

## 基于代谢组学和网络药理学的中药治疗原发性痛经作用机制研究进展

王凤霞<sup>1,5</sup>, 刘杰<sup>4#</sup>, 钱琪<sup>1,2,3</sup>, 牛丽颖<sup>1,2,3\*</sup>

1. 河北中医药大学, 河北 石家庄 050091
2. 河北省中药配方颗粒技术创新中心, 河北 石家庄 050091
3. 中药材品质评价与标准化河北省工程研究中心, 河北 石家庄 050091
4. 甘肃农垦药物碱厂有限公司, 甘肃 兰州 730300
5. 颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000

**摘要:** 原发性痛经是一种普遍影响育龄女性的妇科疾病, 具有较高的患病率。尽管非甾体抗炎药和激素是常用的一线用药, 但不良反应大。中药以其良好的疗效和低不良反应, 在临床上获得广泛应用。然而, 中药复杂的“多成分-多靶点-多途径”作用特点导致其作用机制尚不明确。代谢组学提供了一种全局分析生物体内源性代谢物变化的方法, 而网络药理学通过系统生物学和网络分析手段, 揭露了药物的多靶点作用机制。作为新兴研究领域, 代谢组学和网络药理学符合中医药的“整体观”和“系统论”, 成为探究中药作用机制的有力工具, 在揭示中药治疗原发性痛经作用机制方面发挥了重要作用。通过对代谢组学和网络药理学在阐明中药治疗原发性痛经作用机制进行综述, 为中药的临床治疗提供更系统的科学依据。

**关键词:** 原发性痛经; 中药; 代谢组学; 网络药理学; 药效物质基础

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)24-8613-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.028

## Research progress on mechanisms of traditional Chinese medicine in treatment of primary dysmenorrhea based on metabolomics and network pharmacology

WANG Fengxia<sup>1,5</sup>, LIU Jie<sup>4</sup>, QIAN Qi<sup>1,2,3</sup>, NIU Liying<sup>1,2,3</sup>

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China
2. Hebei Traditional Chinese Medicine Formula Granule Technology Innovation Center, Shijiazhuang 050091, China
3. Quality Evaluation & Standardization Hebei Province Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicinal Materials, Shijiazhuang 050091, China
4. Gansu Agricultural Reclamation Medical Alkaloids Factory, Lanzhou 730300, China
5. Jingfukang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengde 067000, China

**Abstract:** Primary dysmenorrhea (PD), a common gynecological disorder affecting women of childbearing age, has a high prevalence rate. Although non-steroidal anti-inflammatory drugs and hormones are commonly used in frontline treatments, they are associated with significant side effects. Traditional Chinese medicine (TCM), recognized for its effectiveness and low toxicity, is widely used in clinical practice. However, the complicated “multi-component, multi-target, multi-pathway” characteristics of TCM result in an unclear understanding of its mechanisms. Metabolomics provides a method for global analysis of endogenous metabolites in biosystems, while network pharmacology uncovers the multi-target mechanisms of drugs through systems biology and network analysis. As emerging research fields, metabolomics and network pharmacology align with the “holistic view” and “systems theory” of TCM, becoming powerful tools for exploring the mechanisms of TCM, and have played an important role in elucidating the mechanisms of TCM in treating PD. This comprehensive review outlines the progress of research applying metabolomics and network pharmacology in deciphering the

收稿日期: 2024-07-01

基金项目: 河北省自然科学基金重点项目 (H2022423335); 河北省重点研发计划项目 (23372502D); 国家中医药管理局科技项目 (GZY-KJS-2023-030); 河北省自然科学基金中医药联合基金培育项目 (H2022423341)

作者简介: 王凤霞, 博士, 从事中药分析及药效物质基础研究。E-mail: 952115681@qq.com

#共同第一作者: 刘杰, 正高级工程师, 从事药物分析研究。E-mail: 4089709@qq.com

\*通信作者: 牛丽颖, 教授, 博士生导师, 从事中药分析及药效物质基础研究。E-mail: niuliyinggy@163.com

mechanisms of TCM treatments for PD, aims at providing more systematic scientific support for clinical application of TCM.

**Key words:** primary dysmenorrhea; traditional Chinese medicine; metabolomics; network pharmacology; pharmacodynamic substances

原发性痛经 (primary dysmenorrhea, PD) 是育龄妇女常见的妇科疾病, 主要由子宫前列腺素过度分泌引起, 导致子宫肌层过度收缩和缺血缺氧, 引发疼痛<sup>[1-5]</sup>。目前西医多采用非甾体抗炎药和激素疗法进行治疗, 虽然有效, 但存在胃肠不适、肝肾损伤、月经紊乱等不良反应<sup>[6-9]</sup>。相较之下, 中医药基于辨证论治理论, 不仅可缓解疼痛, 还能标本兼治, 减少不良反应, 在治疗 PD 方面展现出巨大优势<sup>[8-11]</sup>。

随着现代科学技术的发展, 代谢组学和网络药理学在揭示中药治疗 PD 的机制上显示出巨大的潜力。代谢组学通过研究生物体内代谢物的整体变化, 揭示生命活动的代谢本质, 而网络药理学则从多成分、多靶点、多通路的角度, 分析药物在系统水平上的作用机制<sup>[12-15]</sup>。这 2 种方法为系统揭示 PD 的复杂病理机制及中药的整体疗效提供了新的研究思路。本文旨在总结和评估近年来利用代谢组学和网络药理学技术在中药治疗 PD 机制方面的研究进展, 解析中药通过调节特定代谢通路和靶点网络实现的治疗效果, 为中药的临床治疗提供更系统的科学依据。

## 1 PD 发病机制的认识

### 1.1 传统中医对 PD 发病机制的认识

传统中医的“整体思维”观点认为, PD 是由于肝气郁结、气血运行不畅或瘀滞阻络引起的<sup>[9]</sup>, 以“温经活血、理气止痛”为治疗原则<sup>[16]</sup>。基于中医“辨证论治”的治疗特点, 邓高丕教授<sup>[17]</sup>认为 PD 本虚标实居多, 其中肝郁、肾虚为本, 寒凝、血瘀为标。梁潇等<sup>[18]</sup>基于专家共识与文献将 PD 分为气滞血瘀型、气血亏虚性、寒凝血瘀型、湿热瘀阻型、肝肾亏虚型及阳虚内寒型。董祖因等<sup>[19]</sup>将 PD 分为气滞血瘀型、寒凝血瘀型、肝肾亏虚型及气血亏虚型 4 类。情志、气机不畅可导致气滞血瘀、血行不畅、瘀阻胞宫, 引发疼痛; 感受寒湿邪气或嗜食生冷, 致使寒湿凝滞于胞宫, 阻碍气血运行, 导致痛经; 先天禀赋不足或久病体虚, 致肝肾亏虚、精血不足、胞宫失养、引发痛经; 饮食失调或劳倦过度, 损伤脾胃, 致气血生化不足, 影响胞宫气血运行。

### 1.2 现代医学对 PD 发病机制的认识

现代医学认为 PD 的发病机制可能与前列腺

素、血管加压素、催产素等内分泌及遗传和心理因素密切相关。目前普遍认可的机制是前列腺素的异常分泌。磷脂膜中的磷脂通过细胞膜磷脂酶 A<sub>2</sub> 的作用被水解, 释放花生四烯酸。花生四烯酸是一种不饱和脂肪酸, 是前列腺素合成的前体, 通过环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 的作用转化为前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 和 PGF<sub>2α</sub> 等, 引起子宫平滑肌收缩和疼痛<sup>[3]</sup>。缩宫素是一种最强烈的子宫收缩剂, 与子宫内膜细胞缩宫素受体结合后激活磷酸肌醇循环, 促进 PGF<sub>2α</sub> 的合成与释放, 刺激子宫平滑肌收缩, 引起痛经<sup>[20-21]</sup>。

## 2 代谢组学研究

### 2.1 代谢组学的概念和原理

代谢组学是一个新兴且快速发展的领域, 代谢组是机体内源性小分子物质的集合, 标记细胞生物化学的特定指纹<sup>[22]</sup>。化学结构的微小改变和外部干扰 (如疾病) 可以显著改变代谢物的水平及功能<sup>[23]</sup>。故通过系统性地研究生物样本中的小分子内源性代谢物质的变化, 提供生物系统内部变化的整体视图, 在系统层面上理解内源性代谢物的总体模式, 是揭示疾病的发生发展及药物治疗机制的有力工具。通过代谢组学与其他“组学”相结合, 将推动真正“个性医疗化”的实现<sup>[22]</sup>。

### 2.2 代谢组学技术在中药研究中的应用

代谢组学作为系统生物学的重要组成部分, 其核心是研究外源性物质对生物体所产生的整体性效应, 强调多成分、多靶点、多层次的“系统性”研究思路, 与中医治疗疾病的“整体观”观念一致<sup>[24-26]</sup>, 提供全局的代谢轮廓变化, 在分子水平上探究药物的作用机制。另外, 代谢组是生物体基因、蛋白活动的终点, 是生物体整体功能状态的“表型”, 能够及时、真实地表征生物体对各种扰动的应答与调节<sup>[27]</sup>。

近年来, 随着现代检测及分析技术的飞速发展, 代谢组学技术在中药活性成分、药理及毒理机制研究领域取得了众多创新性研究成果<sup>[13, 28]</sup>。宁艳梅等<sup>[29]</sup>基于代谢组学技术探讨鳖血柴胡“清肝退热”作用的“物质-效应”机制, 发现炮制可通过改变鳖血柴胡的活性成分来促进其“清肝退热”的综合作用。Cheng 等<sup>[30]</sup>采用非靶向代谢组学技术探究

了风湿性关节炎大鼠血清和尿液的代谢轮廓,揭示了乌头汤治疗风湿性关节炎的药理作用及潜在生物标志物;甘遂、甘草是中药的配伍禁忌,Cui 等<sup>[31]</sup>采用代谢组学技术探究二者不能配伍的内在本质,发现二者配伍后会导致机体内 20 种与肝毒性和肾毒性相关的潜在标志物增加,有助于更好地理解中药配伍理论。

## 2.3 代谢组学技术在中药治疗 PD 机制研究中的应用

### 2.3.1 单味中药治疗 PD 的机制研究

近年来,众多研究表明单味药材预知子、香附、益母草等对 PD 具有显著的缓解作用,并基于代谢组学技术探究其分子机制,为单味药材在治疗 PD 的方剂配伍提供依据。

预知子为木通科植物木通 *Akebia quinata* (Thunb.) Decne、三叶木通 *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. 或白木通 *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. var. *australis* (Diels) Rehd. 的干燥近成熟果实;具有疏肝理气、活血止痛等功效,主要用于脘胁胀痛和痛经经闭等疾病的治疗<sup>[32]</sup>。Ma 等<sup>[33]</sup>基于代谢组学和转录组学技术探究预知子对苯甲酸雌二醇和催产素诱导的 PD 大鼠模型的影响,进一步揭示预知子治疗 PD 的机制。结果显示预知子通过调节 *Plpp3*、*Sgpp2*、*Arg1*、*Adcy8*、*Ak5* 的基因表达来调控鞘脂代谢、甘油磷脂代谢、精氨酸和脯氨酸代谢,抑制  $\text{PGF}_{2\alpha}$  的过度分泌,缓解子宫收缩,从而减轻炎症和疼痛,发挥治疗 PD 的作用。

炮制是中医临床用药最显著的特色之一,与中药饮片的质量密切相关,直接影响临床疗效<sup>[34]</sup>。有研究证明香附醋制后镇痛作用增强,Chen 等<sup>[35]</sup>基于超高效液相色谱质谱技术检测 PD 大鼠 ig 生香附和醋制香附后血液中药源性成分及代谢产物的变化。结果显示,生香附与醋制香附均对 PD 大鼠具有治疗作用,且醋制香附的治疗作用更加明显。与生香附组相比,醋制香附组大鼠血浆中鞘脂-1-磷酸、甘油胆碱、9,10-环氧十八烯酸等代谢物水平升高;皮质酮、甘胆酸、视黄醇及苯丙氨酸等水平降低;涉及的差异途径有苯丙氨酸代谢、亚油酸代谢及不饱和脂肪酸、苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成。

益母草为唇形科植物益母草 *Leonurus japonicus* Houtt. 的新鲜或干燥地上部分,具有活血调经、利尿消肿等功效,主要用于痛经经闭、恶露不尽等症状,临床主要用于妇科疾病的治疗,有“妇科圣药”之

称<sup>[36]</sup>。现代药理研究表明,益母草及其制剂对 PD 均有显著治疗作用<sup>[37]</sup>。武柳君等<sup>[38]</sup>基于代谢组学分析了益母草水煎液对 PD 大鼠的治疗作用及其机制。结果显示,益母草水煎液主要通过调节可待因、胺亚甲基谷氨酸、水杨苷及 L 甲状腺素等小分子物质,进而影响机体内胆汁分泌、花生四烯酸代谢及类固醇激素的生物合成等途径发挥对 PD 的治疗作用。

### 2.3.2 中药方剂治疗 PD 的机制研究

中药方剂是以传统中医药学理论为指导,通过对疾病的辨证论治结合“君臣佐使”等配伍理论组成的适用于不同疾病治疗和预防的中药处方<sup>[39]</sup>。中药方剂的使用是中医辨证论治的显著特点和中医理论整体思维的体现<sup>[40]</sup>。通过代谢组学技术可展示机体在疾病状态下的代谢紊乱,及中药对这种紊乱的逆转情况,探究疾病发生发展及药物治疗过程中潜在的标志物及通路,以揭示药物治疗疾病的分子机制。中药方剂在 PD 的治疗中发挥重要作用,且其作用机制逐渐被揭示。

元胡止痛口服液是由延胡索和白芷按照 2:1 组成,临床用于治疗 PD<sup>[41]</sup>,主要活性成分为延胡索中的生物碱类和白芷中的香豆素类成分<sup>[42]</sup>,能显著抑制缩宫素引起的小鼠离体子宫痉挛性收缩,发挥解痉镇痛的作用<sup>[43]</sup>。通过代谢组学发现,元胡止痛口服液可改善 PD 小鼠体内包括部分氨基酸、鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)、丙二醛、超氧化物歧化酶、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ 、6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、血栓素 B2/6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等 25 个代谢物的水平,这些代谢物主要富集在花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢、鞘脂代谢及初级胆汁酸生物合成等通路<sup>[42]</sup>。在 PD 发生发展过程中,甘油磷脂在磷脂酶 A<sub>2</sub> 的作用下生成花生四烯酸,进一步在环氧化酶的作用下生成  $\text{PGH}_2$ ,然后转化为  $\text{PGF}_{2\alpha}$  等前列腺素<sup>[44]</sup>,  $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$  水平的升高会引起子宫平滑肌的过度收缩,诱导 PD 的发生<sup>[45]</sup>。S1P 作为一种神经受体配体,不仅影响  $\text{PGF}_{2\alpha}$  及  $\text{PGE}_2$  与适宜受体的结合亦调节血管稳态,从而影响 PD<sup>[46-48]</sup>。酪氨酸和苯丙氨酸是合成多巴胺的前体,而多巴胺介导的平滑肌收缩是 PD 的生理基础<sup>[49-50]</sup>,且大脑中多巴胺的抑制作用引起痛经患者出现抑郁、焦虑等心理问题<sup>[51]</sup>。另外,氧化应激是 PD 发生的机制之一,而甘油磷脂代谢异常及其诱导的活性氧过度释放加速脂质过氧化,是氧化应激的指标,调节氧化应激是缓解痛经的有效

途径<sup>[52]</sup>。

桂枝茯苓胶囊由桂枝、茯苓、白芍、牡丹皮、桃仁等药物组成，主要用于治疗各种疼痛证候，尤其对 PD 有效。Zhang 等<sup>[8]</sup>发现桂枝茯苓胶囊可显著改善大鼠痛经模型扭体反应、生化指标及组织病理结果，然后基于代谢组学技术探究了其分子机制。结果显示，桂枝茯苓胶囊可能是通过调节花生四烯酸、亚油酸、棕榈酸等脂肪酸的代谢发挥对 PD 的治疗作用，其中花生四烯酸的代谢占主导地位。花生四烯酸参与多条代谢途径，其中之一是通过环氧化酶代谢生成前列腺素和血栓素，诱导子宫过度收缩，导致 PD 的发生<sup>[53]</sup>。此外，二十二烯酸可能通过抑制炎症因子及钙离子通道发挥其镇痛作用<sup>[54]</sup>。

少腹逐瘀汤具有显著的抗炎镇痛作用，是治疗寒凝血瘀型 PD 的有效方剂。Huang 等<sup>[55]</sup>采用代谢组学方法研究少腹逐瘀汤对寒凝血瘀型 PD 大鼠的作用及其机制，发现 PD 发生时血浆和尿液中戊糖和葡萄糖醛酸酯的相互转化、甘油磷脂代谢和类固醇激素合成途径紊乱，经少腹逐瘀汤治疗后这些紊乱的代谢谱得到显著改善。

当归建中汤是治疗 PD 的经典名方，其含有的芍药苷、阿魏酸、肉桂酸、山柰酚、查耳酮等成分在治疗 PD 的主要活性成分<sup>[56]</sup>。Wang 等<sup>[57]</sup>基于中药组学策略，根据 PD 大鼠的代谢组学特征和生物标志物评价了当归建中汤的治疗效果；通过挖掘入血成分与生物标志物间的动态关系，确定当归建中汤治疗 PD 的潜在质量标志物。研究结果显示当归建中汤治疗 PD 的主要活性成分是阿魏酸、酸枣菌素、肉桂酸、原儿茶酸-3-葡萄糖苷和壬二酸，通过调节花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢、色氨酸代谢、类固醇激素生物合成等通路发挥作用。

### 3 网络药理学研究

#### 3.1 网络药理学的概念及原理

网络药理学是一个新兴的跨学科领域，它结合了系统生物学、多向药理学、计算生物学及网络科学来探究药物如何在分子水平影响疾病<sup>[58]</sup>。网络药理学与中医的整体观念非常契合，因为中药复杂的成分体系需要系统化的方法进行研究，通过网络药理学可以揭示中药复杂成分在生物系统中的多靶点、多途径作用，从而更好地理解其治病的机制。网络药理学方法通过建立成分-靶点-疾病的网络模型，将药源性成分与疾病潜在作用靶点关联，从整体层面探究药物治疗疾病的“多成分-多靶点-多途

径”作用机制，为药物的临床应用和后续药物设计提供科学基础。

#### 3.2 网络药理学方法在中药研究中的应用

近年来，分析化学和生物化学等前沿技术广泛用于中药的表征，为鉴定有效成分及其生物靶标提供了方法，促进中医临床用药的发现<sup>[59-60]</sup>。但是，由于中药成分复杂，且药物治疗疾病的过程中会引起药源性及内源性成分的变化，大多数中药在治疗复杂疾病的药效物质基础及作用机制有待阐明<sup>[61]</sup>。

目前，网络药理学已用于大量中药的基础研究。(1) 中药有效成分的识别：中药有效成分的“预测和发现”是中药网络药理学的核心目标，如采用网络药理学技术发现清络饮中苦参碱、小檗碱、青藤碱、薯蓣皂苷元等是其抗炎和抗血管新生的活性成分<sup>[62]</sup>；(2) 了解中药方剂的配伍规律：基于网络药理学可以分析中药的成分谱，采用活性成分和疾病的蛋白-蛋白互相作用，揭示方剂“君臣佐使”的配伍规律<sup>[63]</sup>；(3) 方剂-证候关系解释：中医证候理论是方剂与其他药物治疗的最大区别，“同病异治”和“异病同治”是方-证关系的体现，如 Li 等<sup>[64]</sup>基于距离的互信息模型的方法探索六味地黄的配伍机制；(4) 从中药方剂中设计和发现药物：如清络饮中的黄芪甲素被证明可能是抗炎的靶向治疗药物<sup>[62]</sup>。

#### 3.3 网络药理学揭示中药治疗 PD 的机制

中药及其复方“多组分-多靶点-多途径”的协同作用机制相较于成分单一的化学药，在复杂疾病尤其是慢性疾病的治疗上有优势<sup>[65-66]</sup>。网络药理学从系统生物学和网络生物学角度出发，基于“药物-靶点-疾病”相互作用网络的基础上，系统分析药物对疾病网络的干扰，进而揭示药物多成分协同治疗疾病的机制<sup>[67]</sup>。

黄丝郁金为姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 干燥块根，具有活血止痛、行气解郁等功效，主治经闭痛经、胸胁刺痛等<sup>[32]</sup>。中药炮制理论认为“醋炙入肝”，黄丝郁金醋炙后能增强疏肝理郁、调经止痛的作用。彭颖等<sup>[68]</sup>基于血清药物化学和网络药理学预测性研究黄丝郁金及其醋炙品治疗 PD 的物质基础及作用机制，“入血成分-靶点-通路”网络分析结果表明，黄丝郁金中原莪术烯醇、阿魏酸、对羟基苯甲酸异丁酯、莪术二醇等成分通过调控白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、PGE<sub>2</sub> 等靶点而影响卵巢类固醇和甾类激素生物合成，及 TNF、缺氧诱导因子-1

和 IL-17 信号通路来发挥对 PD 的治疗作用。另外, 黄丝郁金醋炙后血中移行成分原菝葜烯醇、对羟基苯甲酸丁酯和菝葜醇的质量分数增加, 主要通过  $\mu$ -阿片受体和雌激素受体 2 靶点, 调控雌激素信号通路, 这可能是黄丝郁金醋炙后治疗 PD 作用增强的机制之一。

当归是伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 具有补血活血、调经止痛之功效, 用于经闭痛经、风湿痹痛<sup>[32]</sup>。王瑞琼等<sup>[69]</sup>基于网络药理学技术预测当归中藁本内酯、 $\beta$ -红没药烯、 $\beta$ -金合欢烯、3-丁烯基苯酚、 $\beta$ -柏木烯、 $\beta$ -花柏烯等 10 个核心成分通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 、花生四烯酸 5-脂氧合酶、COX-1、COX-2、UDP 葡萄糖醛酸转移酶家族 2 成员 B4 (UDP glucuronosyltransferase family 2 member B4, UGT2B4)、UGT2B7 等 13 个关键靶点, 进而影响花生四烯酸代谢、类固醇激素生物合成、核因子- $\kappa$ B 信号通路等生物过程, 发挥对 PD 的治疗作用。

乌药汤出自金·李东垣的《兰室秘藏》, 由乌药、香附、当归、木香和甘草 5 味药组成, 用于治疗“妇人血海疼痛”, 临床治疗 PD 疗效显著<sup>[70]</sup>。袁胜男等<sup>[71]</sup>基于网络药理学研究了乌药汤治疗 PD 的作用机制, 乌药汤中金圣草(黄)素、蓟苦素、异黄酮素等 31 个活性成分通过调控雌激素受体  $\alpha$ 、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、基质金属蛋白酶 9、人类肉瘤病毒 Ras 基因等 23 个靶点, 影响内分泌抵抗、雌激素受体信号传导通路和催乳激素信号通路与 PD 相关的通路, 发挥对 PD 的治疗作用。

#### 4 整合代谢组学与网络药理学揭示中药治疗 PD 的机制

代谢组学可以揭示疾病引起的机体代谢紊乱及中药对紊乱的逆转作用, 但无法获得引起这种逆转的药物成分。而网络药理学通过“药物-靶点-疾病”网络的构建, 预测中药治疗疾病的物质基础及分子机制。网络药理学结合代谢组学的方法预测中药治疗 PD 分子机制的同时能识别中药核心药效成分。

当归芍药散是我国公认的治疗 PD 的经典方剂, 临床应用历史悠久<sup>[72]</sup>。以 PD 大鼠血中移行的当归芍药散成分为物质基础, 将其与代谢组学研究发现的生物标志物进行相关性分析, 获取与核心代谢途径密切相关的活性化合物。以这些活性化合物为基础, 进行网络药理学预测, 发现当归芍药散中泽泻醇 B、23-乙酸酯、绿原酸、莱维内酯 A、花青

素醇、洋川芎内酯 A、苍术内酯 II、新蛇床内酯等活性成分通过调控甾体激素的生物合成、花生四烯酸代谢、鞘脂代谢等通路来治疗 PD<sup>[73]</sup>。

温经活血汤具有温阳散寒、通络止痛的作用, 常用于痛经的治疗<sup>[74]</sup>。采用代谢组学和转录组学方法检测了差异基因和代谢物, 并利用网络药理学预测温经活血汤治疗 PD 的作用靶点和有效通路<sup>[75]</sup>。结果发现温经活血汤中槲皮素、3'-羟基-4'-O-甲基甘草定、新翼果苷和异鼠李素等活性成分通过调控 COX-2、一氧化氮合酶 2、雌激素受体、钠通道蛋白 5A 和生长停滞特异性蛋白 6 等靶点, 参与钙信号、cAMP 信号及雌激素信号等通路发挥对 PD 的治疗作用。

#### 5 结语

随着研究理论与技术的不断创新, 以中药整体调控、辨证论治为特色的网络药理学、代谢组学等技术体系成为研究热点, 其基于“整体性”的研究思路符合中医理论的整体观和系统论, 助力中药“多成分-多靶点-多途径”作用机制的揭示<sup>[76]</sup>。但网络药理学是一个由大数据驱动的虚拟筛选平台, 其反映的结果可能与药物对机体作用的真实情况的相关性较差<sup>[73]</sup>, 如未考虑化学成分的含量及“同质性”对其疗效造成的影响等。血清药物化学可以反映机体对药物吸收代谢及体内药物相互作用的影响, 有效避免了化学成分在体外盲目分离而导致的假阳性或假阴性现象<sup>[77]</sup>。血清药物化学与网络药理学结合, 前者提供相对准确的物质基础, 后者构建“成分-靶标-药物”相互作用的复杂生物网络预测药物治疗疾病的分子机制, 以提高结果的准确性<sup>[78-80]</sup>。

PD 发病机制复杂, 目前临床公认的是子宫内膜 PGs 的过度合成<sup>[81]</sup>, 其中主要来源于花生四烯酸代谢的 PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  和 PGE<sub>2</sub> 被用于临床诊断 PD 的指标<sup>[82]</sup>, 具有增加子宫肌张力和平滑肌收缩的作用<sup>[83]</sup>。在生理周期中, 黄体期结束时, 孕酮和雌激素水平的降低引发级联反应, 子宫内膜胶原酶、基质金属蛋白酶、炎症因子等升高, 导致子宫内膜组织的解体, 释放细胞膜磷脂; 在磷脂酶 A 的作用下, 细胞膜磷脂转化为花生四烯酸; 花生四烯酸在环氧酶的作用下生成前列腺素前体 PGH 和 PGG, 再在相应合成酶的作用下产生前列腺素 PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  和 PGE<sub>2</sub> 等, 从而诱导 PD 的产生<sup>[1,81]</sup> (图 1)。

通过代谢组学和网络药理学技术对众多中药治疗 PD 分子机制的研究, 发现中药通过多种途径治

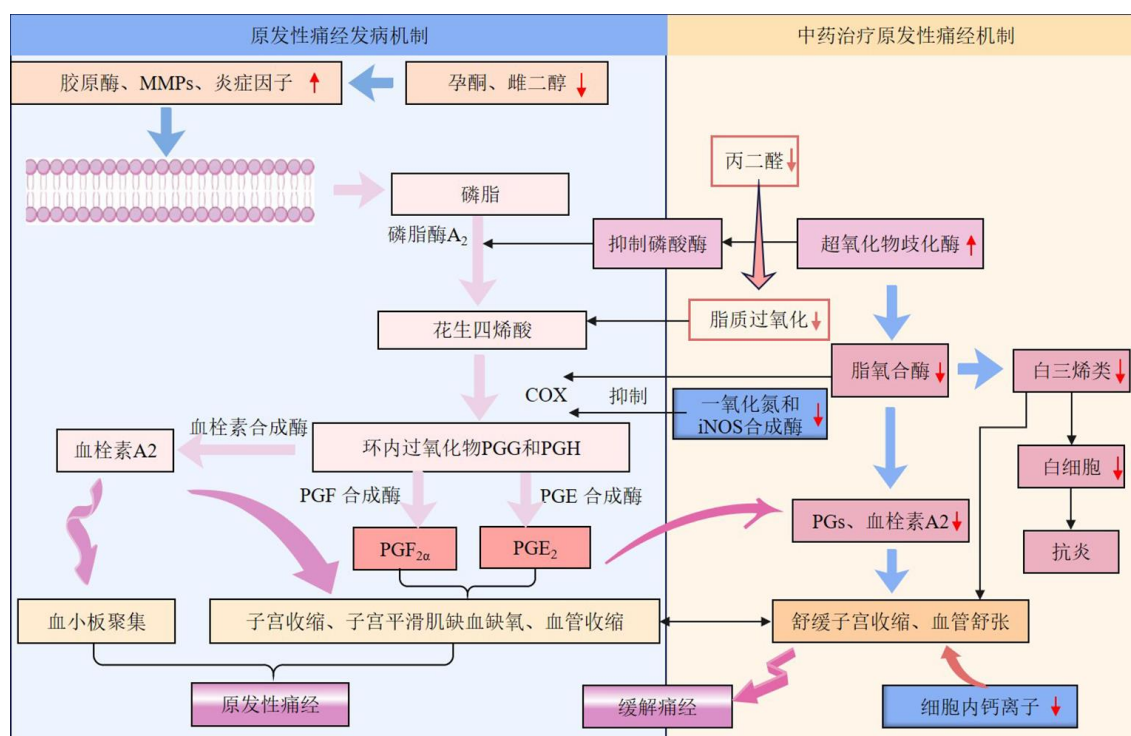


图 1 PD 的发病机制及中药治疗 PD 的机制

Fig. 1 Pathogenesis of PD and mechanism of TCM in treatment of PD

疗 PD, 包括降低前列腺素水平、抑制环氧化酶活性和钙离子通道、影响一氧化氮还原、降低丙二醛水平等。前列腺素水平紊乱引起的子宫活动异常是 PD 的主要病理生理机制<sup>[4]</sup>, 当  $\text{PGF}_{2\alpha}$  水平升高, 引起子宫收缩, 导致缺血性疼痛<sup>[83]</sup>, 中药可通过降低  $\text{PGF}_{2\alpha}$  水平缓解 PD。

## 6 中药治疗 PD 的局限性与展望

中药在治疗 PD 的机制研究中面临诸多挑战。中药成分复杂且多样, 使精确鉴定和分析其活性成分变得困难, 导致难以明确在治疗 PD 中起关键作用的成分。这种复杂性进一步制约了系统阐释中药治疗 PD 的具体作用机制。此外, 目前的研究多集中于实验室环境, 与临床实践存在一定脱节, 实验数据难以直接用于临床, 限制了中药对 PD 疗效的全面评估和验证。这些局限性使得中药治疗 PD 的机制研究尚不够完善, 影响了其临床应用和推广。

未来研究应更加专注于鉴定和优化中药中的关键活性成分。利用现代药理学和化学方法, 系统性地发现和筛选最有效的成分组合, 从而显著提升中药治疗 PD 的疗效。这不仅涉及到对单一成分作用机制的深入理解, 还需要研究这些成分在复合环境下的相互作用, 以实现最佳的治疗效果。深入研究中药治疗 PD 的具体机制, 利用先进的技术全面解

析中药的作用通路和靶点, 从而提高治疗的精准性和有效性。通过针对这些具体的局限性进行深入研究和改进, 中药在治疗 PD 方面将能够发挥更大的潜力和优势。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Iacovides S, Avidon I, Baker F C. What we know about primary dysmenorrhea today: A critical review [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(6): 762-778.
- [2] Burnett M, Lemyre M. No.345-primary dysmenorrhea consensus guideline [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(7): 585-595.
- [3] Dawood M Y. Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(2): 428-441.
- [4] Deligeoroglou E. Dysmenorrhea [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 900: 237-244.
- [5] Dawood M Y. Dysmenorrhoea and prostaglandins: Pharmacological and therapeutic considerations [J]. *Drugs*, 1981, 22(1): 42-56.
- [6] Kho K A, Shields J K. Diagnosis and management of primary dysmenorrhea [J]. *JAMA*, 2020, 323(3): 268-269.
- [7] Dawood M Y. Ibuprofen and dysmenorrhea [J]. *Am J Med*, 1984, 77(1A): 87-94.



- [8] Zhang Y, Su N, Liu W Y, *et al.* Metabolomics study of Guizhi Fuling Capsules in rats with cold coagulation dysmenorrhea [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 764904.
- [9] 董玉洁, 蒋沅岐, 刘毅, 等. 中医药治疗痛经的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(12): 3842-3851.
- [10] 刘嘉, 严宝飞, 孙占东, 等. 基于网络药理学的当归-红花治疗原发性痛经的作用机制 [J]. *生物加工过程*, 2022, 20(3): 325-334.
- [11] 刘妍, 刘颖, 董融. 痛经宁颗粒联合布洛芬治疗原发性痛经的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 186-189.
- [12] 李飞, 赵原, 蔺瑞, 等. 中药复方药效物质及作用机制研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(13): 1037-1044.
- [13] 王露露, 李冰, 王圳伊, 等. 基于“整体观”系统生物学技术在中药研究中的应用进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(19): 5053-5064.
- [14] 赵珊, 王鹏程, 冯健, 等. 代谢组学技术及其在中医药研究中的应用 [J]. *中草药*, 2015, 46(5): 756-765.
- [15] 任艳, 邓燕君, 马焱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战 [J]. *中草药*, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [16] 任冬玲, 徐砚通, 王伟玲, 等. 温经止痛方治疗原发性痛经药效学及作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(3): 85-91.
- [17] 李晓荣. 邓高丕教授治疗原发性痛经经验介绍 [J]. *新中医*, 2013, 45(6): 197-198.
- [18] 梁潇, 段彦苍, 宋亚静, 等. 基于文献研究与专家共识法原发性痛经中医证候研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(2): 73-78.
- [19] 董祖因, 吴晓燕. 辨证分型治疗痛经 60 例临床观察 [J]. *辽宁中医学院学报*, 2002, 4(4): 298-299.
- [20] 方玲, 朱新冰, 范同梅. 缩宫素与原发性痛经的相关性研究进展 [J]. *天津中医药*, 2011, 28(5): 435-437.
- [21] 伊帕尔古丽·亚森, 宋国宏. 原发性痛经的中西医治疗临床研究进展 [J]. *新疆中医药*, 2020, 38(2): 89-92.
- [22] Nagana Gowda G A, Zhang S C, Gu H W, *et al.* Metabolomics-based methods for early disease diagnostics [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8(5): 617-633.
- [23] Idle J R, Gonzalez F J. Metabolomics [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(5): 348-351.
- [24] 李震宇, 韩利文. 基于代谢组学技术的中医药现代研究 [J]. *药学报*, 2023, 58(7): 1723-1724.
- [25] 刘慧敏, 张悦, 王佳艺, 等. 代谢组学前沿技术进展及在中药现代研究中的应用 [J]. *中草药*, 2024, 55(3): 969-977.
- [26] 崔芙岩, 杨佳颖, 王志刚, 等. 代谢组学在中医药领域的应用与展望 [J]. *中草药*, 2022, 53(14): 4512-4526.
- [27] 王广基, 郝海平, 阿基业, 等. 代谢组学在中药方剂整体药效作用及机制研究中的应用与展望 [J]. *中国天然药物*, 2009, 7(2): 82-89.
- [28] 王志博, 蔡莹, 郭思凡, 等. 基于代谢组学方法的中药药效及物质基础的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(9): 2024-2029.
- [29] 宁艳梅, 任远, 吴国泰, 等. 基于代谢组学技术探讨鳖血柴胡“清肝退热”作用的“物质-效应”机制 [J]. *中草药*, 2022, 53(24): 7763-7773.
- [30] Cheng X X, Xu T F, Pi Z F, *et al.* A wide-targeted urinary and serum metabolomics strategy reveals the effective substance of the Wu-Tou Decoction [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(4): 727-735.
- [31] Cui Y, Wang R J, Zhang Y, *et al.* Investigation of the mechanism of incompatible herb pair Gansui-Gancao-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity and the attenuated effect of gansuibanxia decoction by UHPLC-FT-ICR-MS-based plasma metabolomic analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 173: 176-182.
- [32] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 310.
- [33] Ma B L, Yang S L, Tan T, *et al.* An integrated study of metabolomics and transcriptomics to reveal the anti-primary dysmenorrhea mechanism of *Akebiae Fructus* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113763.
- [34] 吴迪, 董磊. 中药炮制机制的现代研究进展 [J]. *河南中医*, 2023, 43(8): 1292-1296.
- [35] Chen Y L, Li N, Wang D, *et al.* Analysis of raw and processed *Cyperus Rhizoma* samples using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in rats with primary dysmenorrhea [J]. *J Vis Exp*, 2022, (190): e64691.
- [36] 夏乐敏. 国家基本药物之药品鉴宝: 妇科圣药益母草 [J]. *家庭医学*, 2010, (7): 24.
- [37] 周柳燕. 益母草颗粒治疗原发性痛经临床研究 [J]. *新中医*, 2022, 54(16): 129-132.
- [38] 武柳君, 陈艳, 林紫薇, 等. 益母草水煎液对原发性痛经大鼠的治疗作用及其代谢组学分析 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(22): 6093-6106.
- [39] 李蕙质, 周小玲, 杨玉杰, 等. 数据挖掘算法在中药方剂研究中的应用现状 [J]. *中国药房*, 2024, 35(1): 112-118.
- [40] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [41] Tao Y, Xu H Y, Wang S S, *et al.* Identification of the absorbed constituents after oral administration of Yuanhu Zhitong prescription extract and its pharmacokinetic study by rapid resolution liquid chromatography/quadrupole time-of-flight [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed*

- Life Sci*, 2013, 935: 1-9.
- [42] Zhang K, Su J, Huang Y T, *et al.* Untargeted metabolomics reveals the synergistic mechanisms of Yuanhu Zhitong Oral Liquid in the treatment of primary dysmenorrhea [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1165: 122523.
- [43] 张恺, 李嵩, 邓昊, 等. 元胡止痛口服液对缩宫素致小鼠离体子宫痉挛性收缩的影响 [J]. *中成药*, 2019, 41(12): 2893-2897.
- [44] Kingsley P J, Rouzer C A, Morgan A J, *et al.* Aspects of prostaglandin glycerol ester biology [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1161: 77-88.
- [45] Chung Y C, Chen H H, Yeh M L. Acupoint stimulation intervention for people with primary dysmenorrhea: Systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Complement Ther Med*, 2012, 20(5): 353-363.
- [46] Lang L, Meng Z R, Sun L, *et al.* Integrated metabonomic study of the effects of Guizhi Fuling capsule intervention on primary dysmenorrheal using RP-UPLC-MS complementary with HILIC-UPLC-MS technique [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(2): e4093.
- [47] Su S L, Duan J N, Wang P J, *et al.* Metabolomic study of biochemical changes in the plasma and urine of primary dysmenorrhea patients using UPLC-MS coupled with a pattern recognition approach [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(2): 852-865.
- [48] Fang L, Gu C Y, Liu X Y, *et al.* Metabolomics study on primary dysmenorrhea patients during the luteal regression stage based on ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1043-1050.
- [49] Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia: Clinical and genetic heterogeneity [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(7): 414-424.
- [50] Friedman E H. Neurobiology of functional bowel disorders in women with dysmenorrhea [J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90(5): 850-851.
- [51] Xiong Z L, Lang L, Gao X, *et al.* An integrative urinary metabolomic study of the therapeutic effect of Guizhi Fuling Capsule on primary dysmenorrheal rats based <sup>1</sup>H NMR and UPLC-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 164: 750-758.
- [52] Orimadegun B E, Awolude O A, Agbedana E O. Markers of lipid and protein peroxidation among Nigerian university students with dysmenorrhea [J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(2): 174-180.
- [53] Li M H, Haixia Y, Kang M C, *et al.* The arachidonic acid metabolism mechanism based on UPLC-MS/MS metabolomics in recurrent spontaneous abortion rats [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 652807.
- [54] Tokuyama S, Nakamoto K. Unsaturated fatty acids and pain [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(8): 1174-1178.
- [55] Huang X C, Su S L, Duan J A, *et al.* Effects and mechanisms of Shaofu-Zhuyu Decoction and its major bioactive component for Cold-Stagnation and Blood-Stasis primary dysmenorrhea rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 234-243.
- [56] Feng Y, Hu J N, Wang F X, *et al.* Quality evaluation of the classical prescription, Danggui Jianzhong Decoction, using ultra-high-performance liquid chromatography fingerprint, chemical pattern recognition, and network pharmacology [J]. *J Sep Sci*, 2022, 45(20): 3838-3851.
- [57] Wang Y, Yang L, Zhang X W, *et al.* Quality marker discovery of Danggui Jianzhong Decoction for treating primary dysmenorrhoea based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154724.
- [58] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [59] Wang L, Zhou G B, Liu P, *et al.* Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [60] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的研究应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [61] Xu Z G. Modernization: One step at a time [J]. *Nature*, 2011, 480(7378): S90-S92.
- [62] Zhang B, Wang X, Li S. An integrative platform of TCM network pharmacology and its application on a herbal formula, Qing-Luo-Yin [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 456747.
- [63] Li S, Zhang B, Zhang N B. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine [J]. *BMC Syst Biol*, 2011, 5(Suppl 1): S10.
- [64] Li S, Zhang B, Jiang D, *et al.* Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae [J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11(Suppl 11): S6.
- [65] 姚新生. 中国传统医药产业的现状及其发展愿景 [J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5115-5119.
- [66] 苑婕. 网络药理学在中医药现代化研究中的进展 [J]. *海南医学*, 2020, 31(20): 2688-2691.
- [67] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学: 中药复方作用机制研究新视角 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [68] 彭颖, 东宝花, 蒋云秀, 等. 黄丝郁金及其醋炙品治疗



- 原发性痛经的物质基础及作用机制预测研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(3): 649-659.
- [69] 王瑞琼, 敏 孙, 吴国泰, 等. 基于网络药理学-分子对接及实验研究探讨当归效应组分治疗原发性痛经的作用机制 [J]. 中国药理学与临床, 2023, 39(1): 49-55.
- [70] 闫梅, 李佳浚. “乌药汤配红花逍遥颗粒”治疗肝郁血瘀型月经不调的经验总结 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(39): 7875.
- [71] 袁胜男, 袁冲, 毛志海, 等. 基于网络药理学对乌药汤治疗原发性痛经作用机制的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(10): 1116-1121.
- [72] Xiong H, Li N, Zhao L, *et al.* Integrated serum pharmacochimistry, metabolomics, and network pharmacology to reveal the material basis and mechanism of Danggui Shaoyao San in the treatment of primary dysmenorrhea [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 942955.
- [73] 谢丽娜, 丁莉. 加味温经汤治疗寒凝血瘀型原发性痛经的疗效及对子宫动脉血流动力学的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(1): 116-118.
- [74] Fan W S, Wang D D, Yan L W, *et al.* Examining the mechanism of treatment for primary dysmenorrhea with Wenjing Huoxue Decoction based on transcriptomics, metabolomics, and network pharmacology [J]. *Curr Pharm Des*, 2024, 30(22): 1771-1785.
- [75] Gao L, Cao M, Li J Q, *et al.* Traditional Chinese medicine network pharmacology in cardiovascular precision medicine [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(26): 2925-2933.
- [76] Wang J Y, Wei L, Gao G H, *et al.* Comprehensive investigation of pharmacodynamic material basis of *Wikstroemia indica* (L.) C. A. Mey. by serum pharmacochimistry and bivariate correlation analysis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1179: 122770.
- [77] Huang S Q, Zhang Z Y, Li W Q, *et al.* Network pharmacology-based prediction and verification of the active ingredients and potential targets of Zuojinwan for treating colorectal cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2725-2740.
- [78] Nogales C, Mamdouh Z M, List M, *et al.* Network pharmacology: Curing causal mechanisms instead of treating symptoms [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(2): 136-150.
- [79] Liu Y T, Ju Y H, Qin X M. Studies on the compatibility mechanism and material basis of Danggui Buxue Decoction against anemia mice using metabonomics and network pharmacology [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(6): 767-777.
- [80] Sosorburam D, Wu Z G, Zhang S C, *et al.* Therapeutic effects of traditional Chinese herbal prescriptions for primary dysmenorrhea [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(1): 10-19.
- [81] Lumsden M A, Kelly R W, Baird D T. Primary dysmenorrhoea: The importance of both prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> alpha [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1983, 90(12): 1135-1140.
- [82] Gao L, Jia C H, Zhang H, *et al.* Wenjing Decoction (herbal medicine) for the treatment of primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296(4): 679-689.
- [83] Blesson C S, Sahlin L. Prostaglandin E and F receptors in the uterus [J]. *Receptors Clin Investig*. 2014, 1(4): 127-138.

[责任编辑 赵慧亮]