



天南星-生姜药对治疗疼痛机制的网络药理学研究 *

王泊宁¹ 樊碧发² 王延雷² 张毅² 李怡帆² 刘星¹ 毛鹏^{2△}

(¹北京中医药大学研究生院, 北京 100029; ²中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

摘要 目的:运用网络药理学方法, 分析天南星-生姜药对治疗疼痛的潜在靶点和作用机制。**方法:**通过中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) 检索出天南星和生姜的活性成分和靶点。以“pain”为关键词, 通过 DisGeNet 数据库检索出和疼痛相关的靶基因, 并得到共同的靶点。通过 String 数据库构建蛋白互作网络图 (protein-protein interaction, PPI) 并进行分析, 筛选出重要靶点。通过 DAVID 网站对共同靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。**结果:**从天南星和生姜药对中共筛选出 10 个有效成分, 药物与疾病有 63 个共同靶点, 包括 CNR1、ESR1、MAPK3、CYP3A4、JUN、HDAC1 等。GO 分析得出的生物学过程包括炎症反应过程、EKR1 和 EKR2 级联的正向调控、RNA 聚合酶 II 启动子转录过程、G 蛋白偶联受体信号通路等。KEGG 富集共得到 53 条通路, 其中与疼痛关系较为密切的包括钙信号通路、胆碱能突触信号传递、雌激素信号通路、癌症途径、5-羟色胺通路等。**结论:**天南星-生姜药中的豆甾醇、β-谷甾醇、二氢辣椒碱等有效成分可能通过作用于 CNR1、ESR1、MAPK3、CYP3A4、JUN、HDAC1 等靶点, 调节细胞内钙离子传导、胆碱能突出信号传递、癌症信号通路等对多种类型疼痛均可发挥作用, 为进一步的实验设计提供理论基础。

关键词 网络药理学; 天南星; 生姜; 疼痛; 信号通路

Study on mechanism of Tiannanxing-Shengjiang drug pair in treating pain based on network pharmacology *

WANG Boning¹, FAN Bifa², WANG Yanlei², ZHANG Yi², LI Yifan², LIU Xing¹, MAO Peng^{2△}

(¹Department of Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Pain Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To analyze the potential targets and mechanisms of Tiannanxing-Shengjiang drug pair in the treatment of pain using the network pharmacology approach. **Methods:** The TCMSP database was used to screen the active components and targets of the drug pair "Tiannanxing-Shengjiang". The target genes related to pain were retrieved from the DisGeNet database, and the intersection targets were obtained. Protein-protein interaction (PPI) network was constructed and analyzed by string database to screen out the important targets. GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis of intersection targets were performed through the DAVID website. **Results:** A total of 10 active ingredients were screened from Tiannanxing-Shengjiang drug pair and we found 63 intersection targets between drug and disease, including CNR1, ESR1, MAPK3, CYP3A4, JUN, and HDAC1. The biological processes derived from GO analysis included inflammatory response, positive regulation of EKR1 and EKR2 cascade, positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter, and G-protein coupled receptor signaling pathway. A total of 53 pathways were obtained from KEGG, among which those more closely related to pain included calcium signaling pathway, cholinergic synapse, estrogen signaling pathway, cancer pathway, and serotonergic synapse. **Conclusion:** The active ingredients such as Stigmasterol, β-sitosterol, and dihydrocapsaicin in the Tiannanxing-Shengjiang pair may act on various types of pain by acting on CNR1, ESR1, MAPK3, CYP3A4, JUN, HDAC1 and other targets to regulate intracellular calcium ion conduction, cholinergic prominent signaling, cancer signaling pathway and so on, providing a theoretical basis for further experimental design.

Keywords network pharmacology; tiannanxing; shengjiang; pain; signaling pathway

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (2014-zdk-002); 北京化工大学-中日友好医院生物医学转化工程研究中心联合项目 (XK2020-13)

△ 通信作者 毛鹏 doctormaopeng@126.com



疼痛是最常见的健康问题之一^[1]，药物治疗是最常用的治疗方法。但目前使用的化学药物在镇痛过程中或多或少都会有一定的不良反应，如胃肠道不适、头晕甚至是一定的药物依赖性。为了避免这类不良反应，人们开始着眼于对传统中药的再次挖掘。自古以来，中药以作用持久、不良反应小在疼痛治疗中占有重要地位。其中天南星科天南星属植物天南星，性温，味辛苦，主要作用祛风止痉，消肿镇痛。与生姜配伍可以很好地降低其毒性，同时可以顾护胃气。临幊上主要用来抗惊厥、镇静、镇痛、抗肿瘤、抗炎等。

由于中药的治疗机制不清，且配比复杂，限制了其临床应用。网络药理学是近些年兴起的一门新兴学科，其通过构建药物-靶点-基因的网络来探索中药治疗疾病的分子机制^[2]。与西药作用成分明确，作用途径单一的特点不同，中药存在“多靶点、多成分和协同作用”的特点，与网络药理学的“多靶点、多途径”的学科特点极为相符^[3]。因此，本研究运用网络药理学方法，从“分子-靶点-疾病”的思路，对“天南星-生姜”经典药对的成分、靶点、生物学功能、蛋白互作以及信号通路进行网络模型绘制，分析“天南星-生姜”药对在疼痛治疗中的可能作用机制，为下一步动物实验验证打下基础。

方 法

1. 获取天南星与生姜活性成分及其对应的靶蛋白

通过中药系统药理学数据库及分析平台 TCM-SP (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform) (<http://lsp.nwu.tcmsp.php>)，在“herb”选项内分别输入“天南星”及“生姜”查询成分。按照 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) 参数中口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、化合物类药性 (drug likeness, DL) ≥ 0.18 等条件筛选出符合研究标准的活性成分^[4]。在相关靶点 (related targets) 一栏查询各活性成分对应的潜在靶蛋白。对于没有给出靶蛋白的活性成分，先在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 查询化合物的 SMILE (Simplified Molecular Input Line Entry) 结构式，通过结构式在 STITCH (<http://stitch.embl.de/>)、SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>)、SEA (<http://sea.bkslab.org>) 三个网站预测出化

合物的可信度较高的靶点，去除重复项并取三者的并集作为化合物的潜在靶蛋白。借助蛋白质数据库 UniProt (<http://www.uniprot.org/uploadlists/>) 查询靶蛋白所对应的人类基因名称。

2. 构建活性成分-靶点网络

以“pain”为关键词，通过 Gene-Card (<https://www.genecards.org>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/home/>) 平台查询疼痛相关靶基因。通过 Venny (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 制作药物靶点与疾病靶点的韦恩图，得到二者的共同靶点，并将结果与药物活性成分的关联信息导入 Cytoscape 3.7.2 软件中，构建出化合物-靶点的网络图^[5]。

3. 构建蛋白互作网络并筛选出核心靶点

STRING 数据库是 (<https://string-db.org/cgi/input.pl>) 一个可以用来分析蛋白之间相互作用并使其可视化的专业数据库。在主页面选择“multiple protein”功能，上传天南星-生姜药对与疼痛的共同靶点，Organism 设置为“Homo sapience”，从而获得蛋白互作网络图 (protein-protein interaction, PPI)，计算平均度值 (DC)，以大于 2 倍该值定义为核心靶蛋白^[6]。

4. GO (Gene Ontology) 富集与 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 通路富集分析

通过 DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) 网站 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对药物-疾病的靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析^[7]，从而了解靶点的生物学过程，以及观察靶点蛋白在通路中的分布情况，从而进一步了解该靶点在代谢、信号转导等通路中的作用。

结 果

1. 药物活性成分及靶点的筛选

通过 TCMSP 网站分别检索天南星及生姜后，共筛选出符合要求 (OB $\geq 30\%$, DL ≥ 0.18) 的化学成分共 12 个 (天南星 7 个, 生姜 5 个)，见表 1。其中天南星的 8, 11, 14-Docosatrienoic acid, methyl ester (8, 11, 14-二十二碳三烯酸甲酯) 和生姜的 Dihydrocapsaicin (二氢辣椒素) 未给出靶点。通过 PubChem 查询出两个化合物的 SMILE 结构式，分别在 STITCH、SwissTargetPrediction 以及 SEA 三个网站预测出了化合物的可信度较高的靶点，去除重复项并取三者的并集，分别得到了 26 个和 22 个预测靶点。其余化合物均可在 TCMSP 数据库查询出对应的靶点。最终天南星-生姜药对共得到 99 个人类基因靶点。

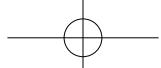


表 1 “天南星-生姜”药对有效成分基本信息

Table 1 The effective constituent of "Tiannanxing-Shengjiang" drug pair

序号 Number	化合物编号 MOL	成分 Ingredient	英文名称 English name	生物利用度 Oral bioavailability (%)	类药性 Drug-like	来源中药 Source
1	MOL000359	谷甾醇	Sitosterol	36.91	0.75	Tiannanxing
2	MOL000358	β-谷甾醇	beta-sitosterol	36.91	0.75	Tiannanxing, Shengjiang
3	MOL001510	22, 23-二氢菜子甾醇	24-epicampesterol	37.57	0.71	Tiannanxing
4	MOL000953	C型凝集素受体	CLR	37.87	0.67	Tiannanxing
5	MOL013156	金石蚕昔	[(2R)-2-[[[(2R)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]methyl]-3-phenylpropyl] acetate	38.88	0.56	Tiannanxing
6	MOL013146	8, 11, 14-二十二碳三烯酸甲酯	8, 11, 14-Docosatrienoic acid, methyl ester	43.22	0.30	Tiannanxing
7	MOL000449	豆甾醇	Stigmasterol	43.82	0.75	Tiannanxing, Shengjiang
8	MOL006129	6-甲基姜二醇双乙酸	6-methylgingediacetate2	48.73	0.32	Shengjiang
9	MOL001771	(无)	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	Shengjiang
10	MOL008698	二氢辣椒碱	Dihydrocapsaicin	47.07	0.19	Shengjiang

2. 中药-活性成分-疾病-靶点互作网络构建

在 Gene Card 以及 DisGeNET 数据库分别以“pain”为关键词进行检索，去除重复项后，共得出与疼痛相关的靶基因 1554 个。将 99 个药物靶点与 1554 个疾病靶基因在 Venny 网站进行映射后，共得到 63 个共同靶点（见图 1）。将 10 个化合物与 63 个靶蛋白的相互关系导入 cytoscape3.7.2，绘制“药物-活性成分-靶点”网络图（见图 2）。该网络中共有 78 个节点，168 条边。外围蓝色节点代表靶点，内部橙色节点代表化合物，粉色节点代表药物，绿色代表疾病。其中每个化合物平均作用于 9.5 个靶点，而每个靶蛋白平均链接药物的数量为 1.5。这说明天南星-生姜药对是通过多种成分共同作用于多个靶点，并进而发挥功能的。通过 cytoscape 软件中 Tool 选项中的 NetworkAnalyzer 功能可对该网络进行拓扑分析，计算出该网络中各节点的度值（Degree）。可以通过度值对网络图中的节点重要性进行初步判断，度值等于与该节点相连的边数，度值越大，说明该节点属于核心节点的可能性就越大。通过计算，该网络图中度值较高的化合物有 β-谷甾醇（Degree = 24），8, 11, 14-二十二碳三烯酸甲酯（Degree = 23），二氢辣椒碱（Degree = 21），豆甾醇（Degree = 20），上述 4 个活性成分均与 20 个以上的靶点链接，所以它们可能是天南星-生姜药对发挥作用的主要成分。

3. PPI 网络的构建及核心靶点的筛选

将韦恩图得到的 63 个疾病与药物共同靶点输入 String 数据库后，根据网络复杂程度将评分条件

Tiannanxing-Shengjiang

Pain

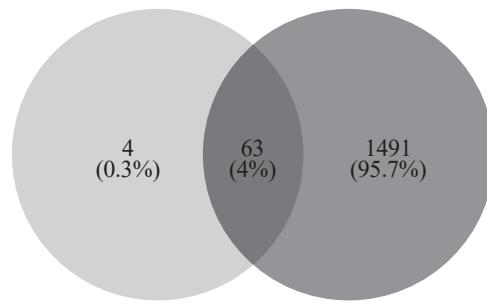


图 1 天南星-生姜治疗疼痛交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of the intersection gene of the drug "Tiannanxing-Shengjiang" with the target of pain

（置信度）设定为 > 0.4 ，去掉无相互作用的游离靶点，靶点之间的连线提示该靶点之间存在相互作用关系（见图 3）。该网络共有 58 个节点，250 条边，平均度值为 8.62，大于平均度值的靶点有 8 个（见表 2）。其中 7 个靶点的度值均超过 10，可能是天南星-生姜药对治疗疼痛的关键靶点。

4. GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

通过 DAVID 6.8 在线数据库对 63 个靶点蛋白进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。经过 GO 功能富集分析得到 60 个 BP ($P < 0.01$)、24 个 CC ($P < 0.01$)、22 个 MF ($P < 0.01$)，分别依据 P 值从小到大的顺序排列，选取前 10 个条目进行分析，其中生物过程 (biological process, BP)，主要与药物反

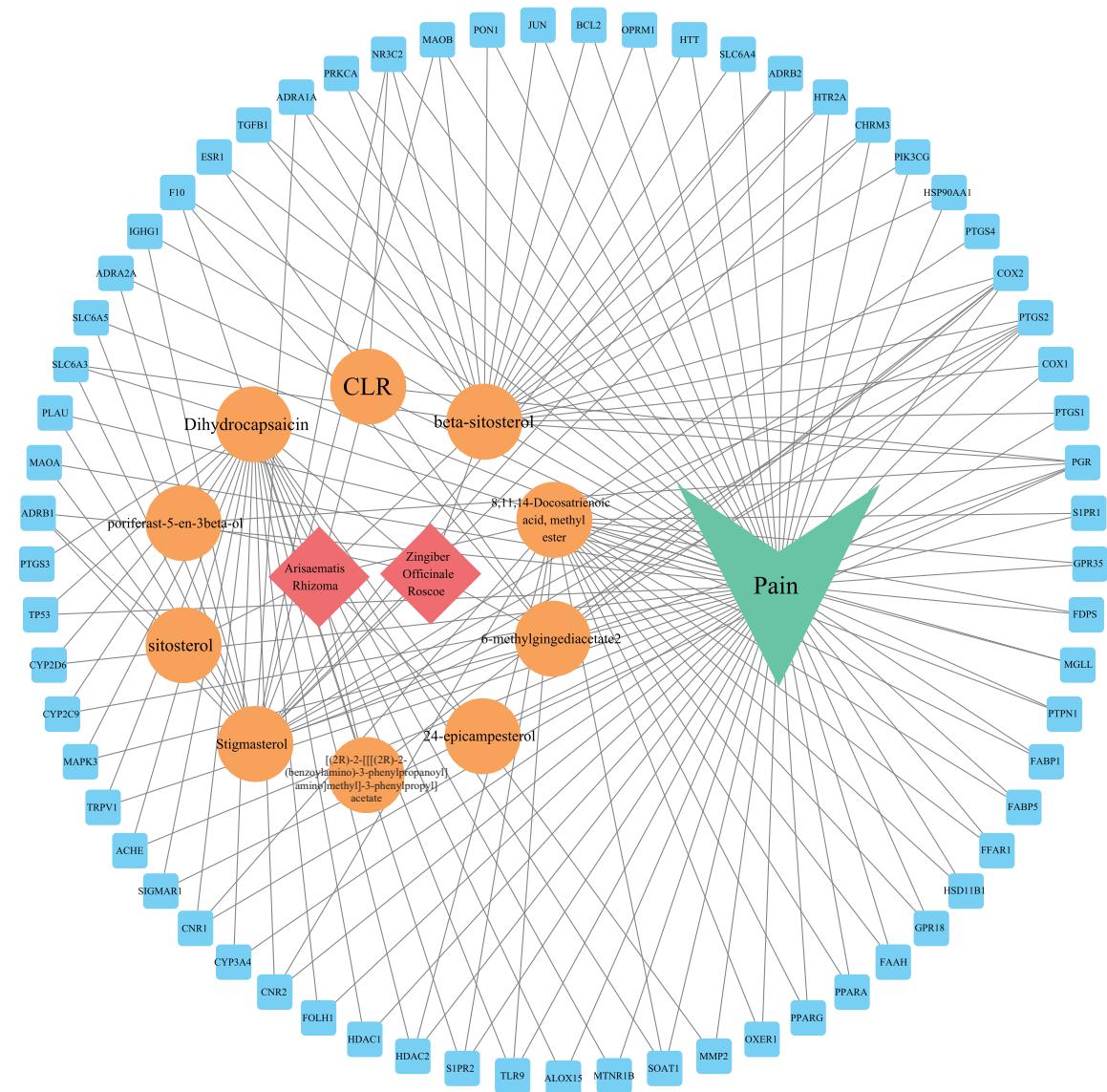
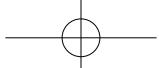


图 2 天南星-生姜的活性成分-靶点-疾病网络图

注：蓝色节点代表靶点；橙色节点代表化合物；粉色节点代表药物；绿色节点代表疾病

Fig. 2 Drug active ingredient-intersecting target network of "Tiannanxing-Shengjiang" in the treatment of pain

Note: The blue node represents intersection targets; the orange node represents ingredients; the pink node represents herbs; the green node represents disease.

表 2 关键靶点信息表

Table 2 The information of key targets

序号 Number	靶蛋白 Target gene	度值 Degree
1	CNR1	15
2	ESR1	15
3	MAPK3	15
4	CYP3A4	13
5	HSP90AA1	12
6	JUN	12
7	HDAC1	11

应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、G 蛋白偶联受体信号通路、DNA 转录的正向调节、氧化还原过程、脂多糖反应、炎症反应、ERK1 和 ERK2 级联的正向调控等功能有关；细胞组成 (cellular component, CC)，主要与质膜、胞液、核浆、内质网、线粒体等有关；分子功能 (molecular function, MF)，主要与酶结合、蛋白质同源二聚活性、药物结合、转录因子结合、特异性 DNA 结合、G 蛋白偶联受体活性、染色质结合、血红素结合等功能有关 (见图 4)，并通过 KEGG 富集分析得到 53 条信号通路 ($P < 0.05$) 将其数据依据 count 的大小进行筛选，

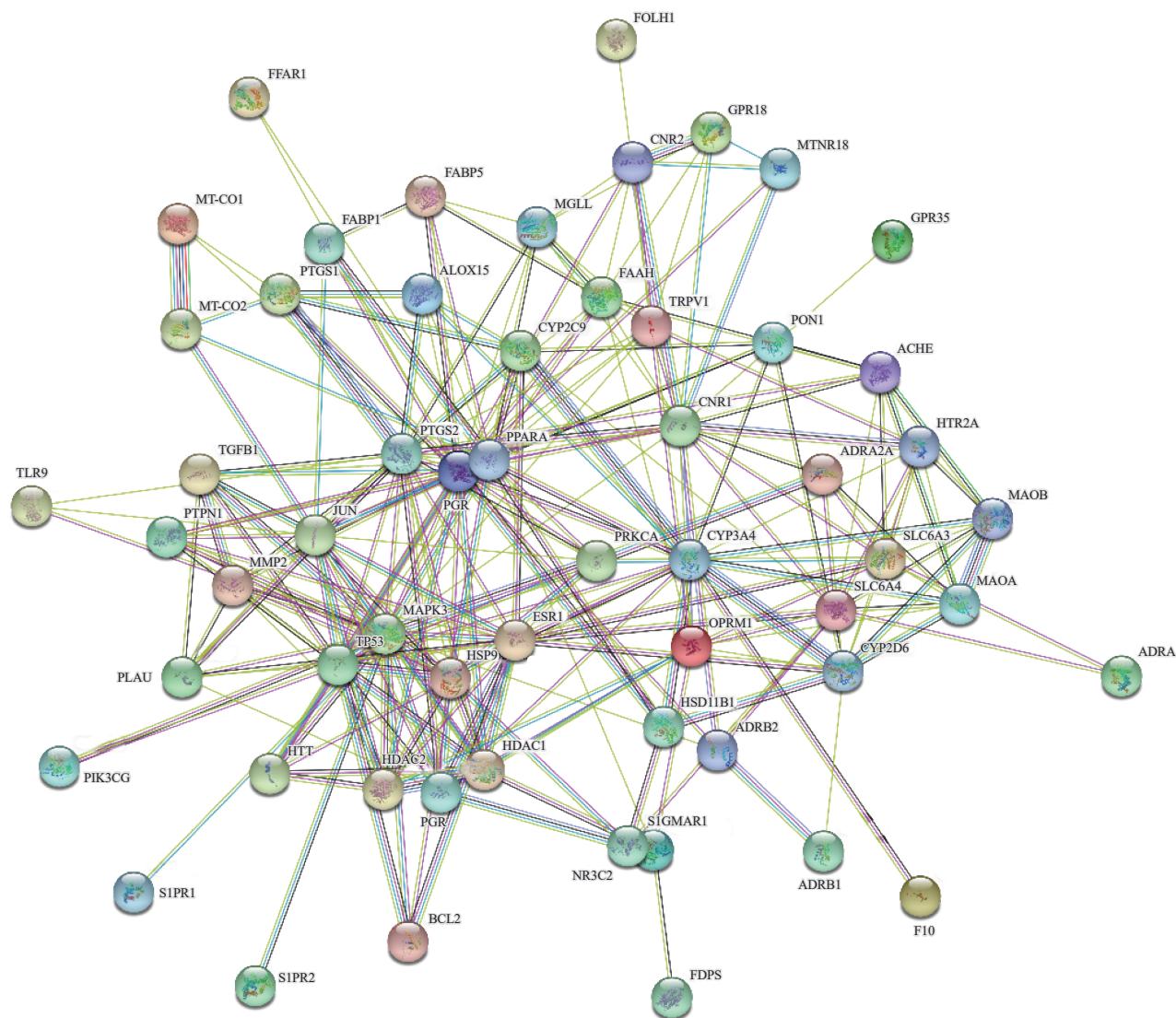
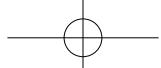


图3 蛋白互作 (PPI) 网络
Fig. 3 PPI network

选取前 20 个条目进行富集分析, 主要包括神经活性配体-受体相互作用、癌症途径、5-羟色胺能突触、癌症中的蛋白多糖、雌激素信号通路、甲状腺激素信号通路、脂肪细胞脂肪分解的调节、胆碱能突触、钙信号通路等(见图 5)。

讨 论

本研究通过网络药理学的方法, 检索出天南星-生姜药对的有效成分包括甾醇类、黄酮类、苷类以及生物碱等。该方法不仅使中药较为复杂的作用机制可视化, 而且还提示天南星-生姜药对治疗疼痛的重要化学成分可能为 β -谷甾醇、8,11,14-二十二碳三烯酸甲酯、二氢辣椒碱, 甾醇等。其中 β -谷甾

醇和豆甾醇是天南星和生姜共同的成分。有研究表明^[8], β -谷甾醇可以起到抗炎、镇痛作用, 甚至抑制肺癌细胞增殖。在皮肤毛细血管通透性增加的啮齿类动物模型中, 谷甾醇可以通过降低组胺来进一步降低血管通透性, 从而显示出其抗炎作用, 从某种程度上缓解疼痛。作为植物甾醇类之一的豆甾醇与 β -谷甾醇同样具有明显的镇痛、抗炎作用。Pandith 等^[9]的研究表明, Siam weed 植物提取出的活性成分豆甾醇具有明显的抗炎作用, 其可以减少由脂多糖刺激而增多的致炎因子 COX-2 和诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) mRNA 的表达, 同时也可以减少 PGE₂ 和 NO 的释放, 从而达到抗炎的目的。Walker 等^[10]的研究发现, 口服一定剂量的豆甾醇, 可以对手术切口导致的机械痛模型、醋酸诱

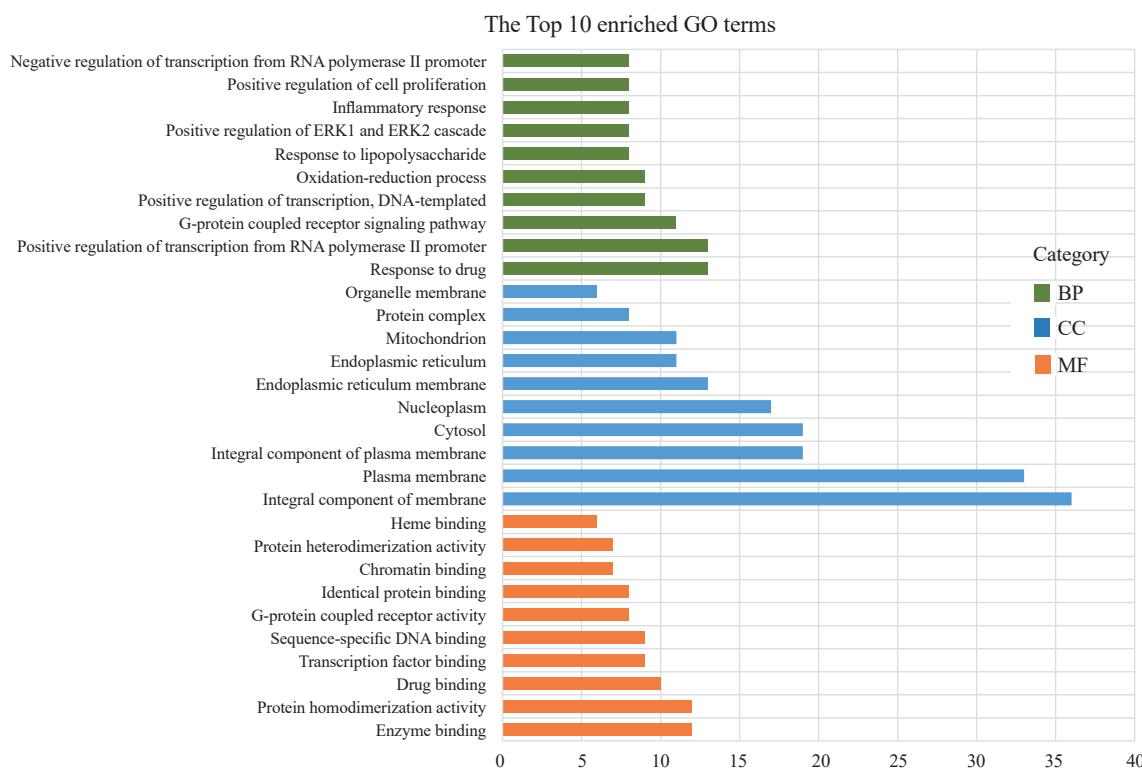
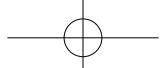


图 4 天南星-生姜疼痛作用靶点的 GO 功能 BP、CC、MF 富集分析柱状图（前 10）

Fig. 4 The histogram GO enrichment analysis (biological function, cellular component, molecular function) of core target protein of pain (Top 10)

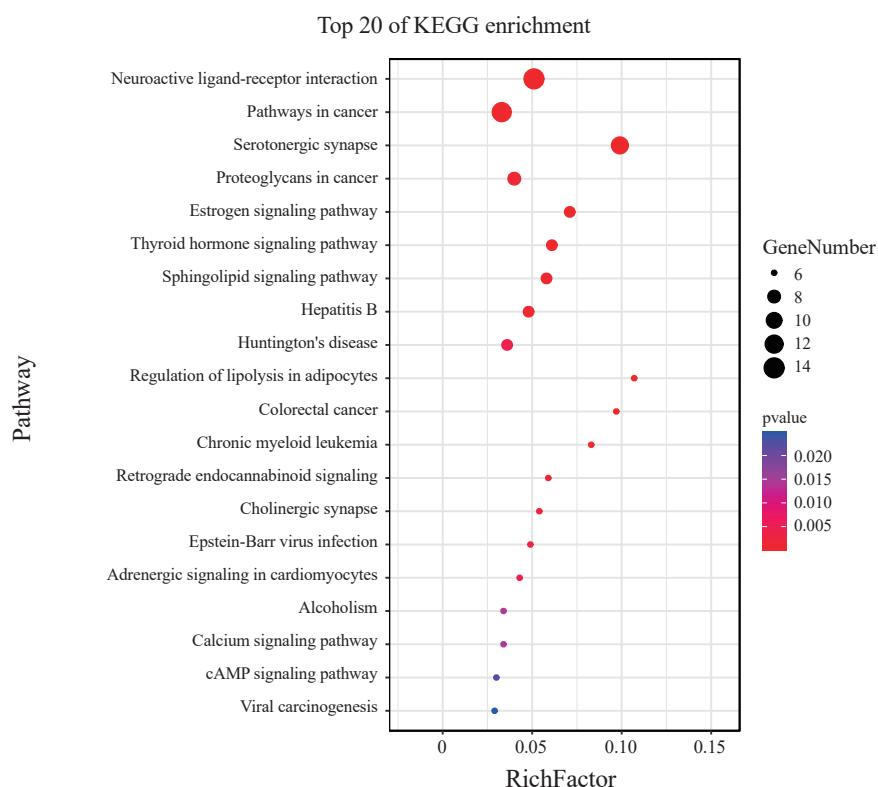
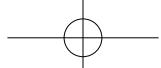


图 5 天南星-生姜药对与疼痛作用靶点的 KEGG 富集通路分析气泡图（前 20）

Fig. 5 The bubble diagram of KEGG enrichment analysis of core target protein of pain by "Tiannanxing-Shengjiang" drug pair (Top 20)



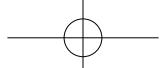
导的扭体试验模型、坐骨神慢性压迫模型 (chronic constriction injury, CCI) 表现出非常明显的镇痛作用。C 型凝集素受体 (C-type lectin receptor, CLR) 是一类大量表达与抗原提呈细胞且能和糖类结合的蛋白超家族。目前已经发现 60 余种 CLR, 绝大多数 CLR 识别结合抗原后, 可以正向调节树突细胞的功能, 在抗肿瘤、抗感染和抗过敏中起到重要作用^[11]。二氢辣椒碱作为辣椒总碱中的一种, 外用可以起到缓解局部疼痛的作用。辣椒碱本身属于致痛物质, 但是局部反复应用或大剂量使用时, 辣椒碱会使机体对热和化学刺激脱敏从而达到止痛作用, 其原理可能是大剂量辣椒碱可以使兴奋性神经纤维 C 纤维和 A-δ 纤维产生阻滞效应^[12]。虽然未查到关于 24-epi-campesterol 及 poriferast-5-en-3beta-ol 的相关实验研究, 但二者均属于植物甾醇类物质, 根据前文关于豆甾醇和谷甾醇作用机制的延伸可推测出其功能很可能包括抗炎以及镇痛等功能。这些成分可能作为新药研发的新方向, 其有效性有待在后续化合物活性筛选及提纯等实验中进一步验证。

通过 STRING 数据库获得的蛋白互作网络可以看出, CNR1 (大麻素受体 1)、ESR1 (雌激素受体)、MAPK3 (丝裂原活化蛋白激酶)、CYP3A4 (细胞色素氧化酶 P450 3A4)、HSP90AA1 (热休克蛋白)、JUN、HDAC1 (组蛋白去乙酰化酶 1) 是天南星-生姜药对在治疗疼痛过程中的核心靶点。CNR1 的激活可以在外周和中枢神经系统同时发挥镇痛作用。外周初级传入神经的 CNR1 激活时, 可以影响某些神经活性物质和炎症因子的合成和释放, 进而降低神经的兴奋性^[13]。同时在动物实验中还发现^[14], CNR1 能在背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 被激活时, 降低钙离子的内流从而降低外周神经的敏感性。在中枢, CNR1 同样能发挥镇痛作用。在大鼠 CCI 模型中^[15], 脊髓环境内的内源性阿片肽作用于脊髓背角抑制性神经元表面的 CNR1, 进一步抑制 GABA 和甘氨酸的释放, 从而达到缓解神经病理性疼痛的目的。神经解剖学显示 ESR1 广泛分布于痛觉传导和调控的通路当中, 如 DRG 细胞、脊髓背角、下丘脑以及中脑导水管等区域^[16]。ESR1 靶点是配体激活的转录因子, 由几个重要的激素结合、DNA 结合和转录激活结构域组成, 可改变目标组织中细胞的增殖和分化, 对维持神经系统正常功能有重要作用^[17]。由此推断天南星-生姜可能通过激活 ESR1 靶点, 对损伤的神经细胞进行修复, 从而维持神经细胞的稳定, 防止伤害感受性神经信号的传入, 达到一定程度的镇痛目的。MAPK3 是丝

裂原活化蛋白激酶家族中的一员, 该通路激活后可引起酶促级联反应, 它是将生物信号从细胞膜传导至细胞核的重要物质。在 DRG 内, MAPK3 通过翻译后水平及转录水平对靶蛋白进行调控, 持续性的伤害刺激可不断激活该途径, 被激活的 MAPK3 激酶在细胞核的位置, 参与到细胞的增殖、分化中, 从而对痛觉敏化的形成起到了重要作用^[18]。天南星-生姜或许可以通过阻断 MAPK3 不断将疼痛刺激信号从细胞膜传至细胞核内, 中断了疼痛信号对细胞增殖、分化的影响, 从而避免了痛觉敏化的形成。CYP3A4 是药物代谢最重要的酶之一, 主要分布在肝脏和小肠。约 50% 的药物尤其是阿片类药物, 需要通过其代谢^[19], 直接影响到药物的疗效。虽然其并不直接作用于疼痛通路, 但是对于癌性疼痛等病人, 该酶的增加可以明显提高阿片类药物 (如芬太尼)^[20] 的镇痛效果。由此可以推断, 对于癌痛病人, 天南星-生姜除了可以起到抗炎镇痛的作用外, 还可能一定程度上降低阿片类药物的用量, 并增强其镇痛效果。降低了阿片类药物不良反应的同时, 保证了疗效的稳定。有研究表明^[21], JUN 能调节神经病理性疼痛动物模型大脑组织中的许多基因的差异性表达, 其通过 cAMP 第二信使来对暴露于细胞外的信号分子做出应答, 进而调控信号的传递。虽然并没有相关的临床药物研究, 但是我们可以推断, 天南星除了可以对炎性痛进行治疗外, 还可能通过对 JUN 进行调节, 从而对神经病理性疼痛也达到一定的治疗效果, 丰富其临床应用的前景。

从关键靶点的 GO 分析中可以看出, 差异较为明显的是 DNA 转录的正向调节、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控, 可以推测出, 天南星-生姜药对可能从转录水平调控疼痛信号的表达。除此之外还与炎症反应有明显的关系。通过对环氧化酶的调节, 减少前列腺素的合成, 从而发挥抗炎、镇痛的作用。

从 KEEG 通路富集分析看, 其作用途径较多, 较为有代表性且可能作为后期研究重点的途径包括癌症途径和钙离子通路调节途径等。肿瘤尤其是远处转移的骨骼肿瘤, 通过对破骨细胞的激活在局部形成酸性环境进而破坏骨骼结构。而分布在骨骼的感觉神经表面的 TRPV1 (受体电位香草酸亚型 1) 离子通路可被细胞外酸性环境所激活, 进而促进骨癌痛的产生^[22]。天南星-生姜可能通过调节 TRPV1 从而阻断疼痛信号从破坏的骨质向中枢的传递, 进而有效缓解骨癌痛。可产生动作电位的细胞膜的表面均分布有电压门控钙离子通路, 其主要作用包括神经递质的释放、神经元兴奋性的调节等。钙离子



通路的亚型较多,其中与神经病理性疼痛产生较为密切的是N型钙离子通路,主要分布在DRG以及脊髓背角的伤害感受性神经表面,天南星-生姜可能通过对细胞表面钙离子通路的调节,进而影响兴奋性神经信号的传递、神经递质的释放从而来减少疼痛信号的传递。

本研究通过网络药理学方法探究天南星-生姜药对治疗疼痛的有效成分、作用靶点及通路。尚有许多不足之处,如由于数据库中疼痛疾病的相关靶点数目较少,无法按照具体的疼痛分类进行探究,使得筛选结果宽泛,结果显示其对炎性疼痛、癌性疼痛、神经病理性疼痛等多种疼痛均可能产生作用效果,其结论还需要进一步有针对性的动物实验进行验证,才能更好地解释其临床作用机制。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 毛鹏,袁文茜,李怡帆,等.慢性继发性肌肉骨骼疼痛[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(5):323-326.
- [2] 段贤春,黄石,彭代银,等.网络药理学在中药复方研究中的应用[J].中国药理学通报,2020,36(3):303-308.
- [3] Lecca P, Re A. Network-oriented approaches to anticancer drug response[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1513:101-117.
- [4] Zhang W, Chen Y, Jiang H, et al. Integrated strategy for accurately screening biomarkers based on metabolomics coupled with network pharmacology[J]. Talanta, 2020, 211:120710.
- [5] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [6] Shen F, Shen LL, Lu M, et al. Potential molecular mechanism of Zhufeng Tougu capsule in treating rheumatoid arthritis and osteoarthritis based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med, 2020, 22:3526-3537.
- [7] Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protocol, 2008, 4(1):44-57.
- [8] Nadaf A, Zanan R. Economical Importance of Indian Pandanus Species[M]. //Indian Pandanaceae-an overview. Springer, New Delhi, 2012:127-137.
- [9] Pandith H, Zhang X, Thongpraditchote S, et al. Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF-κB pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(2):434-441.
- [10] Walker C, Marchesan OS, Raquel T, et al. Anti-nociceptive effect of stigmasterol in mouse models of acute and chronic pain[J]. N-S Arch Pharmacol, 2017, 390(11):1163-1172.
- [11] 邓捷文,郭振红.C型凝集素受体CLR对树突状细胞功能的调控效应[J].中国免疫学杂志,2018,34(5):8.
- [12] 马晓丽.辣椒素抑制痛觉敏化及其机制[D].北京:中国科学院大学,2015.
- [13] Binzen U, Greffrath W, Hennessy S, et al. Co-expression of the voltage-gated potassium channel Kv1.4 with transient receptor potential channels (TRPV1 and TRPV2) and the cannabinoid receptor CB1 in rat dorsal root ganglion neurons[J]. Neuroscience, 2006, 142(2):527-539.
- [14] Khasabova IA, Khasabov SG, Harding-Rose C, et al. A decrease in anandamide signaling contributes to the maintenance of cutaneous mechanical hyperalgesia in a model of bone cancer pain[J]. J Neurosci, 2008, 28(44):11141-11152.
- [15] Pernia-Andrade AJ, Kato A, Witschi R, et al. Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber-induced heterosynaptic pain sensitization[J]. Science, 2009, 325(5941):760-764.
- [16] Evrard HC. Estrogen synthesis in the spinal dorsal horn: a new central mechanism for the hormonal regulation of pain[J]. Am J Physiol, 2006, 291(2):291-299.
- [17] Dolgikh OV, Zaitseva NV, Nosov AE, et al. Analysis of the role of carriership of polymorphic genotypes of ESR1, eNOS, and APOE4 genes in the development of arterial hypertension in men[J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 164(6):753-754.
- [18] 李美丽,洪炎国.丝裂原活化蛋白激酶和疼痛[J].中国疼痛医学杂志,2010,16(4):241-244.
- [19] 池里群,卢新,王雷,等.细胞色素P4503A4基因多态性分子检测指导分娩镇痛舒芬太尼用药[J].北京大学学报:医学版,2015,47(4):653-656.
- [20] Kharasch ED, Whittington D, Hoffer C. Influence of hepatic and intestinal cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate[J]. Anesthesiology, 2004, 101(3):729-737.
- [21] Xue-Tao, Yan, Yong, et al. SP1, MYC, CTNNB1, CREB1, JUN genes as potential therapy targets for neuropathic pain of brain[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 6688-6695.
- [22] Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, et al. Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice[J]. J Bone Miner Metab, 2018, 36(3):274-285.