

# 基于网络药理学研究天南星活性成分及药理作用机制

张初瑜<sup>1</sup> 张萱<sup>2</sup> 吴桐<sup>1</sup> 廖石雪<sup>1</sup>

315500 浙江药科职业大学<sup>1</sup>, 浙江 宁波

530008 广西民族大学<sup>2</sup>, 广西壮族自治区 南宁

**摘要** 目的: 基于网络药理学方法研究天南星的主要活性成分及药理作用机制。方法: 通过TCMSP、UniProt、STRING数据库检索筛选天南星的活性成分、靶点、疾病, 利用DAVID数据库进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)和基因本体论(GO)富集分析, 然后通过Cytoscape软件构建“成分-靶点-疾病”网络与蛋白质相互作用网络。结果: 筛选出天南星6个活性成分, 57个靶点, GO富集分析获得69个条目, KEGG获得47条信号通路。结论: 通过网络药理学方法初步探究天南星的主要活性成分、作用靶点、生物过程和信号通路, 并形成“中药-成分-靶点-通路”的完整作用过程, 为进一步探讨天南星的药理作用机制提供了新的方向。

**关键词** 天南星; 网络药理学; 活性成分

Network Pharmacology-based Study on the Active Components and Pharmacological Mechanism of *Arisaema heterophyllum* Rhizoma

Zhang Chuyu<sup>1</sup>, Zhang Xuan<sup>2</sup>, Wu Tong<sup>1</sup>, Liao Shixue<sup>1</sup>

Zhejiang Pharmaceutical University<sup>1</sup>, Ningbo 315500, Zhejiang Province, China

Guangxi University for Nationalities<sup>2</sup>, Nanning 530008, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Abstract** Objective: To study the active components and pharmacological mechanism of *Arisaema heterophyllum* Rhizoma (*Tian Nan xing*) based on network pharmacology approach. Methods: The active ingredients, targets, and diseases of Tennessee were screened by searching TCMSP, UniProt, and String databases, and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and Gene Ontology (GO) enrichment analyses were carried out by using the DAVID database, and then the "Ingredient-Target-Disease" network and protein interaction network were constructed by Cytoscape software. "Network and protein interaction network by Cytoscape software. Results: Six active components and 57 targets of *Amanita muscaria* were screened, 69 entries were obtained by GO enrichment analysis, and 47 signaling pathways were obtained by KEGG. Conclusion: The main active ingredients, targets, biological processes and signaling pathways of *Arisaema heterophyllum* Rhizoma (*Tian Nan xing*) were initially investigated by the network pharmacology method, and the complete process of "TCM herbs-ingredient-target-pathway" was formed, which provides a new direction for further exploration of the pharmacological mechanism of *Arisaema heterophyllum* Rhizoma (*Tian Nan xing*).

**Key words** *Arisaema heterophyllum* Rhizoma (*Tian Nan xing*); Network pharmacology; Active ingredients

中药天南星是天南星科植物天南星[*Arisaema erubescens* (Wall.) Schott]异叶天南星(*A. heterophyllum* B1.)或东北天南星(*A. amurense* Maxim.)的干燥块茎。天南星味苦、辛, 性温, 有毒, 归肺、肝、脾经, 具有散结消痰, 外用治疗痈肿、毒蛇咬伤, 主要用于治疗顽痰咳嗽、风瘫眩晕、中风痰壅等症。现代药理实验发现, 天南星还有抗肿瘤、镇痛、抗心律失常等作用<sup>[1]</sup>。但由于天南星的毒性作用, 多数研究方向是其化学成分分析, 而对其有效成分的药理作用机制研究较少, 导致天南星的临床使用剂量和用法的局限性较大。网络药理通过计算机模拟和各种组学数据分析等方法构建多层次网络, 以系统生物学、生物信息学的角度分析药物与机体相互作用规律和机制, 为多层次、系统

性地研究中药提供了新思路<sup>[2]</sup>。

## 资料与方法

**数据库:** 中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>); String数据库(<https://string-db.org/>); UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>); DAVID 6.8数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>); CTD数据库(<http://ctdbase.org/>); Cytoscape 3.6.1软件。

**方法:** ①活性化合物筛选: TCMSP是用于开发研究治疗人类疾病的新药物平台, 共收集《中国药典》(2015版)注册的499味中药。将“天南星”输入TCMSP平台的检索框, 限定词“Herb name”, 并依据药物代谢动力学参数作为筛选标准, 设定药物口服

生物利用度(OB) $\geq 30$ , 药物相似度(DL) $\geq 0.18$ 为参数, 筛选天南星化学成分中能吸收入血的主要活性化合物。②靶点预测: 由于药物活性成分的靶标名称存在不规范等问题, 因此利用UniProt数据库将其转换为人源的标准基因。以“天南星”为关键词, 导出物种为“homo sapiens”, 同时筛选出分值 $> 55$ 的靶点蛋白。③蛋白质与蛋白质相互作用(PPI): 通过String数据库建立天南星活性化合物靶点的PPI网络信息要素, 选择“multiple protein”导入靶点信息, 限定“minimum required interaction score: medium confidence”=0.400, 生物物种“homo sapiens”, 查询PPI网络信息要素, 导入Cytoscape 3.6.1软件进行可视化分析, 获得靶点的直接和间接调控网络。④基因本体论(GO)富集分析: GO富集分析是对靶点基因在生物学过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)等方面分类富集的注释。将靶点导入DAVID 6.8数据库进行GO功能注

释, 筛选具有显著性差异( $P < 0.01$ )的靶点。利用Biological Networks GeneOntologutool(BiNGO)分析工具将GO数据库与Cytoscape3.6.1软件连接, 对基因进行可视化注释分析。⑤京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析: KEGG通路的富集分析是靶点基因和生物学通路的关系注释。利用DAVID 6.8数据库对天南星的有效作用靶点进行KEGG通路的富集分析, 研究相关靶点信号通路和药理意义。⑥化合物-靶点-疾病网络模型的构建: 将目标成分相关靶点导入CTD数据库, 预测靶点相关信号通路, 选取基因频率 $> 1\%$ 的疾病。运用Cytoscape 3.6.1软件构建化合物-靶点-疾病网络模型图。

## 结果

通过TCMSP筛查出OB $\geq 30$ , DL $\geq 0.18$ 的天南星活性化合物, 共计6个。结果见表1。

表1 天南星主要活性化合物

化合物	mol ID
[(2R)-2-[[[(2R)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]methyl]-3-phenylpropyl] acetate	MOL013156
24-epicampesterol	MOL001510
beta-sitosterol	MOL000358
sitosterol	MOL000359
Stigmasterol	MOL000449
CLR	MOL000953

PPI网络构建和网络拓扑学分析: PPI网络由57个节点, 319条边所构成。见图1。通过网络拓扑学分析, 节点平均度Degree值为19.0, 节点平均BC值为0.045 0。在PPI网络中, 根据网络节点的Degree和BC筛选出10个核心靶点, 分别是FOS、TP53、MAPK8、JUN、CREB1、CASP3、RELA、PTGS2、CREBBP、AR。

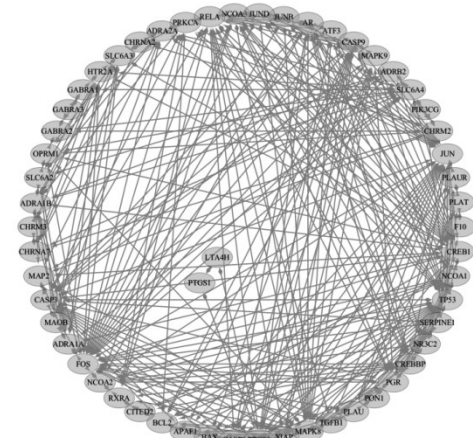


图1 天南星的PPI网络

GO分类富集分析: 根据显著性程度对前20条GO结果排列。结果提示, 在CC成分上, 天南星包括细胞膜、细胞质膜、细胞外周、大分子复合物、细胞器膜、核被膜、内质网、内膜网、细胞质组分、细胞组分等条目。见图2。在MF成分上, 包括信号转导因子、跨膜转运活性、酶结合、转运活性、蛋白结合、脂质结合区、转录因子、转录因子活性蛋白结合、结合离子、离子结合等。见图3。在BP成分上, 包括细胞信号转导、循环系统过程、单体信号、信号、细胞通讯、衰老、定位、系统过程、建立定位、转运等条目。见图4。

KEGG分类富集分析: 根据显著性程度对前20条KEGG结果排列, 包括神经活动配体-受体相互作用、钙离子信号通道、吗啡成瘾、心肌细胞的肾上腺素能信号转导、胆碱能突触、5-羟色胺能突触、结直肠癌、尼古丁成瘾、小细胞肺癌、唾液分泌等信号通路。见图5。

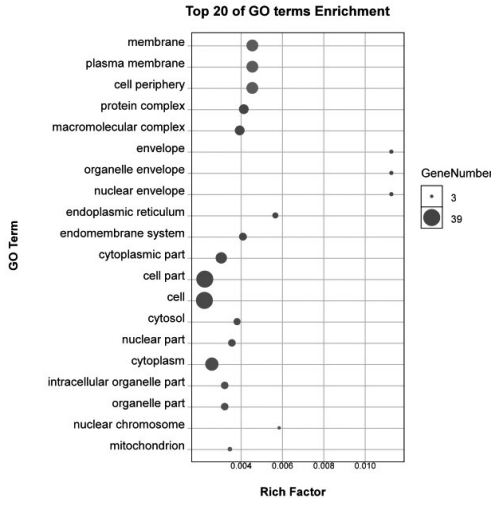


图2 天南星GO富集分析-CC成分

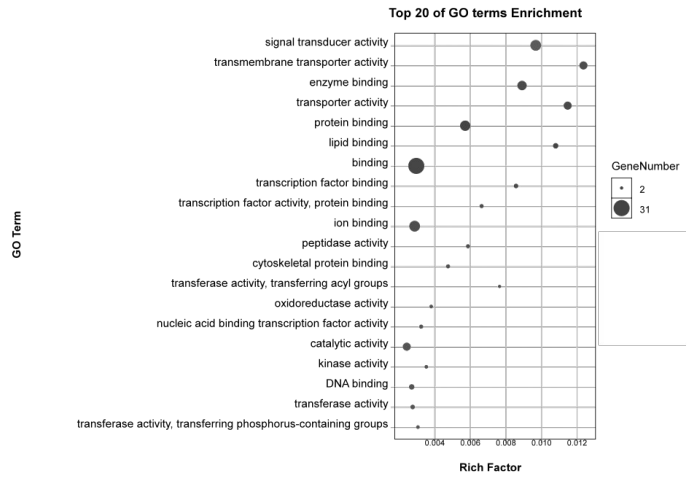


图3 天南星GO富集分析-MF成分

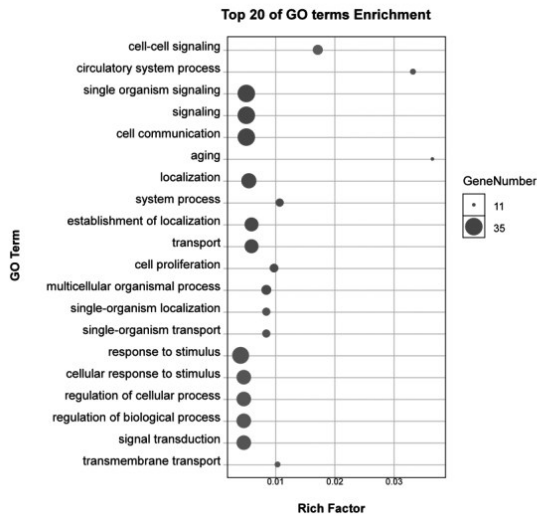


图4 天南星GO富集分析-BP成分

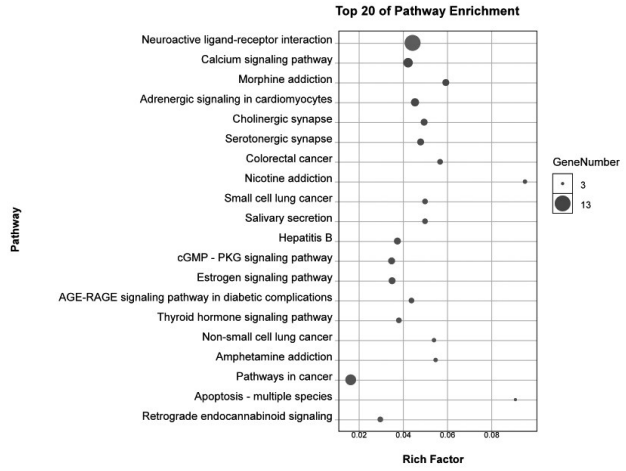


图5 天南星KEGG富集分析

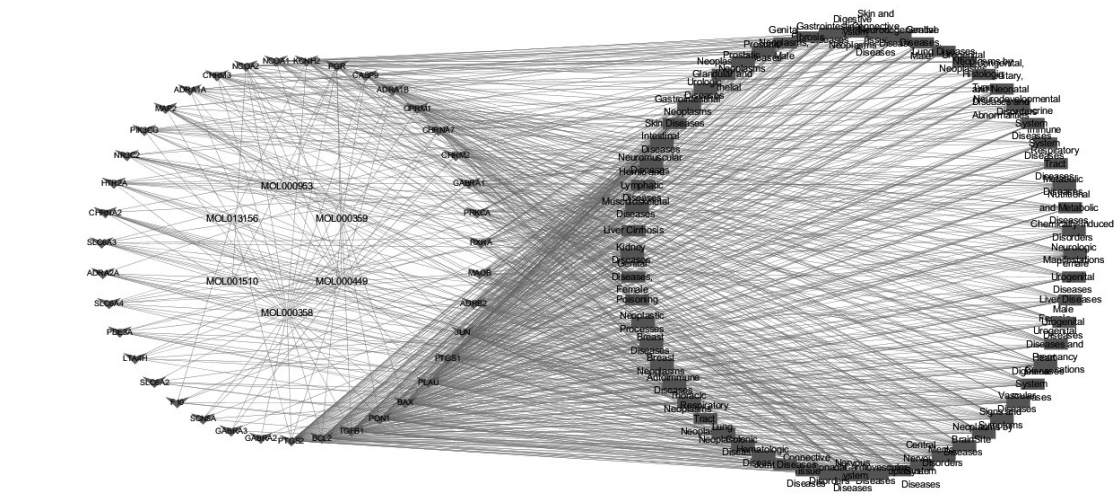


图6 天南星活性成分-靶点-疾病网络图  
注：菱形为活性化合物，箭头为靶点，长方形为疾病

化合物-靶点-疾病网络模型的分析:通过分析,构建化合物-靶点-疾病网络图,由105个节点(5个活性成分,39个靶点)和838条边构成。见图6。其中beta-sitosterol、Stigmasterol 2个活性成分的作用靶点较多,而PTGS2、BCL2、TGFB1、PON1、PLAU、BAX 6个靶点作用的信号通路较多,主要疾病涉及神经系统、心血管系统、癌症等。

## 讨 论

通过网络药理学研究挖掘整理数据库相关信息,构建PPI网络关系,从而对天南星主要活性成分及其作用机制进行多层次、多角度的探索。相关研究表明,天南星主要有效成分包括胆汁酸类、脂溶性成分、氨基酸类和糖苷类等物质<sup>[3]</sup>。毒性成分由草酸钙针晶、草酸钙针晶表面糖蛋白和微量的多糖构成,因此通常将生天南星经胆汁炮制、姜煮后可去除燥烈之性,降低或消除毒性<sup>[4]</sup>。本实验借助TCSMP数据库,筛选所得的活性化合物包括胆汁酸类和脂肪酸类,这两类活性成分可能也是天南星发挥药理机制的关键物质基础。相关研究表明,天南星经胆汁炮制后部分结合型胆酸水解成游离型胆酸,通过物理性和化学性等手段刺激实验动物产生疼痛后,比较阿司匹林和胆南星的疗效,发现胆南星有较好的抗炎镇痛效果<sup>[5]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇对子宫颈癌细胞SiHa和结肠癌细胞(COLO 320DM)的活性有明显抑制作用<sup>[6]</sup>。此外,天南星醇提取物通过破坏或抑制细菌体内蛋白质合成,从而抑制革兰阳性菌和阴性菌生长<sup>[7]</sup>。

根据网络药理学研究方法探索天南星潜在作用靶点的药理作用机制,结果显示,天南星的6种化学成分对应共有57个潜在作用靶点。其中,FOS是原癌基因C-FOS蛋白表达产物,在多种刺激因子如疼痛等因素使C-FOS基因表达上升,从而使下游基因FOS表达上升,因此FOS可作为疼痛、缺氧、光线刺激、机械刺激在分子水平上的标志<sup>[8]</sup>。TP53通过影响细胞核转录依赖的活性和细胞质非转录依赖的活性,从而诱导小细胞肺癌凋

亡和坏死,抑制癌细胞的增殖和侵袭<sup>[9]</sup>。JUN是由原癌基因编码JUN和FOS家族蛋白组成的一种二聚体复合物,主要影响细胞增殖、分化、凋亡和炎症等过程以维持内环境稳态<sup>[10]</sup>。KEGG分析提示天南星可调节多种疾病,如癌症、心血管疾病、中枢性疾病等。

综上所述,本研究通过网络药理学方法初步探究了天南星的主要活性成分、作用靶点、生物过程和信号通路,并形成“中药-成分-靶点-通路”的完整作用过程,为后续实验研究提供线索和参考,为药物开发及临床试验指出了较可靠的研究方法。

## 参考文献

- [1] 穆丽莎,任小巧,高增平.天南星化学成分及药理作用研究进展[C]//中华中医药学会中药化学分会.中华中医药学会中药化学分会第八届学术年会论文集.北京:中华中医药学会,2013:182-188.
- [2] 韩利文,张友刚,李昊楠,等.参麦注射液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)合并冠心病的网络药理分子机制探析[J].中草药,2020,51(9):2334-2344.
- [3] 潘多,张慧茹,曹美娇,等.虎掌南星化学成分及其抑菌活性[J].中成药,2019,41(4):823-827.
- [4] 黄琴伟,郭增喜,马临科,等.《浙江省中药炮制规范》2015年版中常用毒性中药饮片炮制方法浅析[J].中国现代应用药学,2016,33(6):786-789.
- [5] 崔小天,殷东风.胆南星抗炎镇痛体内药效学研究[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(6):54-57.
- [6] 王芹,许玲,焦丽静,等.天南星抗肿瘤及镇痛作用研究进展[J].上海中医药杂志,2013,47(7):103-105.
- [7] 王关林,蒋丹,方宏筠.天南星的抑菌作用及其机理研究[J].畜牧兽医学报,2004,49(3):280-285.
- [8] 陈荣明,姜淼,殷书梅,等.复方南星止痛膏对甲醛等致炎性疼痛模型大鼠镇痛作用及c-fos表达的影响[J].世界中西医结合杂志,2008,3(8):454-456.
- [9] Tang X, Li Y, Liu L, et al. Sirtuin 3 induces apoptosis and necroptosis by regulating mutant p53 expression in small-cell lung cancer[J]. Oncol Rep, 2020, 43(2):591-600.
- [10] 韩畅畅,万福生.AP-1的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2017,39(10):1357-1362.