

基于网络药理学探讨玫瑰花抗炎的作用机制

吴红梅, 黄旭龙, 郝俊杰, 孔娟, 徐峰, 王祥培^{*}(贵州中医药大学药学院, 贵阳 550025)

摘要: 目的 基于网络药理学预测玫瑰花抗炎的活性成分和作用靶点。方法 通过中医药综合数据库(TCMID)和中药系统药理学数据库(TCMSP)检索玫瑰花的所有化学成分, 并筛选玫瑰花的活性化学成分; 然后通过 TCMSP 数据库和 BATMAN-TCM 数据库, 查找活性化合物的作用靶点; 使用 Cytoscape 3.6.1 软件构建“活性成分-靶点-疾病”复杂网络关系图; 运用生物学信息注释数据库(DAVID)进行基因本体(GO)功能富集分析和 KEGG 通路富集分析研究其抗炎的作用机制。结果 共检索出 121 个化合物, 其中 7 个化合物作为活性化合物; 共检索出 197 个作用靶点; 通过网络拓扑特征评价筛选出 45 个潜在作用靶点, 利用 DAVID 数据库, 筛选出 66 个生物过程和 18 条信号通路参与玫瑰花抗炎的作用。而与玫瑰花抗炎最为密切的信号通路包括 NF- κ B、TNF、MAPK 等, 同时其主要涉及的生物过程包括 I- κ B 激酶/NF- κ B 信号通路的正调控、NF- κ B 转录因子活性的正调控、依赖 TRIF 的 Toll 样受体信号通路等。结论 本研究初步揭示了玫瑰花抗炎的潜在靶点、涉及的生物过程及信号通路, 发现其具有多成分、多靶点、多通路的特点, 为进一步的研究奠定了基础。

关键词: 玫瑰花; 活性成分; 抗炎; 网络药理学; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)13-1563-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.13.005

引用本文: 吴红梅, 黄旭龙, 郝俊杰, 等. 基于网络药理学探讨玫瑰花抗炎的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1563-1569.

Study on the Anti-inflammatory Mechanism of Rose Based on Network Pharmacology

WU Hongmei, HUANG Xulong, HAO Junjie, KONG Juan, XU Feng, WANG Xiangpei^{*}(School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To predict the active components and action targets of rose by network pharmacology. **METHODS** All chemical constituents of roses were searched by TCMID and TCMSP, and screened the active chemical constituents of roses. Then through TCMSP database and BATMAN-TCM database, the action target of active compound was found, and the complex network diagram of “active component-target-disease” was constructed by Cytoscape 3.6.1 software. Biological information annotation database(DAVID) were used to analyze the Gene ontology(GO) functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis. **RESULTS** A total of 121 compounds were retrieved, of which 7 compounds were used as active compounds, 197 action targets were retrieved, and 45 potential action targets were screened out through network topology evaluation. DAVID database was used to screen out 66 biological processes and 18 signal pathways involved in the anti-inflammatory effects of roses. The signaling pathways most closely relate to rose anti-inflammatory included NF- κ B, TNF, MAPK and so on. At the same time, the main biological processes involved included the positive regulation of I- κ B kinase/NF- κ B signaling pathway, the positive regulation of NF- κ B transcription factor activity and Toll-like receptor signaling pathway dependent on TRIF, et al. **CONCLUSION** This study reveals the potential targets, biological processes and signaling pathways of anti-inflammatory effects of roses. It is found that it has the characteristics of multiple components, multiple targets and multiple pathways, which lay the foundation for further experimental research.

KEYWORDS: rose; active components; anti-inflammatory; network pharmacology; mechanism

玫瑰花为蔷薇科植物玫瑰 *Rosa rugosa* Thunb. 的干燥花蕾, 味甘、微苦, 性温, 归肝、脾经, 具有行气解郁、和血、止痛之功效, 主治肝胃气痛、食少呕恶、月经不调、跌扑伤痛等症^[1]。玫瑰花不仅具有观赏价值和丰富的文化内涵, 还具有重要的实用价值, 如药用、食用和日化等^[2]。现代研究表明, 玫瑰花主要含有黄酮类、维生素、氨基酸、挥发油、多酚类等成分, 而这些成分具有

抗炎、抗氧化、抑菌、调节血脂、降血糖等药理活性^[3-10]。目前, 市场上有关玫瑰花的食品和保健品层出不穷, 如玫瑰花茶、玫瑰花酒、玫瑰花油等^[11]; 同时也有研究发现, 玫瑰花具有较好的抗炎作用, 而炎症与许多疾病的发生、发展密切相关^[12]; 但目前从细胞及分子水平揭示玫瑰花发挥抗炎作用的分子机制鲜见报道。近年来, 网络药理学整体性、系统性的特点与中医整体观念、

基金项目: 2017 年贵州省国内一流学科建设项目—中药学(子项目)(GNYL[2017]008)

作者简介: 吴红梅, 女, 博士, 副教授 Tel: 18111928296 E-mail: 381176659@qq.com *通信作者: 王祥培, 男, 博士, 教授 Tel: 13809494182 E-mail: 709521748@qq.com

辨证论治的理论及中药“多成分、多途径、多靶点”协同作用的特点不谋而合,为中医药复杂系统的研究提供了新的视角和思路^[13-18]。因此,本研究采用网络药理学的方法,对玫瑰花活性成分防治炎症的作用靶点及信号通路进行分析,以期揭示玫瑰花抗炎的作用机制,为玫瑰花的深入研究及开发利用提供参考依据。技术路线见图1。

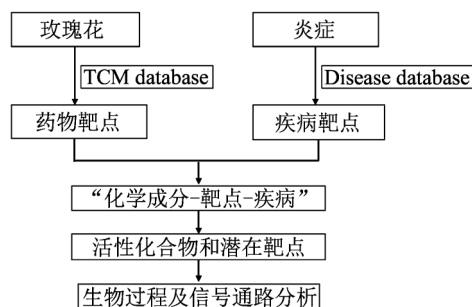


图1 基于网络药理学的玫瑰花抗炎作用机制研究技术路线
Fig. 1 Technical roadmap of anti-inflammatory mechanism of rose based on network pharmacology

1 方法

1.1 化学成分的建立

通过中医药综合数据库(TCMID)(<http://www.megabionet.org/tcmid/search/>)和中药系统药理学分析平台(TCMSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>),检索玫瑰花所含的全部化学成分。

1.2 活性成分的筛选

通过查阅相关文献(中国知网、PubMed)、TCMSP数据库,以ADME参数口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.15 ^[19-20]或药效活性为标准,筛选玫瑰花的活性化学成分。通过PubChem数据库,查找活性化学成分所对应的化学结构式。

1.3 靶点的筛选与建立

通过TCMSP数据库、中药分子机制的生物信息学分析工具(BATMAN-TCM)数据库、中药靶标数据库综合分析,以 $P \leq 0.01$ 为筛选标准,对玫瑰花中活性成分的作用靶点进行筛选,建立成分靶点数据集。再依据相似性比较,将筛选出的活性成分对应的靶点,通过中草药活性成分数据库(<http://lifecenter.sgst.cn/hit/>)和治疗靶点数据库(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)进行活性成分潜在靶点的筛选,建立玫瑰花活性成分潜在靶点数据集,并通过人类基因和基因表型综合数据库(OMIM, <http://www.omim.org/>)筛选治疗炎症的基因和蛋白靶点,建立炎症靶点数据集。人类的靶

点连接蛋白通过交互蛋白数据库(<http://dip.doe-mbi.ucla.edu>)获得。最后将筛选得到的所有靶点均经UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)查询转化成UniProt ID格式。

1.4 网络构建与分析

通过蛋白互作网络分析,将玫瑰花的活性成分、成分对应的靶点、炎症对应的靶点和交互蛋白对应的靶点连接成“成分-靶点-疾病”网络。利用Cytoscape 3.6.1软件将以上网络进行可视化分析,得到每个节点的Degree、Betweenness centrality、Closeness centrality 3个拓扑参数通过CentiScaPe 1.2进行评估,选择以上3个拓扑参数值满足分别大于所有点中位数值值的靶点,作为玫瑰花防治炎症的目标靶点。

1.5 生物过程分析

将筛选出的目标靶点使用DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库进行KEGG通路分析和GO生物学过程分析。然后再利用STRING(<https://string-db.org/>)对所筛选出的目标靶点进行蛋白互作关系分析。

1.6 构建玫瑰花防治炎症的通路图

利用KEGG(<https://www.genome.jp/kegg/>)信号通路数据库中的KEGG Mapper功能筛选出活性成分作用的潜在靶点,在与炎症最为密切的信号通路上标注出来,验证玫瑰花通过多靶点、多途径协同发挥抗炎作用。

2 结果

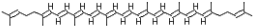
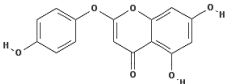
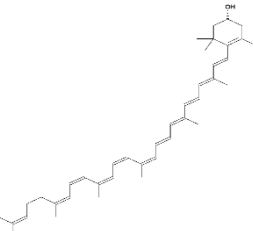
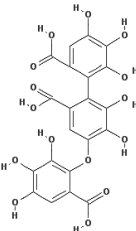
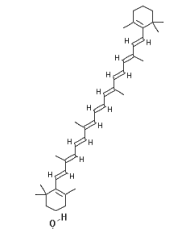
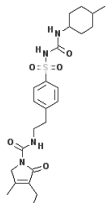
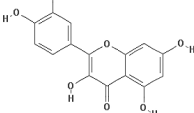
2.1 活性成分的筛选

通过TCMSP数据库和TCMID数据库,共查找得到玫瑰花121个化学成分,以ADME参数(OB $\geq 30\%$ 和DL ≥ 0.15)或药效活性(文献报道)为标准,共筛选得到7个活性化合物及结构式,结果见表1。

2.2 药物靶点和疾病靶点数据的筛选

通过TCMSP数据库、BATMAN-TCM数据库、中药靶标数据库综合分析,以 P 值为标准,共筛选得到197个玫瑰花活性化学成分对应的靶点,结果见表1。通过OMIM数据库,查找得到200个炎症相关的靶点。通过网络药理学构建出玫瑰花防治炎症作用的交互网络,筛选出387个交互蛋白。采用Cytoscape 3.6.1软件构建“活性成分-潜在靶点-疾病”网络,并用不同形状的图形使其可视化后,可直观地看出活性化学成分与疾病靶点之间的网络关系,结果见图2。

Tab. 1 Active compounds and target number of roses

分子 ID	化学成分	靶标数目	OB/%	类药性	结构式	分子 ID	化学成分	靶标数目	OB/%	类药性	结构式
MOL010267	番茄红素	31	32.57	0.51		MOL008046	去甲氧基茵陈色原酮	0	52.33	0.25	
MOL010736	3-羟基胡萝卜素	22	47.26	0.53		MOL010738	B-D-吡喃葡萄糖	0	57.29	0.67	
MOL002773	β-胡萝卜素	71	37.18	0.58		MOL007180	维生素E	49	32.29	0.7	
MOL000098	槲皮素	24	46.43	0.28							

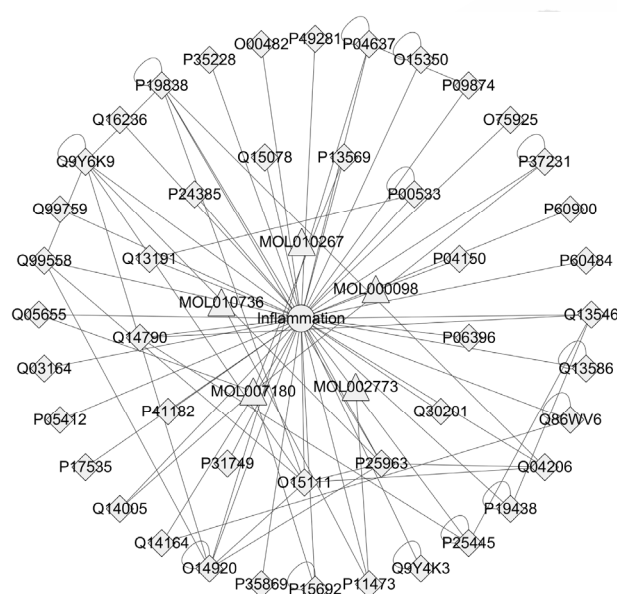


图2 玫瑰花防治炎症的“活性成分-潜在靶点-疾病”交互网络

Fig. 2 “Component-target-disease” interactive network of roses prevention and treatment of inflammation

2.3 玫瑰花防治炎症的直接作用靶点拓扑参数分析

通过 Cytoscape 3.6.1 软件进行交互网络分析, 得到玫瑰花活性成分相关联的蛋白靶点, 并对这些靶标蛋白进行拓扑参数计算。以网络中所有点

的(Degree、Betweenness centrality 和 Closeness centrality)中位数均值作为计算结果, 得到 3 个拓扑参数分别为 1, 0 和 0.167 3。将 3 个拓扑参数值均大于中位数均值的靶点作为玫瑰花抗炎的潜在靶点蛋白, 共得到 45 个靶点满足以上条件, 结果见表 2。将潜在靶点蛋白进行蛋白相互关系分析, 结果见图 3。蛋白相互关系分析说明玫瑰花抗炎的潜在靶点蛋白相互关联和彼此调节。



图3 玫瑰花抗炎作用的潜在靶点蛋白相互关系图
Fig. 3 Potential target proteins for anti-inflammatory effects of roses

表 2 玫瑰花活性成分抗炎的直接作用靶点相关拓扑参数

Tab. 2 Topological parameters related to the direct action target of anti-inflammatory active components of rose

通用蛋白 ID	蛋白名称	基因名称	接近中心性	节点连接度	介数中心性	通用蛋白 ID	蛋白名称	基因名称	接近中心性	节点连接度	介数中心性
P35869	芳烃受体	AHR	0.180 5	3	0.006 0	P49281	天然抗性相关巨噬细胞蛋白 2	SLC11A2	0.197 9	3	0.006 0
P31749	Rac- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶	AKT1	0.202 1	13	0.034 7	P04637	细胞肿瘤抗原 p53	TP53	0.234 9	60	0.288 3
P41182	B 细胞淋巴瘤 6 蛋白	BCL6	0.208 0	8	0.024 9	O15350	肿瘤蛋白 p73	TP73	0.167 7	9	0.006 7
Q14790	胱天蛋白酶 8	CASP8	0.184 0	6	0.015 5	P09874	聚[ADP-核糖]聚合酶 1	PARP1	0.193 8	11	0.037 7
Q13191	E3 遍在蛋白-蛋白质连接酶 CBL-B	CBLB	0.206 7	5	0.009 0	P60900	蛋白酶体 α -6 型	PSMA6	0.199 2	3	0.008 6
P24385	G1/S 特异性细胞周期蛋白-D1	CCND1	0.220 3	10	0.062 5	P60484	磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸-3-磷酸和双特异性蛋白磷酸酶 PTEN	PTEN	0.197 8	2	0.000 6
Q15078	细胞周期蛋白依赖性激酶 5 激活剂 1	CDK5R1	0.197 8	2	0.003 0	Q13546	受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1	RIPK1	0.212 6	7	0.137 5
P04150	糖皮质激素受体	NR3C1	0.185 7	8	0.021 8	Q86WV6	干扰素基因蛋白刺激因子	TMEM173	0.200 7	8	0.011 5
P06396	凝胶	GSN	0.172 2	5	0.011 5	Q04206	转录因子 p65	RELA	0.186 6	19	0.025 2
Q30201	遗传性血色素沉着蛋白	HFE	0.198 5	3	0.020 9	P19438	肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A	TNFRSF1A	0.177 0	11	0.024 5
P25963	NF- κ B 抑制剂 α	NFKBIA	0.206 4	18	0.043 2	P25445	肿瘤坏死因子受体超家族成员 6	FAS	0.197 4	11	0.200 9
O15111	核因子 κ B 激酶 α 亚基抑制剂	CHUK	0.193 1	18	0.021 0	O75925	E3 核蛋白连接酶 PIAS1	PIAS1	0.188 5	4	0.007 4
O14920	核因子- κ B 激酶 β 亚基抑制剂	IKBKB	0.203 9	15	0.020 9	Q9Y4K3	TNF 受体相关因子 6	TRAF6	0.220 0	22	0.073 6
Q14164	核因子 κ B 激酶亚基 ϵ 抑制剂	IKBKE	0.187 9	5	0.005 1	Q16236	核因子红系 2 相关因子 2	NFE2L2	0.212 6	4	0.031 7
P17535	转录因子 jun-D	JUND	0.171 5	4	0.004 8	P00533	表皮生长因子受体	EGFR	0.218 5	19	0.185 5
P05412	转录因子 AP-1	JUN	0.186 4	13	0.062 2	Q13586	基质相互作用分子 1	STIM1	0.173 9	7	0.009 0
Q03164	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2A	KMT2A	0.176 4	5	0.014 8	P11473	维生素 D3 受体	VDR	0.184 3	3	0.001 7
Q99558	丝裂素活化蛋白激酶激酶 14	MAP3K14	0.190 9	13	0.021 3	P13569	囊性纤维化跨膜传导调节因子	CFTR	0.167 5	3	0.003 0
Q99759	丝裂原活化蛋白激酶激酶 3	MAP3K3	0.181 1	10	0.024 1	P37231	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	PPARG	0.194 9	8	0.042 5
Q9Y6K9	NF- κ B 必需调节剂	IKBKG	0.213 8	23	0.059 9	P15692	血管内皮生长因子 A	VEGFA	0.168 4	13	0.035 8
P19838	核因子 NF- κ B 亚基	NFKB1	0.183 7	21	0.022 2	Q14005	淋巴素 16	IL16	0.171 5	2	0.134 5
P35228	一氧化氮合酶, 诱导型	NOS2	0.197 9	3	0.006 0	Q05655	蛋白激酶 Cdelta 型	PRKCD	0.167 4	2	0.003 0
O00482	核受体亚家族 5 组 A 成员 2	NR5A2	0.171 4	5	0.005 7						

2.4 GO 生物学功能分析

将筛选出的 45 个潜在靶点映射到 DAVID 数据库中, 进行生物学功能富集, 系统地分析其生物进程。通过 GO 富集分析, 得到 197 个生物进程、31 个细胞组成和 53 个分子功能, 其中 $P \leq 0.000 1$ 的生物进程共有 31 条, 结果见表 3。结果表明, 这些靶点与多种生物进程相关, 包括 RNA 聚合酶 II 启动子对转录的正调控、I- κ B 激酶/NF- κ B 信号通路、兴奋性 C 型凝集素受体信号通路、NF- κ B 转录因子活性的正调控、T 细胞受体信号通路、依赖 TRIF 的 Toll 样受体信号通路等, 且这些生物进程可能与炎症的发生、发展密切相关。反映出炎症的发病涉及体内多个生物进程的异常, 同时也表明玫瑰花可能是通过调

节这些生物进程发挥抗炎作用。

2.5 KEGG 通路分析

将筛选出的 45 个潜在靶点映射到 DAVID 数据库中, 进行 KEGG 通路富集分析, 共得到 69 条信号通路, 其中 $P \leq 0.000 1$ 的信号通路共有 38 条, 结果见表 4。其中细胞凋亡、TNF、乙型肝炎、小细胞肺癌、肿瘤、Rig-I 样受体、Toll 样受体、前列腺癌、Epstein-Barr 病毒感染、MAPK 等信号通路可能具有直接或间接参与抗炎的作用, 此结果与炎症的发病机制可能紧密相关。将 45 个玫瑰花与炎症相关联的靶点蛋白导入 KEGG Mapper 中, 在与炎症最为密切的信号通路上标注出来, 结果显示, 有 22 个靶点蛋白参与 TNF 信号通路的相关调控, 结果见图 4。

表3 玫瑰花抗炎作用的 GO 生物学功能富集分析结果

Tab. 3 Results of GO biological function enrichment analysis of anti-inflammatory effects of roses

类别(生物进程)	名称	数目	百分比/%	P 值	类别(生物进程)	名称	数目	百分比/%	P 值
GOTERM_BP_DIRECT	RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调节	25	55.6	1.0×10^{-18}	GOTERM_BP_DIRECT	RNA 聚合酶 II 启动子转录	11	24.4	6.3×10^{-7}
GOTERM_BP_DIRECT	I- κ B 激酶/NF- κ B 信号传导的正调节	11	24.4	9.3×10^{-12}	GOTERM_BP_DIRECT	转录的正调控, DNA-模板	11	24.4	6.6×10^{-7}
GOTERM_BP_DIRECT	I- κ B 激酶/NF- κ B 信号传导	8	17.8	1.8×10^{-10}	GOTERM_BP_DIRECT	细胞对 DNA 损伤刺激的反应	8	17.8	1.1×10^{-6}
GOTERM_BP_DIRECT	兴奋性 C 型凝集素受体信号通路	9	20	2.6×10^{-10}	GOTERM_BP_DIRECT	肌肉拉伸的反应	4	8.9	9.2×10^{-6}
GOTERM_BP_DIRECT	凋亡过程	14	31.1	1.3×10^{-9}	GOTERM_BP_DIRECT	药物反应	8	17.8	1.3×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	NF- κ B 转录因子活性的正调控	9	20	1.7×10^{-9}	GOTERM_BP_DIRECT	肿瘤坏死因子介导的信号通路	6	13.3	1.4×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	T 细胞受体信号通路	9	20	4.1×10^{-9}	GOTERM_BP_DIRECT	UV-A 的响应	3	6.7	2.0×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	依赖 TRIF 的 Toll 样受体信号通路	6	13.3	9.2×10^{-9}	GOTERM_BP_DIRECT	应激活 MAPK 级联	4	8.9	2.2×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	肿瘤坏死因子介导的信号通路调控	6	13.3	1.3×10^{-8}	GOTERM_BP_DIRECT	NIK/NF- κ B 信号转导	5	11.1	2.6×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	Fc- ϵ 受体信号通路	9	20	1.7×10^{-8}	GOTERM_BP_DIRECT	转录的负调控, 以 DNA 为模板	9	20	4.0×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	负调控凋亡过程	12	26.7	1.8×10^{-8}	GOTERM_BP_DIRECT	昼夜节律	5	11.1	4.4×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	细胞增殖调节	9	20	2.4×10^{-8}	GOTERM_BP_DIRECT	肝再生	4	8.9	5.8×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	细胞对机械刺激的反应	7	15.6	2.9×10^{-8}	GOTERM_BP_DIRECT	半胱氨酸型内肽酶活性在凋亡过程中的激活	5	11.1	6.5×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	RNA 聚合酶 II 启动子转录的负调控	13	28.9	2.1×10^{-7}	GOTERM_BP_DIRECT	脂多糖应答	6	13.3	6.7×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	炎症反应	10	22.2	4.9×10^{-7}	GOTERM_BP_DIRECT	老化	6	13.3	6.9×10^{-5}
GOTERM_BP_DIRECT	含信号通路的核苷酸结合寡聚化结构域	5	11.1	5.0×10^{-7}					

表4 玫瑰花抗炎作用的 KEGG 通路富集分析结果

Tab. 4 Results of KEGG pathway enrichment analysis of anti-inflammatory effects of roses

类别 (KEGG 信号通路)	名称	数目	百分比/%	P 值	类别 (KEGG 信号通路)	名称	数目	百分比/%	P 值
KEGG_PATHWAY	细胞凋亡	13	28.9	5.9×10^{-16}	KEGG_PATHWAY	胞浆 DNA 传感通路	9	20	2.7×10^{-9}
KEGG_PATHWAY	丙型肝炎	14	31.1	3.2×10^{-13}	KEGG_PATHWAY	麻疹	11	24.4	3.5×10^{-9}
KEGG_PATHWAY	南美锥虫病(美洲锥虫病)	13	28.9	4.1×10^{-13}	KEGG_PATHWAY	幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号转导	9	20	3.9×10^{-9}
KEGG_PATHWAY	TNF 信号通路	13	28.9	5.8×10^{-13}	KEGG_PATHWAY	HTLV-I 感染	13	28.9	1.5×10^{-8}
KEGG_PATHWAY	乙型肝炎	14	31.1	1.0×10^{-12}	KEGG_PATHWAY	NOD 样受体信号通路	8	17.8	2.9×10^{-8}
KEGG_PATHWAY	小细胞肺癌	12	26.7	1.2×10^{-12}	KEGG_PATHWAY	T 细胞受体信号通路	9	20	9.7×10^{-8}
KEGG_PATHWAY	癌症途径	19	42.2	1.7×10^{-12}	KEGG_PATHWAY	B 细胞受体信号通路	8	17.8	1.3×10^{-7}
KEGG_PATHWAY	Rig-I 样受体信号通路	11	24.4	5.3×10^{-12}	KEGG_PATHWAY	脂肪细胞因子信号通路	8	17.8	1.4×10^{-7}
KEGG_PATHWAY	破骨细胞分化	13	28.9	6.8×10^{-12}	KEGG_PATHWAY	急性髓系白血病	7	15.6	8.0×10^{-7}
KEGG_PATHWAY	Toll 样受体信号通路	12	26.7	1.5×10^{-11}	KEGG_PATHWAY	胰岛素抵抗	8	17.8	2.8×10^{-6}
KEGG_PATHWAY	前列腺癌	11	24.4	5.6×10^{-11}	KEGG_PATHWAY	甲型流感	9	20	6.7×10^{-6}
KEGG_PATHWAY	Epstein-Barr 病毒感染	12	26.7	7.0×10^{-11}	KEGG_PATHWAY	病毒致癌	9	20	2.2×10^{-5}
KEGG_PATHWAY	MAPK 信号通路	15	33.3	8.4×10^{-11}	KEGG_PATHWAY	PI3K-Akt 信号通路	11	24.4	2.5×10^{-5}
KEGG_PATHWAY	胰腺癌	10	22.2	9.4×10^{-11}	KEGG_PATHWAY	非酒精性脂肪肝	8	17.8	2.6×10^{-5}
KEGG_PATHWAY	慢性粒细胞白血病	10	22.2	2.4×10^{-10}	KEGG_PATHWAY	志贺氏菌病	6	13.3	3.4×10^{-5}
KEGG_PATHWAY	单纯疱疹感染	13	28.9	3.5×10^{-10}	KEGG_PATHWAY	p53 信号通路	6	13.3	4.3×10^{-5}
KEGG_PATHWAY	弓形体病, 弓浆虫病	11	24.4	5.4×10^{-10}	KEGG_PATHWAY	利什曼病	6	13.3	5.7×10^{-5}
KEGG_PATHWAY	神经营养因子信号通路	11	24.4	1.3×10^{-9}	KEGG_PATHWAY	结核病	8	17.8	7.1×10^{-5}
KEGG_PATHWAY	NF- κ B 信号通路	10	22.2	1.4×10^{-9}	KEGG_PATHWAY	趋化因子信号通路	8	17.8	9.7×10^{-5}

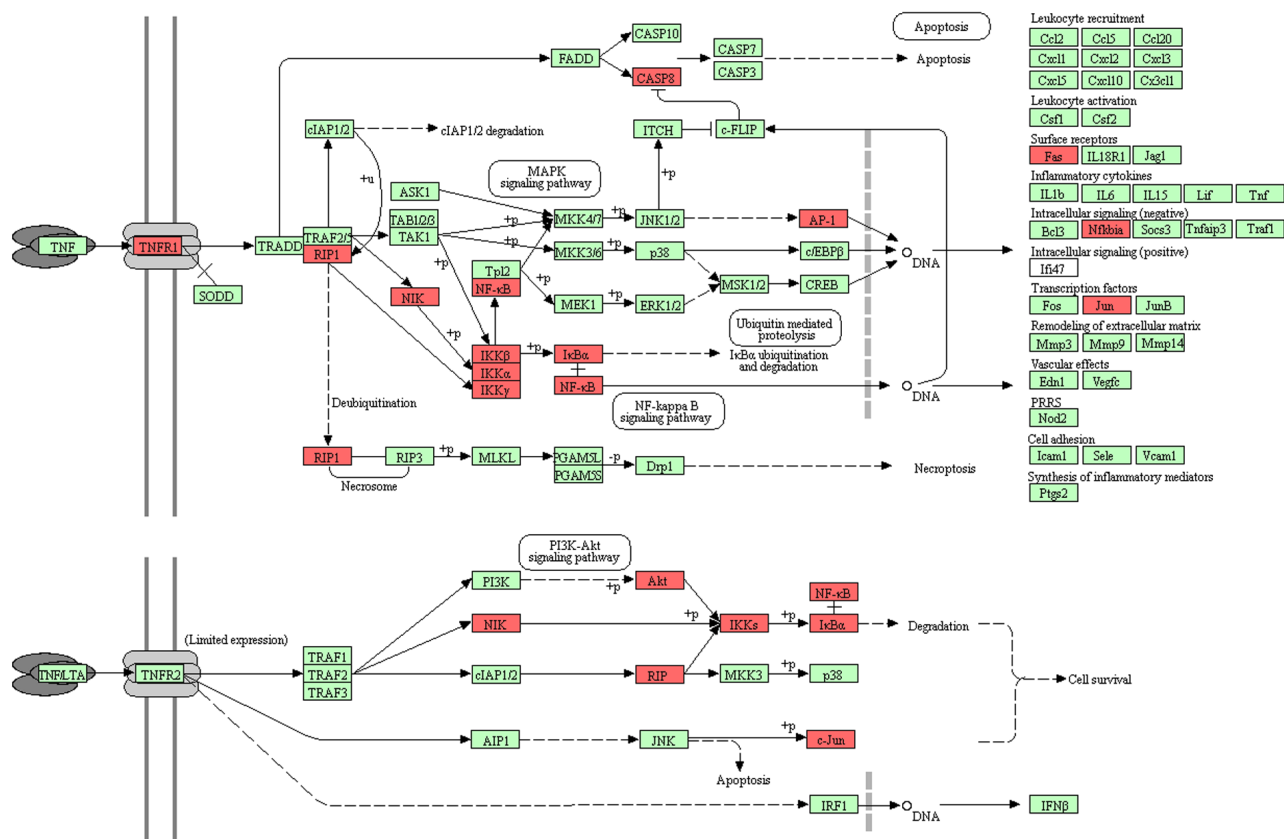


图4 玫瑰花活性成分潜在靶点在关键信号通路上的标注图

Fig. 4 Tagging of potential targets of rose active components on key signaling pathways

3 讨论

传统中医药通过“多成分、多靶点、多途径”协调作用而发挥治疗目的，但是由于中药化学成分的种类非常复杂，难以全面阐明药效物质基础和作用机制，给中医药的研究带来了难题。网络药理学通过挖掘大量数据，构建“成分-靶点-疾病”复杂网络图，为中药药效物质基础和作用机制的研究提供了新的思路和方法，进一步推动了中医药的快速发展。玫瑰在我国已有2000多年的栽培历史，同时我国也是玫瑰花的种植大国，具有丰富的玫瑰花资源。目前，玫瑰花除了用于观赏外，还可加工为玫瑰膏、玫瑰保健口服液、玫瑰花茶等，被广泛应用于食用、药用和日化工业等方面。因此，通过网络药理学揭示玫瑰花药用价值的作用机制显得极为重要。

目前，有关玫瑰花防治炎症的作用机制研究较少，韩彦琪等^[12]采用铜绿假单胞菌感染的小鼠急性肺感染模型和UPLC-Q/TOF结合NF-κB荧光素酶报告基因检测系统，研究玫瑰花水提物的抗炎药效物质基础，筛选得到7个玫瑰花提取物的NF-κB抑制剂，同时动物实验表明，玫瑰花给药

组能显著改善铜绿假单胞菌感染的小鼠肺部中性粒细胞浸润，降低肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、白细胞介素-8等细胞炎症因子水平，从而发挥抗炎作用。目前研究显示，炎症反应与许多疾病(糖尿病、心脏病、高血压等疾病)的发生、发展密切相关^[21-23]，因此，揭示玫瑰花抗炎的作用机制，可以进一步实现玫瑰花的药用价值。

本研究采用网络药理学研究方法，筛选得到了玫瑰花38个活性化合物，检索出了197个活性化合物对应的作用靶点，并构建了“成分-靶点-疾病”交互网络图。通过网络拓扑参数分析，筛选出45个潜在作用靶点，提示这些潜在靶点蛋白可能直接或间接参与抗炎作用。通过GO富集和KEGG通路注释分析结果，发现18条信号通路及66个生物过程参与玫瑰花的抗炎作用，其中与炎症相关的主要信号通路包括细胞凋亡、TNF、乙型肝炎、小细胞肺癌、肿瘤、Rig-I样受体、Toll样受体、前列腺癌、Epstein-Barr病毒感染、MAPK等信号通路，这些信号通路主要涉及的生物过程包括RNA聚合酶II启动子对转录的正调控、I-κB激酶/NF-κB信号通路的正调控、兴奋性C型凝集

素受体信号通路、NF- κ B 转录因子活性的正调控、T 细胞受体信号通路、依赖 TRIF 的 Toll 样受体信号通路等。由此推断,玫瑰花可能与 NF- κ B 信号通路的相关调控最为密切。

本研究运用网络药理学挖掘和筛选玫瑰花的活性成分,并对其作用靶点与机制进行初步的筛选与分析,以期对玫瑰花的保健作用提供科学依据,也为玫瑰花的深入研究及开发利用提供参考。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 200.
- [2] SHI L M, HU Y Y, GUO Y. Research status on Edible and medicinal plant *Portulaca oleracea* L. [J]. Heilongjiang Agri Sci(黑龙江农业科学), 2010(1): 117-120.
- [3] ZHAO B Y, CHEN Q S, GONG S Z. Preparation and skin care efficacy of rose essential oil and rose water [J]. Detergent Cosmetics(日用化学品科学), 2018, 41(11): 30-33.
- [4] LI T C, HOU D Y, HUI R H, et al. Analysis of volatile composition of dry roses and fresh roses [J]. J Anshan Norm Univ(鞍山师范学院学报), 2018, 20(4): 22-25.
- [5] WANG F F, KANG Y, ZHANG Q. analysis of flavonoids in rose dregs of Miaofeng mountain in Beijing by UPLC/Q-TOF-MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代中药), 2017, 19(11): 1550-1554.
- [6] 吕俊涛, 李洒洒, 王宇, 等. 玫瑰花多糖提取纯化、理化性质及生物活性研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2018, 39(4): 118-119.
- [7] LIU W Y. Study on chemical constituents, antioxidation and tyrosinase inhibition activity of Damask Rose Flower Residue [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018.
- [8] 徐春生, 李明, 李光明. 中药玫瑰花的药理研究进展[J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 82-84.
- [9] YANG W, YANG J, ZHOU C Z. Preliminary screening, isolation of *Rosae rugosa* and its antiviral activity *in vitro* [J]. Chin Pat Med(中成药), 2018, 40(11): 2481-2485.
- [10] LI F Y, XU R, LIU Z Y. Effect of superfine grinding on nutrient content and antioxidant activity of rose [J]. North Hortic(北方园艺), 2017(12): 141-145.
- [11] ZHAO X F, WU R S. Comprehensive utility of roses and its exploitative prospects [J]. Preser Proc(保鲜与加工), 2004(3): 30-31.
- [12] HAN Y Q, ZHOU M G, WANG Z Y. Study on anti-inflammatory components in *Rosae Rugosae* Flos based on bioactivity-integrated UPLC-Q/TOF method [J]. Chin Herb Med(中草药), 2014, 45(19): 2797-2802.
- [13] WANG B L. Network pharmacology study of anticancer mechanism of three main components in Kanglaite injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(1): 58-63.
- [14] ZHANG L H, LI D D, XIAO W. Prediction of anti-inflammatory mechanism of Ginkgo Folium extract based on molecular docking and network pharmacology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(7): 192-198.
- [15] LIU Z H, SONG X B. Network pharmacology: new opportunity for the modernization of traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sinica(药学报), 2012, 47(6): 696-703.
- [16] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [17] ZHANG A, SUN H, YANG B, et al. Predicting new molecular targets for rhein using network pharmacology [J]. BMC Syst Biol, 2012(6): 20.
- [18] YU P, ZHENG J H, LOU T T. Network pharmacology-based study on material basis and mechanism of Liujunzi decoction for gastric cancer treatment [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(12): 1508-1515.
- [19] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014(6): 13.
- [20] XU X, ZHANG W, HUANG C et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [21] SUN A L, CONG H T, CHEN L Y. Advances in research on the mechanism of inflammatory response in diabetes and cardiovascular complication [J]. Chin Mod Doct(中国现代医师), 2018, 56(28): 159-164.
- [22] CHEN Y D. The correlation research of NLRP3 inflammatory corpuscle and insulin resistance in elderly diabetic patients [J]. Prim Med Forum(基层医学论坛), 2019, 23(5): 606-607.
- [23] SHI P Q. Correlative studies on circadian rhythm of blood pressure, inflammatory factors and vascular endothelial function in hypertensive patients [J]. J Hubei Univ Nat(Med Edit)(湖北民族学院学报: 医学版), 2018, 35(2): 41-43.

收稿日期: 2019-07-03

(本文责编: 沈倩)