

• 数据挖掘与循证医学 •

基于药性组合的雌激素样作用中药“性-效-理-病”关系研究

李佳珊, 杜寒倩, 徐盼瑜, 李泽辉, 李源, 林娜, 徐颖*

中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 以雌激素样作用中药为例, 探究中药药性、功效、药理作用以及临床应用之间的关联关系。**方法** 以中国知网、PubMed 等数据库作为信息来源筛选雌激素样作用中药及复方, 通过频数统计分析其药性、功效、来源、主治疾病的分布规律, 筛选核心药性组合; 从药性组合-功效-作用靶标-功能模块-病理变化-疾病的角度诠释雌激素样作用与中药药性、功效、主治的内在关联。**结果** 共筛选得到 82 味雌激素样作用中药, 主要分布在补虚药与活血化瘀药中, 多具有活血、补肾的功效, 其核心药性组合为温甘肾、温甘肝、平甘肾、寒苦肝和温辛肝。高频药性组合温甘肾包含了研究频次较高的淫羊藿与人参等中药, 其活性成分淫羊藿苷、人参皂苷等可通过调控雌激素受体信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 级联激活与钙离子的转运从而发挥雌激素样作用。**结论** 核心药性组合温甘肾通过参与细胞自噬与凋亡、腺体发育、免疫调节、糖代谢、骨代谢等生物过程发挥雌激素样作用, 防治围绝经期综合征、卵巢早衰、2 型糖尿病、肿瘤、神经退行性疾病、骨质疏松等疾病。从分子网络水平阐释了雌激素样作用中药的性-效-理-病关系, 为药性理论指导中药临床应用提供科学依据。

关键词: 雌激素样作用; 中药; 数据挖掘; 药性组合; 蛋白互作网络; 温甘肾; 淫羊藿; 人参

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)20-6753-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.20.019

Study on “property-efficiency-pharmacology-disease” relationship of traditional Chinese medicine with estrogen-like effect based on medicinal property combination

LI Jia-shan, DU Han-qian, XU Pan-yu, LI Ze-hui, LI Yuan, LIN Na, XU Ying

Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective Taking traditional Chinese medicine (TCM) with estrogen-like action as an example, the correlation between the medicinal properties, efficiency, pharmacological effects and clinical application of TCM was explored. **Methods** The TCMs and compounds with estrogen-like effect were screened using CNKI, PubMed and other databases as information sources, the distributions of the properties, effects, sources, and diseases related to the TCM and prescriptions with estrogen-like effect were analyzed by frequency statistics to screen the core property combinations. The internal relationship between the estrogen-like effect and properties, efficacy and indications of TCM was further explained from the perspective of property combinations, efficacy, targets, module of protein interaction networks, pathological processes and diseases. **Results** A total of 82 TCMs with estrogen-like effect were found, which was mainly distributed among tonifying deficiency, promoting blood circulation, and removing blood stasis drugs, which have the effects of invigorating circulation and reinforcing kidney. Their core property combinations were warm-sweet-kidney, warm-sweet-liver, neutral-sweet-kidney, cold-bitter-liver, and warm-pungent-liver. The high-frequency property combination warm-sweet-kidney contained TCMs such as Yinyanghuo (*Epimedium Folium*) and Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), which have been studied frequently. Their active components such as icariin and ginsenoside could exert estrogen-like effect by regulating estrogen receptor signaling pathways, mitogen activated protein kinases (MAPK) cascade activation and calcium ion transport. **Conclusion** By participating in the biological processes of autophagy and apoptosis, glandular development, immune regulation, glucose metabolism, bone

收稿日期: 2023-05-11

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A03802); 国家自然科学基金面上项目 (81974537)

作者简介: 李佳珊, 硕士研究生, 从事中药药理研究。Tel: 17812008007 E-mail: lijiaoshan6988@163.com

*通信作者: 徐颖, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药药性和中药生殖药理研究。Tel: 15910527526 E-mail: yxu@icmm.ac.cn

metabolism, etc., core property combination warm-sweet-kidney played the estrogen-like role in the prevention and treatment of perimenopausal syndrome, premature ovarian failure, type 2 diabetes, tumor, neurodegenerative diseases, osteoporosis and other diseases. This study explained the relationship among property, effects, pharmacology and diseases of TCM with estrogen-like effect from a molecular network level, providing a scientific basis for guiding its clinical application.

Key words: estrogen-like effect; traditional Chinese medicine; data mining; medicinal property combination; protein interaction network; warm-sweet-kidney; *Epimedii Folium*; *Ginseng Radix et Rhizoma*

中药药性理论是研究中药性质、性能及其运用规律的理论，也是指导中医临床用药的理论体系。性、味、归经所组成的药性组合是体现中药功效的基本单元^[1]，在具体应用药物时，必须将药物四气、五味、归经等药性结合起来，相参而用。本研究以药性组合为切入点，以具有雌激素样作用的中药为研究对象，检索各数据库与雌激素样作用中药及复方研究相关的文献，标准化处理后进行频数统计、权值分析以挖掘其来源、化学成分、药性、主治疾病的分布规律，并筛选出雌激素样作用中药的核心药性组合。以温甘肾组合为例，通过研究具有雌激素样作用中药的活性成分靶标及其蛋白质-蛋白质相互作用网络模块的功能及所参与的病理环节，探讨药性、功效、药理作用与疾病之间内在联系，以期诠释中药药性理论指导临床用药的科学内涵。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据主要来源于中国知网、万方、维普、PubMed 和 Web of Science 5 个数据库，通过主题词与自由词相结合的方法对范围进行限定。中文数据库以“中药”“草药”“雌激素”“雌二醇”“芬吗通”“诺坤复”“戊酸雌二醇”为检索词，英文数据库以“traditional Chinese medicine”“Chinese herbal”“estrogen”“estradiol”为检索词，检索时间范围为自建库至 2022 年 12 月 31 日。

1.2 纳入标准

文献中有明确的数据指标表明中药的提取物、复方或化学成分具有雌激素样作用，如动物实验中出现动情周期改善、子宫质量增加、调控乳腺癌细胞增殖等结果，临床试验中出现雌二醇（estradiol, E₂）、促卵泡生成素（follicle-stimulating hormone, FSH）、促黄体生成素（luteinizing hormone, LH）等激素水平变化的结局指标。

1.3 排除标准

①会议、报纸、综述及资料不全的文献；②不

同数据库中的相同文献仅纳入 1 篇；③单味药中性味、归经、药性组合、功效、基原物种信息记载不明确的文献；④中药复方记载不完整的临床文献。

1.4 数据处理

根据“十四五”规划教材《中药学》^[2]将不同分类的中药规范正名，对药性的程度如大热、大寒等不予区分，统一记为寒、热等，导入性、味、归经、基原物种、所属药物分类、功效、治疗疾病、作用机制等信息；《中药学》教材未收录的药物则参考《中药大辞典》^[3]。为了后续数据统计的便利，将《中药学》中的功效记载依据肖斌等^[4]的方法进行拆分，如地黄的功效记载为清热凉血、养阴生津，将其拆分为清热、凉血、养阴、生津 4 个动名词短语。

1.5 药性组合数据的整理

对收集到的中药及《中国药典》2020 年版记载的 29 个具有雌激素样作用的复方进行药性组合数据的整理。大部分中药包含多种药性组合，分别将中药记录在相应的药性组合中，如地黄包含 3 种药性组合，即寒甘心、寒甘肝与寒甘肾，则在数据统计中记录为 3 次。

1.6 频数分析

通过 Excel 2019 对单味中药的性味、归经、药性组合、功效、基原物种所属科、属分类以及复方的主治疾病进行频次统计分析。以频次统计前 5 的药性组合作为雌激素样作用中药的核心药性组合，并对包含核心药性组合的雌激素样作用中药进行统计分析。以每味药的用量/方剂总量为其在该方中的权重，对收集得到的 29 个《中国药典》复方进行药性组合总权值的分析。

1.7 关联规则分析

通过 TCM miner 网站（<http://www.tcmminer.com>）^[5]挖掘中药复方中药物间的关联关系，采用 Apriori 算法，设定最小规则支持度为 10%，最小规则置信度为 60%，筛选前项、后项均为 1 的规则获得临床常用药对。

1.8 蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络的构建

筛选药性组合为温甘肾的单味中药作用机制相关文献, 将其中涉及的作用靶点分别上传至 String 数据库 (<https://cn.string-db.org>), 筛选打分值大于 0.7 的 PPI 信息导入 Cytoscape 3.9.1, 利用 Merge 工具将各个蛋白互作子网融合成大网, 取最大连通子图分别作为温甘肾药性组合的 PPI 网络, 并通过 Network Analyzer 计算节点数、度分布、特征路径长度、网络连通性等拓扑学参数。

1.9 PPI 聚类模块功能分析

采用 Mcode 算法^[6]对得到的 PPI 网络进行模块聚类, 并通过 BinGo (biological networks gene ontology) 插件对节点数 ≥ 5 的 12 个聚类模块进行基因本体 (gene ontology, GO) 富集分析, 以错误发现率 (false discovery rate, FDR) < 0.05 , count ≥ 2 为筛选条件, 统计各模块参与的主要生物过程。

2 结果

2.1 纳入文献情况

去重后共纳入文献 1636 篇, 按照排除标准剔除后有效数据共计 1511 条。按研究对象的不同将文献分为具有雌激素样作用的单味中药或中药复方, 以 1 种中药或 1 个复方具有雌激素样作用作为 1 条数据, 共筛选出单味中药相关数据 403 条, 中药复方相关数据 1108 条。最终筛选得到具有雌激素样作用中药 82 味, 涉及 105 个基原物种及 934 个复方。

2.2 雌激素样作用单味中药的统计分析

2.2.1 药物分类分布 文献频次分析结果显示雌激素样作用中药主要分布于补虚药和活血化瘀药, 分别占比 25.35% 与 15.49%。补虚药中出现频次较高 (数据条数 ≥ 10) 的单味中药为淫羊藿、补骨脂、菟丝子, 活血化瘀药中频次较高单味中药为丹参、骨碎补。补气药、解表药虽涉及的药物种类较少, 但其中人参、葛根的研究频次较高。

2.2.2 来源与成分分布 药用植物的亲缘关系-化学成分-药理效应之间具有一定相关性^[7], 本研究对检索得的 82 味中药进行了基原物种以及化学成分的分析。其中来源于植物的中药有 74 味, 占比 90.2%, 来源于动物的有 7 味, 占比 8.5%, 来源于矿物的中药有 1 味 (紫石英), 占比 1.2%。对具有雌激素样作用中药按科属来源进行分类, 共涉及 51 个科, 其中包含雌激素样作用中药种类较多的科为豆科 (8 种)。

化学成分是中药自然属性的组成之一, 是中药

发挥其性能的物质基础^[8]。为探究雌激素样作用与中药活性成分间的关系, 本研究构建了“中药-成分”网络图。其中黄色、绿色节点分别为中药与化学成分, 二者之间的联系以边表示, 如图 1 所示。“中药-成分”网络是 1 个无标度的网络, 其节点度的分布符合公式 $y=0.3196x^{-1.397}$ ($R^2=0.9156$), 节点平均邻居数目为 2.9, 表明在多数雌激素样作用中药中至少发现了 3 个植物雌激素。网络图共有 132 个节点, 其中 52 个为具有雌激素样作用的单味中药, 很多都通过共同的有效成分连接聚集, 如木犀草素、山柰酚、染料木素、金丝桃苷、槲皮素、异鼠李素、齐墩果酸、 β -谷甾醇等。但也有一些中药有其特有的成分, 如淫羊藿苷、菟丝子黄酮、肉苁蓉总苷、仙茅苷、蛇床子素等, 亦是其雌激素样作用的物质基础。

2.2.3 药性分布 中药药性包括四气、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒等。本研究对 82 味具有雌激素样作用中药的药性进行了分析。如图 2-A 所示, 寒凉药 (25 味) 与温热药 (33 味) 占比相当; 在药味统计中, 如图 2-B 所示, 雌激素样作用中药以甘味、苦味、辛味较为突出; 在归经统计中, 如图 2-C 所示, 雌激素样作用中药主入肝、肾经, 其次为肺经、心经、脾经以及胃经。

药性组合包含了药性因素间的交互作用, 更能体现中药的整体功效, 与药物产生的生物学效应密切相关^[9]。具有雌激素样作用中药药性组合共计 121 种, 总频次为 369 次, 频次分布情况见表 1。其中频次 ≥ 10 的药性组合分别为温甘肾、温甘肝、平甘肾、寒苦肝, 能覆盖 50% 的雌激素样作用中药, 表明通过较为典型的药性组合能够基本体现雌激素样作用中药的主要药性特征。

2.2.4 功效分布 具有雌激素样作用的中药共涉及功效 106 种, 总频次为 327 次, 其中排在前 10 位的功效分别为活血、补肾、强筋骨、清热、祛风、补肝、解毒、消肿、止痛、通经, 并统计了功效与其关联药性组合的分布情况, 见表 2。结果表明, 温甘肾、寒苦肝 2 个药性组合与多种频次较高的功效具有关联, 能更好地反映雌激素样作用中药的主要功效。

2.3 雌激素样作用中药复方的药性组合模式研究

中药复方是指由 2 味或 2 味以上药味组成, 针对相对确定的病证而设的方剂。药性组合不仅能从多个层面体现单味中药的功效, 也是方剂配伍的重要理论基础, 能够反映方剂的整体功效。药对由 2

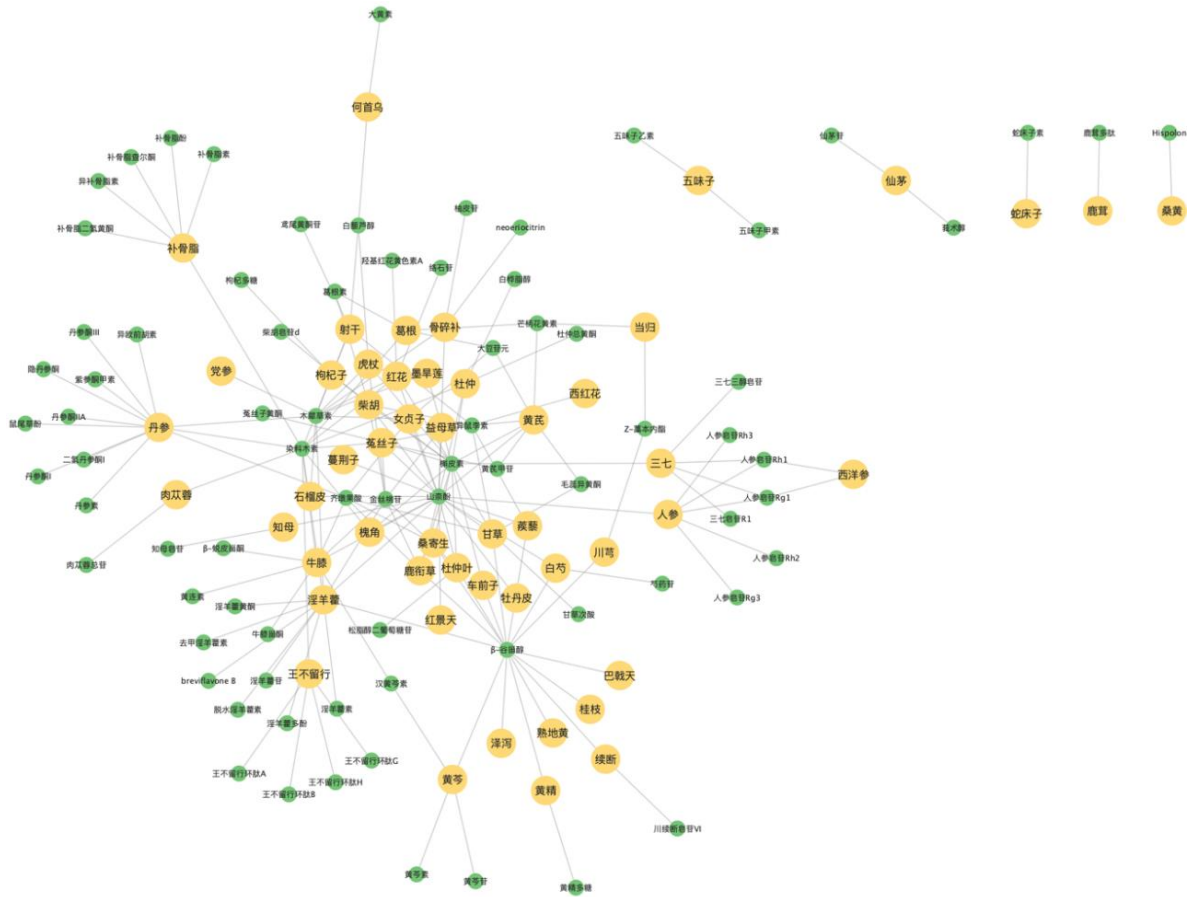
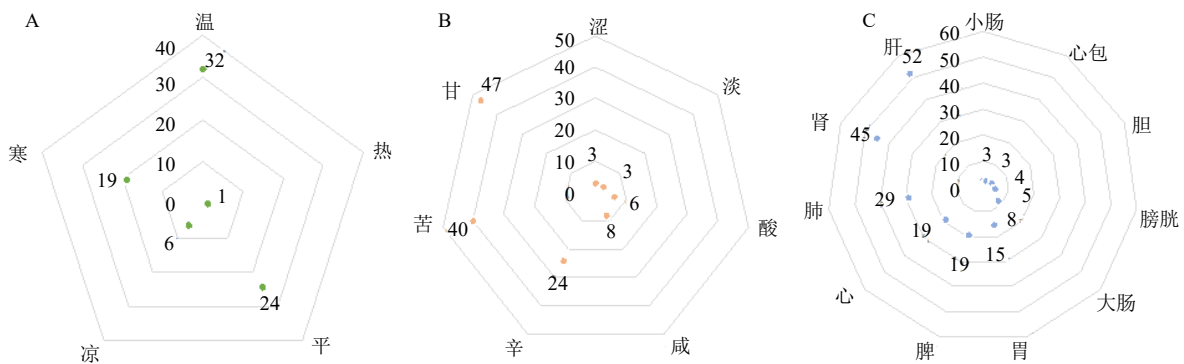


图 1 雌激素样作用中药-成分网络图

Fig. 1 Network diagram of TCMs with estrogen-like effect-components



A-药性分析 B-药味分析 C-归经分析
A-properties analysis B-flavor analysis C-channel tropism analysis

图 2 雌激素样作用中药药性分布

Fig. 2 Property distribution of TCMs with estrogen-like effect

味配伍相对固定的中药组成，是方剂构成的基本单元，能够反映药物配伍的基本规律。通过 Apriori 算法共得到 8 个临床常用药对，见表 3。将药对视为整体，以对应中药的药性组合作为药对药性组合，共得到药性组合 24 种，其中频次排名前 5 的分别为温甘肝、平甘肾、温甘肾、平甘脾、平甘肝。

具有雌激素样作用复方中被《中国药典》2020 年版收载的中成药共有 29 个，其中数据条数排名前 10 的分别为六味地黄丸、桂枝茯苓丸/胶囊、逍遥丸、左归丸、青娥丸、济生肾气丸、少腹逐瘀丸/胶囊、乌鸡白凤丸、四物合剂、坤宝丸和坤泰胶囊。考虑到不同药物在复方中的用量不同，故引入“相对权重”的

表1 雌激素样作用中药药性组合频数分布

Table 1 Frequency distribution of property combination of TCMs with estrogen-like effect

序号	药性组合	频次	频率
1	温甘肾	15	0.18
2	温甘肝	12	0.15
3	平甘肾	10	0.12
4	寒苦肝	10	0.12
5	温辛肝	9	0.11
6	平甘肝	9	0.11
7	平甘肺	9	0.11
8	温苦肾	9	0.11
9	温苦肝	9	0.11
10	温甘心	7	0.09

表2 雌激素样作用中药功效频数及关联药性组合分布

Table 2 Efficacy frequency and distribution of related property combination of TCMs with estrogen-like effect

序号	功效	频次	频率	关联药性组合
1	活血	18	0.22	温甘肝、温辛肝、平甘肺
2	补肾	15	0.18	温甘肾、温甘肝、平甘肾、平甘肝、温苦肾
3	强筋骨	13	0.16	温甘肾
4	补肝	11	0.13	温甘肝、温甘肾、平甘肾、平甘肝、温苦肾
5	祛风	11	0.13	温辛肝、平甘肝、温苦肝、温苦肾
6	清热	11	0.13	寒苦肝
7	解毒	11	0.13	寒苦肝
8	消肿	10	0.12	寒苦肝、温苦肝
9	止痛	10	0.12	温辛肝、温苦肝
10	通经	10	0.12	寒苦小肠

表3 雌激素样作用复方药物关联规则分析

Table 3 Analysis of drug association rules of prescriptions with estrogen-like effect

序号	前项	后项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	川芎	当归	14	84	2.18
2	山茱萸	熟地黄	22	79	2.26
3	山药	熟地黄	22	78	2.21
4	山茱萸	山药	22	70	3.17
5	菟丝子	熟地黄	30	65	1.85
6	白芍	当归	26	65	1.68
7	枸杞子	菟丝子	19	63	2.14
8	枸杞子	熟地黄	19	60	1.72

噬与凋亡、对激素刺激的反应、腺体发育、细胞增殖、炎症反应、糖代谢、血管生成等生物过程，通过调控雌激素受体（estrogen receptor, ER）信号通路、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated proteinkinases, MAPK）级联激活、核因子-κB

概念^[10]，通过比较 29 首复方每个药性组合在各方中的相对权重，将相同药性组合的方剂组合权值^[11]相加得到总方剂组合权值，见表 4。权重前 5 的药性组合为温甘肝、温甘肾、平甘肾、寒苦肝、平甘脾，表明这些药性组合在具有雌激素样作用的复方中用量较大，对其治疗疾病的配伍具有一定指导意义。

2.4 高频药性组合温甘肾的“性-效-理-病”关系研究

通过检索文献，筛选出温甘肾药性组合的单味中药涉及的作用靶点共 50 个，构建得到 PPI 网络，共包含 325 个节点，1225 条边，连通量为 1，特征路径长度为 4.042，表明该网络具有小世界和强连通的特性，网络结构稳定，可用于下一步的功能分析。PPI 网络共识别出 23 个蛋白质聚类模块，功能分析结果表明，温甘肾药性组合主要参与细胞自

表4 29 首具有雌激素样作用复方的药性组合 (top 10) 及其权值

Table 4 Top 10 property combinations of 29 prescriptions with estrogen-like effect and their weights

序号	药性组合	总方剂组合权值
1	温甘肝	7.45
2	温甘肾	6.31
3	平甘肾	4.44
4	寒苦肝	3.87
5	平甘脾	3.85
6	平甘肺	3.38
7	寒甘肾	3.26
8	温辛肝	2.76
9	温甘心	2.74
10	温甘脾	2.71

(nuclear factor-κB, NF-κB) 转录因子活性、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 受体信号通路以及钙离子的转运发挥雌激素样作用，涉及的具体生物过程及相关靶标见表 5。

表 5 温甘肾药性组合发挥雌激素样作用参与的主要生物过程

Table 5 Main biological processes involved in estrogen like effect of warm-sweet-kidney property combinations

模块	FDR	生物过程	包含靶点
1	2.10×10^{-3}	cellular response to hormone stimulus	GRB2, PIK3R1, BCAR1
2	1.76×10^{-6}	autophagy	BECN1, RB1CC1, AMBRA1, ATG14, ATG13
2	7.74×10^{-6}	programmed cell death	BCL2L1, APAF1, BCL2, BAX, CYCS, VDAC1, BRCA1, BID, MCL1, BCL2L1
3	1.98×10^{-9}	immune response	IL1A, IL6, CXCL8, IL1B, CCL2, CXCL1, CXCL2, IL17A
4	1.76×10^{-5}	skeletal system development	PTH, BGLAP, CTSK, TNFSF11, ACP5, TNFRSF11B, RUNX2
5	3.43×10^{-9}	T cell activation	SPN, CD86, ITGAM, CD80, ITGAL, ICAM1
6	4.48×10^{-8}	regulation of calcium ion transport	CAV3, STIM1, NOS3, TRPC1, CAV1, ORAI1, CALM2
6	6.96×10^{-7}	gland morphogenesis	MED1, NCOA3, CAV1, ERBB2, EGFR, ESR2
7	8.42×10^{-5}	blood vessel development	COL1A1, COL3A1, COL1A2, FN1, CD44
8	2.11×10^{-17}	MAPKKK cascade	MAPK10, MAPK9, MAP2K1, MAPK8, MAP2K2, MAP3K1, PTPN11, MAPK8IP3, DUSP16, MAP3K7, MAP3K11, MAP3K5
9	9.58×10^{-9}	positive regulation of NF-kappa B transcription factor activity	TRAF6, TRAF5, TRAF1, TNFRSF11A, TNF
10	3.06×10^{-8}	positive regulation of glucose metabolic process	IRS1, INSR, IGF1, INS
10	2.24×10^{-4}	positive regulation of estrogen receptor signaling pathway	FOXA1
11	3.62×10^{-7}	positive regulation of cell proliferation	IL3, IL11, OSM, LIFR, OSMR, IL6ST
12	1.31×10^{-16}	transforming growth factor beta receptor signaling pathway	ACVRL1, SMAD2, SMAD4, SMAD3, FOXH1, TGFBR1, TGFBR2, ENG

肾藏精，主生殖与生长发育，与人体的生殖内分泌以及免疫功能息息相关。淫羊藿苷可通过调控 FSH、LH、E₂、抗苗勒管激素（anti-mullerian hormone, AMH）等激素分泌水平，促进 DNA 损伤修复，减轻 D-半乳糖诱导的卵巢损伤^[12]。槲皮素在温甘肾药性组合中药中分布广泛，可通过调节磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）通路抑制卵巢氧化应激，上调自噬相关基因 5（autophagy related 5, ATG5）的表达，下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（cysteine aspartate protease, Caspase-3）的表达，从而减少卵泡闭锁^[13]。人参性微温，味甘、微苦，主归脾、肺、心、肾经，通过调整凋亡关键蛋白 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）/B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白（B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax）的平衡，诱导 ER 阳性的人乳腺癌细胞凋亡，其活性成分人参皂苷 Rg₁ 可通过 1 型胰岛素样生长因子受体（type 1 insulin-like growth factor receptor, IGF1R）与 ER 信号通路减轻多巴胺对神经细胞的毒性，发

挥抗肿瘤与神经保护功能^[14-15]。温甘肾药性组合多具补肾之效，可通过参与激素应答、细胞自噬与凋亡、免疫调节等生物过程，改善卵巢功能衰退、胰岛素抵抗、神经元细胞的凋亡并抑制肿瘤细胞的过度增殖，发挥对围绝经期综合征、2 型糖尿病、卵巢早衰、神经退行性病变以及肿瘤的治疗作用。

肾主骨生髓，强筋骨是其外在功效表现，骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs）介导成骨则是其分子水平的微观机制体现^[16]。淫羊藿苷通过细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2）与 p38 MAPK 激活 ER，调控下游的 Wnt 信号通路从而诱导 BMSCs 向成骨细胞分化，使骨矿物质沉积增加，促进骨小梁的形成^[17-18]。五味子性温，味甘，归肺、心、肾经，可通过促进破骨细胞中护骨素（osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG）的分泌，促进其与 NF-κB 受体活化因子配体（NF-κB ligand, RANKL）的结合而抑制破骨细胞的活性，抑制骨髓中白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）和 IL-11 的合成和分泌，减轻炎症损伤，对去卵巢大

鼠骨质疏松症具有治疗作用^[19-20]。温甘肾药性组合多具补肾强骨之效，可通过参与骨代谢、免疫调节等生物过程，改善破骨细胞与成骨细胞比例失衡、免疫功能失衡等病理环节，发挥对骨质疏松症的治疗作用。

肾为先天之本，由先天之精所化生的元气是生理功能的原动力，影响正气的盛衰，调节机体的免疫功能。阳虚证型在动脉粥样硬化中的发病率较高，临床治疗多采用补肾益气之法^[21-22]。淫羊藿苷通过

抑制 ERK1/2 与 p38 MAPK 通路及增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达，抑制低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞增殖，从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[23]。温甘肾药性组合多具补肾助阳之效，可通过参与血管生成、细胞增殖等生物学过程，改善动脉粥样硬化，发挥对心脑血管疾病的治疗作用。

通过上述分析得出高频药性组合温甘肾的“性-效-理-病”关系，见图3。

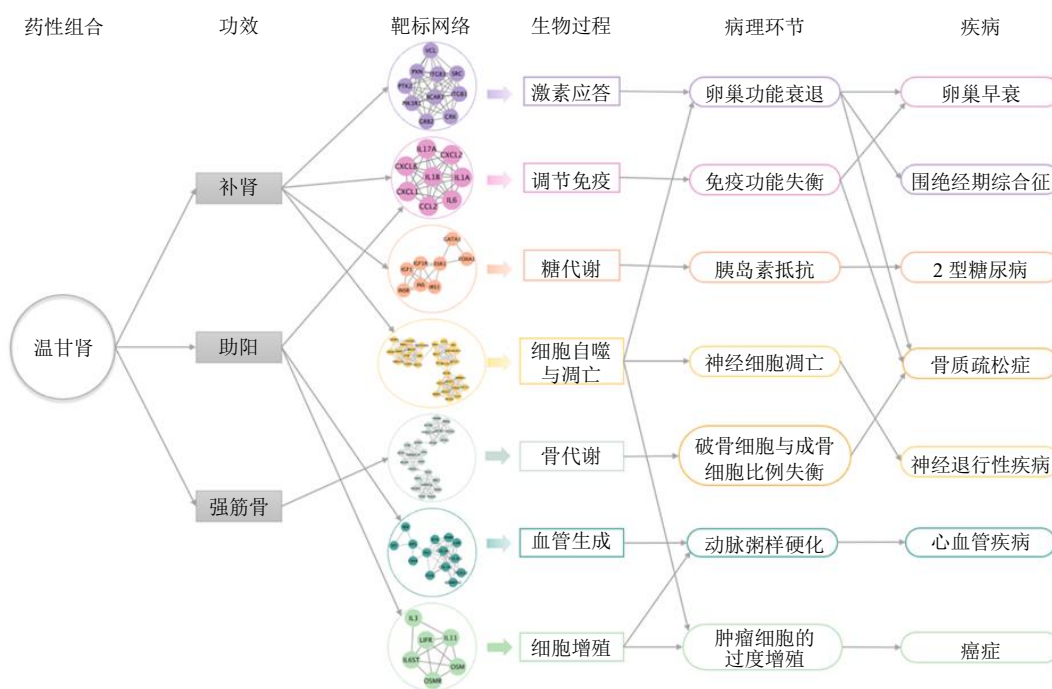


图3 温甘肾药性组合的“性-效-理-病”关系总结

Fig. 3 Summary of relationship between “property-efficiency-pharmacology-disease” of warm-sweet-kidney property combination

3 讨论

中药药性理论是中药区别于天然药物的根本特征。近年来，许多学者从化学成分、药理效应、临床证候、生物学效应等多角度揭示中药药性的科学内涵^[24-26]。中药的基础药性和功能药性共同构成了中药药性理论体系，仅针对单一药性进行研究难以反映中药性质的全貌。研究者提出了“药性组合”的概念，多位学者以此为基本单位，对中药以及方剂的性效关系进行了探讨^[27-29]。吴冬雪等^[30]提出了“药性组合-作用靶标-生物网络模块-功效”的性效关系研究模式，本研究基于此补充了药性组合与药理作用、疾病的关联关系，提出药性-功效-药理-疾病（性-效-理-病）的研究模式，旨在为药性理论指导下

药临床应用提供科学依据。

雌激素样作用中药的寒热偏性不强，寒凉、温热、平性药分别占比 36.5%、37.5%、26%，推测可能是植物雌激素在体内双向调节作用的宏观表现。当体内雌激素水平较低时，植物雌激素可与 ER 结合发挥拟雌激素样作用，对应中医中的滋补肾阴、疏肝柔肝、活血之效，减缓虚热之证，可用于雌激素水平低下导致的围绝经期综合征的治疗。当体内雌激素水平较高时，植物雌激素阻断了具有强活性的内源性激素与 ER 的结合，发挥抗雌激素样作用，对应中医中的清热之法，减缓实热之证，可用于雌激素水平过高导致的乳腺增生、乳腺癌等疾病^[31-33]。雌激素样作用中药的归经以肝、肾、肺经居多。冲

任失调是妇科疾病的基本病机，而肝、肾的生理功能与冲任二脉气血的流通息息相关。《素问·上古天真论》云：“女子二七而天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下，故有子”，女性月经孕产等生理环节受“肾气-天癸-冲任-胞宫”机制调节。《理虚元鉴》中提出肺、脾、肾3脏为“治虚之本”，认为“阴虚之本，统于肺也”，在以肾阴虚为基本病机的疾病如围绝经期综合征的治疗中，应采用润肺以生肾阴的治法平调阴阳^[34]。有研究者认为冲任二脉在病位、功能以及调控模式上均与雌激素的分泌器官——卵巢类似^[35]，可为雌激素分泌失调引起的一系列妇科疾病如绝经后骨质疏松症、乳腺增生、卵巢早衰的治法提供借鉴。

药性组合能够在一定程度上体现方剂的配伍规律。雌激素样作用复方多用于治疗围绝经期综合征，即中医中的“绝经前后诸证”。该病以肾阴、肾阳不足为基本病机，临床治疗多从滋阴补肾、温阳补肾等方面立法，兼以凉血镇肝之品，以防相火偏亢损伤肝血进一步累及肾精^[36]。甘味“能补能缓能和”，具有补益气血、调和阴阳的作用，苦能坚阴，多用于肾阴虚亏而相火亢盛之证^[37-38]，诸药共奏活血、益肾、疏肝之效，故温甘肾、寒苦肝、平甘肾药性组合在雌激素样作用中药及其复方的出现频率均较高。绝经后骨质疏松症是妇女绝经之后常见的骨代谢疾病之一，临床中以肾虚血瘀型患者较为多见，基本治则为补肾活血以强筋骨，兼顾扶正与驱邪^[39]，故温甘肾、温甘肝、温辛肝、平甘肾药性组合在雌激素样作用中药及其复方的出现频率均较高。

雌激素样作用中药主要分布在补虚药与活血化瘀药中。补虚药多味甘，主归肾经，其药性组合分布以温甘肾为主，现代药理研究多侧重于其对衰老动物性功能、学习记忆功能的影响^[40]。雌激素可与基底前脑中的胆碱能、多巴胺能以及线粒体能量系统相互作用调控认知与情绪，其水平的变化与阿尔兹海默症、抑郁症等疾病的发生发展密切相关^[41]。活血化瘀药多为微寒、微温之品，味多辛、苦，主归心、肝二经，其药性组合分布主要为温辛肝，具有改善血液流变学、改善微循环、促进血管再生、抗血栓、抗血小板等作用，临床多用于心血管相关疾病的治疗^[42]。雌激素对心血管系统具有显著的保护作用，通过增加NO的产生，减少超氧阴离子的传递，增加辅因子利用率等途径减轻氧化应激损伤^[43]。温、甘为补虚药的主要属性，具有促进内分泌系统功能，

兴奋性腺轴功能，提高生殖能力，入肾经药物与调节性功能亦具有强相关性，与雌激素的部分生理功能相吻合，结合激素样作用中药及复方的药性组合规律的分析，温甘肾组合在中药及复方的频数分析中均排名靠前，故选取其作为雌激素样作用中药的主要药性组合，以此为例进一步进行“性-效-理-病”关联关系的探讨。

基于PPI网络研究某一较为复杂的药理效应，可以更深入全面了解其涉及的多种生物过程与相关疾病的发生发展机制。随着PPI网络大小的增加，通过特定算法识别其中功能相似的蛋白质复合体有助于揭示结构-功能关系^[44]。较单个靶点而言，各靶标富集而成的功能模块及其相互作用可能是同一药性中药具有多种适应证的宏观生物学基础。骨代谢主要通过成骨细胞与破骨细胞参与的骨形成与吸收，实现骨骼重塑的动态平衡。雌激素分泌减少后，破骨细胞表达增加，使得骨吸收速率加快，影响骨组织成熟和形成进而导致骨质疏松的发生。成骨细胞合成、破骨细胞羧化产生的因子骨钙素(osteocalcin, OCN)可以作用于脂肪、肝脏、肌肉、胰腺等器官，刺激胰岛素的分泌和合成，增加其对胰岛素的敏感性，增强对糖分和脂肪酸的消耗来调控机体的能量代谢^[45]。细胞自噬与凋亡共同参与机体内细胞的程序性死亡，二者共享多个调节因子，存在着复杂的交互调控^[46]。自噬不仅在卵泡发育的各个阶段均有发生，与神经退行性病变的发展过程也息息相关，是“肾藏精，主生殖，精生髓，髓充于脑”理论在细胞层面的微观表现。在神经细胞损伤前期，细胞通过线粒体自噬维持优势，阻断细胞凋亡通路从而发挥神经保护作用，损伤后期由于细胞的大面积凋亡，可通过p53、具有BH3结构域的凋亡蛋白等路径抑制自噬^[47]，进一步加重神经损伤。基于各个功能模块间的关联关系，以温甘肾药性组合为例绘制了“性-效-理-病”关系图，可通过该网络图预测某药性组合中药的潜在作用机制。如经典补肾中药淫羊藿性温，味辛、甘，归肝、肾经，常用于骨质疏松症、心血管疾病、癌症以及性腺功能减退等相关疾病的治疗，其起效机制与抑制生殖细胞凋亡、改善体内激素水平、调节免疫功能等途径相关。

4 结论

本研究通过文献检索的方法获取雌激素样作用中药在基原、药性以及功效的分布规律，基于此确

立了雌激素样作用中药的核心药性组合为温甘肾、温甘肝、平甘肾、寒苦肝和温辛肝。明确了温甘肾网络可通过调控 ER 通路、MAPK 级联激活、NF- κ B 转录因子活性、TGF- β 受体信号通路以及钙离子的转运发挥雌激素样作用,参与细胞自噬与凋亡、对激素刺激的反应、腺体发育、细胞增殖、炎症反应、糖代谢、骨代谢、血管生成等生物过程,起到对围绝经期综合征、卵巢早衰、2 型糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病、骨质疏松症等疾病的治疗作用,体现其补肾、助阳、强筋骨之效。该规律为植物雌激素赋予药性内涵,更为中药药性理论在中医临床诊疗中的应用提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王耘,张燕玲,史新元,等.基于药性组合的中药性效规律研究框架[J].世界科学技术—中医药现代化,2012,14(4):1798-1802.
- [2] 钟赣生,杨柏灿.中药学[M].第5版.北京:中国中医药出版社,2021.
- [3] 卫生报馆编辑部.中药大辞典[M].影印本.上海:上海交通大学出版社,2018.
- [4] 肖斌,王耘,乔延江.中药药性与功效的关系研究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(1):31-33.
- [5] 王晰,李海燕,亢力,等.中医药数据挖掘系统的构建与应用[J].中国中医药图书情报杂志,2021,45(4):1-6.
- [6] Bader G D, Hogue C W V. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks[J]. *BMC Bioinformatics*, 2003, 4: 2.
- [7] 肖培根,李旻辉,郝大程,等.药用植物亲缘学理论创新与应用实践[J].中国现代中药,2021,23(9):1499-1505.
- [8] 唐仕欢,杨洪军,黄璐琦.论中药药性的概念、形成及其意义[J].中医杂志,2010,51(4):293-296.
- [9] 顾浩,王耘,肖斌,等.中药功效-药性组合关联关系研究[J].时珍国医国药,2011,22(7):1568-1571.
- [10] 成思凡,张亚慧,侯旭粲,等.基于药性组合模式的益智方剂配伍规律研究[J].中国现代中药,2021,23(2):311-315.
- [11] 李建波,张莉,张洁.药对配伍理论及相关研究概述[J].中医杂志,2013,54(15):1335-1340.
- [12] Li N, Wang J, Wang X, et al. Icaritin exerts a protective effect against d-galactose induced premature ovarian failure via promoting DNA damage repair[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109218.
- [13] Huang C S, Ning Y, Guan Y H, et al. Quercetin and flavonoids from *Cuscuta chinensis* lam. inhibit tripterygium glycoside-induced premature ovarian failure progression via PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Pharmacogn Mag*, 2021, 17: 475-481.
- [14] 牟微娜,李苗,谢长生.别直参抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 体外增殖实验研究[J].中国肿瘤,2016,25(12):1004-1008.
- [15] Gao Q G, Chen W F, Xie J X, et al. Ginsenoside Rg1 protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in neuroblastoma SK-N-SH cells via IGF-I receptor and estrogen receptor pathways[J]. *J Neurochem*, 2009, 109(5): 1338-1347.
- [16] 李建国,谢兴文,李鼎鹏,等.从 BMSCs 探讨“肾主骨生髓”理论指导下中医药治疗骨质疏松症的研究[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(8):1205-1207.
- [17] 张锦明,田滢舟,赵玲,等.淫羊藿苷促进骨髓间充质干细胞成骨分化缓解小鼠骨质疏松的机制[J].中国组织工程研究,2022,26(19):2991-2996.
- [18] Wu Z D, Ou L, Wang C P, et al. Icaritin induces MC3T3-E1 subclone14 cell differentiation through estrogen receptor-mediated ERK1/2 and p38 signaling activation[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 94: 1-9.
- [19] 张方珍.五味子总木脂素对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及机理探讨[D].北京:中国中医科学院,2015.
- [20] 李艳,董佳梓,贾朝娟,等.五味子对去卵巢致骨质疏松大鼠胫骨护骨素、核因子- κ B 受体活化因子配体蛋白表达的影响[J].中医杂志,2010,51(11):1028-1030.
- [21] 易希,顾耘.益肾法中药治疗动脉粥样硬化的策略与进展[J].心血管康复医学杂志,2022,31(5):638-641.
- [22] 许凌之,龚少愚.1264 例动脉粥样硬化患者中医证候特征研究[J].陕西中医学院学报,2015,38(1):16-19.
- [23] 胡彦武,李海涛,刘凯,等.淫羊藿苷通过影响 MAPK 信号通路抑制 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞增殖作用研究[J].中国中药杂志,2016,41(19):3655-3660.
- [24] 寇仁博,郭玫,郭亚菲,等.中药药性化学研究进展[J].中国中医药信息杂志,2022,29(3):142-146.
- [25] 张文晋,曹也,常丽坤,等.中药“药效基团-功效假说”及其应用[J].中草药,2021,52(7):1865-1871.
- [26] 邓乐,丁长松,黄辛迪,等.基于多层前馈神经网络的中草药药性量化研究[J].中草药,2020,51(16):4277-4283.
- [27] 肖斌,王耘,郭维嘉,等.中药药性组合及其与功效的关系研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2010,12(6):902-908.
- [28] 刘敏,吴东雪,李晶,等.基于药性组合的活血化痰中药的辛苦味性效关系研究[J].中国中药杂志,2019,

- 44(2): 218-223.
- [29] 师建茹, 高耀, 赵慧亮, 等. 基于疏肝解郁功效的逍遥散寒苦肝和温辛肝性效关系研究 [J]. 山东科学, 2022, 35(1): 37-44.
- [30] 吴东雪, 霍梦琪, 候宁, 等. 基于药性组合的活血化瘀中药性效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 205-211.
- [31] 朱迪娜, 王磊, 王思彤, 等. 植物雌激素的研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1422-1429.
- [32] 陈凌燕, 胡丽莎. 雌激素的中药药性 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(30): 123-125.
- [33] 孙佳晔, 万华. 清热法治疗乳腺增生病概况 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(9): 843-845.
- [34] 唐荣, 刘渊. 从“三本二统”论治围绝经期综合征 [J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(4): 70-73.
- [35] 杨玉玲, 杨新鸣. 冲任失调与卵巢早衰 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(1): 66-69.
- [36] 柳琳, 刘松林, 张智华, 等. 梅国强辨治围绝经期综合征经验探析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(10): 1697-1700.
- [37] 陈冬梅, 郭胜, 於芸, 等. 浅谈甘味药在围绝经期综合征中的应用 [J]. 四川中医, 2022, 40(10): 52-54.
- [38] 孔祥英, 李玉忠. 论苦之“坚阴”作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(9): 1201-1202.
- [39] 郑礼, 秦大平, 张朋威, 等. 绝经后骨质疏松症肾虚血瘀型的认识和中医药防治策略研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1865-1868.
- [40] 孙建宁, 彭成. 中药药理学专论 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 306.
- [41] Russell J K, Jones C K, Newhouse P A. The role of estrogen in brain and cognitive aging [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 649-665.
- [42] 高樱, 杨龙飞, 翟阳, 等. 具有活血化瘀功效的中药药理作用及机制研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5053-5056.
- [43] Xiang D, Liu Y, Zhou S J, *et al.* Protective effects of estrogen on cardiovascular disease mediated by oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5523516.
- [44] Wang J, Liang J Y, Zheng W P, *et al.* Protein complex detection algorithm based on multiple topological characteristics in PPI networks [J]. *Inf Sci*, 2019, 489: 78-92.
- [45] Han Y J, You X L, Xing W H, *et al.* Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts [J]. *Bone Res*, 2018, 6: 16.
- [46] Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke E H, *et al.* Self-consumption: The interplay of autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 81-94.
- [47] Jaeger P A, Wyss-Coray T. All-you-can-eat: autophagy in neurodegeneration and neuroprotection [J]. *Mol Neurodegen*, 2009, 4: 16.

[责任编辑 潘明佳]