

整合数据挖掘、网络药理学、分子对接和分子动力学模拟探索延胡索用药规律与机制

苏 燃¹, 陈一镠¹, 易 楚¹, 朱寅宾¹, 冯 晴¹, 郭雅莉¹, 颜显欣^{1,2*}, 马 民^{1,2*}

1. 暨南大学中医学院, 广东 广州 510632

2. 暨南大学附属第一医院, 广东 广州 510000

摘 要: 目的 基于“病-药-量”分析中医古籍含延胡索复方用药规律, 为临床运用及研发提供依据。方法 从《中华医典》收集含延胡索复方, 通过频次统计、关联规则及聚类分析解析配伍规律与剂量特征。基中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 筛选延胡索活性成分及靶点, 联合 CTD、Drugbank 等数据库获取疾病靶标, 利用 Cytoscape 构建药效网络, 经 STRING 建立蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 通过 Metascape 进行基因本体论 (gene ontology, GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。通过 AutoDock Vina 进行分子对接验证结合特性, SwissADME 评估类药性, Pro-Tox 3.0 预测毒性等级, GROMACS 完成分子动力学模拟验证稳定性。结果 共收集 716 首复方, 主治 133 种病症。高频病症用药分析显示, 治疗“月经不调”时, 剂型多为丸剂, 延胡索用量多为 41.31 g, 核心药物配伍为当归、川芎、肉桂; 治疗“疝气”时, 剂型多为丸剂, 延胡索用量多为 37.3 g, 核心药物配伍为木香、八角茴香; 治疗“闭经”时, 剂型多为散剂, 延胡索用量多为 41.31 g, 核心药物配伍为丁香、当归。网络药理学鉴定延胡索活性成分与月经不调有 197 个交集靶点, PPI 拓扑分析识别出 10 个关键靶点。GO 分析显示靶点富集于蛋白质结合功能, KEGG 分析提示参与肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 通路等生物过程。分子对接与动力学模拟证实活性成分槲皮素、隐品碱、小檗碱、荷包牡丹碱与核心靶点 CASP3、BCL2、TNF、IL-6 具有高亲和力, 且类药性良好、毒性较低。结论 含延胡索复方主要用于月经不调类病症, 高频配伍药物为当归、川芎、肉桂等温通活血类中药。网络药理学及计算机模拟证实, 槲皮素、隐品碱、小檗碱等核心成分通过 BCL2、TNF、CASP3、IL-6 等靶点改善月经不调。

关键词: 延胡索; 数据挖掘; 网络药理学; 月经不调; 当归; 川芎; 肉桂; 槲皮素; 隐品碱; 小檗碱

中图分类号: Q811.4; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)14-5135-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.14.018

Integrating data mining, network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation to explore medication regularity and mechanism of *Corydalis yanhusuo*

SU Ran¹, CHEN Yiliu¹, YI Chu¹, ZHU Yinbin¹, FENG Qing¹, GUO Yali¹, YAN Xianxin^{1,2}, MA Min^{1,2}

1. School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To analyze the medication rules of traditional Chinese medicine formulas containing *Corydalis yanhusuo* in ancient Chinese medical literature based on “disease-medication-dosage” and provide a scientific basis for clinical application and further research and development. **Methods** The traditional Chinese medicine prescriptions containing *C. yanhusuo* was collected from *Zhonghua Yidian*. Prescribing patterns and dosage characteristics were elucidated through frequency statistics, association rule mining, and cluster analysis. Active constituents and targets of *C. yanhusuo* were identified via Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), with disease targets sourced from CTD and DrugBank databases. Pharmacodynamic networks were

收稿日期: 2025-03-17

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82074430); 广东省基础与应用研究基金项目 (2022A1515011674, 2024A1515012176, 2024A1515011722); 广州市科技计划项目 (2024B03J1262, 2024B03J1261); 广东省中医药局科研项目 (20241062); 中央高校基本科研业务费专项资金 (21623122); 广东省大学生创新创业训练计划项目 (S202410559127)

作者简介: 苏 燃, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治女性恶性肿瘤。E-mail: 18773662618@163.com

***通信作者:** 颜显欣, 副教授, 硕士生导师, 从事中医药防治女性恶性肿瘤的研究。E-mail: yanxianxin@jnu.edu.cn

马 民, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治女性恶性肿瘤的研究。E-mail: tmamin@jnu.edu.cn

constructed using Cytoscape, protein-protein interaction networks established via STRING, and functional enrichment analyses gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) performed in Metascape. Molecular docking with AutoDock Vina validated binding affinity, SwissADME evaluated drug-likeness, Pro-Tox 3.0 predicted toxicity grades, and GROMACS executed molecular dynamics simulations to confirm complex stability. **Results** A total of 716 *Corydalis*-containing formulas addressing 133 distinct disorders were analyzed. Analysis of high-frequency medication usage revealed that for menstrual disorders, the formulations were mainly pills with *C. yanhusuo* dosages mostly at 41.31 g, combined with core herbs Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), and Rougui (*Cinnamomi Cortex*). For hernia, formulations were primarily pills with *C. yanhusuo* dosages mostly at 37.3 g using core herbs Muxiang (*Aucklandiae Radix*) and Bajiao Huixiang (*Anisi Stellati Fructus*); For amenorrhea, formulations were mostly powders with *C. yanhusuo* dosages mostly at 41.31 g paired with core herbs Dingxiang (*Caryophylli Flos*) and Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*). Network pharmacology identified 197 bioactive compounds targeting menstrual disorders, with PPI topological analysis revealing 10 hub targets. GO enrichment demonstrated significant association with protein-binding functions, while KEGG pathway analysis implicated biological processes including tumor necrosis factor (TNF) signaling. Molecular docking and dynamics simulations confirmed high-affinity binding of active constituents quercetin, cryptopine, berberine, bicuculline to CASP3, BCL2, TNF, IL-6 targets, exhibiting favorable drug-likeness and low toxic potential. **Conclusion** Formulas containing *C. yanhusuo* is mainly used in the disorders related to menstrual disorders, and its high-frequency co-occurrence drug combinations are mainly warming and activating blood traditional Chinese medicines such as *Angelicae Sinensis Radix*, *Chuanxiong Rhizoma* and *Cinnamomi Cortex*. Network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation studies have confirmed that the core active ingredients of *C. yanhusuo*, such as quercetin, cryptopine and berberine, improve menstrual disorders through targets such as BCL2, TNF, CASP3 and IL-6.

Key words: *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang; data mining; network pharmacology; menstrual disorders; *Angelicae Sinensis Radix*; *Chuanxiong Rhizoma*; *Cinnamomi Cortex*; quercetin; cryptopine; berberine

延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 是罂粟科植物的干燥块茎，具有悠久的使用历史且临床效果良好^[1]。延胡索首载于《雷公炮灸论》：“心痛欲死，速觅延胡”。宋代《开宝本草》云：“味辛温无毒，主破血，产后诸病因血所者为。妇人月经不调，腹中结块，崩中淋露，产后血晕，暴血冲上，因损下血”，确立了延胡索在妇科的应用。《本草纲目》云：“活血利气，止痛，通小便”，总结了延胡索“活血行气止痛”的功效。《中国药典》记载的延胡索功效为行气、活血、止痛，常用于胸胁、脘腹疼痛，胸痹心痛，经闭痛经，产后瘀阻，跌扑肿痛。现代研究表明，延胡索提取物包含生物碱、有机酸、挥发油等，其中生物碱是延胡索中最重要的活性成分^[2]。延胡索生物碱包括脱氢紫堇碱、小檗碱、巴马汀等，这些生物碱具有丰富的药理作用^[3]，如镇痛、抗抑郁、抗血栓、改善心肌梗死和动脉粥样硬化以及抗肿瘤等^[4-10]。含延胡索的传统复方和中成药在临床中的应用十分广阔，元胡止痛片被广泛用于治疗神经性疼痛^[11]，金铃子散用于治疗各种心胸、腹部的疼痛^[12]，乳岩内消霜外用可治疗乳腺癌前病变^[13]。现阶段研究已系统解析延胡索的物质基础和镇痛、镇静、心血管保护等药理活性^[14]，但其机制研究多聚焦于单一通路初探及生化指标的单维度评估。针对延胡索治疗相关疾病

的配伍组方规律尚未系统阐释，且延胡索作为多靶点天然药物的深度临床转化仍有待进一步解析。《中华医典》共收录 1 156 部历代中医古籍，卷帙上万，被列为“九五”国家重点电子出版规划项目。本研究基于其构建含延胡索复方数据库，通过关联规则与聚类分析挖掘其主治疾病、配伍规律及剂量特征等信息^[15]。

阐明药物与靶蛋白相互作用可解析化合物作用机制并优化疗效，但实验手段难以全面筛选小分子-靶点互作，网络药理学可提供有效解决方案^[16]。传统中药多靶点调控特性与网络药理学整体性研究范式高度契合，该策略为解析中药“多成分-多靶点-多通路”互作网络提供理论框架^[17]。本研究采用网络药理学筛选延胡索活性成分并构建成分-靶点网络，经蛋白质互作（protein-protein interaction, PPI）拓扑分析揭示其对月经不调的关键靶标及信号通路网络，结合分子对接与分子动力学模拟验证核心成分与关键靶点的构效关系及结合稳定性，系统阐释延胡索活性成分对核心适应证的作用机制。研究设计和工作流程见图 1。

1 延胡索用药规律研究

1.1 数据来源及筛选

在《中华医典》（第 5 版）数据库（<http://www.tcmbook.cn>）中以“延胡索”为关键词，检索和收

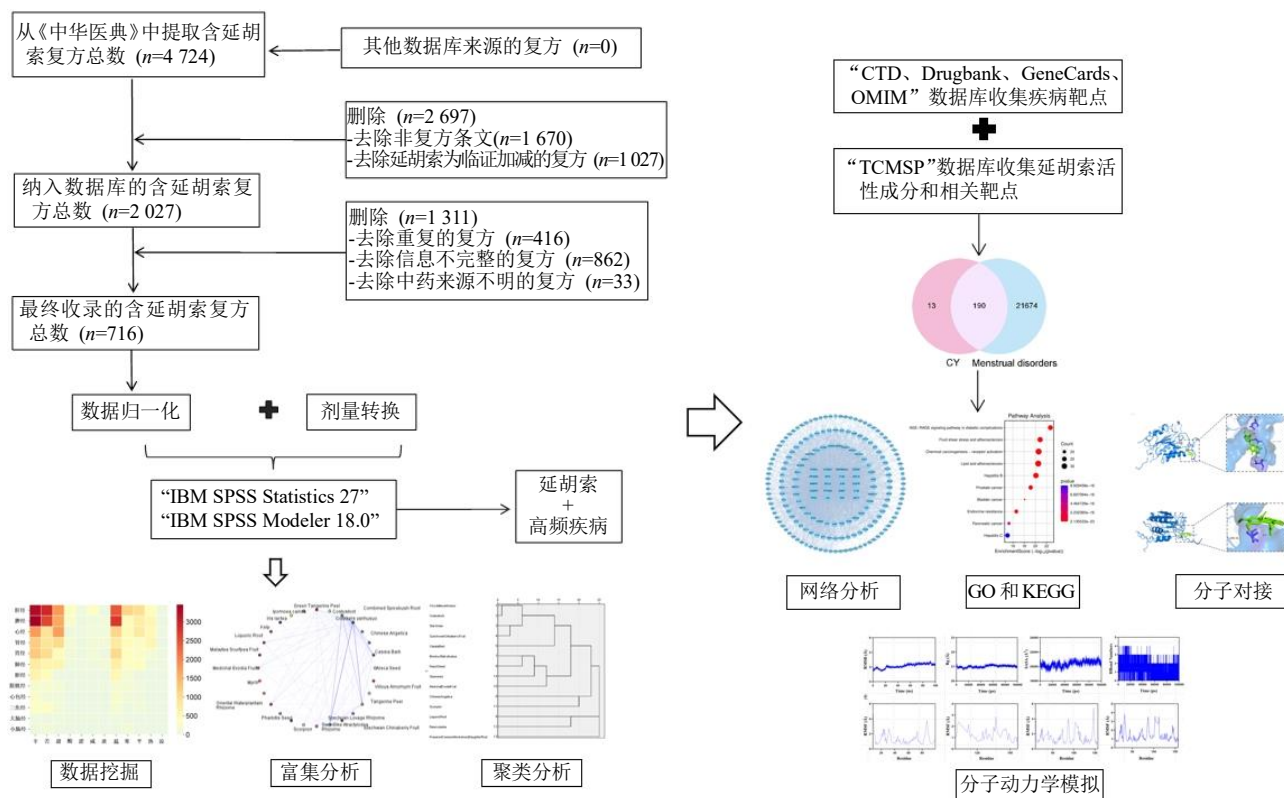


图 1 研究流程

Fig. 1 Research process

集含延胡索的复方。纳入标准：(1) 组方中含有延胡索；(2) 处方内容完整。排除标准：(1) 复方中含有《中华药典》、全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》及《中华本草》中均不收录的药物；(2) 组成相同的复方剔除古籍出处为后期者。从筛选出的复方中提取古籍名称、朝代、复方名称、治疗病症、药物组成、用量、剂型等数据，并建立数据库。所有数据均由 2 名操作员进行双重检查，以确保提取数据的准确性、一致性和完整性。

1.2 数据规范化

数据库中中药名称以《中国药典》2020 年版为标准^[18]，同时参考全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》^[19]和《中华本草》^[20]对相同中药的不同名称进行规范化处理，如“抚芎”统一规范为“川芎”，“橘皮”统一规范为“陈皮”等，但对于性味归经和功效差异较大的中药仍按照原名记载，如“生姜”与“干姜”。为使数据更加规范，去除对性味的修饰词，如“微寒”“微苦”统一规范为“寒”“苦”。相关病症名称以《中医临床诊疗术语》为标准^[21]，同时参考《中医病症分类与代码》进行规范化处理。

对于数据库中药物使用的剂量，参考《中国科学技术史：度量衡卷》^[22]、《历代中药度量衡演变考论》^[23]和中草药剂量转换^[24]等文献资料。唐代、汉代 1 两=13.8 g；晋代 1 两=21.7 g；宋代、元代 1 两=41.31 g；明代、清代 1 两=37.3 g；民国 1 两=31.25 g；中华人民共和国 1 两=50 g。

1.3 数据统计与分析

对已规范化处理的含延胡索复方数据库进行病症、药物使用频率、功效、性味归经、剂型及剂量等统计分析；运用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件的 Apriori 算法进行复杂网络分析，设置前项支持度阈值 ≥ 0.1 、置信度阈值 ≥ 0.8 、最大前项数为 3 等条件挖掘高频病症的组方配伍关系；运用 SPSS Statistics 27.0 软件对高频药物以杰卡德距离作为距离类型，以最长距离法作为聚类方法进行分析。结果以图、表形式展示。

2 网络药理学研究

2.1 活性成分和蛋白靶点筛选

通过中医系统药理学数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <http://www.tcmsp.ac.cn/>)

tcmsp.com/tcmstp) 检索延胡索的活性成分^[25], 在口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的条件下, 进一步筛选活性较高的化合物。TCMSP 数据库用于检索小分子对应的靶点, 并使用蛋白质数据库 UniProt (<http://www.uniprot.org/uploadlists/>) 转换为统一的基因名称^[26]。

2.2 相关靶点收集

从 CTD (<http://ctdbase.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>)、Genecards (<https://www.genecards.org/>) 和 Drugbank (<https://www.drugbank.ca/>) 4 个数据库获得疾病靶点^[27-28], 去除重复和假阳性靶点。使用 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 在线工具处理延胡索靶点和疾病相关靶点。Cytoscape v3.10.2 软件用于可视化, 包括 49 个活性成分和 197 个重叠靶点, 通过拓扑分析计算网络中节点的度 (degree) 值。

2.3 PPI 网络和核心靶点分析

为探究延胡索潜在的关键靶点及其之间的相互作用, 利用 STRING 网络平台 (<https://cn.string-db.org/>) 构建 PPI 网络^[29]。蛋白质类型设置为人源物种 (Homo sapiens), 置信度设置为中等 (0.400)。最后, 使用 Cytohubba 插件通过最大团中心性 (maximal clique centrality, MCC) 方法排序^[30], 从数据库输出的 PPI 蛋白互作网络中获取得分最高的 10 个目标靶点作为核心靶点。

2.4 基因本体论 (gene ontology, GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析

通过 GO 数据库 (<http://www.geneontology.org/>) 分析遗传信息中的细胞成分 (cellular components, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 和生物过程 (biological process, BP), 大致了解细胞中基因富集的生物学功能、通路和位置。KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>) 作为功能基因组学核心数据库, 通过多维度整合基因组学、化学信息学及系统生物学数据, 支持基因功能注释及通路富集分析。基于预处理后的核心靶点, 采用 Metascape (<https://metascape.org/>) 进行 GO、KEGG 分析, 系统解析其 CC、MF、BP 及信号通路的功能特征^[31]。最后将得出的数据导入生物信息学数据分析及可视化网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制气泡图。

2.5 分子对接和吸收、分布、代谢、排泄和毒性 (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity, ADMET) 分析

选取度值前 4 的延胡索活性成分, 分子三维结构 (*Mol2 格式) 从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库获得^[32]。得分最高的 4 个靶蛋白 3D 结构 (*PDB 格式) 从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载^[33]。通过 Pymol 软件去除活性成分的配体, 通过 AutoDock 软件脱水以及将目标蛋白氢化并转化为 *pdbqt 格式, 建立药物小分子旋转键并以 *pdbqt 格式保存。活性口袋的位置取决于原始配体的位置。网格盒大小为 $15 \times 15 \times 15$ 个点, 网格点之间的间距为 $1.0 \text{ \AA}$ ($1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$), 几乎覆盖了整个有利的蛋白质结合位点。最后使用 AutoDock Vina 软件进行分子对接, 以确定具有最高结合能的位点, 并使用 Pymol 软件对结果进行可视化。

采用 SwissADME 在线网站 (<http://www.swissadme.ch/>) 预测类似药物的特性, 将延胡索活性成分输入到网站中选择 ADMET 特性进行分析; 使用 Pro-Tox 3.0 (<https://tox.charite.de/>) 预测延胡索活性成分毒性。

2.6 分子动力学模拟

使用 Gromacs 2022 对复合物进行 100 ns 分子动力学模拟。蛋白质采用 CHARMM36 力场参数^[34], 配体拓扑结构由 GAFF2 力场参数构建。采用周期性边界条件, 将蛋白质-配体复合物放置在立方盒中。采用 TIP3P 水模型将水分子填充到盒子中, 形成周期边界为 1.2 nm 的水盒^[35]。使用粒子网格 Ewald (PME) 和 Verlet 算法分别处理静电相互作用。随后进行 100 000 步的等温等容系综平衡和等温等压系综平衡, 耦合常数为 0.1 ps , 持续时间为 100 ps 模拟。范德华和库仑相互作用均使用 1.0 nm 的截止值计算。最后, 在恒定温度 (310 K) 和恒压 (1 bar) 下利用 Gromacs 2022 进行了分子动力学模拟, 共计时长 100 ns 。

3 结果

3.1 含延胡索复方数据挖掘

3.1.1 含延胡索复方治疗疾病的分布情况 共收集 716 首含延胡索的复方, 主治病症共 133 种, 频次较高的有 13 种 (频次 ≥ 20), 其中前 5 种疾病分别是月经不调 (63 次, 7.28%)、疝气 (60 次, 6.94%)、闭经 (55 次, 6.36%)、腹痛 (45 次, 5.20%)、胃脘痛 (40 次, 4.62%), 累积频率为 30.4% , 见表 1。

3.1.2 高频用药分析 716 首含延胡索的复方中涵盖 389 味中药。其中高频药物（频次 ≥ 100 ）共 14 味，累积使用频次 3 077 次。在 14 味高频中药中，与延胡索配伍频率最高的中药是当归（450 次，6.12%），其次是肉桂（318 次，4.33%）、川芎（253 次，3.44%）、木香（197 次，2.68%）、甘草（168 次，2.29%），见表 2。

3.1.3 中药功效分类分析 716 首含延胡索复方功效分类总频次为 7 366 次，使用频次最多的 5 类分别是活血止痛药 1 260 次（17.11%）、理气药 775 次

（10.52%）、温里药 678 次（9.20%）、补血药 664 次（9.01%）、活血调经药 441 次（5.99%），累计使用频率 51.83%，见图 2-A。

3.1.4 中药性味归经分析 分析 389 味中药的性味归经。四气总频次为 7 367 次，分布前 3 的分别是温（3 852 次，52.3%）、寒（1 487 次，24.2%）、平（1 385 次，18.8%）；五味总频次为 12 593 次，分布前 3 的分别是辛（4 744 次，37.7%）、苦（4 112 次，32.7%）、甘（2 605 次，20.7%）；归经总频次为 20 148 次，分布前 5 的分别是肝经（4 965 次，24.64%）、脾经（4 452 次，22.10%）、心经（2 401 次，11.92%）、肾经（2 058 次，10.21%）、胃经（1 905 次，9.46%），见图 2-B。

3.2 高频病症的用药配伍规律分析

3.2.1 “月经不调”用药关联规则与聚类分析 采用 Apriori 算法，设置最低支持度 $\geq 10\%$ ，最小规则置信度 $\geq 80\%$ ，最大前项数为 3，提升度 ≥ 1.0 ，以提升支持度的方式对所得药物组合进行简化^[36]，网络图显示当支持度 $\geq 50\%$ 时，展现出核心药物组合“延胡索-当归-川芎-肉桂”，见图 3-A、B。选取“月经不调”病症药物使用频次 ≥ 15 的 15 味高频药物进行聚类分析，共聚成 4 类，见图 3-C，分别是 C1：温里补血活血类（延胡索、当归、川芎、肉桂、牡丹皮）；C2：理气补虚类（香附、陈皮、熟地黄、白术、人参、白芍、甘草）；C3：清热活血类（赤芍、莪术）；C4：行气止痛类（木香）。

3.2.2 “疝气”用药关联规则与聚类分析 采用 Apriori 算法，设置最低支持度 $\geq 10\%$ ，最小规则置信度 $\geq 80\%$ ，最大前项数为 3，提升度 ≥ 1.0 ，以提升支持度的方式对所得药物组合进行简化，网络图显示当支持度 $\geq 50\%$ 时，展现出核心药物组合“延胡索-木香-八角茴香”，见图 3-D、E。选取“疝气”病症药物使用频次 ≥ 10 的 14 味高频药物进行聚类分析，共聚成 4 类，见图 3-F，分别是 C1：理气活血温里类（延胡索、木香、八角茴香、川楝子、肉桂、青皮、桃仁、海藻、吴茱萸）；C2：补虚平肝息风类（当归、全蝎）；C3：补虚利水渗湿类（甘草、茯苓）；C4：散寒温阳类（附子）。

3.2.3 “闭经”用药关联规则与聚类分析 采用 Apriori 算法，设置最低支持度 $\geq 10\%$ ，最小规则置信度 $\geq 80\%$ ，最大前项数为 3，提升度 ≥ 1.0 ，以提升支持度的方式对所得药物组合进行简化，网络图显示当支持度 $\geq 60\%$ 时，展现出核心药物组合“延胡索-

表 1 含延胡索复方的主治病症分布 (频次 ≥ 20)

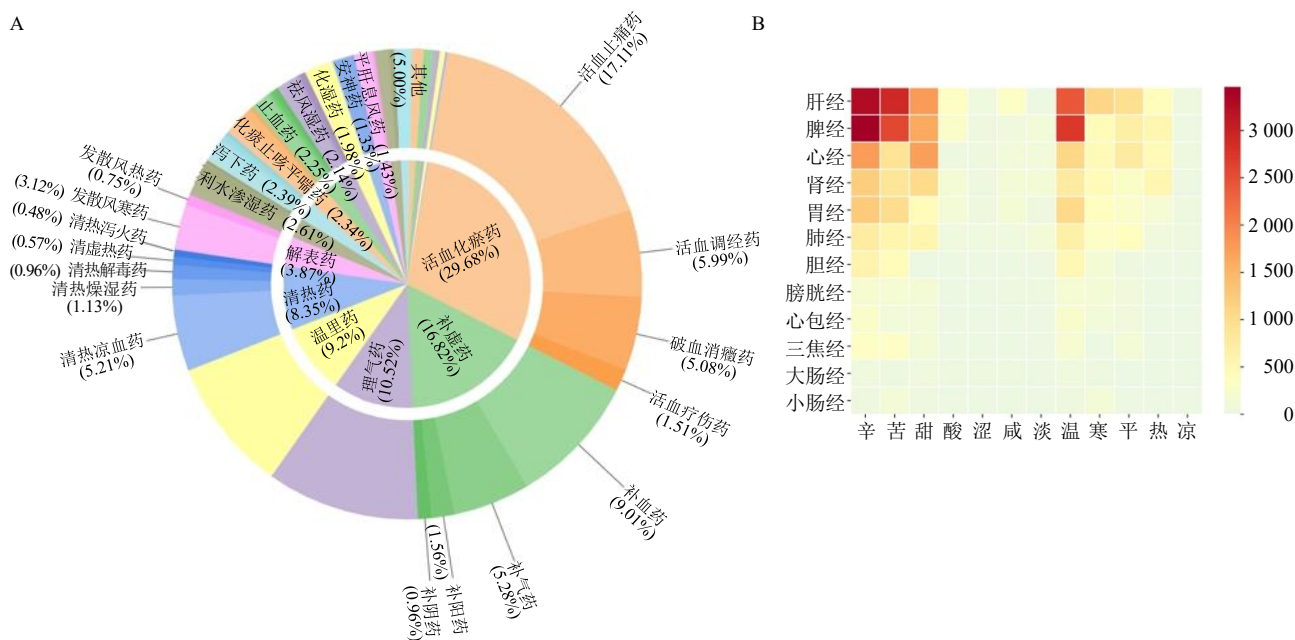
Table 1 Disease distribution of prescriptions containing *C. yanhusuo* (frequency ≥ 20)

序号	疾病名称	频次	频率/%
1	月经不调	63	7.28
2	疝气	60	6.94
3	闭经	55	6.36
4	腹痛	45	5.20
5	胃脘痛	40	4.62
6	积聚	35	4.05
7	癥瘕	32	3.70
8	心痛	29	3.35
9	痛经	28	3.24
10	虚劳	27	3.12
11	儿枕痛	26	3.01
12	腰痛	26	3.01
13	外伤疼痛	24	2.77

表 2 含延胡索复方的常用药物使用频次 (频次 ≥ 100)

Table 2 Usage frequency of common medicines in prescriptions containing *C. yanhusuo* (frequency ≥ 100)

序号	中药名称	频次	频率/%
1	延胡索	714	9.72
2	当归	450	6.12
3	肉桂	318	4.33
4	川芎	253	3.44
5	木香	197	2.68
6	甘草	168	2.29
7	牡丹皮	161	2.19
8	赤芍	143	1.95
9	没药	121	1.65
10	桃仁	117	1.59
11	莪术	114	1.55
12	香附	113	1.54
13	陈皮	108	1.47
14	熟地黄	100	1.36



A-含延胡索复方中药功效多层饼图; B-含延胡索复方中药性味归经热图。

A-multi-level pie chart of efficacy in prescriptions containing *Corydalis yanhusuo*; B-heatmap of properties, flavors and meridians in prescriptions containing *Corydalis yanhusuo*.

图2 含延胡索复方功效和性味归经数据挖掘

Fig. 2 Data mining of efficacy and nature, flavors, meridian tropism of prescriptions containing *C. yanhusuo*

丁香-当归”，见图 3-G、H。选取“闭经”病症药物使用频次 ≥ 10 的 16 味高频药物进行聚类分析，共聚成 3 类，见图 3-I，分别是 C1：补虚温里、理气活血清热类（延胡索、当归、肉桂、赤芍、川芎、牡丹皮、牛膝、桃仁、木香、莪术）；C2：理气活血补虚类（红花、甘草、香附）；C3：活血化瘀类（血竭、水蛭、没药）。

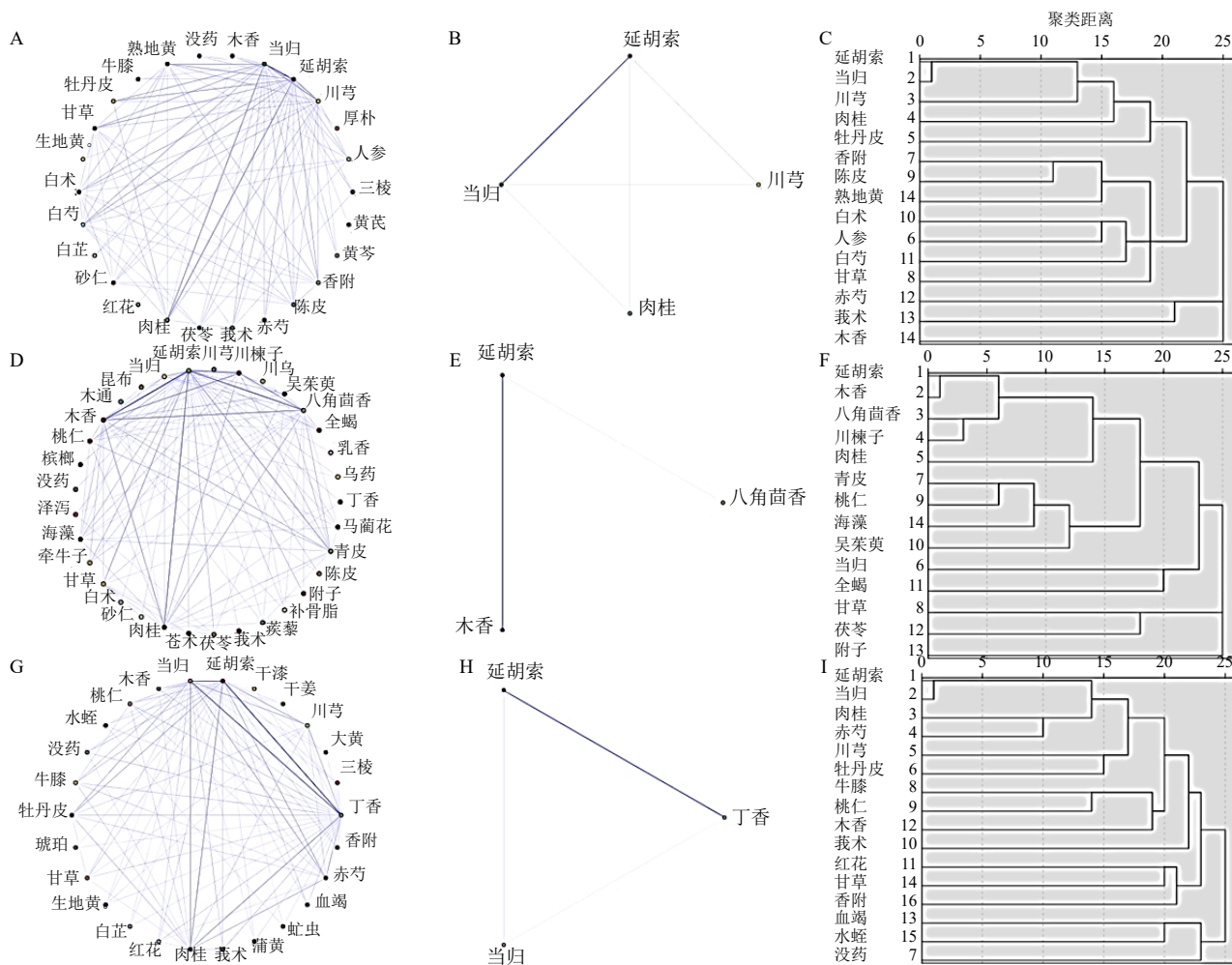
3.3 复方剂型和剂量分析

3.3.1 高频病症剂型分析 收集的 63 首治疗月经不调的复方中使用频次最多的 3 种剂型为丸剂 21 首（33.33%）、散剂 18 首（28.57%）、汤剂 17 首（26.98%）；收集的 60 首治疗疝气的复方中使用频次最多的 3 种剂型为丸剂 21 首（35%）、散剂 19 首（31.67%）、汤剂 15 首（25%）；收集的 55 首治疗闭经的复方中使用频次最多的 3 种剂型为散剂 26 首（47.27%）、丸剂 19 首（34.55%）、汤剂 10 首（18.18%）；收集的 45 首治疗腹痛的复方中使用频次最多的 3 种剂型为散剂 20 首（44.44%）、汤剂 14 首（31.11%）、丸剂 8 首（17.78%）；收集的 40 首治疗胃脘痛的复方中使用频次最多的 3 种剂型为散剂 24 首（60%）、丸剂 8 首（20%）、汤剂 7 首（17.5%）。

3.3.2 延胡索总体用量分析 将收集的 716 首中药复方中延胡索的剂量统一换算为现代剂量单位，利用 IBM SPSS Statistics 27 软件进行数据处理，按照

朝代进行分类，得出延胡索在不同朝代的用量数据，见表 3。数据显示各朝代延胡索的剂量最小值为 0.12 g，最大值为 826.2 g。根据四分位间距可知，延胡索总体的剂量为 0.19~826.2 g。根据历代延胡索剂量均值计算，平均剂量为 10.70~48.30 g，相差 37.6 g；根据众数可知延胡索常用剂量为 13.80~41.31 g。结果显示，宋代、明代使用延胡索用药频率较高，分别为 245 次和 295 次，其次为清代 144 次，而汉代和元代使用延胡索较少。各朝代使用延胡索剂量差距较大，最显著的是宋代和元代，最小值与最大值间相差分别为 826.08 g 和 825.37 g。综上，通过数据分析可以推断出延胡索的常用剂量在 31.3~41.73 g。

3.3.3 高频病症核心药物剂量分析 对 716 首复方的高频病症进行延胡索使用剂量排序，由于数据集中存在部分极端值，平均数易受异常值干扰而偏离数据集中趋势，故采用受极值影响较小的中位数或众数进行分析。5 种高频病症延胡索剂量分析显示，月经不调和闭经的常用剂量为 41.31 g，疝气的常用剂量为 37.3 g，腹痛的常用剂量为 20.66 g，胃脘痛的常用剂量为 18.65 g。此外，数据显示治疗月经不调所用延胡索剂量最大，其平均数、中位数、众数均高于其他病症，见表 4。



A-月经不调药物关联规则网络图; B-支持度 $\geq 50\%$ 时月经不调药物关联规则网络图; C-治疗月经不调的高频药物聚类分析; D-疝气药物关联规则网络图; E-支持度 $\geq 50\%$ 时疝气药物关联规则网络图; F-治疗疝气的高频药物聚类分析; G-闭经药物关联规则网络图; H-支持度 $\geq 60\%$ 时闭经药物关联规则网络图; I-治疗闭经的高频药物聚类分析。

A-network diagram of medicine association rules for menstrual disorders; B-network diagram of medicine association rules for menstrual disorders when support $\geq 50\%$; C-cluster analysis of high-frequency medicine for menstrual disorders; D-network diagram of medicine association rules for hernia; E-network diagram of medicine association rules for hernia when the support $\geq 50\%$; F-cluster analysis of high-frequency medicine for hernia; G-network diagram of medicine association rules for amenorrhea; H-network diagram of medicine association rules for amenorrhea when the support $\geq 60\%$; I-cluster analysis of high-frequency medicine for amenorrhea.

图3 高频疾病的关联规则和聚类分析

Fig. 3 Association rule and clustering analysis of high-frequency diseases

表3 历代含延胡索复方剂量的统计

Table 3 Statistics on dosage of prescriptions containing *C. yanhusuo* in past dynasties

时期	频次	均值/g	中位数/g	众数/g	四分位数/g	最小值~最大值/g
汉	16	10.70	10.35	13.80	2.07~13.80	0.69~27.60
宋	245	32.74	20.66	41.31	20.66~41.31	0.21~826.20
元	29	71.30	41.31	41.31	20.66~51.64	0.83~826.20
明	295	27.07	18.65	37.30	4.73~37.30	0.19~186.50
清	144	23.84	11.19	3.73	3.73~37.30	1.12~149.20
近现代	35	48.30	25.00	50.00	5.50~50.00	0.36~445.00
其他	3	4.52	2.17	—	0.55~2.17	0.55~10.85

表 4 高频病症中延胡索剂量统计

Table 4 Statistics on dosage of *C. yanhusuo* in prescriptions for high frequency syndrome

疾病	频次	均数/g	中位数/g	众数/g	四分位数/g	最小值~最大值/g
月经不调	70	46.62	37.30	41.31	9.06~41.31	0.41~826.20
疝气	67	22.08	18.65	37.30	3.73~37.30	0.21~123.93
闭经	58	28.33	29.84	41.31	6.63~41.31	1.24~74.60
腹痛	54	22.96	18.65	20.66	3.54~37.30	0.83~111.90
胃脘痛	47	33.79	18.65	18.65	5.60~37.30	1.24~445.00
全部	767	30.49	20.66	39.31	5.00~41.31	0.19~826.20

3.4 基于网络药理学的作用机制挖掘

3.4.1 延胡索治疗高频病症活性化合物和相关靶点的筛选 基于前期数据挖掘结果,含延胡索复方主治病症中月经不调频率最高,因此本研究后续将构建“成分-靶点-通路”网络,系统解析延胡索治疗月经不调的作用机制。首先,根据 OB、DL 在 TCMSP 数据库中筛选出 49 种延胡索活性成分和 203 个相关靶点。然后,从 CTD、OMIM、Genecards 和 Drugbank 4 个数据库中收集月经不调的相关靶点,去除重复项后共获得 21 864 个疾病靶点,见图 4-A。延胡索活性成分与月经不调共有 197 个交集靶点,见图 4-B。利用 Cytoscape 软件可视化延胡索治疗月经不调的 14 种活性成分和 197 个重叠靶点间的关系,见图 4-C。

3.4.2 PPI 网络 and 核心靶点的构建 为探索延胡索治疗月经不调的分子机制,将 197 个重叠靶点输入 STRING 数据库以构建 PPI 网络。目标网络有 193 个节点和 3 526 条边,平均节点度为 36.5。然后,将 TRING 平台中构建的 PPI 网络数据导入 Cytoscape 进行可视化,见图 4-D。最后,使用 Cytohubba 插件中的度数降序选择前 10 个核心靶点,包括半胱天冬酶-3 (Caspase-3, CASP3)、B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, BCL2)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL6) 等,见图 4-E。

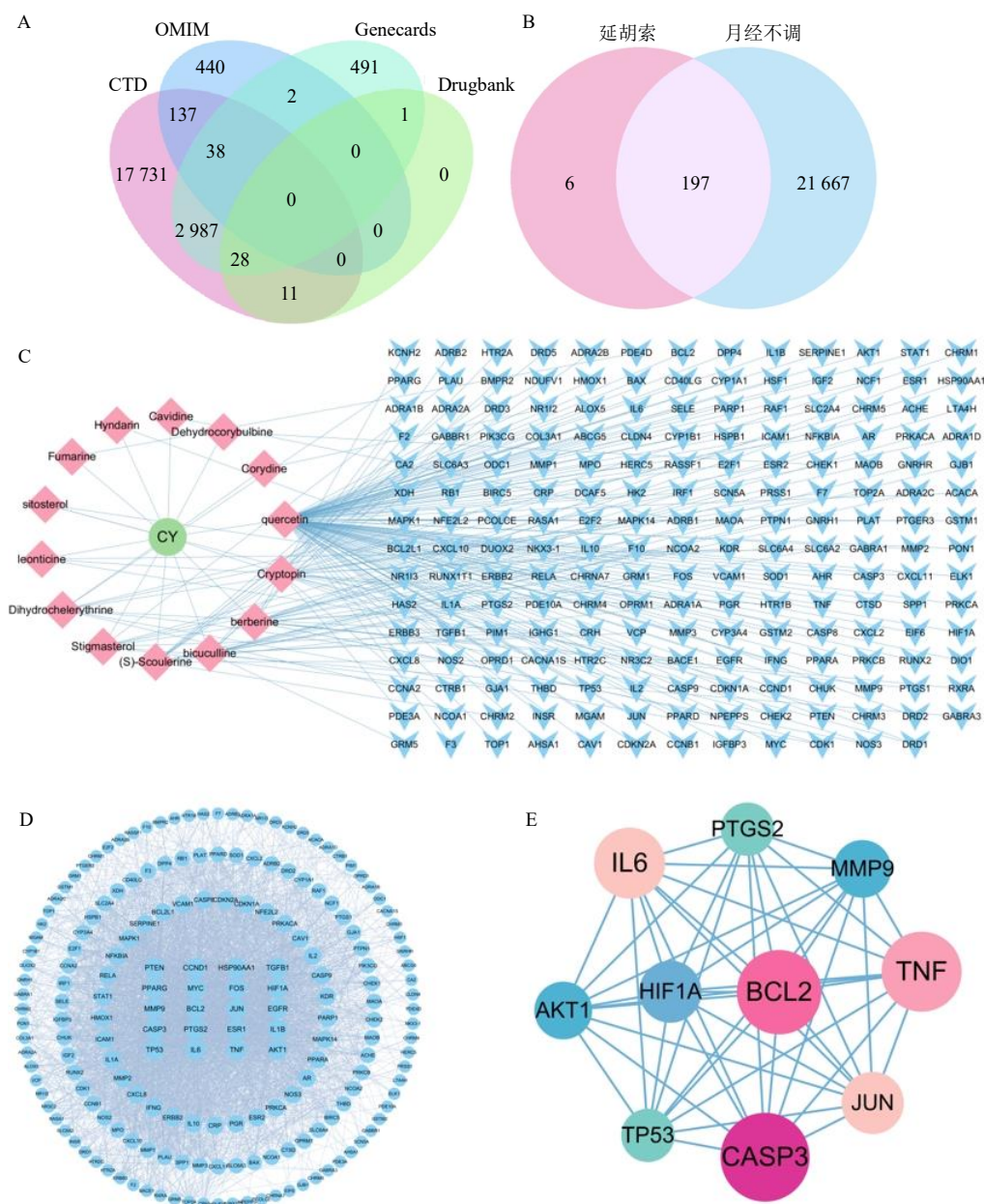
3.4.3 GO 和 KEGG 通路富集分析 利用 Metascape 数据库对 197 个交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析,利用生物信息学图谱网站进行可视化。如图 5-A~C 所示,GO 富集分析中仅展示 BP、CC 和 MF 排名前 10 的条目。在 BP 中,药物应答、脂多糖应答、活性氧代谢过程和细菌来源分子应答等的富集程度最高;CC 主要富集于膜筏、膜微区、质膜筏和突触后膜等;MF 主要富集于 G 蛋白偶联胺受体活性、突触后神经递质受体活性、神

经递质受体活性和儿茶酚胺结合能力等。KEGG 通路分析展示排名前 10 的通路,包括晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products, AGE-RAGE)、血流剪切应力与动脉粥样硬化、化学致癌-受体激活和血脂与动脉粥样硬化等通路,见图 5-D。

3.4.4 分子对接验证和 ADMET 分析 结合上述核心靶点和 Cytoscape 可视化结果,计算延胡索的活性成分槲皮素 (quercetin)、隐品碱 (cryptopin)、小檗碱 (berberine)、荷包牡丹碱 (bicuculline) 与月经不调相关核心靶点 CASP3、BCL2、TNF、IL-6 之间的结合能,均小于 -5 kcal/mol,见表 5。当药物分子配体与靶点结合形成稳定构象时,能量越低,结构越稳定^[37]。将对接结果导入 Pymol 软件进行可视化,分子对接图如图 6 所示。

ADMET 性质评估是天然药物研发流程中不可或缺的核心评估模块^[38]。使用 SwissADME 数据库进行 ADMET 分析,结果表明延胡索的关键活性成分具有良好的药动学特性^[39]。如表 6 所示,4 种延胡索活性分在各种预测模型中的药动学特性均未显示出副作用,包括胃肠道吸收、血脑屏障渗透、P-糖蛋白底物、人体口服吸收。此外,4 种活性成分在各种毒性预测模型中均表现出良好的生物相容性,均未表现出反向突变、肝毒性等毒性行为。但在致癌性和致突变性预测中槲皮素、隐品碱、小檗碱显示“活性”,隐品碱和小檗碱的细胞毒性显示“活性”。选取常见黄酮类化合物山柰酚、芦丁,常见异喹啉类生物碱黄连碱、血根碱、木兰碱进行 ADMET 预测以进行同类化合物对比,见表 7。

3.4.5 分子动力学模拟 基于分子对接筛选出小檗碱-TNF 结合能最优复合物进行分子动力学模拟。均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD) 作为蛋白质和配体复合物构象稳定性的核心评价参



A-月经不规律靶点的韦恩图；B-延胡索和月经不规律交集靶点的韦恩图；C-延胡索-活性成分-疾病靶点相互作用网络（红色代表活性成分，蓝色代表疾病靶点）；D-共同靶基基因的 PPI 网络（从内到外表示蛋白质之间的结合程度从强到弱，线条代表 PPI）；E-通过 Cytohubba 筛选出的核心靶点。

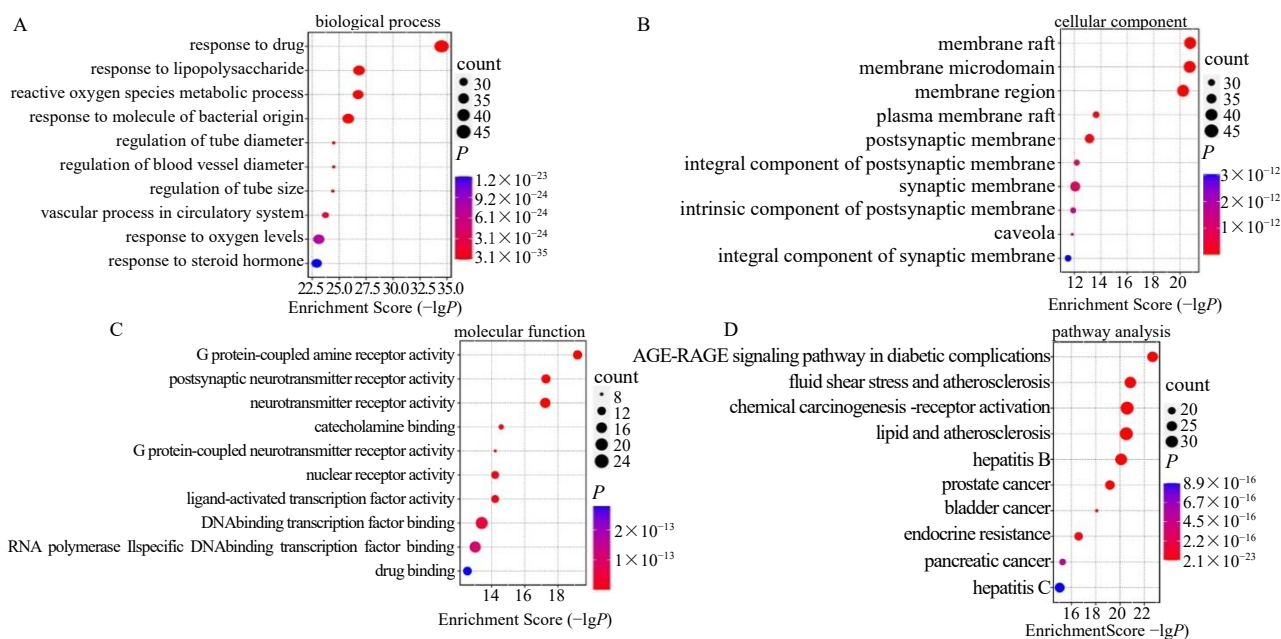
A-Venn diagram of menstrual disorder targets across databases; B-Venn diagram of intersection targets of *C. yanhusuo* and menstrual disorders; C-PPI network of *C. yanhusuo*-active ingredients-disease targets (red and blue color denote the component and disease target, respectively); D-PPI network of common target genes (from inside to outside of circle indicate degree of binding between proteins and lines represent PPI); E-core targets selected by Cytohubba.

图 4 延胡索治疗月经不调的核心靶点筛选

Fig. 4 Screening of core targets of *C. yanhusuo* in treatment of menstrual disorders

数，以及衡量原子位置与起始位置偏差程度的指标，偏差越小其构象稳定性越好。利用 RMSD 对仿真系统的平衡性进行评估。如图 7-A 所示，复合物体系在 20 ns 后达到平衡，最终在 2.4 上下波动。因此，小分子与靶蛋白结合时表现出较高稳定性。

进一步分析发现，复合物体系的回转半径值(radius of gyration, Rg)与溶剂可及表面积(solvent accessible surface area, SASA)在运动过程中呈现轻微波动。说明小分子和靶蛋白复合物在运动过程中发生了构象变化，见图 7-B、C。氢键在配体与



A-GO 分析中富集程度排名前 10 的生物过程; B-GO 分析中富集程度排名前 10 的细胞成分; C-GO 分析中富集程度排名前 10 的分子功能; D-KEGG 分析中富集程度排名前 10 的信号通路。

A-top 10 biological processes by enrichment degree in GO analysis; B-top 10 cellular components by enrichment degree in GO analysis; C-top 10 molecular functions by enrichment degree in GO analysis; D-top 10 signaling pathways by enrichment degree in KEGG analysis.

图 5 GO 和 KEGG 富集分析
Fig. 5 Enrichment analyses of GO and KEGG

表 5 延胡索活性成分和核心靶标的结合能
Table 5 Binding energies of active components in C.
yanhusuo and core targets

靶点	靶点 PDB ID	活性成分	结合能/($\text{kal} \cdot \text{mol}^{-1}$)
CASP3	6bfj	槲皮素	-6.20
		隐品碱	-7.32
		小檗碱	-6.99
		荷包牡丹碱	-7.80
BCL2	6vo4	槲皮素	-7.22
		隐品碱	-6.64
		小檗碱	-7.18
		荷包牡丹碱	-7.60
TNF	6x82	槲皮素	-6.14
		隐品碱	-7.77
		小檗碱	-8.00
		荷包牡丹碱	-7.80
IL-6	4zs7	槲皮素	-6.27
		隐品碱	-6.20
		小檗碱	-6.10
		荷包牡丹碱	-6.90

蛋白的结合中起着重要的作用。动力学过程中的小分子与靶蛋白之间的氢键数量如图 7-D 所示, 复合物体系之间的氢键数量从 0~4, 在大多数情况

下, 复合物大约有 3 个氢键, 这表明复合物具有良好的氢键相互作用。均方根涨落 (root mean square fluctuation, RMSF) 可以表示蛋白质中氨基酸残基的柔性大小。如图 7-E~H 所示, 复合物体系 RMSF 值相对较低 (大多在 3 Å 以下), 因此其灵活性较低, 稳定性较高。

综上所述, 复合物体系结合稳定, 且复合物具有良好的氢键作用。因此, 小分子与靶蛋白结合作用良好。

4 讨论

4.1 数据挖掘揭示延胡索用药规律及价值

数据挖掘作为医学研究的前沿领域, 在风险评估、疾病预测及协助临床诊断与用药决策等方面展现出独特优势^[40]。基于数据挖掘的传统复方配伍规律解析能够系统总结古今中医诊疗规律, 为临床组方优化提供理论指导。本研究结果表明, 延胡索具有广泛的临床适应证, 如月经不调、闭经、痛经等月经疾病, 腹痛、胃痛等脾胃疾病, 癥瘕、积聚、虚劳等气血津液疾病等, 其中频率最高的是月经相关疾病。在药物配伍上, 延胡索常与理气药、温里药、补血药、活血药等药配伍更有利于发挥其活血、行气、止痛的作用。含延胡索复方的中药药性多为

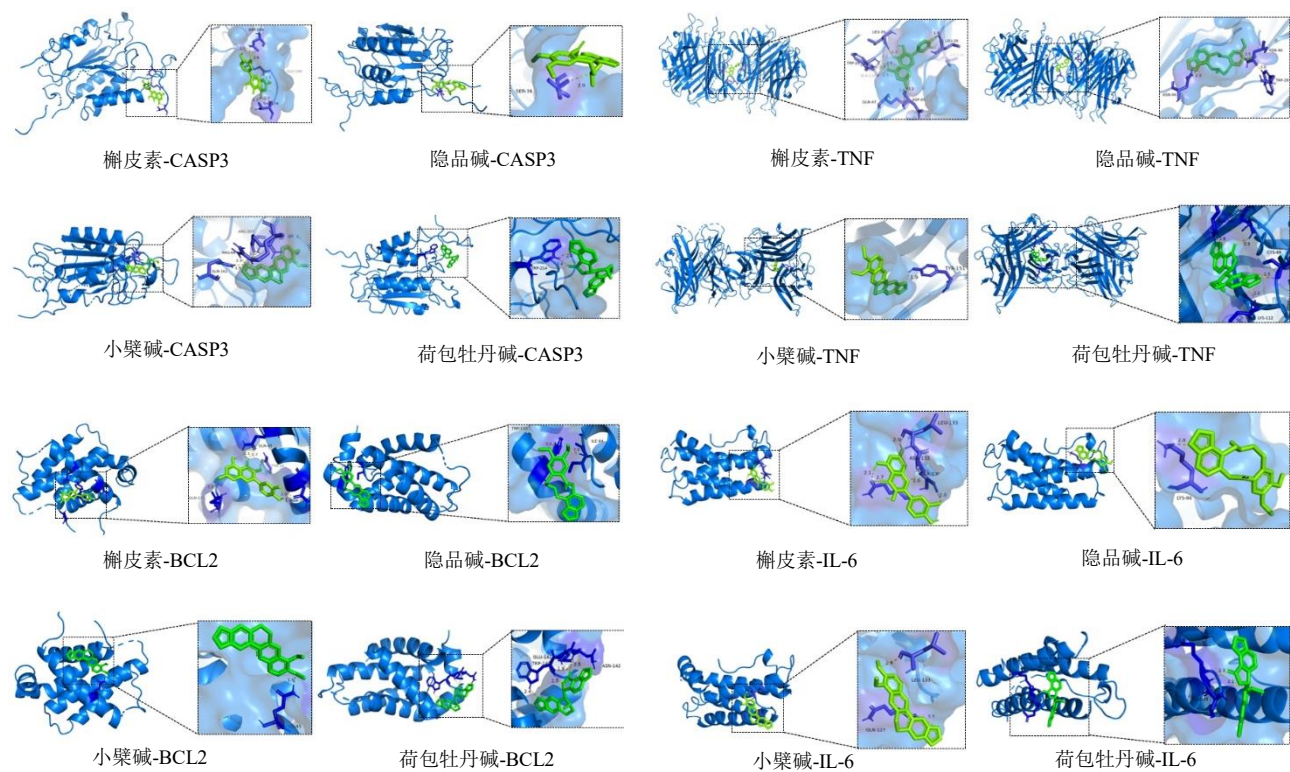


图 6 延胡索代表活性成分与月经不调核心靶点的分子对接图
 Fig. 6 Molecular docking diagrams of representative active compounds in *C. yanhusuo* with core targets of menstrual disorders

表 6 延胡索代表性活性成分的 ADMET 分析
 Table 6 ADMET analysis of representative active compounds in *C. yanhusuo*

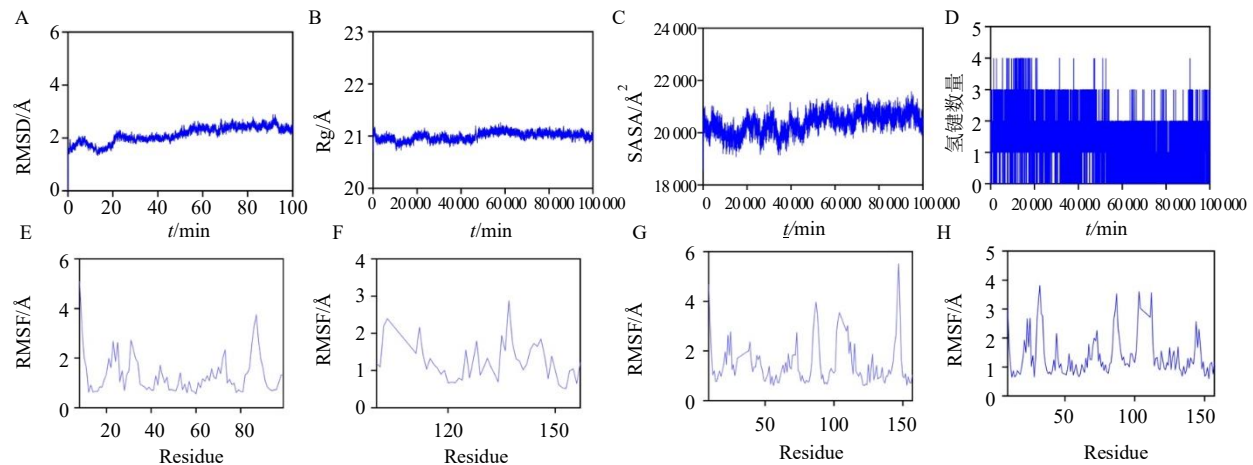
活性成分	槲皮素	隐品碱	小檗碱	荷包牡丹碱
胃肠道吸收	high	high	high	high
血脑屏障通透性	no	no	no	yes
P 糖蛋白底物	no	no	no	no
CYP1A2 抑制剂	yes	yes	yes	yes
CYP2C19 抑制剂	no	no	no	yes
CYP2C9 抑制剂	no	no	no	yes
CYP2D6 抑制剂	yes	yes	yes	yes
CYP3A4 抑制剂	yes	yes	yes	yes
LD50 预测值/(mg·kg ⁻¹)	159	940	200	1 000
回复突变 Ames 检测	non-toxic	non-toxic	non-toxic	non-toxic
肝毒性	inactive	inactive	inactive	inactive
致癌性	active (0.68)	active (0.58)	active (0.56)	inactive
致突变性	active (0.51)	active (0.54)	active (0.62)	inactive
细胞毒性	inactive	active (0.51)	active (0.96)	inactive

括号中的数字代表预测置信度的概率值 (0~1), 若大于 0.5 小于 0.7 则模型预测微弱提示该分子具有此毒性的风险, 大于 0.7 为高风险预警; 表 7 同。
 Numbers in parentheses represent probability values of prediction confidence (0—1), if value is greater than 0.5 and less than 0.7, model's prediction weakly indicates that molecule has a risk of this toxicity, If value is greater than 0.7, it is a high-risk warning; same as table 7.

温、寒、平, 药味以辛、苦、甘为主, 药物的归经则是以肝经、脾经、心经、肾经为主。根据复方频次统计, 将出现频率最高的病症定为高频疾病, 包
 括月经不调、疝气、闭经。治疗月经不调时, 核心药物组合为“延胡索-当归-川芎-肉桂”, 延胡索常用剂量为 41.31 g, 常用剂型为丸剂。《诸病源候论》

表 7 同类化合物的 ADMET 分析
Table 7 ADMET analysis of homologous compounds

活性成分	山柰酚	芦丁	黄连碱	血根碱	木兰碱
胃肠道吸收	high	low	high	high	high
血脑屏障通透性	no	no	yes	yes	yes
P 糖蛋白底物	no	yes	yes	yes	yes
CYP1A2 抑制剂	yes	no	yes	yes	yes
CYP2C19 抑制剂	no	no	no	yes	no
CYP2C9 抑制剂	no	no	no	no	no
CYP2D6 抑制剂	yes	no	no	no	no
CYP3A4 抑制剂	yes	no	yes	no	yes
LD50 预测值/(mg·kg ⁻¹)	3 919	5 000	200	778	401
回复突变 Ames 检测	non-toxic	non-toxic	non-toxic	non-toxic	non-toxic
肝毒性	inactive	inactive	inactive	inactive	inactive
致癌性	inactive	inactive	active (0.55)	active (0.54)	inactive
致突变性	inactive	inactive	active (0.55)	active (0.66)	inactive
细胞毒性	inactive	inactive	active (0.55)	inactive	inactive



A-小檗碱和 TNF 的 RMSD 值; B-小檗碱和 TNF 的 Rg 值; C-小檗碱和 TNF 的 SASA 值; D-小檗碱和 TNF 的 HBond 值; E~H-小檗碱和 TNF 复合物的氨基酸骨架原子的 RMSF 值。
A-RMSD of berberine-TNF complex; B-Rg of berberine-TNF complex; C-SASA of berberine-TNF complex; D-HBond numbers of berberine-TNF complex; E-H-RMSF values of amino acid backbone atoms in the berberine-TNF complex.

图 7 小檗碱和 TNF 的分子动力学模拟

Fig. 7 Molecular dynamics simulation of berberine and TNF

云:“经水不调者,由血气不行……损伤冲任,故月水或多或少”,月经不调由机体气血失调,冲任二脉失常所致。中医论治月经不调多从肝、脾、肾 3 脏入手,调理气血与冲任^[41]。川芎归肝经,辛散温通行滞,素有“血中气药”之称。当归功擅养血补血,又称“妇科圣药”。当归-川芎药对的应用最早可追溯至东汉《金匱要略》温经汤,主治冲任虚寒、月经不调^[42]。延胡索归肝、脾经,擅疏调气血,为活血行气之要药,协同当归-川芎经典药对,佐以肉桂

温补肾阳,融“补肾填精以培其本,疏肝解郁以畅气机,健脾益气以资化源”三法于一方,以调和冲任、调经应期。治疗“疝气”时,核心药物组合为“延胡索-木香-八角茴香”,延胡索常用剂量为 37.3 g,常用剂型为丸剂。《黄帝内经》论述疝病病机为气乱内结,寒邪凝滞^[43]。延胡索入肝、脾经长于行气止痛,木香归三焦经善理气宽中,配伍八角茴香温肾散寒,三药均属辛温,共奏理气散寒止痛之功。临床实践表明,该药物组合治疗寒凝肝脉型疝病疗

效显著^[44-45]。治疗闭经时，核心药物组合为“延胡索-丁香-当归”，延胡索常用剂量为 41.31 g，常用剂型为散剂。中医学认为闭经病机无非虚与实，虚证以肝血亏虚、肾精不足为主，实证责之气滞、血瘀、痰凝^[46]。然闭经以虚者为多，临床治疗以补虚为要，同时兼顾补中有通^[47]。丁香辛温入脾、肾经，擅功温中散寒、补益肾阳，当归甘温，归肝、脾经，擅养血调经，二者合用有补养培本之效，配伍延胡索行气活血，既补虚损又通脉络，补中寓通，使冲任通盛，经水乃下。

4.2 延胡索古今临床剂量差异的合理性探析

延胡索临床剂量存在显著古今差异，《中国药典》2020 年版建议临床延胡索的使用剂量为 3~10 g，而古代医家使用延胡索的剂量为 0.19~826.2 g，常用剂量为 31.7~41.31 g。在治疗月经不调时，延胡索的用量最高，达到了 41.31 g，远超药典建议使用剂量。然而，中药临床剂量规范化标准与真实诊疗用药之间存在差异^[48]。一项关于临床用药的调查显示，延胡索的最高用量可达 50 g，其临床剂量阈值与药典推荐剂量的符合率仅 7.83%^[49]。中医药疗效受限多因使用剂量偏低，因此，系统梳理古籍中遣方用药经验，破解传统剂量框架的临床适配局限，或将成为提升疗效的关键路径。

4.3 网络药理学探究延胡索调控月经不调的多靶点机制

数据挖掘表明延胡索在月经相关疾病的治疗中具有潜在优势，基于此，本研究进一步采用网络药理学的方法系统阐释其多靶点调控机制。基于网络拓扑分析，筛选获得延胡索的活性成分槲皮素、隐品碱及小檗碱等，其通过调节 CASP3、BCL2、TNF 和 IL6 等关键靶点参与月经不调的疾病进程调控。GO 富集分析表明延胡索治疗月经不调的相关通路药物反应、脂多糖反应、活性氧代谢密切相关。KEGG 通路分析表明糖尿病并发症中的 AGE-RAGE、肿瘤、脂质和动脉粥样硬化信号通路富集程度最高。月经不调作为妇科常见病症，临床表现主要包括经期紊乱、经期延长及经量异常等特征^[50]。月经由神经内分泌系统调控，其本质是通过周期性激素浓度变化调控子宫内膜容受性，各种生殖系统疾病^[51-52]、内分泌疾病^[53-54]等引起的激素失调和子宫内膜功能改变能够直接影响月经的发生^[55-56]。槲皮素作为一种黄酮类化合物，其抗炎、抗氧化的特性能够显著改善卵巢激素分泌失

衡、修复子宫内膜容受性以及调节月经周期相关炎症微环境^[57]。实验证明槲皮素通过抑制脂质过氧化物生成并调控 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) /Bcl-2 表达比例，显著降低 CASP3 活性，进而抑制氧化应激介导的细胞凋亡，改善大鼠子宫及卵巢损伤^[58]。此外，槲皮素能够抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达并调节雌激素水平，提高子宫内膜细胞活力，改善多囊卵巢综合征^[59-60]。并且槲皮素通过多靶点调控 TNF- α 介导的炎症反应、雌孕激素动态平衡及氧化应激-凋亡交互通路，显著抑制子宫内膜异位症病理进程^[61]。研究表明，小檗碱可改善多囊卵巢综合征引起的月经不调^[62-63]，通过降低 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放，提高 Bcl-2/bax 表达比例，抑制 CASP3 活性来实现，其机制涉及炎症反应与细胞凋亡通路的协同调控^[64-65]。

4.4 延胡索活性成分与疾病靶点的结合机制验证和 ADMET 特性评价

分子对接分析揭示延胡索活性成分与月经不调相关靶点存在显著结合活性，分子动力学模拟进一步证实小檗碱在 TNF 结合位点具有稳定动态结合特性。此外，关键活性成分的 ADME 分析表现出肠道吸收、OB、P-糖蛋白底物和血脑屏障渗透等较好的特性。细胞毒性模型预测分析中表现出较高的半数抑制浓度 ($LD_{50} > 150 \text{ mg/kg}$)^[66]，表明延胡索活性成分毒性较小。槲皮素与山柰酚、芦丁同属黄酮类化合物，其 OB 低于山柰酚，高于芦丁。药动学分析表明，槲皮素与山柰酚代谢模式具有高度同源性，而芦丁需经肠道菌群水解为槲皮素后发挥药效，生物毒性远低于槲皮素^[67-68]。小檗碱与黄连碱属于季铵盐类生物碱，现代研究表明二者具有相似的药动学特征，其较低的 OB 可能是由于溶解度较差、肝脏代谢等原因所致^[69]。ADMET 预测显示隐品碱呈现高胃肠吸收特性及潜在细胞毒性。作为同类苯并菲啶型生物碱，血根碱因水溶性较差导致 OB 受限，且经肠道代谢转化为无毒二氢血根碱后呈现低毒性特征^[70]。荷包牡丹碱具备显著胃肠吸收特性及血脑屏障通透性，同时呈现较低生物毒性。作为同属阿朴啡型生物碱的木兰碱，其体内代谢研究证实，大鼠经酸枣汤给药后可在血浆及尿液样本中检测到木兰碱原型成分及代谢产物，证明其具有良好的药动学特征^[71]。

5 结论

本研究基于《中华医典》数据库,分析挖掘出含延胡索复方在月经疾病、脾胃疾病和气血津液疾病的治疗中具有显著潜力,月经不调为含延胡索复方的首要临床适应证,核心配伍药物组合为延胡索、当归、川芎、肉桂,且延胡索的建议用量为 41.31 g。通过拓扑分析,延胡索关键活性成分槲皮素、小檗碱等可能通过抑制 TNF、IL-6 等炎症因子释放,下调 Bax/Bcl-2 水平及 CASP3 活性,发挥其抗炎、抗氧化、抑制凋亡的作用,改善月经不调相关疾病。分子对接和分子动力学模拟证明了延胡索中小檗碱调控 TNF 在缓解月经不调病理进程中的关键作用。本研究首次交叉整合中医古籍数据分析与网络药理学预测模型,结合分子对接及分子动力学模拟验证,为延胡索临床规范用药提供理论依据,并为经典名方现代化开发奠定方法学基础。当前研究存在方法学局限,包括体内外药效验证缺失及单古籍源数据库局限性,后续需通过动物模型实验及跨库方剂比对研究完善证据链。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tian B, Tian M, Huang S M. Advances in phytochemical and modern pharmacological research of *Rhizoma Corydalis* [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 265-275.
- [2] Alhassen L, Dabbous T, Ha A, et al. The analgesic properties of *Corydalis yanhusuo* [J]. *Molecules*, 2021, 26(24): 7498.
- [3] Feng J H, Chen K, Shen S Y, et al. The composition, pharmacological effects, related mechanisms and drug delivery of alkaloids from *Corydalis yanhusuo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115511.
- [4] Xu Y J, Sun J F, Li W W, et al. Analgesic effect of the main components of *Corydalis yanhusuo* (Yanhusuo in Chinese) is caused by inhibition of voltage gated sodium channels [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114457.
- [5] Wu H W, Wang P, Liu M T, et al. A ¹H-NMR-based metabonomic study on the anti-depressive effect of the total alkaloid of *Corydalis Rhizoma* [J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 10047-10064.
- [6] Tan C N, Zhang Q, Li C H, et al. Potential target-related proteins in rabbit platelets treated with active monomers dehydrocorydaline and canadine from *Rhizoma Corydalis* [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 231-239.
- [7] Han B J, Cao G Y, Jia L Y, et al. Cardioprotective effects of tetrahydropalmatine on acute myocardial infarction in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1887-1904.
- [8] Li H Z, Yang W W, Cao W Y, et al. Effects and mechanism of Kedaling tablets for atherosclerosis treatment based on network pharmacology, molecular docking and experimental study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117108.
- [9] Chen J X, Lu X G, Lu C H, et al. 13-Methyl-palmatrubine induces apoptosis and cell cycle arrest in A549 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2526-2534.
- [10] Xu Z T, Chen X P, Zhang Q W, et al. *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang extract inhibits MCF-7 cell proliferation by inducing cell cycle G₂/M arrest [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(3): 579-586.
- [11] Liu T T, Li T, Chen X H, et al. A network-based analysis and experimental validation of traditional Chinese medicine Yuanhu Zhitong Formula in treating neuropathic pain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114037.
- [12] Gu X T, Wu C T, Zhang M M, et al. Rapid determination of seven bioactive components in rat plasma by UPLC-MS/MS and its application to pharmacokinetic compatibility study of Jinlingzi San [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 198: 114014.
- [13] Li X B, Ma M, Zhang G J, et al. External use of Ruyanexiao cream efficiently blocks precancerous mammary lesions by interfering with glycolysis induced by inhibition of hypoxia inducible factor-1 α , hexokinase 2, phosphofructokinase, and pyruvate kinase M2 expression [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(2): 236-243.
- [14] 郑娜, 张红, 李佰成, 等. 延胡索化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2025, 47(3): 872-883.
- [15] 梁绿圆, 曹佳蕾, 刘宜杭, 等. 基于“病-药-量”探讨《中华医典》含丹参方剂用药规律的数据挖掘 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1268-1280.
- [16] Boezio B, Audouze K, Ducrot P, et al. Network-based approaches in pharmacology [J]. *Mol Inform*, 2017, 36(10): 1700048.
- [17] Zhao L, Zhang H, Li N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116306.
- [18] Xu X Y, Xu H Y, Shang Y, et al. Development of the general chapters of the Chinese pharmacopoeia 2020 edition: A review [J]. *J Pharm Anal*, 2021, 11(4): 398-404.
- [19] 钟赣生. 中药学 [M]. 新世纪第 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [20] 沈丕安. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学普及出版社, 2017.
- [21] 中医临床诊疗术语 (第 1 部分): 疾病 [S]. 2023.

- [22] 丘光明, 邱隆, 杨平. 中国科学技术史 (度量衡卷) [M]. 北京: 科学出版社, 2017: 447.
- [23] 颜文强. 历代中药度量衡演变考论 [J]. 老子学刊, 2016(1): 137-144.
- [24] Zha L H, He L S, Lian F M, *et al.* Clinical strategy for optimal traditional Chinese medicine (TCM) herbal dose selection in disease therapeutics: Expert consensus on classic TCM herbal formula dose conversion [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(8): 1515-1524.
- [25] Ru J L, Li P, Wang J N, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [26] Consortium U. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2023 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D523-D531.
- [27] Davis A P, Wieggers T C, Johnson R J, *et al.* Comparative toxicogenomics database (CTD): Update 2023 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1257-D1262.
- [28] Li X L, Miao F Z, Xin R J, *et al.* Combining network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics simulation, and experimental verification to examine the efficacy and immunoregulation mechanism of FHB granules on vitiligo [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1194823.
- [29] Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, *et al.* The STRING database in 2023: Protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D638-D646.
- [30] Yan B, Liao P, Han Z L, *et al.* Association of aging related genes and immune microenvironment with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2025, 369: 706-717.
- [31] Zhou Y Y, Zhou B, Pache L, *et al.* Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [32] Kim S, Thiessen P A, Cheng T J, *et al.* Literature information in PubChem: Associations between PubChem records and scientific articles [J]. *J Cheminform*, 2016, 8: 32.
- [33] Flachsenberg F, Ehrh C, Gutermuth T, *et al.* Redocking the PDB [J]. *J Chem Inf Model*, 2024, 64(1): 219-237.
- [34] Jo S, Kim T, Iyer V G, *et al.* CHARMM-GUI: A web-based graphical user interface for CHARMM [J]. *J Comput Chem*, 2008, 29(11): 1859-1865.
- [35] Mark P, Nilsson L. Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K [J]. *J Phys Chem A*, 2001, 105(43): 9954-9960.
- [36] 骆宾妃, 董佳威, 刘红宁, 等. 基于“病-药-量”探讨《中华医典》含竹沥中药方剂相应规律的数据挖掘 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2536-2545.
- [37] Shang L, Wang Y, Li J, *et al.* Mechanism of Sijunzi Decoction in the treatment of colorectal cancer based on network pharmacology and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302: 115876.
- [38] De Carlo A, Ronchi D, Piastra M, *et al.* Predicting ADMET properties from molecule SMILE: A bottom-up approach using attention-based graph neural networks [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(6): 776.
- [39] Luo W F, Deng J, He J C, *et al.* Integration of molecular docking, molecular dynamics and network pharmacology to explore the multi-target pharmacology of fenugreek against diabetes [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(14): 1959-1974.
- [40] Wu W T, Li Y J, Feng A Z, *et al.* Data mining in clinical big data: The frequently used databases, steps, and methodological models [J]. *Mil Med Res*, 2021, 8(1): 44.
- [41] 廖静, 洪亚群, 黄浏姣. 董氏奇穴治疗月经不调的临床经验探析 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(9): 2176-2178.
- [42] 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.
- [43] 颜培正, 王晓旭, 常兴, 等. 《黄帝内经》痼病的病因病机探析 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(3): 185-187.
- [44] 张冰, 孙涛, 张杨. 谢晶日教授中药内服与外洗治疗小儿疝气经验 [J]. 中医药导报, 2013, 19(11): 26-27.
- [45] 赵成勇, 段晋辉. 中医治疗疝气病的内外疗法 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(15): 13.
- [46] 潘立文, 丁昭莉, 赵桂刚, 等. 中医治疗闭经规律探究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 171-175.
- [47] 唐吉父, 罗元恺, 孙宁铨, 等. 闭经证治 [J]. 中医杂志, 1985(8): 9-15.
- [48] 黄璐明, 杨洪军, 唐仕欢, 等. 中药用量标准研究的思路与方法 [J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 651-654.
- [49] 刘丹. 基于我校国医堂中医专家临床用药的剂量研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [50] Wang C L, Lv X H, Liu W, *et al.* Uncovering the pharmacological mechanism of motherwort (*Leonurus japonicus* Houtt.) for treating menstrual disorders: A systems pharmacology approach [J]. *Comput Biol Chem*, 2020, 89: 107384.
- [51] Kuan K K W, Gibson D A, Whitaker L H R, *et al.* Menstruation dysregulation and endometriosis development [J]. *Front Reprod Health*, 2021, 3: 756704.
- [52] Shim J Y. Dysmenorrhea and endometriosis in adolescents

- [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2024, 51(4): 651-661.
- [53] Zaimi M, Michalopoulou O, Stefanaki K, *et al.* Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2024, 85(2): 461-472.
- [54] Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The menstrual disturbances in endocrine disorders: A narrative review [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2020, 18(4): e106694.
- [55] Davies J, Kadir R A. Endometrial haemostasis and menstruation [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13(4): 289-299.
- [56] Martínez-Aguilar R, Rowley B M, Walker C, *et al.* Limiting premenstrual endometrial hypoxia inducible factor 2 alpha may fine-tune endometrial function at menstruation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110(4): 1135-1147.
- [57] Vašková J, Klepcová Z, Špaková I, *et al.* The importance of natural antioxidants in female reproduction [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(4): 907.
- [58] Nna V U, Usman U Z, Ofutet E O, *et al.* Quercetin exerts preventive, ameliorative and prophylactic effects on cadmium chloride - induced oxidative stress in the uterus and ovaries of female Wistar rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 102: 143-155.
- [59] Xu L N, Sun L Y, Lu L Q, *et al.* Effects of quercetin on CYP450 and cytokines in Aroclor 1254 injured endometrial cells of the pregnant rats [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 497508.
- [60] Zheng S Y, Chen Y X, Ma M Y, *et al.* Mechanism of quercetin on the improvement of ovulation disorder and regulation of ovarian CNP/NPR2 in PCOS model rats [J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(6): 1081-1092.
- [61] Jamali N, Zal F, Mostafavi-Pour Z, *et al.* Ameliorative effects of quercetin and metformin and their combination against experimental endometriosis in rats [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(3): 683-692.
- [62] Wang Z, Nie K, Su H, *et al.* Berberine improves ovulation and endometrial receptivity in polycystic ovary syndrome [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153654.
- [63] Di Pierro F, Sultana R, Eusaph A Z, *et al.* Effect of berberine phytosome on reproductive, dermatologic, and metabolic characteristics in women with polycystic ovary syndrome: A controlled, randomized, multi-centric, open-label clinical trial [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1269605.
- [64] Hareeri R H, Hofni A. Berberine alleviates uterine inflammation in rats *via* modulating the TLR-2/p-PI3K/p-AKT axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112931.
- [65] Shen H R, Xu X, Li X L. Berberine exerts a protective effect on rats with polycystic ovary syndrome by inhibiting the inflammatory response and cell apoptosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 3.
- [66] Sameh S, Elissawy A M, Al-Saye E, *et al.* Family Malvaceae: A potential source of secondary metabolites with chemopreventive and anticancer activities supported with *in silico* pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles [J]. *Frontiers Pharmacol*, 2024, 15: 1465055.
- [67] Seo J I, Yu J S, Lee E K, *et al.* Molecular networking-guided strategy for the pharmacokinetic study of herbal medicines: *Cudrania tricuspidata* leaf extracts [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112895.
- [68] Manach C, Morand C, Demigné C, *et al.* Bioavailability of rutin and quercetin in rats [J]. *FEBS Lett*, 1997, 409(1): 12-16.
- [69] Valipour M, Sheibani M, Dibaei M, *et al.* Anticancer and anti-inflammatory potential of coptisine as a planar quaternary benzo [C] phenanthridine alkaloid with G-quadruplex DNA telomeric induction activity [J]. *Drug Dev Res*, 2025, 86(3): e70071.
- [70] Wu Y, Zhao N J, Cao Y, *et al.* Sanguinarine metabolism and pharmacokinetics study *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2020, 43(2): 208-214.
- [71] Du Y Y, Wang J H, Jiang L, *et al.* Screening the components in multi-biological samples and the comparative pharmacokinetic study in healthy and depression model rats of Suan-Zao-Ren decoction combined with a network pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117360.

[责任编辑 潘明佳]