

基于网络药理学和分子对接预测身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的作用机制研究

祁睿涵, 巨诗源, 石 颖*

云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘 要

目的: 通过网络药理学和分子对接研究身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的作用机制。方法: 通过TCMSP和BATMAN-TCM获取身痛逐瘀汤活性成分及对应靶点, 在GeneCards、Open Targets Platform数据库搜索骨转移癌痛相关靶点, 对药物靶点和疾病靶点整合, 获取交集靶点。通过Cytoscape 3.8.2构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。借助STRING数据库构建疾病靶点蛋白质互作网络图(PPI)。将STRING输出的PPI文件导入Cytoscape 3.8.2软件, 并利用MCODE插件进行分析2次分析, 得到核心靶点。利用R语言工具包org.Hs.eg.db和ClusterProfiler对数据进行GO和KEGG富集分析。最后运行AutoDock Vina进行分子对接。结果: 通过筛选得到身痛逐瘀汤活性成分267个, 靶点1367个; 骨转移癌痛相关靶点1070个; 药物与疾病的交集靶点280个。其中IL10、IL6、TNF、IFNG、IL8是身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的关键靶点, 主要涉及PI3K-Akt、HIF-1、IL-17、细胞凋亡、TNF等信号通路。分子对接结果显示身痛逐瘀汤活性化合物姜黄素、薯蓣皂苷与IL10、IFNG等关键靶点具有较高结合能力。结论: 身痛逐瘀汤可通过多成分、多靶点、多通路的协同作用来治疗骨转移癌痛。

关键词

身痛逐瘀汤, 骨转移癌痛, 网络药理学, 分子对接, 作用机制

Study on the Mechanism of Action of Body Pain and Blood Stasis Expelling Tang in the Treatment of Bone Metastasis Cancer Pain Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Prediction

Ruihan Qi, Shiyuan Ju, Ying Shi*

*通讯作者。

文章引用: 祁睿涵, 巨诗源, 石颖. 基于网络药理学和分子对接预测身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的作用机制研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2454-2464. DOI: 10.12677/acm.2025.1551638

Abstract

Objective: Using network pharmacology and molecular docking techniques, this study aims to explore the therapeutic mechanism of Body Pain and Blood Stasis Relieving Tang in alleviating bone metastatic cancer pain. **Methods:** We obtained the active ingredients and corresponding targets of Body Pain and Blood Stasis Relieving Tang through TCMSP and BATMAN-TCM, and searched the GeneCards and Open Targets Platform databases for targets related to bone metastatic cancer pain, and then integrated this study utilized Cytoscape 3.8.2 to establish a “drug - component - target - disease” network. Additionally, it employed the STRING database to create a protein-protein interaction (PPI) network for disease-related targets. The PPI file output from STRING was imported into Cytoscape 3.8.2 and analyzed twice with the MCODE plug-in to obtain the core targets. The data were analyzed for GO and KEGG enrichment using the R language toolkit org.Hs.eg.db and ClusterProfiler. Finally, AutoDock Vina was run for molecular docking. **Results:** 267 active ingredients and 1,367 targets of Body Pain and Blood Stasis Expelling Tang were obtained through screening; 1,070 targets related to bone metastasis cancer pain; and 280 targets of drug-disease intersection. Among them, IL10, IL6, TNF, IFNG, and IL8 are the key targets for the treatment of bone metastatic cancer pain, mainly involving the signaling pathways of PI3K-Akt, HIF-1, IL-17, apoptosis, and TNF. The molecular docking results showed that curcumin and diosgenin, the active compounds of Body Pain and Blood Stasis Relieving Tang, had high binding ability to IL10 and IFNG. **Conclusion:** Body Pain and Blood Stasis Relieving Tang can treat bone metastasis cancer pain through the synergistic effect of multi-components, multi-targets and multi-pathways.

Keywords

Body Pain and Stasis-Expelling Soup, Bone Metastasis Cancer Pain, Network Pharmacology, Molecular Docking, Mechanism of Action

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨骼是许多癌症中常见的转移部位，超过 30%的肺癌、80%的晚期乳腺癌和前列腺癌患者会发生骨转移[1]。肿瘤在骨骼中生长会导致局部疼痛，并引起高钙血症、病理性骨折、脊髓或其他神经结构压迫症状[2]，骨转移癌痛(Bone-metastatic cancer pain, BMCP)是恶性肿瘤骨转移患者常见的不良表现，其特征是钝痛或者间接性痛，并且随着时间的推移，疼痛逐渐加重，还会出现间歇性、短暂剧烈发作的“爆发痛”，对患者的生活质量产生巨大负面影响[3]。

身痛逐瘀汤源于《医林改错》，学术界目前普遍认为该方剂是在《丹溪心法》中趁痛散的基础上加減而成。方剂包含当归、牛膝、桃仁、红花、川芎、没药、香附、五灵脂、地龙、羌活、秦艽和甘草。该方剂遵循整体调节的原则，采用气血双调，同步补益肝肾，祛邪实的同时扶正气，终达通络化瘀、疏滞定痛之效。当前针对身痛逐瘀汤改善骨转移癌痛的药理机制研究基础薄弱，本研究通过网络药理学与分子对接技术揭示其核心效应成分及作用通路，为经典方剂治疗骨转移癌痛的临床应用提供科学依据。

2. 方法

2.1. 身痛逐瘀汤靶点的收集与筛选

运用中药系统药理数据库与分析平台(TCMSP, 网站地址: <https://tcmsp-e.com/tcmssp.php>), 按照口服生物利用度 $\geq 30\%$ 且药物相似度 ≥ 0.18 的准则, 对化合物的主要活性成分展开筛选工作。这些成分所对应的靶点借助 UniProt 数据库完成了标准化处理。还采用中药分子机理生物信息学分析工具(BATMAN-TCM)检索该复方药材的活性成分, 置信度分数和可药物化分数保持默认选项, 选取对应的已被证明的靶蛋白。

2.2. 疾病基因的获取

在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)数据库中, 以“Bone metastasis cancer pain”为关键词进行检索, 将相关性评分大于等于 1 作为标准对疾病靶点进行筛选, 同时在 Open Targets Platform (<https://platform.opentargets.org/>)数据库中检索, 将上述靶点整合, 获取“Bone metastasis cancer pain”靶点。利用 R 语言软件的“Venn”包, 获取上述两步得到的两组基因的交集, 即确定为治疗潜在靶点。

2.3. PPI 网络构建

将获得的交集靶点利用 STRING 平台(<https://cn.string-db.org/>), 并将物种限定为人类。相互作用阈值设置为高置信度(大于 0.9), 同时隐藏网络中孤立的节点, 其他参数保持默认, 构建疾病靶点蛋白质互作网络图(PPI)。将 STRING 输出的 PPI 文件导入 Cytoscape 3.8.2 软件, 并利用 MCODE 插件进行分析 2 次分析, 得到核心靶点。

2.4. 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络

使用 CytoScape 3.8.2 软件绘制“活性成分-疾病靶点”网络图, 并利用该软件中的 CytoNCA 插件进行拓扑分析, 以确定主要活性成分。

2.5. 进行 GO 和 KEGG 集分析

利用 R 语言工具包 org.Hs.eg.db 和 ClusterProfiler 对数据进行 GO 和 KEGG 富集分析, GO 分析覆盖了细胞成分(CC)、生物过程(BP)、分子功能(MF)三个主要方面, 并以 $P < 0.05$ 作为筛选标准, 设定最小基因集为 10, 最大基因集为 500, 筛选出 P 值小于 0.05。对 KEGG 富集分析得到的 P 值最小的 20 个条目进行可视化。

2.6. 药物主要活性成分核心靶点分子对接验证

利用 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取活性成分的二维结构。随后, 借助 ChemOffice 软件对该结构进行能量优化处理, 使其转化为三维的“mol2”格式文件。从 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载核心靶蛋白受体的晶体结构, 接着使用 Pymol 软件和 AutoDock Tools 软件进行预处理, 包括去除水分子、添加氢原子等。运行 AutoDock Vina 进行对接。基于 R 语言软件, 运用 ggplot2 等程序包绘制构建配体与受体结合能的热图。最后, 分子对接结果通过 pymol 软件进行可视化分析。

3. 结果

3.1. 身痛逐瘀汤活性成分及靶点筛选

经检索, 共搜集到 267 种有效成分, 具体为没药 73 个、地龙 20 个、桃仁 19 个、红花 17 个、香附 16 个、羌活 13 个、五灵脂 8 个、川芎 6 个、当归 2 个、秦艽 2 个、怀牛膝 3 个、甘草 88 个。借助 UniProt

数据库，将靶基因名称进行转换后对重复基因予以剔除，最终确定出 1367 个药物靶基因。

3.2. 骨转移癌痛靶点整合

以“Bone metastasis cancer pain”为检索词进行检索，收集疾病相关靶点，将 2 个疾病数据库结果进行归纳，删除重复基因，得到 1070 个疾病基因。将疾病靶点与活性成分靶点取交集，得到交集靶点 280 个，见图 1。

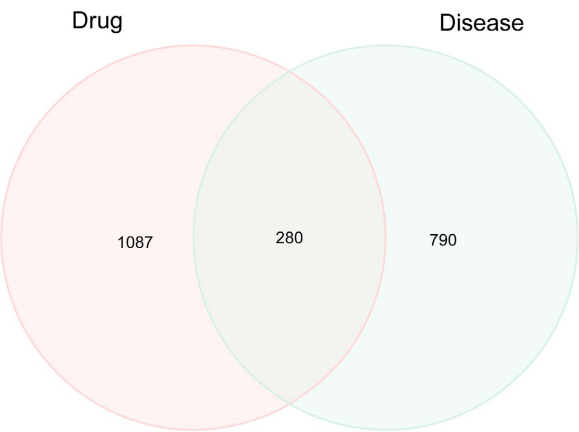


Figure 1. Venn diagram of drug-disease intersection targets
图 1. 药物 - 疾病交集靶点 Venn 图

3.3. “中药 - 活性成分 - 靶点”网络的绘制

应用 Cytoscape3.8.2 软件进行调控网络可视化，得到 609 个节点，2439 条边的网络图，如图 2 所示。利用 CytoNCA 对网络进行拓扑分析，得到关键有效成分：槲皮素(Quercetin)、熊果酸(Ursolic Acid)、木犀草素(luteolin)、姜黄素(Curcumin)、薯蓣皂苷(Dioscin)。

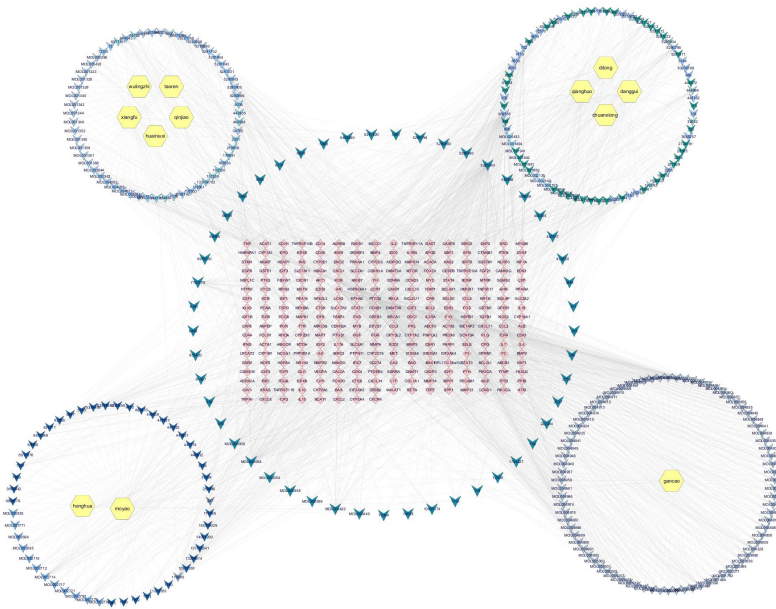


Figure 2. “TCM-active ingredient-target” network
图 2. “中药 - 活性成分 - 靶点”网络

3.4. PPI 网络构建

将交集得到的靶点输入 STRING 平台，通过分析得到网络有 228 个节点和 1024 条关系边，平均度值 11.636，见图 3。构建的 PPI 网络导入 Cytoscape3.8.2 软件，并利用 MCODE 插件进行 2 次分析，得到核心靶点：CXCL10、CXCL8、CCL5、IFNG、CSF3、IL10、CXCL1、TNF、CCL2、IL6、CSF2、CCL3，见图 4。

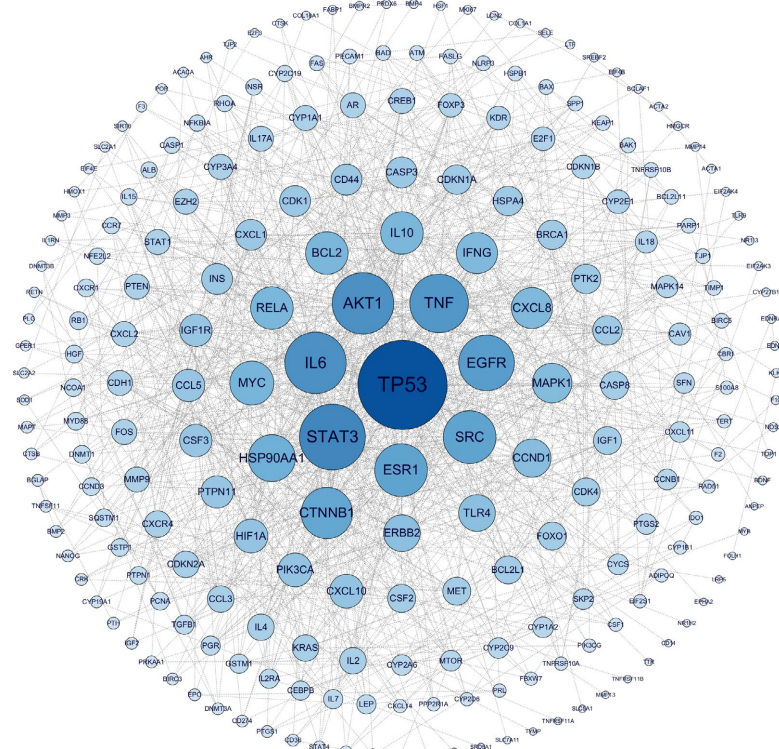


Figure 3. PPI interaction network map of 228 target genes
图 3. 228 个靶基因的 PPI 互作网络图

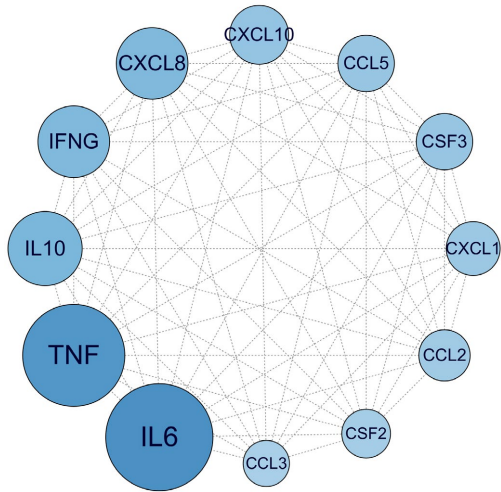


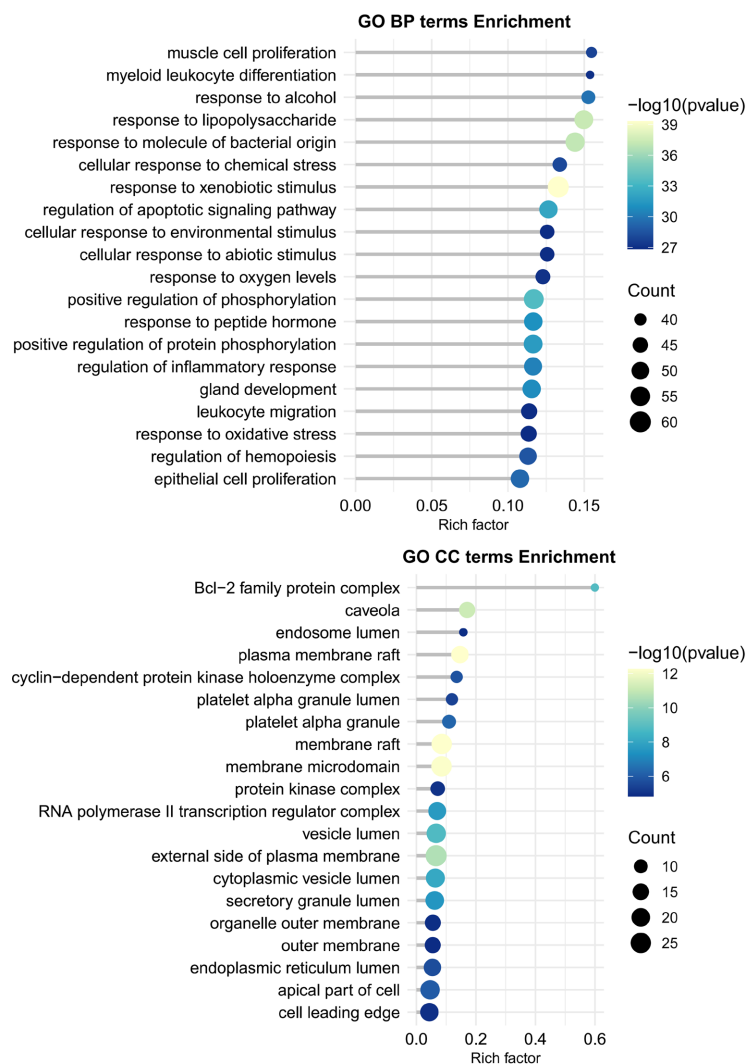
Figure 4. Key genes in the PPI network of target genes
图 4. 靶基因的 PPI 网络中的关键基因

3.5. GO 富集分析

由 GO 富集分析结果可知($P < 0.05$), 身痛逐瘀汤干预 BMCP 的作用靶点涉及的生物过程有 2992 条, 主要为肌肉细胞增殖、髓性白细胞分化、细胞对化学应激的反应、酒精反应、对细菌性分子的反应、对脂多糖的反应等; 涉及的细胞组分有 53 条, 主要为 Bcl-2 家族蛋白复合体、内膜腔、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合体、细胞膜窖、质膜筏、血小板 α 颗粒腔等; 涉及的分子功能有 203 条, 主要为芳香化酶活性、氧化还原酶活性、核受体活性、配体激活的转录因子活性、细胞因子活性、生长因子活性等, 见图 5。

3.6. KEGG 通路富集分析

为了明确身痛逐瘀汤干预 BMCP 主要涉及的信号通路对治疗靶点进行 KEGG 通路富集, 以 $P < 0.05$ 作为筛选标准, 设定最小基因集为 10, 最大基因集为 500, 筛选出 P 值小于 0.05 的 167 条信号通路。对 KEGG 富集分析得到的 P 值最小的 20 个条目进行可视化分析, 如图 6, 主要包括血脂与动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号通路、前列腺癌、人巨细胞病毒感染、癌症中的蛋白聚糖、乙型肝炎、内分泌抵抗、HIF-1 信号通路、丙型肝炎、胰腺癌、IL-17 信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、细胞凋亡、TNF 信号通路、麻疹、流体剪切应力与动脉粥样硬化、膀胱癌、细胞因子 - 细胞因子受体相互作用、肝细胞癌、黑色素瘤等。



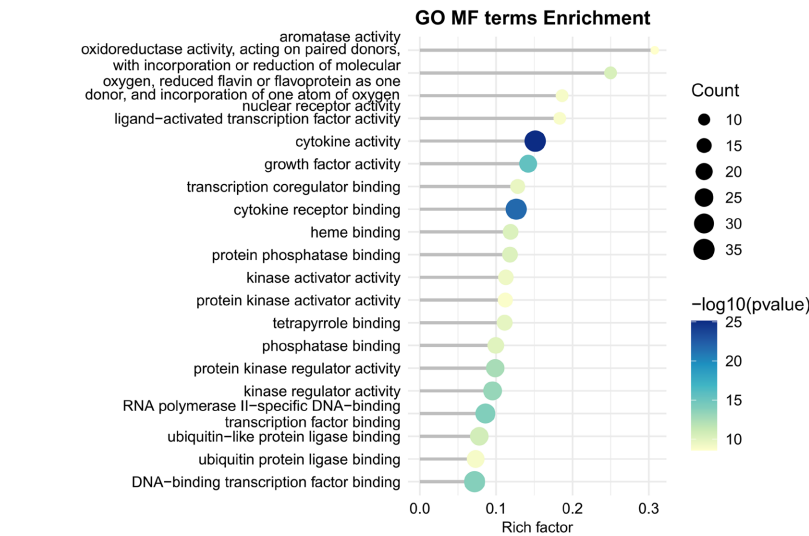


Figure 5. GO enrichment analysis
图 5. GO 富集分析

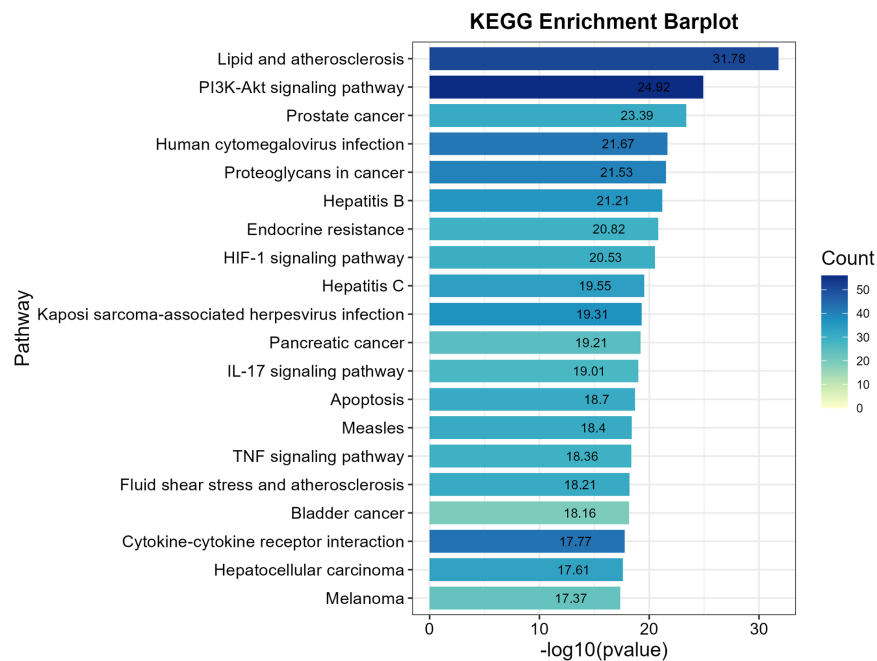


Figure 6. KEGG enrichment analysis
图 6. KEGG 富集分析

3.7. 分子对接验证

将 PPI 网络中排名前 5 位的核心靶点与关键活性成分进行分子对接验证，对接结果见图 7。对结合能较强的结果进行可视化，结果见图 8。

4. 讨论

传统中医里无“骨转移癌痛”的病名，但根据其临床证候，可将其归属“骨痹”、“骨蚀”等范畴。其核心病机可归属为“不荣则痛和不通则痛”。身痛逐瘀汤以川芎、当归、桃仁、红花为活血化瘀之主

药，配伍牛膝、地龙以疏通经络、滑利关节，秦艽、羌活则专攻风湿痹阻之邪，辅以没药、五灵脂、香附行气活血以解滞止痛，甘草调和药性、统摄全方。全方以“化瘀通络”为纲，兼具祛风除湿、行气导滞之效。在临床中，口服身痛逐瘀汤联合常规西医治疗有减毒增效的作用，可有效缓解骨转移癌痛患者的疼痛并且降低西医不良反应发生率[4]。

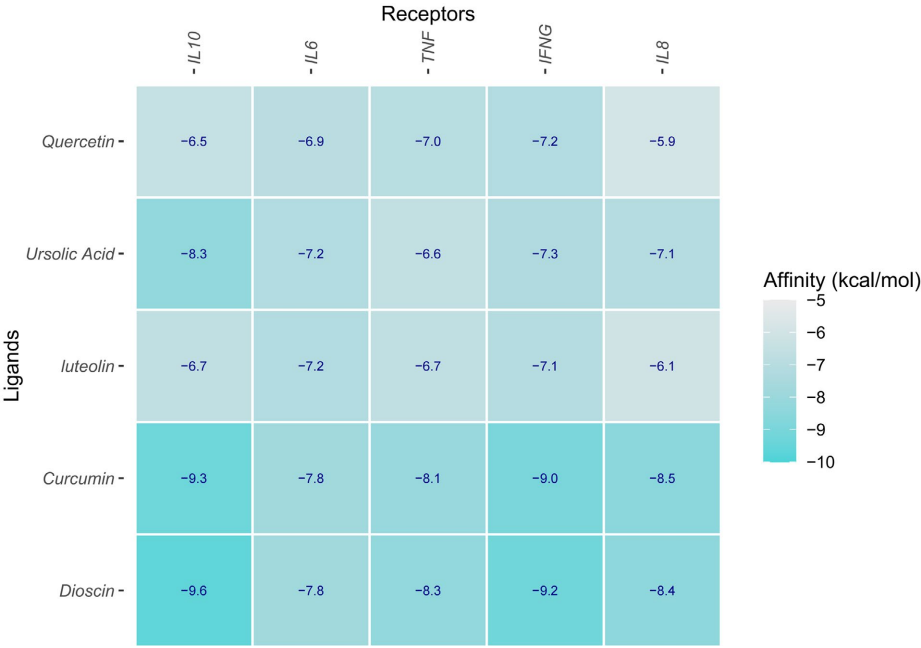
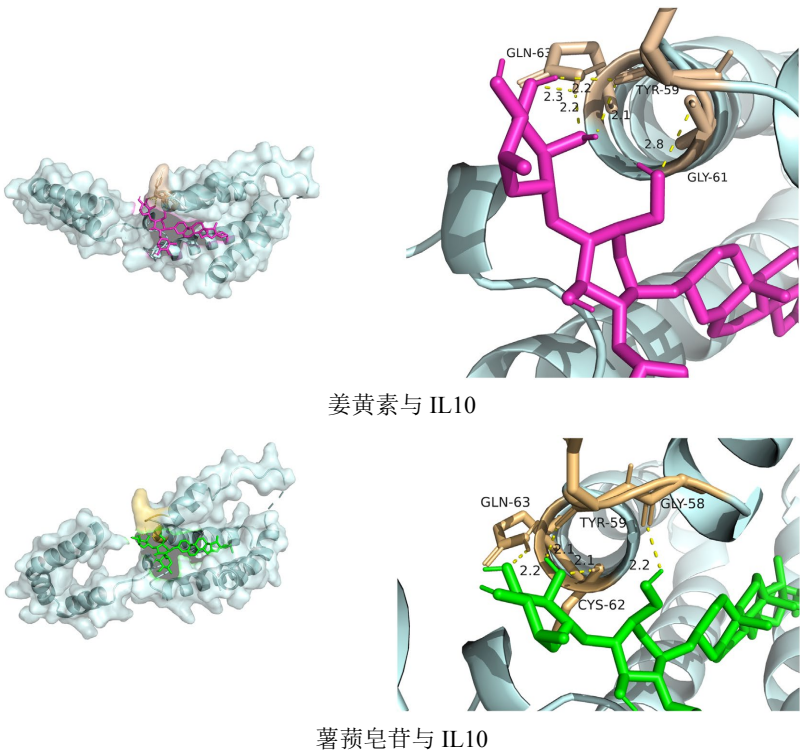


Figure 7. Molecular docking graph
图 7. 分子对接图



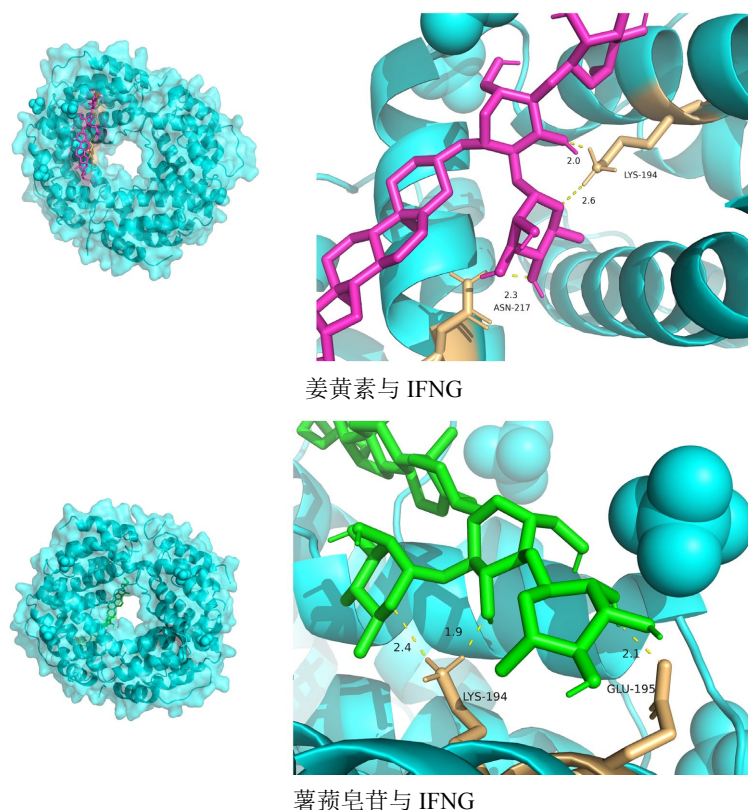


Figure 8. Molecular docking visualization
图 8. 分子对接可视化图

然而，身痛逐瘀汤主要针对骨转移癌痛中的瘀血痹阻经络证。在临床治疗中，也可根据患者具体症状、体征及舌脉等表现，灵活加减身痛逐瘀汤中的药物。伴有肾虚表现者，可加入补肾壮骨的药物，如杜仲、续断等；对于气血不足者，可加黄芪、党参、熟地黄等；寒湿痹阻者，可加干姜、独活、桂枝、制附子等；如患者疼痛剧烈者，可加重活血化瘀药物的剂量，或加入延胡索等加强止痛效果。在制定个体化治疗方案方面，应充分考虑患者的个体差异。例如，对于老年患者，其脏腑功能衰退，气血运行不畅，在使用身痛逐瘀汤时，可适当调整药物剂量，避免峻猛之品，以防伤及正气；而对于年轻患者，其脏腑功能相对旺盛，可适当加大药物剂量，以增强活血化瘀之力。

通过网络药理学分析，我们发现槲皮素、熊果酸、木犀草素、姜黄素、薯蓣皂苷可能是身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的关键活性成分。槲皮素作为一种类黄酮类物质[5]，展现出抗癌、抗炎、抗氧化、抗病毒以及免疫调节等多方面的药理效能。其抗癌作用或许是由对细胞氧化还原状态的调节以及对自由基的清除所引发的[6]。熊果酸是天然存在的熊烷型五环三萜类化合物，具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌和抗病毒等多种药理活性[7]，并且以多种途径发挥抗肿瘤功效[8]。木酚素是具有类黄酮结构的天然化合物，同样具备抗肿瘤、抗病毒、抗炎和抗菌等作用。一项研究结果表明，RAW264.7 细胞向破骨细胞的分化进程被木酚素激活 Wnt/ β -catenin 通路这一行为所抑制[9]。姜黄素是一种黄酮类化合物，有抗肿瘤、抗炎、预防血管粥样硬化等作用[10]，有研究发现姜黄素可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进成骨分化，防治骨质疏松的发生发展[11]。薯蓣皂苷属于天然甾体皂苷类化合物[12]，具有抑制肿瘤细胞增殖及诱导凋亡、提高机体免疫能力、改善心血管功能等多种功效[13]，近年研究发现，薯蓣皂苷可通过调控 AMPK/mTOR-TFEB 通路抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移及侵袭[14]。

分析 PPI 网络可知, PPI 网络中排名前 5 位的核心靶点 IL10、IL6、TNF、IFNG、IL8 是身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的关键靶点。IL10 是一种免疫抑制细胞因子, 有调节炎症和免疫环境、减轻神经炎症等作用[15]。IL6 是一种介导炎症反应的细胞因子, 在肿瘤、免疫、炎症、造血等方面具有重要作用[16]。TNF- α 是炎症性细胞因子, 有杀伤肿瘤的细胞毒性作用, 也参与构成肿瘤发生发展等过程[17]。IFNG 是一种促炎细胞因子, 具有激活免疫系统中各种细胞的能力[18]。IL-8 是具有趋化功能的细胞因子, 参与机体感染、炎症反应的发生过程, 且与癌症的发病机制密切联系[19]。

KEGG 富集分析结果显示, 身痛逐瘀汤可利用多通路来减轻骨转移癌疼痛, 像 PI3K-Akt 通路、HIF-1 通路、IL-17 通路、与细胞凋亡相关的途径以及 TNF 通路等, 这些途径和骨转移癌疼痛的关联极为密切。将核心靶点与关键活性成分进行分子对接, 提示身痛逐瘀汤的关键活性成分与骨转移癌痛的关键靶点有着较好的结合活性。对接最稳定的有姜黄素与 IL10 的结合($-9.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), 薯蓣皂苷与 IL10 的结合($-9.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), 姜黄素与 IFNG 的结合($-9.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), 薯蓣皂苷与 IFNG 的结合($-9.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)。说明身痛逐瘀汤可能起到治疗骨转移癌痛的作用。

综上可知, 身痛逐瘀汤是通过多成分、多靶点、多通路的协同作用来治疗骨转移癌痛, 为后续研究提供了一定价值的参考依据。不过, 本研究同样存在一些不足之处, 例如参数设置的主观性可能导致对药物与靶点结合能力的评估不够精准, 假阳性结果的可能性也会影响对潜在作用靶点的判断; 检索的数据库不够全面, 可能存在部分相关数据未被纳入的情况, 这在一定程度上影响了对身痛逐瘀汤作用机制的全面剖析; 同时, 缺乏细胞实验和动物实验验证也是本研究的不足之处, 目前尚无法从细胞和动物层面进一步确证身痛逐瘀汤对骨转移癌痛的治疗效果及其具体的作用机制。

参考文献

- [1] Soeharno, H., Povegliano, L. and Choong, P.F. (2018) Multimodal Treatment of Bone Metastasis—A Surgical Perspective. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 518. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00518>
- [2] Kapoor, R., Saxena, A.K., Vasudev, P., Sundriyal, D. and Kumar, A. (2021) Cancer Induced Bone Pain: Current Management and Future Perspectives. *Medical Oncology*, **38**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01587-7>
- [3] 王翰, 陈辉, 熊源长. 肿瘤骨转移疼痛管理进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(11): 859-862.
- [4] 刘彦飞, 彭煜, 盛东亚, 等. 身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的临床及机制研究进展[J]. 中医药学报, 2024, 52(12): 119-124.
- [5] 郭润发, 贾雪, 姜亚玲, 等. 以槲皮素为先导化合物的抗癌剂的合成研究进展[J]. 化学与粘合, 2025, 47(1): 80-84.
- [6] Imran, M., Rauf, A., Abu-Izneid, T., Nadeem, M., Shariati, M.A., Khan, I.A., *et al.* (2019) Luteolin, a Flavonoid, as an Anticancer Agent: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **112**, Article ID: 108612. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108612>
- [7] Liu, Z., Huang, H., Yu, Y., Jia, Y., Li, L., Shi, X., *et al.* (2023) Exploring the Potential Mechanism of Action of Ursolic Acid against Gastric Cancer and COVID-19 Using Network Pharmacology and Bioinformatics Analysis. *Current Pharmaceutical Design*, **29**, 1274-1292. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230510124716>
- [8] Xu, H., Zhao, H., Ding, C., Jiang, D., Zhao, Z., Li, Y., *et al.* (2023) Celastrol Suppresses Colorectal Cancer via Covalent Targeting Peroxiredoxin 1. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01231-4>
- [9] 郭文锦, 马金玲, 贾斌, 等. 木犀草素通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化[J]. 临床口腔医学杂志, 2024, 40(10): 579-585.
- [10] 丁菲, 姜洁. 姜黄素对子宫内膜癌孕激素抵抗的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(4): 35-41.
- [11] 赵灿斌, 秦英, 孙宏章, 等. 姜黄素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控成骨分化治疗骨质疏松的潜在机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2025, 20(3): 514-523.
- [12] Li, X., Liu, S., Qu, L., Chen, Y., Yuan, C., Qin, A., *et al.* (2021) Dioscin and Diosgenin: Insights into Their Potential

Protective Effects in Cardiac Diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, **274**, Article ID: 114018.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114018>

- [13] 申屠乐, 陈梦静, 李影影, 等. 薯蓣皂苷通过逆转上皮间质转化抑制高糖诱导的肺癌细胞转移机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4044-4047.
- [14] 吴良邦, 葛云林. 薯蓣皂苷通过调控 AMPK/mTOR 自噬信号通路影响骨肉瘤细胞增殖及侵袭的机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(4): 304-309, 316.
- [15] 辛辰, 王德正, 张杨, 等. 白细胞介素-10 与神经病理性疼痛关系的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2024, 39(8): 1230-1235.
- [16] Jones, S.A. and Jenkins, B.J. (2018) Recent Insights into Targeting the IL-6 Cytokine Family in Inflammatory Diseases and Cancer. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 773-789. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0066-7>
- [17] Lima, A.C., Amorim, D., Laranjeira, I., Almeida, A., Reis, R.L., Ferreira, H., *et al.* (2021) Modulating Inflammation through the Neutralization of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α by Biofunctionalized Nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, **331**, 491-502. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.001>
- [18] 白娇娇, 于浩天. 绒毛组织中 FMR1、IL-10、IFNG、HLA-G 的表达与早期稽留流产的相关性研究[J]. 解放军医学院学报, 2024, 45(10): 1054-1060, 1066.
- [19] 吴瑞杰, 李婷, 王海峰, 等. 中性粒细胞减少、NLR 指标及 TNF- α 、IL-8 水平对早期宫颈癌放化疗的预后作用研究[J]. 四川医学, 2024, 45(6): 634-637.