

[10]季顺欣.血脂异常中医证素辨证研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2010.  
 [11]周仙仕,李俊,刘云涛,等.4833例内科脓毒症入院患者中医证素分布规律回顾性研究[J].中医杂志,2021,62(8):683-686.  
 [12]桂吟哲,王至婉,李婷婷,等.以病机证素为纲探讨特发性肺纤维化诊疗新思路[J].中医学报,2021,36(4):865-868.  
 [13]贾文,王钊,魏力,等.基于真实世界数据挖掘探索新型冠状病毒肺炎危重型患者的证素分布和组方规律[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(4):1179-1184.  
 [14]童克家,汪志成,唐珂.进展期胃癌的证素、证型分布情况及与免疫标志物的相关性分析[J].中医药导报,2021,27(3):116-118.  
 [15]王庆莲,邵岩峰,王建平,等.肠化胃黏膜病理特征及中医证素的相关性研究[J].中国当代医药,2020,27(36):151-154.  
 [16]唐硕,纪朋成,孙祎梦,等.超重/肥胖糖尿病前期患者的证素分布特点及其与客观指标的关系[J].中医学报,2020,35(11):2439-2445.  
 [17]李婷婷,孙千惠,黄敏婷,等.基于数据挖掘技术探究多发性硬化证素及用药规律研究[J].环球中医药,2020,13(11):1859-1866.  
 [18]熊霞军,胡志希,钟森杰,等.基于数据挖掘的抑郁症中医证候分布及用药规律分析[J].中医药导报,2020,26(14):148-151,163.

[19]辜伟科,王艳,劳祥婷,等.基于机器学习的失眠症中医证素辨证模型的构建思路[J].电子技术与软件工程,2020(21):189-190.  
 [20]石英杰,黄雯,赵攀,等.面向中医智能辅助诊断系统的证候要素多层次表示方法研究[J].国际中医中药杂志,2020,42(10):1001-1007.

**基金项目:**

云南省教育厅科学研究基金研究生项目(2021Y486);云南省科技厅科技人才与平台计划-云南省中医药学分子生物学重点实验室(2019DG016);云南中医药大学大学生创新创业训练计划项目(X2021018)。

**作者简介:**

潘赐明(1993—),云南中医药大学2020级硕士研究生,从事《黄帝内经》《伤寒论》等经典著作的学习研究及中西医结合防治肝胆及肿瘤疾病的应用基础研究。

编辑:田杏茹 编号:EA-3220328436(修回:2022-10-02)

## 基于数据挖掘和网络药理学的敦煌医家李应存教授治疗腰痛用药规律及核心复方解析

### An analysis of the medication rules and core prescription from Professor LI Yingcun, a Dunhuang medicine physician, on low back pain based on data mining and network pharmacology

杨秀娟<sup>1</sup> 海云翔<sup>1</sup> 杨晓轶<sup>2</sup> 吴新风<sup>1</sup> 李应存<sup>1\*</sup>

(1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州,730000;2.敦煌医学与转化教育部重点实验室,甘肃 兰州,730000)

中图分类号:R29 文献标识码:A 文章编号:1674-7860(2022)28-0006-06

**【摘要】**目的:研究敦煌医家李应存教授治疗腰痛的用药规律,筛选核心方,揭示核心方治疗腰痛的分子机制。方法:整理李应存教授治疗腰痛的临床用方,以中医传承辅助平台(V2.5)为手段,挖掘用药规律并筛选核心方,预测其活性成分及作用靶点,通过基因本体论富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析分析核心方治疗腰痛的分子机制。结果:本次共挖掘100余条腰痛处方,统计出核心药物“熟地黄-黄芪-当归-牛膝-甘草”,通过君、臣、佐、使配伍方法确定核心方为“固腰方”。采用网络药理学收集“固腰方”110种化学成分、192个活性成分靶点,通过蛋白质-蛋白质相互作用筛选出固腰方治疗腰痛的核心靶点,KEGG通路分析主要与肿瘤坏死因子、丝裂原激活蛋白激酶、核因子激活的B细胞的κ-轻链增强、Wnt、酪氨酸激酶受体等经典信号通路相关。结论:李应存教授治疗腰痛以扶正祛邪、寓功于补为治则,核心复方的挖掘为中医药治疗腰痛的用药经验总结、新处方挖掘及中医药现代化提供了新思路。网络药理学结果提示“固腰方”治疗腰痛主要涉及炎症因子的调节和释放、免疫微环境、促进细胞凋亡等。

**【关键词】**名医经验;腰痛;数据挖掘;网络药理学;中医药

**【Abstract】**Objective: To explore the medication rules of Professor LI Yingcun, a Dunhuang medicine physician, on low back pain based on data mining and network pharmacology, and select the core prescription, so as to reveal the molecular mechanism of core prescription on low back pain. Methods: The prescriptions of Professor LI Yingcun for clinical treatment of low back pain were collected. The TCM Inheritance Support System Platform (TCMISS V2.5) were adopted to mine the medication rules and to select core prescriptions. The active components and targets were predicted. The GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed to analyze the action mechanism of core prescriptions on low back pain. Results: More than 100 prescriptions were collected in the study. According to the statistics of high-frequency medicines, the core medicines was “Shu Dihuang (*Rehmannia glutinosa*) - Huangqi (*Astragalus*)”.

- Danggui (*Angelica*) - Niuxi (*Achyranthes bidentata*) - Gancao (*Licorice*)”, and the Guyao prescription (固腰方) was determined as the core prescription through the compatibility method of king, minister, assistant, and ambassador. A total of 110 chemical components and 192 active ingredient targets of the Guyao prescription were screened by network pharmacology. The core targets of the Guyao prescription on low back pain were screened through PPI interaction. The KEGG pathway analysis was mainly related to TNF, MAPK, NF- $\kappa$ B, Wnt, ErbB and other classical signaling pathways. Conclusion: Professor LI Yingcun treats low back pain based on the principles of strengthening the body resistance and eliminating pathogenic factors, integrating attack and replenishment. The excavation of the core prescription provides new ideas for the experience summary of TCM medicines on low back pain, the excavation of new prescriptions, and the modernization of TCM. The results of network pharmacology suggest that the Guyao prescription on low back pain mainly involves the regulation and release of inflammatory factors, immune microenvironment, promoting cell apoptosis and so on.

【Keywords】Famous doctor's experience; Low back pain; Data mining; Network pharmacology; TCM  
doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.28.002

李应存教授善于挖掘古籍，能灵活应用敦煌古医方治疗各类疾病，在临床上取得显著疗效，李老师为国家中医药管理局“十二五”重点建设学科敦煌医学学科带头人，亦是国内研究敦煌医史文献的著名专家。笔者有幸成为李老师学术经验继承人，在临床跟诊中，发现李老师擅长使用敦煌医方加减化裁治疗腰痛疾病，故采用数据挖掘对李应存教授治疗腰痛的用药规律进行分析，并筛选出核心处方进行网络药理学研究，揭示核心处方的关键靶点和作用机制，为临床治疗腰痛提供一定的参考思路，为今后的分子生物学实验验证提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 处方来源

本研究以敦煌医家李应存教授在临床上治疗医方为处方遴选来源。

### 1.2 纳入标准

纳入中医药内服汤剂治疗腰痛的中医经验方及病例报告。需有明确的药物组成和用量记载，疗效明显，复诊的方剂以首次处方为准；后期加减化裁的方剂以基础方为准。

### 1.3 排除标准

外用中药、注射剂等非内服汤剂治疗的方剂；中药剂量不明确的方剂。

### 1.4 药名规范

因书写习惯不同，对中药名称的描述具有多样性，参考《中华人民共和国药典》(2020 版)及《中药学》教材对中药名进行规范化处理，如“全归”“酒当归”“归尾”“岷当归”等统一为“当归”；“川断”统一为“续断”；“茯神”统一为“茯苓”，“元胡”“玄胡”统一记为“延胡索”，“生白术”“炒白术”统一记为“白术”等。

### 1.5 数据的规范与数据库的建立

采用中医传承辅助平台 (V2.5) 将筛选规范后的 100 余首方剂及 157 味中药录入方剂管理模块，在数据分析模块中通过方剂分析功能开展组方规律研究。

### 1.6 处方数据分析

对每首方剂中每味中药的用药频次从大到小排序，并按照四气、五味、归经分别统计，导出结果，进行频次统计分析。设置支持度个数为 26，置信度为 0.55，将药物组合按频次与置信度由高到低排序，点击“规则分析”，导出结果，进行关联规则的组方规律分析。

### 1.7 核心处方中化学成分收集

本研究采用中药系统药理学数据库与分析平台，以固腰

方中的药物检索其化学成分，以口服生物利用度 > 30% 和类药性 > 0.18 筛选活性成分，并通过文献补充部分化学成分获得化学成分的潜在靶点。

### 1.8 腰痛潜在作用靶点的预测

以“腰痛 (Low back pain)”为检索词在 GeneCards (<https://www.genecards.org>) 数据库中检索腰痛相关靶点，采用韦恩图将核心方“成分-靶点”与“疾病-靶点”进行映射，预测核心复方治疗腰痛的潜在作用靶点。

### 1.9 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

将获得的核心方治疗腰痛的潜在靶点输入 STRING 11.0 软件，设置蛋白种类为“Homo sapiens”，最低阈值设为“medium confidence (中等置信度)”，其他参数设为默认值。将蛋白质-蛋白质相互作用网络模型导入 Cytoscape 3.4.0 软件，运用“network analysis”功能进行分析研究，根据度值、中心介数获得核心复方作用于腰痛的核心基因。

### 1.10 生物功能与通路富集分析

将预测所得的潜在靶点输入 DAVID 6.8、Omicshare 网络平台进行基因本体论 (GO) 富集分析、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析，分析“固腰方”作用于腰痛的主要生物过程和信号通路。

### 1.11 “化学成分-靶点-通路”网络模型的构建

通过 Cytoscape 软件绘制“成分-靶点-通路”网络图，以不同颜色的节点、线条代表成分、靶点及通路。

## 2 结果

### 2.1 药物使用频次统计

本研究收集治疗腰痛方剂 100 余条，包含中药 157 味。统计方中的用药频次：频次 > 30 次的药物有 20 味，10 次 ≤ 频次 ≤ 30 次的共 28 味，频次 < 10 次的有 109 味。使用频次最多的药物是甘草，共计 90 次。出现频率最高的前 11 味药物依次是：甘草、熟地黄、黄芪、当归、白术、防风、五味子、川芎、白芍、泽泻、牛膝。结果见表 1。

表 1 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方使用频次 ≥ 10 的药物

药物	频次	药物	频次	药物	频次	药物	频次	药物	频次
甘草	90	泽泻	45	肉苁蓉	27	桑枝	17	砂仁	12
熟地黄	85	肉桂	44	石斛	26	梔子	16	柏子仁	11
黄芪	84	桂枝	42	磁石	26	独活	16	桔楼	11
当归	83	淫羊藿	39	木香	26	麦冬	15	通草	11
白术	64	枳实	38	茯苓	24	诃子	14	牡蛎	11

续表 1 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方使用频次≥10 的药物

药物	频次	药物	频次	药物	频次	药物	频次	药物	频次
防风	62	白芷	37	人参	22	菊花	13	藿香	10
五味子	62	淡竹叶	35	鹿角霜	20	旋覆花	13	枳壳	10
川芎	56	黄芩	32	菟丝子	19	赤芍	13	杜仲	10
白芍	54	大黄	31	干姜	19	桃仁	13		
牛膝	45	鸡内金	31	党参	17	天冬	12		

2.2 药物性味归经

在 157 味药物的属性中，经统计得到：四气性“温”的药物最多，频数高达 790 种，占 48.68% (790/1 623)；五味中甘味药物出现的最多，共 1 063 次，占 39.49% (1 063/2 692)，苦味、辛味次之，分别占 25.19% (678/2 692)、21.21% (571/2 692)；归经中以“脾”经最多，频数达 803，占 17.92% (803/4 482)，其次归肝、肾经，频数分别为 671、631，分别占 14.97% (671/4 482)、14.08% (631/4 482)；结果见表 2。

表 2 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方药物性味归经统计

项目	性味	频次	项目	归经	频次
四气	寒	394	归经	肺	613
	凉	14		大肠	213
	平	341		心	604
	温	790		小肠	77
	热	84		心包	0
五味	辛	571		三焦	50
	苦	678		脾	803
	甘	1063		胃	487
	咸	115		肝	671
	酸	265		胆	138
			肾	631	
			膀胱	195	

2.3 基于关联规则的组方规律分析

将支持度个数设置为 60，置信度设置为 0.8，得到 10 种核心药物，形成 102 种常用组合，药物组合频次≥50 的结果见表 3。频率排名居前 5 位的药物组合为“甘草-当归-黄芪-白术”“黄芪-川芎”“甘草-熟地黄-川芎”“当归-黄芪-防风”“甘草-当归-防风”。根据药物关联规则得出药物组合共 29 组，其中“防风”→当归、“甘草，熟地黄”→当归、“甘草，黄芪”→当归、“当归”→甘草、“黄芪”→熟地黄等 4 种药物组合置信度较高。药物组合按照置信度由高到低排序(表 4)，绘制 10 种核心药物的网络图(图 1)。根据药物配伍规律及临证经验，从核心药物中计算出核心复方“固腰方”(熟地黄-黄芪-当归-牛膝-甘草)，并进行后续网络药理学研究。

表 3 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方中的药物组合

药物组合	频次	药物组合	频次
甘草，当归	78	黄芪，防风	56
熟地黄，黄芪	76	熟地黄，五味子	55
熟地黄，当归	75	甘草，当归，白术	55
甘草，熟地黄	75	甘草，五味子	55

续表 3 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方中的药物组合

药物组合	频次	药物组合	频次
当归，黄芪	73	当归，黄芪，防风	54
甘草，黄芪	72	甘草，熟地黄，防风	54
甘草，熟地黄，当归	70	熟地黄，白术	53
熟地黄，当归，黄芪	68	甘草，熟地黄，当归，防风	53
甘草，当归，黄芪	68	甘草，黄芪，防风	53
甘草，熟地黄，黄芪	66	当归，黄芪，白术	52
甘草，地黄，当归，黄芪	63	甘草，黄芪，白术	52
当归，防风	60	当归，川芎	51
甘草，防风	59	熟地黄，黄芪，白术	51
甘草，白术	58	熟地黄，黄芪，防风	51
当归，白术	57	甘草，川芎	51
熟地黄，防风	57	甘草，当归，黄芪，防风	51
甘草，当归，防风	57	甘草，当归，黄芪，白术	50
黄芪，白术	57	熟地黄，当归，黄芪，防风	50
熟地黄，当归，防风	56	黄芪，五味子	50

表 4 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方药物组合关联规则分析

置信度	关联规则	置信度	关联规则
防风→当归	0.97	甘草，当归→地黄	0.90
甘草，熟地黄，黄芪→当归	0.95	地黄，黄芪→当归	0.89
甘草，黄芪→当归	0.94	黄芪→当归	0.89
当归→甘草	0.94	熟地黄→黄芪	0.89
黄芪→熟地黄	0.93	熟地黄→甘草	0.88
熟地黄，当归→甘草	0.93	黄芪→甘草	0.88
甘草，熟地黄→当归	0.93	熟地黄→当归	0.88
当归，黄芪→熟地黄	0.93	甘草，熟地黄→黄芪	0.88
熟地黄，当归，黄芪→甘草	0.93	当归→黄芪	0.88
甘草，当归，黄芪→熟地黄	0.93	熟地黄，黄芪→甘草	0.87
当归，黄芪→甘草	0.93	甘草，当归→黄芪	0.87
甘草，黄芪→熟地黄	0.92	甘草→当归	0.87
熟地黄，当归→黄芪	0.91	甘草→熟地黄	0.83
当归→熟地黄	0.90	甘草→黄芪	0.80
甘草，熟地黄，当归→黄芪	0.90		



图 1 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方核心药物网络关系图

2.4 固腰方化学成分及靶点获取

通过中药系统药理学数据库与分析平台从固腰方中筛选到熟

地黄 6 个成分, 当归 6 个成分, 黄芪 20 个, 牛膝 16 个, 甘草 62 个, 包括梓醇、地黄苷、毛蕊异黄酮、阿魏酸、甘草酸等, 共预测到 1 825 个作用靶点, 去重后得 192 个靶点, 通过 Cytoscape

3.4.0 软件构建固腰方“活性成分-靶点”网络图(图 2), 共得到 290 个网络节点, 1 568 条边, 得到固腰方作用于腰痛的网络拓扑参数, 图中蓝色表示活性化学成分, 红色表示靶点。

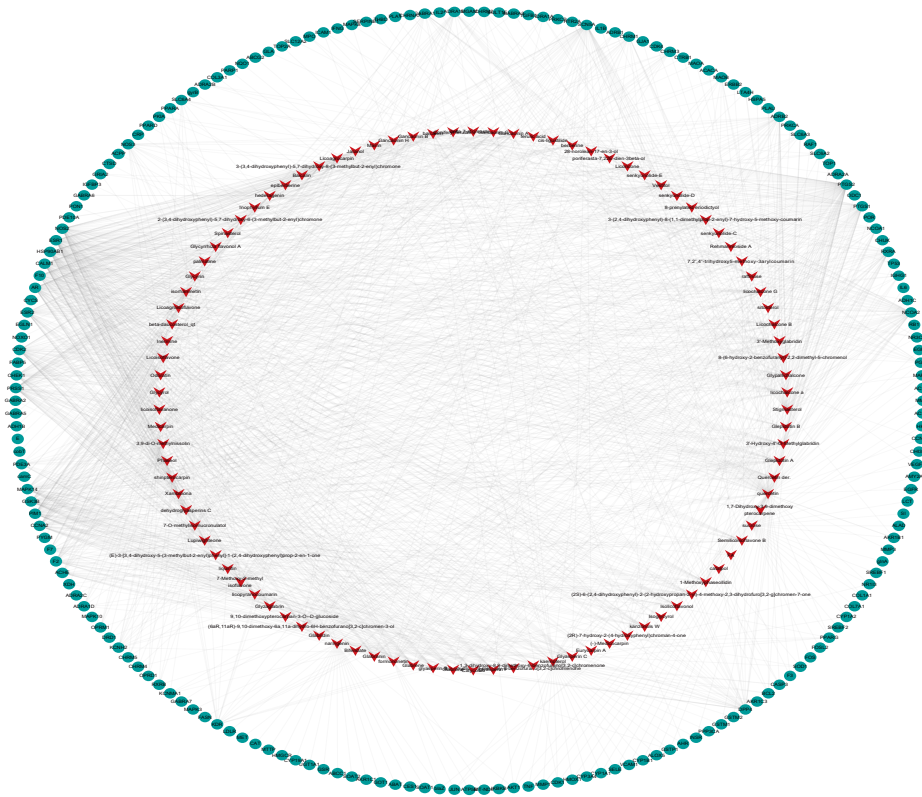


图2 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方固腰方活性成分-靶点网络图

2.5 腰痛靶点获取

以“Low back pain”为检索词在 GeneCards 数据库中检索腰痛相关靶点 8 302 个, 利用韦恩图对“固腰方-成分靶点”与“腰痛-靶点”进行映射, 得到固腰方作用于腰痛的靶点共 173 个(图 3)。

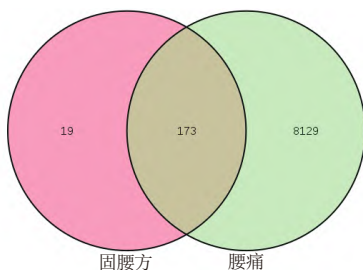


图3 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方固腰方作用于腰痛的映射靶点图

2.6 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建及拓扑分析

将固腰方作用于腰痛的 173 个靶点输入至 STRING 平台中, 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络, 得到 173 个节点, 2 379 条边, 蛋白质-蛋白质相互作用富集 P 值 < 1.0 × 10<sup>-16</sup>, 平均节点度值为 27.7。以度值 > 50 (中位数的两倍) 作为筛选标准, 筛选出固腰方治疗腰痛的核心靶点 26 个。其中, 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT Serine/Threonine Kinase 1, AKT1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 相关性最高, 其次为丝裂原活化蛋白激酶 3 (Mitogen-

Activated Protein Kinase, MAPK3)、血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGFA)、肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF)、表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor receptor, EGFR)、细胞肿瘤抗原 p53 (Tumor Protein P53, TP53)、前列腺素 G/H 合酶 2 (Prostaglandin Endoperoxide Synthase 2, PTGS2)、一氧化氮合酶 (Nitric Oxide Synthase 3, NOS3)、白细胞介素-1β (Interleukin-1β, IL-1β) 等, 结果见图 4。

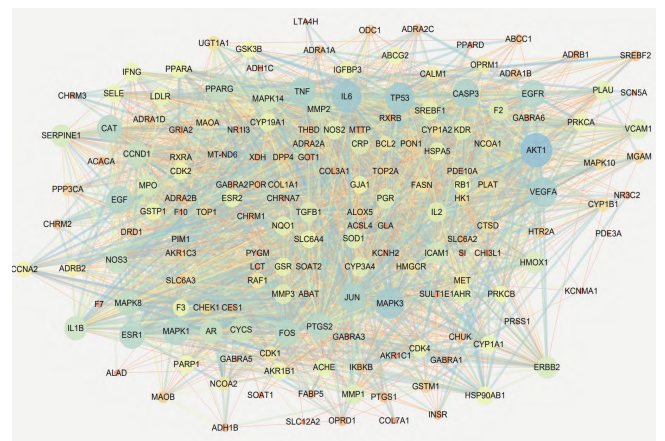


图4 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方固腰方作用于腰痛的蛋白质-蛋白质相互作用网络图

### 2.7 生物功能富集及通路分析

使用 DAVID、Omicshare 平台对筛选的 26 个靶点进行 GO 和 KEGG 通路分析。依据  $P < 0.05$  列出排名靠前的相关通路 (图 5、图 6)。GO 富集结果显示: 固腰方治疗腰痛的生物过程主要包括脂多糖介导的信号通路、调节一氧化氮合酶活性等; 分子功能主要包括一氧化氮合酶调节剂的活性、MAPK 活性、蛋白磷酸酶结合、转录因子活性等; 细胞成分主要包括线粒体、细胞外区域等。KEGG 通路分析显示, 其中  $P < 0.05$  的有 100 条相关通路, 选取与腰痛相关度最高的 30 条富集结果进行分析, 发现关键靶点涉及的通路主要包括 TNF、MAPK、低氧诱导因子 -1、核因子激活的 B 细胞的  $\kappa$ -轻链增强 (Nuclear Factor-Kappa B, NF- $\kappa$ B)、Wnt、热敏通道的炎性介质调节、细胞凋亡、酪氨酸激酶受体 (ErbB) 信号通路等。

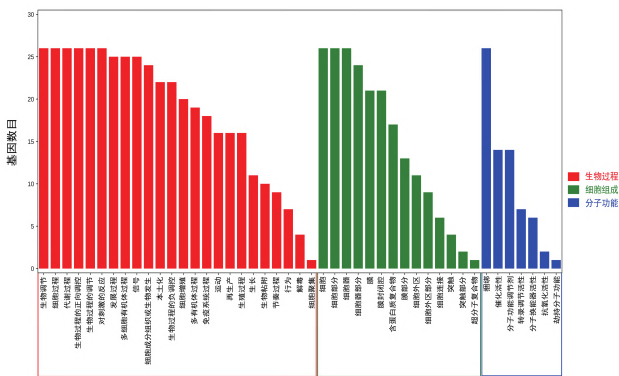


图5 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方固腰方治疗腰痛的基因本体论功能富集结果

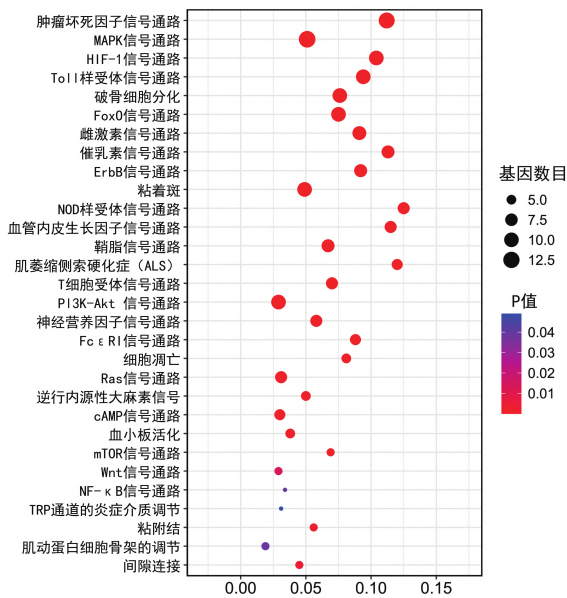


图6 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方固腰方治疗腰痛的KEGG通路

### 2.8 药物活性成分、核心靶点及通路网络的构建

通过上述分析, 最终筛选出固腰方 98 个药物活性成分, 治疗腰痛的 26 个核心靶点, 通过 Cytoscape 构建固腰方的药物活性成分-核心靶点网络, 棕色为药物活性成分, 蓝色为核心靶点。结果表明, 核心靶点 PTGS2 的度值为 81, 固腰方中槲皮素、阿魏酸、甘草酸、异黄酮等 81 个成分可调控

PTGS2; 固腰方中槲皮素的度值为 18, 可调控 IL-6、EGFR、AKT1 等 18 个核心靶点, 见图 7。

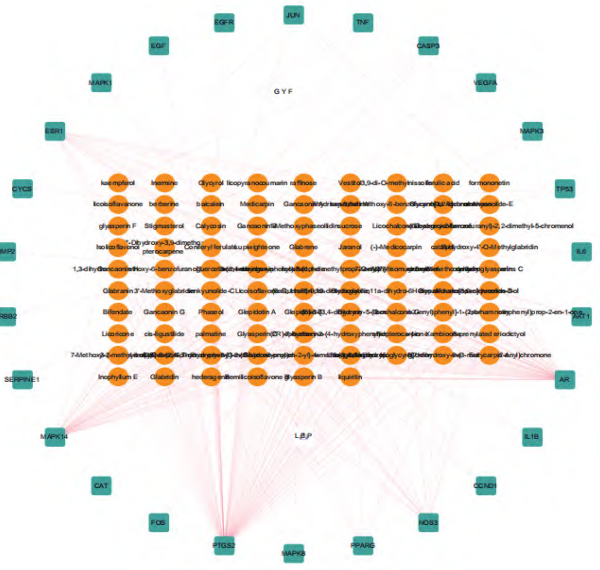


图7 敦煌医家李应存教授治疗腰痛处方固腰方治疗腰痛的活性成分-核心靶点网络图

### 3 讨论

腰痛是骨科中常见的多发病, 如腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄症等, 在古籍中记载为“腰痛”“腰腿痛”“腰痹”。中医中腰痛可表述为一种临床症状, 也可以作为疾病名称。李应存教授认为腰痛多为本虚标实、虚实夹杂之证, 以肾精亏虚、气血不足为本, 正如《景岳全书》:“腰痛之虚症, 十居八九。”加之风、寒、湿、热乘虚而入, 结于筋脉肌骨不散, 或劳作太过、跌仆损伤, 导致腰府经气郁而不行, 血络瘀阻不畅, 肌肉筋脉拘急失养, 故而不通则痛、不荣则痛。因此在治疗腰痛时首辨虚实, 根据病因不同分而治之, 故以调补肾精、畅达气血为先, 在此基础上舒经活络、宣痹止痛, 方可达到腰府得养、血脉通利之目的<sup>[1]</sup>。

本研究收集李应存教授治疗腰痛方剂 100 余条, 使用中药 157 味, 使用频率最高前 11 味药物依次是甘草、熟地黄、黄芪、当归、白术、防风、五味子、川芎、白芍、泽泻、牛膝。经统计, 四气性“温”的药物最多; 五味以“甘”味的药物最多, 归经主入脾、肝、肾经, 功效以补虚类为主。根据药物组合支持度、置信度及君臣佐使配伍规律及临证经验, 从核心药物中推导出核心复方“固腰方”(熟地黄-黄芪-当归-牛膝-甘草)。采用网络药理学收集出固腰方 110 种化学成分、192 个活性成分靶点, 主要成分包括山柰酚、槲皮素、梓醇、地黄苷等; 通过蛋白质-蛋白质相互作用筛选出 26 个核心靶点, 其中 AKT1、IL-6 相关性最高, 其次为 TP53、MAPK3、VEGFA、TNF、PTGS2 等; KEGG 通路分析主要与 TNF、MAPK、NF- $\kappa$ B、Wnt、热敏通道的炎性介质调节、细胞凋亡、ErbB 信号通路等相关。

抗炎与镇痛在腰痛的治疗中不可忽视<sup>[2]</sup>, 炎症介质能刺激神经根及敏感神经传入纤维导致疼痛发生, AKT1 能够参与细胞代谢、增殖分化等多种生物学过程, 而 IL-6、TNF- $\alpha$  作为重

要的致炎因子,可与其他细胞因子及炎症因子相互作用,促进炎症的发生发展。研究表明,激活的背根神经节中的神经胶质细胞和神经内膜巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ ,被释放出的 TNF- $\alpha$ 可进一步刺激移植的背根神经节,导致神经毒性代谢产物的堆积和炎症介质的表达,激活并维持神经根性疼痛<sup>[3-4]</sup>。IL-6 刺激炎性细胞聚集,加速炎性递质释放,同时作为重要的免疫因子,能够调节免疫细胞功能而促使组织自身免疫反应,刺激局部神经阻滞,产生疼痛<sup>[5-6]</sup>。PTGS 又称为环氧合酶,是生物体内前列腺素合成起始步骤的关键酶<sup>[7]</sup>,其亚型 PTGS2 能够被 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  诱导而产生前列腺素 E<sub>2</sub>,而前列腺素 E<sub>2</sub> 作为重要的炎症反应致痛物,其致炎作用为等量组胺和缓激肽的 10 倍<sup>[8]</sup>。MAPK 通路在炎症与细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用,其亚型 p38MAPK 与炎症反应、神经病理性疼痛的发生密切相关<sup>[9-10]</sup>。NF- $\kappa$ B 是普遍存在于细胞质中的核转录因子,在细胞受到刺激时起着信号传递、诱导基因表达的作用<sup>[11]</sup>,可参与调节多种免疫、炎症反应及细胞增殖与凋亡,NF- $\kappa$ B 信号转导通路的异常激活可使转录活性增强,并可引起细胞间信号的级联放大效应,导致一系列疾病的发生<sup>[12]</sup>。近年来,NF- $\kappa$ B 与椎体之间的联系成为研究热点,腰痛的发病过程中 NF- $\kappa$ B 信号通路得到激活,使大量炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8)呈现高表达,进而导致疼痛发生<sup>[13-14]</sup>。本研究中,固腰方主要活性成分为山柰酚、槲皮素、梓醇、地黄苷等。槲皮素、山柰酚均具有抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤等作用,槲皮素可显著降低巨噬细胞炎性介质的形成,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6、PTGS2 等细胞因子的表达和分泌<sup>[15-16]</sup>,这与本研究结果相吻合。此外,山柰酚和槲皮素可阻断 MAPK 信号通路活化,抑制相关炎症因子的释放,从而降低组织损伤、减轻炎症程度<sup>[17-18]</sup>。

综上,本研究通过中医传承辅助平台分析出李应存教授治疗腰痛的核心处方为固腰方(熟地黄-黄芪-当归-牛膝-甘草),方中牛膝、熟地黄补肝肾、强筋骨,当归、黄芪益气活血,甘草调和诸药,全方共奏温阳补肾、活血通络、宣痹止痛之效,这即是李应存教授针对腰痛病经脉闭塞、腰府失养之病机的核心治疗思想,治疗腰痛病时可在固腰方基础上进行加减化裁。文章亦采用网络药理学预测其治疗腰痛的机制可能与抑制炎症因子的释放、改善免疫微环境等有关,为今后临床治疗腰痛提供一定的参考思路 and 依据,也为后期进一步从分子生物学角度验证提供基础。

#### 参考文献:

- [1]李兆勇,张晨阳,郭彦涛,等.基于数据挖掘的中医医案古籍腰痛症用药规律研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):1280-1282.
- [2]孙凯,魏戌,朱立国,等.“杜仲-牛膝”药对治疗腰痛机制的网络药理学探讨[J].中药新药与临床药理,2019,30(8):935-942.
- [3]OTOSHI K, KIKUCHI S, KONNO S, *et al.* The reactions of glial cells and endo-neurial macrophages in the dorsal root ganglion and their contribution topain-related behavior after application of nucleus pulposus onto thenerve root in rats[J]. Spine,2010,35(1):10-17.
- [4]SHAMJI M F, JING L, CHEN J, *et al.* Treatment of neuroinflammation by soluble tumor necrosis factor receptor type II fused to a thermally responsive carrier[J]. J Neurosurg Spine,2008,2:221-228.
- [5]李凌霄,李熲,方勇.射频治疗腰椎间盘突出症的疗效及对相关细胞因

子的研究[J].中国疼痛医学杂志,2019,25(11):844-849.

- [6]SATO H K, KONNO S, NISHIYAMA K, *et al.* Presence and distribution of antigen-antibody complexes in the herniated nucleus pulposus[J]. Spine,1999,24(19):1980-1984.
- [7]AHN SJ, BAEK JM, CHEON YH, *et al.* The Inhibitory Effect of Angelica tenuissima Water Extract on Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa-B Ligand-Induced Osteoclast Differentiation and Bone Resorbing Activity of Mature Osteoclasts[J]. A M J CHINESE MED,2015,43(4):715-729.
- [8]张威,郭伟,赵平.多种炎症因子在椎间盘突出炎症机制中的作用研究进展[J].医学综述,2013,19(20):3685-3688.
- [9]李世城,刘曾旭,王向东,等.p38MAPK激活与神经病理性疼痛关系的研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(6):458-460.
- [10]杜立龙,徐宝山,杨强.椎间盘退变信号转导机制的研究进展[J].中国脊柱脊髓杂志,2013,23(12):1119-1122.
- [11]CHATTERJEE A, CHANG X, SEN T, *et al.* Regulation of p53 family member isoform DeltaNp 63 alpha by the nuclear factor-kappa B targeting kinase IkappaB kinase beta[J]. Cancer Res,2010,70(4):1419-1429.
- [12]谭伟伟.基于NF- $\kappa$ B信号通路探讨腰突颗粒治疗腰椎间盘突出症的机制[D].合肥:安徽中医药大学,2016.
- [13]谭旭仪,仇杰,仇湘中,等.补肝肾腰方对腰椎间盘突出大鼠NF- $\kappa$ B信号通路的影响[J].中医药导报,2019,25(10):37-39.
- [14]易威威,温亚枫,刘浠,等.NF- $\kappa$ B抑制剂对脂多糖刺激的退变人椎间盘髓核细胞炎症因子表达的影响[J].第三军医大学学报,2017,39(8):755-759.
- [15]LEYVA-LOPEZ N, GUTIERREZ-GRIJALVA E P, AMBRIZ-PEREZ D L, *et al.* Flavonoids as cytokine modulators: a possible therapy for inflammation-related diseases[J]. Int J Mol Sci,2016,17(6):E921.
- [16]TOTH S, JONECOVA Z, CURGALI K, *et al.* Quercetin attenuates the ischemia reperfusion induced COX-2 and MPO expression in the small intestine mucosa[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2017,95(Suppl 1): 346-354.
- [17]程健,姜玉华.槲皮素通过抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路表达减轻小鼠放射性肺炎[J].山东大学学报(医学版),2019,57(5):87-92.
- [18]HUANG C, JAN R L, KUO C H, *et al.* Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways[J]. J Food Sci,2010,75(8):H254-259.

#### 基金项目:

敦煌医学与转化教育部重点实验室开放基金项目(DHYX18-11);甘肃省中医药管理局科研课题基金资金项目(GZK-2017-7);甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室开放基金项目(FZYX17-18-4);敦煌医学文献研究及数字化信息提取与整理(DHYX1415-001);敦煌医学诊疗技术与临床应用建设项目(DHYX1415-004)。

#### 作者简介:

杨秀娟(1988—),博士,副教授,研究方向为敦煌医学文献与临床应用基础研究。

李应存(1966—),通讯作者,博士生导师,教授,研究方向为敦煌医学文献与临床应用。

编辑:李培琳 编号:EA-2220321309(修回:2022-10-04)