

采用网络药理学研究桃仁-红花药对治疗股骨头坏死的分子机制[△]

董航^{1*}, 谢敏子², 黄嘉华², 纪树亮², 孙伟鹏², 孙治中², 曾夏诗², 沈丹婷², 林梓凌^{1#} (1. 广州中医药大学第一附属医院骨科, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405)

中图分类号 R285; R681.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0917-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.12

摘要 目的: 研究桃仁-红花药对治疗股骨头坏死(ONFH)的作用机制。方法: 采用网络药理学方法。以化合物口服利用度(OB) > 30% 和类药性(DL) > 0.18 为标准, 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)、反向分子对接服务器(DRAR-CPI)、人类基因数据库(GeneCards)和在线《人类孟德尔遗传》数据库(OMIM)筛选桃仁-红花药对的活性成分及治疗ONFH的作用靶标。借助网络拓扑属性分析软件Cytoscape 3.6.0构建活性成分-ONFH靶标网络。结合STRING数据库构建靶蛋白相互作用网络, 筛选连接度排名前5的靶蛋白, 并利用分子对接服务器预测其与桃仁-红花药对活性成分的结合活性。利用生物学信息注释数据库(DAVID)对靶点基因本体(GO)生物过程和京都基因与基因组百科全书(KEGG)中代谢通路进行富集分析。结果: 从桃仁-红花药对中筛选出活性成分44个, 包括黄芩苷、槲皮素等, 与ONFH相关的作用靶点78个, 包括血管内皮生长因子(VEGF)、内皮细胞生长抑制因子(VEGI)、急性C反应蛋白(CRP)等。经分子对接服务器分析发现, 桃仁-红花药对的活性成分与靶蛋白结合能力较强。经GO和KEGG通路富集分析发现, 桃仁-红花药对治疗ONFH的生物过程与凋亡过程负向调节、核转录因子 κ B活动的正向调节等有关, 主要通过调节分泌型糖蛋白信号通路、黑色素生成信号通路、VEGF信号通路、基底细胞癌信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶信号通路等发挥作用。结论: 本研究初步明确了桃仁-红花药对治疗ONFH的主要靶标和通路, 可为后续进一步研究其药理作用奠定基础。

关键词 桃仁-红花药对; 股骨头坏死; 作用机制; 网络药理学; 中药系统药理学分析平台; 通路

Study on the Mechanism of *Prunus persica*-*Carthamus tinctorius* Couplet Medicine in the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head Based on Network Pharmacology

DONG Hang¹, XIE Yizi², HUANG Jiahua², JI Shuliang², SUN Weipeng², SUN Zhizhong², ZENG Xiashi², SHEN Danting², LIN Ziling¹ (1. Dept. of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. First Clinical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the mechanism of *Prunus persica*-*Carthamus tinctorius* couplet medicine in the treatment of osteonecrosis of the femoral head (ONFH). METHODS: The network pharmacology was adopted. The active components of *P. persica*-*C. tinctorius* couplet medicine and ONFH target were screened through TCM systematic pharmacological analysis platform target (TCMSP), DRAR-CPI, human gene database (GeneCards) and online medelian inheritance in man (OMIM) using oral availability of compounds (OB) > 30% and drug like (DL) > 0.18 as standard. Network topology attribute analysis software Cytoscape 3.6.0 was utilized to construct the active components-ONFH targets network. Target protein interaction network was established on the basis of STRING database, and top 5 target proteins in the list of connectivity were screened, and molecular docking server was used to predict the combination activity of active components from *P. persica*-*C. tinctorius* couplet medicine. The biological processes of target gene ontology (GO) and metabolic pathways in Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) were enriched and analyzed by DAVID. RESULTS: A total of 44 active components were screened from *P. persica*-*C. tinctorius* couplet medicine, including baicalin, quercetin, etc., and 78 targets related to ONFH including VEGF, VEGI, CRP, etc. Through analysis of molecular docking server, binding activity of active components of *P. persica*-*C. tinctorius* couplet medicine to target protein was strong. GO and KEGG pathway enrichment analysis showed that biological process of *P. persica*-*C. tinctorius* couplet medicine for ONFH was related with negative regulation of apoptosis process and positive regulation of nuclear factor- κ B transcription factor, mainly through regulating secretory glycoprotein signaling pathway, melanogenesis signaling pathway, VEGF signaling pathway, signaling pathway of basal cell carcinoma, adenosine-activated protein kinase signaling pathway. CONCLUSIONS: This study preliminarily validates the major targets and pathways of *P. persica*-*C. tinctorius* couplet medicine for ONFH, which lay a foundation for further study on their pharmacological action.

KEYWORDS *Prunus persica*-*Carthamus tinctorius* couplet

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81673996)

* 博士研究生。研究方向: 中西医结合治疗骨伤。电话: 020-36591317。E-mail: 15920313256@139.com

通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 中西医结合治疗骨伤。电话: 020-36591317。E-mail: 13600460045@139.com

股骨头坏死(Osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是指由于各种原因引起的股骨头缺血,导致股骨头的结构发生改变或者股骨头塌陷,临床症状以髋部疼痛、跛行、髋关节屈曲、外旋功能障碍为主,是常见的骨科疾病之一^[1]。流行病学资料统计表明,我国每年约有15万到20万新发ONFH患者,多见于30~50岁的青壮年^[2-3]。目前,临床上还没有特异有效的药物治疗ONFH,大多数患者后期需行手术治疗,但病情易反复且治疗费用高^[4],降低了患者的生活质量,也给患者带来了巨大的经济负担。

桃仁-红花药对是《医宗金鉴》中桃红四物汤、《医林改错》中补阳还五汤的重要药材组合。在《神农本草经》中提到桃仁具有散瘀血的功效;红花具有活血通经、散瘀止痛的功效,两者合用可起到活血化瘀的功效。现代药理研究结果表明,桃仁具有改善血流动力学、抗炎、镇痛、提高免疫力等作用,红花具有抗氧化、抗细胞凋亡等作用^[5-6]。相关研究也发现,含有桃仁-红花药对的方剂能够通过促进坏死组织修复、改善异常血液流变状态、抑制破骨、降低成脂因子表达等机制改善ONFH^[7-8]。

虽然相关研究探讨了桃仁-红花药对改善ONFH的单一作用机制,但难以全面地反映其药理作用机制。网络药理学是基于生物信息学、系统生物学、药理学等多个学科的技术和知识,可构建药物的“成分-靶标-通路-疾病”网络,深入探索药物与疾病的关系,从而多层次地阐明药物的作用机制^[9]。因此,笔者应用网络药理学的方法,揭示桃仁-红花药对治疗ONFH的作用机制,为其后续研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据库与软件

中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>);反向分子对接服务器(DRAR-CPI, <https://cpi.bio-x.cn/drar/>);人类基因数据库(GeneCards, <http://www.genecards.org/>);蛋白质数据库(UniProt, <http://www.uniprot.org/uploadlists/>);有机小分子生物活性数据库(Pubchem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>);蛋白互作平台STRING数据库(<https://string-db.org/>);分子对接服务器(<http://www.x-mol.com>);在线《人类孟德尔遗传》数据库(OMIM, <http://omim.org/>);网络拓扑属性分析软件Cytoscape 3.6.0;生物学信息注释数据库(DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>);在线云平台OmicShare网站(www.omicshare.com/tools)。

1.2 化学成分的收集与筛选

在TCMSP中分别以“桃仁”“红花”作为关键词进行检索,获取两种药物所含化学成分的相关信息,选取同

时满足口服利用度(OB)>30%、类药性(DL)>0.18两个条件的成分作为活性成分^[10]。然后通过Pubchem检索出每一个活性成分的3D结构,以.mol2格式保存。

1.3 活性成分作用靶标及ONFH作用靶标相应基因的获取

将检索得到的桃仁-红花药对活性成分的.mol2格式文件均上传至DRAR-CPI,并对活性成分与蛋白的作用强度进行打分。选取Z'-score<-0.5(表示活性成分与靶标有潜在结合的可能性)作为桃仁-红花药对活性成分的预测靶标,利用UniProt数据库检索得出桃仁-红花药对的药物靶标编号(PDB ID),再限定物种为“Human(人类)”,得到药物靶标对应的基因靶标。以“Osteonecrosis of the femoral head”或“ONFH”为关键词在GeneCards和OMIM中检索收集与ONFH相关的靶标基因,并与桃仁-红花药对的活性成分作用靶标基因进行对比,筛选出共同靶标基因。

1.4 活性成分-ONFH靶标网络的构建

将桃仁-红花药对的活性成分与ONFH作用靶标导入Cytoscape 3.6.0软件,构建其活性成分-ONFH靶标网络。网络中节点代表活性成分或作用靶标,边代表活性成分与靶标的相关性。

1.5 靶蛋白相互作用网络的构建

利用STRING数据库检索桃仁-红花药对与ONFH的潜在靶标,将物种设为“Human”(人类),设定最低相互作用阈值为中等置信度“Medium confidence”0.4,其余参数保持默认设置,获取桃仁-红花药对治疗ONFH潜在靶标的相互作用关系,并导入Cytoscape 3.6.0软件绘制其蛋白相互作用(PPI)网络,然后使用Cytoscape 3.6.0软件中的Network Analyzer进行网络分析,并以连接度(Degree,表示在PPI网络里节点通过的边的数量;其值越大表明该节点与其他节点相互作用越重要)作为指标,调节节点的大小,绘制PPI网络图。

1.6 分子对接分析活性成分与靶蛋白的结合作用

基于上述PPI网络,筛选Degree值排名前5位的靶标,导入分子对接服务器与桃仁-红花药对的活性成分进行分子对接,并对分子对接结果的对接分数(Docking score)进行分析,预测、评价桃仁-红花药对活性成分与核心靶标之间的结合活性。当Docking score值>4.25时,表示分子与靶标具有一定的结合能力;>5.0时,表示结合能力较高;>7.0时,表示结合能力很高。

1.7 基因本体生物过程与京都基因与基因组百科全书通路富集分析

将桃仁-红花药对的作用靶标导入DAVID中,进行基因本体(GO)分析与京都基因与基因组百科全书

(KEGG)通路富集分析,得到通路富集结果,选取 $P < 0.001$ 生物过程和通路,并且按照富集基因数从大到小排序,选取排名前20的通路,使用OmicShare网站绘制通路信息图。检索相关文献,筛选可能与治疗ONFH相关的通路及潜在靶标,然后与桃仁-红花药对的活性成分构建出“活性成分-ONFH靶标-KEGG通路”的多维网络关系图。

2 结果

2.1 桃仁-红花药对活性成分分析

根据 $OB > 30\%$, $DL > 0.18$,筛选出桃仁-红花药对的活性成分44个(两者均含有 β -谷固醇)。其中桃仁23个,包括杨树酚苷、常春藤皂苷元、菜油甾醇等;红花22个,包括木酚素、 β -类胡萝卜素、黄芩苷、槲皮素等。桃仁-红花药对部分活性成分基本信息见表1(由于本文活性成分的名称过长,故以字母和数字的组合代替)。

2.2 桃仁-红花药对的靶标预测

通过DRAR-CPI查找桃仁-红花药对44个活性成分的靶标,得到 Z' -score < -0.5 的靶标2322个。在UniProt中输入蛋白靶标的PDB ID,获得276个基因靶标。将所得基因靶标与OMIM与GeneCards中ONFH相关基因作比对,筛选出可能与ONFH有关的作用靶标78个。如核受体辅激活蛋白2(NCOA2)对应PDB ID为1IVT, β_2 型肾上腺素受体(ADRB2)对应PDB ID为3GEF等。

2.3 活性成分-ONFH靶标网络构建

在Cytoscape 3.6.0软件中导入桃仁-红花药对的活性成分与ONFH作用靶标,构建活性成分-靶标网络,见图1[图中六边形节点代表活性成分,如槲皮素(D37)等;圆形节点代表作用靶标,如血管内皮细胞生长抑制因子(VEGI)等]。

由图1可得,此网络共包括节点123个,边389个。不同的节点代表桃仁-红花药对的潜在活性成分与作用靶标。图中桃仁-红花药对中一个靶标可对应相同的活性成分,也可与不同的活性成分相对应,提示桃仁-红花药对治疗ONFH具有多成分、多靶标的特点。

2.4 靶蛋白相互作用网络分析

将桃仁-红花药对可能与ONFH相关的78个靶标导入STRING数据库获取的相互作用关系,使用Cytoscape 3.6.0软件绘制PPI网络图,结果详见图2。

由图2可得,此网络共包括节点78个,边582个。图中Degree值越大则节点越大。结果提示,桃仁-红花药对抗ONFH的靶标中Degree值最高的5个靶点为血管内皮生长因子(VEGF)、VEGI、急性C反应蛋白(CRP)、B细胞淋巴瘤2(BCL2)、成骨细胞特异性转录因子(RUNX2)。

2.5 分子对接结果

蛋白的Degree值代表与其有相互作用关系的蛋白数量。Degree值越大意味着该蛋白在桃仁-红花药对治

表1 桃仁-红花药对活性成分基本信息

Tab 1 General information of active components of *P. persica-C. tinctorius* couplet medicine

中药	活性成分名称	代替名称
桃仁	Gibberellin 119	D1
	Gibberellin 120	D2
	Gibberellin 122	D3
	Gibberellin 17	D4
	Gibberellin A44	D5
	Gibberellin 54	D6
	Gibberellin 60	D7
	Gibberellin 63	D8
	Gibberellin 7	D9
	Gibberellin 77	D10
	Gibberellin 87	D11
	Gibberellin 30	D12
	杨树酚苷	D13
	常春藤皂苷元	D14
	β -谷固醇	D15
	菜油甾醇	D16
	谷甾醇 α 1	D17
	2,3-二脱氢Gibberellin 70	D18
	2,3-二脱氢Gibberellin 77	D19
	Gibberellin 121-异紫罗兰酮	D20
	Gibberellin 122-异紫罗兰酮	D21
	4 α -乙酰基-7 α -羟基-1-甲基-8-亚甲基-4 α ,4 β -赤霉素烷-1 α ,10 β -二羧酸	D22
	对甲苯丙基奎宁酸	D23
红花	墨角藻黄素	D24
	木酚素	D25
	茄红素	D26
	六氢番茄红素	D27
	除虫菊素II	D28
	黄芩素	D29
	六羟基黄酮	D30
	β -胡萝卜素	D31
	黄芩苷	D32
	β -谷固醇	D15
	山柰酚	D33
	豆甾醇	D34
	木犀草素	D35
	亚麻酸甲酯	D36
	槲皮素	D37
	多孔甾-5-烯-3 β -醇	D38
	4-[(E)-4-(3,5-二甲氧基-4-氧代-1-环己基-2,5-二烯基)丁-2-烯亚基]-2,6-二甲氧基环己基-2,5-二烯-1-酮	D39
	羽扇豆醇棕榈酸酯	D40
	6-羟基山柰酚	D41
	醌式红花苷	D42
	6-羟基柚皮素	D43
	7,8-二甲基-1H-嘧啶并[5,6-G]喹啉-2,4-二酮	D44

疗ONFH中具有重要作用。本研究选取靶标相互作用网络中Degree排名前5的关键靶标做分子对接验证。在分子对接服务器中输入5个蛋白靶标的PDB ID,并与桃仁-红花药对44个活性成分进行对接,结果详见图3。

由图3可得,有26个Docking score值 > 7.0 ,其中白细胞介素6(IL-6)2个、肿瘤坏死因子(TNF)5个、VEGF 3个、内皮素1(EDN1)2个、转化生长因子 β_1 (TGFB1)6

个,由此可知,桃仁-红花药对的活性成分与靶标的结合能力较强。

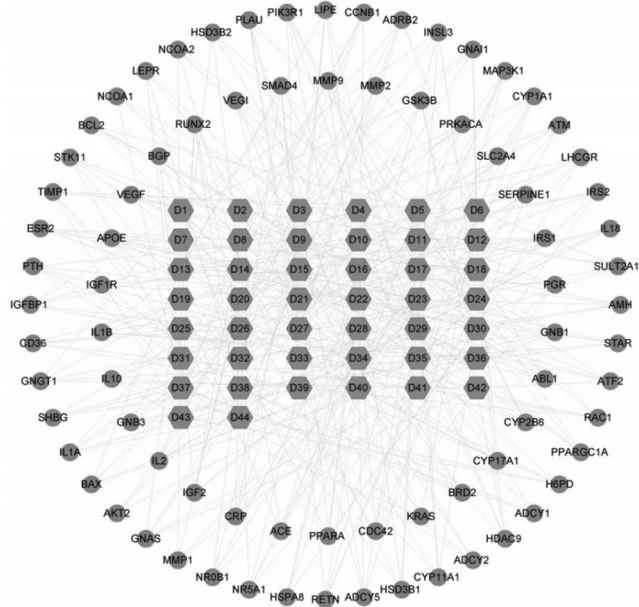


图1 活性成分-ONFH靶标网络图

Fig 1 Active components-ONFH target network



图2 桃仁-红花药对靶蛋白PPI网络

Fig 2 PPI network of *P. persica-C. tinctorius* couplet medicine target protein

2.6 GO和KEGG通路富集分析

对桃仁-红花药对活性成分的对应靶标进行GO和KEGG分析,以 $P < 0.001$ 为阈值筛选前20的GO生物过程与KEGG代谢通路,桃仁-红花药对治疗ONFH的GO生物过程见图4,桃仁-红花药对治疗ONFH的KEGG代谢通路见图5。

由图4、图5可知,桃仁-红花药对治疗ONFH的GO

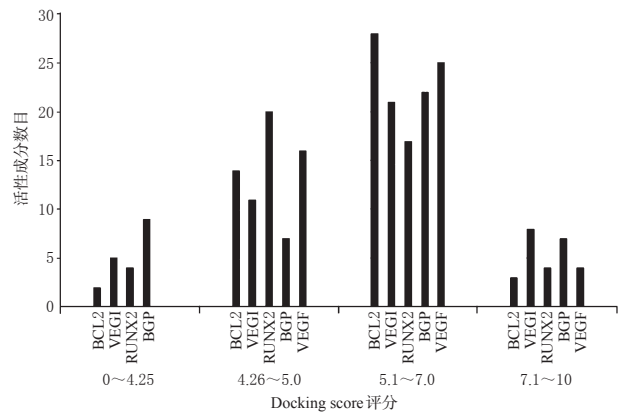


图3 靶蛋白与桃仁-红花药对活性成分的分子对接结果

Fig 3 Diagram of molecular docking of target protein and *P. persica-C. tinctorius* couplet medicine active components

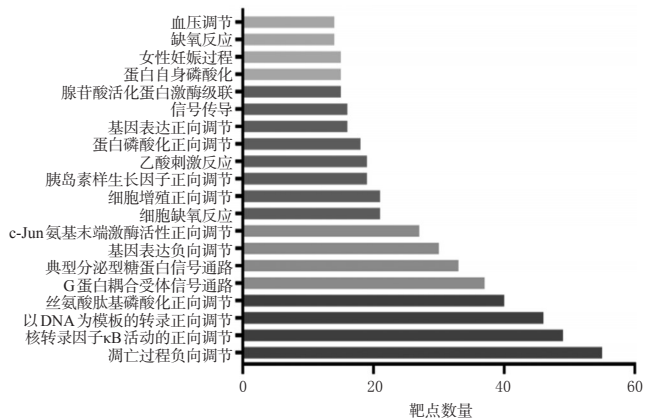


图4 桃仁-红花药对治疗ONFH的GO生物过程
Fig 4 GO biological process of *P. persica-C. tinctorius* couplet medicine in the treatment of ONFH

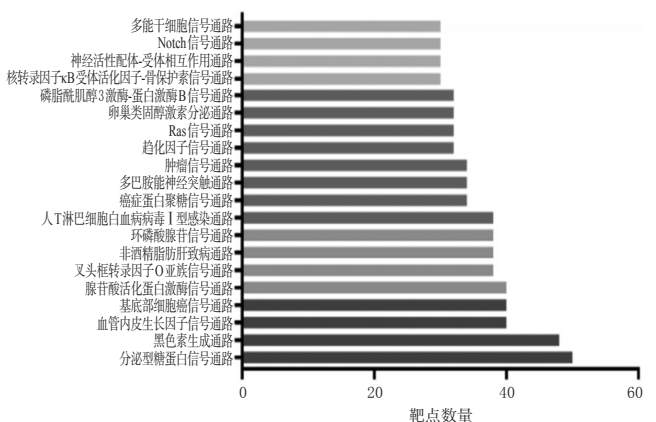


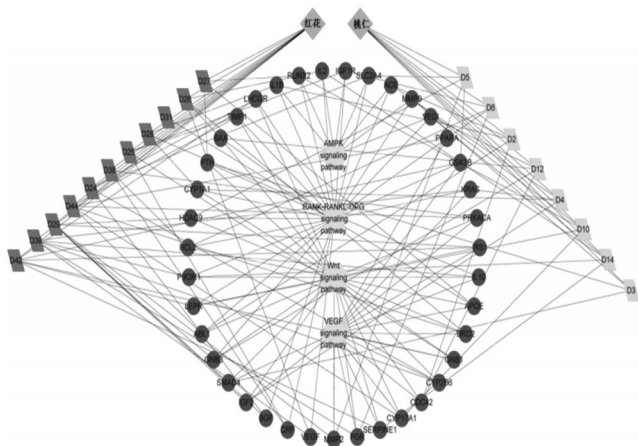
图5 桃仁-红花药对治疗ONFH的KEGG通路
Fig 5 KEGG pathway of *P. persica-C. tinctorius* couplet medicine in the treatment of ONFH

生物过程与凋亡过程负向调节、核转录因子κB活动的正向调节、以DNA为模板的转录正向调节、丝氨酸/苏氨酸磷酸化正向调节等相关;桃仁-红花药对治疗ONFH的

KEGG 代谢通路与分泌型糖蛋白(Wnt)信号通路、黑色素生成通路、VEGF 信号通路、基底细胞癌信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路等关系较为密切。

2.7 活性成分-ONFH 靶标-KEGG 通路网络构建

通过阅读文献在排名前 20 的 KEGG 通路中选出可能与 ONFH 相关的通路,并将其与桃仁-红花药对的活性成分、作用靶标一一对应,构建活性成分-ONFH 靶标-KEGG 通路多维网络图,详见图 6。



注:图中菱形代表药物,如桃仁;平行四边形代表活性成分,如槲皮素;圆形代表靶标,如 VEGF;六边形代表通路,如 Wnt 信号通路

Note: the rhombus represents drugs, such as *P. persica*; the quadrangle represents active components, such as quercetin; the circular represents targets, such as vascular endothelial growth factor; the hexagon represents pathways related to ONFH, such as Wnt signaling pathway

图 6 活性成分-ONFH 靶标-KEGG 通路多维网络关系图

Fig 6 Active compounds-ONFH target-KEGG pathway multidimensional network diagram

由图 6 可知,桃仁-红花药对治疗 ONFH 涉及的活性成分共 19 个,如黄芩素、槲皮素、 β -类胡萝卜素等,其作用的靶标主要有 VEGF、VEGI、CRP、BCL2、RUNX2 等 39 个;靶标主要涉及分泌型糖蛋白信号通路、VEGF 信号通路等,表明桃仁-红花药对治疗 ONFH 涉及多成分、靶标及通路。

3 讨论

本研究共收集到桃仁-红花药对治疗 ONFH 的活性成分 44 个,可能与 ONFH 相关的作用靶标 78 个,提示桃仁-红花药对治疗股骨头坏死具有多成分、多靶标的特点,其 PPI 网络图也呈现出桃仁-红花药对与 ONFH 各蛋白靶标之间关系密切,提示其作用机制复杂多样,非单一蛋白靶标作用而成。分子对接分析结果显示,桃仁-红花药对的活性成分与各蛋白靶标之间结合能力较强,在此基础上进行网络分析结果可信度较高,参考价值较大。

活性成分-ONFH 靶标-KEGG 通路网络结果显示,

桃仁-红花药对治疗股骨头坏死涉及 Wnt 信号通路、VEGF 信号通路、AMPK 信号通路、核转录因子 $\kappa\beta$ 受体活化因子-核转录因子 κB 受体活化因子配体-骨保护素(RANK-RANKL-OPG)信号通路等。Wnt 信号通路是胚胎发育与细胞凋亡调控的一条重要通路^[11],在骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞以及成骨细胞的增殖分化过程中起调节作用^[12]。相关研究发现,黄芩苷可通过调控 Wnt 信号通路以促进骨髓间充质干细胞的分化与成熟^[13]。此外,有研究发现,黄芩苷在一定干预时间与药物浓度内,可随其干预时间的延长和药物浓度的增加而使 OPG mRNA 的表达增强、RANKL mRNA 的表达减弱,进而调节 RANK-RANKL-OPG 信号通路^[14-16]。VEGF 是血管形成的主要刺激因子,与 ONFH 的发生相关,能抑制骨细胞程序性死亡,促进骨细胞生成,修复坏死的骨组织,改善预后^[17-19]。AMPK 信号通路中的 AMPK 同样在骨组织的生理活动中发挥重要作用^[20]。相关研究发现,槲皮素可作用于人体内的 VEGF、AMPK 信号通路,通过相关通路影响 ONFH 的发生发展^[21-23]。综上,笔者推测桃仁-红花药对主要通过影响骨髓间充质干细胞分化以及调节成骨细胞与破骨细胞的生理活动以达到治疗 ONFH 的目的。

本研究结果表明,桃仁-红花药对治疗 ONFH 的过程涉及了多个活性成分、作用靶标及生物过程,但本研究只是在分子机制上进行的预测探讨,具体药物作用机制仍需进一步实验进行验证。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科分会显微修复学组,中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组.成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J].中华骨科杂志,2012,32(6):606-610.
- [2] SADILE F, BERNASCONI A, CARBONE F, et al. Histological fibrosis may predict the failure of core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head[J]. *Int J Surg*, 2017. DOI:10.1016/j.ijssu.2017.06.079.
- [3] FUKUSHIMA W, FUJIOKA M, KUBO T, et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(10):2715-2724.
- [4] 乔卫平,袁冬.肾痹汤加减联合双氯芬酸钠治疗股骨头坏死肾虚血瘀证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(17):183-188.
- [5] 赵永见,牛凯,唐德志,等.桃仁药理作用研究近况[J].辽宁中医杂志,2015,42(4):888-890.
- [6] 扈晓佳,殷莎,袁婷婷,等.红花的化学成分及其药理活性研究进展[J].药学实践杂志,2013,31(3):161-168.
- [7] 陈晓波,陈雷雷,洪郭驹,等.桃红四物汤对激素性股骨头坏死兔股骨头微结构的影响及其机制[J].山东医药,

筒鞘蛇菰乙酸乙酯部位的化学成分研究^Δ

魏江春*, 龙国清, 王安华, 贾景明*(沈阳药科大学中药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0922-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.13

摘要 目的:研究筒鞘蛇菰乙酸乙酯部位的化学成分,为进一步丰富该属植物的化学成分及筒鞘蛇菰的开发利用提供参考。方法:以75%乙醇提取筒鞘蛇菰全株得到醇提物,依次用石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯对提取物进行萃取得到相应部位萃取物。通过硅胶柱、凝胶柱、半制备柱对乙酸乙酯部位萃取物中化学成分进行分离纯化,然后结合波谱(质谱、氢谱、碳谱)数据和文献报道对分离得到的化学成分进行结构鉴定。结果:从筒鞘蛇菰乙酸乙酯部位共分离得到了13个化合物,分别鉴定为pyracanthoside(1)、5,7,3',5'-四羟基二氢黄酮(2)、柚皮素(3)、高圣草酚(4)、橙皮素(5)、樱花亭(6)、圣草酚(7)、金鱼草素6-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(8)、青霉酸(9)、二氢青霉酸(10)、2-甲基-3-咪喃甲酸(11)、5-hydroxymaltol(12)和5,7-二羟基色原酮(13),多为二氢黄酮类化合物。化合物2~13为首次从蛇菰属植物中分离得到。结论:本研究丰富了蛇菰属植物的化学成分,并为筒鞘蛇菰的质量评价奠定了一定基础。

关键词 筒鞘蛇菰;化学成分;结构鉴定;二氢黄酮类化合物;乙酸乙酯部位

Study on the Chemical Constituents in the Ethyl Acetate Extract of *Balanophora involucrate*

WEI Jiangchun, LONG Guoqing, WANG Anhua, JIA Jingming (College of TCM, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

- 2017,57(32):5-9.
- [8] 曾荣香,徐志毅,雷凯君,等.补阳还五汤对激素性股骨头坏死大鼠血液流变学、凝血及纤溶的影响[J].中华中医药学刊,2012,30(8):1852-1854.
- [9] 吴俊颖,张璐,谢依子,等.基于网络药理学研究温胆汤治疗冠心病的作用机制[J].中国药房,2018,29(23):3227-3232.
- [10] 樊耀华,欧海亚,王汉裕,等.基于网络药理学的茵陈五苓散作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(11):179-185.
- [11] 马剑雄,何伟伟,赵杰,等.股骨头坏死发病机制研究的最新进展[J].中国组织工程研究,2017,21(27):4397-4402.
- [12] 刘艳玲,李方兵,赵曦,等. Wnt 信号通路在成骨细胞中的作用:成骨还是破骨?[J].中国组织工程研究,2014,18(33):5366-5371.
- [13] 李晨睿,孟志远,牛银波,等.黄芩苷通过 Wnt/β-catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的促进作用[J].中国药理学通报,2015,31(7):919-924.
- [14] 刘彬,舒欣,葛怡坤,等.野黄芩苷对大鼠成骨细胞 OPG、RANKL 表达的影响[J].临床口腔医学杂志,2017,33(1):7-10.
- [15] 王琰,刘超,宋仁纲,等. RANK/RANKL/OPG 信号通路的研究进展[J].医学综述,2013,19(7):1166-1168.
- [16] 宋红梅,魏迎辰,吴斌,等.温阳补肾方对兔激素性股骨头坏死组织 RANKL/RANK/OPG 通路的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(1):302-305.
- [17] 孔祥英,田能,王荣田,等.活骨 II 方加不同引经药对股骨头坏死兔股骨头内血管内皮生长因子表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):237-241.
- [18] 邹俊,江蓉星,丁志清,等.活血通络汤对激素性股骨头坏死模型 VEGF、TNF-α 影响的研究[J].时珍国医国药,2016,27(3):555-557.
- [19] 周勇,任菲菲,丰凡翔,等.血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白 2 在非创伤性股骨头坏死不同区域的表达[J].中医正骨,2015,27(8):7-10.
- [20] 王钰钢,范启明,汤亭亭. AMPK 信号通路对骨代谢的调节作用[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(3):322-326.
- [21] 韦艳,陆艳玲,王荣荣,等.槲皮素对缺氧人肝癌细胞 HepG2 增殖及 HIF-1α、VEGF 的影响[J].武警医学,2018,29(2):134-137.
- [22] 褚韦韦,吴国水,孙雪东.槲皮素对肾细胞氧化损伤的保护作用及机制[J].浙江预防医学,2015,27(7):677-681.
- [23] 肖洁,尹松梅,谢双锋,等.槲皮素调控 AMPK 活性诱导 HL-60 细胞自噬与凋亡[J].中山大学学报(医学科学版),2018,39(4):501-509.

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81374061)

* 博士研究生。研究方向:天然产物分离及有效成分代谢调控。

电话:024-43520726。E-mail:jiangchun_w@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中药资源、天然产物分离及有效成分代谢调控。电话:024-43520725。E-mail:jiajingming@163.com

(收稿日期:2018-09-05 修回日期:2019-01-02)

(编辑:唐晓莲)