

网络药理学在传统中、蒙、藏药治疗骨关节退变性疾病中的研究进展

薛建民¹, 杨学军²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2 内蒙古医科大学第二附属医院 胸腰椎脊柱外科)

摘要: 在我国腰椎间盘突出症等骨关节退行性疾病已成为中老年人中的常见病和多发病, 给社会造成沉重的经济负担。内蒙古特色蒙药那如三味丸在治疗腰椎间盘突出症等骨关节退变性疾病中取得良好效果, 但是具体的药物作用机制还有待明确。网络药理学是依托于系统生物学发展而来的新兴学科, 其系统性、多效性、多靶点出发分析药物药理作用的特点非常适用于中药、蒙药、藏药等传统复方制剂的药理机制、作用靶点以及相关通路的研究。本文就近年来网络药理学用于中药、蒙药、藏药的药理机制研究做一综述。

关键词: 那如三味丸; 腰椎间盘突出症; 腰椎退行性病; 网络药理学

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)01-0104-04

RESEARCH PROGRESS OF NETWORK PHARMACOLOGY IN THE TREATMENT OF BONE AND JOINT DEGENERATIVE DISEASES WITH TRADITIONAL CHINESE, MONGOLIAN AND TIBETAN MEDICINE

XUE Jian-min, YANG Xue-jun

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: In China, bone and joint degenerative diseases such as lumbar disc herniation have become common and frequently-occurring diseases in the middle-aged and elderly, causing a heavy economic burden to the society. Inner Mongolia characteristic Mongolian medicine Naru Sanwei Pill has achieved good results in the treatment of bone and joint degenerative diseases such as lumbar disc herniation, but the specific drug mechanism remains to be determined. Network pharmacology is a new discipline based on the development of system biology. its systematic, multi-effect and multi-target analysis of the characteristics of drug pharmacology is very suitable for the study of pharmacological mechanism, action targets and related pathways of traditional compound prescriptions such as traditional Chinese medicine, Mongolian medicine, Tibetan medicine and so on. This paper reviews the pharmacological mechanism of network pharmacology in traditional Chinese medicine, Mongolian medicine and Tibetan medicine in recent years.

Key words: Naru Sanwei Pill; lumbar disc herniation; degenerative osteoarthritis; network

通过在 Pubmed、GeenMedical、中国知网、万方数据库检索主题词及自由词获得相关中、英文文献 432 篇; 通过 Endnote 软件排除重复文献 279 篇; 纳入非重复性文献 153 篇; 浏览题目和摘要排除文献 78 篇; 初步纳入相关文献 75 篇; 浏览全文后排除文献

49 篇; 最终纳入文献 26 篇。

1 骨关节退变性疾病

在我国骨关节退变性疾病已成为中老年人群

收稿日期: 2020-10-23; 修回日期: 2020-12-28

作者简介: 薛建民(1993-), 男, 内蒙古医科大学 2018 级在读研究生。

通讯作者: 杨学军, 主任医师, E-mail: yangxuejun2004@126.com 内蒙古医科大学第二附属医院胸腰椎脊柱外科, 010030

中的多发病和常见病,每年大约有2%的成年患者因该类型疾病和与之密切相关的疼痛导致残疾^[1]。目前,全球约有6.3亿人患有椎间盘退变^[2]等骨关节退变性疾病。随着患者年龄的增加,人们生活方式的改变,生活环境的改变,我国的骨关节退变性疾病发病率逐年上升^[3]。据估计,美国每年的社会经济成本超过1000亿美元是由腰椎间盘突出症等骨关节退变性病变造成的^[4]。椎间盘退变可引起颈椎病、腰椎间盘突出、腰椎滑脱、腰椎管狭窄等,严重影响^[5]患者的生活质量。下腰痛和下肢感觉及活动

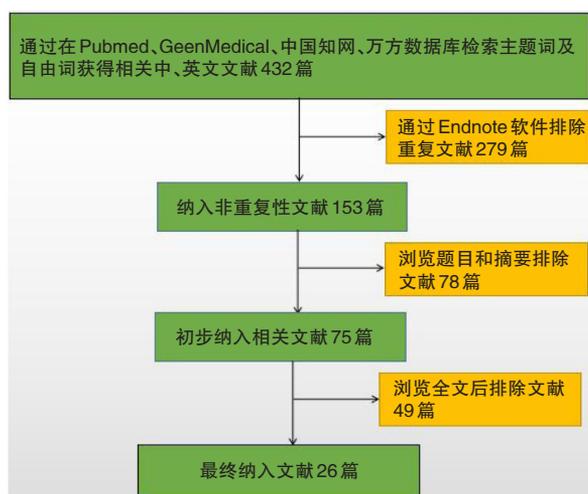


图1 文献检索流程图
Fig.1 Document retrieval flow chart

异常通常是脊柱退行性病变的典型症状,根据全球疾病报道显示,在世界范围内脊柱退行性病变是导致残疾最常见原因之一,7.3%全球人口因这类疾病出现腰部与下肢活动受限^[6]。

根据目前医疗现状,西医治疗方式多采用保守或手术治疗,但其结果仅能够缓解症状严重程度,治疗后复发情况很常见。是否可以运用传统的中、蒙、藏药等复方制剂来延缓并治疗椎间盘退变等骨关节退变性疾病,给我们提供了一个新的思路。网络药理学强大的生物预测、分析能力已经在中、蒙、藏药等众多的复方制剂治疗骨关节炎、类风湿性关节炎中得以验证,通过建立疾病与中、蒙、藏等复方制剂的相互联系,可以系统、深入地说明复方制剂的药理学机制,为临床用药提供指导依据。

2 网络药理学概念及应用

2.1 网络药理学概念

网络药理学是以网络生物学、药理学、生物信

息学、系统生物学等相关学科为基础的通过搭建和预测分析生物网络来研究疾病发病机制的一门新兴学科^[7]。由英国邓迪大学的药理学家霍普金斯于2007年首次提出。网络药理学的目的是了解正常或异常的细胞生化功能及生物和药物之间的蛋白质网络相互作用。通过在生物网络中寻找药物靶点,提高药物疗效^[7],深层次挖掘药物作用的可能药理机制。网络药理学的范围包括但不限于:(1)网络建设与交互预测;(2)网络药理学的动力学、优化与控制;(3)网络药理学分析,包括拓扑分析、网络稳定性分析等;(4)网络药理学的理论、算法、模型和软件;(5)影响药物代谢的因素;(6)各种药理网络和相互作用;(7)网络药理学大数据分析等;(8)用于搜索靶点和发现药物(包括药用植物等)的网络方法^[8]。从多个角度将药物成分与疾病靶点相结合,更加系统全面地揭示了药物与疾病之间的相互作用,为新药物的研发指明了道路。

2.2 网络药理学在玄胡索散(XuanHuSuo XHSP)治疗骨性关节炎中的应用

玄胡索散是我国传统的中药方剂,广泛应用于骨性关节炎的治疗,唐^[9]等人发现相比于非甾体类抗炎药的胃肠道副作用,传统中药XHSP在治疗骨性关节炎中取得良好成效且副作用较小,但是玄胡索散的药理机制尚未完全阐明。遂利用网络药理学的方法,根据玄胡索散中发现的四种化合物靶标、骨性关节炎靶标之间的关系,建立了玄胡索散的药理网络。并且通过一系列的通路富集分析显示,骨性关节炎是由炎症的调控,白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),一氧化氮(nitric oxide, NO)生物合成等生物调控过程共同参与。唐^[9]等人通过网络药理学方法揭示了玄胡索散中发现的四种中药成分、相应的复合靶点与骨性关节炎通路系统之间的联系,拓展了玄胡索散的临床应用,更进一步明确了玄胡索散治疗骨性关节炎的药理学机制。

2.3 网络药理学在青藤碱治疗类风湿性关节炎中的应用

近年来越来越多的研究报道中药治疗类风湿性关节炎的成效颇丰,相比于西药较大的毒副作用,我国传统中药青藤碱以更小的毒副作用以及显著的疗效越来越受到人们的重视。但是关于青藤碱治疗类风湿性关节炎的具体药理学机制还有待明确。如何将中药青藤碱与类风湿性关节炎联系起来并对中药中的具体成分进一步解释,这是研究其药理机制时需要解决的主要难题。郭^[10]等人通过网络

药理学的方法更深入的研究了青藤碱治疗类风湿性关节炎的药理学机制。运用网络药理学方法确认16个可能的靶点并进行了通路富集分析并验证。根据通路富集分析结果,揭示了青藤碱治疗类风湿性关节炎多靶点协同作用的特点,发现这些靶点通过抑制血管生成、滑膜增生和骨破坏来改善类风湿性关节炎。进一步明确了青藤碱治疗类风湿性关节炎的药理学机制,对青藤碱在临床上治疗类风湿性关节炎提供了更有力的理论依据。

2.4 网络药理学在淫羊藿-白芍治疗腰椎间盘突出症中的应用

中医认为腰椎间盘突出症是“腰腿痛”“痹症”等范畴,病因是跌仆闪挫,气血瘀滞,或肾精虚损,筋骨失养,或寒湿内浸,阻遏经脉等^[11]。“淫羊藿-白芍”为临床治疗腰椎间盘突出症的常用配方中药,运用“淫羊藿-白芍”治疗腰椎间盘突出症的临床试验研究表明,其在改善老年患者疼痛、症状、体征等方面具有显著优势,临床疗效确切,但是具体的药理学机制有待明确。孙^[12]等人应用网络药理学方法发现IL-6, TNF, AKT1, MAPK1, VEGFA及其介导的IL-17、TNF信号通路等可能是“淫羊藿-白芍”治疗腰椎间盘突出症的核心靶点。

最终得出“淫羊藿-白芍”复方制剂对治疗腰椎间盘突出症具有多途径、多靶点作用的特点。研究发现淫羊藿-白芍治疗腰椎间盘突出症可能是通过影响炎症、免疫调节等途径发挥治疗作用,进一步明确了淫羊藿-白芍治疗腰椎间盘突出症的药理学机制。

诸如此类的研究数不胜数,这些研究均证明了网络药理学这一方法的可行性巨大,优势明显。在一篇关于杜仲-续断药对治疗腰椎间盘突出症的作用机制的研究报道中,李^[13]等人通过运用网络药理学的方法发现杜仲-续断药对中的 β -谷甾醇、槲皮素和山奈酚等有效成分可能通过IL-6、IL-1B、TNF、MMP3、PTGS2等靶点作用于HIF-1信号通路、TNF信号通路等信号通路来治疗腰椎间盘突出症;梁^[14]等人运用网络药理学方法多个角度阐明肾着汤治疗腰椎间盘突出症是通过白细胞介素-6(IL-6)、FOS、CASP3、EGFR、MAPK8等靶点作用于细胞凋亡、MAPK信号通路、p53信号通路、NF- κ B信号通路、PI3K-Akt信号通路、TNF信号通路等通路来发挥作用。网络药理学利用多层次网络构建药物与疾病间的联系,从整体角度分析药物的药理机制,这种整体性、系统性、多样性的特点在用于分析和研究药物可能作用靶点时,体现出巨大的优势,更

好的分析了中、蒙、藏药物在治疗疾病的具体药理学机制及作用通路。

作为少数民族地区,在治疗骨关节退变性疾病时,有其独特的疗法,其中蒙药在治疗这些疾病时发挥了不可替代的作用。在漫长的历史岁月中,形成了独有的治病理念和传统医药文化,在保护人民健康方面发挥了巨大的作用^[15]。蒙药那如三味丸出自蒙医经典著作《至高要方》,是临床蒙医药治疗腰椎间盘突出症的常用药物,其主要由草乌、葶苈及诃子组成^[16],具有止痛、消肿、杀粘等功效^[17]。其中,草乌为毛茛科植物北乌头的干燥块根,具有治疗关节炎、强心和止痛等功效^[18]。诃子为使君子科植物诃子的成熟果实,现代药理学研究表明,诃子可用于治疗哮喘、炎症、神经紊乱和伤口感染等疾病^[19]。葶苈为胡椒科胡椒属,葶苈应用比较广泛,除了调理胃火,祛“巴达干、赫依”以外,还有滋补强壮、祛痰平喘的功效^[20]。相关研究表明,以草乌和诃子为主要成份的蒙药扎冲十三味丸在临床用来治疗风湿性疾病时作用显著。黄^[21]等人运用网络药理学方法证实了扎冲十三味丸通过TNF、破骨细胞分化等信号通路对细胞增殖、凋亡、炎症反应和机体的免疫调节等过程产生影响而发挥治疗风湿炎症性疾病。藏药五味麝香丸在临床上被用来治疗类风湿性关节炎等疾病,其配方中的诃子成分在治疗类风湿性关节炎时成效显著。文^[22]等人运用网络药理学方法证实了五味麝香丸通过、自杀相关因子(FAS)、白细胞介素6(IL6)、白细胞介素10(IL10)、自杀相关因子配体超家族成员6(FASLG)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、IL1B等核心靶点来治疗类风湿性关节炎,为临床提供了更为深刻的理论基础。

大量研究报道蒙药那如三味丸在治疗腰椎间盘突出症^[23]、风湿性关节炎^[24]、类风湿性关节炎^[25]、膝关节骨性关节炎等疾病中取得良好效果。但是蒙药那如三味丸在治疗这些疾病的具体机制尚不清楚。目前,关于那如三味丸的化学成分、药理作用机制及临床应用的研究不断出现,但对那如三味丸发挥作用的具体成分、作用靶点、途径与骨关节退变性疾病的关系尚缺乏全面系统的分析。通过网络药理学可以初步筛选纳入三味丸的作用靶点,进一步探究其药理机制。

3 问题与展望

上述网络药理学的应用,全面展示了其在探究

药物作用机制中的应用。我们都知道,作为一种复方制剂,更多的是药物之间相互起作用,但医师在临床使用复方制剂时,往往只能通过药性综合配伍进行治疗,但这种方式缺乏客观性与科学性,医师个人因素影响较大,没有将药物中的具体成分与疾病相互联系,更没有深入的将药物中的具体成分与疾病中的基因与蛋白相互联系,缺乏科学依据。所以到底是药物中的哪些成分、通过什么样的通路来治疗疾病,亟待解决的问题。

大量的实验表明网络药理学在研究药物药理机制中发挥了重要的作用。传统的一个基因,一种药物,一种疾病的范式,限制了新药的开发思路。然而,许多药物是通过作用于多个靶点而不是单一靶点发挥作用的^[7]。网络药理学的应用在新药开发领域为我们提供了新的思路。但是对于网络药理学预测的药物靶点与疾病是否能严丝合缝的一一对应,以及对于网络药理学预测出的相互重合的基因及蛋白质精准度还有待确定,这需要更进一步的实验去验证,从而进一步验证网络药理学这一门新兴学科的科学性与实用性。

参考文献

- [1]徐宏光.终板软骨在椎间盘退变中的作用[J].中国组织工程研究.2015;(53):8645
- [2]J Chen Q,Sun G-Z, Liu F,et al.Effect of miR-202-5p-mediated ATG7 on autophagy and apoptosis of degenerative nucleus pulposus cells.[J].European review for medical and pharmacological sciences.2020;24(2):517-525
- [3]Zhao Y, Jiao J, Sun J, et al.Inhibition of intervertebral degenerative disc disease by regulating NF- κ b (Article)[J].International Journal of Clinical and Experimental Medicine.2017;10(4):6108-6114
- [4]Takashi Yurube, Masaaki Ito, Yuji Kakiuchi, et al.Autophagy and mTOR signaling during intervertebral disc aging and degeneration.[J].JOR spine.2020;3(1):e1082
- [5]Xu Guoyong, Liu Chong, Jiang Jie, et al. A novel mechanism of intervertebral disc degeneration: imbalance between autophagy and apoptosis.[J].Epigenomics, 2020; 12(13): 1095-1108
- [6]Sepanlou S G, Parsaeian M, Krohn K J, et al. Disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) in Iran and its neighboring countries 1990-2015[J]. Archives of Iranian medicine, 2017; 20(7): 403-418
- [7]Boezio Baptiste, Audouze Karine, Ducrot Pierre, et al. Network-based Approaches in Pharmacology.[J].Mol Inform, 2017; 36(10): 1-10
- [8]WenJun Zhang.Network pharmacology:Afurther description[J]. Network Pharmacology.2016;1(1):1-14
- [9]Tang Huaqi, He Shuaibing, Zhang Xinyue, et al. A Network Pharmacology Approach to Uncover the Pharmacological Mechanism of XuanHuSuo Powder on Osteoarthritis.[J]. Evidence-based Complementary & Alternative Medicine (eCAM).2016:1-10
- [10]Guo Xiang, Ji Jinyu, Feng Zhitao, et al. A network pharmacology approach to explore the potential targets underlying the effect of sinomenine on rheumatoid arthritis.[J].Int Immunopharmacol, 2020; 80: 106201
- [11]李妍,姚啸生.中西医结合治疗腰椎间盘突出症研究概况[J].辽宁中医药大学学报,2016;18(04):231-234
- [12]Kai Sun, Li-Guo Zhu, Xu Wei, et al.[Study on mechanism of "Epimedium Folium-Paeoniae Radix Alba" in treatment of lumbar disc herniation based on network pharmacology].[J]. China journal of Chinese materia medica.2020; 45 (3) : 609-616
- [13]李志超,李丹丹,薛海鹏,等.基于网络药理学探讨杜仲-续断药对治疗腰椎间盘突出症的作用机制[J].云南中医学院学报,2019;42(06):63-71
- [14]梁龙,魏戌,于杰,等.肾着汤治疗腰椎间盘突出症网络药理学机制探讨[J].辽宁中医药大学学报,2020;22(08):67-73
- [15]段莉敏,范艳存.我国少数民族医药文化保护与传承政策发展现状分析[J].中国农村卫生事业管理,2019;39(10):709-712
- [16]王文全,田吉.蒙药那如-3的研究进展[J].中国民族医药杂志.2019;25(8):62-63
- [17]乌兴荣.简述蒙药那如-3味丸[J].中国民族医药杂志.2019;25(10):63-64
- [18]王漪.蒙药诃子配伍草乌减轻其大鼠心脏毒性的作用探究[J].中国保健营养.2019;29(3):306-307
- [19]陈彩霞,苏秀兰.诃子活性成分的抗肿瘤药效[J].生命的化学.2019;39(3):542-551
- [20]美丽,张小飞,陈红梅,等.葶苈在中医、蒙医中的应用概况及研究进展[J].中草药.2018;49(8):1957-1963
- [21]黄先菊,董悦,王晶,等.蒙药扎冲十三味丸抗风湿炎症性疾病的网络药理学研究[J].中南民族大学学报(自然科学版),2020;39(05):471-477
- [22]文成当智,张云森,仁真旺甲,等.基于“味性化味-网络靶点-分子对接”的藏药五味麝香丸治疗“真布”病的作用机制研究[J].中国药房,2020;31(02):164-172
- [23]包宝花.温针结合口服蒙药治疗腰椎间盘突出症80例临床研究[J].中国民族医药杂志.2018;24(4):7-8
- [24]娜仁格日乐.蒙药治疗风湿性关节炎的临床疗效[J].世界最新医学信息文摘.2019;(10):150+158
- [25]王桂芝.蒙药那如-3味丸治疗类风湿性关节炎的临床疗效及安全性分析[J].临床医药文献电子杂志.2018;(67):166+168