

• 数据挖掘与循证医学 •

基于“成分群协同”与“生物过程网络”解析都梁方治疗偏头痛作用机制

李如萍¹, 吴彦欣¹, 马 川¹, 李燕燕¹, 何小芳¹, 陈卓平¹, 傅超美¹, 何 瑶^{1*}, 骆 勇^{2*}

1. 西南特色中药资源国家重点实验室/成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 成都市郫都区中医医院, 四川 成都 611730

摘要: 目的 通过重启随机游走 (random walk with restart, RWR) 算法解析都梁方成分群对偏头痛生物过程网络的影响, 揭示都梁方成分群协同治疗偏头痛的作用机制。方法 结合文献和中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、生物信息学分析数据库 (BATMAN-TCM) 等数据库收集都梁方活性成分及对应靶点, 并将成分划分为成分群; 从人类基因数据库 (Genecards)、功能基因集数据库 (GSEA) 等 6 个数据库中收集偏头痛相关基因, 分别对都梁方成分群与偏头痛进行生物过程富集分析, 通过 Cytoscape 3.9.1 软件将偏头痛相关生物过程进行聚类, 初步分析都梁方成分群治疗偏头痛的协同作用; 进一步整合 RWR 算法、Pearson 相关性分析与 Z 得分显著性分析判断都梁方成分群与偏头痛生物过程之间的相关性显著性, 定量分析都梁方成分群协同治疗偏头痛的关键成分群、关键生物过程; 基于定量分析结果构建 PPI 网络筛选关键成分群发挥协同作用的关键成分、关键靶点, 并开展分子对接, 以结合能大小为指标筛选核心成分、核心靶点。结果 都梁方中成分归属为 6 类成分群, 偏头痛生物过程聚类为 5 类, 都梁方治疗偏头痛的机制为香豆素类、生物碱类、有机酸类、苯酚类等 4 类关键成分群协同作用于 4 类生物过程, 其显著性大小依次为对外源性刺激的反应 > 炎症与免疫反应 > 血液循环 > 突触信号, 分子对接筛选出 6 个核心成分 (花椒毒酚、别异欧前胡素、川芎嗪、绿原酸、欧前胡素、独活素) 与 7 个核心靶点 (MMP9、MMP2、SRC、EGFR、TNF、PTGS2、MTOR)。结论 从中医整体观念出发探讨都梁方成分群协同作用偏头痛生物过程的网络关联, 有利于揭示都梁方治疗偏头痛的作用机制, 为采用网络技术与机器学习解析中药复方药效作用机制提供新思路。

关键词: 都梁方; 成分群协同; 偏头痛; 生物过程; RWR 算法; 分子对接; 花椒毒酚; 别异欧前胡素; 川芎嗪; 绿原酸; 欧前胡素; 独活素

中图分类号: Q811.4; R285; TP18

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)20-7006-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.20.017

Analysis on mechanism of Duliang Fang in treatment of migraine based on “ingredient group synergy” and “biological process network”

LI Ruping¹, WU Yanxin¹, MA Chuan¹, LI Yanyan¹, HE Xiaofang¹, CHEN Zhuoping¹, FU Chaomei¹, HE Yao¹, LUO Yong²

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Chengdu Pidu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611730, China

Abstract: Objective To analyze the effect of Duliang Fang (都梁方) component group on the biological process network of migraine by random walk with restart (RWR) algorithm, reveal the mechanism of Duliang Fang component group in synergistic treatment of migraine. **Methods** Firstly, the active ingredients in Duliang Fang and the corresponding targets were collected from literature and databases such as Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine (BATMAN-TCM), and the components were grouped. Then, migraine-related genes were collected from six databases including the Human Gene Database (Genecards) and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), and biological process enrichment analysis of Duliang Fang component groups and migraine was

收稿日期: 2024-05-20

基金项目: 成都中医药大学校院联合创新基金 (LH202402042)

作者简介: 李如萍, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术、新剂型和炮制研究。E-mail: 2533207068@qq.com

*通信作者: 何 瑶, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为新制剂、新剂型、新工艺。E-mail: heyao2010@cdutcm.edu.cn

骆 勇, 男, 学士, 主管中药师, 研究方向为中药制剂与调剂。E-mail: 5092498@qq.com

conducted. Migraine-related biological processes were clustered using Cytoscape 3.9.1 software to preliminarily analyze the synergistic effect of Duliang Fang component groups in treating migraine. Furthermore, the correlation and significance between Duliang Fang component groups and migraine biological processes were determined using the RWR algorithm, Pearson correlation analysis, and Z-score significance analysis, quantitatively analyzing the key component groups and key biological processes of Duliang Fang synergistic therapy for migraine. Finally, based on the quantitative analysis results, a Protein-Protein Interaction (PPI) network was constructed to select key components and key targets for synergistic action of the component groups, and molecular docking was conducted to select core components and core targets based on the combination energy as the index. **Results** The components in Duliang Fang belong to six categories of component groups, while migraine biological processes cluster into five categories. The mechanism of Duliang Fang in treatment of migraine involves the synergistic action of four key component groups, namely coumarins, alkaloids, organic acids, and phenanthrenes, in four categories of biological processes. Their significance is ranked as follows: response to exogenous stimuli > inflammation and immune response > blood circulation > synaptic signaling. Molecular docking identified six core components (piperine, isobavachalcone, ligustilide, chlorogenic acid, psoralen, and dehydrocostus lactone) and seven core targets (MMP9, MMP2, SRC, EGFR, TNF, PTGS2 and MTOR). **Conclusion** Starting from the holistic concept of traditional Chinese medicine, this study explores the network correlations of the synergistic action of Duliang Fang component groups on migraine biological processes. This approach is beneficial for elucidating the mechanism of Duliang Fang in treating migraine, providing new insights for using network technology and machine learning to analyze the efficacy mechanism of traditional Chinese medicine compounds.

Key words: Duliang Fang; ingredient group synergy; migraine; biological process; random walk with restart algorithm; molecular docking; piperine; isobavachalcone; ligustilide; chlorogenic acid; psoralen; dehydrocostus lactone

偏头痛是一种原发性神经血管功能障碍性疾病,表现为单侧或双侧部位发生搏动性头痛,并伴有畏光、恐声、恶心、呕吐等症状^[1-2]。全球范围内偏头痛发病率高达 15%,为全球第 2 大致残疾病^[3-4],其高发病率、高致残率、高负担已成为公共健康问题。偏头痛病因复杂,现代研究显示偏头痛发生主要涉及神经元异常兴奋、神经源性炎症和血管扩张等生物过程^[5-6],但其确切发病机制尚未完全阐明。目前西医治疗偏头痛包括急性发作期治疗与发作间期预防性治疗,前者旨在控制症状,后者则多以减少发作频率、缩短发作时间为目的^[7]。临床用药包括镇痛剂、止吐剂、双氢麦角胺或曲普坦类药物,容易引起血管收缩、药源性头痛,且不适用于心绞痛、冠心病或未控制高血压的患者,具有较大局限性^[8]。

偏头痛属于中医“头风”范畴,随着《偏头痛中医临床实践指南》《中国偏头痛中西医结合防治指南(2022 年)》等指南陆续发布^[9-10],偏头痛已逐渐成为中医药临床治疗的优势病种。都梁方源于宋代王璆集民间验方所著《是斋百一选方》^[11],由白芷研末加炼蜜制丸而成,主治偏正头痛。后人在此基础上加入川芎作为臣药,以 4:1 的质量配比制成蜜丸剂(《北京市中药成方选集》^[12]),能散风止痛,主治感冒风寒、头痛眩晕、鼻塞不通、身热倦怠。方中白芷、川芎均为祛风止痛要药,白芷辛温发散、

芳香走窜,善入头部祛风散寒、通窍止痛,多用于眉棱骨痛,治阳明经头痛,为君药;川芎乃血中之气药,上行头目、下行血海、中开郁结,活血行气、祛风止痛为臣药。二药合用共奏祛风散寒、活血止痛之效,是临床治疗偏头痛的经典药对^[13-14]。《中国药典》2020 年版^[15]收载的以其开发制备的都梁丸、都梁软胶囊、都梁滴丸在临床上广泛用于治疗偏头痛^[16],但其治疗偏头痛的作用机制仍不清晰,且鲜有研究。

中药复方具有多成分、多靶点、多途径的特点,其药效作用是多种化学成分的协同参与,导致中药研究的复杂性和高难度^[17]。随着网络药理学、系统生物学、机器学习等生物信息技术的发展和普及,在系统观念和整体网络背景下探究中药复方的治病机制成为可能^[18]。机器学习中的重启随机游走算法(random walk with restart, RWR)常用于图论和网络分析,可模拟网络中的随机游走过程,控制重启概率调整游走行为,采用矩阵运算计算每个节点与起始节点之间的得分向量^[19-20]。RWR 算法考虑多个替代路径和蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络的全局拓扑结构,相比其他算法一定程度上实现了精度的预测,将其用于中药研究可以评估中药、成分群对疾病网络的影响程度,实现成分群到单味中药、复方的量化分析,有助于理解中药成分群协同参与疾病生物网络的作

用机制^[21]。

本研究以中医整体观念为指导，中药成分群为核心，疾病生物网络为切入点，整合中药网络分析、机器学习等技术，构建多层次生物网络探析成分群协同机制^[22]。基于 RWR 算法构建“中药-成分群-成分-基因-生物过程-疾病网络”，解析都梁方成分群与偏头痛之间的潜在生物学联系，预测都梁方成分群协同治疗偏头痛的作用机制，为都梁方临床治疗偏头痛和基础研究奠定基础，并为利用网络技术和机器学习解析中药复方药效作用机制提供新思路。

1 方法

1.1 都梁方活性成分群分类及靶标基因获取

在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com>) 收集都梁方的化学成分，设置口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ ，类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ，并通过查阅相关文献报道整理纳入都梁方活性成分^[23-29]，将其进行成分群分类用于后续分析。将筛选出来的成分导入生物信息学分析数据库 [BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>]，设置“药物-基因”间相似性得分 (score cut off) ≥ 20 、调整的 P 值 (adjusted P -value, P_{adj}) < 0.05 、本草组鉴 (HERB, <http://herb.ac.cn/>)、瑞士靶标预测数据库 (SwissTargetPrediction, <http://swisstargetprediction.ch/>, probability > 0) 收集对应靶点。将收集的活性成分靶点导入 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)，物种选择为智人 (homo sapiens)，获得蛋白质对应的官方基因名称，即为靶标基因。

1.2 偏头痛生物过程聚类分析

以“偏头痛”为关键词，综合人类基因数据库 (Genecards, <https://genealacart.genecards.org/>, score > 2)、功能基因集数据库 (GSEA, <https://www.gseamsigdb.org/>)、基因疾病关联数据库 (DisGeNET, <https://www.disgenet.org/>, score > 0)、人类孟德尔遗传综合数据库 (OMIM, <https://www.omim.org/>)、比较毒物基因组数据库 (CTD, <https://ctdbase.org/>, score > 30)、药物银行数据库 (DrugBank, <https://www.drugbank.ca/>) 6 个数据库收集偏头痛相关基因，将偏头痛靶标基因导入 Metascape 平台 (<https://metascape.org/>) 进行基因本体论 (gene ontology, GO) 生物过程 (biological process, BP) 富集分析，得到偏头痛相关的所有生物过程，并通过 Cytoscape 3.9.1 软件进行聚类分析。

1.3 都梁方成分群治疗偏头痛生物过程富集及协同作用初步分析

将收集的各类成分群靶标基因分别导入 Metascape 平台进行 GO 生物过程聚类分析，对比排名前 20 的 GO 生物过程与偏头痛相关生物过程，初步分析不同成分群配伍的协同作用。

1.4 基于 RWR 算法和生物过程网络的都梁方成分群协同治疗偏头痛定量分析

首先基于 RWR 算法计算偏头痛各类生物过程、都梁方各组 (复方、单味药和成分群) 与随机对照组对偏头痛 PPI 背景网络影响的得分向量；然后分别将随机对照组与都梁方各组同偏头痛各类生物过程得分向量进行 Pearson 分析；最后基于 Z 得分计算公式以随机对照组的 Pearson 相关系数为参考刻画药物与疾病之间的显著性，并分析都梁方成分群协同治疗偏头痛的关键生物过程、关键成分群^[30-31]。

1.4.1 RWR 得分向量计算 利用 IBM SPSS Statistics 25 从 uniprot 导出的 20 270 个人类基因中随机抽取 100 组作为随机对照组 (每组 1 000 个基因)。在 STRING 平台 (<https://stringdb.org/>) 导入偏头痛相关基因获得偏头痛 PPI 网络，并以此为背景网络，以各个偏头痛生物过程的基因为种子节点，应用 RWR 算法计算偏头痛生物过程的得分向量 (disease scores)。同理，计算都梁方各组与随机对照组的得分向量。具体公式如下。

$$x^{t+1} = (1-r)Px^t + rx^0$$

t 为游走次数； P 为加权 PPI 网络的列标准化邻接矩阵，表示网络中 2 个节点之间的连接强度； x^0 为种子节点强度的初始向量； r 为重启概率 (重启概率设置为默认值 0.75)

1.4.2 Pearson 相关性分析 将“1.4.1”项中各组得分向量导入 IBM SPSS Statistics 25 中采用 Pearson 相关性分析量化受偏头痛生物过程影响和受都梁方各组、随机对照组影响的偏头痛 PPI 背景网络重合程度，衡量都梁方各组与偏头痛的相关性。

$$\text{相关性} = \text{cor}(\text{Scores}_{\text{药物}}, \text{Scores}_{\text{偏头痛}})$$

cor 代表 Pearson 相关系数，Scores 代表基因的网络影响得分

1.4.3 Z 得分显著性分析 以随机对照组的 Pearson 相关系数为参考，计算药物与不同生物过程的 Z 得分 (Z_{score} , Z_{score} 越高显著性越强，且绝对值大于 3 表明具有统计学意义)。综合分析都梁方复方、单味药的 Z_{score} ，其中排名靠前的生物过程即为关键生物过程；基于关键生物过程分析各成分群的 Z_{score} 判断成分群与各类生物过程的显著性及成分

群之间的协同作用，并筛选关键成分群。

$$Z_{\text{score}} = (\text{相关性} - \mu_{\text{相关性}}) / \sigma_{\text{相关性}}$$

$\mu_{\text{相关性}}$ 代表随机对照组 Pearson 相关系数的均值, $\sigma_{\text{相关性}}$ 代表随机对照组 Pearson 相关系数的标准差

1.5 都梁方核心成分群协同治疗偏头痛关键生物过程网络构建

在 STRING 在线平台导入生物过程与成分群的交集靶点, 得到“成分群-靶点-生物过程”PPI 网络。在 Cytoscape 3.9.1 中, 运行 MCODE 算法得到“成分群-靶点-生物过程”PPI 核心子网络, 综合度 (degree)、最大团中心算法 (maximal clique centrality, MCC)、最大邻域分量算法 (maximum neighborhood component, MNC) 3 种算法从核心子网络中筛选关键靶点。对关键靶点采用 Network Analyze 算法, 以 degree 值 ≥ 5 为指标筛选成分群的关键成分, 并绘制“关键成分群-关键成分-关键靶点-关键生物过程”PPI 网络。

1.6 分子对接

对“1.5”项中得到的关键成分与关键靶点进

行分子对接判断结合的稳定性，进一步筛选核心成分与核心靶点。在 RCSB (<https://www.rcsb.org/>) 中获取靶点的蛋白质 PDB 结构文件，在 Pubchem 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>) 获取成分的 SDF 3D 结构文件，利用 CB-dock2 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2>) 工具对蛋白质进行去水分子、去金属离子等操作，并计算结合能评分（结合能显示为负数，数值越小代表结合越稳定）。

2 结果

2.1 都梁方活性成分群分类及靶标基因获取

从都梁方中筛选出 29 个成分, 其中川芎 12 个成分, 白芷 18 个成分, 二者共有 1 个成分。将 29 个成分分为 6 类成分群: 苯酞类、生物碱类、香豆素类、有机酸类、甾体类、酯类 (图 1 和表 1), 各类成分群靶标基因数量分别为 95、52、284、132、46、85。川芎、白芷靶标基因数量分别为 277、351, 去除重复靶标后 2 味药共有 486 个靶标基因 (图 2)。

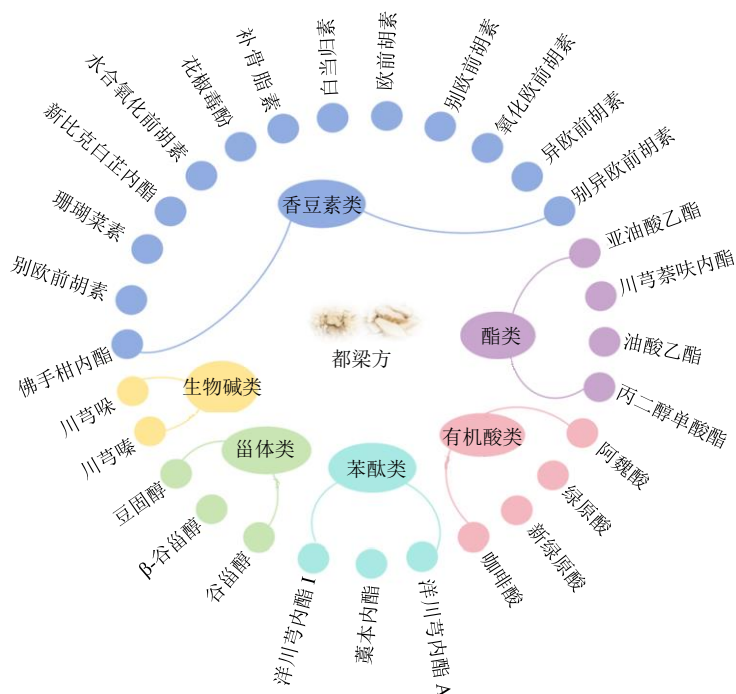


图 1 都梁方活性成分群分类图

Fig. 1 Classification of active constituent groups in Duliang Fang

2.2 偏头痛生物过程聚类

共收集偏头痛相关基因 1 464 个，去重后得到 1 401 个基因。将其导入 Metascape 平台进行 GO 富集分析得到 168 个偏头痛相关生物过程，根据生物

过程相关性, 在 Cytoscape 3.9.1 软件上将其聚类为 5 类 (图 3): 对外源性刺激的反应 (41 个)、炎症与免疫反应 (31 个)、血液循环 (38 个)、突触信号 (28 个)、离子转运 (30 个)。

表 1 都梁方中化学成分及成分群分类

Table 1 Chemical constituents in Duliang Fang and classification of constituent groups

序号	化学成分英文名称	化学成分中文名称	CAS 编码	成分群	归属中药
1	senkyunolide A	洋川芎内酯 A	63038-10-8	苯酞类	川芎
2	ligustilide	藁本内酯	4431-01-0		
3	senkyunolide I	洋川芎内酯 I	63038-10-8		
4	perlolyrine	川芎噁	29700-20-7	生物碱类	川芎
5	tetramethylpyrazine	川芎嗪	1124-11-4		
6	alloisomperatorin	别异欧前胡素	35214-83-6	香豆素类	白芷
7	ammidin	欧前胡素	482-44-0		
8	isoimperatorin	异欧前胡素	482-45-1		
9	neobyakangelico l	新比克白芷内酯	35214-82-5		
10	(-)-oxypeucedanin hydrate	水合氧化前胡素	24724-52-5		
11	phellopterin	珊瑚菜素	2543-94-4		
12	prangenidin	别欧前胡素	642-05-7		
13	prangenin	独活素	2880-49-1		
14	bergapten	佛手柑内酯	484-20-8		
15	xanthotoxol	花椒毒酚	2009-24-7		
16	psoralen	补骨脂素	66-97-7		
17	byakangelicin	白当归素	19573-01-4		
18	oxypeucedanin	氧化前胡素	737-52-0		
19	ferulic acid	阿魏酸	1135-24-6	有机酸类	川芎
20	chlorogenic acid	绿原酸	327-97-9		
21	caffeic acid	咖啡酸	331-39-5		
22	neochlorogenic acid	新绿原酸	906-33-2		
23	sitosterol	谷甾醇	149-91-7	甾体类	川芎
24	β -sitosterol	β -谷甾醇	83-46-5		白芷
25	stigmasterol	豆固醇	83-48-7		
26	mandenol	亚油酸乙酯	544-35-4	酯类	川芎、白芷
27	wallichilide	川芎萘呋内酯	93236-64-7		川芎
28	ethyl oleate (NF)	油酸乙酯	111-62-6		白芷
29	propyleneglycol monoleate	丙二醇单酸酯	1330-80-9		

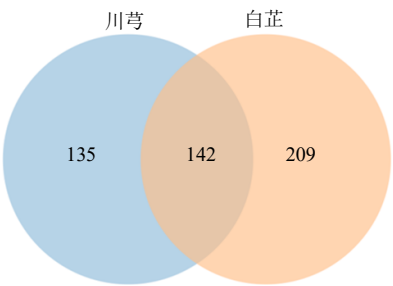


图 2 川芎、白芷靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of targets for *Chuanxiong Rhizoma* and *Angelicae Dahuricae Radix*

2.3 都梁方成分群治疗偏头痛生物过程富集及协同作用初步分析

分别对都梁方 6 类成分群进行 GO 富集分析，对比各成分群排名前 20 的生物过程与偏头痛的

相关生物过程（图 4）。从偏头痛生物过程角度分析发现所有成分群均参与调节“对外源性刺激的反应”，且生物碱类、香豆素类更为主要；参与调节“炎症与免疫反应”的包括生物碱类、香豆素类、有机酸类、苯酞类和酯类，且有机酸类更为主要；参与调节“突触信号”的包括香豆素类、苯酞类和甾体类，且苯酞类更为主要；参与调节“血液循环”的包括有机酸类、苯酞类、甾体类和酯类，且有机酸类更为主要；都梁方成分群所参与的生物过程中仅有 3 个生物过程属于“离子转运”，表明都梁方成分群对其作用最不明显。

从都梁方成分群角度分析发现香豆素类、有机酸类、生物碱类、甾体类和酯类均集中作用于“对外源性刺激的反应”，但甾体类和酯类的作用相对不明显，苯酞类主要作用于“突触信号”，各类成



图 3 偏头痛生物过程聚类

Fig. 3 Clustering of biological processes in migraines

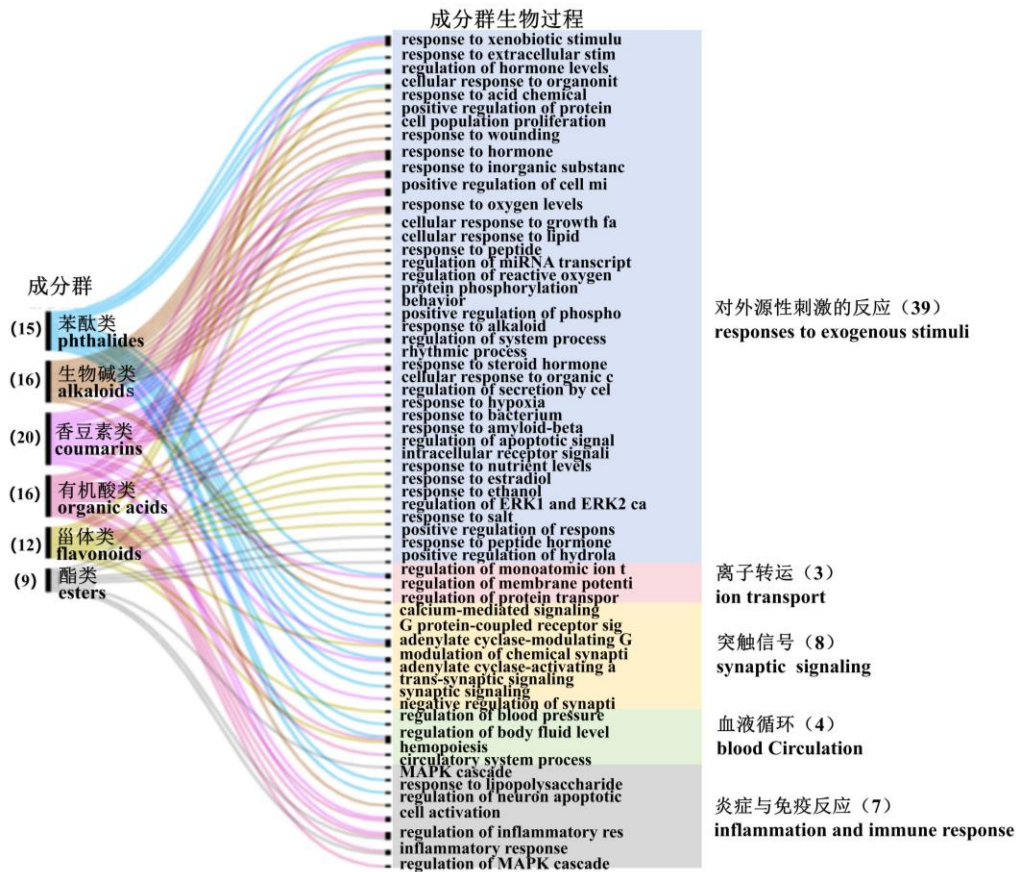


图 4 都梁方成分群协同治疗偏头痛生物过程 (前 20)

Fig. 4 Biological processes of ingredient groups in Duliang Fang for synergistic teating migraine (top 20)

分群之间既有共同作用的生物过程类别又各有侧重，实现协同治疗偏头痛。

初步分析可知香豆素类、有机酸类与生物碱类主要协同作用于“对外源性刺激的反应”“炎症与免疫反应”；香豆素类与苯酞类主要协同作用于“突触信号”；有机酸类与苯酞类主要协同作用于“血液循环”。香豆素类、有机酸类、生物碱类与苯酞类是都梁方作用于偏头痛相关生物过程最主要的成分群，都梁方成分群在“离子转运”方面的作用相对较小，而“对外源性刺激的反应”充分体现了成分群的协同作用，是都梁方成分群影响最广泛的一类生物过程。

2.4 基于 RWR 算法和生物过程网络的都梁方成分群协同治疗偏头痛定量分析

进一步采用 RWR 算法分析成分群协同对偏头

痛生物过程的影响。首先对各组 RWR 得分向量进行 Pearson 相关性分析，显示都梁方与偏头痛的相关性强（表 2 和图 5），然后以随机对照组为参考计算各组 Z_{score} 。都梁方、川芎、白芷的 Z_{score} 均大于 4，表明都梁方与偏头痛之间存在显著相关性，生物过程排名为对外源性刺激的反应>炎症与免疫反应>血液循环>突触信号>离子转运，排名前 4 的生物过程 Z_{score} 相近，“离子转运”的 Z_{score} 则相对较低，故推测都梁方治疗偏头痛的关键生物过程为“对外源性刺激的反应”“炎症与免疫反应”“血液循环”“突触转运”。

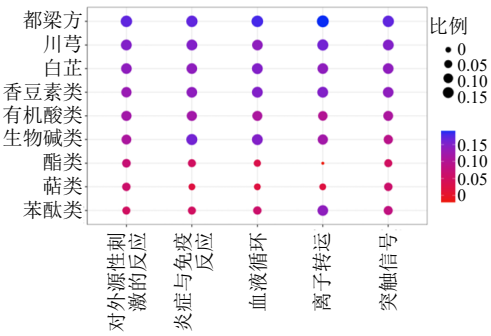
基于关键生物过程分析不同成分群的 Z_{score} 发现：生物碱类、香豆素类、有机酸类在“对外源性刺激的反应”中 Z_{score} 均大于 4，且香豆素类分数最高；生物碱类、香豆素类、有机酸类在“炎症与免

表 2 都梁方复方、单味药、成分群 Pearson 分析结果

Table 2 Pearson analysis results of Duliang Fang, single herbs and ingredient groups

中药/成分群	相关性				
	对外源性刺激的反应	炎症与免疫反应	血液循环	离子转运	突触信号
都梁方	0.351**	0.249**	0.269**	0.193**	0.299**
川芎	0.287**	0.220**	0.208**	0.142**	0.257**
白芷	0.298**	0.200**	0.220**	0.142**	0.242**
苯酞类	0.102**	0.072*	0.094**	0.140**	0.146**
生物碱类	0.230**	0.222**	0.222**	0.122**	0.164**
香豆素类	0.260**	0.184**	0.223**	0.157**	0.244**
有机酸类	0.238**	0.173**	0.154**	0.103**	0.197**
甾体类	0.118**	0.024	0.024	0.023	0.097**
酯类	0.140**	0.106**	0.069*	-0.008	0.102**

* $P<0.05$ ** $P<0.01$



气泡越大表明 Cor 越高。

Larger bubbles indicate a higher correlation.

图 5 都梁方复方、单味药、成分群的 Cor 矩阵气泡图

Fig. 5 Correlation matrix bubble chart of Duliang Fang, single herbs and ingredient groups

疫反应”中 Z_{score} 均大于 4，且生物碱类分数最高；生物碱类、香豆素类、有机酸类在“血液循环”中 Z_{score} 均大于 4，且香豆素类分数最高；生物碱类、香豆素类、有机酸类、苯酞类在“突触信号”中 Z_{score} 均大于 4，且香豆素类分数最高（表 3 和图 6）。从成分群看，生物碱类与“炎症与免疫反应”显著性最强；香豆素类与“血液循环”显著性最强；有机酸类与“对外源性刺激的反应”显著性最强；苯酞类仅与“突触信号”具有较强显著性；而甾体类与酯类对所有生物过程的作用都几乎无显著性，且生物碱类、香豆素类、有机酸类对 4 类关键生物过程的作用均具有较强显著性，所得结果也反证了“2.3”项结果。因此认为生物碱类、香豆素类、有

表 3 都梁方复方、单味药、成分群的 Z_{score}
Table 3 Z_{score} of Duliang Fang, single herbs and ingredient groups

中药/成分群	Z _{score}				
	对外源性刺激的反应	炎症与免疫反应	血液循环	离子转运	突触信号
都梁方	10.707	9.858	9.458	5.315	9.401
川芎	8.916	8.540	7.051	4.427	7.946
白芷	8.546	7.618	7.544	3.729	7.421
苯酞类	2.316	2.016	2.546	3.652	4.061
生物碱类	6.605	8.658	7.616	3.089	4.698
香豆素类	7.616	6.965	7.638	4.185	7.486
有机酸类	6.887	6.503	4.929	2.511	5.830
甾体类	2.818	-0.147	-1.643	0.011	2.368
酯类	3.561	3.494	1.553	-0.949	2.514

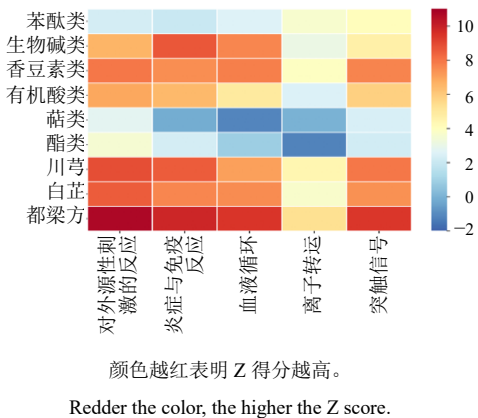


图 6 Z 得分热图

Fig. 6 Heat map of Z score

机酸类、苯酞类作为都梁方关键成分群协同作用于偏头痛 4 类关键生物过程。

2.5 都梁方核心成分群协同治疗偏头痛关键生物过程网络构建

基于“2.4”项中筛选出的 4 类关键生物过程与 4 个核心成分群（其中根据“2.4”项结果可知苯酞类仅与“突触信号”之间存在显著性，故只开展苯酞类与“突触信号”的 PPI 分析）依次开展 13 次 PPI 分析。结果显示“对外源性刺激的反应”“炎症与免疫反应”“血液循环”“突触信号”中关键靶点分别有 23、21、18、25 个，去重后得到 34 个关键靶点（表 4）；生物碱类的关键成分为川芎哚和

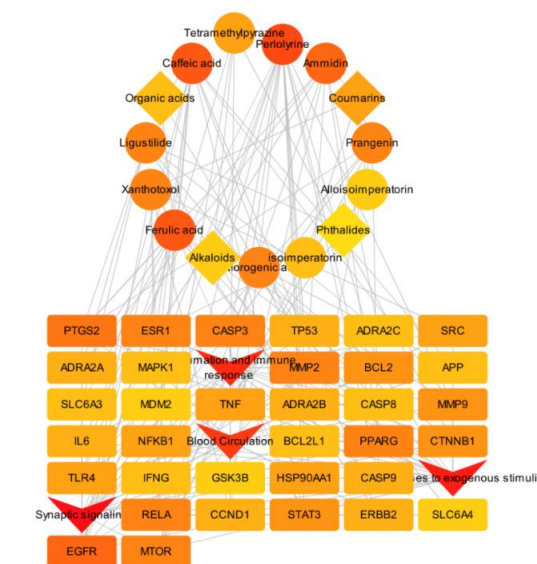
表 4 生物过程的关键成分与关键靶点
Table 4 Key components and targets in biological processes

关键生物过程	关键靶点	关键成分
对外源性刺激的反应	BCL2、CASP3、CTNNB1、EGFR、HSP90AA1、MTOR、PPARG、PTGS2、SRC、NFKB1、STAT3、ESR1、RELA、MMP9、TP53、IL6、TNF、MMP2、BCL2L1、CASP9、CCND1、MAPK1、CASP8	川芎哚、川芎嗪、欧前胡素、独活素、花椒毒酚、咖啡酸、阿魏酸、绿原酸
炎症与免疫反应	BCL2、CASP3、CTNNB1、EGFR、HSP90AA1、MTOR、PPARG、PTGS2、SRC、NFKB1、MMP9、TP53、IL6、STAT3、TNF、CASP8、ESR1、CASP9、RELA、MMP2、TLR4	川芎哚、欧前胡素、阿魏酸、咖啡酸、别异欧前胡素、异欧前胡素、绿原酸
血液循环	BCL2、CASP3、CTNNB1、EGFR、HSP90AA1、MTOR、PPARG、PTGS2、SRC、CCND1、MMP9、ERBB2、MMP2、GSK3B、IFNG、TLR4、MAPK1、APP	川芎哚、欧前胡素、独活素、花椒毒酚、咖啡酸、阿魏酸、绿原酸
突触信号	BCL2、CASP3、CTNNB1、EGFR、HSP90AA1、MTOR、PPARG、PTGS2、SRC、ADRA2B、SLC6A4、RELA、ADRA2A、IFNG、SLC6A3、ADRA2C、NFKB1、ERBB2、MDM2、ESR1、BCL2L1、TP53、STAT3、IL6、TNF	川芎哚、花椒毒酚、咖啡酸、阿魏酸、藁本内酯

加粗靶点为关键成分在关键生物过程中的共有靶点。
Bold targets are common targets for key components in key biological processes.

川芎嗪；香豆素类关键成分为欧前胡素、别异欧前胡素、异欧前胡素、独活素和花椒毒酚；有机酸类的关键成分为咖啡酸、阿魏酸、绿原酸；苯酞类的

关键成分为藁本内酯（表 4），并构建都梁方治疗偏头痛的“核心成分群-关键成分-关键靶点-关键生物过程”PPI 网络（图 7）。因此初步认为核心成分群



菱形代表核心成分群；圆形代表关键成分；长方形代表关键靶点；箭头代表关键生物过程；颜色的深浅反映边的数量。

Diamonds represent core constituent groups; circles represent key components; rectangles represent key targets; arrows represent key biological processes; intensity of color reflects number of edges.

图7 “核心成分群-关键成分-关键靶点-关键生物过程” PPI 网络

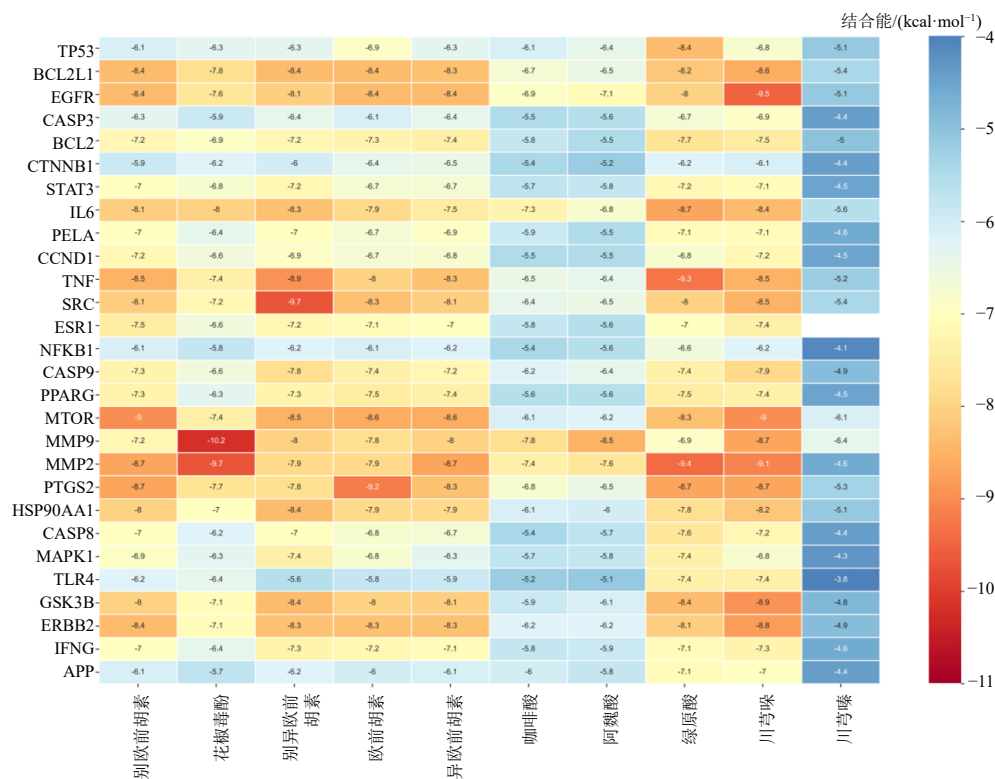
Fig. 7 PPI network of “core ingredient groups-key components-key targets-key biological processes”

主要通过关键成分协同靶向关键靶点改善关键生物过程治疗偏头痛。

2.6 分子对接

将“2.5”项中得到的34个关键靶点与11个关键成分依次进行374次分子对接，成功对接373种蛋白质受体-小分子配体组合，各成分的结合能见图8。结合能 ≤ -5 kcal/mol (1 kcal=4.2 kJ) 的有355个，结合能 ≤ -7 kcal/mol 的有191个。除川芎嗪与藁本内酯外其余9个成分与所有靶点结合能均 ≤ -5 kcal/mol；各成分对应结合能 ≤ -7 kcal/mol 的靶点数量分别为绿原酸(28)、川芎嗪(28)、别异欧前胡素(26)、独活素(26)、异欧前胡素(22)、欧前胡素(21)、花椒毒酚(16)、藁本内酯(11)、咖啡酸(4)、阿魏酸(4)、川芎嗪(0)，表明大部分关键成分与关键靶点间存在较强结合作用。

对373个对接结果的结合能进行排序分析发现排名前10的组合为“MMP9-花椒毒酚”“MMP2-花椒毒酚”“SRC-别异欧前胡素”“EGFR-川芎嗪”“MMP2-绿原酸”“TNF-绿原酸”“PTGS2-欧前胡素”“MMP2-川芎嗪”“MTOR-独活素”“MTOR-川芎嗪”(图9和表5)，其中“MMP9-



颜色越红表明分子结合越稳定。

Redder the color, the more stable the molecular binding.

图8 分子对接结合能热图

Fig. 8 Heat map of molecular docking binding affinities

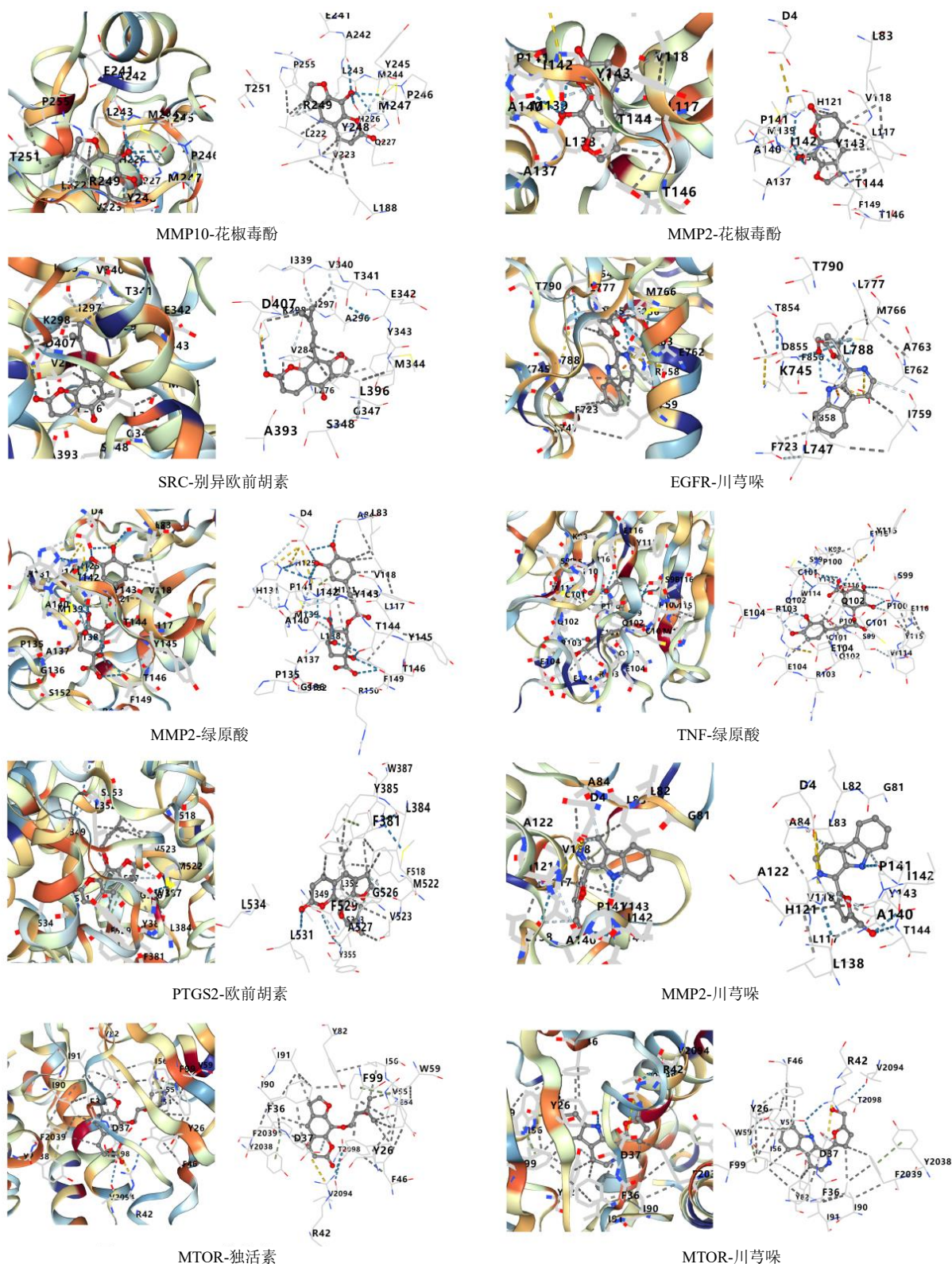


图 9 分子对接结合能绝对值排名前 10 的分子对接结果

Fig. 9 Top 10 molecular docking results by absolute binding affinity

花椒毒酚”结合能最高为-10.2 kcal/mol。分子对接结果在“关键成分-关键靶点”的基础上进一步

析得到成分群发挥协同作用的“核心成分-核心靶点”分别为花椒毒酚、别异欧前胡素、川芎嗪、绿

表 5 分子对接结合能绝对值排名前 10 的蛋白受体-小分子配体

Table 5 Top 10 protein receptors-small molecule ligands by absolute binding affinity in molecular docking

蛋白受体-小分子配体	结合能/ (kcal·mol ⁻¹)
MMP9 (PDB: 6ESM) -花椒毒酚	-10.2
MMP2 (PDB: 7XJO) -花椒毒酚	-9.7
SRC (PDB: 7NG7) -别异欧前胡素	-9.7
EGFR (PDB: 8A2D) -川芎嗪	-9.5
MMP2 (PDB: 7XJO) -绿原酸	-9.4
TNF (PDB: 1A8M) -绿原酸	-9.3
PTGS2 (PDB: 5F19) -欧前胡素	-9.2
MMP2 (PDB: 7XJO) -川芎嗪	-9.1
MTOR (PDB: 8PPZ) -独活素	-9.0
MTOR (PDB: 8PPZ) -川芎嗪	-9.0

原酸、欧前胡素、独活素；基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、MMP2、类固醇受体共激活因子 (steroid receptor coactivator, SRC)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, MTOR)。

3 讨论

偏头痛发病机制复杂且尚无定论，主要有三叉神经血管学说、炎症介质学说、皮质扩散抑制学说等^[32]，其中三叉神经血管学说得到学者的广泛认可，当三叉神经受到刺激时会释放神经肽，导致神经源性炎症反应和疼痛中枢敏化，从而诱发头痛^[33]。目前临床上暂无治疗偏头痛的特效药，常用药物多针对单一靶点发挥抗炎和镇痛效果，缓解偏头痛症状，存在作用单一、效果欠佳、副作用（过敏、耐药性、消化性溃疡、心血管疾病）等问题^[7-8]。近年来偏头痛逐渐成为中医药治疗的优势病种，探索中药方剂多成分、多靶点作用网络寻找有效方剂是偏头痛临床治疗的重要方向。“川芎-白芷”为治疗偏头痛的经典组方，现代研究表明其机制可能与调节血管活性物质水平和神经递质含量、抑制促炎因子表达有关^[14,34]。临床上已开发出都梁丸、都梁软胶囊和都梁滴丸等多种剂型，1 项多中心、双盲、随机对照的临床研究表明都梁软胶囊可有效治疗偏头痛且耐受性良好^[35]。但其作用机制还不完全清

晰，亟需深入探索都梁方“多成分、多靶点”治疗偏头痛的药效作用机制，更好地理解其临床疗效，为其临床应用奠定科学基础。

在中医整体观念指导下，本研究以生物网络整合 RWR 算法为背景旨在揭示都梁方与偏头痛的潜在生物联系及都梁方中不同成分群协同配伍治疗偏头痛的作用机制。聚焦偏头痛生物过程，将都梁方成分划分为 6 个成分群、偏头痛相关生物过程聚类为 5 类，层层递进、逐步分析都梁方成分群治疗偏头痛的协同作用。首先都梁方成分群协同作用研究发现成分群通过不同配伍作用于偏头痛相关生物过程，且“对外源性刺激的反应”更为主要。其次采用 RWR 算法进一步开展都梁方成分群协同治疗偏头痛的定量分析，筛选出协同作用的核心成分群及对应的关键生物过程。然后分别对核心成分群、关键生物过程进行 PPI 分析筛选出核心成分群发挥协同作用改善关键生物过程的 34 个关键靶点、11 个关键成分。最后对关键靶点与关键成分依次进行分子对接，以结合能大小为指标进一步分析得到成分群发挥协同作用的 6 个核心成分和 7 个核心靶点（图 10）。

查阅大量文献分析总结核心成分、核心靶点与偏头痛之间的关系，发现 6 个核心成分均为都梁方中的重要药效成分，并通过不同途径治疗偏头痛：（1）花椒毒酚、别异欧前胡素、欧前胡素、独活素均为白芷的主要药效物质——香豆素类化合物，其中欧前胡素最具代表^[36]。有研究表明香豆素类化合物为白芷发挥抗炎镇痛作用的关键成分群，可缓解偏头痛症状，降低非基质蛋白降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 及内皮素水平，恢复血管活性物质的平衡，预防血管和神经损伤，减轻神经源性炎症，从而治疗偏头痛^[37-38]。（2）川芎嗪属于川芎中生物碱类成分，研究报道川芎中生物碱可通过上调 5-羟色胺 1B、抑制钙离子内流、减缓大脑动脉血流速度等途径发挥神经保护与抗偏头痛作用^[39-40]。但目前关于川芎嗪的研究较少，但有研究表明川芎嗪为川芎中的活性成分且具有明确的止痛效果^[41]。（3）绿原酸属于川芎中的有机酸类化合物，可时间、剂量与效应相关地对缺氧神经细胞发挥显著保护作用^[42]。研究表明绿原酸在川芎中含量与阿魏酸相当，在川芎地上部位含量较高，且绿原酸为川芎发挥抗炎镇痛作用的重要成分，可通过调节去泛素化

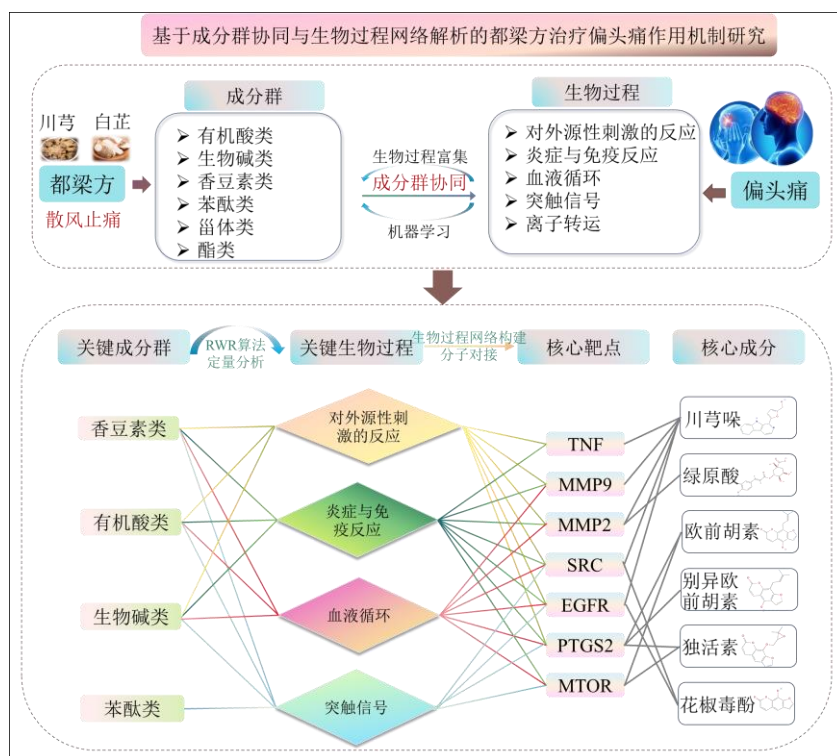


图 10 都梁方成分群协同治疗偏头痛生物过程网络机制示意图

Fig. 10 Schematic diagram of biological processes network mechanism of Duliang Fang ingredient groups in synergistic treatment of migraine

酶圆柱瘤蛋白、下调炎症因子 [TNF、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)] 水平、减弱中枢神经中小胶质细胞系活化、减轻氧化应激和炎症反应、抑制神经元凋亡等多个途径调节神经源性炎症, 从而治疗偏头痛^[26,43-45]。

本研究对筛选出来的核心靶点进行文献查阅, 发现其也直接或间接参与偏头痛的发生发展。(1) 介导炎症与免疫反应: MMP9、MMP2 是基质金属蛋白酶家族的重要成员, 抑制该家族是偏头痛重要治疗靶点之一。MMP9 作为参与炎症反应的细胞因子可激活神经炎症与免疫反应, MMP2 可增强三叉神经系统中 CGRP 表达介导神经源性炎症诱发偏头痛^[45-46]。MTOR 在调控神经细胞的自体吞噬和程序性死亡中扮演关键角色, 抑制小胶质细胞从促炎的 M1 表型转换为抗炎的 M2 表型, M1 型小胶质细胞通过衍生的信号分子 [如 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA)、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF)] 释放炎性介质 (如 TNF、IL-1 β) 诱发偏头痛^[47]。PTGS2 主要参与编码环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 增强 CGRP 表达, 与 TNF 作为上游促炎因子激活

核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 触发神经炎症诱导偏头痛^[48-50]。TNF 是一种炎性细胞因子, 在中枢神经系统的多个细胞中高度表达, 作为神经血管性炎症中的潜在疼痛介质诱导脑膜血管的无菌性炎症, 导致偏头痛的发生^[51-54]。(2) 提高神经元对疼痛刺激的敏感性: SRC 可与 NMDA 受体 (一种离子型谷氨酸受体, 与疼痛的发生密切相关) 结合, 参与中枢敏化过程介导 NMDA 受体磷酸化诱导神经元兴奋, 通过影响突触可塑性、活化胶质细胞、降低伤害性信号传导阈值等途径增加中枢神经元敏感性诱发偏头痛^[55-57]。EGFR 是一种跨膜蛋白, 在不同神经病理性疼痛模型中均有表达, 可维持体内平衡、促进器官生长、分化、维持和修复, 对神经系统的发育至关重要^[58]。EGFR 活化后通过激活胞内丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK)、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target

of rapamycin, mTOR) 等信号通路驱动疼痛超敏反应^[59]。MTOR 可通过抑制 M1 型小胶质细胞转换为 M2 型介导痛觉敏化导致偏头痛的发生^[48]。(3) 调节神经血管: MMP9 可调节细胞外基质降解、血脑屏障通透性与神经细胞损伤导致脑认知能力下降^[60]。MTOR 可通过诱导 M1 型小胶质细胞衍生信号分子激活神经血管导致偏头痛的发生^[61]。同时 3 种方式均体现了靶点调控偏头痛的发生发展过程中参与各种信号的传导。

本研究预测的 6 个核心成分、7 个核心靶点通过不同途径参与偏头痛的发生发展且核心靶点对偏头痛的影响可集中在“对外源性刺激的反应”“炎症与免疫反应”“血液循环”“突触信号”等生物过程,反证了前文分析的关键生物过程、核心成分群。同时结果中更为核心的 MMP9、MMP2 均属于 MMP 家族的重要成员,抑制该家族是偏头痛的重要治疗靶点,而目前关于都梁方靶向 MMP 家族治疗偏头痛的研究较少,本研究结果提示都梁方中的核心成分可能协同靶向 MMP 家族改善“对外源性刺激的反应”“炎症与免疫反应”“血液循环”“突触信号”治疗偏头痛,后续将考虑针对成分群协同治疗偏头痛关键生物过程的核心成分与核心靶点开展进一步的实验研究。本研究结果初步解析了都梁方治疗偏头痛生物过程网络的核心成分与核心靶点,在一定程度上揭示了二者之间的潜在生物联系,为都梁方成分群协同治疗偏头痛的作用机制研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yuan R F, Zhang D K, Yang J H, *et al.* Review of aromatherapy essential oils and their mechanism of action against migraines [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113326.
- [2] Marmura M J, Silberstein S D, Schwedt T J. The acute treatment of migraine in adults: The American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies [J]. *Headache*, 2015, 55(1): 3-20.
- [3] Ashina M. Migraine [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1866-1876.
- [4] GBD Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990—2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 954-976.
- [5] 安占军, 徐立霞, 史保权, 等. 偏头痛的神经调控机制及相关治疗进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(11): 120-125.
- [6] 张敏. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 中国临床医生, 2010, 38(9): 14-15.
- [7] 鲁文先, 宋维伟, 陈金波. 偏头痛药物治疗现状 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(15): 185-188.
- [8] 中国偏头痛防治指南 [J]. 中国疼痛医学杂志 2016, 22(10): 721-727.
- [9] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国偏头痛中西医结合防治指南 (2022 年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(5): 517-526.
- [10] 徐榛敏, 贾敏, 梁晓, 等. 偏头痛中医临床实践指南 (征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5057-5067.
- [11] 宋·王彦原辑. 刘耀等点校. 是斋百一选方 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 163.
- [12] 北京市公共卫生局. 北京市中药成方选集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1961: 34.
- [13] 刘燕, 李春胜, 赵永烈. 基于聚类分析的中医药治疗偏头痛用药规律探讨 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(7): 1147-1151.
- [14] 彭涛, 张慧, 杨一帆, 等. 川芎及其方剂抗偏头痛的药理学研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 1004-1013.
- [15] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1428-1429.
- [16] 韩李阳, 鄢良春, 田韦韦, 等. 都梁方制剂的现代药理学、药理学及临床应用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 205-213.
- [17] 付进杰, 刘馨雅, 郝征, 等. 基于 CiteSpace 知识网络图谱的中药复方量效关系可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1208-1219.
- [18] 高晟玮, 贾福运, 谷旭放, 等. 基于生物信息学探讨复方丹参滴丸改善阿司匹林抵抗的潜在机制 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4824-4835.
- [19] Kong X R, Diao L H, Jiang P, *et al.* DDK-Linker: A network-based strategy identifies disease signals by linking high-throughput omics datasets to disease knowledge [J]. *Brief Bioinform*, 2024, 25(2): bbae111.
- [20] Wang W, Yu M X, Sun B, *et al.* SMGCN: Multiple similarity and multiple kernel fusion based graph convolutional neural network for drug-target interactions prediction [J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2024, 21(1): 143-154.
- [21] Lin L M, Yang T H, Fang L, *et al.* Gene gravity-like algorithm for disease gene prediction based on phenotype-specific network [J]. *BMC Syst Biol*, 2017, 11(1): 121.
- [22] 湛攀, 吴博文, 张鹏, 等. 基于生物网络的中医药学原理探索 [J]. 科学通报, 2024, 69(01): 17-29.

- [23] 袁子民, 朱春璐, 王静. 一测多评法同时测定都梁丸中 7 种成分的含量 [J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(4): 45-48.
- [24] 王静, 朱春璐, 袁子民. 都梁丸指纹图谱的建立及 4 种成分的含量测定研究 [J]. 中南药学, 2023, 21(6): 1630-1634.
- [25] 张艳秋, 王静, 袁子民, 等. HPLC 法测定都梁丸中阿魏酸的含量 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(15): 15-16.
- [26] 孙国志, 段宝忠, 黄文昊, 等. 基于活性成分比例一致性的白芷药材质量评价数据挖掘 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5329-5338.
- [27] 李晓雨, 李双凤, 刘晓美, 等. 当归-川芎药对的化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1415-1426.
- [28] 梁旗, 张来宾, 吕洁丽. 川芎的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(3): 275-285.
- [29] 邹菊英, 苏维, 潘意, 等. 白芷化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(7): 2535-2548.
- [30] Yang J, Tian S S, Zhao J, *et al.* Exploring the mechanism of TCM formulae in the treatment of different types of coronary heart disease by network pharmacology and machining learning [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 105034.
- [31] Peng J Q, Yang K, Tian H Y, *et al.* The mechanisms of Qizhu Tangshen formula in the treatment of diabetic kidney disease: Network pharmacology, machine learning, molecular docking and experimental assessment [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154525.
- [32] 叶深琼, 王相明, 张月辉. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1086-1091.
- [33] 王雅娟, 肖哲曼. 偏头痛三叉神经血管学说的研究进展 [J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(5): 491-494.
- [34] Hou M, Tang Q, Xue Q, *et al.* Pharmacodynamic action and mechanism of Du Liang soft capsule, a traditional Chinese medicine capsule, on treating nitroglycerin-induced migraine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 231-237.
- [35] Yu S Y, Hu Y Q, Wan Q, *et al.* A multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safely of Duliang Soft Capsule in patients with chronic daily headache [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 694061.
- [36] 练有扬, 杨娜, 赵雨晴, 等. 白芷的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 科技创新与应用, 2019(3): 36-37.
- [37] 姜成. 浅谈白芷镇痛作用主要化学成分及其作用机制 [J]. 产业与科技论坛, 2018, 17(21): 48-49.
- [38] 倪红霞, 王春梅. 白芷总香豆素联合白芷挥发油对大鼠偏头痛的预防作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2018, 44(3): 487-492.
- [39] 蒲忠慧, 代敏, 彭成, 等. 川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2020, 31(8): 1020-1024.
- [40] Pu Z H, Peng C, Xie X F, *et al.* Alkaloids from the rhizomes of *Ligusticum striatum* exert antimigraine effects through regulating 5-HT_{1B} receptor and c-Jun [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 39-46.
- [41] 靳春斌. 川芎的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(16): 8.
- [42] 梁乙川, 郭换, 刘素娟, 等. 一测多评法测定川芎中 7 种成分含量 [J]. 中药材, 2018, 41(1): 140-143.
- [43] 凌鑫萍, 晏伟, 杨芬, 等. 绿原酸改善炎症性疾病的研究进展 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2023, 48(10): 1611-1620.
- [44] Xiong S Y, Su X Y, Kang Y J, *et al.* Effect and mechanism of chlorogenic acid on cognitive dysfunction in mice by lipopolysaccharide-induced neuroinflammation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1178188.
- [45] Plinta A, Tretjakovs P, Svirskis S, *et al.* Association of body mass index, blood pressure, and interictal serum levels of cytokines in migraine with and without aura [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19): 5696.
- [46] Lakhan S E, Avramut M. Matrix metalloproteinases in neuropathic pain and migraine: Friends, enemies, and therapeutic targets [J]. *Pain Res Treat*, 2012, 2012: 952906.
- [47] 李维东, 胡露宇, 单争明, 等. MMP9 介导血脑屏障破坏在偏头痛模型小鼠认知功能减退中的研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(6): 583-588.
- [48] Lu G S, Xiao S B, Meng F C, *et al.* AMPK activation attenuates central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model by promoting microglial M2-type polarization [J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 29.
- [49] Luo Y M, Qiu Y H, Zhou R R, *et al.* Shaoyao Gancao Decoction alleviates the central hyperalgesia of recurrent NTG-induced migraine in rats by regulating the NGF/TRPV1/COX-2 signal pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116781.
- [50] 金海燕, 廖成俊, 包雪鸮, 等. 清脑止痛胶囊对偏头痛大鼠核因子- κ B/诱导型一氧化氮合酶/环氧酶 2 信号通路及痛觉敏感性的影响 [J]. 安徽医药, 2021, 25(4): 825-829.
- [51] Sudershan A, Sudershan S, Sharma I, *et al.* Role of TNF- α in the pathogenesis of migraine [J]. *Pain Res Manag*, 2024, 2024: 1377143.

- [52] Musubire A K, Cheema S, Ray J C, *et al.* Cytokines in primary headache disorders: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1): 36.
- [53] Yamanaka G, Hayashi K, Morishita N, *et al.* Experimental and clinical investigation of cytokines in migraine: A narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8343.
- [54] 刘伟娜. 头痛宁胶囊联合尼莫地平治疗偏头痛患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2022, 34(18): 93-95.
- [55] 杜丹丹. 川芎对 Grin2^{btm1.1}(Grin2a) 小鼠 Panx1-Src-NMDAR 信号系统的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [56] Ahmed H, Haider A, Ametamey S M. N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor modulators: A patent review (2015-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(10): 743-767.
- [57] Bergner C G, Breur M, Soto-Bernardini M C, *et al.* Dominant CST3 variants cause adult onset leukodystrophy without amyloid angiopathy [J]. *Brain*, 2024, 147(10): 3562-3572.
- [58] 徐婷, 田书心, 甄思佳, 等. 背根神经节和脊髓表皮生长因子受体在多种疼痛中的表达及作用差异 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(6): 448-452.
- [59] 张丹丹. 京尼平苷通过抑制 EGFR/PI₃K/AKT 通路和 Ca²⁺通道减轻 CCI 大鼠的神经性疼痛 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [60] 马宾, 李华欣, 袁梅. MMP-9 基因 rs3918242 多态性与缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(8): 1485-1490.
- [61] Sun S, Fan Z, Liu X, *et al.* Microglia TREM1-mediated neuroinflammation contributes to central sensitization via the NF- κ B pathway in a chronic migraine model [J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 3.

[责任编辑 潘明佳]