

基于网络药理学与分子对接探究藏药鬼箭锦鸡儿治疗高原红细胞增多症的分子机制



刘超, 韩春笋, 于进帅, 李涛, 陈帆, 任建委

西藏大学医学院 (拉萨 850000)

【摘要】目的 基于网络药理学、分子对接探讨藏药鬼箭锦鸡儿治疗高原红细胞增多症 (high altitude polycythemia, HAPC) 的分子机制。**方法** 通过文献检索寻找鬼箭锦鸡儿的活性成分, 采用 SwissTargetPrediction 数据库预测其潜在靶点, 采用 OMIM 和 GeneCards 数据库筛选 HAPC 靶点, 并将药物作用靶点和疾病靶点取交集, 构建蛋白质互作网络 (protein-protein interaction networks, PPI networks), 借助 DAVID 数据库进行基因功能和通路富集分析, 并采用 AutoDock 软件对关键活性成分和核心靶点进行分子对接, 筛选鬼箭锦鸡儿活性成分潜在的作用靶点及相关信号通路。**结果** 得到鬼箭锦鸡儿的有效活性成分 25 种, 成分对应的靶点 401 个。连接度最高的前 8 种化学成分为 7, 3', 4'-Trihydroxy flavone、Geraldone、Quercetin、biochanin A、Isorhamnetin、7, 4'-Dihydroxyflavone、Formononetin、Afrormosin。HAPC 的疾病靶点共 261 个; 药物成分与 HAPC 的交集靶点共 41 个, 作用核心靶点包含 VEGFA、AKT1、TNF、HAP90AA1、ESR1、MMP9、ACE、F2、CYP3A4、REN; 参与的生物过程、细胞复合物、分子功能主要有缺氧反应生物过程、蛋白质磷酸化正调控过程、细胞表面、大分子复合体、类固醇结合、酶结合等; 关键信号通路主要涉及 Pathways in cancer、Chemical carcinogenesis-receptor activation、Fluid shear stress and atherosclerosis 等。分子对接结果显示, 8 种主要活性成分与 ACE、CYP3A4 的结合情况很好, 结合能均小于 $-8.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。**结论** 鬼箭锦鸡儿的活性成分可以通过多通路作用于多靶点来治疗 HAPC, 为基础实验研究和临床应用提供一定的科学依据。

【关键词】 鬼箭锦鸡儿; 高原红细胞增多症; 分子机制; 网络药理学; 分子对接

The molecular mechanism of Tibetan medicine Caragana jubabt Poir in the treatment of high altitude polycythemia based on network pharmacology and molecular docking

LIU Chao, HAN Chunsun, YU Jinshuai, LI Tao, CHEN Fan, REN Jianwei

School of Medicine, Tibet University, Lhasa 850000, China

Corresponding author: REN Jianwei, Email: rjw@utibet.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the molecular mechanism of the therapeutic effect of Tibetan medicine Caragana jubabt Poir on high altitude polycythemia (HAPC) based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active ingredients of Caragana jubabt Poir were identified through literature review. The SwissTargetPrediction database was

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202403045

基金项目: 西藏自治区自然科学基金一般项目 (XZ202401ZR0010)

通信作者: 任建委, Email: rjw@utibet.edu.cn

used to predict its potential targets. The OMIM and GeneCards databases were used to screen for HAPC targets. The drug action targets and disease targets were intersected to construct a protein-protein interaction network. The DAVID database was used for gene function and pathway enrichment analysis, and AutoDock software was used to perform molecular docking on key active ingredients and core targets, in order to screen out potential targets of action and related signaling pathways for the active ingredients of Caragana jubabt Poir. **Results** There were 25 effective active ingredients of Caragana jubabt Poir, with 401 corresponding targets. The top 8 components with the higher connectivity were 7, 3', 4'-Trihydroxy flavone, Geraldone, Quercetin, biochanin A, Isorhamnetin, 7, 4'-Dihydroxyflavone, Formononetin, Afrormosin. 261 HAPC targets were obtained and there was a total of 41 intersection targets between drug components and HAPC, the core targets including VEGFA, AKT1, TNF, HAP90AA1, ESRI, MMP9, ACE, F2, CYP3A4, REN; Biological process (BP), cellular components (CC), molecular function (MF) were mainly related with response to hypoxia, positive regulation of protein phosphorylation, cell surface, macromolecular complex, steroid binding, enzyme binding. The key signaling pathways mainly involved Pathways in cancer, Chemical carcinogenesis-receptor activation, Fluid shear stress and atherosclerosis, etc. The molecular docking results showed that the 8 main active ingredients had good binding with ACE and CYP3A4, and the binding energies were all less than $-8.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Conclusion** The active ingredients of Caragana jubabt Poir could act on multiple targets through multiple pathways to treat HAPC, which provides a certain scientific basis for its clinical application.

【Keywords】 Caragana jubabt Poir; High altitude polycythemia; Molecular mechanism; Network pharmacology; Molecular docking

藏药经典著作《晶珠本草》中记载鬼箭锦鸡儿（学名：Caragana jubabt (Pall) Poir.）可以破血活血并治疗血热症，其功效为降低血液粘稠度、治疗血管闭塞和血热病^[1]。高原红细胞增多症（high altitude polycythemia, HAPC）是以高海拔缺氧引起血红蛋白含量增加、血细胞增生、血液粘稠度增加为特征的疾病。藏药处方佐木阿汤散由藏锦鸡儿、巴夏嘎、矮紫堇、松生等组成，具有清血、降血压、降血脂的功效，用于治疗多血症、高血脂等，最早记载于藏医典籍《米旁临床集萃·医方甘露精华》^[2-3]。研究发现，鬼箭锦鸡儿中含有槲皮素，具有扩张血管、降血压、降血脂等功效^[4]；贺春荣等建立大鼠下腔静脉血栓和小鼠急性肺血栓模型，证实鬼箭锦鸡儿醇提物具有显著的抗血栓形成作用，并进行大鼠颈总动脉实验和下腔静脉实验，认为鬼箭锦鸡儿的抗血栓活性可能是通过抑制血小板聚集和作用于凝血系统而发挥作用^[5-6]。因此，鬼箭锦鸡儿可能通过抑制血小板聚集、降低血液粘稠度，以及降低

血压来发挥抗 HAPC 作用。目前，鬼箭锦鸡儿治疗 HAPC 的作用机制尚未全面证实，本研究旨在探讨鬼箭锦鸡儿治疗 HAPC 的作用靶点及潜在机制，为后续基础研究和临床验证提供理论和实践依据。

1 资料与方法

1.1 鬼箭锦鸡儿有效活性成分的获取

检索中国知网 (<https://www.cnki.net/>)、NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、SymMap (<http://www.symmap.org/>)、HERB (<http://herb.ac.cn/>)、TCSMP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 等数据库，初步统计鬼箭锦鸡儿的化学成分，依据 Lipinski 五原则^[7]，在 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 上查询化学成分 SMILES，然后导入 SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>)，以 GI absorption、Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge 为筛选条件（GI absorption 为 High，其他五个 ≥ 3 个 “Yes”），得到有效活性成分。

1.2 鬼箭锦鸡儿有效活性成分的基因靶点获取

将筛选出的有效活性成分依次输入 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 在“Select a species”中选择“Homo sapiens”, 下载 CVS 文件并保存。设置条件为 Probability > 0, 得到主要化学成分对应的基因靶点, 去除重复基因并整理。

1.3 HAPC 疾病靶点的获取

登录 OMIM 数据库 (<https://omim.org>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org>), 输入 HAPC 的英文名称“high altitude potycythemia”, 分别得到 HAPC 相关基因靶点, 进行删除重复项处理。

1.4 建立 Venn 图

登录 微生信官网 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>), 输入鬼箭锦鸡儿有效活性成分的作用靶点和 HAPC 的作用靶点, 获取药物-疾病共同基因靶点的数目, 同时使用 Excel 表格筛选交集基因的名称, 得到交集靶点。

1.5 构建蛋白质互作网络图

将筛选出的药物-疾病交集靶点导入 String 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 条件设置: 在“Required score”中选择“advanced settings”, 置信度选择“Multiple proteins”, 限定物种为“Homo sapiens”, 输入相关药物-疾病共同作用的交集靶点基因且“FDR stringency”设置为“Medium 5 percent”, 下载“.tsv”格式文件, 导入 Cytoscape, 绘制蛋白质互作网络 (protein-protein interaction networks, PPI) 图。

1.6 基因本体功能分析与京都基因和基因组百科全书富集分析

通过 DAVID 数据库 (<https://david.ncicf.gov/>), 设置“Official gene symbol”“Homo sapiens”“gene list”分析条件, 对交集靶点进行基因本体 (Gene Ontology, GO) 功能分析与京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析。条件设定为 $P < 0.05$, 在生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 中分别筛选与 HAPC 治疗相关的前 10 个条目, 通过微生信官网制图。在 KEGG 通路中筛选出与 HAPC 作用相关的前 20 条通路, 绘制富集气泡图。

1.7 分子对接与热聚图绘制

将鬼箭锦鸡儿中化学成分连接度最高的前几种潜在有效活性成分分别与前几个关键靶点蛋白进行分子预处理后, 在 Auto Dock 软件中进行分子对接, 并将所得结果导入 Graphad Prism 软件, 绘制热聚图。

2 结果

2.1 鬼箭锦鸡儿有效活性成分及靶点获取

通过筛选, 共得到 25 种鬼箭锦鸡儿的有效活性成分^[6-13], 见表 1, 25 种成分对应的靶点共 401 个。鬼箭锦鸡儿有效活性成分与蛋白质的连接度越高, 其化学成分的体积越大, 越有可能是鬼箭锦鸡儿发挥治疗 HAPC 作用的主要活性成分。如图 1 所示, 连接度最高的前 8 种化学成分为 7,3',4'-Trihydroxy flavone、Geraldone、Quercetin、biochanin A、Isorhamnetin、7,4'-Dihydroxyflavone、Formononetin、Afromosin。

2.2 HAPC 的疾病靶点分析

从 OMIM 和 GeneCards 数据库获取鬼箭锦鸡儿治疗 HAPC 的靶点, 分别得到 56、209 个 HAPC 相关疾病基因, 删除重复基因, 共得到 261 个疾病靶点。

2.3 Venn 图分析

鬼箭锦鸡儿有效活性成分的主要作用靶点与 HAPC 的主要疾病作用靶点取交集, 共得到 41 个药物-疾病交集靶点, 见图 2。

2.4 PPI 网络分析

鬼箭锦鸡儿的有效成分可能通过交集基因发挥抗 HAPC 作用。如图 3 所示, 连接度最高的前 10 位蛋白为 VEGFA、AKT1、TNF、HAP90AA1、ESR1、MMP9、ACE、F2、CYP3A4、REN, 是鬼箭锦鸡儿有效成分发挥抗 HAPC 作用的主要核心蛋白。

2.5 GO 功能分析及 KEGG 富集分析

采用 DAVID 数据库对鬼箭锦鸡儿活性成分-疾病作用的交集基因进行 GO 功能分析, 共获得 298 条 GO 功能条目, 包括 209 个 BP、29 个 CC、60 个 MF。从中筛选出与 HAPC 作用相关且差异更显著的 BP、CC、MF 前 10 个条目。如图 4 所示, 鬼箭锦鸡儿活性成分发挥治疗 HAPC 的 BP 主要富集在 response to hypoxia (缺氧反应生物过程)、positive regulation of protein

表1 鬼箭锦鸡儿的有效活性成分
Table 1. Active ingredients of Caragana jubab (Pall) Poir

| 化学名称 | 化合物 SMILES 字符串 | 相对分子质量 | | 胃肠道吸收 | Lipinski# violations | Chose# violations | Veber# violations | Egan# violations | Muegge# violations |
|---|--|--------|----|-------|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| | | 质量 | 吸收 | | | | | | |
| Benzoic Acid | <chem>OC(=O)c1ccccc1</chem> | 122.12 | 高 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 4-Methoxybenzoic acid | <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> | 152.15 | 高 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Homopteroicarpin | <chem>COc1ccc2c(c1)OC[C@@H]1[C@H]2Oc2c1ccc(c2)OC</chem> | 284.31 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (+)-Maackiain | <chem>Oc1ccc2c(c1)OC[C@H]1[C@@H]2Oc2c1ccc1c(c2)OCO1</chem> | 284.26 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Resveratrol | <chem>Oc1ccc(cc1)/C=C/c1cc(O)cc(c1)O</chem> | 228.24 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Isoliquiritigenin | <chem>Oc1ccc(cc1)/C=C/C(=O)c1ccc(cc1)O</chem> | 256.25 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Piceatannol | <chem>Oc1ccc(/C=C/C2ccc(c(c2)O)O)cc(c1)O</chem> | 244.24 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pterocarpine | <chem>COc1ccc2c(c1)OC[C@@H]1[C@H]2Oc2c1ccc1c(c2)OCO1</chem> | 298.29 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quercetin | <chem>Oc1cc(O)c2c(c1)oc(c(c2=O)O)c1ccc(c(c1)O)O</chem> | 302.24 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| biochanin A | <chem>COc1ccc(cc1)c1ccc2c(c1=O)c(O)cc(c2)O</chem> | 284.26 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Formononetin | <chem>COc1ccc(cc1)c1ccc2c(c1=O)cccc(c2)O</chem> | 268.26 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Calycosin | <chem>COc1ccc(cc1O)c1ccc2c(c1=O)cccc(c2)O</chem> | 284.26 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Geraldone | <chem>COc1ccc(ccc1O)c1cc(=O)c2c(O)c1ccc(cc2)O</chem> | 284.26 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Isorhamnetin | <chem>COc1ccc(ccc1O)c1ccc2c(O)cc(c2c(=O)c1O)O</chem> | 316.26 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aformosin | <chem>COc1ccc(cc1)c1ccc2c(c1=O)ccc(c2)OC</chem> | 298.29 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pseudobaptigenin | <chem>Oc1ccc2c(c1)ccc(c2=O)c1ccc2c(c1)OCO2</chem> | 282.25 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Texasin | <chem>COc1ccc(cc1)c1ccc2c(c1=O)cc(c(c2)O)O</chem> | 284.26 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7, 4'-Dihydroxyflavone | <chem>Oc1ccc(cc1)c1cc(=O)c2c(O)c1ccc(cc2)O</chem> | 254.24 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7, 3', 4'-Trihydroxyflavone | <chem>Oc1ccc2c(c1)oc(cc2=O)c1ccc(c(c1)O)O</chem> | 270.24 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4-(2-Methoxyethoxy)benzoic acid | <chem>COCCOc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> | 196.20 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| CID 13803636 | <chem>COc1ccc2c(c1)OC[C@@H]1[C@H]2Oc2c1ccc(c2)O</chem> | 270.28 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Odoratin | <chem>COc1ccc(cc1O)c1ccc2c(c1=O)cc(c(c2)O)OC</chem> | 314.29 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Melilotocarpin B | <chem>COc1ccc2c(c1O)OC[C@@H]1[C@H]2Oc2c1ccc(c2)O</chem> | 286.28 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7, 3'-Dihydroxy-5'-methoxyisoflavone | <chem>COc1cc(O)cc(c1)c1ccc2c(c1=O)ccc(c2)O</chem> | 284.26 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (1R,12R)-16-methoxy-5,7,11,19-tetraoxapentacyclo[10.8.0.0.2,10.0.4.8.0]13,18]icosa-2,4(8),9,13(18),14,16-hexaen-17-ol | <chem>COc1ccc2c(c1O)OC[C@@H]1[C@H]2Oc2c1ccc1c(c2)OCO1</chem> | 314.29 | 高 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

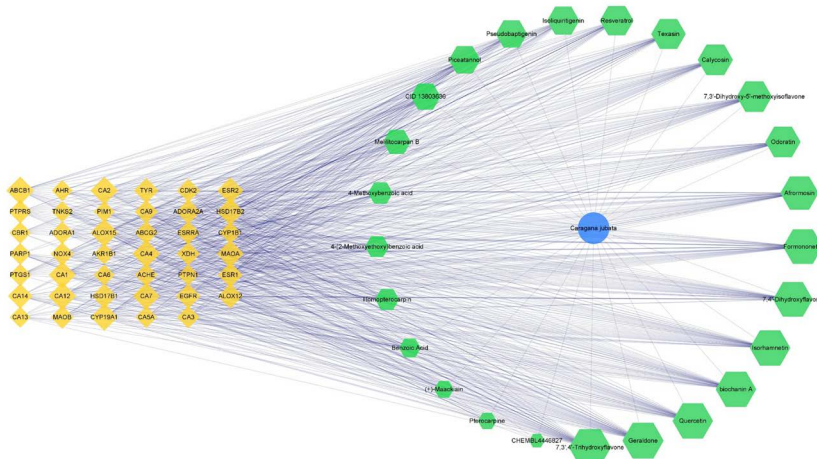


图1 有效活性成分-靶点图

Figure 1. Active ingredient-target map

注：该图仅选取连接度较高 (>10) 的前41个相关蛋白质，与筛选出的25种有效活性成分构建鬼箭锦鸡儿的化学成分-靶点图。

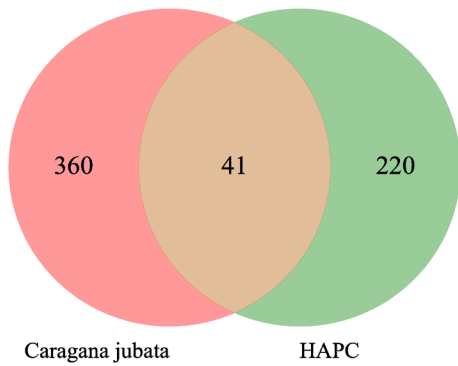


图2 药物成分-疾病靶点图

Figure 2. Drug component-disease target map

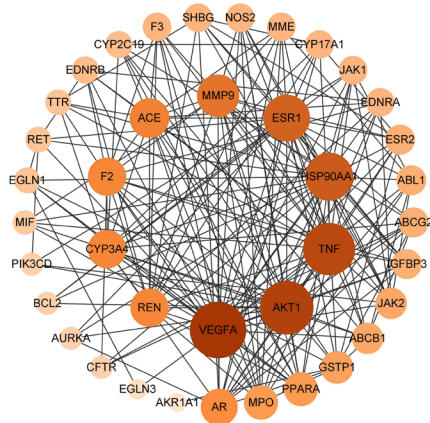


图3 PPI网络

Figure 3. PPI networks

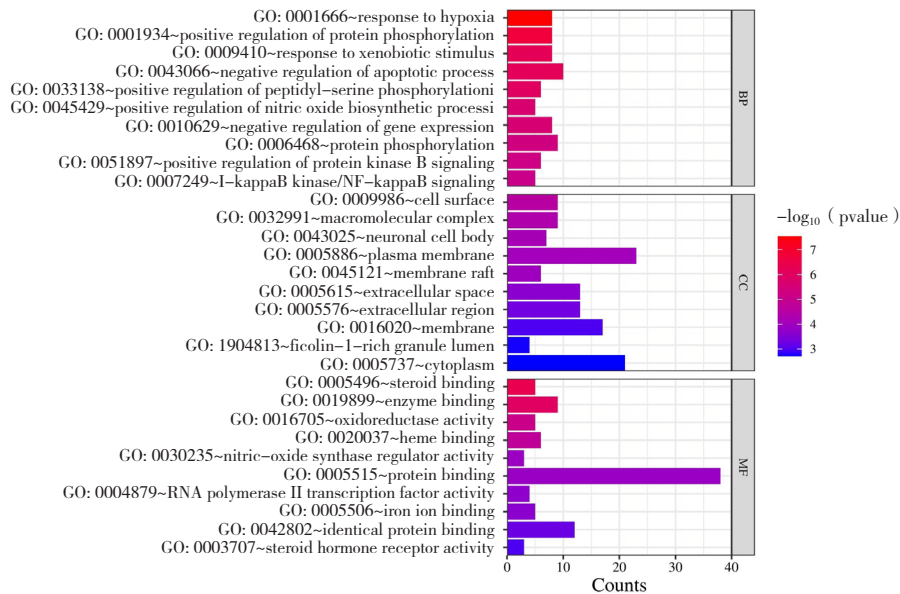


图4 GO富集分析

Figure 4. GO enrichment analysis

phorylation (蛋白磷酸化正调节过程)、response to xenobiotic stimulus (对外源性刺激的反应生物过程)、negative regulation of apoptotic process (负调节凋亡过程)、positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation (肽基丝氨酸磷酸化的正调节生物过程)等; CC 主要富集在 cell surface (细胞表面)、macromolecular complex (大分子复合物)、neuronal cell body (神经元细胞体)、plasma membrane (质膜)、membrane raft (膜筏)等; MF 主要富集在 steroid binding (类固醇结合)、enzyme binding (酶结合)、

oxidoreductase activity (氧化还原酶活性)等。

通过 DAVID 数据库对交集基因进行 KEGG 分析, 共获得 81 条通路。选择与 HAPC 作用相关且差异更显著的前 20 条通路制作气泡图进行可视化分析, 如图 5 所示, 鬼箭锦鸡儿发挥抗 HAPC 作用的主要通路包括 Pathways in cancer (癌症通路)、Chemical carcinogenesis-receptor activation (化学致癌受体活化通路)、Fluid shear stress and atherosclerosis (流体剪切应力和动脉粥样硬化)、Lipid and atherosclerosis (脂质和动脉粥样硬化)、Prostate cancer(前列腺癌)等。

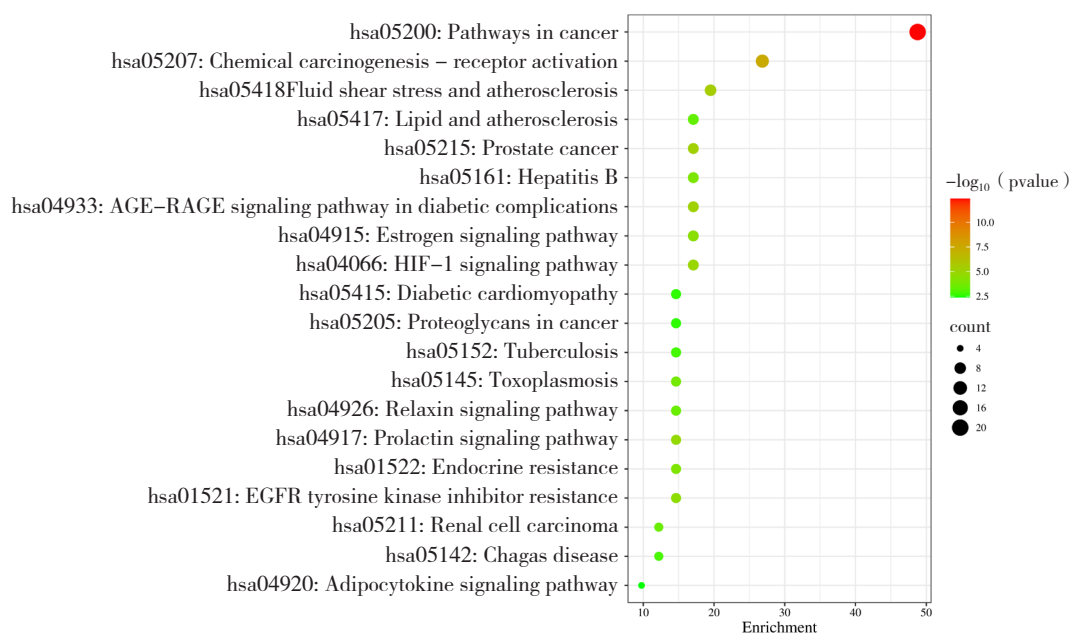


图5 KEGG富集分析

Figure 5. KEGG enrichment analysis

2.6 分子对接与热聚图分析

将鬼箭锦鸡儿中化学成分连接度最高的前 8 种潜在有效活性成分分别与核心蛋白进行分子预处理后, 在 Auto Dock 软件中进行分子对接, 具体自由结合能见图 6。一般来说, 结合能小于 $-5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 表明结合情况优异, 小于 $-7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 表明结合作用强烈。热聚图显示, 8 种主要活性成分与 ACE、CYP3A4 的结合情况很好, 结合能均小于 $-8.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

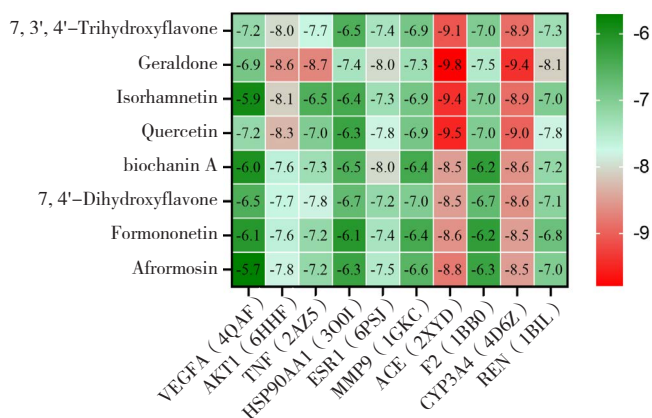


图6 热聚图

Figure 6. Thermal aggregation diagram

3 讨论

HAPC 是以高海拔缺氧引起人体红细胞数量增生, 血红蛋白浓度和血液粘稠度显著增加为特征的一种高原性疾病, 后期由于血液粘稠度增加, 血流减慢, 可能引起全身器官组织灌流量不足, 引起组织严重缺氧, 造成恶性循环。鬼箭锦鸡儿为豆科锦鸡儿属植物, 具有降低血液粘稠度的作用, 可用于治疗 HAPC, 且现代藏药研究中发现其具有活血散瘀、治疗高血压多血症的功效, 然而, 其治疗 HAPC 的作用机制尚未明确。

本研究共获取 25 种鬼箭锦鸡儿的有效活性成分。Isorhamnetin 具有广泛的药理活性, 有保护心脑血管、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、预防肥胖等作用, 相关机制涉及磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT)、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路的调控以及相关细胞因子和激酶的表达^[14]。有研究发现, Isorhamnetin 可通过抑制细胞增殖和迁移发挥其独特的抗炎活性^[15]。在对心血管疾病的研究中发现, Isorhamnetin 具有良好的抗血小板聚集和抗血栓形成能力^[16]。Quercetin 可以通过抗炎和抗氧化作用改变血管顺应性、外周血管阻力和总血容量等, 从而达到降血压的目的, 具体机制可能与 Quercetin 激活肾上皮细胞中的 Na^+ - K^+ -2Cl⁻ 协同转运蛋白 1 相关^[17]。Popiolek-Kalisz 等的实验进一步证明了 Quercetin 的降血压作用^[18]。biochanin A 的主要作用机制为抑制 L 型钙通道, 诱导内皮非依赖性血管松弛, 最终引起血管舒张^[19]。Formononetin 是黄酮家族的成员之一, 具有抗氧化、抗高血压、抗肿瘤和抗感染的药理学作用^[20]。研究表明, Formononetin 可以通过增加大鼠内皮一氧化氮合酶的表达来减少大鼠急性深静脉血栓形成诱导的血管内皮损伤^[21]。有关研究表明, 7, 3', 4'-Trihydroxyflavone 通过白介素-17 (interleukin17, IL-17) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路发挥抗炎活性^[22]。

本研究发现, VEGFA、AKT1、TNF、HAP90AA1、ESR1、MMP9、ACE、F2、CYP3A4、REN 是鬼箭锦鸡儿有效活性成分发挥抗 HAPC 作用的主要核心蛋白。VEGFA 的主要功能为诱导参与缺氧反

应和血管生成, 参与保护细胞免受缺氧介导的细胞死亡^[23]。AKT1 为丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 调节许多 BP, 包括代谢增殖、细胞存活、生长和血管生成^[24]。TNF 通过抑制胰岛素诱导的 IRS1 酪氨酸磷酸化和胰岛素诱导的葡萄糖摄取来诱导脂肪细胞中的胰岛素拮抗, 包括诱导脂肪细胞中的 GKAP42 蛋白降解, 这就是 TNF 诱导的胰岛素拮抗, 可以抑制血液中葡萄糖的摄取利用^[25]。HSP90AA1 的主要功能为促进特定靶点的成熟、结构维持和适当调节分子伴侣^[26]。ACE 的主要功能为通过血管紧张素-肾素系统将血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II, 调节肾脏的血压和钠滞留, 使得血管收缩活性增加, 进而调节肾脏的血压增加, 灭活缓激肽, 从而增加血压反应^[27]。CYP3A4 的功能为参与甾醇、类固醇激素、类维生素 A 和脂肪酸代谢^[28]。

通过 GO 功能分析和 KEGG 富集分析发现, 鬼箭锦鸡儿可能主要通过细胞表面、大分子复合物等与类固醇和酶结合, 从而参与缺氧反应、蛋白磷酸化正调控过程、对外源性刺激的反应等 BP, 涉及的主要通路为癌症通路、化学致癌受体活化通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化、脂质和动脉粥样硬化等。对 KEGG 信号通路进行功能分析, 在缺氧条件下, HIF-1 信号通路激活了 *HIF-1 α* 基因, 促进 *EPO* 和 *VEGFA* 基因的转录及表达, 促进红细胞生成和血管生成^[29]; 松弛素信号通路可以通过表达分泌松弛素-2 舒张血管^[30]。依据 HIF-1 信号通路和松弛素信号通路的功能, 推测鬼箭锦鸡儿可能通过影响红细胞增生、血管舒张及血管生成, 达到降低血液粘稠度和降血压的目的, 从而发挥治疗 HAPC 的作用。通过分子对接结果可知, 8 种主要活性成分与 ACE、CYP3A4 的结合情况很好, 结合能均小于 $-8.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 进一步验证了本研究预测鬼箭锦鸡儿的主要化学成分可能通过与 ACE、CYP3A4 的结合发挥治疗 HAPC 的作用。本研究存在一定局限性, 通过网络药理学的方法探索鬼箭锦鸡儿抗 HAPC 的潜在作用机制, 基于不同数据库收录靶点基因、疾病基因及算法等存在诸多不同, 结论有待后期分子实验加以验证。

综上所述, 本研究对鬼箭锦鸡儿治疗 HAPC 的分子机制进行了初步预测, 基于网络药理学和分子对接技术预测鬼箭锦鸡儿可能通过其主要化

学成分 Geraldone、Quercetin、Isorhamnetin 等作用于 ACE、CYP3A4 相关信号通路,通过调节血管紧张素、影响造血干细胞的分化及血管生成,从而抑制血液红细胞的过度增生和降低血压,发挥治疗 HAPC 的作用。

参考文献

- 1 帝玛尔·丹增彭措. 晶珠本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 73. [Dimar Tenzin Pengcuo. Jing Zhu Materia Medica[M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1986: 73.]
- 2 巴桑德吉, 索朗. 藏药佐木阿汤散制剂的研究进展 [J]. 西藏科技, 2018, (6): 53–55. [Pasong Dekyi, Sonam. Progress of research on the preparation of Tibetan medicine Zomuatang San[J]. Tibet's Science & Technology, 2018, (6): 53–55.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-3403.2018.06.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-3403.2018.06.016).
- 3 四川少数民族古述文献整理组及德格藏医院. 米旁临床集萃 [M]. 成都: 四川人民出版社, 1977: 543. [Sichuan Minority Monuments Documentation Group and Dege Tibetan Hospital. Mepan Clinical Collections[M]. Chengdu: Sichuan People's Publishing House, 1977: 543.]
- 4 宋萍, 马欢, 田娅. 藏药鬼箭锦鸡儿化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2009, 9(12): 1149–1151. [Song P, Ma H, Tian Y. New research advances on chemical components and pharmacological actions of *Caragana jubata* (Pall.) Poir[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2009, 9(12): 1149–1151.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-2560.2009.12.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2560.2009.12.001).
- 5 贺春荣, 郭丽娜, 张怡, 等. 鬼箭锦鸡儿抗血栓活性部位筛选 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2473–2480. [He CR, Guo LN, Zhang Y, et al. Screening of active fractions with antithrombotic effect from *Caragana jubata*[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41(13): 2473–2480.] DOI: [10.4268/cjcm20161317](https://doi.org/10.4268/cjcm20161317).
- 6 贺春荣. 鬼箭锦鸡儿的抗血栓作用研究 [D]. 天津: 天津大学, 2016. [He CR. Study on the antithrombotic effects of *Caragana jubata* (Pall.) Poir[D]. Tianjin: Tianjin University, 2016.] DOI: [10.7666/d.D01192561](https://doi.org/10.7666/d.D01192561).
- 7 Chen X, Li H, Tian L, et al. Analysis of the physicochemical properties of acaricides based on Lipinski's Rule of Five[J]. J Comput Biol, 2020, 27(9): 1397–1406. DOI: [10.1089/cmb.2019.0323](https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0323).
- 8 汪秋林. 藏药藏锦鸡儿的分析方法及质量评价研究 [D]. 天津: 天津大学, 2020. [Wang QL. Analytical methods and quality evaluation of Tibetan materia medica, *Lignum Caraganae*[D]. Tianjin: Tianjin University, 2020.] DOI: [10.27356/d.cnki.gtjdu.2020.002599](https://doi.org/10.27356/d.cnki.gtjdu.2020.002599).
- 9 宋萍, 田娅, 马欢. 藏药鬼箭锦鸡儿的开发应用研究 [J]. 北京中医药, 2010, 29(2): 128–130. [Song P, Tian Y, Ma H. Exploitation and application research of Tibetan medicine *Caragana Jubata*[J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 29(2): 128–130.] DOI: [10.16025/j.1674-1307.2010.02.001](https://doi.org/10.16025/j.1674-1307.2010.02.001).
- 10 Wang L, Yang X, Zhang Y, et al. Anti-inflammatory chalcone–isoflavone dimers and chalcone dimers from *Caragana jubata*[J]. J Nat Prod, 2019, 82(10): 2761–2767. DOI: [10.1021/acs.jnatprod.9b00365](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00365).
- 11 宋萍, 李小娟, 贾岩岩. 鬼箭锦鸡儿化学成分的研究 [J]. 中成药, 2011, 33(11): 1934–1936. [Song P, Li XJ, Jia YY. Chemical constituents of *Caragana jubata* (Pall.) Poir.[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2011, 33(11): 1934–1936.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2011.11.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2011.11.023).
- 12 Kakorin PA, Tereshkina OI, Ramenskaya GV. Potential biological activity and chemical composition of *Caragana Jubata* (Pall.) Poir. (Review)[J]. Pharm Chem J, 2018, 52(6): 531–535. DOI: [10.1007/s11094-018-1854-x](https://doi.org/10.1007/s11094-018-1854-x).
- 13 杨新洲, 吕静南, 徐婵, 等. 鬼箭锦鸡儿细胞毒活性成分研究 [J]. 云南大学学报 (自然科学版), 2015, 37(1): 134–139. [Yang XZ, Lyu JN, Xu C, et al. Cytotoxic chemical constituents from *Caragana jubata* (pall) Poir[J]. Journal of Yunnan University (Natural Sciences Edition), 2015, 37(1): 134–139.] DOI: [10.7540/j.ynu.20120364](https://doi.org/10.7540/j.ynu.20120364).
- 14 Gong G, Guan YY, Zhang ZL, et al. Isorhamnetin: a review of pharmacological effects[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110301. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110301](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110301).
- 15 Ren X, Han L, Li Y, et al. Isorhamnetin attenuates TNF- α -induced inflammation, proliferation, and migration in human bronchial epithelial cells via MAPK and NF- κ B pathways[J]. Anat Rec (Hoboken), 2021, 304(4): 901–913. DOI: [10.1002/ar.24506](https://doi.org/10.1002/ar.24506).
- 16 Li WQ, Li J, Liu WX, et al. Isorhamnetin: a novel natural product beneficial for cardiovascular disease[J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(31): 2569–2582. DOI: [10.2174/1381612828666220829113132](https://doi.org/10.2174/1381612828666220829113132).
- 17 Hosseini A, Razavi BM, Banach M, et al. Quercetin and metabolic syndrome: a review[J] Phytoter Res, 2021, 35(10): 5352–5364. DOI: [10.1002/ptr.7144](https://doi.org/10.1002/ptr.7144).

- 18 Popiolek-Kalisz J, Fornal E. The effects of quercetin supplementation on blood pressure— meta-analysis[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(11): 101350. DOI: [10.1016/j.cpcardiol.2022.101350](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101350).
- 19 Migkos T, Pourová J, Vopršalová M, et al. Biochanin A, the most potent of 16 isoflavones, induces relaxation of the coronary artery through the calcium channel and cGMP-dependent pathway[J]. *Planta Med*, 2020, 86(10): 708–716. DOI: [10.1055/a-1158-9422](https://doi.org/10.1055/a-1158-9422).
- 20 Machado Dutra J, Espitia PJP, Andrade Batista R. Formononetin: biological effects and uses—a review[J]. *Food Chem*, 2021, 359: 129975. DOI: [10.1016/j.foodchem.2021.129975](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129975).
- 21 Zhou Z, Zhou H, Zou X, et al. Formononetin regulates endothelial nitric oxide synthase to protect vascular endothelium in deep vein thrombosis rats[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022, 36: 394632022111117. DOI: [10.1177/0394632022111117](https://doi.org/10.1177/0394632022111117).
- 22 Wang X, Cao Y, Chen S, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of 6, 3', 4'- and 7, 3', 4'-trihydroxyflavone on 2D and 3D RAW264.7 models[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(1): 204. DOI: [10.3390/antiox12010204](https://doi.org/10.3390/antiox12010204).
- 23 Katsman M, Azriel A, Horev G, et al. N-VEGF, the autoregulatory arm of VEGF-A[J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1289. DOI: [10.3390/cells11081289](https://doi.org/10.3390/cells11081289).
- 24 Parkman GL, Turapov T, Kircher DA, et al. Genetic silencing of AKT induces melanoma cell death via mTOR suppression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(3): 301–315. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-23-0474](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-23-0474).
- 25 Tosta BR, de Almeida IM, da Cruz Pena L, et al. MTOR gene variants are associated with severe COVID-19 outcomes: a multicenter study[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt B): 111155. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.111155](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111155).
- 26 Suzuki M, Takeshita K, Kitamura Y, et al. In vitro exposure to glucose alters the expression of phosphorylated proteins in platelets[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 543. DOI: [10.3390/biomedicines11020543](https://doi.org/10.3390/biomedicines11020543).
- 27 Arejano GG, Hoffmann LV, Ferreira Wyse L, et al. Genetic polymorphisms in the angiotensin converting enzyme, actinin 3 and paraoxonase 1 genes in women with diabetes and hypertension[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2023, 68: e210204. DOI: [10.20945/2359-4292-2021-0204](https://doi.org/10.20945/2359-4292-2021-0204).
- 28 Reed JR, Guidry JJ, Eyer M, et al. The influence of lipid microdomain heterogeneity on protein-protein interactions: proteomic analysis of co-immunoprecipitated binding partners of P450 1A2 and P450 3A in rat liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51(9): 1196–1206. DOI: [10.1124/dmd.123.001287](https://doi.org/10.1124/dmd.123.001287).
- 29 Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(5): 1469–1480. DOI: [10.1124/mol.106.027029](https://doi.org/10.1124/mol.106.027029).
- 30 Nair VB, Samuel CS, Separovic F, et al. Human relaxin-2: historical perspectives and role in cancer biology[J]. *Amino Acids*, 2012, 43(3): 1131–1140. DOI: [10.1007/s00726-012-1375-y](https://doi.org/10.1007/s00726-012-1375-y).

收稿日期: 2024 年 03 月 09 日 修回日期: 2024 年 05 月 06 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 刘超, 韩春笋, 于进帅, 等. 基于网络药理学与分子对接探究藏药鬼箭锦鸡儿治疗高原红细胞增多症的分子机制[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(7): 500–508. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403045](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403045).
Liu C, Han CS, Yu JS, et al. The molecular mechanism of Tibetan medicine Caragana jubabt Poir in the treatment of high altitude polycythemia based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(7): 500–508. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403045](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403045).