

基于网络药理学的茵陈蒿汤“异病同治”研究^{*}

蔡菲菲, 李晓燕, 董 姝, 魏 滨, 季 青, 陈启龙, 苏式兵^{**}

(上海中医药大学中医复杂系统研究中心 上海 201203)

摘 要:目的:采用网络药理学的方法,预测茵陈蒿汤的药物活性成分、效应靶点及潜在疾病,探讨该方治疗不同疾病湿热证“异病同治”的分子机制。方法:通过 TCMSP、TCM Database@Taiwan、DrugBank 等多个数据库,查找茵陈蒿汤中药物的成分、靶点和相关疾病信息,运用 Cytoscape 软件构建中药成分-靶点-疾病网络模型,并分析网络的拓扑结构,通过 DAVID 网站对茵陈蒿汤作用的生物学过程和 KEGG 通路进行富集分析。结果:共查找到茵陈蒿汤中大黄、栀子和茵陈三味药的 272 种化学成分,口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性指数(DL) ≥ 0.18 ,并能够找到对应靶点的活性成分有 33 种,对应 216 个靶点蛋白与 308 种疾病,大于节点平均度的有 81 种疾病。与茵陈蒿汤相关的前三个生物学过程为对有机物质的反应、对细胞增殖的调节和对细胞凋亡的调控。显著富集的前三个 KEGG 通路为癌症通路、前列腺癌及胰腺癌。结论:本文基于网络药理学分析方法对茵陈蒿汤有了整体性的认识,有助于阐明茵陈蒿汤的组效关系,揭示其对于湿热证异病同治的作用机制,以及发现新的潜在临床适应症。

关键词:茵陈蒿汤 湿热证 异病同治 网络药理学 中药成分-靶点-疾病网络

doi :10.11842/wst.2016.09.013 中图分类号:R966 文献标识码:A

茵陈蒿汤作为清热利湿退黄的经典方,最早见于汉代张仲景的《伤寒论》,由茵陈蒿、栀子和大黄三味药组成,用于治疗阳明病挟湿邪,热郁于里,湿无出路,湿热蕴结所致的身目发黄、小便不利、苔黄腻等的湿热证。现代研究认为茵陈蒿汤具有利胆退黄,抗肝损伤,抗肝纤维化,降糖降脂,抗炎,保护胰腺组织,抗肿瘤以及免疫调节等作用,但其对于湿热证型疾病的多组分、多靶点、多途径、多效应的作用机制尚未十分明确。随着生物信息学和系统生物学的飞速发展,基于网络药理学的分析为揭示中药复方复杂的作用机制提供了新的方法^[1]。同时,这种可持续发展的研究方法丰富的中医药经验相结合,可以推动单药物单靶点向多组分网络靶点的研究模式的转变^[2]。本文依据中医整体观,采用网络药理学方法,

构建茵陈蒿汤“中药成分-靶点-疾病”网络,挖掘茵陈蒿汤的活性成分、潜在作用靶点、相关疾病以及效应机制,以期从网络药理学角度对茵陈蒿汤“异病同治”有新的认识和发现。

1 材料与方法

1.1 数据来源与处理

利用中药化学数据库 TCMSP (<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)^[3]、TCM Database @ Taiwan (<http://tcm.cmu.edu.tw/>)^[4]、TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid/>)^[5]、HIT (<http://lifecenter.sgst.cn/hit/>)^[6] 查找大黄、栀子、茵陈的化学成分,在 TCMSP 数据库中获得各化学成分的口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB)和类药性指数(Drug Like index, DL),并以 OB $\geq 30\%$, DL ≥ 0.18 的标准筛选茵陈蒿汤的有效活性成分^[7,8],再从药物信息数据

收稿日期 2016-07-12

修回日期 2016-08-08

^{*} 国家自然科学基金委重点项目(81330084):基于系统生物学的原发性肝癌和大肠癌“异病同证”和“异病同治”的研究,负责人:苏式兵;上海市教委 E-研究院中医内科建设计划资助项目(E03008):基于系统生物学的证候与辨证施治研究,负责人:苏式兵。

^{**} 通讯作者:苏式兵,本刊编委,研究员,博士生导师,主要研究方向:中医药系统生物学和网络药理学研究。

库 DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>)^[9] 和 TCMSP 数据库找到与之对应的靶蛋白及疾病。去除无对应靶点的化学成分,删除重复的靶点和疾病信息,依据国际疾病分类编码 ICD-10 将疾病进行归类。

1.2 网络构建

将数据导入网络可视化软件 Cytoscape 3.3.0 (<http://www.cytoscape.org/>)^[10],运用 Cytoscape 软件构建如下网络:茵陈蒿汤活性成分-靶点网络,如果某一靶点蛋白是化合物的作用靶,则两者在网络中连接到彼此,即可通过化学成分研究茵陈蒿汤作用靶点。中药成分-靶点-疾病网络,网络中靶点蛋白与对应的疾病相连接,通过靶点描述了茵陈蒿汤活性成分与疾病之间的复杂关系。中药成分、靶点和疾病被表示为网络中的节点,它们之间的相互联系以边表示。

1.3 数据分析

运用 Cytoscape 软件中的工具 Network Analyzer 来分析中介中心度(Betweenness Centrality)和节点度(Degree)这两个重要的网络拓扑参数^[11],用以评价茵陈蒿汤作为湿热证经典方的核心化学成分、核心靶点与核心疾病。在 Uniprot 数据库中(<http://www.uniprot.org/>)^[12]查找靶点蛋白对应的基因名称和编号,运用在线工具 DAVID (<https://david.ncicrf.gov/>)^[13,14]对靶基因进行 KEGG 通路和 GO 生物学过程(Biological Processes, BP)的富集分析, Bonferroni 法校正后 P 值小于 0.01 的项目被认为是显著富集。

2 结果

2.1 茵陈蒿汤中的活性化学成分

截至 2016 年 4 月为止,通过全面查找多个中药化学数据库,共收集到大黄的化学成分 103 种、栀子成分 112 种、茵陈 64 种,汇总去重之后共获得茵陈蒿汤已知的化学成分 272 种,经筛选有 46 种成分的 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 。去除没有对应靶点的成分后,大黄包含 11 种,栀子 12 种,茵陈 13 种。其中, β -谷甾醇(β -sitosterol)为三药共有的化学成分,槲皮素(Quercetin)是栀子和茵陈的共有成分。最终整理得到 33 种茵陈蒿汤的活性成分(表 1)。

2.2 成分-靶点网络

将筛选出的 33 个茵陈蒿汤活性成分输入 Drugbank 和 TCMSP 数据库,找到 216 个对应的靶

点蛋白。把化学成分和靶点蛋白按相互作用一一对应,导入 Cytoscape 软件构建茵陈蒿汤成分-靶点网络(图 1A)。该网络中有 639 条边,代表成分和靶点的相互作用关系。网络中的 249 个节点里有 33 个代表成分,成分节点平均度为 19.36,所有成分中有 8 个成分的节点度大于 19.36;代表靶蛋白的节点为 216 个,其节点平均度为 2.96,大于平均节点度的靶蛋白有 58 个。根据这 8 个成分和 58 个靶蛋白的相互关系,构建成分-靶标核心网络(图 1B)。

2.3 中药成分-靶点-疾病网络

在 TCMSP 数据库中找到靶点对应的疾病 308 种,根据茵陈蒿汤化学成分、靶点以及疾病的相互作用关系,在 Cytoscape 软件中构建中药成分-靶点-疾病网络(图 2A)。网络中有 1 878 条边代表成分、靶点和疾病三者的相互作用关系,560 个点代表靶蛋白的节点有 216 个,节点平均度为 8.69,大于节点平均度的靶点蛋白为 62 个;另有 308 个节点代表疾病,疾病节点平均度为 3.98,有 81 个疾病的节点度大于 3.98。据此构建茵陈蒿汤中药成分-靶点-疾病核心网络(图 2B)。

2.4 茵陈蒿汤治疗疾病的预测分析

利用 Cytoscape 软件中的 Network Analyzer 工具,分析茵陈蒿汤中药成分-靶点-疾病网络中疾病节点的网络拓扑参数,根据中介中心度和节点度来度量 308 个疾病节点在网络中的重要性,表 2 列举了位列前 15 的疾病。两个网络拓扑参数分析结果显示,癌症是茵陈蒿汤显著相关的疾病,有 40 个作用靶点,包括前列腺素 G/H 合酶 2、DNA 拓扑异构酶 II、细胞分裂蛋白激酶 2 和间质胶原酶等。检索文献发现,茵陈蒿汤用于治疗癌症、心血管疾病、炎症、哮喘、非胰岛素依赖型糖尿病、肥胖和胰腺癌的相关研究报道。此外,茵陈蒿汤还与阿尔茨海默氏病、乳腺癌、前列腺癌、精神分裂症、非小细胞肺癌、焦虑症、骨关节炎和心肌梗死等疾病显著相关,却尚未发现这些方面的研究报道。

依据国际疾病分类编码 ICD-10 将茵陈蒿汤潜在作用的 308 种疾病归为 14 个类别(图 3),其中肿瘤占 26.35%,包括肝癌、结直肠癌、胃肠道肿瘤等 88 种疾病;循环系统疾病占总数的 16.77%,包含心律失常、心肌梗死、冠状动脉粥样硬化等 55 种疾病;神经系统疾病包括阿尔茨海默氏病、精神分裂症和焦虑症等 41 种疾病,占疾病总数的 12.28%;内分泌、

营养和代谢疾病包括糖尿病和高脂血症等 23 种疾病,占 6.89% ;骨骼肌肉系统和结缔组织疾病有骨关节炎和痛风等 20 种疾病,共占 5.99%。从统计结果可以得出,茵陈蒿汤潜在作用的疾病类型以肿瘤为主,这与网络拓扑参数分析结果相符。

2.5 生物学过程及通路

通过 DAVID 对茵陈蒿汤生物学过程和生物通路的展现及富集分析,得到茵陈蒿汤富集的 275 个 GO 生物学过程,表 3 列举了显著富集的前 15 个生物学过程:对有机物质的反应、细胞增殖调节、细胞凋亡调控、程序性细胞死亡的调节、细胞死亡调控、细胞凋亡的负调控、程序性细胞死亡的负调控、细胞死亡的负调控、对内生刺激的反应、对损伤的反应、对激素刺激的反应、多细胞生物过程的正调控、细胞内信号级联放大、对无机物质的反应、对类固醇激素刺激的反应。茵陈蒿汤富集的 KEGG 通路有 35 条,表 4 列举了显著富集的前 15 条生物通路:癌症通路、前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌、Toll 样受体信号转导通路、非小细胞肺癌、结直肠癌、NOD 样受体信号通路、子宫内膜癌、胶质瘤、小细胞肺癌、慢性粒细胞白血病、ErbB 信号通路、T 细胞受体信号通路、细胞凋亡。

3 讨论

近年来,疾病的治疗已

表 1 茵陈蒿汤预测的活性成分

来源	成分	OB (%)	DL
大黄	(+)- 表儿茶素(+)-epicatechin)	48.96	0.24
	(-)儿茶素(-)-catechin)	49.68	0.24
	芦荟大黄素(aloe-emodin)	83.38	0.24
	泽兰黄醇素(EUPATIN)	50.80	0.41
	大黄素甲醚二葡萄糖苷(Physcion diglucoside)	41.65	0.63
	大黄酸(Rhein)	47.07	0.28
	Torachryson-8-O-beta-D-(6 '-oxayl)-glucoside	43.02	0.74
	决明内酯(Toralactone)	46.46	0.24
	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.80
	胡萝卜苷(Daucosterol)	35.89	0.70
栀子	山柰酚(Kaempferol)	41.88	0.24
	豆甾醇(Stigmasterol)	43.83	0.76
	西红花酸(Crocetin)	35.30	0.26
	亚油酸乙酯(Mandenol)	42.00	0.19
	王草素(Ammidin)	34.55	0.22
	异前胡醚(Isoimperatorin)	45.46	0.23
	油酸乙酯(Ethyl oleate (NF))	32.40	0.19
	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	51.96	0.41
	苏丹 (Sudan III)	84.07	0.59
	3- 甲基山柰酚(3-Methylkempferol)	60.16	0.26
茵陈	茵陈黄酮(Areapillin)	48.96	0.41
	玄参黄酮(Skrofullein)	30.35	0.30
	异茵陈蒿黄酮(Isoarcapillin)	57.40	0.41
	茵陈色原酮(Capillarisin)	57.56	0.31
	4- 甲基茵陈色原酮(4 '-Methylcapillarisin)	72.18	0.35
	去甲氧基茵陈色原酮(Demethoxycapillarisin)	52.33	0.25
	茵陈蒿灵 A (Artepillin A)	68.32	0.24
	芫花素(Genkwanin)	37.13	0.24
	泽兰素(Eupalitin)	46.11	0.33
	去甲泽兰黄醇素(Eupatolitin)	42.55	0.37
	异鼠李素(Isorhamnetin)	49.60	0.31
	槲皮素(Quercetin)	36.91	0.75
大黄、栀子、茵陈	β - 谷甾醇(beta-sitosterol)	46.43	0.28

传统中医临证应用茵陈蒿汤治疗身黄如橘,小便不利,腹微满之湿热发黄。现代临床研究表明,茵陈蒿汤能够治疗 1 型糖尿病,有效控制患者空腹血糖水平^[18]。用茵陈蒿汤治疗小儿支气管哮喘,可明显减轻咳嗽、喘息、咯痰、哮鸣音等症^[17]。对于中老年高脂血症患者,茵陈蒿汤可以改善血脂代谢指标、血管硬化程度以及血管内皮功能^[15]。妊娠期患肝内胆汁淤积症的孕妇,在联合服用熊去氧胆酸和茵陈蒿汤后,雌二醇与雌三醇水平均低于对照组,产后出血、羊水污染发生率明显降低^[24]。观察雌激素致肝内胆汁淤积症的大鼠,可发现,加味茵陈蒿汤呈剂量依赖性地提高其肝脏水通道蛋白 8 (Aquaporin-8) mRNA 和蛋白的表达水平^[25]。实验证实,加味茵陈蒿汤能调整湿热病患者的 T 淋巴细胞平衡紊乱^[26],而湿热证的病理机制与 α - 肿瘤坏死因子、白细胞介素 -1 等炎症因子关系密切^[27]。探讨茵陈

传统中医临证应用茵陈蒿汤治疗身黄如橘,小便不利,腹微满之湿热发黄。现代临床研究表明,茵陈蒿汤能够治疗 1 型糖尿病,有效控制患者空腹血糖水平^[18]。用茵陈蒿汤治疗小儿支气管哮喘,可明显减轻咳嗽、喘息、咯痰、哮鸣音等症^[17]。对于中老年高脂血症患者,茵陈蒿汤可以改善血脂代谢指标、血管硬化程度以及血管内皮功能^[15]。妊娠期患肝内胆汁淤积症的孕妇,在联合服用熊去氧胆酸和茵陈蒿汤后,雌二醇与雌三醇水平均低于对照组,产后出血、羊水污染发生率明显降低^[24]。观察雌激素致肝内胆汁淤积症的大鼠,可发现,加味茵陈蒿汤呈剂量依赖性地提高其肝脏水通道蛋白 8 (Aquaporin-8) mRNA 和蛋白的表达水平^[25]。实验证实,加味茵陈蒿汤能调整湿热病患者的 T 淋巴细胞平衡紊乱^[26],而湿热证的病理机制与 α - 肿瘤坏死因子、白细胞介素 -1 等炎症因子关系密切^[27]。探讨茵陈

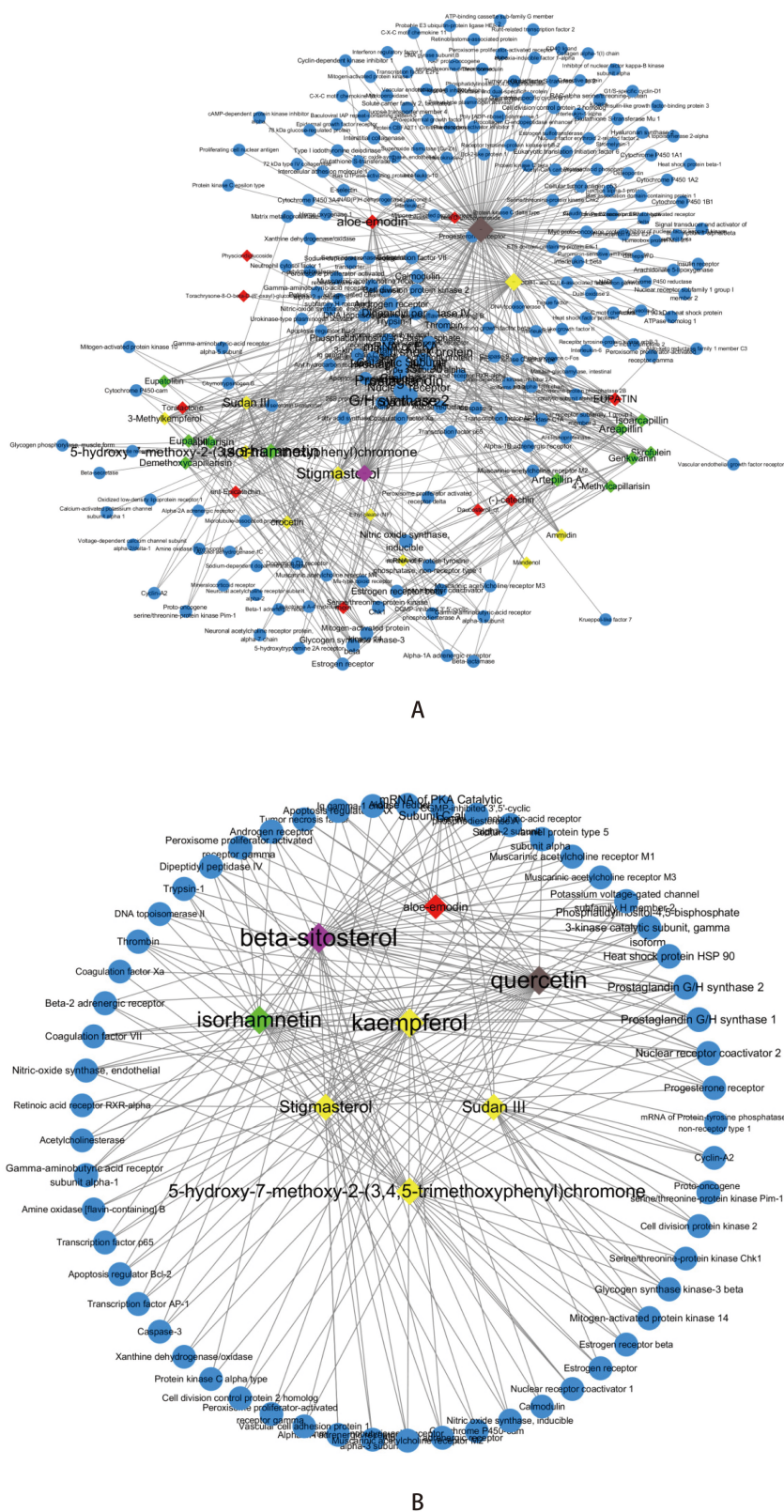


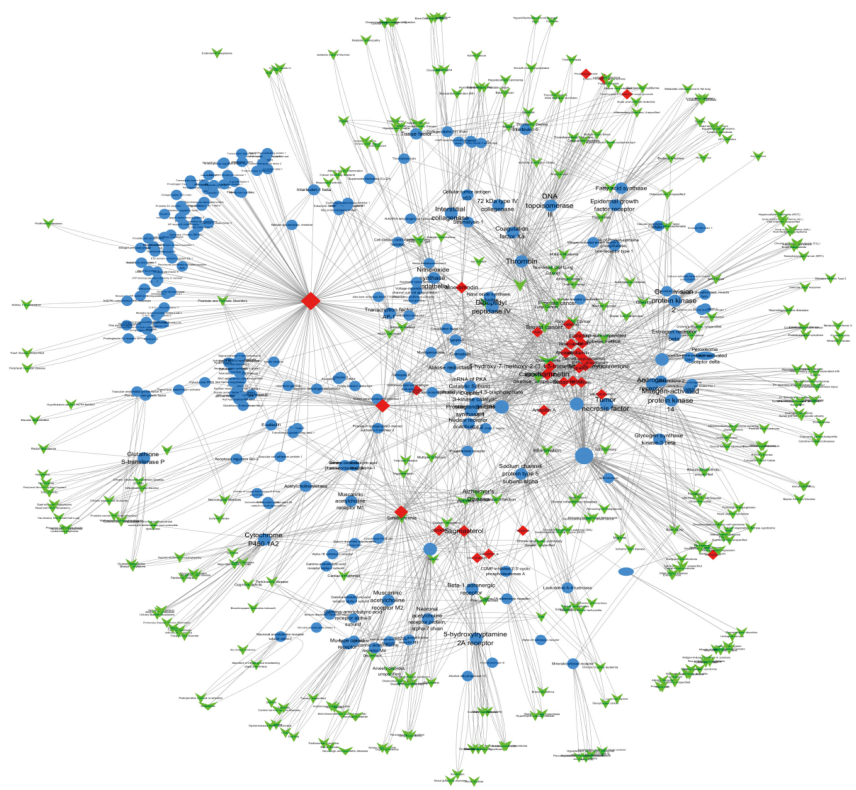
图 1 茵陈蒿汤成分-靶点网络

注:A.成分-靶点网络图,B.成分-靶标核心网络图。红色菱形代表大黄的化学成分,黄色菱形代表栀子的成分,绿色菱形代表茵陈的成分,紫色菱形代表三药共有成分,棕色菱形代表茵陈和栀子共有成分,蓝色圆点代表靶蛋白。

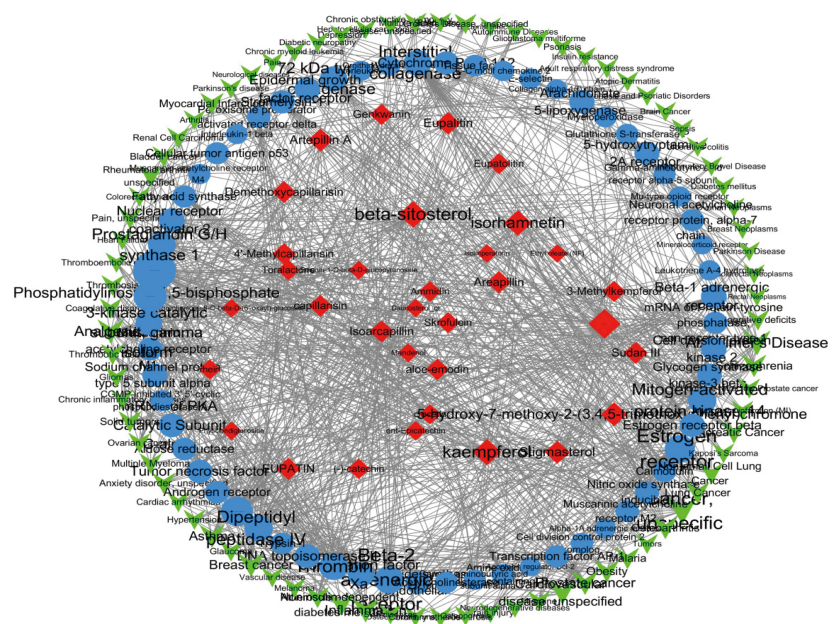
蒿汤治疗慢加急性肝衰竭的作用机制,发现其能上调 Axl 基因的表达,抑制树突状细胞凋亡^[16]。

本研究通过构建中药成分-靶点-疾病网络,预测茵陈蒿汤可能治疗的具有湿热证的疾病,包括癌症、心血管疾病、非胰岛素依赖型糖尿病、哮喘和炎症性疾病等;富集的生物学过程包含了细胞凋亡或称程序性死亡的调控与负调控、细胞死亡的调控与负调控、对激素刺激的反应等;富集的生物通路包括癌症通路、细胞凋亡和 T 细胞受体信号通路等,与既往湿热证及茵陈蒿汤的研究结果相一致^[28]。提示茵陈蒿汤“异病同治”的机制,可能与调控细胞凋亡和 T 细胞受体信号通路等,影响癌症、心血管疾病、非胰岛素依赖型糖尿病、哮喘和炎症性疾病等的过程有关。

此外,在本次研究中还发现茵陈蒿汤通过前列腺素 G/H 合酶 2、热休克蛋白 90、花生四烯酸 5-脂氧合酶、过氧化物酶体增殖物激活受体和 β 2-肾上腺素能受体等靶点作用于癌症通路、VEGF 信号通路、NOD 样受体信号通路、钙离子信号通路,而这些靶点都与茵陈蒿汤中栀子和茵陈共有的化学成分槲皮素相联系。此外,我们还发现茵陈蒿汤能够潜在作用于阿尔茨海默氏病、乳腺癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、骨关节炎、精神分裂症和焦虑症等疾病。但目前尚未检索到茵陈蒿汤作用于上述靶点通路和疾病的相关研究文献,故茵陈蒿汤对于这些疾病出现湿热证的治疗,以及茵陈蒿汤的中药成分通过以上靶点和通路所起的效应机制,可作为日后该方研究的一个参考。



A



B

图1 茵陈蒿汤成分-靶点网络

注:A.成分-靶点网络图,B.成分-靶点核心网络图。红色菱形代表大黄的化学成分,黄色菱形代表栀子的成分,绿色菱形代表茵陈的成分,紫色菱形代表三药共有成分,棕色菱形代表茵陈和栀子共有成分,蓝色圆点代表靶蛋白。

表 2 茵陈蒿汤中药成分-靶点-疾病网络的拓扑参数和文献

疾病	中介中心度	节点度	文献
癌症	0.017 619	40	[1 2]
阿尔茨海默氏病	0.009 557	26	—
乳腺癌	0.005 909	24	—
心血管疾病	0.005 034	20	[3]
前列腺癌	0.005 302	20	—
炎症	0.006 719	17	[4]
哮喘	0.008 112	17	[5]
非胰岛素依赖型糖尿病	0.002 669	16	[6]
精神分裂症	0.003 913	15	—
非小细胞肺癌	0.002 304	14	—
肥胖	0.003 066	14	[7]
胰腺癌	0.002 598	13	[8]
焦虑症	0.001 216	13	—
骨关节炎	0.003 286	12	—
心肌梗死	0.004 177	11	—

中医病证用药机制具有其特殊性和复杂性,虽然通过网络药理学的分析方法可以为这方面研究提供依据,但目前相关的生物学数据库信息仍不完善,例如,茵陈蒿汤常用于治疗肝胆疾病等^[27],本研究预测的相关度就比较低,没有显示出预测结果。而且,茵陈蒿汤中的药物剂量等的影响尚不能探讨,在一定程度上局限了网络预测的结果,这就需要我们结合临床实际进一步开展相关实验对其进行验证。

综上所述,通过网络药理学预测,茵陈蒿汤可利用的活性成分有 33 种,对应靶点蛋白 216 个,相关疾病 308 种,其中大于节点平均度的有 81 种疾病,提示了茵陈蒿汤可用于多种湿热型疾病“异病同治”的特点。经生物信息数据库富集分析,发现茵陈蒿汤影响了 275 个 GO 生物学过程和 35 条 KEGG 通路,且构建的中药成分-靶点-疾病网络可用于识别茵陈蒿汤的中药活性成分和潜在靶点,了解作用机制,探索新的临床应用,为茵陈蒿汤治疗湿热证型疾病的效应机理的深入研究提供参考。

表 3 显著富集的生物学过程和 KEGG 通路

生物学过程	基因数	P 值	KEGG 通路	基因数	P 值
对有机物质的反应	65	1.07×10^{-31}	癌症通路	53	1.41×10^{-22}
细胞增殖调节	66	2.15×10^{-30}	前列腺癌	26	5.71×10^{-16}
细胞凋亡调控	60	2.82×10^{-24}	胰腺癌	22	1.59×10^{-13}
程序性细胞死亡的调节	60	4.77×10^{-24}	膀胱癌	18	1.59×10^{-13}
细胞死亡调控	60	5.79×10^{-24}	Toll 样受体信号转导通路	22	2.32×10^{-10}
细胞凋亡的负调控	41	4.59×10^{-22}	非小细胞肺癌	17	3.49×10^{-10}
程序性细胞死亡的负调控	41	7.86×10^{-22}	结直肠癌	20	5.82×10^{-10}
细胞死亡的负调控	41	8.75×10^{-22}	NOD 样受体信号通路	17	3.65×10^{-9}
对内生刺激的反应	42	7.66×10^{-21}	子宫内膜癌	15	3.64×10^{-8}
对损伤的反应	46	4.85×10^{-20}	胶质瘤	16	5.47×10^{-8}
对激素刺激的反应	39	2.03×10^{-19}	小细胞肺癌	18	5.47×10^{-8}
多细胞生物过程的正调控	33	5.00×10^{-19}	慢性粒细胞白血病	17	8.06×10^{-8}
细胞内信号级联放大	65	5.14×10^{-18}	ErbB 信号通路	18	9.78×10^{-8}
对无机物质的反应	30	6.41×10^{-18}	T 细胞受体信号通路	19	4.52×10^{-7}
对类固醇激素刺激的反应	29	1.41×10^{-17}	细胞凋亡	17	8.09×10^{-7}

参考文献

1 AD Levinson. Cancer therapy reform. *Science*, 2010, 328(5975): 137.

2 Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.

- 3 Ru J, Li P, Yang L, *et al.* TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13.
- 4 Chen C Y. TCM Database@ Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico. *Plos One*, 2011, 6(1): e15939.
- 5 Xue R, Fang Z, Zhang M, *et al.* TCM ID: traditional Chinese Medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D1089–D1095.
- 6 Ye H, Ye L, Kang H, *et al.* HIT: linking herbal active ingredients to targets. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue): D1055–D1059.
- 7 Xu X, Zhang W, Huang C, *et al.* A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6): 6964–6982.
- 8 Walters J R. New advances in the molecular and cellular biology of the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*, 2002, 18(2): 161–167.
- 9 Wishart D S, Knox C, Guo A C, *et al.* Drug Bank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(Database issue): D668–D672.
- 10 Shannon P, Markiel A, Ozier O, *et al.* Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498–2504.
- 11 Hu Y, Scherngell T, Man S N, *et al.* Is the United States still dominant in the global pharmaceutical innovation network. *Plos One*, 2013, 8(11): e77247.
- 12 UniProt Consortium. UniProt: a hub for protein information. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D204–D212.
- 13 Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics Resources. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44–57.
- 14 Huang da W, Sherman B T, Lempicki R A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1): 1–13.
- 15 华永庆, 洪敏, 陈文星, 等. 茵陈蒿汤肝细胞结合成分对肿瘤细胞的影响. *中药药理与临床*, 2010, 26(6): 1–2.
- 16 魏滨, 王文海, 罗运权, 等. 肝癌术后中医药治疗的研究进展. *中医学*, 2014, 3(2): 38–46.
- 17 刘天戟, 吴若然, 姜南, 等. 茵陈蒿汤对中老年高脂血症患者血脂、血管内皮功能及血管动脉硬化程度的影响. *中国实验诊断学*, 2015, 19(9): 1512–1514.
- 18 曹承楼, 孙克伟, 胡莉, 等. 茵陈蒿汤上调树突状细胞 Axl 抑制慢加急性肝衰竭大鼠肝脏树突状细胞凋亡. *中西医结合肝病杂志*, 2015, 25(2): 95–98.
- 19 桑勉, 张鹏. 茵陈蒿汤加减治疗小儿支气管哮喘 32 例. *中医杂志*, 2012, 53(10): 876–877.
- 20 程欢欢. 应用茵陈蒿汤治疗 II 型糖尿病的临床效果分析. *当代医药论丛*, 2015, 13(19): 30–31.
- 21 张德英. 脾实证与繁木泻土. *中医杂志*, 2004, 45(1): 74–75.
- 22 孙灿朝, 郑东京, 郑东海, 等. 郑伟达治疗胰腺癌经验. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(8): 807–808, 821.
- 23 Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*, 2000, 287(5460): 1960–1964.
- 24 毛柳. 茵陈蒿汤对妊娠期肝内胆汁淤积症雌激素水平的影响. *四川中医*, 2016, 34(3): 94–95.
- 25 刘佳, 赵宇, 侯莉莉. 加味茵陈蒿汤对雌激素致肝内胆汁淤积症大鼠肝脏 AQP8 mRNA 和蛋白表达的影响. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(8): 1673–1678.
- 26 周兴华. 加味茵陈蒿汤对急性肝损伤大鼠组织 TLR4 信号转导通路及 Th1/Th2 影响的实验研究. 成都: 成都中医药大学博士学位论文, 2013.
- 27 周燕萍, 高清华, 李华锋, 等. 3 种温病治法对温病湿热证模型血浆 ETX 血清 TNF- α , IL-1 β 影响的对比研究. *中医药学刊*, 2006, 24(8): 1567–1568.
- 28 蔡菲菲, 李晓燕, 苏式兵. 茵陈蒿汤治疗湿热证的应用及其作用机制的研究进展研究. *中医学*, 2016, 5(2): 37–43.

A Study on *Yinchenhao* Decoction for "Different Diseases with the Same Treatment" Underlying Network Pharmacology

Cai Feifei, Li Xiaoyan, Dong Shu, Wei Bin, Ji Qing, Chen Qilong, Su Shibing

(Research Center for Traditional Chinese Medicine Complexity System, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: This study aimed to predict active compounds in Chinese herbal medicine (CHM), effective targets and potential diseases of *Yinchenhao decoction* (YCHD) by network pharmacology, and clarify the molecular mechanism behind YCHD's effects on the different diseases with damp-heat syndrome (DHS). CHM compounds, targets and related diseases using YCHD were gleaned from several database, such as TCMSP, TCM Database@ Taiwan and DrugBank. The CHM compounds–targets–diseases network was constructed and visualized, and the network topology was analyzed by Cytoscape software. Biological processes and KEGG pathways enrichment

analysis were performed on DAVID website. As a result, 272 chemical compounds from Radix Angelicae Sinensis, Fructus Gardeniae and Herba Artemisiae Scopariae and 33 active CHM compounds were identified with oral bioavailability (OB) $\geq 30\%$ and drug-likeness (DL) ≥ 0.18 , corresponding to 216 target proteins and 308 diseases, among which 81 disease were greater than the average node degree. The top 3 biological processes were responsible to organic substances, and the regulation of cell proliferation and apoptosis. The top 3 KEGG pathways were those in cancer, prostate cancer and pancreatic cancer. In conclusion, this article took a overall understanding of YCHD based on its network pharmacology, which was beneficial to figuring out the composition-activity relationship, revealing the mechanism of YCHD in treating DHS for different diseases, and discovering new potential clinical indications of YCHD.

Keywords: *Yinchenhao decoction*, damp-heat syndrome, different diseases with the same treatment, network pharmacology, Chinese herbal compounds-targets-diseases

(责任编辑 :马雅静 ,责任译审 :朱黎婷)