

基于网络药理学探讨当归 - 白芍药对治疗儿童抽动障碍的作用机制研究

孙广斐¹, 李娜^{1,2}, 于光志^{1*}

¹济宁医学院附属医院儿科, 山东 济宁

²济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

目的: 运用网络药理学方法探讨当归、白芍治疗小儿抽动障碍(TD)的作用靶点及相关信号通路, 以明确其作用机制。方法: 在TCMSP数据库中检索当归、白芍化学成分并筛选作用靶点, 并检索相关文献进行补充; 从GeneCards、OMIM数据库检索与TD相关的疾病靶点, 利用Cytoscape 3.9.1软件构建化合物 - 靶点网络, 筛选核心网络后进行GO功能和KEGG通路富集分析。结果: 共筛选出当归活性成分2种, 作用靶点69个; 白芍活性成分13种, 作用靶点123个。活性成分靶点与TD疾病靶点的交集基因共38项。PPI网络共包含节点37个、318条边。GO分析结果显示, 上述交集基因的生物进程主要包括对外刺激反应、信号传导、RNA聚合酶II对转录的正向调节等; 细胞组成包括细胞质、细胞膜、突触神经元等; 分子功能包括蛋白质结合、酶结合位点、相同的蛋白质结合等。KEGG分析结果显示, 信号通路主要涉及神经活性配体 - 受体相互作用、胆碱能突触、c型凝集素受体信号通路、钙离子信号通路等。结论: 本研究初步验证了当归 - 白芍治疗TD的药理学作用机制, 为进一步从细胞生物学层面验证其作用机制奠定了基础。

关键词

儿童, 抽动障碍, 当归 - 白芍, 网络药理学, 作用机制

To Explore the Mechanism of Angelica Sinensis and Radix Paeoniae Alba in the Treatment of Tic Disorders in Children Based on Network Pharmacology

Guangfei Sun¹, Na Li^{1,2}, Guangzhi Yu^{1*}

¹Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 孙广斐, 李娜, 于光志. 基于网络药理学探讨当归-白芍药对治疗儿童抽动障碍的作用机制研究[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 420-427. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43362

²Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 5th, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the therapeutic targets and related signaling pathways of *Angelica sinensis* and *Radix paeoniae alba* in the treatment of tic disorders (TD) in children using network pharmacology, so as to clarify their mechanisms of action. **Methods:** The chemical constituents of *Angelica sinensis* and *Radix paeoniae alba* were retrieved from the TCMSP database to screen their targets, and the relevant literature was searched. The disease targets related to TD were searched from GeneCards and OMIM databases. Cytoscape 3.9.1 software was used to construct the component-target network, and the core network was screened for GO function and KEGG pathway enrichment analysis. **Results:** A total of 2 active ingredients of *Angelica sinensis* were screened out, and 69 targets were identified. There were 13 active components of *Paeony* with 123 targets. There were 38 intersection genes between active ingredient targets and TD disease targets. The PPI network included 37 nodes and 318 edges. GO analysis showed that the biological processes of these intersection genes mainly included response to external stimulation, signal transduction, and positive regulation of transcription by RNA polymerase II. The cell composition included cytoplasm, cell membrane, projection neuron, etc. Molecular functions include protein binding, enzyme binding sites, identical protein binding, etc. KEGG analysis showed that the signaling pathways were mainly involved in neuroactive ligand-receptor interaction, cholinergic synapse, C-type lectin receptor signaling pathway, calcium ion signaling pathway, etc. **Conclusions:** This study preliminarily verified the pharmacological mechanism of *Angelica sinensis* and *Paeony* in the treatment of TD, which laid a foundation for further verification of its action mechanism at the cell biological level.

Keywords

Children, Tic Disorders, *Angelica Radix Paeoniae*, Network Pharmacology, 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

抽动障碍(Tic Disorder, TD)以快速、不自主、重复、刻板、单一或多部位肌肉运动抽动或(和)发声抽动为特点的慢性神经精神障碍。TD 多见于学龄前期和学龄期儿童,以 5~10 岁最多见,病情通常在 10~12 岁最严重[1]。近年来 TD 发病率呈逐年增加,严重影响患儿学习、心理品质及社会适应能力的健康发展[2]。

TD 在中医文献中并无与之相对应的病名,但从一些古籍中仍可找出与其相类似的症候群。根据临床表现特点,TD 多归于“肝风证”、“慢惊风”、“癰瘕”等疾病范畴,目前尚不统一。TD 全程存在肝血虚滞、肝阴失养的病机特点,故应在平肝熄风的治疗基础上应兼顾滋肝阴、养肝血兼通络[3]。“血”在风证的发生、发展和转归中都发挥着非常重要作用。当归-白芍配对使用,既能养血活血,又可以养阴柔肝,与“治风先治血,血行风自灭”理论契合,但其具体的作用机制尚不明确。本文使用网络药理学方法发掘中药当归-白芍的有效成分和作用靶点,构建中药-靶标-疾病的多维网络关系,系统探讨当

归-白芍治疗 TD 的作用机制。

2. 资料与方法

2.1. 当归-白芍药对活性成分及靶点蛋白筛选

在中药系统药理学数据库分析平台 TCMSP (<https://www.91tcmsp.com/#/database>)中,分别以“当归”、“白芍”为关键词检索其主要化学成分,将口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 作为限定条件初步筛选其活性化合物。获得药物活性成分,并提取其蛋白质靶点,去重复后将靶点蛋白统一转化成 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)的靶点名称进行靶点信息标准化。

2.2. TD 相关靶点筛选

以“tourette syndrome”“tic disorder”为关键词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<http://www.omim.org>)中检索与 TD 相关的靶点基因,合并各数据库的检索结果,利用 Excel 删去重复值后获得 TD 的疾病靶点。

2.3. 交集基因蛋白-蛋白相互作用网络构建

为明确当归-白芍相关靶点与 TD 疾病靶点间的相互作用,将交集基因导入 STRING 数据库(<https://string-db.org>),生物种类设定为“Homosapiens”,构建交集基因蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络图,蛋白节点连线越多、连线越粗则表明与其他蛋白关联度越大,更可能成为核心靶点;最后通过 Cytoscape3.9.1 软件进行可视化展示。

2.4. GO 富集分析与 KEGG 通路富集

为明确当归-白芍治疗 TD 潜在靶点在信号通路中的作用,借助 David (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库对当归-白芍药对作用 TD 的靶基因进行 GO、KEGG 分析,得到当归-白芍干预 TD 相关的生物学功能和信号通路。然后用微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)网站绘图。

3. 结果

3.1. 当归-白芍药对活性成分筛选结果

通过检索 TCMSP 数据库将 OB ≥ 30%、DL ≥ 0.18 作为限定条件初步筛选其活性化合物,共获得当归活性成分 2 种、白芍活性成分 13 种,见表 1。当归作用靶点 69 个,白芍作用靶点 123 个,合并去重后在 Uniprot 数据库中进行标准化,最终得到靶点蛋白 100 个。

Table 1. Basic Information of the active ingredients of Angelica sinensis-Radix paeoniae alba in Chinese medicine
表 1. 当归-白芍药对中活性成分的基本信息

分子 ID	化合物名称	OB%	DL	中药
MOL000358	beta-sitosterol (β-谷甾醇)	36.91	0.75	当归
MOL000449	Stigmasterol (豆甾醇)	43.83	0.76	当归
MOL001910	11alpha,12alpha-epoxy-3beta-23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12beta-olide	64.77	0.38	白芍
MOL001918	Paeoniflorgenone (芍药苷元)	87.59	0.37	白芍
MOL001919	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53	白芍

续表

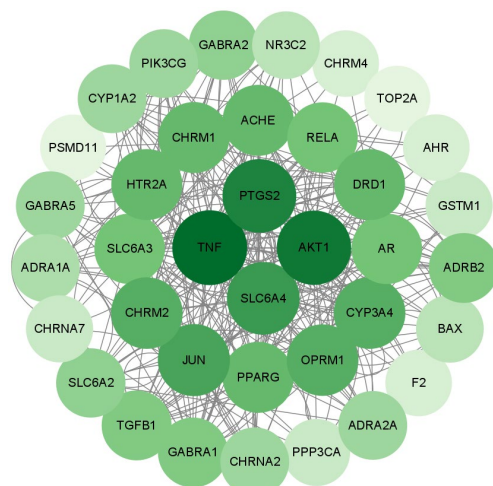
MOL001921	Lactiflorin (芍药新苷)	49.12	0.8	白芍
MOL001924	Paeoniflorin (芍药苷)	53.87	0.79	白芍
MOL001925	paeoniflorin_qt (芍药苷)	68.18	0.4	白芍
MOL001928	albiflorin_qt (芍药内酯苷)	66.64	0.33	白芍
MOL001930	benzoyl paeoniflorin (苯甲酰芍药苷)	31.27	0.75	白芍
MOL000211	Mairin (丁子香萜)	55.38	0.78	白芍
MOL000358	beta-sitosterol (β -谷甾醇)	36.91	0.75	白芍
MOL000359	Sitosterol (谷甾醇)	36.91	0.75	白芍
MOL000422	Kaempferol (山柰酚)	41.88	0.24	白芍
MOL000492	(+)-catechin (儿茶酸)	54.83	0.24	白芍

3.2. TD 疾病靶点检索结果

从 GeneCards 数据库共获得 TD 相关靶点基因 1870 个，OMIM 数据库 620 个，合并去重后最终获得 TD 疾病靶点 2425 个。

3.3. 当归-白芍药对活性成分与 TD 交集基因 PPI 网络分析

借助 VENNY2.1 网站，将最终得到的当归 - 白芍与抽动障碍的所有靶基因上传，并进行韦恩图的绘制，由此得到交集基因，共 38 项。将交集基因上传到 STRING (<https://string-db.org>)网站，构建 PPI 网络，用 Cytoscape 软件对蛋白网络进行可视化。以节点表示药物靶点以及疾病，以边表示相互关系，总共包括 37 个节点和 318 条边，见图 1。随后，对疾病靶点进行拓扑学分析，用度值来反映节点的重要程度，度值越大则表示其在该网络中越重要。得出 degree 前 10 位的靶基因，排名前 10 位由高到低依次 TNF、AKT1、PTGS2、SLC6A4、JUN、OPRM1、CHRM2、CYP3A4、HTR2A、DRD1。

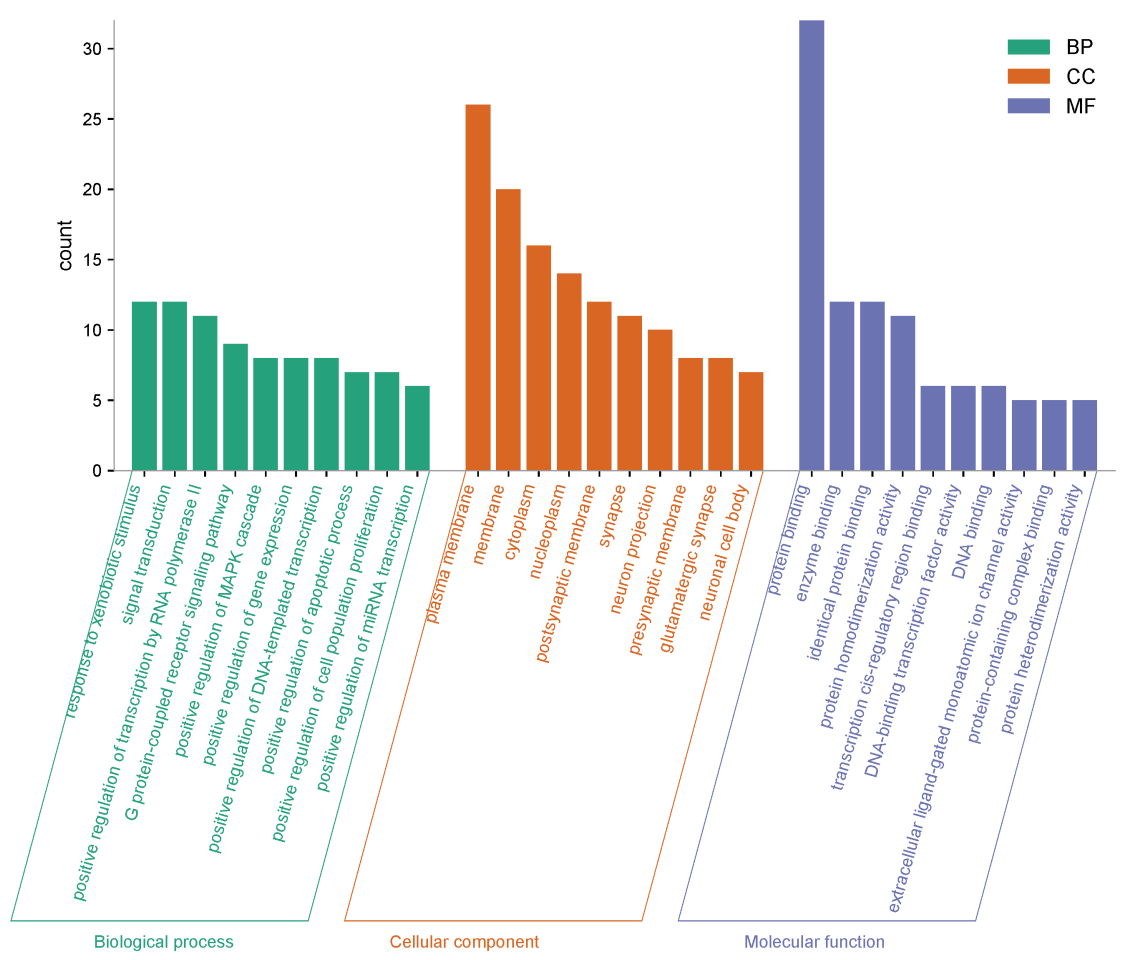


注：图中节点表示蛋白，线段表示蛋白之间的关联，节点越大表示 Degree 值越大，说明其在当归 - 白芍药对抗抽动过程中发挥更重要的作用。

Figure 1. The network diagram of the association between Angelica sinensis-Radix paeoniae alba and gene functions
图 1. 当归 - 白芍药对与基因功能关联网络图

3.4. 交集基因的富集分析结果

借助 David 数据库对当归 - 白芍作用抽动障碍的靶基因进行分析, 然后用微生信网站绘图。对 38 个交集靶基因进行基于 GO 数据库的富集分析, 结果显示: 在生物过程方面, 共获得 187 个 Terms, 包括对外刺激反应、信号传导、RNA 聚合酶 II 对转录的正向调节、G 蛋白偶联受体信号通路、MAPK 级联的正调控、基因表达的正向调控、DNA 转录的正向调节、凋亡过程的正向调节、细胞增殖的正向调节、miRNA 转录的正向调控等生物过程; 在细胞组成方面, 共获得 58 Terms, 包括细胞质、细胞膜、突触神经元、突触前膜、谷氨酸能突触、神经元胞体等; 在分子功能方面, 共获得 94 个 Terms, 包括蛋白质结合、酶结合位点、相同的蛋白质结合、蛋白质同源二聚化活性、转录顺式调节区结合、DNA 结合转录因子活性、DNA 结合等。GO 功能富集各项排名前 10 的 Terms 详见图 2。

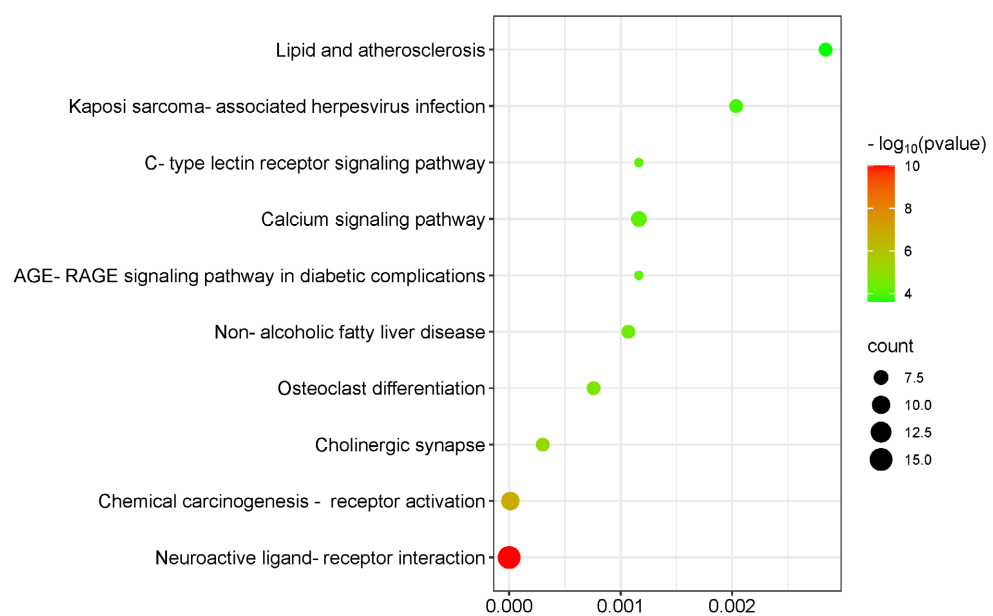


BP: 生物过程, CC: 细胞组成, MF: 分子功能

Figure 2. GO enrichment map of the target of the action of Angelica sinensis-Radix paeoniae on tic disorders
图 2. 当归 - 白芍药对抽动障碍作用靶点的 GO 富集图

3.5. 潜在靶点 - 关键通路网络的分析结果

对 38 个交集靶基因进行 KEGG 功能富集分析, 得到 87 条相关通路, 排名前 10 的通路如图 3 所示, 包括神经活性配体 - 受体相互作用、胆碱能突触、c 型凝集素受体信号通路、钙离子信号通路等。



横轴代表基因比例，纵轴代表富集通路名称。色标表示 p 值的不同阈值，点的大小表示每个通路对应的基因数。

Figure 3. Kegg enrichment map of the target of tic disorder of *Angelica sinensis*-*Radix paeoniae*
图 3. 当归 - 白芍作用抽动障碍靶点的 Kegg 富集图

4. 讨论

在中医临床当中，当归 - 白芍是治疗 TD 常用的药对之一，两者合用具有“治风先治血、血行风自灭”之效。当归味甘、辛，具有补血活血之功效。《日华子本草》曰：“当归治一切风，一切血，补一切劳”。白芍性酸而微寒，具有养血柔肝、敛阴和营之效。《本草纲目》曰：“芍药益脾，能于土中泻木”。当归与白芍配对，辛而不过发散，酸而不过收敛，开合有度，可协同增效[4]。《金匱要略》之“当归芍药散”为临床常用的养血理血药对[5]，四物汤、逍遥散等均是两药配伍广泛应用于临床。

通过 PPI 网络的构建可以发现当归 - 白芍可能通过肿瘤坏死因子(TNF)、SLC6A4 等关键靶点发挥治疗抽动障碍的作用。有研究表明，在抽动障碍儿童中，血清中的 TNF- α 水平较非抽动障碍儿童高，且 TNF- α 水平与抽动的严重程度呈正相关，与年龄呈负相关[6][7]。已有证据表明，TNF- α 可通过激活 NF- κ B 通路，促进基底节区小胶质细胞活化，导致多巴胺能神经元异常放电[8]。神经递质与情感、认知、运动、心理等行为的产生和调节密不可分，进而会产生一系列非自主性的运动行为障碍，这同时也解释了反复感染会加重或诱发抽动症状的原因[9]。SLC6A4 基因编码的是一种名为血清素转运蛋白(SERT)的跨膜蛋白，负责将神经递质血清素从突触间隙转运到突触前神经元中。SLC6A4 基因的变异与多种神经精神疾病有关，包括焦虑、抑郁、双相情感障碍、精神分裂症以及自闭症等[10][11]。研究表明，SLC6A4 基因在抽动障碍中的高表达与病程严重性相关，且在动物模型中观察到 SLC6A4 表达的增加[12]。此外，TNF- α 还可能通过上调 SLC6A4 表达，降低突触 5-HT 水平，间接影响多巴胺能神经元的抑制性调控，形成“炎症 - 神经递质”恶性循环。TNF 与 AKT1、JUN 等靶点高度连接，表明炎症信号可能通过 PI3K-AKT 和 MAPK 通路调控神经元存活与凋亡。SLC6A4 与 DRD1 的强关联支持 5-HT 能系统对多巴胺通路的调控作用。

KEGG 功能富集分析得到神经活性配体 - 受体相互作用、胆碱能突触、c 型凝集素受体信号通路、钙离子信号通路等是当归 - 白芍治疗 TD 的关键通路。神经活性配体 - 受体相互作用参与调节神经信号的

传递,进而影响行为、情绪和认知等多种生理过程,是研究神经传递和神经调节的关键机制之一[13]-[15]。尽管神经活性配体-受体相互作用与 TD 的发病机制鲜有报道,但考虑到抽动障碍与多巴胺等神经递质系统的异常有关,我们可以推测神经活性配体-受体之间的相互作用可能在 TD 的发病机制中扮演一定角色。例如,多巴胺受体的正常功能或与其相应配体的相互作用若发生改变,可能会影响相关神经环路的活动,从而与 TD 的发生发展相关。胆碱能系统与认知功能如记忆、选择性注意和情绪处理紧密相关。在神经系统中,乙酰胆碱作为胆碱能神经元合成并利用的主要神经递质,在突触前膜上的高亲和力胆碱转运蛋白 CHT1 介导下,完成其合成和回收过程,参与认知及运动相关过程的信息传递[16]-[18]。胆碱能系统的功能障碍可能会影响神经递质的平衡,进而影响神经环路的功能,导致 TD 的发生。

TD 发病机制目前尚不明确,临床主要治疗药物多为氟哌啶醇、硫必利等多巴胺受体阻滞剂。由于其临床特异性不强且具有不同程度的毒副作用,使得 TD 的防治仍为亟待解决的临床难题。而中药在治疗 TD 中具有辨证论治、合理配伍的独特优势,可通过多靶点、多途径优势发挥治疗作用。目前当归-白芍配对治疗 TD 的临床研究较少,本研究对当归-白芍治疗 TD 的潜在分子机制进行了初步探讨,为后续基础实验验证提供有益的参考。

基金项目

济宁市重点研发项目(项目编号 2022YXNS180)。

参考文献

- [1] 刘智胜. 儿童抽动障碍诊断要点[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(7): 481-485.
- [2] Yang, C., Hao, Z., Zhu, C., Guo, Q., Mu, D. and Zhang, L. (2016) Interventions for Tic Disorders: An Overview of Systematic Reviews and Meta Analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **63**, 239-255. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.013>
- [3] 翟睿, 段娟, 李园, 等. 基于王旭高“治肝三十法”探析儿童抽动障碍的病机和辨治思路[J]. 中医杂志, 2024, 65(2): 149-153.
- [4] 马依林, 张虹. 《中华人民共和国药典》中含当归方剂的组方规律[J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2708-2712.
- [5] 朱敏, 周阁, 刘顺, 等. 基于网络药理学的当归-白芍药对作用机制研究[J]. 中国药师, 2019, 22(12): 2163-2167.
- [6] 范菲, 韩斐, 汪琼. 抽动障碍儿童血清 TNF- α 和 IL-6 的表达[J]. 江苏医药, 2017, 43(14): 1005-1007.
- [7] 毕玲美. 托吡酯治疗儿童抽动障碍的疗效及其对血清 IL-6、TNF- α 水平的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(6): 94-96.
- [8] 赵利平, 胡晓红, 李中原. 儿童抽动障碍发病机制研究进展[J]. 发育医学电子杂志, 2024, 12(3): 224-228.
- [9] 郭微艺, 阳柯佳, 雷静, 等. 中国儿童抽动障碍预后影响因素的系统评价[J]. 中国中西医结合儿科学, 2023, 15(4): 283-290.
- [10] Moya, P.R., Wendland, J.R., Rubenstein, L.M., Timpano, K.R., Heiman, G.A., Tischfield, J.A., *et al.* (2013) Common and Rare Alleles of the Serotonin Transporter Gene, *SLC6A4*, Associated with Tourette's Disorder. *Movement Disorders*, **28**, 1263-1270. <https://doi.org/10.1002/mds.25460>
- [11] 沈小琴, 王丞基, 阿丽米热·阿里木江, 等. 有自杀意念的儿童青少年双相障碍抑郁发作患者 SLC6A4 基因甲基化研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2023, 23(11): 774-779.
- [12] Hildonen, M., Levy, A.M., Dahl, C., Bjerregaard, V.A., Birk Møller, L., Guldberg, P., *et al.* (2021) Elevated Expression of *SLC6A4* Encoding the Serotonin Transporter (SERT) in Gilles De La Tourette Syndrome. *Genes*, **12**, Article 86. <https://doi.org/10.3390/genes12010086>
- [13] Lauss, M., Kriegner, A., Vierlinger, K. and Noehammer, C. (2007) Characterization of the Drugged Human Genome. *Pharmacogenomics*, **8**, 1063-1073. <https://doi.org/10.2217/14622416.8.8.1063>
- [14] Wei, J., Liu, J., Liang, S., Sun, M. and Duan, J. (2020) low-Dose Exposure of Silica Nanoparticles Induces Neurotoxicity via Neuroactive Ligand-Receptor Interaction Signaling Pathway in Zebrafish Embryos. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 4407-4415. <https://doi.org/10.2147/ijn.s254480>

-
- [15] 潘玲珍, 闫智勇, 左长英, 等. 长期使用地西洋对神经活性配体受体相互作用信号通路的影响[J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(5): 443-446.
- [16] Ananth, M.R., Rajebhosale, P., Kim, R., Talmage, D.A. and Role, L.W. (2023) Basal Forebrain Cholinergic Signalling: Development, Connectivity and Roles in Cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, **24**, 233-251. <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00677-x>
- [17] Yang, D., Ding, C., Qi, G. and Feldmeyer, D. (2021) Cholinergic and Adenosinergic Modulation of Synaptic Release. *Neuroscience*, **456**, 114-130. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.06.006>
- [18] Djemil, S., Sames, A.M. and Pak, D.T.S. (2023) Ach Transfers: Homeostatic Plasticity of Cholinergic Synapses. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **43**, 697-709. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01227-2>