

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.02.0120

# 基于网络药理学和分子对接研究羌活治疗三叉神经痛的作用机制

谷树珍, 潘浩圃, 张晓红

(郑州大学附属洛阳中心医院神经功能科, 洛阳 471000)

**摘要** 目的: 通过网络药理学研究羌活治疗三叉神经痛的作用机制。方法: TC MSP 筛选羌活的药物成分, 使用 Swiss Target Prediction 预测药物成分的作用靶点; 运用 GeneCards 获取三叉神经痛的疾病靶点, 利用 venny 2.1 获取交集靶点。使用 STRING 进行蛋白-蛋白相互作用(PPI)分析并使用 Cytoscape 构建网络图, 利用 Metascape 进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析。使用 Cytoscape 软件构建“药物-靶点-通路”网络图。结果: 研究发现羌活的 13 个有效成分通过多条通路直接作用于 13 个疾病靶点治疗三叉神经痛, 其中异珊瑚菜素(Cnidilin)、珊瑚菜素(Phellopterin)、香叶木素(Diosmetin)、 $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol) 等是核心成分, PTGS2、JUN、CASP3、PRKCA、CASP8、GABRA1 是至关重要的靶点。基因功能注释分析结果显示, 交集基因最可能相关的生物过程主要涉及细胞对有机环化化合物的反应、对雌二醇的反应、管形态发生、程序性细胞死亡的正调控、对金属离子的反应等, 细胞组分主要涉及细胞器外膜、外膜、线粒体外膜、线粒体膜、质膜蛋白复合物、胞体、细胞质核周区、膜筏、膜微区等, 分子功能主要涉及通道活动、被动跨膜转运蛋白活性、钙调蛋白结合、蛋白同型二聚化活性、泛素蛋白连接酶结合、泛素样蛋白连接酶结合、单原子阳离子通道活性、金属离子跨膜转运体活性、单原子离子通道活性等。通路富集分析结果提示羌活主要通过白细胞介素(IL)-17、晚期糖基化终末产物(AGE)-晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、肿瘤坏死因子(TNF)、雌激素、P53、c 型凝集素受体、松弛素、催产素和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路调节三叉神经痛。结论: 羌活的多种成分能够通过调节多个核心靶点, 介导多个分子通路和生物学过程治疗三叉神经痛。

**关键词** 羌活; 三叉神经痛; 网络药理学; 分子对接

中图分类号 R282.71; R745.1+1

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)02-0120-06

## Study on the mechanism of the treatment of trigeminal neuralgia by Notopterygium based on network pharmacology and molecular docking

GU Shuzhen, PAN Haopu, ZHANG Xiaohong

(Department of Neurological Function, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000, China)

**Abstract Objective:** To study the mechanism of the treatment of trigeminal neuralgia by Notopterygium using network pharmacology.

**Methods:** TC MSP was queried to screen drug components of Notopterygium, and Swiss Target Prediction was used to predict the target of drug components. GeneCards was used to obtain disease targets of trigeminal neuralgia, and venny 2.1 was used to obtain intersection targets. PPI analysis was performed using STRING and network diagram was constructed using Cytoscape. GO and KEGG analysis were performed using Metascape. A drug-target-pathway network map was built using Cytoscape software. **Results:** The study found that the 13 active components of Notopterygium acted directly on 13 disease targets to treat trigeminal neuralgia through multiple pathways. Among them, isocorallin(Cnidilin), corallin(Phellopterin), geranyl(Diosmetin),  $\beta$ -sitosterol(beta-sitosterol) were the core components. PTGS2, JUN, CASP3, PRKCA, CASP8, GABRA1 were critical targets. The results of gene function annotation analysis showed that the biological processes most likely related to intersection genes mainly involved cell response to organic cyclic compounds, response to estradiol, tube morphogenesis, positive regulation of programmed cell death, and response to metal ions, etc. The cell components mainly included organelle outer membrane, outer membrane, mitochondrial outer membrane, mitochondrial membrane, plasma membrane protein complex, cell body, periplasmic region, membrane raft, membrane microregion, etc. The molecular functions mainly involved channel activity, passive transmembrane transporter activity, calmodulin binding, protein homodimerization activity, ubiquitin protein ligase binding, ubiquitin-like protein ligase binding, monatomic cation channel activity, metal ion transmembrane transporter activity, monatomic ion channel activity, etc. The results of pathway enrichment analysis suggested that Notopterygium regulated trigeminal neuralgia mainly through IL-17, AGE-RAGE, TNF, estrogen, P53, C-type lectin receptor, relaxin, oxytocin and MAPK signaling pathways. **Conclusion:**

作者简介 谷树珍(1983-), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向: 神经内科疾病的诊疗; E-mail: gsz128@163.com。

Various components of *Notopterygium* can treat trigeminal neuralgia by regulating multiple core targets, mediating multiple molecular pathways and biological processes.

**Key words** *Notopterygium*; trigeminal neuralgia; network pharmacology; molecular docking

三叉神经痛是一种影响面部的神经疾病,主要表现为剧烈的针刺样和电击样疼痛,尤其在40岁以上的女性中更为常见<sup>[1]</sup>。由于其病因尚不明确,现有的药物治疗效果不佳,患者多依赖对症治疗<sup>[2-3]</sup>。相比之下,中药在治疗三叉神经痛方面显示出明显的优势,尤其是羌活,其具有祛风止痛、散寒祛湿的功效,并且能够抑制炎症反应、改善神经损伤等<sup>[4]</sup>。

羌活的药理活性成分丰富,包括挥发油、香豆素类、黄酮等<sup>[5-9]</sup>,现代研究表明其在抗炎、镇痛等方面具有显著效果<sup>[10]</sup>。尽管羌活在临床应用中表现良好,但其具体机制仍需深入探讨。本研究拟通过网络药理学和分子对接技术,系统分析羌活治疗三叉神经痛的潜在机制,为未来的研究提供基础数据,力求揭示其在三叉神经痛治疗中的具体作用机制,进一步推动中医药在神经疼痛管理中的应用。

## 1 材料与方法

**1.1 药物成分筛选** 以  $OB \geq 30\%$  且  $DL \geq 0.18$  作为临界值,在 TC MSP (<http://tcmsp.com/tcmssp.php>) 平台中查找羌活的药物成分,在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 规范羌活药物成分名称,在网站下载羌活成分的二维和三维结构图,网站中未能检索到的成分,通过文献查找并自行画成分的二维结构图,以便于后期预测靶点和分子对接。

**1.2 查找药物和疾病靶点** 在 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 平台查找各药物成分对应靶点,将置信度 (probability)  $\geq 0.12$  的靶点进行保留。在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 及 OMIM (<https://omim.org/>) 平台检索 Trigeminal neuralgia 的疾病靶点,将 GeneCards 中所得相关性得分 (relevance score)  $\geq 6.6$  的靶点保留。将药物和疾病的靶点在 venny2.1.0 平台进行分析和交集,两者的共同靶点即为羌活治疗三叉神经痛的作用靶点。

**1.3 蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 分析** 把交集靶点在 STRING (<https://string-db.org/>) 平台进行在线分析,预测靶点间的 PPI,依据靶点的密集程度调整参数,删除游离的靶点,保存分析后的 PPI 高清图和 PPI 数据,然后通过 Cytoscape3.7.0 软件分析数据并构建和可视化 PPI 图。

**1.4 基因本体 (GO) 富集和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分子通路分析** 在 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 平台进行交集靶点基因分析,包括 GO 和 KEGG 分析,其中 GO 分析包含生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF)、细胞组分 (cellular component, CC),保留  $P < 0.05$  的数据。

**1.5 “成分-靶点-通路”网络** 分析药物成分并将药物成分规范名称,以及分析信号通路相关靶点,将数据分析后建立 network1、2 和 type 表格,然后在 Cytoscape 软件进行数据分析、构建和可视化“成分-靶点-通路”网络图,展示靶点、成分和信号通路间的相互关系,Analyze network 分析网路数据,将“degree”值由高到低排序,选出度值  $\geq 5$  的药物成分和靶点。

**1.6 药物成分和核心靶点进行分子对接** 选取核心成分与其作用的重要靶点进行分子对接。在 PubChem 获取对接化合物的 3D 结构,在 PDB 获取对接靶蛋白及配体的结构,利用 AutoDockTools1.5.7 软件进行分子对接。并利用 PyMol 软件进行可视化。

## 2 结果

**2.1 分析药物成分及有效成分** 数据库查找中药羌活成分共得 15 个。检索成分靶点和分析靶点后剩余有效成分为 13 个 (表 1)。

表 1 羌活成分

Tab.1 Pharmaceutical ingredients of *Notopterygium*

分子 ID	分子名称
MOL001941	amidin
MOL011962	6'-Feruloylnodakenin
MOL011963	8-geranoxy-5-methoxypsoralen
MOL011968	coumarin, glycoside
MOL011969	demethylfuropinnarin
MOL011971	diversoside
MOL011975	notoptol
MOL001951	bergaptin
MOL001956	cnidilin
MOL000359	sitosterol
MOL004792	nodakenin
MOL000358	beta-sitosterol
MOL001942	isoimperatorin
MOL002644	phellopterin
MOL002881	diosmetin

2.2 药物、疾病及交集靶点 经检索后得到药物成分靶点 67 个,去重后得到靶点 35 个。检索疾病三叉神经痛靶点,去重后得靶点 680 个。将药物和疾病靶点进行交集处理后得到 13 个共同靶点,即羌活治疗三叉神经痛的作用靶点,如图 1 所示。

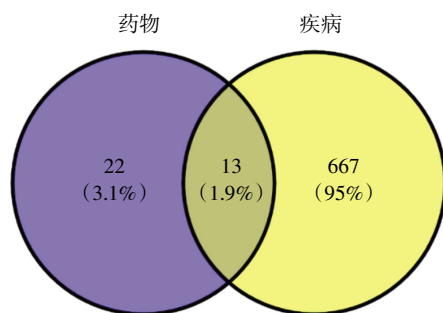


图 1 交集靶点韦恩图

Fig.1 Wayne diagram of intersecting targets

2.3 PPI 网络结果 共同靶点进行 PPI 分析后并制作 PPI 图,其中 PPI 图包含 13 个蛋白交集节点和 37 条蛋白相互之间作用关系线,见图 2。蛋白间连接的紧密代表靶蛋白的重要性,紧密越高越重要。

2.4 GO 富集分析 共同靶点 GO 富集分析结果显

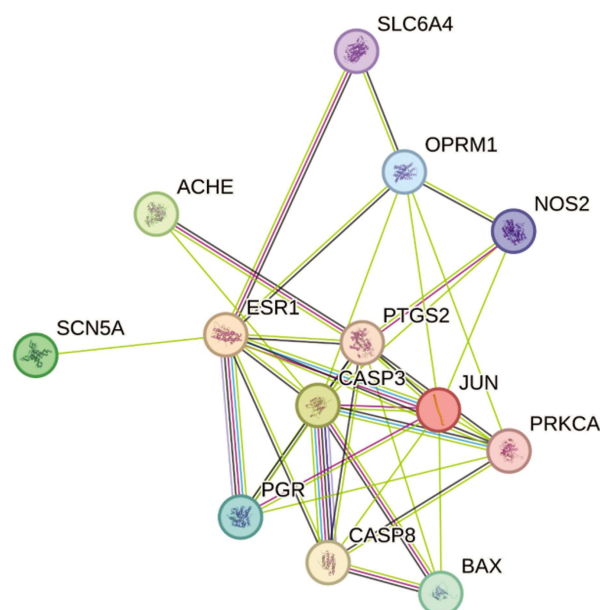


图 2 交集靶点 PPI 网络图

Fig.2 PPI network diagram of intersecting targets

示,GO BP 109 个、GO CC 9 个、GO MF 17 个。将 GO-BP/CC/MF 分别依据 Log *P* 值升序排序后选取排序前 9 作图,见图 3。

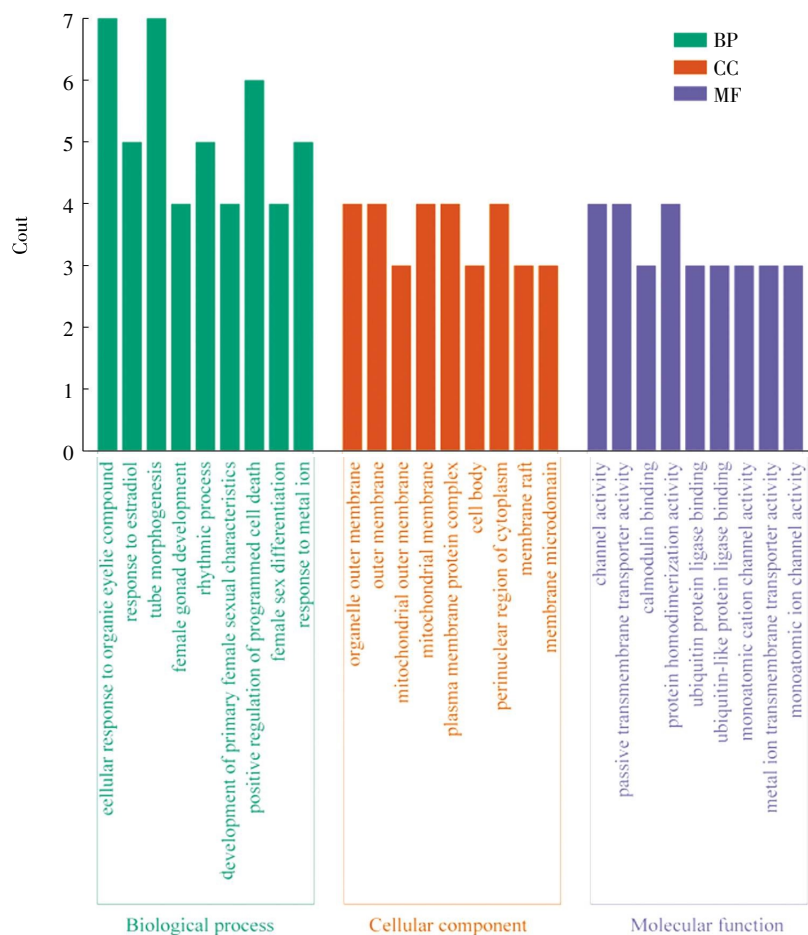


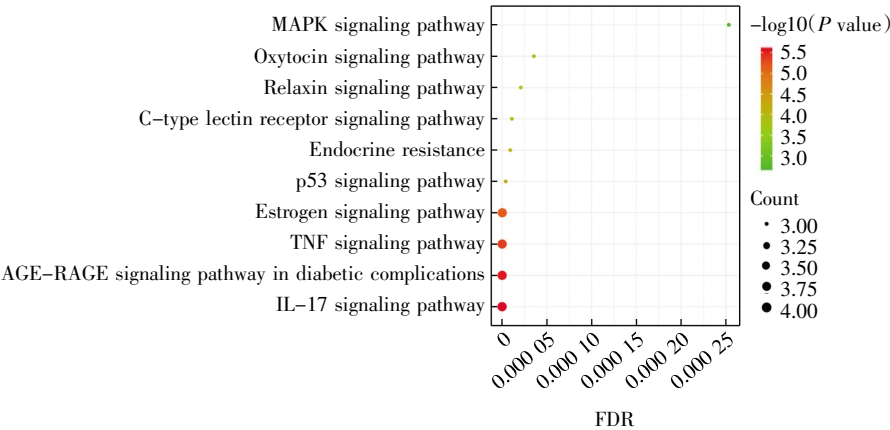
图 3 GO 分析柱状图

Fig.3 GO analysis bar chart

2.5 KEGG 信号通路分析 在线分析后得到有关分子通路共 46 条,Log *P* 值降序排序后选取相关度较高的前 10 条作图,见图 4。

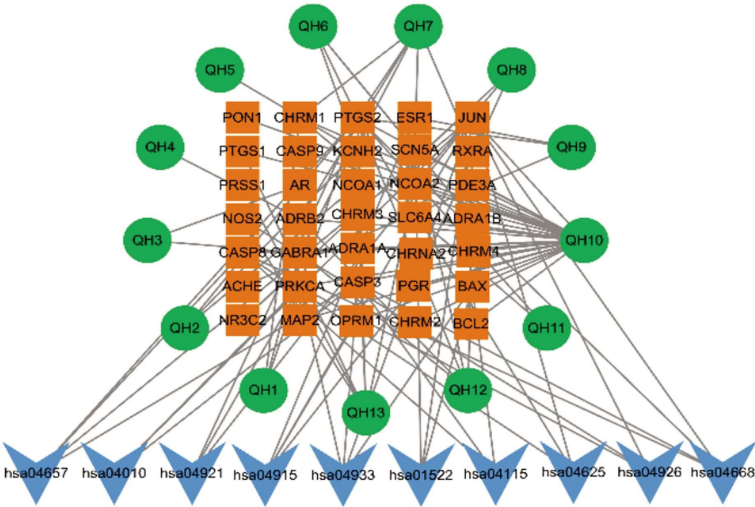
2.6 制作成分-靶点-通路网络图 如图 5 所示,将药物成分、靶点和通路分别制作 network 和 type,合并 network 数据,然后分析数据得到网络数据。网络

中度值≥5 的有效成分包括异珊瑚菜素(Cnidilin)、珊瑚菜素(Phellopterin)、香叶木素(Diosmetin)、β-谷甾醇(beta-sitosterol)等,见表 2,即羌活治疗三叉神经痛的核心成分。网络中度值≥5 的靶点包括 PTGS2、JUN、CASP3、PRKCA、CASP8、GABRA1 等,即羌活治疗三叉神经痛的核心靶点。



注:气泡颜色代表 $-\log_{10}(P \text{ value})$ 值,气泡大小代表靶点数

图 4 KEGG 气泡图  
Fig.4 KEGG bubble diagram



注:圆形表示羌活成分,箭头表示信号通路,正方形表示靶点

图 5 成分-靶点-通路网络图

Fig.5 Ingredient-target-pathway network diagram

表 2 核心成分对照表

Tab.2 Comparison table of core components

分子编号	分子名称	来源	度	口服生物利用度(%)	生物相似性
MOL001956	Cnidilin	羌活	6	32.69	0.28
MOL000358	β-sitosterol	羌活	27	36.91	0.75
MOL002644	Phellopterin	羌活	6	40.19	0.28
MOL002881	Diosmetin	羌活	6	31.14	0.27

注:表中为羌活治疗三叉神经痛的核心成分信息

2.7 分子对接 结合能≤-5.0 kcal/mol 代表较好的

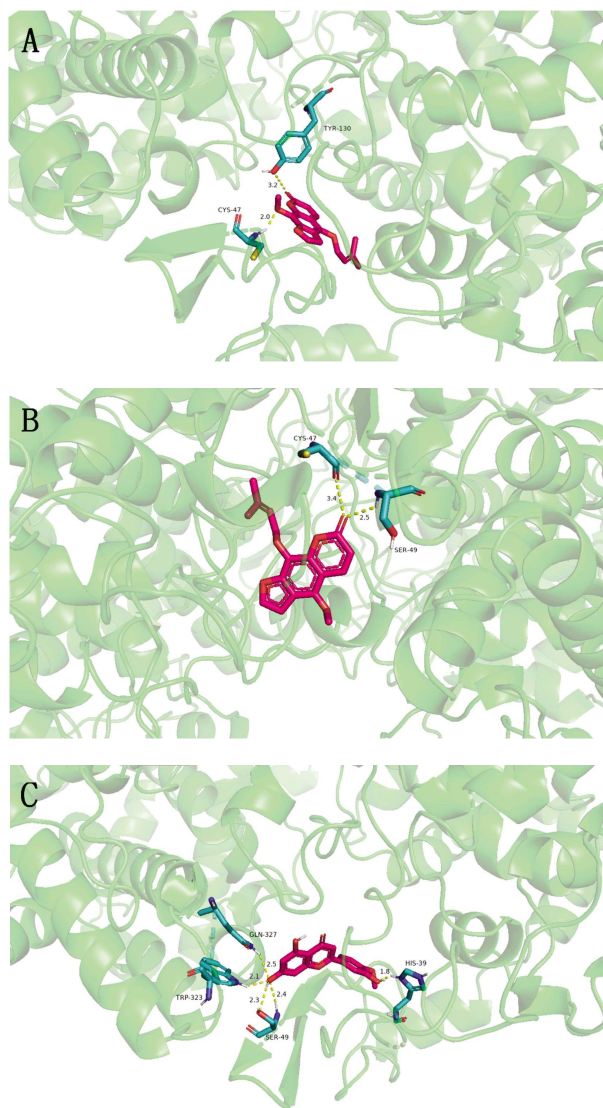
结合性,分子间最低结合效能如表 3 所示。核心成分与靶点的分子对接结果如图 6 所示。对接结果表明核心成分与关键靶点间的结合性较好。

表 3 部分核心成分与靶点 PTGS2 分子对接表

Tab.3 Molecular docking results of partial core components and important targets

对接化合物	对接靶蛋白	最低结合效能(kcal/mol)
Cnidilin	PTGS2	-7.02
Phellopterin	PTGS2	-5.37
Diosmetin	PTGS2	-6.48





注:A:Cnidilin-PTGS2;B:Phellopterin-PTGS2;C:Diosmetin-PTGS2

图 6 分子对接图

Fig.6 Molecular docking diagram

### 3 讨论

三叉神经痛是临床上常见的以阵发性疼痛为特征的神经系统慢性疾病,是严重影响人类生活质量的疾病之一<sup>[11]</sup>。原发性三叉神经痛是指患者有疼痛症状,而无阳性的神经系统体征,其发病机制尚不明确<sup>[12]</sup>,缺乏有效治疗措施。中医认为三叉神经痛属于“面风痛”“偏头风”与脏腑、经络等密切相关,外因为感受外邪,常与寒、痰、瘀等兼夹为病,内因主要和身体正气不足有关,此外脏腑功能失调,情志不畅也有关,经脉受阻,气血不足,不通则痛,导致疼痛<sup>[13-14]</sup>。而中药羌活具有祛风和止痛的功效,研究也发现羌活具有抗炎、抗菌、解热镇痛等多种药理作用。张晓君<sup>[15]</sup>研究川芎羌活汤配合卡马西平治疗三叉神经痛,显示能够有效减少疼痛发作次数和时间。张保国和刘庆芳<sup>[16]</sup>报道九味羌活汤药效学

研究及临床加味运用,发现能够有效改善三叉神经痛。

本研究发现羌活的 13 个有效成分通过多条通路直接作用于 13 个疾病靶点治疗三叉神经痛,其中 Cnidilin(异珊瑚菜素)、Phellopterin(珊瑚菜素)、Diosmetin(香叶木素)、beta-sitosterol( $\beta$ -谷甾醇)等是核心成分,PTGS2、JUN、CASP3、PRKCA、CASP8、GABRA1 是至关重要的靶点。通路富集分析结果提示羌活主要通过白细胞介素(IL)-17、晚期糖基化终末产物(AGE)-晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、肿瘤坏死因子(TNF)、雌激素、P53、c 型凝集素受体、松弛素、催产素和 MAPK 等信号通路调节三叉神经痛。朱大卫等<sup>[17]</sup>研究 ION-CCI 模型大鼠三叉神经节中 IL-17 变化,结果显示 IL-17 在三叉神经痛发生和发展中具有重要作用。TNF- $\alpha$  是炎症反应的起始因子,主要由巨噬细胞和淋巴细胞分泌,存在于中枢神经系统和周围神经系统中。TNF- $\alpha$  具有极强的炎症作用,可通过促进 Th1 细胞调节炎症反应,加剧神经组织的敏感性,并激活炎症细胞,参与神经性疼痛的发生、发展,导致患者出现疼痛难忍和痛觉过敏的现象<sup>[18-19]</sup>。雌激素受体基因多态性与三叉神经痛机制研究显示,雌激素受体参与三叉神经痛的发病<sup>[20]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是一种保守的三级激酶反应通路,参与细胞内信号转导、细胞增殖和分化。研究证实 N58A(蝎子镇痛肽)通过调节 MAPK 通路和抗河豚毒素性钠通道治疗三叉神经痛的镇痛作用<sup>[21]</sup>。此外研究也证实通过抑制组蛋白乙酰化激活,下调 MAPK 通路蛋白表达,可治疗三叉神经痛<sup>[22]</sup>。

综上所述,羌活治疗三叉神经痛疗效显著,Cnidilin(异珊瑚菜素)、Phellopterin(珊瑚菜素)、Diosmetin(香叶木素)、beta-sitosterol( $\beta$ -谷甾醇)等是核心成分,PTGS2、JUN、CASP3、PRKCA、CASP8、GABRA1 是至关重要的靶点。羌活主要通过 IL-17、AGE-RAGE、TNF、雌激素、P53、c 型凝集素受体、松弛素、催产素和 MAPK 等信号通路调节三叉神经痛。

#### 参考文献:

- [1] CHILDS A M, MEANEY J F, FERRIE C D, et al. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: three case reports[J]. Arch Dis Child, 2000, 82(4): 311-315.
- [2] OLESEN J. The international classification of headache disorders: history and future perspectives[J]. Cephalalgia, 2024, 44(1): 3331024231214731.
- [3] 杨吉垒, 温晓霞, 王文丽, 等. 三叉神经痛的诊疗研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(3): 201-206.
- [4] 张彦彦, 李晶洁, 龙芸鸾, 等. 天麻钩藤饮防治神经系统疾病的

- 研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2901-2905.
- [5] 李志莲, 马俊君, 宋道光, 等. 中药羌活的研究进展[J]. 青海草业, 2024, 33(1): 34-40, 67.
- [6] 刘学周, 杨薇靖, 王兴政. 甘肃省中药材羌活的栽培技术与研究进展[J]. 甘肃农业, 2019, (11): 104-106.
- [7] 蒋舜媛, 孙辉, 黄雪菊, 等. 羌活和宽叶羌活的环境土壤学研究[J]. 中草药, 2005, (6): 917-921.
- [8] 张东佳, 彭云霞, 魏莉霞, 等. 羌活挥发油研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(24): 66-70.
- [9] 王玉霞. 羌活叶多糖的提取及抗氧化活性研究[D]. 四川农业大学, 2022.
- [10] MA L M, CHAI T, WANG C B, et al. Four new compounds with cytotoxic and neuroprotective activity from *Notopterygium incisum* [J]. *Phytochemistry Letters*, 2022, 49: 138-144.
- [11] KHAWAJA S N, SCRIVANI S J. Trigeminal neuralgia[J]. *Dent Clin North Am*, 2023, 67(1): 99-115.
- [12] 周伟娜, 聂永祯. 三叉神经痛的发病机制及定位方式[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(3): 330-332, 336.
- [13] 吴艳敏, 王凯, 罗卫. 近三年中医治疗三叉神经痛研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(5): 987-991.
- [14] 林洁洁, 陈炜, 何乾超, 等. 三叉神经痛中医治疗进展[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(7): 160-161.
- [15] 张晓君. 川芎羌活汤配合卡马西平治疗三叉神经痛疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(22): 25.
- [16] 张保国, 刘庆芳. 九味羌活汤药效学研究及临床加味运用[J]. 中成药, 2007, 29(10): 1498-1500.
- [17] 朱大卫, 崔曼曼, 张越, 等. ION-CCI 模型大鼠三叉神经节中 IL-17 变化[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 524-527.
- [18] 沈秉正, 高翔, 吴杰, 等. 抗病毒药物治疗对带状疱疹患者血清细胞因子 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 和 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(4): 326-329.
- [19] 代景娜, 王琳琳, 付利然. 针灸疗法对带状疱疹后遗神经痛患者血清细胞因子和疼痛因子水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7): 1292-1297.
- [20] 黄翠姣, 王虎, 吴明月, 等. 雌激素受体基因多态性与三叉神经痛的相关性研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(6): 495-497.
- [21] LI C L, YANG R, SUN Y, et al. N58A exerts analgesic effect on trigeminal neuralgia by regulating the mapk pathway and tetrodotoxin-resistant sodium channel[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(5): 357.
- [22] LIU M, HE F, SHAO M, et al. PACAP inhibition alleviates neuropathic pain by modulating nav1.7 through the MAPK/ERK signaling pathway in a rat model of chronic constriction injury[J]. *Neuropeptides*, 2023, 99: 102327.

(2024-10-08 收稿)

·读者·作者·编者·

## 《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文  $\bar{x}$ , 卡方的符号是希腊字母  $\chi^2$ , 自由度的符号是希腊文“ $\nu$ ”, 样本的相关系数是英文“ $r$ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{P}^{3-}$  等等,不采用  $\text{Ca}^{++}$ 、 $\text{P}^{---}$ 、 $\text{Al}^{+3}$ 、 $\text{O}^{-2}$  表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如  $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 。表示激发状态的  $m$  写在右上角,例如:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{133\text{m}}\text{In}$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成  $^{131}$  碘、 $^{133}$  铟 $^m$  等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写,RNA 应大写。

本刊编辑部