

失笑散治疗原发性痛经的网络药理学研究^{*}

胡国静¹, 隋新月¹, 王 潇¹, 刘 卉^{2△}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院妇科, 山东 济南 250014)

摘要: **目的** 基于网络药理学对失笑散治疗原发性痛经的作用机制进行研究。**方法** 通过 TCMSP、BATMAN-TCM 数据库结合 OB、DL、HL 检索失笑散中蒲黄(Pollen Typhae)及五灵脂(Faeces Troglodytes)的化学成分和作用靶点,并通过 Uniprot 数据库将靶点校正为基因名,运用 Genecards 数据库获取原发性痛经的相关靶点与基因。借助 Cytoscape3.6.1 软件构建化合物靶点相互作用图,利用 VENN 图将原发性痛经的靶点和药物靶点进行分析,筛选出二者共同靶点,应用 STRING 数据库构建蛋白相互作用网络图(PPI),通过 David 数据库对关键靶点进行 GO 富集分析及 KEGG 通路富集分析。**结果** 筛选出失笑散治疗原发性痛经的 12 个有效成分,关键化合物为槲皮素和山奈酚;与治疗原发性痛经相关的靶点 43 个,关键靶点 10 个,主要靶点有 IL-6、TNF、PTGS2、TP53、VEGFA 等,10 个关键靶点主要涉及细胞对缺氧的反应、肽基丝氨酸磷酸化的正向调节、炎症应答、NF- κ B 向核内输入的正调节等生物过程,通过参与肿瘤坏死因子信号通路、NOD 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路等参与治疗原发性痛经。**结论** 本研究从多角度探索了失笑散治疗原发性痛经的可能作用机制,揭示了失笑散通过多成分、多靶点、多途径治疗原发性痛经,为其临床应用及进一步研究奠定了理论基础。

关键词: 失笑散;原发性痛经;网络药理学

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)03-0075-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.03.014

Study on Network Pharmacology of Shixiao Powder in Treating Primary Dysmenorrhea

HU Guojing¹, SUI Xinyue¹, WANG Xiao¹, LIU Hui²

(1. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China;
2. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the mechanism of Shixiao Powder in treating primary dysmenorrhea based on network pharmacology. **Methods** The TCMSP, BATMAN-TCM databases combined with OB, DL and HL were used to retrieve the chemical components and targets of Pollen Typhae and Faeces Troglodytes in Shixiao Powder. The targets were corrected to gene name through Uniprot database, and the Genecards database was used to obtain the relevant targets and genes of primary dysmenorrhea. With the help of Cytoscape3.6.1 software, the compound target interaction diagram was constructed, the drug target and primary dysmenorrhea target were analyzed by using VENN map, and the common target of the two are screened out. Using STRING database to construct protein Interaction Network Diagram (PPI). Gene Ontology (GO) enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were carried out on key targets through David database. **Results** 12 main components of Shixiao Powder in treating primary dysmenorrhea were screened out. The most important compounds are quercetin and kaempferol. 43 targets were related to primary dysmenorrhea, and 10 were key targets. The main targets are IL-6, TNF, PTGS2, TP53, VEGFA. The 10 key targets mainly involved in biological processes such as cell response to hypoxia, positive regulation of peptide serine phosphorylation, inflammatory response, positive regulation of NF- κ B, etc. They participated in the treatment of primary dysmenorrhea through tumor necrosis factor signal pathway, NOD-like

收稿日期: 2020-04-28

^{*} 基金项目: 山东省中医药科技发展计划(2017-071)

第一作者简介: 胡国静(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:妇科常见病的中医药研究。

△通信作者: 刘卉, E-mail: 13953108878@163.com

receptor signal pathway, NF- κ B signaling pathway. **Conclusion** This study explored the possible mechanism of Shixiao Powder in the treatment of primary dysmenorrhea from multiple perspectives, revealing that Shixiao Powder acts through multi-component, multi-target and multi-pathway on primary dysmenorrhea, laying foundation for its clinical and pharmacology study.

KEY WORDS: Shixiao Powder; primary dysmenorrhea; network pharmacology

原发性痛经(primary dysmenorrhoea)也称为功能性痛经,系指生殖器官无明显器质性病变的痛经。表现为经期及其前后周期性小腹疼痛,且常伴有恶心、呕吐、腹泻等症状,严重时会影响正常生活。有研究证明其跟月经期子宫内膜释放前列腺素(PG)有关^[1-3],中草药可能通过抑制 PG 的合成发挥外周镇痛作用和抗炎作用^[4]。

失笑散出自宋代《太平惠民和剂局方》,全方仅有五灵脂、蒲黄 2 味药且用量相等,而且炮制方式特殊,其中蒲黄炒香、五灵脂酒研,淘去砂土各等分为末^[5],是临床治疗血瘀作痛的常用方。《古今名医方论》“失笑”者,忍俊不住而发笑。此方虽仅有 2 味平常之药,却能有效缓解瘀血疼痛,效果之佳使人忍不住发出笑声,故称之为“失笑散”。由于中药复方治疗疾病通过多途径发挥作用,导致其作用机制不够明确。而网络药理学整体性、系统性和注重药物间相互作用的特点符合中医的基本特征,可以揭示中药的网络调控作用,为研究传统中药与现代药理搭建了良好的平台^[6]。故本研究旨在通过网络药理学探寻失笑散治疗原发性痛经的作用靶点,初步探究相关生物过程及作用通路,说明其作用机制,以便为进一步的研究提供思路。

1 材料与方法

1.1 失笑散有效化合物及作用靶点、相应基因的检索与筛选 通过 TCMS (中药系统药理学数据库与分析平台)(<http://tcmsp.com/tcmsp.php>)数据库检索蒲黄的活性成分,再根据生物利用度($OB \geq 30\%$)、类药性($DL \geq 0.18$)、半衰期($HL \geq 4$ h)进行筛选,找到治疗原发性痛经的有效成分。利用 TCMS 数据库搜索蒲黄(Pollen Typhae)每个有效化合物对应的潜在靶点信息,并除去没有靶点及重合的部分。通过 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)数据库检索五灵脂(Faeces Troglodytes)的有效化合物及作用靶点,设置 Score cutoff ≥ 30 和 $P \leq 0.05$ 进行筛选。借助 Uniprot(<https://www.uniprot.org>)数据库中的 UniProtKB 搜索功能,将物种设定为“人”,将所得到

的靶点进行名称转化,利于进一步与疾病靶点进行匹配。最后整理出失笑散的有效化合物及靶点数据库。

1.2 构建失笑散“药物—化合物—靶点”的可视化网络图 将整理好的失笑散有效成分及靶点数据库上传至 Cytoscape 3.6.1 软件,构建失笑散“药物—化合物—靶点”的可视化网络图,由此分析得出失笑散治疗原发性痛经的主要有效化合物。

1.3 疾病靶点的检索及其与药物靶点的匹配 以“primary dysmenorrhea”为关键词,运用 Genecards 数据库(<https://www.genecards.org>)获取疾病的相关靶点与基因,将结果导入 Excel 表中去重备用。利用 Venny 图(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)将失笑散有效成分对应的靶点与疾病靶点取交集,得到失笑散与原发性痛经的共同靶点,将共同靶点整理到 Excel 表中备用。

1.4 构建 PPI 网络 将疾病与药物的共同靶点上传至 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),将物种设置为“人”,以获取蛋白之间的相互作用关系,下载结果中的 TSV 格式文档,将相关数据导入 Cytoscape 3.6.1 软件绘制关键靶蛋白 PPI 网络,根据 degree 值找出关键靶点。

1.5 基因功能及作用通路分析 将疾病与药物的 10 个关键靶点上传至 David 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>),对关键基因进行 GO 富集及 KEGG 通路分析,将阈值设定为 $P < 0.05$,筛选排名靠前的生物过程和通路。

2 结果

2.1 五灵脂、蒲黄的有效化合物及相关靶点 通过 TCMS、BATMAN-TCM 数据库,设定 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $HL \geq 4$ h 的标准值,分别筛选出蒲黄及五灵脂的化学成分,除去无对应靶点者共筛选出 12 个有效化合物,其中蒲黄 6 个,五灵脂 6 个,见表 1。再借助 TCMS、Uniprot、BATMAN-TCM 数据库,经过去重和筛选共得到五灵脂、蒲黄的作用靶点 293 个,整理到 Excel 表中备用。

表 1 失笑散中候选化合物相关信息

来源	Pubchem ID	化合物	OB/%	DL	HL	分子量	分子式
蒲黄	667495	A	42.36	0.21	16.83	272.25	C ₁₅ H ₁₂ O ₅
蒲黄	444899	花生四烯酸(arachidonic acid)	45.57	0.20	4.39	304.5	C ₂₀ H ₃₂ O ₂
蒲黄	222284	β-谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	5.36	414.7	C ₂₉ H ₅₀ O
蒲黄	5281654	异鼠李素(isorhamnetin)	49.60	0.31	14.34	316.26	C ₁₆ H ₁₂ O ₇
蒲黄	5280863	槲非醇(kaempferol)	41.88	0.24	14.74	286.24	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
蒲黄	5280343	槲皮素(quercetin)	46.43	0.28	14.40	302.23	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
五灵脂	442079	ponalactone A	未找到	未找到	未找到	346.4	C ₁₉ H ₂₂ O ₆
五灵脂	1176	尿素(urea)	未找到	未找到	未找到	60.056	CH ₄ N ₂ O
五灵脂	1175	尿酸(uric acid)	未找到	未找到	未找到	168.11	C ₅ H ₄ N ₄ O ₃
五灵脂	194979	五灵脂酸(wulingzhic acid)	未找到	未找到	未找到	352.5	C ₂₀ H ₃₂ O ₅
五灵脂	11968646	续断皂苷 E1(Japondipsaponin E1)	未找到	未找到	未找到	未找到	未找到
五灵脂	5322070	三羟基异胆固醇酸(trihydroxy isosterocholenic acid)	未找到	未找到	未找到	未找到	未找到

注: A:(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one((2R)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮);由于五灵脂的相关信息是在 BATMAN-TCM 数据库中获取的,该库中无 OB、DL、HL 的相关信息,所以表中未列出。

2.2 失笑散“药物—化合物—靶点”网络构建 将整理好的失笑散有效化合物及靶点数据库上传到 Cytoscape3.6.1 软件,构建失笑散“药物—化合物—靶点”的可视化网络图,见图 1。其中黄色圆形代表蒲黄和五灵脂,粉红色六边形代表蒲黄的 6 种化合物(PH1~PH6 分别为 (2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one、花生四烯酸、异鼠李素、β-谷甾醇、山奈酚、槲皮素),绿色六边形代表五灵脂的 6 种化合物(WLZ1~WLZ6 分别为 ponalactone A、尿素、尿酸、五灵脂酸、续断皂苷 E1、三羟基异胆固醇酸),蓝色菱形代表靶点基因信息,其中 degree 值越大则节点越大,根据 degree 值排名前 4 的化合物为槲皮素、山奈酚、花生四烯酸、三羟基异胆固醇酸,说明这几个化合物是发挥作用的关键活性成分。

2.3 原发性痛经相关靶点的筛选及与失笑散靶点的匹配 运用 Genecards 数据库获取原发性痛经的相关靶点,去重后共得到 205 个,导入到 Excel 表里备用。利用 Venny 图将失笑散有效成分的靶点与疾病靶点进行匹配,得到共有靶点 43 个,分别为 PTGS1、ESR1、PTGS2、PGR、CASP3、PPARG、NOS3、ALOX5、PLA2G4A、PTEN、ESR2、PPARD、XDH、ADRB2、OPRM1、BAX、TGFB1、TNF、CYP3A4、

CYP1A1、GSTP1、GSTM1、VEGFA、FOS、CDKN1A、MMP2、MMP9、IL6、TP53、NFKBIA、ERBB2、CAV1、IL1B、CCL2、CXCL8、PPARA、CRP、IGFBP3、IGF2、WNT4、AVPR1A、GHRL、TRPV1,见图 2。

2.4 构建 PPI 网络 将疾病与药物的共同靶点上传至 STRING 数据库,获取 TSV 格式文件导入 Cytoscape3.6.1 绘制关键靶蛋白 PPI 网络图,见图 3。此网络图共包括关键节点 37 个(已除去关联度低且于最核心靶蛋白无关的节点),degree 越大,其节点越大,表明与其他蛋白的相互作用越强。失笑散治疗原发性痛经的靶标中 degree 值排名前 10 的为 IL-6、TNF、PTGS2、TP53、VEGFA、CASP3、CXCL8、FOS、NOS3、IL-1B,其相关 degree 数值见表 2,说明这 10 个蛋白可能是治疗原发性痛经的关键靶蛋白。

2.5 GO 基因功能富集分析 将 10 个关键靶点上传至 David 数据库,GO 富集主要涉及 98 个生物过程,8 个细胞组成和 8 个分子功能。将生物过程、细胞组成、分子功能按 P 值大小进行排序,P 值越小表明富集程度越高。GO 富集分析的生物学过程排名前 20 的条目见表 3。结果表明 6 个靶点参与了炎症应答,6 个靶点参与了 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控,4 个靶点参与了 NO 生物合成过程的正调节,4 个靶点参

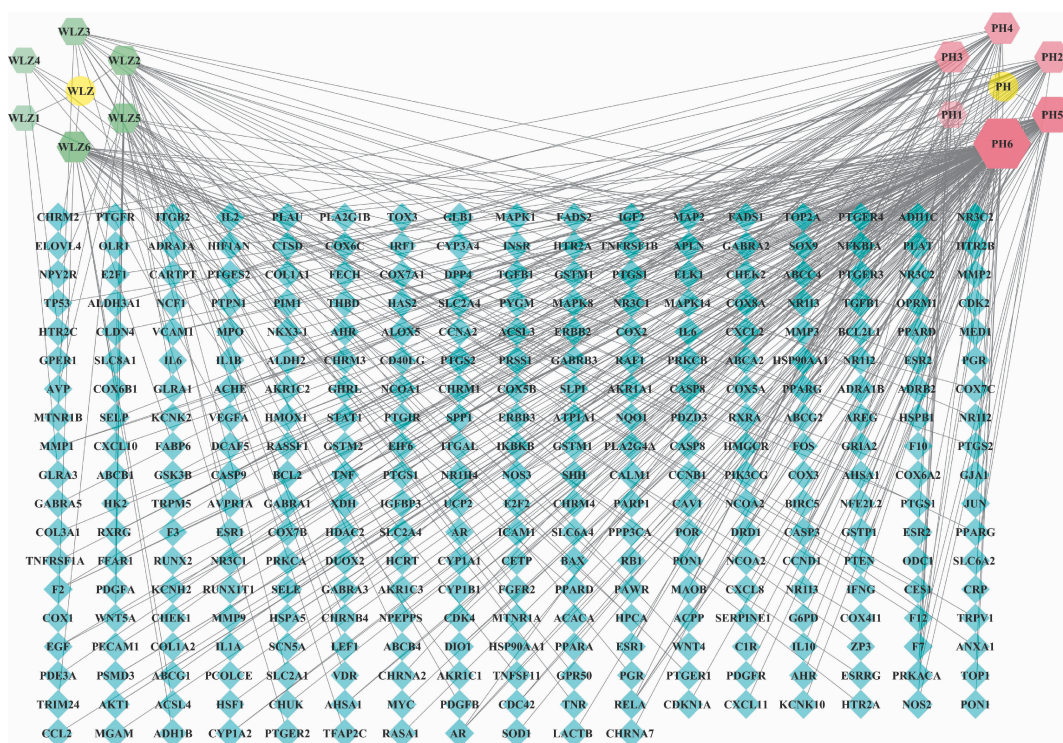


图 1 失笑散“药物—化合物—靶点”的可视化网络图

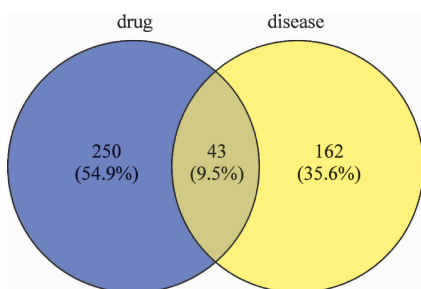


图 2 失笑散与原发性痛经交集靶点基因 WENNY 图

表 2 失笑散作用于原发性痛经的关键靶点

Name	degree	Name	degree
IL-6	36	CASP3	29
TNF	33	CXCL8	29
PTGS2	32	FOS	28
TP53	31	NOS3	27
VEGFA	31	IL-1B	27

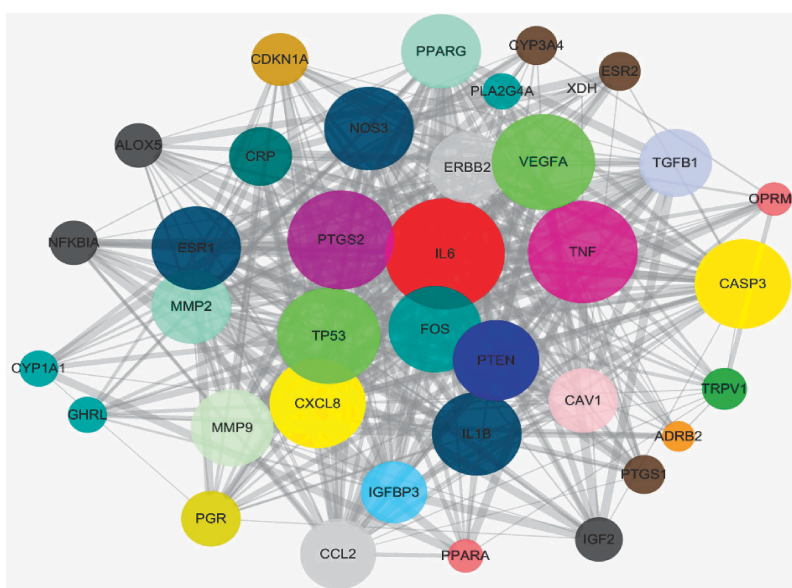


图 3 关键靶蛋白 PPI 网络图

表 3 GO 富集功能分析结果

类型	编号	作用途径	基因数目	P 值
生物过程	GO:0006954	inflammatory response	6	6.70×10 ⁻⁷
生物过程	GO:0008285	negative regulation of cell proliferation	6	8.30×10 ⁻⁷
生物过程	GO:0045429	positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	4	1.30×10 ⁻⁶
生物过程	GO:0031622	positive regulation of fever generation	3	2.60×10 ⁻⁶
生物过程	GO:0051384	response to glucocorticoid	4	4.60×10 ⁻⁶
生物过程	GO:0010628	positive regulation of gene expression	5	6.90×10 ⁻⁶
生物过程	GO:0045766	positive regulation of angiogenesis	4	2.60×10 ⁻⁵
生物过程	GO:0042346	positive regulation of NF- κ B import into nucleus	3	5.30×10 ⁻⁵
生物过程	GO:0045944	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	6	7.00×10 ⁻⁵
分子功能	GO:0005125	cytokine activity	4	8.90×10 ⁻⁵
生物过程	GO:0045893	positive regulation of transcription, DNA-templated	5	9.70×10 ⁻⁵
生物过程	GO:0031663	lipopolysaccharide-mediated signaling pathway	3	1.30×10 ⁻⁴
生物过程	GO:0046677	response to antibiotic	3	1.30×10 ⁻⁴
生物过程	GO:0001525	angiogenesis	4	1.80×10 ⁻⁴
生物过程	GO:0032755	positive regulation of interleukin-6 production	3	2.50×10 ⁻⁴
生物过程	GO:0071407	cellular response to organic cyclic compound	3	4.30×10 ⁻⁴
生物过程	GO:0043065	positive regulation of apoptotic process	4	4.40×10 ⁻⁴
生物过程	GO:0048661	positive regulation of smooth muscle cell proliferation	3	4.40×10 ⁻⁴
生物过程	GO:0071456	cellular response to hypoxia	3	4.60×10 ⁻⁴
生物过程	GO:0033138	positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation	3	6.10×10 ⁻⁴

与了凋亡过程的正调节,3 个靶点参与了 IL-6 产生的正调节,3 个靶点参与了 NF- κ B 向核内输入的正调节,3 个靶点参与了细胞对缺氧的反应,3 个靶点参与了肽基丝氨酸磷酸化的正调节等,由此可知失笑散可以通过调节多种生物学过程治疗原发性痛经。

2.6 KEGG 通路富集分析 KEGG 通路分析主要涉及 50 条通路,根据 *P* 值进行排序,其中排名前 20 的信号通路见表 4,包括 TNF、Toll 样受体、癌症通路、NOD 样受体、NF- κ B、MAPK 信号通路等,提示失笑散通过多通路多靶点来治疗原发性痛经,且各通路之间存在相互联系。

3 讨论

痛经分为原发性痛经和继发性痛经两种类型。继发性痛经一般有益腔脏器的器质性病变,包括子宫内膜异位症和子宫腺肌病等,而原发性痛经则无上述表现。原发性痛经青少年期常见,多在初潮后 6~12 个

月发病。据国内抽样调查显示,中国女性痛经发生率为 33.1%,其中原发性者占 53.2%,痛经严重影响工作者占 13.53%^[7],可见原发性痛经带来的痛苦不容小觑,对其治疗方法的研究具有很好的临床价值。中医学中痛经又称经行腹痛,痛经一词最早见于汉代张仲景《金匱要略·妇人杂病脉证并治》“带下,经水不利,少腹满痛,经一月再见”^[8]。痛经的病因病机分为虚实两种,实者不通则痛,虚者不荣则痛,历代医家多将其分为寒凝血瘀、气滞血瘀、气血虚弱、阳虚内寒、肝肾虚损等证型^[3]。杨爱萍等^[9]通过对大量文献分析发现,原发性痛经患者中属血瘀者最常见占 83.2%。这为临床治疗原发性痛经提供了活血化瘀的治疗思路。

失笑散出自宋代《太平惠民和剂局方》“治妇女产后心腹痛欲死,百药不解,服此顿愈”。失笑散作为治疗血瘀作痛常用方,在治疗瘀血阻滞型冠心病、胃脘痛、病毒性肝炎、计划生育、不孕症、宫外孕、原发性痛

表 4 KEGG 通路富集分析结果

Term	信号通路	基因数目	P 值
hsa05133	Pertussis	6	1.64×10^{-8}
hsa05323	Rheumatoid arthritis	6	3.70×10^{-8}
hsa04668	TNF signaling pathway	6	9.94×10^{-8}
hsa05134	Legionellosis	5	4.15×10^{-7}
hsa05161	Hepatitis B	6	4.57×10^{-7}
hsa05168	Herpes simplex infection	6	1.46×10^{-6}
hsa05200	Pathways in cancer	7	2.43×10^{-6}
hsa05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	5	5.86×10^{-6}
hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	5	6.33×10^{-6}
hsa05146	Amoebiasis	5	6.33×10^{-6}
hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	5	2.58×10^{-5}
hsa05144	Malaria	4	2.77×10^{-5}
hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	4	4.15×10^{-5}
hsa05140	Leishmaniasis	4	8.47×10^{-5}
hsa05132	Salmonella infection	4	1.35×10^{-4}
hsa04064	NF- κ B signaling pathway	4	1.55×10^{-4}
hsa04010	MAPK signaling pathway	5	1.95×10^{-4}
hsa05332	Graft-versus-host disease	3	7.87×10^{-4}
hsa05134	Legionellosis	3	7.87×10^{-4}
hsa05164	Influenza A	4	1.19×10^{-3}

经等方面具有良好疗效^[7,10],这也证实了中医异病同治的思想。《本草纲目》记载:蒲黄,手足厥阴血分药也,故能治血治痛。生则能行,熟则能止。与五灵脂同用能治一切心腹诸痛。现代药理学研究发现蒲黄的乙醇提取液有明显的镇痛作用^[11],五灵脂可以通过细胞毒、抗炎、活血化瘀等作用治疗软组织损伤、消化性溃疡、疼痛等,且五灵脂与其他中药配伍治疗原发性痛经效果好,标本兼治^[12]。失笑散对改善子宫动脉血流,改善血瘀型原发性痛经症状有疗效明显^[13],而活血化瘀药物具有改善平滑肌痉挛、消炎镇痛、调节内分泌等作用^[14]。可见失笑散可以通过活血化瘀、抗炎镇痛等途径以达到对原发性痛经的治疗目的。虽然目前对

五灵脂、蒲黄的药理学作用已经有了基本了解,但对其治疗原发性痛经的作用通路等研究少见,故本文就此方面做了相应研究。

本次研究发现失笑散治疗原发性痛经的关键活性成分为槲皮素、山奈酚等。槲皮素是失笑散中对应靶点最多的成分,具有较强抗炎能力的长效抗炎物质^[15],而山奈酚可以通过下调 IL-6 表达,上调 TNF 表达作用于炎症反应^[16]。这二者都能通过调节炎症反应起治疗作用。

失笑散主要通过 IL-6、TNF- α 、PTGS2(前列腺素 G/H 合酶 2)作用于原发性痛经。原发性痛经的病理生理学主要与 PG 水平升高有关^[17-18],且 IL-6、TNF- α 等炎症因子也可以通过诱导炎症反应引起子宫平滑肌缺血缺氧导致疼痛的产生。TNF- α 是一种重要的细胞因子,在炎症反应、细胞免疫、肿瘤免疫、低氧及血脂异常等多种生理和病理过程中均发挥着十分关键的作用^[19]。由此可知失笑散可通过上调 TNF- α 表达以及下调 IL-6、PTGS2 表达,调节炎症反应过程及抑制前列腺素合成,起到治疗原发性痛经的作用。

根据 GO 富集分析显示,失笑散治疗原发性痛经的主要作用机制为细胞对缺氧的反应、肽基丝氨酸磷酸化的正向调节、炎症反应、NF- κ B 向核内输入的正调节。Kannan Priya 等^[18]认为前列腺素水平异常导致频繁/节律紊乱的子宫收缩,进而导致缺血和缺氧,引发痛经。钟华青^[17]认为 IL-6、TNF- α 等炎症因子也可引起子宫平滑肌缺血缺氧。禹龙香^[20]认为通过促进蛋白质磷酸化可以加强钙离子结合,从而抑制子宫平滑肌收缩,缓解疼痛。周宇博等^[21]通过研究发现核转录因子的表达与痛经密切相关。

KEGG 通路富集分析主要涉及肿瘤坏死因子信号通路、NOD 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路等。失笑散可以作用于肿瘤坏死因子信号通路,调控 TNF- α 表达,缓解炎症反应,减轻血管内皮损伤^[22],有利于原发性痛经的好转。同样又可以作用于 NOD 样受体信号通路,通过抑制 procaspase-1 和 pro-IL-1 β 的激活过程、抑制 NF- κ B 信号等途径来调节炎症反应^[23]。而 NOD1 可作为 TNF 通路的一个增敏剂^[24-25],也就是说 TNF、NOD 样受体信号通路及 NF- κ B 信号通路之间有一定联系,三者都与炎症反应有关。原发性痛经作为炎症反应过程,其发生发展与参与炎症反

应过程的各种递质有关^[22]。KEGG 富集结果表明失笑散可以通过多通路对原发性痛经起到治疗作用,主要涉及 TNF、NOD 样受体、NF- κ B 等炎症相关的信号通路。

综上所述,失笑散治疗原发性痛经是通过多靶点多通路发挥作用的,通过对主要靶点 IL-6、TNF、PT- GS2 的表达进行调节以及作用于细胞对缺氧的反应、肽基丝氨酸磷酸化的正向调节、炎症反应、NF- κ B 向核内输入的正调节等生物过程,最终作用于炎症相关通路(TNF、NOD 样受体、NF- κ B 信号通路),从而抑制前列腺素的合成及相关的炎性反应,减少子宫异常收缩带来的缺血缺氧、缓解疼痛,达到对原发性痛经的治疗目的。本研究仍有很多不足,比如有些化合物的分子式、分子量未找到,但仍希望能为失笑散治疗原发性痛经提供基础的生物信息学支撑。

参考文献:

- [1] 寇小平,邵莹,卢占斌. 前列腺素 $\text{F}_2(2\alpha)$ 受体与原发性痛经关系[J]. 现代仪器与医疗,2016,22(2):110-112.
- [2] 杨继红,陈英,胡佳贞. 中学女生外周血前列腺素与原发性痛经关系[J]. 中国公共卫生,2011,27(8):1042-1043.
- [3] 孙玉阳,纪宏宇,陈博,等. 原发性痛经的发病机制及中医药治疗的研究进展[J]. 中国药师,2017,20(1):144-147.
- [4] PARK K S, PARK K I, HWANG D S, et al. A review of in vitro and in vivo studies on the efficacy of herbal medicines for primary dysmenorrhea[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014:296860.
- [5] 陈国佩,江海燕,李花春. 古方失笑散与中国药典方失笑散炮制的比较[J]. 广西中医药,1996(2):47-48.
- [6] 解静,高杉,李琳,等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药,2019,50(10):2257-2265.
- [7] 于杰,张晓华. 失笑散加味对血瘀型原发性痛经患者子宫血流动力学的影响[J]. 福建中医药,2010,41(6):9-10.
- [8] 史征. 妇科痛经丸治疗原发性痛经(寒凝血瘀证)的临床及实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [9] 杨爱萍,陈群,路艳. 原发性痛经疾病中医证候分布及相关因素的文献研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(5):1258-1259.
- [10] 吴燕芳. 失笑散古今应用[J]. 中成药研究,1987(4):32-33.
- [11] 王海波,王章元. 中药蒲黄提取液的镇痛作用研究[J]. 医药导报,2006(4):278-279.
- [12] 邱清华,邓绍云. 五灵脂化学成分与药用研究进展[J]. 江苏科技信息,2015(11):76-78.
- [13] 庄婷婷,黄新华,叶翠河,等. 失笑散加味对血瘀型原发性痛经子宫血流动力学的影响[J]. 新中医,2015,47(7):199-200.
- [14] 范萌. 少腹逐瘀汤治疗寒凝血瘀型原发性痛经临床观察[J]. 北京中医药,2011,30(6):455-456.
- [15] LI Y, YAO J, HAN C, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. Nutrients, 2016, 8(3):167.
- [16] HOFER S, GEISLER S, LISANDRELLI R, et al. Pharmacological targets of kaempferol within inflammatory pathways—A hint towards the central role of tryptophan metabolism[J]. Antioxidants(Basel), 2020, 9(2):180.
- [17] 钟华青. 桂枝茯苓胶囊治疗原发性痛经及对患者炎症因子的影响[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(64):137.
- [18] KANNAN P, CHEUNG K K, LAU B W. Does aerobic exercise induced—analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine—mediated mechanisms in primary dysmenorrhea?[J]. Med Hypotheses, 2019, 123:50-54.
- [19] 冯馨锐,崔雨舒,何志涛,等. 肿瘤坏死因子- α 的生物学功能研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2019,40(1):66-68.
- [20] 禹龙香. 原发性痛经的发病机理与治疗 [J]. 中国校医, 2005(3):325-328.
- [21] 周宇博,吴细兰,吴红斌. 壮医药线灸对寒湿凝滞型痛经大鼠 NF- κ B 及相关因子的影响 [J]. 广西中医药, 2018,41(5):59-61.
- [22] 谢丹,居明乔,曹鹏,等. 炎症因子和原发性痛经相关性的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2014,19(3):346-350.
- [23] 席琼,胡巢凤. NOD 样受体在炎症反应中的调控作用[J]. 生命科学,2010,22(5):454-458.
- [24] DA SILVA CORREIA J, MIRANDA Y, AUSTIN - BROWN N, et al. Nod1—dependent control of tumor growth [J]. Proc Natl Acad Sci U S A., 2006,103(6):1840-1845.
- [25] 林巧卫,张思,陆维祺. NOD 样受体介导的信号转导通路及其与肿瘤关系的研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2019,29(3):223-228.