

# 基于网络药理学探究栀子的治疗潜能及作用机制

杨灵丽, 龚荣英, 吴昌燕, 田维毅, 晋海军, 梁建东\*

贵州中医药大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年12月6日; 录用日期: 2023年1月2日; 发布日期: 2023年1月10日

## 摘要

目的: 基于网络药理学手段探究栀子对疾病的作用机制和治疗潜能。方法: 采用TCMSP数据库对栀子的活性成分和治疗靶点进行预测和筛选, 随后去重。Cytoscape 3.9.0绘制了活性组分和靶标网络, 并筛选出核心靶点, String数据库分析了蛋白-蛋白相互作用(PPI), 去重后的靶点输入到DAVID数据库中查询其涉及的信号通路, 进行GO和KEGG通路富集分析。最后将查询的信号通路输入CTD数据库, 筛选出相应疾病, 栀子的“成分-靶点-通路-疾病”网络图利用Cytoscape 3.9.0软件进行构建, 并对其作用机制分析。结果: 筛选出98个化学成分, 去重后靶点保留了248个, 这些靶点涉及了188条通路, 参与了多种疾病, 本文主要对6种疾病进行分析。结论: 通过网络药理学发现, 栀子的多种成分对多种疾病具有治疗潜能, 其中用KEGG前10条通路进行疾病分析, 发现对肿瘤、前列腺肿瘤、腺癌、乳腺肿瘤、肝硬化、胃癌的频次较多, 此外, 对阿尔茨海默病、神经变性等也有一定的作用, 这都为后续深入探究栀子作为新药的研究提供了基础。

## 关键词

栀子, 网络药理学, 有效成分, 靶点, 通路, 疾病

# Exploring the Therapeutic Potential and Mechanism of Action of *Gardenia jasminoides* Based on Network Pharmacology

Lingli Yang, Rongying Gong, Changyan Wu, Weiyi Tian, Haijun Jin, Jiandong Liang\*

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Dec. 6<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 2<sup>nd</sup>, 2023; published: Jan. 10<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 杨灵丽, 龚荣英, 吴昌燕, 田维毅, 晋海军, 梁建东. 基于网络药理学探究栀子的治疗潜能及作用机制[J]. 药物资讯, 2023, 12(1): 5-13. DOI: 10.12677/pi.2023.121002

## Abstract

**Aims:** To investigate the mechanism of action and therapeutic potential of *Gardenia jasminoides* for disease based on network pharmacological tools. **Methods:** The TCMSP database was used to predict and screen the active components and therapeutic targets of gardenia, followed by de-duplication. Cytoscape 3.9.0 mapped the active components and target networks and screened the core targets, String database was analyzed for Protein-Protein Interactions (PPI), and the de-duplicated targets were entered into the DAVID database to query the signaling pathways they were involved in the GO and KEGG pathways were enriched for analysis. Finally, the queried signalling pathways were entered into the CTD database to screen out the corresponding diseases. The network map was constructed using Cytoscape 3.9.0 software, and the mechanism of action was analysed. **Results:** 98 chemical components were screened and 248 targets were retained after de-duplication. These targets involved 188 pathways and were involved in a variety of diseases. In this paper, 6 kinds of diseases were mainly analysed. **Conclusion:** *Gardenia jasminoides* was found to have therapeutic potential for a variety of diseases through network pharmacology, where disease analysis using the first 10 pathways of KEGG revealed a higher frequency for carcinoma, prostate tumour, adenocarcinoma, breast tumour, liver cirrhosis and gastric cancer. In addition, it also has a certain effect on Alzheimer's disease, neurodegeneration, etc. All these provide a basis for subsequent in-depth exploration of gardenia as a new drug.

## Keywords

Gardenia, Network Pharmacology, Active Ingredient, Target, Pathway, Disease

Copyright © 2023 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

梔子(*Gardenia jasminoides* Ellis)又叫山梔子,在中医药领域中的应用已延续了几千年,最早记载于《神农本草经》,药性苦寒,归心、肺和三焦经,能泻肺火、去肌表之热,质地轻清上行,在外感热病、表里有热之际能起到表里双解的作用,临床上主要使用方法是炮制用和生用。其含有的黄色素、有机酸、环烯醚萜类等能很好地起到降温镇痛、降血糖、降血脂、抗炎消肿、保护神经、保肝利胆、心血管防护等作用。除环烯醚萜苷和黄色素外,还有熊果酸、 $\beta$ -谷甾醇和梔子花乙酸等三萜类、5,7,3',3'-二羟基-7,4',5'-三甲氧基等黄酮类、多糖,现代研究表明都具有一定的药理活性[1]。其中,环烯醚萜苷和黄色素通常被认为是主要的生物活性和特征成分,现在研究对梔子主要成分提取的方法主要有超声提取法、回流提取法、浸取法等[1][2][3]。

网络药理学是一门借助网络方法能将药物与疾病、靶点、通路之间的协同作用关系进行可视化的一门学科,具有整体性、系统性等优点[4],巧妙地打破了传统的单一靶标研究思维,十分契合中医的整体观、辨证论治思想,为研究复杂的中药体系提供了新思路,是研究中药药效物质和作用机制的有力工具[5]。目前,基于网络药理学对梔子治疗某一疾病作用的探讨已有作者提出,如梔子入血成分能抗阿尔茨海默病[6],作用机制的研究主要集中于梔子中环烯醚萜类成分[7]、梔子抗胆汁淤积[8]、梔子抗焦虑作用[9]等。梔子的多靶点、多通路特点,有治疗多种疾病的优势,由于未见文献对梔子治疗不同疾病潜能进

行报道, 基于此, 本文对目前栀子已知的成分、靶点, 通过可视化技术将生物网络中“药物-靶点-基因-疾病”间的大量信息及他们之间的相互作用的复杂联系转化为直观的可视网络, 通过网络关系直观地预测或揭示药物对机体的作用机制[10], 以期为栀子的临床应用与开发提供参考。

## 2. 方法

### 2.1. 栀子活性成分的筛选与靶点预测

以栀子为关键词, 对栀子相关靶点和已知化学成分在 TCMSP 数据库(<https://tcmsp-e.com/>)中检索并下载, 将靶点的重复项删除之后即为栀子治疗疾病的潜在靶点。再通过 UniProt 数据库将所有靶点转化为基因简称。

### 2.2. 蛋白互作网络(PPI)构建与分析

将筛选出的靶点导入 String (<https://string-db.org/>)中, 设置种类为“Homo sapiens (人类)”构建靶点互作网络图(PPI), 置信度设置过低不利于可视化分析, 所以设置置信度为 $> 0.9$ , 隐藏网络中离散点, 将结果以 TSV 文件进行保存, 导入 Cytoscape 3.9.0 中, 采用其“Network Analyzer”选项进行分析, 根据 Degree 值确定的核心靶点。

### 2.3. GO 富集分析及 KEGG 通路分析

将药物共有靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中, 下载细胞组分(Cellular Component, CC)、生物过程(Biological Process, BP)和分子功能(Molecular Function, MF)文件进行 GO 富集分析, 按照 FDR 值大小降序排列选前 10 条, 结果以柱形图的形式进行展示。下载 KEGG 信号通路文件, 按照 FDR 值大小降序排列选前 10 条, 结果以气泡图的形式进行展示。

### 2.4. 栀子治疗疾病潜能预测

在 CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)中导入筛选的 KEGG 信号通路, 通过“Batch Query”进行批量查询并下载每条通路相关联的疾病。将所有通路获得的疾病通过 EXCEL 进行同类合并统计, 筛选出频次出现最多的前 6 个疾病。

### 2.5. 构建“成分-靶点-通路-疾病”网络

为明确栀子对治疗疾病的作用机制, 直观地呈现栀子各成分治疗筛选出的疾病的作用途径, 将栀子的成分、各成分对应的靶点、通路及通路对应的疾病导入 Cytoscape 3.9.0 做网络图

## 3. 结果

### 3.1. 栀子的化学成分及靶点

通过 TCMSP 共获得栀子化学成分包括藏花酸(crocetin)、京尼平(genipin)、京尼平苷(geniposide)、芦丁(rutin)、乌苏酸(ursolic acid)、槲皮素(quercetin)等 98 个, 能查到靶点的化学成分共有 61 个, 对应靶点 654 个, 删除重复靶点后, 栀子共获得的潜在靶点有 CHRM3、CHRM1、ADRA1A、CHRM2 等 248 个。

### 3.2. 蛋白互作网络构建及核心靶点筛选结果

将 248 个靶点导入 String 数据库, 构建栀子的蛋白互作网络, 如图 1, 该网络中共有 number of nodes: 248 个, number of edges: 976 个, average node degree: 7.87, avg. local clustering coefficient: 0.391, expected number of edges: 344 个。用 Cytoscape 3.9.0 软件筛选出 Degree 值靠前的前 10 个节点作为栀子的核心靶点, 进行可视化处理, 如图 2。包括 TNF、TP53、AKT1、MAPK1、RELA、STAT3、JUN、

MAPK8、FOS、MAPK14。

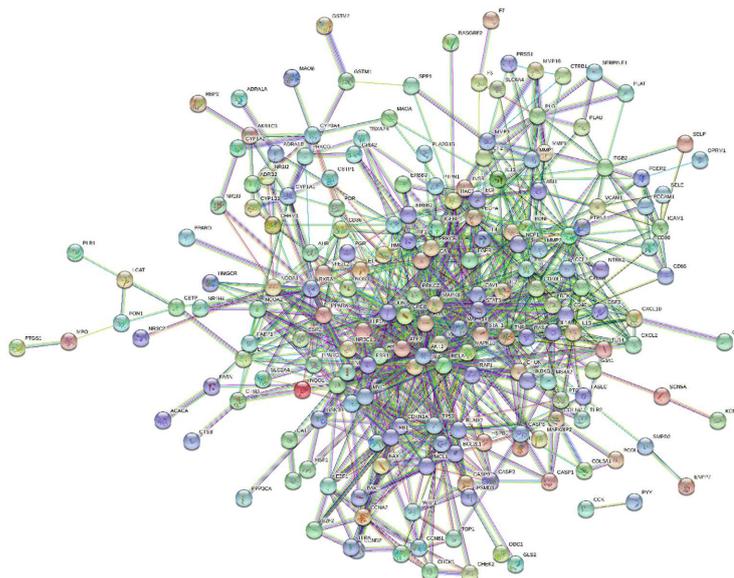


Figure 1. Network diagram of protein interaction  
图 1. 蛋白互作网络图

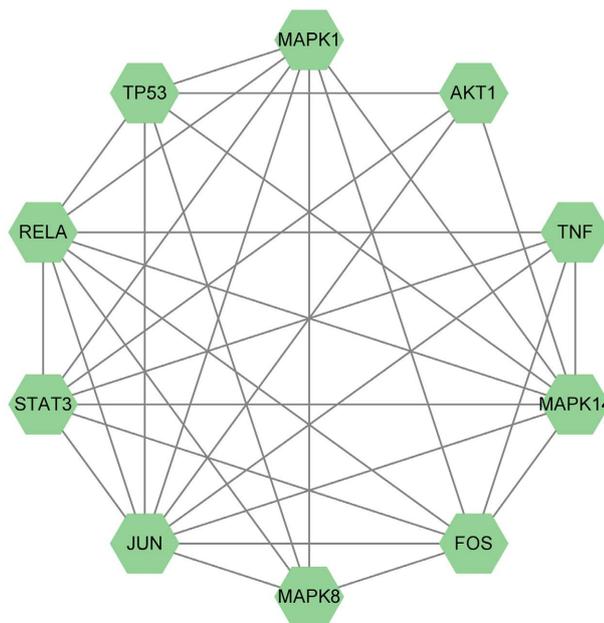


Figure 2. Network diagram of core targets of *Gardenia jasminoides* Ellis  
图 2. 栀子核心靶点网络图

### 3.3. GO 富集分析结果

将栀子的靶点 248 个导入 DAVID 数据库进行 GO 富集分析，共得到 CC (Cellular Component)共 101 个、MF (Molecular Function)共 178 个、BP (Biological Process)共 874 个，以 FDR 值进行筛选，分别对排名前 10 的 GO 注释条目进行可视化处理，结果如图 3。结果显示，生物过程包括 response to hydrogen

peroxide、circadian rhythm、adenylate cyclase-activating adrenergic receptor signaling pathway、negative regulation of apoptotic signaling pathway、positive regulation of endothelial cell proliferation 等；细胞组分主要有 RNA polymerase II transcription factor complex、receptor complex、glutamatergic synapse、nucleoplasm、chromatin 等；分子功能包括 peptidase activity、cytokine activity、binding, bridging、protein domain specific binding 等，这表明栀子发挥治疗作用可能主要是通过调节这些生物过程，作用机制涉及多个途径。

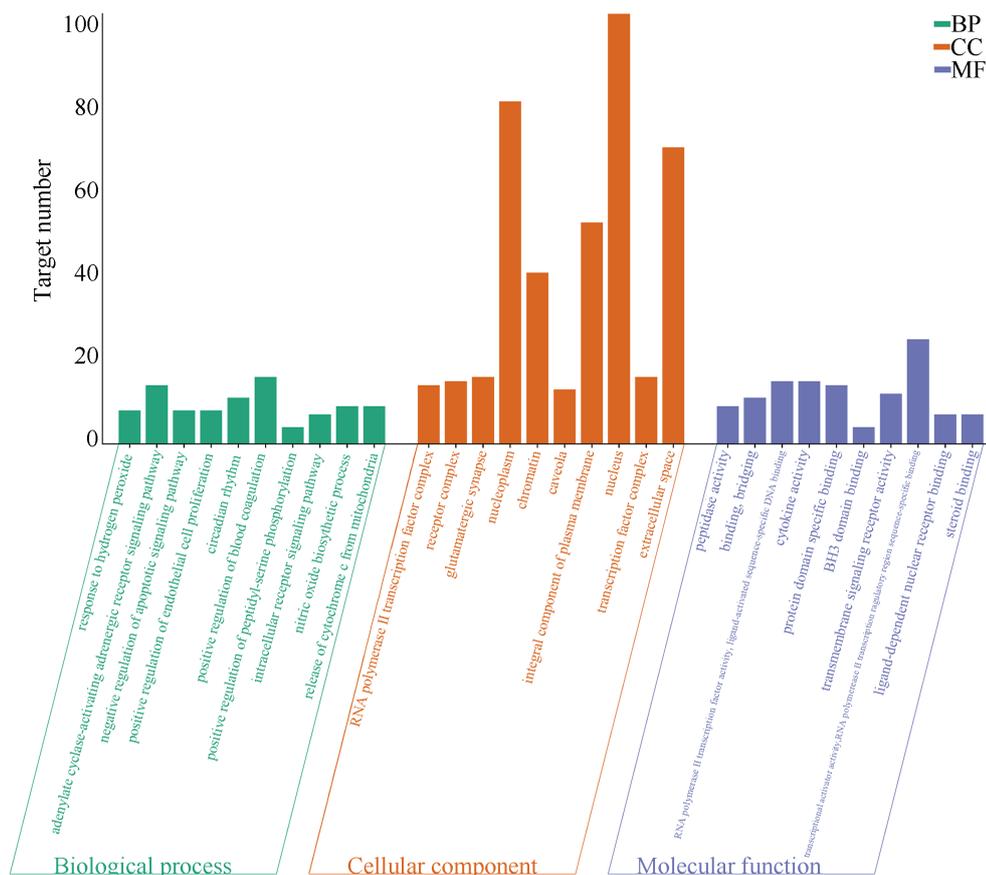


Figure 3. GO enrichment analysis diagram of action targets of *Gardenia jasminoides* Ellis  
图 3. 栀子作用靶点 GO 富集分析图

### 3.4. KEGG 通路分析结果

栀子的 248 个靶点经过 KEGG 通路富集分析，将物种定义为“人类”，共得到信号通路 188 条，以 FDR 值从大到小顺序排名后，通过筛选栀子 KEGG 富集结果显著性较强的前 10 条信号通路进行展示，结果如图 4。其中，排名较前的有 Chagas disease、Chagas disease、Growth hormone synthesis, secretion and action、cAMP signaling pathway、Salivary secretion 和 Pancreatic cancer、Diabetic cardiomyopathy、Natural killer cell mediated cytotoxicity、Hepatitis C、Prolactin signaling pathway 等。这表明栀子治疗疾病可能是通过调控这些通路。

### 3.5. 栀子治疗潜能预测

以 FDR 进行降序排序，选取 KEGG 前 10 条通路用 CTD 数据库进行疾病分析，得到出现频次前 6 的疾病，分别为癌瘤、前列腺肿瘤、腺癌、乳腺肿瘤、肝硬化、胃癌，见表 1。

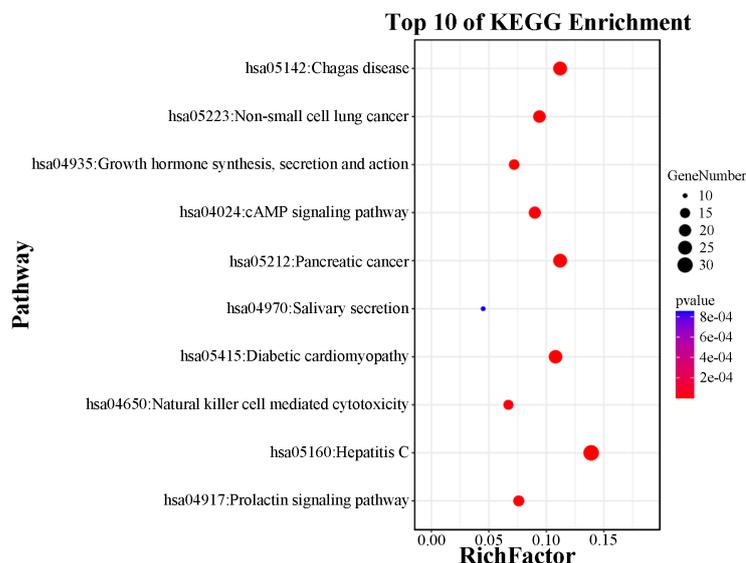


Figure 4. Bubble diagram of KEGG enrichment results

图 4. KEGG 富集结果气泡图

Table 1. Potential targets of *Gardenia jasminoides* Ellis in the treatment of diseases

表 1. 栀子治疗疾病的潜在靶点

疾病	频次	交集靶点
癌瘤	362	ADRA1A、RELA、TNF、CXCL8、ESR1、ESR2、STAT3、VEGFA、CCND1、BCL2L1、FOS、CDKN1A、JUN、TP53、NFKBIA、CSF2、FASLG、EGFR、AKT1、MAPK1、EGF、RB1、RAF1、STAT1、ERBB2、PPARA、RASSF1、E2F1、E2F2、RAC1、PPP3CA、SLC2A2
前列腺肿瘤	156	CXCL8、ESR1、ESR2、GSK3B、STAT3、VEGFA、CCND1、CDKN1A、CASP9、TP53、ICAM1、CCND2、FASLG、ADRB2、RXRA、EGFR、AKT1、EGF、RB1、RAF1、ERBB2、PPARA、PPP3CA
腺癌	130	RELA、TNF、CXCL8、ESR1、ESR2、STAT3、VEGFA、CCND1、TP53、EGFR、AKT1、EGF、ERBB2、RASSF1、PPP3CA
乳腺肿瘤	112	RELA、TNF、CXCL8、ESR1、ESR2、STAT3、CCND1、FOS、JUN、TP53、NFKBIA、CSF2、EGFR、AKT1、EGF、RB1、RAF1、ERBB2、IFNG、CLDN4、E2F1、SLC2A2
肝硬化	102	CHRM3、ADRA1A、ADRA1B、RELA、TNF、PRKCB、ITGB2、MAPK14、VEGFA、FOS、CDKN1A、NFKBIA、EGF、STAT1、IFNG
胃癌	88	RELA、TNF、CXCL8、PRKCB、STAT3、CCND1、BCL2L1、CDKN1A、JUN、TP53、MAPK8、ADRB2、EGFR、MAPK1、ERBB2、IRF1、ADRB1、BDNF

注：交集靶点是指栀子成分作用靶点与疾病靶点的共有靶点。

### 3.6. “成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络构建

用 Cytoscape 3.9.0 软件建立栀子“成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”交互网络，见图 5，清楚地展现栀子的活性成分、通路、靶点与不同疾病的作用关系，也揭示栀子的药效作用机制。



中医药的现代化发展, 中医药在恶性肿瘤治疗中应用越来越广泛。为了充分利用栀子, 我们既要有深度的研究去探索栀子的治疗机制, 又要结合网络药理学等现代科学技术推动中医药治疗恶性肿瘤的精准化, 才能进一步阐明中医药治疗疾病的分子相关机制, 使中医药在抗癌方面更充分地发挥作用。

肝硬化指由一种或多种病因长期、反复刺激肝脏而造成的肝弥漫性损伤, 属于中医学“臌胀”、“积证”的范畴, 隶属中医古代四大疑难症(风、癆、鼓、膈)之一[27], 主要是由邪毒侵袭、情志郁结、饮酒内伤等引起, 导致肝脾功能失调、气虚血滞、络脉不通[28]。栀子与各种药材配伍用于治疗肝硬化临床应用不计其数, 茵陈蒿汤及其类方是治疗肝硬化湿热内蕴的常用方剂[29]。有研究者选用茵陈蒿汤、栀子柏皮汤、茵陈五苓散、甘露消毒丹和茵陈四逆汤治疗肝硬化湿热内蕴证, 结果显示茵陈蒿汤疗效最佳, 而栀子柏皮汤、茵陈五苓散和甘露消毒丹也能改善个别指标[30]。其中, 栀子的活性成分栀子苷用于治疗肝硬化, 研究表明是因为京尼平能够抑制肝脏星状细胞的活性而达到对肝硬化疾病的治疗[31]。芦丁也可以延缓脂肪肝、肝纤维化及肝硬化的进程[32]。许壮强等研究发现, 槲皮素可能通过抑制TLR4/CXCL9/PREX-2通路减轻肝硬化大鼠炎症反应, 缓解肝硬化进程, 保护肝功能[33]。文献检索发现, 栀子治疗肝硬化的研究近年来较少, 但资源调查发现苗族[34]、侗族[35]在临床上使用栀子治疗肝硬化都得到了很好的效果, 且通过网络药理学也预测了栀子对治疗肝硬化有很好的潜能, 以期能为栀子治疗肝硬化的研究提供基础。

## 5. 结论

综上所述, 本文通过网络药理学分析, 初步对栀子的作用机制与治疗潜能进行了探索, 发现栀子对多种疾病具有一定的治疗意义。其中, 栀子可以通过cAMP信号传导途径、催乳素信号通路等信号通路对癌瘤、前列腺肿瘤、腺癌、乳腺肿瘤、肝硬化、胃癌等疾病发挥治疗潜能。且通过网络药理学的预测结果与栀子的现有药效研究的吻合度较高, 对栀子的现有研究与临床应用进行了佐证, 为后续开发栀子治疗前列腺癌、肝硬化等疾病提供了研究基础。

## 基金项目

贵州省科技基金项目(黔科合基础[2020] 1Y391); 贵州省科技创新人才团队(黔科合平台人才[2020] 5010); 贵州省发改委工程研究中心建设项目(黔发改高技[2020] 896号); 贵州省科技支撑计划项目(黔科合支撑[2021]一般 131)。

## 参考文献

- [1] 周新新, 崔悦, 朱鹤云, 等. 栀子的化学成分、药理作用及提取工艺的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(5): 374-376. <https://doi.org/10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2021.05.021>
- [2] 薛士梅. 中药栀子有效成分及药理作用研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2022, 37(5): 59-61.
- [3] Chen, L., Li, M., Yang, Z., et al. (2020) *Gardenia jasminoides* Ellis: Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacological and Industrial Applications of an Important Traditional Chinese Medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 257, Article ID: 112829. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112829>
- [4] 段贤春, 黄石, 彭代银, 等. 网络药理学在中药复方研究中的应用[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 303-308.
- [5] 张锐, 张季林, 李冰涛, 等. 基于网络药理学研究栀子入血成分抗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2601-2610.
- [6] 付庆, 单淇, 周钰通, 等. 栀子中环烯醚萜类成分抗阿尔茨海默病的作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2022, 33(1): 123-128.
- [7] 严家慧, 申雪, 彭昶, 等. 基于网络药理学和分子对接研究青果-槐花药对抗幽门螺杆菌感染的活性成分和作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 429-436. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.001>
- [8] 陈浩, 高璇, 赵威, 等. 基于网络药理学的栀子抗胆汁淤积的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13):

- 2709-2718.
- [9] 袁付丽. 基于代谢组学和网络药理学的栀子抗焦虑作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [10] 陈小露, 张耀东, 王立军, 等. 网络药理学在中药治疗糖尿病领域的研究进展[J]. 中药材, 2021, 44(9): 2245-2250.
- [11] 夏青青, 祁佳, 张宇锋, 江卫龙. 网络药理学方法确定黄芪对咳嗽变异性哮喘的药理机制及临床疗效验证[J]. 贵州医药, 2022, 46(7): 1011-1013+1016.
- [12] Yu, Y., Feng, X.-L., Gao, H., *et al.* (2012) Chemical Constituents from the Fruits of *Gardenia jasminoides* Ellis. *Fitoterapia*, **83**, 563-567. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.12.027>
- [13] 郑礼胜, 倪娜, 刘向前. 二次通用旋转试验设计优化栀子苷的酶解工艺[J]. 中草药, 2012, 43(7): 1340-1343.
- [14] 陈玲. 老年恶性肿瘤患者医疗决策的决策困境及应对策略——社会工作视角下的观察与思考[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆工商大学, 2022.
- [15] 陈秀芳. 细胞可塑性机制对肿瘤细胞群体动力学影响的初探[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中师范大学, 2014.
- [16] 温祖煌. pH 响应二氧化硅纳米药物递送系统的构建及抗肿瘤活性研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [17] 胡清宇. 栀子的化学成分与药理作用[J]. 化工管理, 2021(29): 94-95.
- [18] 李兆星, 申洁, 毕武, 等. 中国栀子属植物资源及利用研究进展[J]. 中药材, 2017, 40(2): 498-503.
- [19] 王跃, 李瑾, 张宜凡. 黄芩清肺汤研究进展[J]. 世界中医药, 2013, 8(6): 703-705.
- [20] 牟睿宇, 李小江, 陈天琪, 等. 基于网络药理学探讨王不留行治疗前列腺肿瘤的机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(5): 785-792+798.
- [21] 徐昊, 吴峥昊, 许雅君. 孕期和哺乳期槲皮素干预对肥胖母鼠后代的体重及胰岛素样生长因子-1mRNA 表达的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(3): 347-354.
- [22] 毛雅君, 邵香敏, 李阳杰, 等. 槲皮素衍生物的合成研究进展[J]. 有机化学, 2022, 42(11): 3588-3605.
- [23] 金岩. 槲皮素逆转 HepG2 细胞对顺铂耐药性机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- [24] 罗玲, 吴凯南. 槲皮素对乳腺癌细胞 MDA-MB-435S 抑制作用及其机制[J]. 重庆医学, 2005, 34(12): 1774-1776.
- [25] 梁媛. 胃宁颗粒诱导胃癌细胞自噬的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [26] 张奇昌. 西红花酸对胃癌细胞 SGC7901 药效及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [27] 吕艳杭, 吴姗姗, 王振常, 等. 柔肝化纤颗粒联合骨髓间充质干细胞移植术治疗肝硬化失代偿期的临床疗效及其对血清炎症因子水平和免疫功能及氧化应激反应的影响[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 355-362.
- [28] 胡萌, 张均倡, 田广俊. 张均倡教授辨治积聚厥阴失眠经验探析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(5): 447-448.
- [29] 孟博博, 芮冉, 董夏, 等. 中医药防治肝癌癌前病变恶性转化研究进展[J]. 河北中医, 2018, 40(11): 1752-1756.
- [30] 李金霞, 周小青, 赖丽娜, 郑彩杏. “同证异治”内涵析辨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(12): 1868-1870+1974.
- [31] 汪宜宇. 京尼平交联丝素蛋白材料的研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2010.
- [32] 孟徐兵, 梁伟时, 薛宁, 等. 芦丁延缓糖尿病并发症进程的研究现状[J]. 中国高新科技, 2019(2): 42-44.
- [33] 许壮强, 张文良, 吴文豪, 等. 槲皮素对肝硬化大鼠 TLR4/CXCL9/PREX-2 通路及肝功能的影响[J]. 中药材, 2021, 44(8): 1966-1970.
- [34] 胡成刚, 许雷. 都匀坝固乡苗药种类分布的资源调查[J]. 中国民族医药杂志, 2008, 14(5): 48-49. <https://doi.org/10.16041/j.cnki.cn15-1175.2008.05.030>
- [35] 李红, 蒋孟良, 张伟娜, 等. 采收对栀子根中齐墩果酸醋酸酯含量的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(19): 1585-1586. <https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhospj.2012.19.007>