

基于网络药理学和分子对接技术探讨四逆四苓汤“异病同治”PID、EP及子宫颈HPV感染的作用机制

彭玲芝^{1*}, 李明玥², 孙晓琦¹, 彭卫东³

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²昆明市妇幼保健院中医科, 云南 昆明

³成都中医药大学附属医院妇科, 四川 成都

收稿日期: 2025年4月27日; 录用日期: 2025年6月3日; 发布日期: 2025年6月18日

摘要

目的: 基于网络药理学和分子对接技术, 探讨四逆四苓汤治疗女性盆腔炎性疾病(PID)、子宫内膜息肉(EP)及子宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染的“异病同治”潜在药理学作用机制。方法: 使用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)结合文献获取四逆四苓汤的化学成分及其作用靶点, 通过人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM)、GeneCards、DisGeNET数据库挖掘PID、EP及子宫颈HPV感染的疾病靶点, 取交集后得到共有靶点。利用Cytoscape 3.9.1软件并构建“中药有效成分-靶点-疾病”多重网络。采用微生信平台进行基因本体论功能富集(GO)与基因百科全书(KEGG)富集分析。最后使用AutoDock软件、PyMOL软件对关键交集靶点与主要活性成分进行分子对接和可视化展示。结果: 从四逆四苓汤中共筛选出170个活性成分, 槲皮素、山奈酚、异鼠李素等为其核心成分。确定127个疾病共同靶点, 其中degree值排名前10的靶点包括环氧化酶-2 (PTGS2)、雌激素受体1 (ESR1)、雌激素受体2 (ESR2)、环氧化酶-1 (PTGS1)等。GO分析结果表明: 四逆四苓汤治疗三者疾病主要涉及基因表达的正调控等生物过程。KEGG分析表明: 四逆四苓汤通过调节白介素-17 (IL-17)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路等发挥对以上三种疾病的“异病同治”作用。分子对接结果显示: PTGS2与 β -谷甾醇的结合活性最强, 为-49.45 kJ/mol。结论: 四逆四苓汤可以通过调控炎症反应、性激素和免疫功能发挥对PID、EP及子宫颈HPV感染的“异病同治”作用。

关键词

四逆四苓汤, 女性盆腔炎性疾病, 子宫内膜息肉, 子宫颈人乳头瘤病毒感染, 异病同治, 网络药理学, 分子对接

*第一作者。

Exploring the Mechanism of “Treating Different Diseases with the Same Treatment Principle” of Sini and Siling Decoction in PID, EP, and Cervical HPV Infection Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Techniques

Lingzhi Peng^{1*}, Mingyue Li², Xiaoqi Sun¹, Weidong Peng³

¹Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Traditional Chinese Medicine, Kunming Maternal and Child Health Hospital, Kunming Yunnan

³Gynecology Department, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Apr. 27th, 2025; accepted: Jun. 3rd, 2025; published: Jun. 18th, 2025

Abstract

Objective: Based on network pharmacology and molecular docking technology, to explore the potential pharmacological mechanism of “treating different diseases with the same treatment principle” of Sini and Siling Decoction in treating pelvic inflammatory disease (PID), endometrial polyp (EP), and cervical human papilloma virus (HPV) infection in women. **Methods:** The chemical components and target proteins of Sini and Siling Decoction were obtained through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database and literature review. Disease targets for PID, EP, and cervical HPV infection were collected from OMIM, GeneCards, and DisGeNET databases. Common targets were identified through intersection analysis. Cytoscape 3.9.1 software was used to build a “herb-active component-target-disease” network. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses were performed using the Microbioinformatics platform. Molecular docking and visualization of key targets with main active components were conducted using AutoDock and PyMOL software. **Results:** 170 active components were identified from Sini and Siling Decoction, with quercetin, kaempferol, and isorhamnetin as core components. 127 common disease targets were identified, including prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), estrogen receptor 1 (ESR1), estrogen receptor 2 (ESR2), and prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (PTGS1) as top 10 targets by degree value. GO analysis showed the treatment mainly involved biological processes like positive regulation of gene expression. KEGG analysis revealed its effects through regulating interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor (TNF) signaling pathways. Molecular docking showed the strongest binding activity between PTGS2 and β -sitosterol (−49.45 kJ/mol). **Conclusion:** Sini and Siling Decoction may achieve “treating different diseases with the same treatment principle” for PID, EP, and cervical HPV infection by regulating inflammatory responses, sex hormones, and immune functions.

Keywords

Sini and Siling Decoction, Pelvic Inflammatory Disease, Endometrial Polyp, Cervical Human Papilloma Virus Infection, Treating Different Diseases with the Same Treatment Principle,

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. 前言

女性盆腔炎症性疾病(pelvic inflammatory disease, PID)、子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)及子宫颈人乳头瘤病毒感染是妇科常见病及多发病。PID 是指女性上生殖道的感染性疾病[1]。若未接受及时、规范诊疗,则易致盆腔炎症性疾病后遗症的发生。目前主要以抗菌治疗为主,但面临全球范围内抗生素耐药、超级细菌感染等问题[2]。EP 是指局部子宫内膜腺体、间质过度生长的良性增生性病变[3]。其发病机制尚不明确,可能与子宫内膜局部的激素受体失衡、炎症刺激、遗传等因素有关[3]。手术治疗是其主要的治疗方法[3]。但面临术后复发率高、粘连等问题[4]。人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是一种小型环状双链 DNA 病毒,分为高危和低危两种类型[5],高危型 HPV 的持续感染是宫颈癌发生的主要危险因素。目前临床上尚无治疗 HPV 感染的特效药,如何清除 HPV 感染已经成为妇科临床和基础领域的研究热点。

“异病同治”是中医学辨证论治的特点之一,是指当两种或两种以上的疾病在发展的不同阶段,出现相同的核心发病机制时,可采取相似或完全相同的治疗方法。中药通过调节核心靶点,对具有相同核心发病机制的多种疾病发挥治疗作用[6]。基于基因、蛋白质和代谢物的角度也证实了这一点。

湿邪与妇科疾病发生发展关系密切[7]。湿为阴邪,易伤阳气,阻滞气机,血行不畅而生瘀,湿邪致瘀,郁久化热,导致湿浊瘀血邪热胶结;且湿邪重浊黏腻,易袭阴位,易停聚于下焦盆腔,从而导致各种妇科疾病。加之“女子以肝为先天”,易受情志影响。且现代女性工作、学习压力大,致肝气郁结,气滞不行,阻碍津液正常代谢,致使湿浊盘踞。肝郁气滞不行,湿浊蕴结是 PID、EP 及子宫颈 HPV 感染主要病机[8]-[11]。肝郁气滞(及其兼夹)证、湿浊(及其兼夹)证是三者主要的中医证型[8]-[11]。四逆四苓汤是导师彭卫东教授根据《伤寒杂病论》及《丹溪心法》中的四逆散、四苓散化裁而成,全方具有疏畅气机,化湿利水之功,主要运用于气机不畅、下焦湿浊阻滞的病证,经过初步临床观察,对于下焦湿浊阻滞所致的 PID、EP、子宫颈 HPV 感染具有良好疗效。现代药理学研究表明,四逆散具有抗炎镇痛、调节激素水平及脂肪代谢等作用[12] [13]。四苓散具有抗炎、抗纤维化、抑制肿瘤、免疫调节等功效[14] [15]。两方均能够对炎症、多系统的恶性肿瘤等疾病发挥作用[12]-[15]。回顾文献发现,目前尚缺乏四逆四苓汤治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染的研究报告,其具体机制尚不明确。故本研究将基于网络药理学和分子对接技术,初步探讨四逆四苓汤“异病同治”PID、EP、子宫颈 HPV 感染的生物学机制,为后续临床、基础实验研究提供理论依据。

2. 数据和方法

2.1. 检索和筛选四逆四苓汤活性成分

运用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) (<https://tcmbspw.com/tcmbsp.php>)检索四逆四苓汤中的 8 味药物,筛选出该方候选活性化合物。

2.2. 预测潜在的作用靶点

基于 2.1. 获得各中药单体活性化合物靶点, 将靶点名称通过 UniProt 蛋白数据库进行基因标准化, 设置已被验证的人类基因为条件。

2.3. 获取四逆四苓汤治疗 PID、EP 及子宫颈 HPV 感染的靶点

在人类孟德尔遗传综合数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM) (<https://www.omim.org/>)、Gene Cards (<https://www.genecards.org/>)及 DisGeNET 数据库(<https://disgenet.com/>)分别以“pelvic inflammatory disease”, “endometrial polyp”, “Cervical Human Papilloma virus Infection”, “Cervical Human Papilloma Virus Infection”作为关键词, 检索与筛选疾病的靶标, 获取 PID、EP 及子宫颈 HPV 感染的对应靶点。

2.4. 共有机制网络构建与分析

将“2.2.”与“2.3.”中获得的药物有效化合物作用靶点与疾病靶点取交集, 获得共同靶点, 并绘制韦恩图。又将共同靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建四逆四苓汤异病同治 PID、EP 及子宫颈 HPV 感染的网络以备分析。

2.5. GO 分析与 KEGG 通路分析

通过微生物信网站(<https://www.bioinformatics.com.cn/>), 分别对“2.2.”和“2.3.”项中获得的 4 种共同靶点进行基因本体论功能富集(Gene Ontology, GO)、基因百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析($P \leq 0.05$)。并运用该网站绘制柱状图和气泡图, 将 GO 和 KEGG 分析结果进行可视化。

2.6. 分子对接验证

将关键有效成分和“异病同治”靶点中 degree 值排名前 10 的靶点进行分子对接验证。从 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中获取排名前 10 的关键靶点的 3D 晶体结构, 利用 Pymol 2.6 软件和 AutoDock 1.5.7 软件进行处理。从 PubChem 平台获取关键化合物的二级结构, 利用 Chem3D 软件、AutoDock 软件进行处理。再利用 AutoDock 软件对分子进行半柔性对接并计算结合能, 最后利用 Pymol 2.6 软件对结果进行可视化处理。

3. 结果

3.1. 筛选四逆四苓汤活性化合物靶点

在 TCMSP 数据库中, 分别检索四逆四苓汤中 8 种中药($OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$), 并检索相关文献补充后, 各药物的有效成分数量分别为: 柴胡 17 个, 白芍 13 个, 枳壳 5 个, 甘草 92 个, 白术 7 个, 茯苓 15 个, 猪苓 11 个, 泽泻 10 个。利用软件对上述的活性成分进行筛选, 排除重复靶点, 最终获得 242 个药物预测靶点。

3.2. 获取四逆四苓汤治疗 PID、EP 及子宫颈 HPV 感染的共有靶点

合并上述疾病数据库靶基因, 剔除重复靶标, 最终获取 PID 靶点共 5062 个; EP 靶点共 1890 个; 子宫颈 HPV 感染靶点 3501 个。通过 Venny2.1.0 绘制中药成分与三个疾病靶点的韦恩图(图 1), 得到四逆四苓汤分别与 PID、EP、子宫颈 HPV 感染有 192 个、151 个、157 个靶点重叠, 4 者共有基因 127 个, 按 degree 值从大到小排列(表 1 中列出前 20 项)。

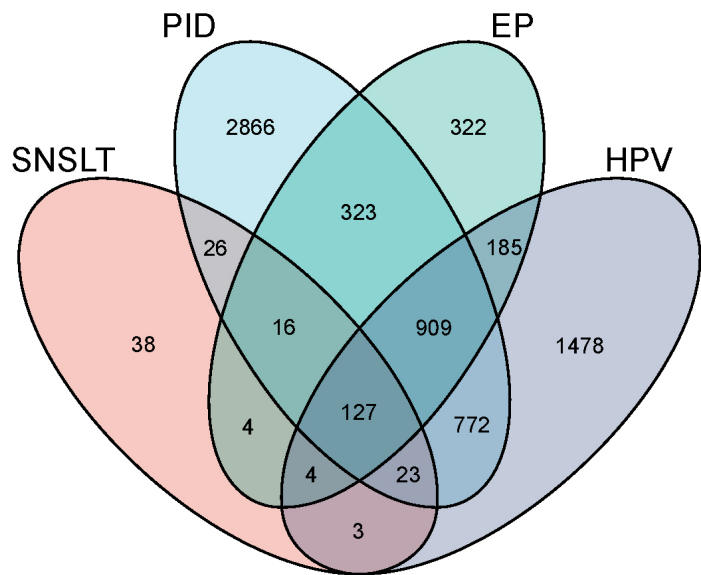


Figure 1. Venn diagram of target points for Sini and Siling Decoction in treating PID, EP, and cervical HPV infection
图 1. 四逆四苓汤治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染的靶点数韦恩图

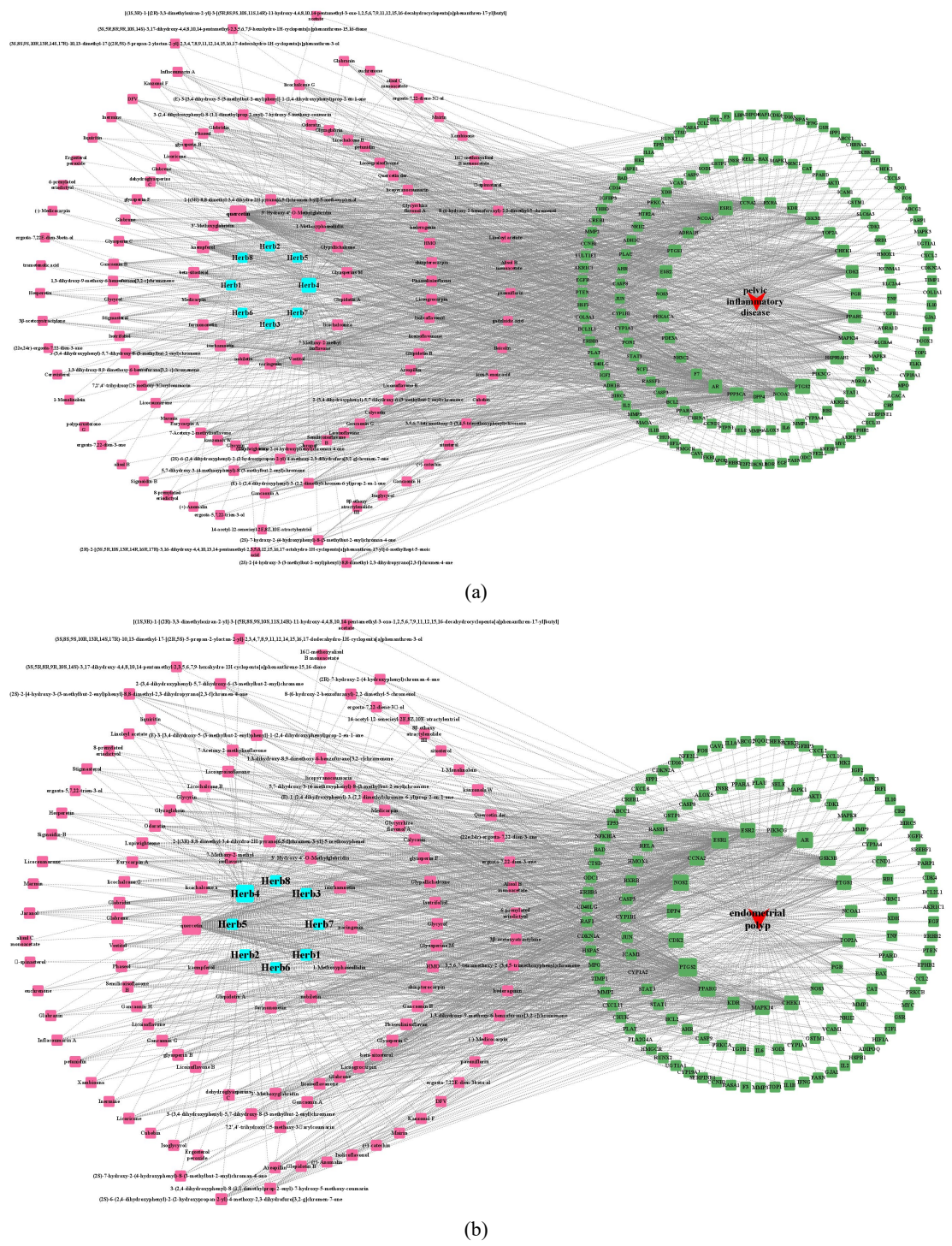
Table 1. Diagram of target points for Sini and Siling Decoction in treating PID, EP, cervical HPV infection, and “treating different diseases with the same treatment principle” (top 20)
表 1. 四逆四苓汤治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染及“异病同治”三者疾病的靶点图(排名前 20)

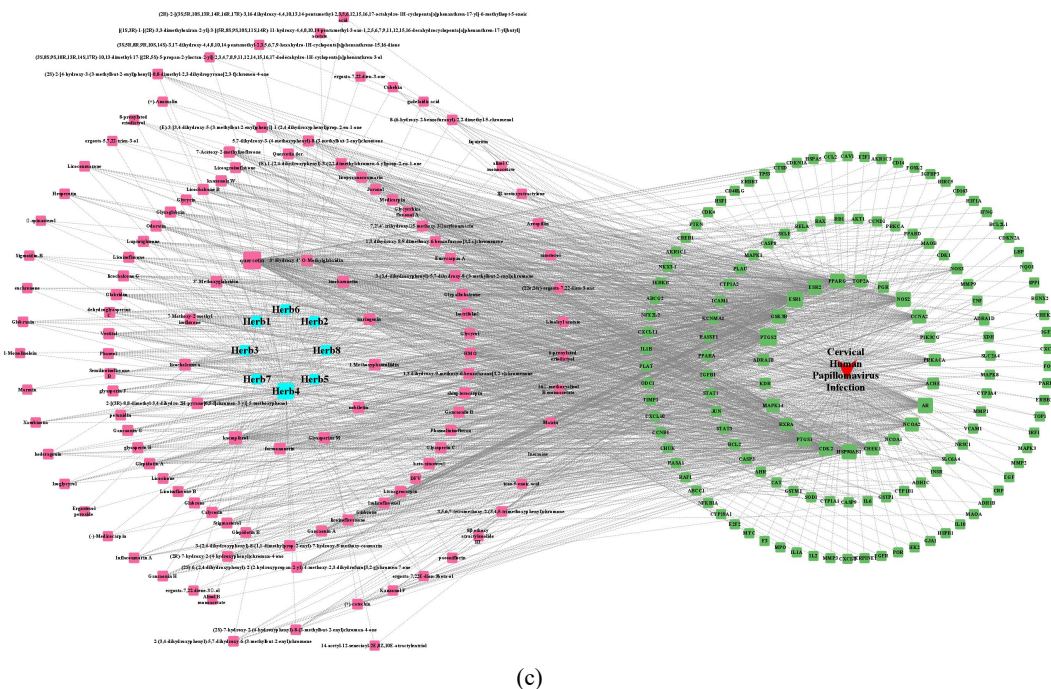
疾病	共同靶点
PID	PTGS2、ESR1、AR、PPP3CA、HSP90AB1、PPARG、NCOA2、ESR2、GSK3B、CDK2、PTGS1、CCNA2、CHEK1、MAPK14、DPP4、RXRA、TOP2A、PRKACA、ADRA1B、F7
EP	PTGS2、ESR1、AR、NOS2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、ESR2、CDK2、NCOA2、CCNA2、PTGS1、MAPK14、CHEK1、TOP2A、RXRA、PRKACA、ACHE、ADRA1B、NCOA1
HPV	PTGS2、ESR1、AR、NOS2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、ESR2、CDK2、NCOA2、CCNA2、PTGS1、MAPK14、CHEK1、TOP2A、RXRA、PRKACA、ACHE、ADRA1B、NCOA1
“异病同治”	PTGS2、ESR1、AR、NOS2、PPARG、GSK3B、ESR2、CDK2、CCNA2、PTGS1、MAPK14、CHEK1、TOP2A、NCOA1、KDR、PIK3CG、PGR、NOS3、BCL2、MAPK1

3.3. 四逆四苓汤“异病同治”共有靶点的多层次网络构建

将中药活性单成分、靶标及疾病的关联靶点导入 Cytoscape 3.9.1，分别绘制四逆四苓汤治疗 PID、EP 和子宫颈 HPV 感染的“中药有效成分-靶点-疾病”网络(图 2)，再绘制四逆四苓汤“异病同治”3 种疾病的“中药有效成分-靶点-疾病”网络(图 3)，图中点越大代表其度值越大。并且利用 Analyze Network 插件，根据参数度、接近性、中介中心性分别大于其中位数，分别筛选四逆四苓汤治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染的核心成分。从图中可以看出，四逆四苓汤通过槲皮素、山奈酚等化学成分通过环氧化酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)等 192 个靶点起到治疗 PID 的作用。通过槲皮素、山奈酚等化合物和 PTGS2、ESR1 等 151 个靶点参与治疗 EP。通过槲皮素、山奈酚等化合物和 PTGS2、ESR1 等 157 个靶点参与治疗子宫颈 HPV 感染。在四逆四苓汤治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染的共有机制网络图中，可以得到四逆四苓汤治疗以上三种疾病的核心成分包

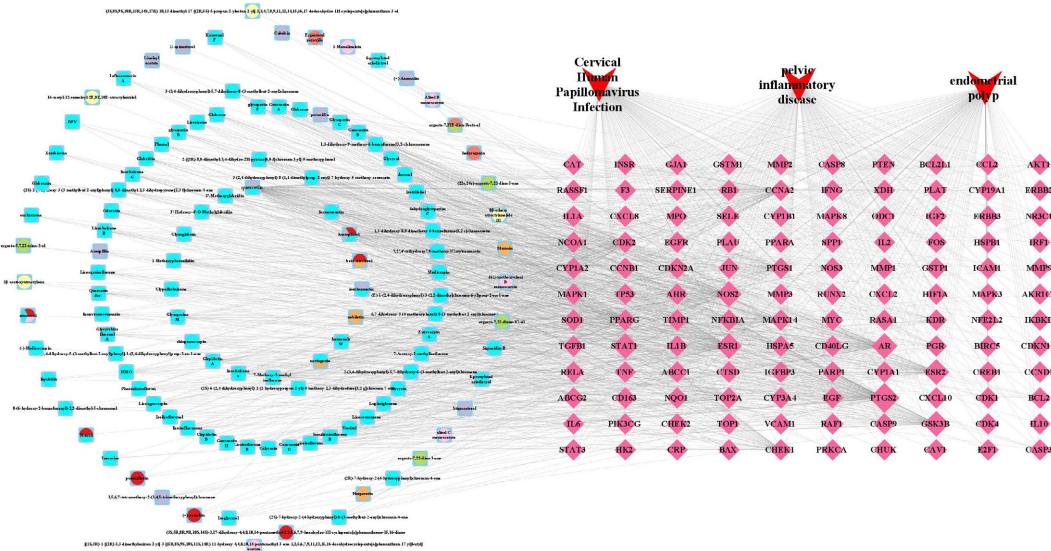
括槲皮素、山奈酚、柚皮素、异鼠李素、甘草查尔酮 A、川陈皮素、 β 谷甾醇，共有靶点 PTGS2、ESR1 等 127 个，共同参与治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染。比较这四个网络图，发现其涉及的核心成分和关键靶点高度重合。说明 PID、EP 和子宫颈 HPV 感染三种疾病之间可能存在相似的发病机制。推测这可能是四逆四苓汤“异病同治”这三种疾病的主要化学成分和关键靶标，干预这些靶标可能对疾病的发生发展起着重要作用。





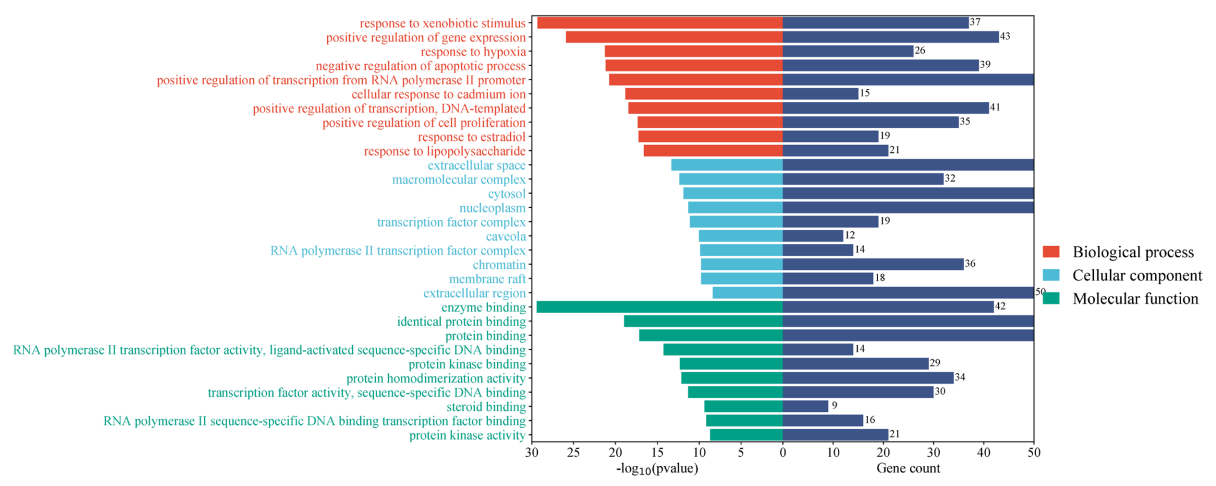
Herb1: 柴胡; Herb2: 白芍; Herb3: 枳壳; Herb4: 甘草; Herb5: 白术; Herb6: 茯苓; Herb7: 猪苓; Herb8: 泽泻。
图注: (a) 为四逆四苓治疗 PID 有效成分 - 靶点 - 疾病图, (b) 为四逆四苓治疗 EP 有效成分 - 靶点 - 疾病图; (c) 为四逆四苓治疗子宫颈 HPV 感染有效成分 - 靶点 - 疾病图。图中粉色正方形代表四逆四苓汤治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染的有效成分; 蓝色正方形代表中药单体; 绿色正方形代表四逆四苓汤治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染的靶点, 红色倒三角形代表疾病, 面积越大代表 degree 值越高。

Figure 2. Active ingredients-targets-diseases diagram of Sini and Siling Decoction in treating PID, EP, and cervical HPV infection
图 2. 四逆四苓治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染的有效成分 - 靶点 - 疾病图

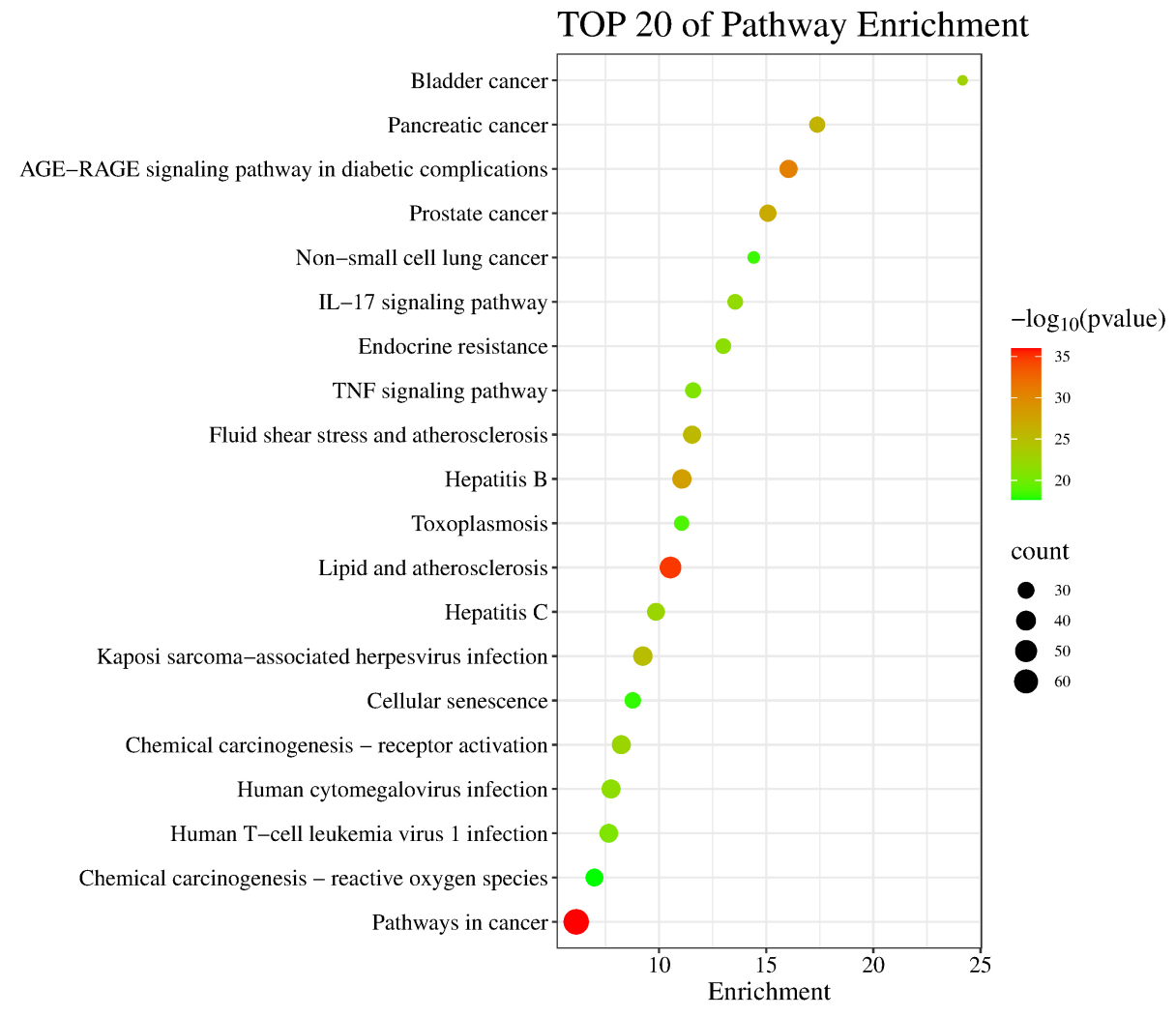


图注: 圆饼代表活性成分, 饼图的颜色表示该成分的来源中药, 饼图不同颜色代表不同药物共同拥有此活性成分; 倒三角形代表疾病; 菱形代表四逆四苓汤异病同治 PID、EP 及子宫颈 HPV 感染的共同靶点, 其中面积越大表明 degree 值越高。

Figure 3. “Active ingredients-targets-diseases” network of Sini and Siling Decoction in treating PID, EP, and cervical HPV infection
图 3. 四逆四苓汤治疗 PID、EP 及子宫颈 HPV 感染的“有效成分 - 靶点 - 疾病”网络

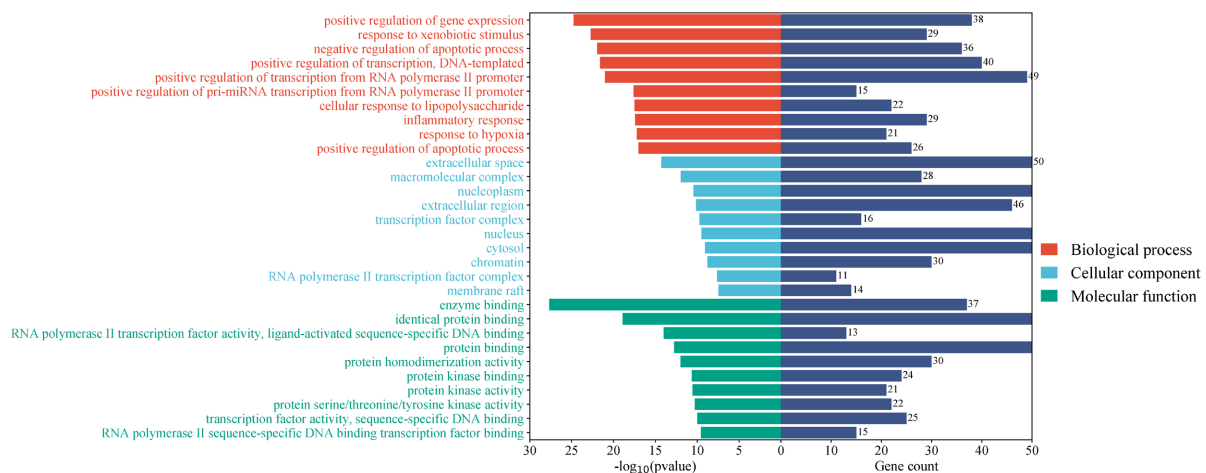


(a) GO 富集分析条形图

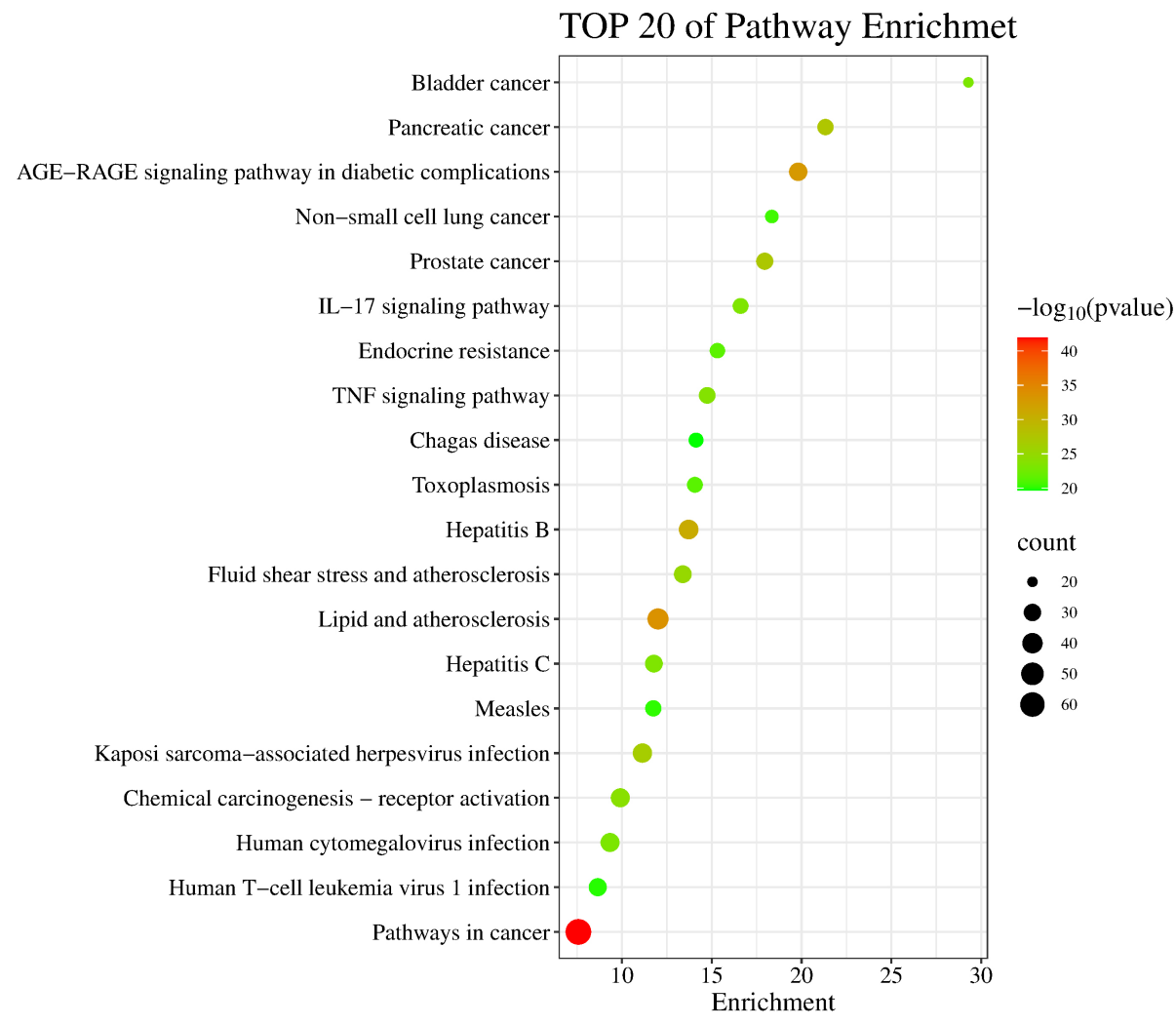


(b) KEGG 富集分析气泡图

Figure 4. GO and KEGG enrichment analysis of Sini and Siling Decoction in treating PID
图 4. 四逆四苓汤治疗 PID 的 GO 和 KEGG 富集分析

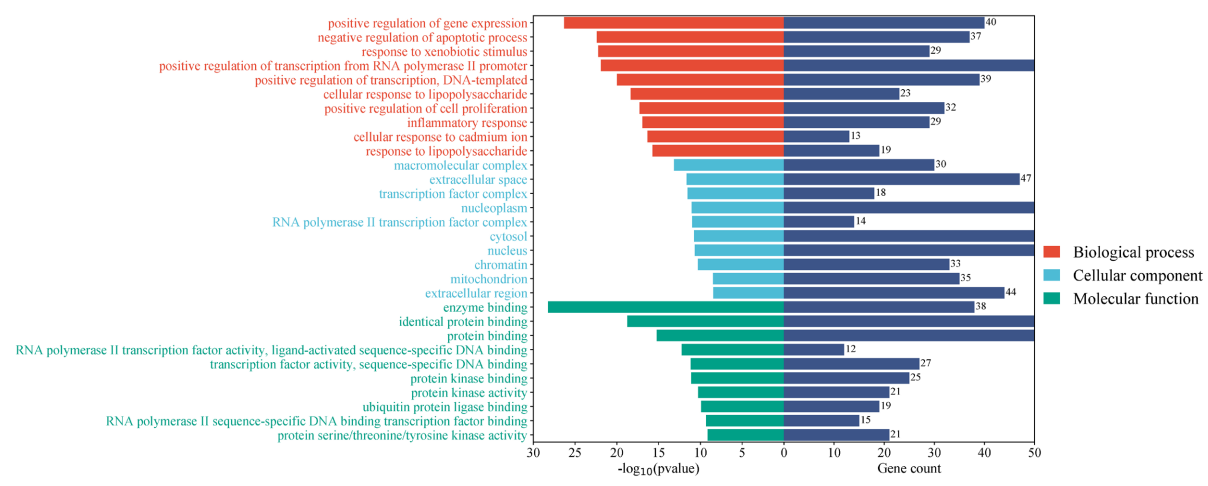


(a) GO 富集分析条形图

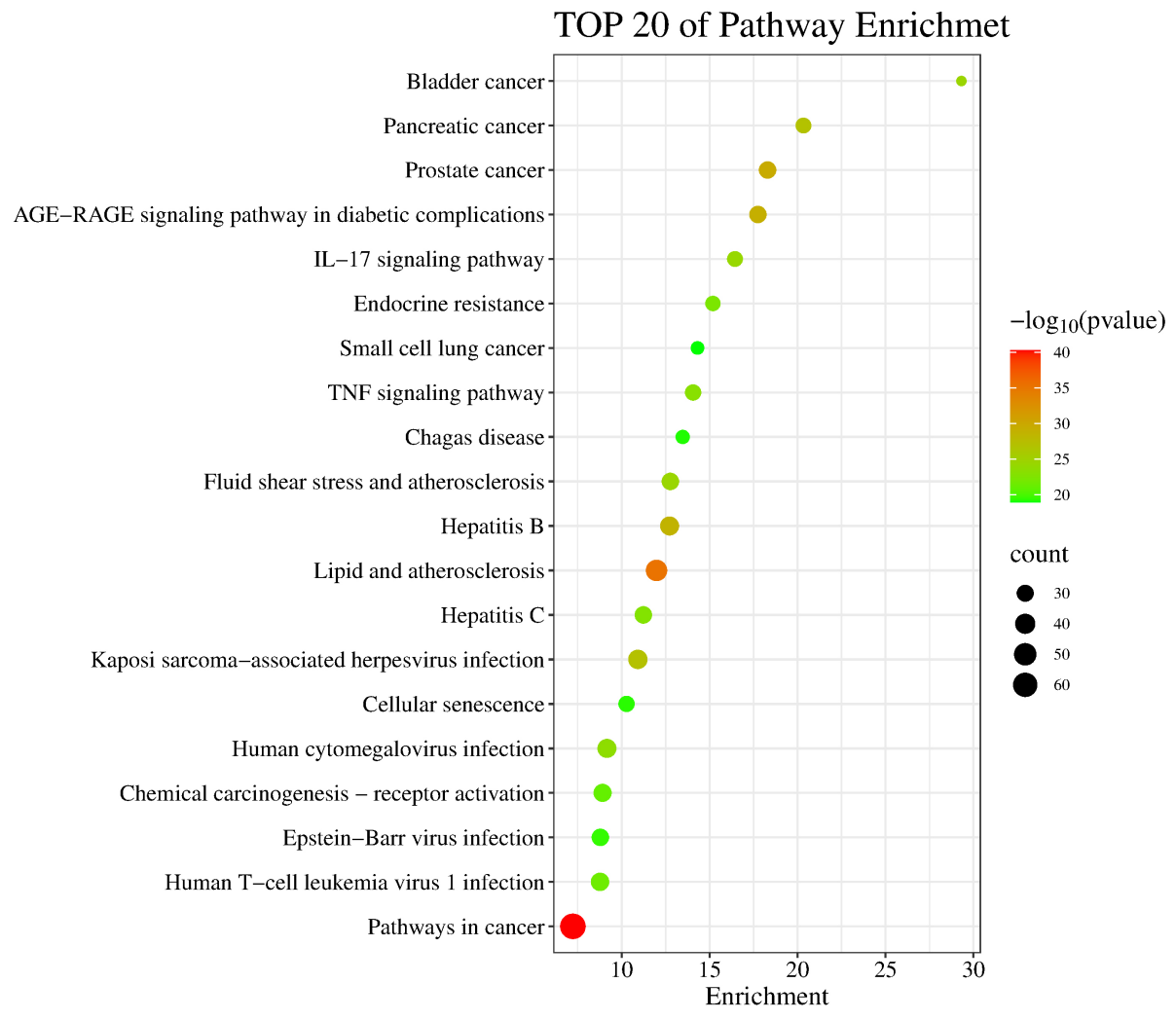


(b) KEGG 富集分析气泡图

Figure 5. GO and KEGG enrichment analysis of Sini and Siling Decoction in treating EP
图 5. 四逆四苓汤治疗 EP 的 GO 和 KEGG 富集分析

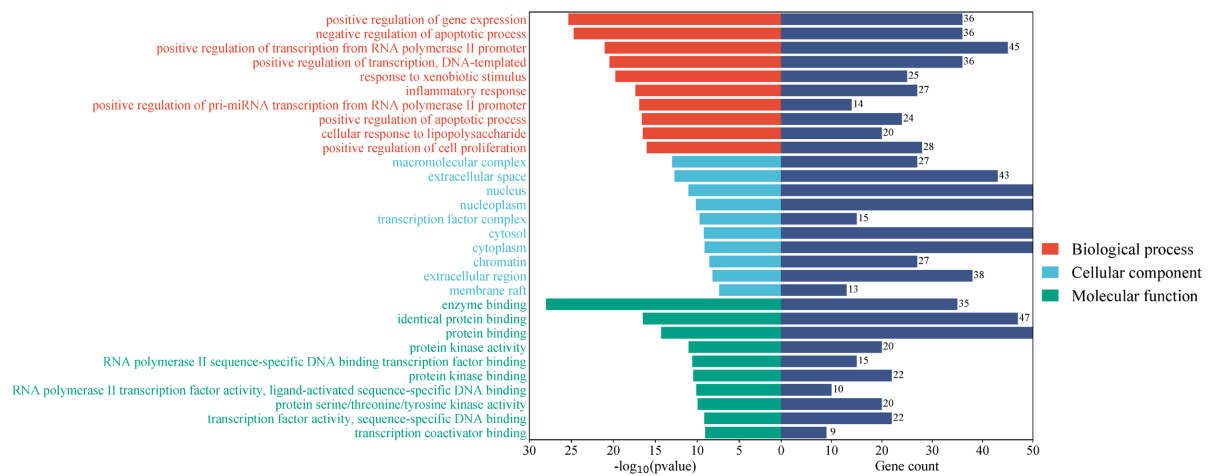


(a) GO 富集分析条形图

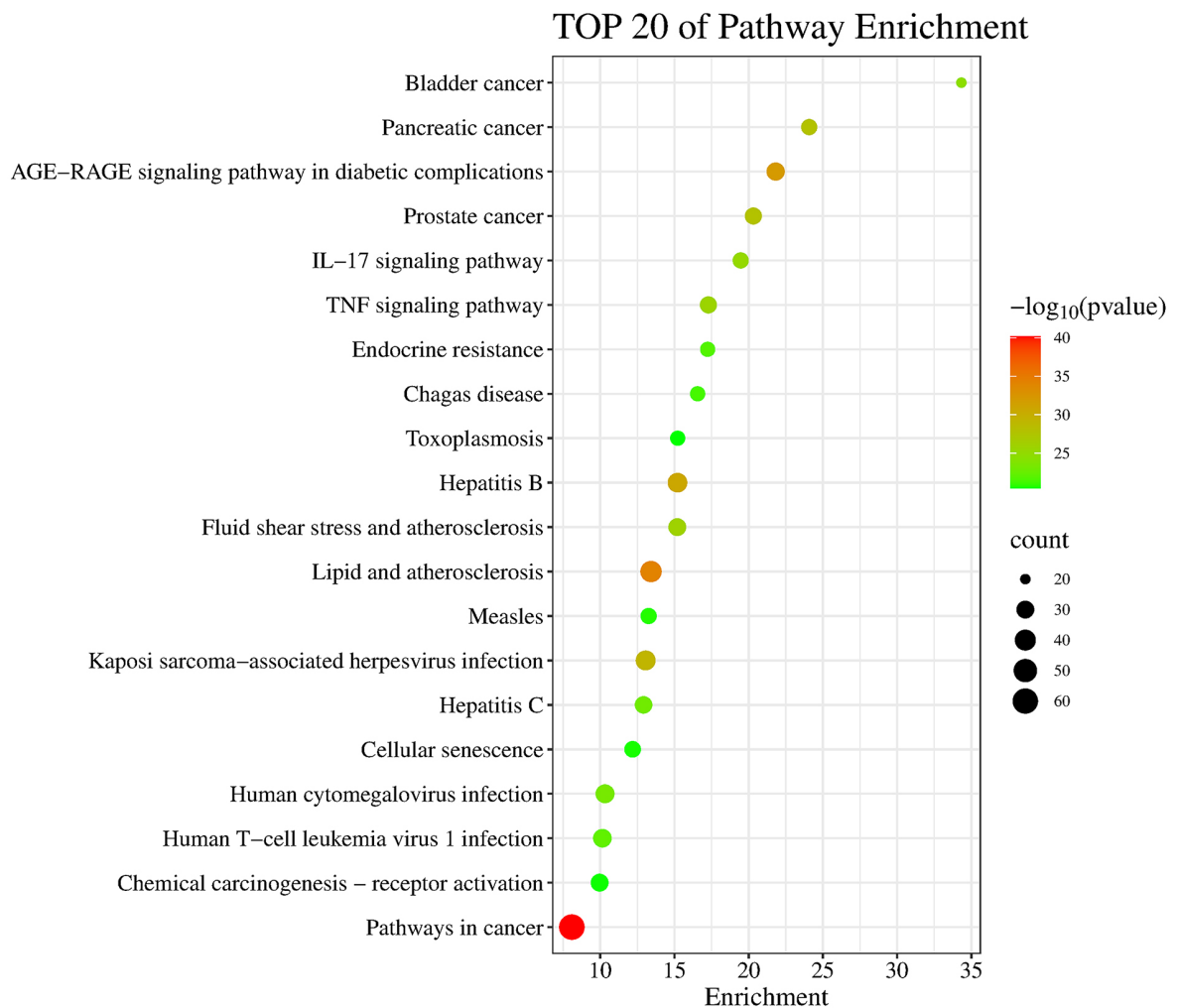


(b) KEGG 富集分析气泡图

Figure 6. GO and KEGG enrichment analysis of Sini and Siling Decoction in treating cervical HPV infection
图 6. 四逆四苓汤治疗子宫颈 HPV 感染的 GO 和 KEGG 富集分析



(a) GO 富集分析条形图



(b) KEGG 富集分析气泡图

Figure 7. GO and KEGG enrichment analysis of Sini and Siling Decoction for “treating different diseases with the same treatment principle” in PID, EP, and cervical HPV infection

图 7. 四逆四苓汤 “异病同治” PID、EP、子宫颈 HPV 感染的 GO 和 KEGG 富集分析

3.4. 共有靶点和通路富集分析

使用微生信网站对“3.2.”所获得的共同靶点进行 GO 和 KEGG 分析, 根据 P 值大小列举并分析。GO 分析取排名前 10 的条目做条形图, KEGG 分析取前 20 的条目做气泡图。GO 分析结果表明, 四逆四苓汤治疗 PID 靶点富集的生物过程(BP)主要涉及对外源性刺激反应等(图 4(a))。治疗 EP 靶点涉及基因表达的正调控等(图 5(a)); 治疗子宫颈 HPV 感染的靶点主要涉及基因表达的正调控等生物过程(图 6(a))。“异病同治”的共有靶点主要分布于胞外、胞核等处, 通过调控酶结合、相同蛋白结合、蛋白结合等功能, 共同影响基因表达的正调控、凋亡过程负调控、炎症反应等多重生物过程(图 7(a))。

在 KEGG 分析中, 四逆四苓汤治疗 PID、EP、子宫颈 HPV 感染的排名前 20 的生物信号通路高度重合, 且在“异病同治”的信号通路中排名前列, 均包括癌症通路、晚期糖基化终产物-晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路、白介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号通路等 16 条共同通路(图 5(b)、图 6(b)、图 7(b))。在单独疾病通路或共有机理通路中, 这些重合的通路排名均处于前列。由此可见四逆四苓汤治疗以上三种疾病涉及多条信号通路且存在高度相同的作用网络, 说明三者之间可能存在相似的作用网络, 使得四逆四苓汤有了“异病同治”基础, 通过多靶点、多通路、多环节参与治疗 PID、EP 和子宫颈 HPV 感染过程。

3.5. 分子对接结果

分子对接结果显示, 关键有效成分和“异病同治”靶点中 degree 值排名前 10 的靶点的结合能均小于 -20.92 kJ/mol, 说明蛋白可与活性成分自发结合且稳定性较好, 分值越低提示对接效果越佳。PTGS2 与各个活性成分的结合性能最佳。 β 谷甾醇与各个靶蛋白的结合活性优于其他主要活性成分。其中, β -谷甾醇与 PTGS2 蛋白的结合活性最强, 为 -49.45 kJ/mol。再将每个核心靶蛋白对应的结合能最低的对接组合进行可视化(图 8)。其中可见, LYS-468、ASN-43 端的残基通过 2 个氢键使 β -谷甾醇与 PTGS2 的复合物稳定。

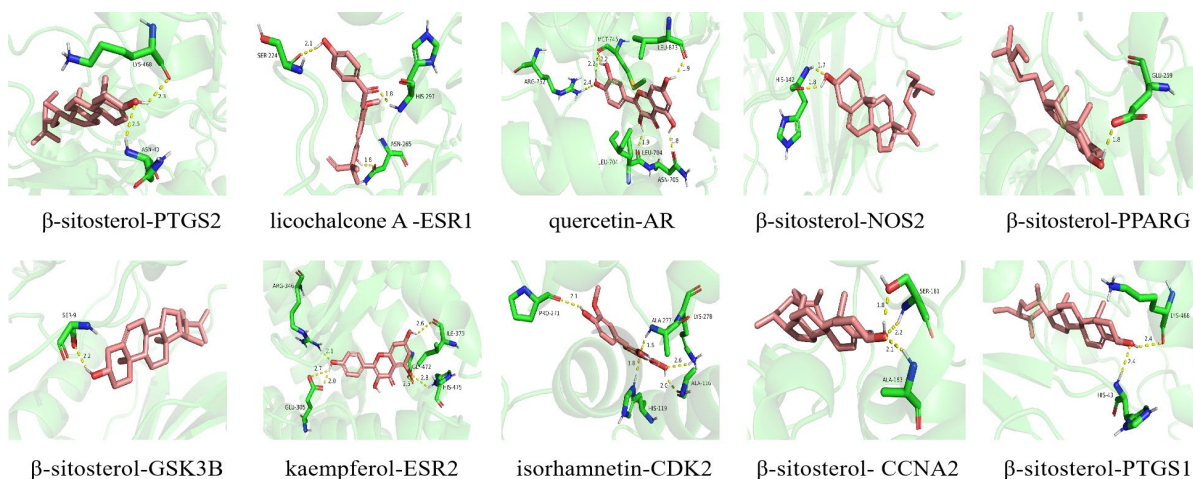


Figure 8. Molecular docking results of Sini and Siling Decoction

图 8. 分子对接结果

4. 讨论

PID、EP 及子宫颈 HPV 感染, 三者主要病机以湿浊为患, 阻滞气机为主。湿性重者, 其性趋下, 易袭阴位, 故三者病位均位于盆腔、胞宫; 湿浊易阻气机, 湿浊停聚, 酿生他邪, 久则凝聚成形, 故见带下

异常、附件包块、子宫内膜息肉甚至癌肿的形成。从病势而言,湿性黏滞,故三者均具有病程长,缠绵难愈,反复发作的特征。三者“证同”,具备异病同治的基本条件。此外,若上述疾病迁延不愈,浊邪蓄积,导致痰湿瘀胶着,日久戕害五脏六腑,阻碍气血运行从而形成癌毒。现代研究表明,盆腔组织、子宫内膜、宫颈组织长期处于炎症状态,罹患卵巢癌、子宫内膜癌及宫颈癌的几率更高[16]-[18]。“治未病”为中医的特色之一,唐代孙思邈提出“上医医未病之病,中医医欲病之病,下医医已病之病”。对于恶性肿瘤而言,“防重于治”,故在癌肿未发生之前,提前调畅气机,排湿利水,减少痰瘀等病理产物蓄积,从而预防癌肿的发生。四逆散方中柴胡轻清升散,枳实降逆下气,一升一降,使气机畅达不滞;芍药养肝血解木郁,与柴胡配伍,合肝体阴用阳之性;炙甘草守中缓急,与芍药共伍酸甘化阴,止挛急。四苓散方中猪苓、泽泻淡渗利湿;白术、茯苓健脾化湿。两方合用使得气机通畅,脾气得健,湿浊得除,引湿从小便而去,津气得布。

研究表明,四逆四苓汤主要通过改善PID、EP、宫颈HPV感染的疾病过程中的炎症反应,调节性激素过程来发挥异病同治作用。在调控炎症方面,本研究显示,在异病同治的关键靶点中,PTGS2(也称COX2)的degree值最高,贯穿三种疾病发展的始终。PTGS2是一种炎症介质,可催化花生四烯酸产生前列腺素(prostaglandin,PG),起促炎作用并破坏内部环境平衡[19]。过多的PG会导致血管扩张、通透性增加、黏膜充血和水肿。在大肠杆菌诱导的PID动物模型中,发现PTGS2在子宫肌层和腺体中的表达与器官炎症强度直接相关[20]。通过抑制PTGS2的活性,从而减少PG的合成[21],有助于通过抑制炎症来治疗PID。PTGS2在EP中过表达,可能与PTGS2在子宫内膜的激素转化失调,雌激素受体和PTGS2表达变异,启动和推进子宫内膜增生过程有关[22]。COX-PG通路的激活被认为是HPV诱导的炎症的主要原因[23]。HR-HPV产生的病毒癌蛋白通过上调PTGS2和PG的表达,诱导激活COX-PG通路,引起长期的慢性炎症和反复的组织损伤,导致p53等重要基因突变,最终发展为宫颈癌[23]。

在调控性激素方面,ESR1、雌激素受体2(estrogen receptor 1, ESR2)是继PTGS2之后的又一重要靶点。雌激素(主要是E2)是女性主要的类固醇激素。细胞对E2的反应是通过雌激素受体 α (estrogen receptors α , ER α)和 β (estrogen receptors β , ER β)介导的。ESR1编码ER α , ESR2基因编码ER β 。卵巢、子宫内膜、子宫颈都受到雌激素及其受体的影响。雌激素水平偏低是PID发病的主要因素之一。以子宫内膜炎为例,研究表明[24],与正常动物相比,子宫内膜炎模型动物的血清E2水平较低。且ER在子宫内膜炎组织中的表达异常,可能与ESR1、ESR2的表达下调有关[24]。EP与子宫内膜间质和血管特异性相关。ER α 诱导孕激素受体的表达间接发挥抗雌激素作用,而ER β 参与血管生成,可抑制ER α 的表达。在某种条件下,局部子宫内膜对雌激素敏感性增加,使得ER β 反应高于ER α ,ER α 间接抗雌激素作用减弱[25]。同时,较高水平的ER β 使得子宫内膜间质增生、血管生成,从而形成EP。子宫颈对雌激素高度敏感[26]。ER α 是子宫颈中主要ER,ER β 则在正常的宫颈中检测不到[26]。在HPV感染模型小鼠中,DNA结合结构域负责将ER α 直接结合到其靶基因上的雌激素反应元件,从而调节其转录,这是ER α 经典通路,亦是宫颈癌发生所必需的条件[27]。

在调节免疫功能方面,KEGG通路富集通路显示,IL-17信号通路、TNF信号通路为排名靠前的信号通路。IL-17主要是由CD4+T淋巴细胞分化的Th17细胞分泌。IL-17参与宿主防御、自身免疫性疾病和慢性炎症的过程,并发挥重要作用[28]。TNF主要由活化的巨噬细胞产生,通过与肿瘤坏死因子受体结合发挥促炎反应、抗感染特性、凋亡诱导以及促进细胞增殖和分化等多种生物学功能[29]。IL-17与TNF具有强协同作用,IL-17可以通过促炎反馈回路增强TNF- α 的作用,增强其自身表达。TNF- α 表达,协同增加其他几种促炎细胞因子、趋化因子和先天免疫因子的表达,产生炎症级联反应,引起破坏性炎症[30]。在淋病奈瑟菌所致的PID中,IL-17、TNF既能引起输卵管纤毛活性丧失、纤毛淤积、纤毛细胞死亡和上皮剥落失特征,且两者通过强协同作用放大炎症活性,导致输卵管炎性不孕和异位妊娠[31]。研究发现,

EP 患者外周单核细胞活化水平显著升高,上调 Th17 反应,刺激 IL-17 分泌。同时,活化的单核细胞还大量分泌 TNF、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白介素 6 (interleukin-6, IL-6)等促炎因子[31]。表明 EP 的发生可能与 Th17 反应上调呈有关。IL-17 介导的过度炎症状况增强了 HPV 感染的疾病严重程度。随着子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的不同阶段,宫颈组织匀浆中血 Th17 细胞数量和 IL-17 水平增加。即 Th17 数量和 IL-17 水平升高的趋势为 CIN III > CIN II > CIN I [32]。以上三种疾病都与细胞介导的免疫反应有关,导致 IL-17 引发炎症级联反应,在相应部位引起组织损伤和慢性炎症。而四逆四苓汤可以通过 IL-17 信号通路、TNF 信号通路调控细胞免疫,减轻炎症损伤作用。

5. 结论与不足

综上所述,本研究从网络药理学角度对四逆四苓汤“异病同治”PID、EP 及子宫颈 HPV 感染的共同作用机制探讨,表明该方可能是通过槲皮素、山奈酚、柚皮素、异鼠李素、甘草查尔酮 A、川陈皮素、 β -谷甾醇等主要活性成分通过 PTGS2、PTGS1、ESR1、ESR2 等细胞因子及 IL-17、TNF 等信号通路改善疾病过程中的炎症反应、调控激素水平及免疫功能挥对 PID、EP 及子宫颈 HPV 感染的“异病同治”作用。但本研究仍存在不足之处:本研究尚停留于生物信息学层面初步探讨预测药物的作用机制,尚需后续基础实验的佐证;目前,尚无直接对四逆四苓汤的合方理论与基础研究。因此未来研究可基于此深入探索,以期为此类疾病提供切实可行的治疗方案。

致 谢

感谢导师彭卫东教授提供理论技术指导。

参考文献

- [1] Brunham, R.C., Gottlieb, S.L. and Paavonen, J. (2015) Pelvic Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2039-2048. <https://doi.org/10.1056/nejmra1411426>
- [2] Savaris, R.F., Fuhrich, D.G., Maissiat, J., Duarte, R.V. and Ross, J. (2020) Antibiotic Therapy for Pelvic Inflammatory Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD010285. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010285.pub3>
- [3] American Association of Gynecologic Laparoscopists (2012) Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **19**, 3-10.
- [4] Ludwin, A., Lindheim, S.R., Booth, R. and Ludwin, I. (2020) Removal of Uterine Polyps: Clinical Management and Surgical Approach. *Climacteric*, **23**, 388-396. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1784870>
- [5] Ma, Y., Xia, X., Zheng, W., Dai, Y. and Zhuang, X. (2023) HPV Prevalence and Genotype Distribution among Women in Eastern China during the Covid-19 Pandemic. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **19**, Article ID: 2212571. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2212571>
- [6] Su, H., Wu, G., Zhan, L., Xu, F., Qian, H., Li, Y., et al. (2022) Exploration of the Mechanism of Lianhua Qingwen in Treating Influenza Virus Pneumonia and New Coronavirus Pneumonia with the Concept of “Different Diseases with the Same Treatment” Based on Network Pharmacology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 5536266. <https://doi.org/10.1155/2022/5536266>
- [7] 魏绍斌, 黄玲, 王烨, 等. 四川湿热气候与妇科疾病证治特色[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1308-1310.
- [8] 林小敏, 韩叶芬, 赵嘉宁, 等. 近十年灸法干预盆腔炎症性疾病后遗症的选穴规律研究[J]. 军事护理, 2024, 41(7): 56-59.
- [9] 吴荣莉, 李志哲, 吴冬梅, 等. 子宫内膜息肉中医证型与宫腔镜征象的关系研究[J]. 中医药通报, 2023, 22(4): 54-57.
- [10] 师伟, 张芳, 李盼盼, 等. 子宫内膜病变的疾病分类特征和“异病同治”共性发病机制的思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(12): 4345-4351.
- [11] 许鑫童, 郭洁, 宋殿荣, 等. HR-HPV 感染及宫颈病变的中医证候规律研究[J]. 天津中医药, 2023, 40(10): 1248-1252.
- [12] Mu, J., Cheng, F.F., Wang, Q.G., et al. (2020) Sini Powder Ameliorates the Inflammatory Response in Rats with Stress-

- Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting the Nuclear Factor κ -B/Pyruvate Domain-Containing Protein 3 Pathway. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **40**, 253-266.
- [13] 胡丽丽, 王珏, 吴娜, 等. 网络药理学结合实验验证探讨四逆散“异病同治”抑郁症、焦虑症和乳腺纤维囊性疾病的作用机制[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(8): 1735-1748.
- [14] Zeng, L., Lin, Y., Chen, H., Li, X., Xie, D., Li, Y., *et al.* (2024) Siling Decoction Ameliorates Adenine-Induced Renal Fibrosis in Rats by the AKT/IKK β /NF κ B Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **135**, Article ID: 156228. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156228>
- [15] 潘薇, 吴桂喜, 王伟杰. 四苓散加味联合 XELOX 化疗对大肠癌术后脾虚湿热证患者细胞免疫功能及生存质量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(24): 2690-2693.
- [16] Piao, J., Lee, E.J. and Lee, M. (2020) Association between Pelvic Inflammatory Disease and Risk of Ovarian Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Gynecologic Oncology*, **157**, 542-548. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.002>
- [17] Belila, A., Abbas, B., Fazaa, I., Saidi, N., Snoussi, M., Hassen, A., *et al.* (2012) Sulfur Bacteria in Wastewater Stabilization Ponds Periodically Affected by the ‘red-Water’ Phenomenon. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **97**, 379-394. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-3931-5>
- [18] Panay, N. and Fenton, A. (2016) Iatrogenic Menopause Following Gynecological Malignancy: Time for Action! *Climacteric*, **19**, 1-2. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1127640>
- [19] Li, X., Liu, Y., Jiang, D., Tang, Z., Qian, D., Song, Z., *et al.* (2020) Research on the Mechanism of Chinese Herbal Medicine Radix Paeoniae Rubra in Improving Chronic Pelvic Inflammation Disease by Regulating PTGS2 in the Arachidonic Acid Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, Article ID: 110052. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110052>
- [20] Jana, B., Kozłowska, A., Koszykowska, M. and Majewski, M. (2009) Expression of Cyclooxygenase-2 in the Inflammatory Changed Porcine Uterus. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, **12**, 1-8.
- [21] Shu, X., Gao, Z. and Yang, X. (2006) Anti-Inflammatory and Anti-Nociceptive Activities of *Smilax china* L. Aqueous Extract. *Journal of Ethnopharmacology*, **103**, 327-332. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.004>
- [22] Tsyndrenko, N., Lyndin, M., Sikora, K., Wireko, A.A., Abdul-Rahman, T., Hyriavenko, N., *et al.* (2023) ER and COX2 Expression in Endometrial Hyperplasia Processes. *Medicine*, **102**, e34864. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034864>
- [23] Hemmat, N. and Bannazadeh Baghi, H. (2019) Association of Human Papillomavirus Infection and Inflammation in Cervical Cancer. *Pathogens and Disease*, **77**, ftz048.
- [24] Han, S., Cicek, A.F., Tokmak, A., Yildirim Ustun, T., Ercan Gokay, N., Uludag, M.O., *et al.* (2021) Effects of Resveratrol on Receptor Expression and Serum Levels of Estrogen and Progesterone in the Rat Endometritis Model. *Reproductive Sciences*, **28**, 2610-2622. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00586-3>
- [25] Indraccolo, U., Di Iorio, R., Matteo, M., Corona, G., Greco, P. and Indraccolo, S.R. (2013) The Pathogenesis of Endometrial Polyps: A Systematic Semi-Quantitative Review. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **34**, 5-22.
- [26] Chung, S., Franceschi, S. and Lambert, P.F. (2010) Estrogen and ER α : Culprits in Cervical Cancer? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **21**, 504-511. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.03.005>
- [27] Son, J., Park, J.W., Lambert, P.F. and Chung, S. (2013) Requirement of Estrogen Receptor α DNA-Binding Domain for HPV Oncogene-Induced Cervical Carcinogenesis in Mice. *Carcinogenesis*, **35**, 489-496. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt350>
- [28] Li, X., Bechara, R., Zhao, J., McGeachy, M.J. and Gaffen, S.L. (2019) IL-17 Receptor-Based Signaling and Implications for Disease. *Nature Immunology*, **20**, 1594-1602. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0514-y>
- [29] Wang, Q., Huang, Q., Ying, X., Zhou, Y. and Duan, S. (2024) Exploring the Regulatory Role of tsRNAs in the TNF Signaling Pathway: Implications for Cancer and Non-Cancer Diseases. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **191**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2024.07.003>
- [30] Garcia, E.M., Lenz, J.D., Schaub, R.E., Hackett, K.T., Salgado-Pabón, W. and Dillard, J.P. (2024) IL-17C Is a Driver of Damaging Inflammation during Neisseria Gonorrhoeae Infection of Human Fallopian Tube. *Nature Communications*, **15**, Article No. 3756. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48141-3>
- [31] Zhu, Y., Liu, Z., Du, M., Yi, L., Gong, G. and Tang, X. (2018) Macrophages in Patients with Recurrent Endometrial Polyps Could Exacerbate Th17 Responses. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **45**, 1128-1134. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12994>
- [32] Xue, J., Wang, Y., Chen, C., Zhu, X., Zhu, H. and Hu, Y. (2017) Effects of Th17 Cells and IL-17 in the Progression of Cervical Carcinogenesis with High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Cancer Medicine*, **7**, 297-306. <https://doi.org/10.1002/cam4.1279>