsky K, Diaz-Gallo L M, Folkersen L, et al. Discovery of new candidate genes for rheumatoid arthritis through integration of genetic association data with expression pathway analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 1-9.
- [24] 唐红梅,赵丽娜,贾长虹,等. TAM 受体及其信号通路在免疫调节中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2016, 56(44): 105-107.
- [25] 莫奇非,杨 鹏,苏 楠,等. 成纤维细胞生长因子受体在成骨细胞中的表达及作用研究 [J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(24): 2386-2392.
- [26] 许少策,王诗尧,周建伟,等. 骨细胞形成过程中成纤维细胞生长因子受体 3 的调节作用及机制 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(7): 1083-1088.
- [27] 邵珊珊,周 娟,袁祖贻,等. IgE-Fc ϵ RI 交联促进过敏性哮喘小鼠动脉粥样硬化的发生发展 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(9): 1552-1557.
- [28] 张瑞萍,刘红凌. Graves 病患者血清 IgE、Fc ϵ RI 及其抗体水平变化及诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1736-1739.
- [29] 廖紫薇,王 旭,陈少华,等. TCR ζ , Zap70 和 Fc ϵ RI γ 在 T 和 NK/T 细胞淋巴瘤病人中的表达特点 [A] // 第九届全国免疫学学术大会论文集 [C]. 北京: 中国免疫学会, 2014.