

基于网络药理学与分子对接研究四黄散联合妇可靖胶囊治疗慢性盆腔炎的作用机制

舒之挺^{1,2}, 邓向亮^{2*}, 蔡雪梅^{3*}

¹广东药科大学中药学院, 广东 广州

²广东药科大学中医学院, 广东 云浮

³广东药科大学附属第二医院(云浮市中医院)妇产科, 广东 云浮

收稿日期: 2025年6月30日; 录用日期: 2025年7月29日; 发布日期: 2025年8月12日

摘 要

目的: 采用网络药理学和分子对接的方法研究四黄散和妇可靖胶囊联用治疗慢性盆腔炎的机制。方法: 检索TCMSP和HERB数据库得到两种药物的成分以及对应靶点; 基于GeneCards和OMIM数据库获得慢性盆腔炎的治疗靶点; 使用Venny在线分析工具获得交集靶点; 运用Cytoscape3.9.1软件结合STRING数据库分别进行成分、靶点和PPI网络分析; 使用DAVID数据库进行GO分析和KEGG分析; 通过分子对接分别验证。结果: 网络药理学分析结果得到包括槲皮素、木犀草素、山奈酚等成分289个; 关键靶点160个, 包括ATK1、TNF、IL-6等; 关键通路158条, 包括IL-17信号通路、TNF信号通路PI3K-Akt信号通路等。分子对接的结果显示, 槲皮素可与AKT1、IL-6、TNF; 山奈酚可与AKT1、TNF结合; 木犀草素可与IL-6结合。结论: 四黄散和妇可靖胶囊通过槲皮素、木犀草素、山奈酚等主要活性成分, 与AKT1、TNF、IL-6等蛋白靶点相结合, 调节IL-7、TNF、PI3K/AKT等信号通路, 达到治疗慢性盆腔炎的目的。

关键词

四黄散, 妇可靖胶囊, 网络药理学, 分子对接

Study on the Mechanism of Action of Sihuang Powder Combined with Fukejing Capsules in the Treatment of Chronic Pelvic Inflammatory Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Zhiting Shu^{1,2}, Xiangliang Deng^{2*}, Xuemei Cai^{3*}

*通讯作者。

文章引用: 舒之挺, 邓向亮, 蔡雪梅. 基于网络药理学与分子对接研究四黄散联合妇可靖胶囊治疗慢性盆腔炎的作用机制[J]. 中医学, 2025, 14(8): 3348-3356. DOI: 10.12677/tcm.2025.148495

¹School of Chinese Materia Media, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

²School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Yunfu Guangdong

³Department of Gynecology and Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University (Yufu Hospital of TCM), Yunfu Guangdong

Received: Jun. 30th, 2025; accepted: Jul. 29th, 2025; published: Aug. 12th, 2025

Abstract

Objective: Exploring the mechanism of chronic pelvic inflammatory disease treated with the combination of Sihuang powder and Fukejing capsules using network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The TCMSP and Herb databases were searched to obtain the components and corresponding targets of the 2 drugs; the therapeutic targets of chronic pelvic inflammatory disease were obtained based on the GeneCards and OMIM databases; the intersecting targets were obtained by using the Venny online analysis tool; the components, targets and PPIs were analyzed by using the Cytoscape 3.9.1 software in combination with the String database. Network analysis; GO analysis and KEGG analysis using David database; validated by molecular docking, respectively. **Results:** The results of network pharmacological analysis yielded 289 ingredients including quercetin, lignoceroxin, and kaempferol; 160 key targets including ATK1, TNF, and IL-6; and 158 key pathways including IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway PI3K-Akt signaling pathway, and so on. The results of molecular docking showed that quercetin binds to AKT1, IL-6, and TNF; kaempferol binds to AKT1 and TNF; and lignans binds to IL-6. **Conclusion:** Sihuang powder and Fukejing capsules can regulate the signaling pathways such as IL7, TNF, PI3K/AKT, etc. through the main active ingredients such as quercetin, lignoceroxin, and kaempferol, which can bind to the protein targets such as AKT1, TNF, and IL-6, and achieve the purpose of treating chronic pelvic inflammatory disease.

Keywords

Sihuang Powder, Fukejing Capsules, Network Pharmacology, Molecular Docking

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

盆腔炎(Pelvic inflammatory disease, PID)是一种常见的生殖疾病,指女性上生殖道器官及其周围组织发生的炎症,盆腔炎的潜在后遗症包括异位妊娠、输卵管性不孕和慢性盆腔疼痛(Chronic pelvic pain, CPP)[1]。慢性盆腔炎会严重影响患者的生活质量,导致女性盆腔发生组织粘连、破损、增生等症状[2]。目前,慢性盆腔炎的治疗主要以抗菌抗炎为主,采用相应的抗菌药物和抗生素干预;然而患者在长期服用抗生素类的药物时会产生严重的耐药性并增加二次感染风险[3],同时出现肝肾功能损伤、菌群失调等不良反应[4]。

中医理论认为,慢性盆腔炎是由于“热、湿、瘀、虚”等因素相互作用而形成的湿热蕴结以及气滞血瘀导致,对盆腔炎的治疗应从活血祛瘀、消肿止痛等方面进[5]。四黄散由大黄粉、黄芩粉、黄连粉、黄柏粉组成,大黄可清泻湿热,活血化瘀;黄芩、黄连和黄柏可清热燥湿,凉血解毒,具备抗菌作用;整

方具有消肿止痛、活血化瘀、清热解毒的功效[6]。妇可靖胶囊是由二十多种药材配伍而成的中药复方制剂,其中北败酱、蒲公英、车前子作为君药,可清热利湿,解毒排脓;赤芍、三七、红花、丹参、延胡索作为臣药,可活血化瘀,疏肝理气,止疼痛;白术、茯苓、鳖甲、地骨皮、当归、熟地黄、白芍作为佐药可益气健脾,补气生血,滋补阴液,凉血除蒸,养血调经,滋阴柔肝。诸药合用,具有清热利湿,化瘀散结,行气止痛的功效,对于慢性盆腔炎具有很好的治疗效果[7]。

网络药理学可通过分析药物和疾病互作关系,探究药物活性成分、潜在作用靶点,筛选调节信号通路,最终达到提高药物治疗效果,降低毒副作用的目的。分子对接通过蛋白受体和药物分子配体间的相互作用辅助药物设计[8]。本研究应用网络药理学及分子对接技术筛选妇可靖胶囊和四黄散两种药物的有效成分及相关靶点,从分子机制层面为四黄散联合妇可靖胶囊治疗慢性盆腔炎提供理论基础。

2. 方法

2.1. 药物有效成分及靶点的获取

使用 TCMSP 数据库(<http://tcmspw.com>)搜索大黄、黄芩、黄连、黄柏、白术、北败酱、柴胡、车前子、赤芍、丹参、当归、党参、地骨皮、茯苓、海藻、红花、马齿苋、秦艽,三七、熟地、香附、延胡索,以口服生物利用度(Oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(Drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为标准对活性成分进行筛选,用 UniProt 数据库统一靶点名称和去除重复值后,得到有效靶点。使用 HERB 数据库(<http://herb.ac.cn/>)搜索鳖甲、蒲公英,运用 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)获得其有效成分及 SMILES(Simplified Molecular Input Line Entry System)号,后将 SMILES 号导入到 Swiss 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)预测其有效靶点。

2.2. 疾病靶点的获取

以“chronic pelvic inflammatory disease”为关键词,搜索 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、和 OMIM 数据库(<https://omim.org/>),整合去重后得到慢性盆腔炎的相关靶点。

2.3. 交集靶点的获取

将“四黄散”、“妇可靖胶囊”和“慢性盆腔炎”三者的靶点导入 Venny2.1.0 软件(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)中,获取三者的交集靶点,作为治疗慢性盆腔炎的潜在靶点。

2.4. “疾病 - 成分 - 靶点”网络的构建

将四黄散、妇可靖胶囊的活性成分,获取到的交集靶点数据导入 Cytoscape3.9.1 软件进行拓扑计算,并进行可视化分析以展示其相互关系。

2.5. PPI 网络的构建

将“四黄散”、“妇可靖胶囊”和“慢性盆腔炎”三者的交集靶点导入 STRING 数据库(<https://www.string-db.org>)并进行 PPI 网络构建,生物背景设定为 Homo sapiens,其他为默认设置,得到 PPI 网络;将 PPI 网络导入 Cytoscape3.9.1 中,使用 Network Analyzer 工具进行拓扑分析并优化网络图。

2.6. GO 和 KEGG 富集分析

将“四黄散”、“妇可靖胶囊”和“慢性盆腔炎”三者的交集靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov>),设置生物背景为 Homo sapiens,进行 GO 分析和 KEGG 分析,并通过微信平台将分析结果进行可视化展示。

2.7. 分子对接

选取 PPI 分析结果中度值前 5 的蛋白靶点与网络药理学筛选出的活性成分进行分子对接。在 PubChem 数据库中(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)下载化合物 quercetin、 β -sitosterol、luteolin、kaempferol、stigmasterol 的 3D 结构 mol2 文件,在 PDB 数据库下载 TNF、IL-1 β 、IL-6、AKT1、TP53 的 3D 结构 PDB 文件。利用 Chem 3D 软件计算化合物的最小结合能;利用 PyMOL 软件对蛋白受体 PDB 文件进行预处理,去除水分子和不必要的结构。利用 AutoDockTools 软件进行分子对接,首先以蛋白质的活性位点为中心,在 AutoDockTools 中设置盒子和参数,并保存为 GPF 文件。运行自动对接网格,剔除对接效果不好的结果,最后结果通过 PyMOL 软件进行可视化展示。

3. 结果

3.1. 药物成分和靶点收集结果

结合 TCMSP 数据库和 HERB 数据库,以口服利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$,类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 为标准,筛选四黄散和妇可靖胶囊的药物成分和对应靶点,整合去重后合计得到 301 个药物成分和 427 个对应靶点。

3.2. 疾病靶点收集结果

以关键词“chronic pelvic inflammatory disease”检索 GeneCards 和 OMIM 数据库,去重整合得到 4440 个靶点。

3.3. 共同靶点以及“疾病-成分-靶点”网络图分析

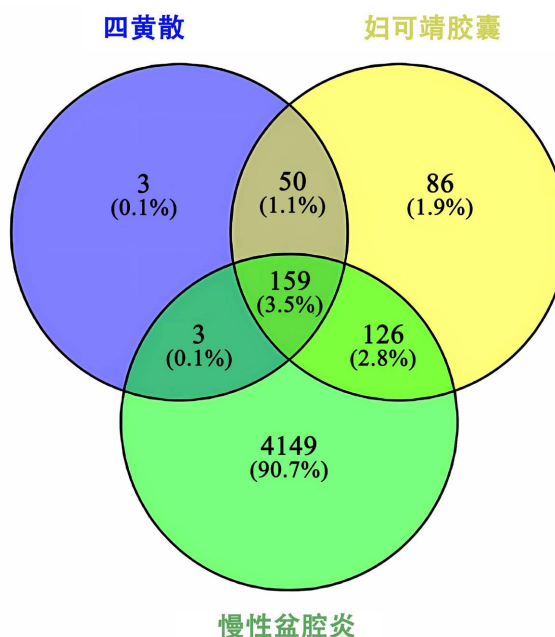


Figure 1. Intersecting targets of Sihuang powder, Fukejing capsule, and chronic pelvic inflammatory disease

图 1. 四黄散、妇可靖胶囊、慢性盆腔炎三者的交集靶点

将四黄散、妇可靖胶囊、慢性盆腔炎三者的潜在靶点取交集,绘制韦恩图(见图 1),最终得到 159 个交集靶点。在 Cytoscape3.9.1 软件中导入疾病名称、核心成分、交集靶点,构建“疾病-成分-靶点”网

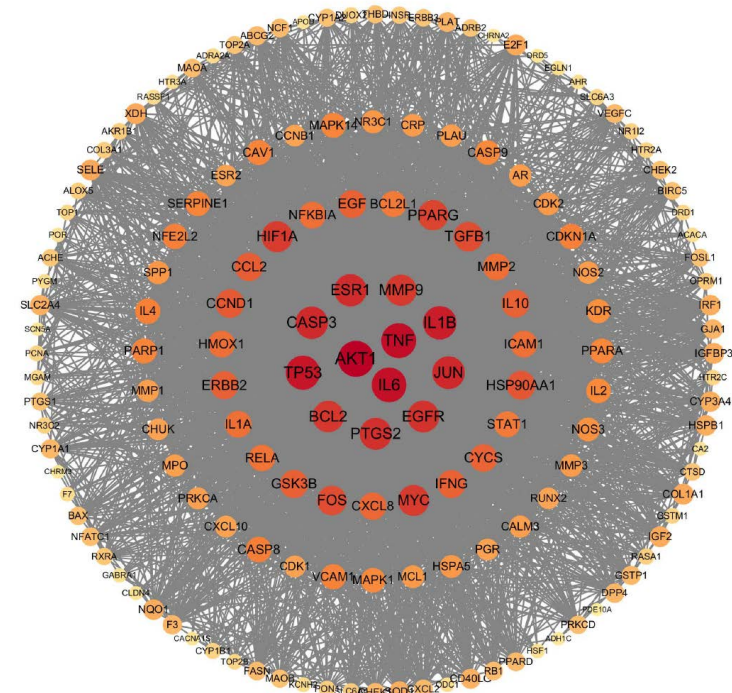
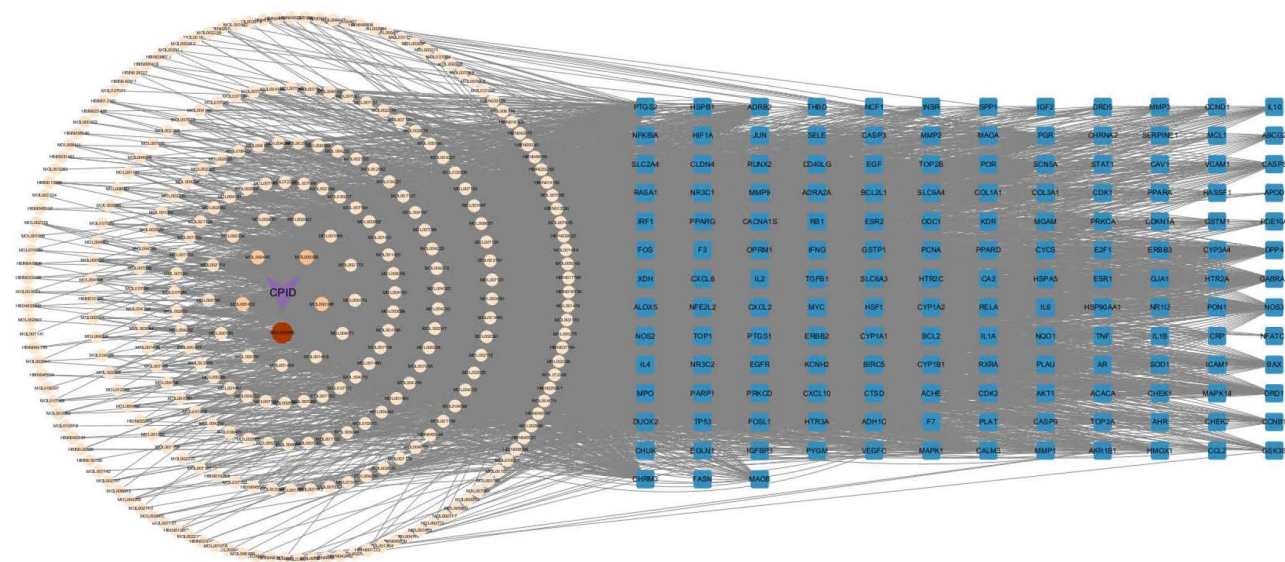


图 3. PPI 网络图

将四黄散、妇可靖胶囊与慢性盆腔炎三者的交集靶点导入 STRING 数据库，设置生物背景为 Homo

sapiens, 获取 PPI 网络, 除去游离蛋白后, 将数据导入 Cytoscape3.9.1 软件并使用 Network Analyzer 工具分析, 依据度中心性、接近中心性、中介中心性大于等于其中位数, 平均最短路径长度小于等于其中位数的规则筛选出核心靶点 160 个(见 图 3), 包括 AKT1、TNF、IL-6、TP53、IL-1 β 、JUN、CASP3、ESR1、PTGS2、EGFR 等。

3.5. GO 分析

将两种药物与疾病的交集靶点导入 DAVID 数据库, 设置生物背景为 Homo sapiens, 进行 GO 富集分析, 分别得到生物过程(BP) 744 条; 细胞成分(CC) 81 条; 分子功能(MF) 160 条。利用微生信平台对三部分 P 值最小的前 10 项进行可视化展示(见 图 4)。其中, 生物过程(BP)主要涉及对异生物刺激的反应、基因表达的正向调节、DNA 触发转录的正向调节、RNA 聚合酶 II 对转录的正向调节、miRNA 转录的正向调节、细胞迁移的正向调节、细胞群体增殖的正向调节等; 细胞成分(CC)主要包括细胞外空间、含蛋白质的复合体、核质、细胞外区域、染色质、细胞质、膜筏等; 分子功能(MF)中主要涉及酶结合、蛋白质结合、相同蛋白质结合、核受体活性、转录激活子结合、蛋白质同源二聚化活性、泛素蛋白连接酶结合、蛋白激酶结合、DNA 结合转录因子活性、核类固醇受体活性等。

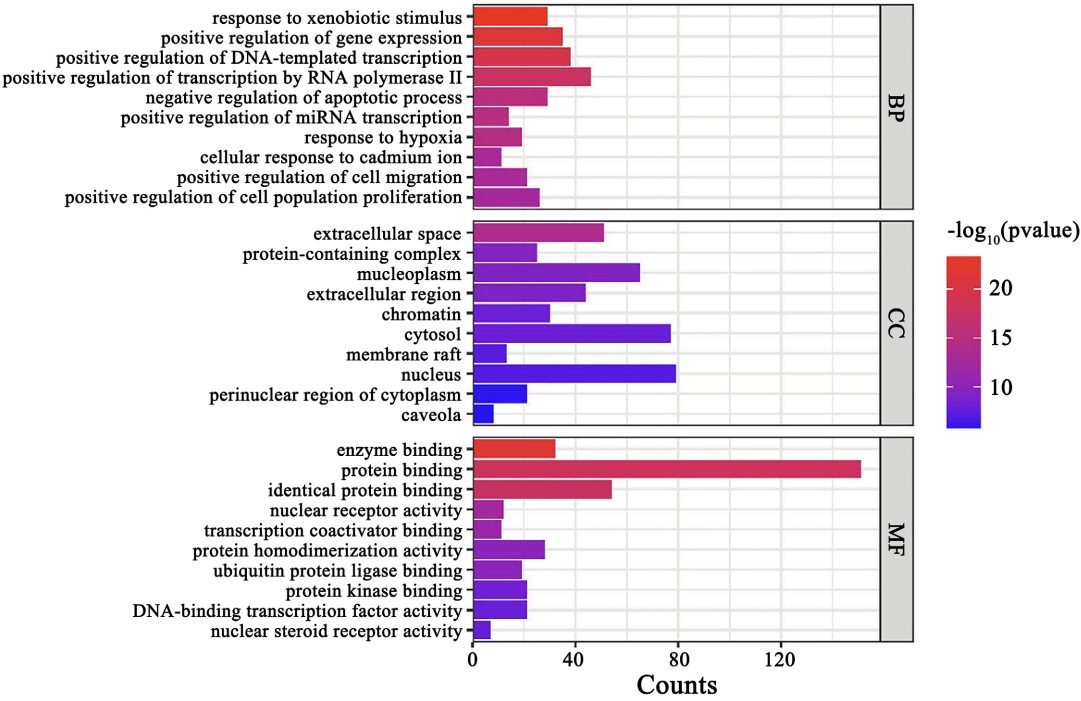


Figure 4. GO enrichment analysis
图 4. GO 富集分析

3.6. KEGG 富集分析

将两种药物与疾病的交集靶点导入 DAVID 数据库, 设置生物背景为 Homo sapiens, 进行 KEGG 通路富集分析, 共计富集到 158 条信号通路, 条件设置为 $P < 0.05$ 且 $FDR < 0.05$ (错误发现率), 剔除不相关通路后, 通过微生信平台对 P 值最小的前 20 项进行可视化展示(见 图 5)。结果显示, 富集显著性较高的通路主要包括 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、p53 信号途径、C 型凝集素受体信号通路、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路等。

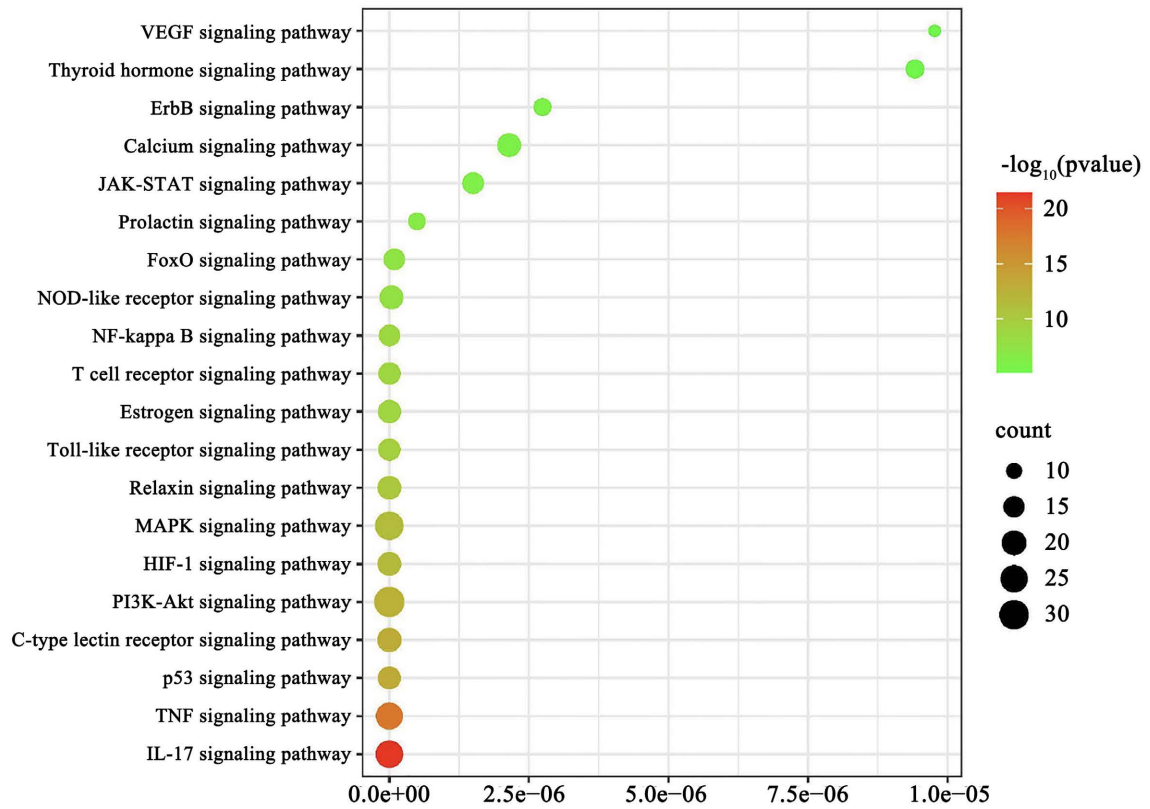


Figure 5. KEGG enrichment analysis
图 5. KEGG 富集分析

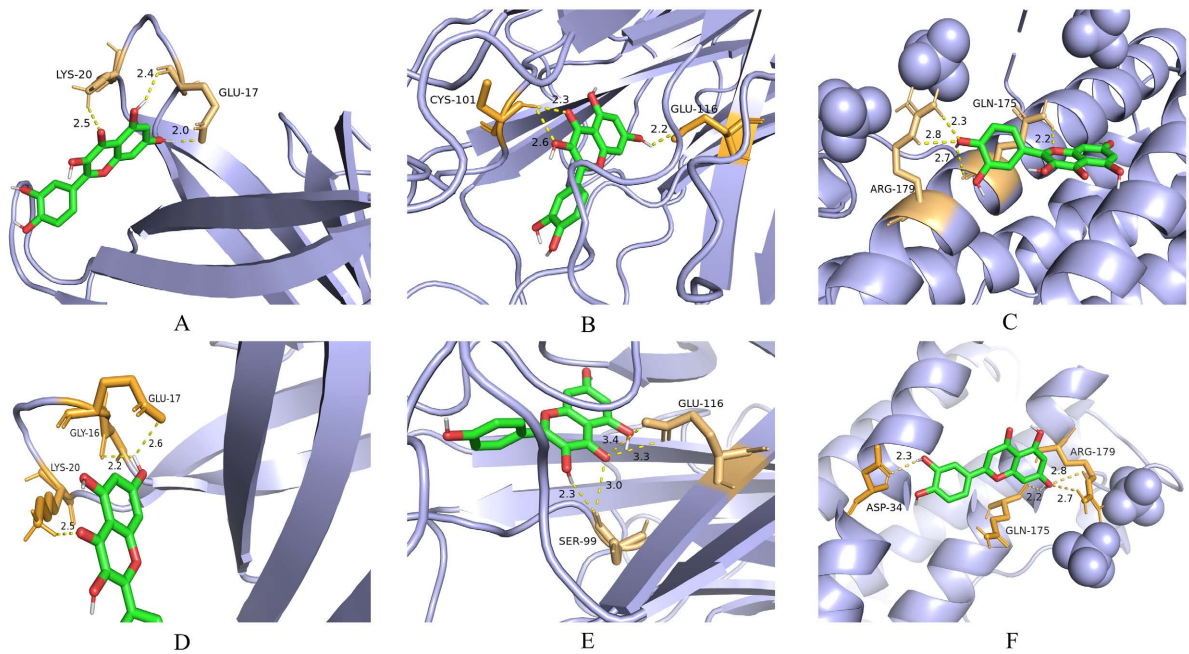


Figure 6. (A) Quercetin-AKT1 docking result; (B) Quercetin-TNF docking result; (C) Quercetin-IL-6; docking result (D) Kaempferol-AKT1 docking result; (E) Kaempferol-TNF docking result; (F) Luteolin-IL-6 docking result
图 6. (A) Quercetin-AKT1 对接结果; (B) Quercetin-TNF 对接结果; (C) Quercetin-IL-6 对接结果; (D) kaempferolakt1 对接结果; (E) Kaempferol-TNF 对接结果; (F) Luteolin-IL-6 对接结果

3.7. 分子对接

一般情况下, 结合能小于 -5.0 kcal/mol 说明配体和蛋白受体有良好的结合活性, 结合能小于 -8.0 kcal/mol 可证明配体和蛋白受体有较强的结合活性。剔除无法对接的结果后, 最终得到槲皮素(quercetin)与 AKT1 的结合能为 -6.1 kcal/mol, 与 IL-6 的结合能为 -6.9 kcal/mol, 有良好的结合活性, 槲皮素(quercetin)与 TNF 的结合能为 -8.7 kcal/mol, 有较强的结合活性; 山奈酚(kaempferol)与 AKT1 的结合能为 -6.1 kcal/mol, 结合效果良好, 山奈酚(kaempferol)与 TNF 的结合能为 -8.6 kcal/mol, 结合更为紧密; 木犀草素(luteolin)与 IL-6 的结合能为 -7.2 kcal/mol, 结合活性良好(见图 6)。

4. 讨论

本研究结合网络药理学和分子对接两种方法深入挖掘了四黄散和妇可靖胶囊治疗慢性盆腔炎的主要活性成分以及相关蛋白靶点。网络药理学筛选后共得到四黄散、妇可靖胶囊的主要活性成分 289 种, 主要包含槲皮素、 β -谷甾醇、木犀草素、山奈酚、黄芩苷、小檗碱等, 其中木犀草素、槲皮素、山奈酚可下调 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达, 减轻炎症因子的刺激, 从而缓解慢性盆腔炎引起的小腹、腰骶部坠胀疼痛等不适[9]。慢性盆腔炎引起的局部活化巨噬细胞会分泌过量的炎症介质 NO, 槲皮素可通过调节 MAPK 信号通路, 下调 iNOS 蛋白的表达, 减少炎症介质 NO 的释放, 进而发挥抗炎作用[10][11]; 山奈酚可阻断 I κ B α 磷酸化, 使 NF- κ B 无法进入细胞激活下游炎症因子的表达, 从而降低炎症因子的释放[12]; 木犀草素可抑制细胞核 p65 的表达, 从而阻断 NF- κ B 信号, 达到抗炎目的[13]。PPI 网络拓扑分析得到治疗慢性盆腔炎的关键核心靶点 160 个, 包括 AKT1、TNF、IL-6、TP53、IL-1 β 等。TNF 和 IL-6 作为促炎细胞因子, 感染炎症时, 其指数会升高, 因此可作为慢性盆腔炎的治疗靶标[8]; AKT1 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 PI3K/AKT 信号通路中的重要下游因子, 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路发挥治疗慢性盆腔炎的作用[14]。分子对接的结果表明槲皮素与 AKT1、IL-6、TNF 具备较好的结合活性; 山奈酚与 AKT1 和 TNF 结合更为紧密; 木犀草素与 IL-6 结合活性良好, 再次验证了网络药理分析结果的可行性。GO 分析和 KEGG 通路富集分析的结果表明, 四黄散和妇可靖胶囊联用治疗慢性盆腔炎的靶点蛋白和信号通路与炎症反应、免疫反应高度相关, 与药物活性成分分析得到的槲皮素、山奈酚、木犀草素等表现出的抗炎效果一致。IL-17、TNF、PI3K-Akt 等信号通路为治疗慢性盆腔炎的关键通路。TNF、IL-17 作为促炎细胞因子, 可加剧炎症反应, 研究表明, 以丹参、当归、香附为主的清炎方可降低机体炎症反应并改善免疫功能[15]; PI3K/AKT 信号通路可调节炎症反应, 调控下游细胞因子, 实验证明, 患有慢性盆腔炎的大鼠的 PI3K/AKT 信号通路已被激活, 给药抑制 PI3K/AKT 信号通路后对慢性盆腔炎有较好的治疗效果[16]。

5. 结论

综上所述, 四黄散和妇可靖胶囊通过槲皮素、木犀草素、山奈酚等主要活性成分, 与 AKT1、TNF、IL-6 等蛋白靶点相结合, 调节 IL-6、TNF、PI3K/AKT 等信号通路, 达到治疗慢性盆腔炎的目的。四黄散和妇可靖胶囊的药物组分偏多, 慢性盆腔炎的发病机制复杂, 通过网络药理学的分析方法可从整体水平上分析筛选药物的活性成分, 作用靶点和信号通路, 初步探究两种药物联用治疗慢性盆腔炎的主要活性成分和可能的作用机制, 分子对接可初步验证成分与蛋白靶点的互作结果, 为后续设计实验, 深入研究四黄散、妇可靖胶囊联用治疗慢性盆腔炎的机制奠定研究基础。

致 谢

本研究感谢邓向亮老师和蔡雪梅老师的思路指导; 感谢课题组同门的鼎力支持; 感谢广东省中医药局的基金支持。

基金项目

广东省中医药局中医药科研项目(20221477)。

参考文献

- [1] Trent, M., Perin, J., Gaydos, C.A., Anders, J., Chung, S., Tabacco Saeed, L., *et al.* (2019) Efficacy of a Technology-Enhanced Community Health Nursing Intervention vs Standard of Care for Female Adolescents and Young Adults with Pelvic Inflammatory Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 2, e198652. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8652>
- [2] 许东阳, 康志媛, 窦纪梁, 等. 慢性盆腔炎患者盆腔液病原菌分布及中西医结合疗效分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(10): 1202-1205+1210.
- [3] 刘烁, 李雪静, 高志颖. 中西医结合疗法对慢性盆腔炎患者炎症反应、免疫功能及血液流变学的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(7): 152-155.
- [4] 梁玉英. 不同方法治疗慢性盆腔炎炎症反应疗效对比[J]. 吉林医学, 2010, 31(27): 4747.
- [5] 江利, 姜梦婕, 韩克. 桂枝茯苓丸对慢性盆腔炎大鼠血清炎症因子水平及子宫组织 caspase-3、caspase-8 表达的影响[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2846-2850.
- [6] 王静, 吴绘春, 黄艳辉, 等. 四黄散外敷联合盆炎方口服对慢性盆腔炎患者下腹疼痛、超敏 C 反应蛋白及血沉水平的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(6): 734-737.
- [7] 周珮珮, 周霖, 师莹莹, 等. 基于网络药理学探究妇可靖胶囊治疗慢性盆腔炎的作用[J]. 中成药, 2021, 43(3): 803-808.
- [8] 朱良辉, 吴倩颖, 刘德鸿, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨金丹附延颗粒治疗慢性盆腔炎的作用机制[J]. 药品评价, 2024, 21(7): 803-810.
- [9] 朱思源, 游卉. 败酱草治疗慢性盆腔炎的机制研究[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(4): 757-761.
- [10] 闻莉. 慢盆宁对实验性盆腔炎性疾病组织中一氧化氮参与非特异性免疫损伤的研究[J]. 实用医技杂志, 2010, 17(6): 577-578
- [11] 张三元, 林仲秋, 苏园园. NO 在实验性慢性盆腔炎中参与非特异性免疫损伤的研究[J]. 实用医技杂志, 2008(5): 568-569.
- [12] Zhou, Y.J., Wang, H., Li, L., Sui, H.H. and Huang, J.J. (2015) Inhibitory Effect of Kaempferol on Inflammatory Response of Lipopolysaccharide-Stimulated Human Mast Cells. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 50, 702-707. (In Chinese)
- [13] 冯逸佳, 李庆芳, 董壮壮, 等. 黄酮化合物对巨噬细胞中白细胞介素介导的 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号转导通路的调节作用[J]. 医药导报, 2024, 43(5): 689-695.
- [14] 李文慧, 张钰, 王静, 等. 基于“异病同治”探讨当归芍药散治疗子宫腺肌病和盆腔炎的作用机制[J]. 基层中医药, 2022, 1(8): 74-81.
- [15] 邹学红, 余桂梅, 万光华. 盆炎清方结合西药治疗慢性盆腔炎的疗效及对患者外周血 Th17、IL-17、IL-21 的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(19): 56-59.
- [16] 易丽贞, 刘欣, 吴雪芬, 等. 妇科千金片对盆腔炎大鼠 TLR4、PI3K、AKT 表达的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(1): 31-34.