·医院药事·

分析中药治疗布鲁氏菌病的作用机制

张鹏葛，王一瑞，宋玉霞，刘凯敏，高辉，周卫刚*（新疆医科大学第八附属医院，乌鲁木齐 830013）

摘要　目的：运用临床科研一体化模式，采用网络药理学技术分析中药对布鲁氏菌病的多成分、多靶点、多通路的治疗机制，为中药治疗布鲁氏菌病提供依据。**方法：**使用TCMSP数据库分析近30年治疗布鲁氏菌病的核心中药所包含的活性化合物，在Uniport和GeneCards数据库中匹配活性化合物的靶点基因，构建活性成分-靶点基因网络图。在STRING数据库中构建核心靶点PPI网络图，通过Metascape数据库分析GO功能和KEGG信号通路富集情况，绘制靶点基因-信号通路网络图；并利用Auto Dock Tool分别对蛋白及小分子化合物进行加氢、加电荷等处理，利用Auto Dock Vina进行对接计算。**结果：**获得310个中药化合物靶点基因与80个疾病靶点基因，得到核心靶点基因44个，富集在94条信号通路上，主要为IL-17 signaling pathway和Cytokine-cytokine receptor interaction信号通路，筛选出5个主要活性化合物均能与PTGS1、PTGS2和NCOA2等靶点蛋白结合，且结合能在-5.51kcal·mol^{-1}~-7.96kcal·mol^{-1}。**结论：**中药治疗布鲁氏菌病的主要活性成分为槲皮素、β-谷甾醇、山奈酚、豆甾醇和木犀草素等，其主要通过调节PTGS1、PTGS2、NCOA2、SCN5A、IL6、TNF、MMP9、TGFB1和MAPK14等靶点，调控IL-17 signaling pathway、Cytokine-cytokine receptor interaction、TNF signaling pathway、Thermogenesis和Osteoclast differentiation 等信号通路来抑制炎症、调节体温、改善骨关节、增强免疫、保护神经及肝脏达到治疗目的，为布鲁氏菌病的中药治疗提供参考依据。

关键词：布鲁氏菌病；中药；网络药理学；信号通路；作用机制

中图分类号：R969　**文献标识码：**A　**文章编号：**1002-7777(2022)03-0330-11
doi:10.16153/j.1002-7777.2022.03.014

Study on Treatment Mechanisms of Traditional Chinese Medicine（TCM）for Brucellosis

Zhang Pengge, Wang Yirui, Song Yuxia, Liu Kaimin, Gao Hui, Zhou Weigang* (The Eighth Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830013, China)

Abstract Objective: The integrated model of clinical research was applied to analyze the treatment mechanism of multi-component, multi-target and multi-signaling pathways of traditional Chinese medicine (TCM) for brucellosis by using network pharmacology technology in order to lay a basis for the treatment of brucellosis by using traditional Chinese medicine. **Methods:** TCMSP database was used to analyze the active components contained in the core herbs for the treatment of brucellosis in the past 30 years. The target genes of active compounds were matched in Uniport and GeneCards databases to found the active ingredients-

基金项目：新疆维吾尔自治区重大科技专项[编号 2020A03004-1（c）]；新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目（编号 WJWY-202115）
作者简介：张鹏葛 Tel: 15292878037；E-mail: 892469447@qq.com
通信作者：周卫刚 Tel: 18999102236；E-mail: 532308472@qq.com

target gene network chart. STRING database was used to establish PPI network chart of core targets. Go function and enrichment of the KEGG signaling pathway were analyzed via Metascape database, and the target gene-signaling pathway network chart was drawn. Auto Dock Tool was employed to prepare the structure for docking by adding hydrogen and charge to proteins and active compounds, respectively. Then docking calculation was performed by Auto Dock Vina. **Results:** 44 core target genes were acquired from 310 target genes of TCM components and 80 target genes of disease, which were enriched in 94 signaling pathways, mainly for signaling pathways of IL-17 and cytokine-cytokine receptor interaction. Five main active compounds were screened which could be bound to PTGS1, PTGS2, NCOA2, and the binding energy of 5 compounds was in the ranges from -5.51kcal·mol^{-1} to -7.96kcal·mol^{-1}. **Conclusion:** The main active components of TCM treatment for Brucellosis are quercetin, β-sitosterol, kaempferol, Stigmasterol, luteolin etc. They could regulate signaling pathways of IL-17, Cytokine-cytokine receptor interaction, TNF signaling pathway, thermogenesis, Osteoclast differentiation, etc. by adjusting targets of PTGS1, PTGS2, NCOA2, SCN5A, IL6 etc. so as to inhibit inflammatory, regulate body temperature, improve bone and joint, enhance immunity, and protect nerve and liver. It could provide references for the TCM treatment of brucellosis.

Keywords: brucellosis; traditional Chinese medicine (TCM); network pharmacology; signaling pathways; mechanisms of function

布鲁氏菌病（Brucellosis，以下简称布病）是由布鲁氏菌引起的人兽共患的传染–变态反应性疾病，主要通过皮肤粘膜接触、呼吸道、消化道传播途径感染[1–3]。感染后临床症状表现复杂，特异性的病症较少，多表现为发热、多汗、乏力、全身关节肿痛、肌肉酸痛等[4–5]。相关文献表明：感染的布鲁氏菌主要寄生在人体细胞内，抗菌类药物很难进入细胞内而发挥治疗作用，所以治疗后容易复发[6–7]。而中医认为本病属于外感疾病，主要为湿热病邪所导致，前期为湿遏卫气，表现为机体发热，中期波及脾胃，使得中焦运化功能不足，后期正气不足时可通过各经络伤及脏腑及关节[8]。同时，中药不良反应低、毒副作用弱，长期使用不容易产生耐药等优势，在治疗布鲁氏菌病上有显著的临床疗效[9–10]。

但是中医临床用药多是个人经验的总结，用药各不相同，临床疗效不一。因此，本研究运用网络药理学技术并结合临床症状分析中药治疗布鲁氏菌病的多成分、多靶点、多通路的作用机制，为布鲁氏菌病的中医药治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 核心中药组方及临床症状

核心中药组方以及临床症状均来自课题组前期研究结果“研究中医药治疗布鲁菌病的用药规律”[11]，其结果显示中医药治疗布鲁氏菌病，急性期以清热化湿、解毒为主，核心用药：丹参、藿香、白豆蔻、薄荷、厚朴、五味子、秦艽、石膏、金银花、滑石、陈皮、茵陈、大枣、知母；慢性期以益气养血、活血通络为主，核心用药：甘草、茯苓、生薏苡仁、川芎、黄芪、黄芩、连翘、桂枝、党参、赤芍、白术、当归、人参、狗脊。

“布病”急性期临床症状多为发热、头痛、多汗、周身乏力、小便黄涩、肌肉酸痛及舌苔暗紫等；慢性期临床症状多为心悸、便秘、关节肿痛、睾丸胀痛、食欲不振、肝脾肿大及无苔等。

1.2 网络药理学分析

网络药理学是基于网络的构建和分析技术为一体，综合系统生物学和多向药理学发展而来的一种药物研究的新方法和新理论[12–13]。网络药理学不仅仅局限于生物网络，还包括药物—药物网络、药物—靶标网络和药物—疾病网络，用抽象和直观的网络方法呈现他们之间的联系[14]，与中医整体观念，多靶点等核心思想相一致[15]。所以，网络药理学和中医药的研究相互渗透，已经逐步发展成一个药物开发的平台，并取得了较好的研究成果[16–17]。

1.2.1 核心中药活性化合物的筛选

本研究建立于中药系统药理学分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems

Pharmacology，TCMSP）的基础上，检索治疗布鲁氏菌病的核心中药活性成分，以药物口服生物吸收利用度（Oral Bioavailability，OB）≥30%，药物相似性（Drug Likeness，DL）≥0.18为筛选条件。

1.2.2 构建药物–化合物–靶点网络

通过TCMSP 数据库获取治疗布鲁氏菌病核心中药化合物的靶点蛋白，通过Uniport、GeneCards数据库对靶点蛋白进行统一标准化为Gene Symbol，得到靶点基因名。再将药物、化合物、靶点基因具体数据导入Cytoscape软件中，绘制药物–化合物–靶点基因网络图。

1.2.3 靶点基因相互作用网络的构建

利用GeneCards数据库分析与布鲁氏菌病相关联的靶点基因，并将核心中药化合物的靶点与疾病靶点取交集，以重合靶点和方法“1.2.2”中的显著靶点作为核心靶点。再将核心靶点输入STRING数据库中分析，通过Cytoscape软件，构建靶点基因之间的蛋白相互作用（Protein–Protein Interactions，PPI）网络图。

1.2.4 靶点基因功能及信号通路分析

为进一步说明治疗布鲁氏菌病的主要功能以及信号通路，在Metascape数据库中导入核心靶点基因，设置$P<0.05$，然后依次进行GO富集和KEGG信号通路分析，并对富集结果进行可视化处理，最后运用Cytoscape软件构建靶点与信号通路网络图。

1.2.5 分子对接验证

从PBD数据库中下载主要显著基因晶体结构，从TCMSP数据库中下载筛选出活性化合物mol2格式文件，最后使用Auto Dock Tools软件进行分子对接。

2 结果

2.1 核心中药化合物

通过TCMSP数据库筛选中药活性化合物。急性期：丹参65个、藿香11个、白豆蔻12个、薄荷10个、厚朴2个、五味子13个、秦艽2个、石膏1个、金银花23个、滑石1个、陈皮5个、茵陈13个、大枣29个、知母15个；合计202个，删除62个重复化合物，有140个中药活性化合物。

慢性期：甘草92个、茯苓15个、生薏苡仁9个、川芎7个、黄芪20个、黄芩36个、连翘23个、桂枝7个、党参21个、赤芍29个、白术7个、当归2个、人参22个；合计290个，删除102个重复化合物，有188个中药活性化合物。

2.2 药物-化合物-靶点网络图

建立急性期“核心中药–有效成分–靶点”的药理网络，具体见图1。各中药中等级值较大的成分：A1为藿香、豆蔻、金银花、茵陈和大枣的共有成分；B1为丹参、豆蔻、薄荷和金银花的共有成分；B2为秦艽、金银花、茵陈和大枣的共有成分；E1为金银花和知母的共有成分；C2为金银花、大枣和知母的共有成分；C3为藿香、薄荷和茵陈的共同成分；E2为金银花和大枣的共同成分；E3为薄荷和陈皮成分；CP3为陈皮成分；ZM2为知母成分；DZ1、DZ7、DZ11、DZ12、DZ13为大枣成分；HP1为厚朴成分；JYH7、JYH8为金银花成分；HX3为藿香成分；YC1为茵陈成分；DK9为豆蔻成分；BH3、BH1为薄荷成分；DS51、DS55为丹参成分；具体见表1。

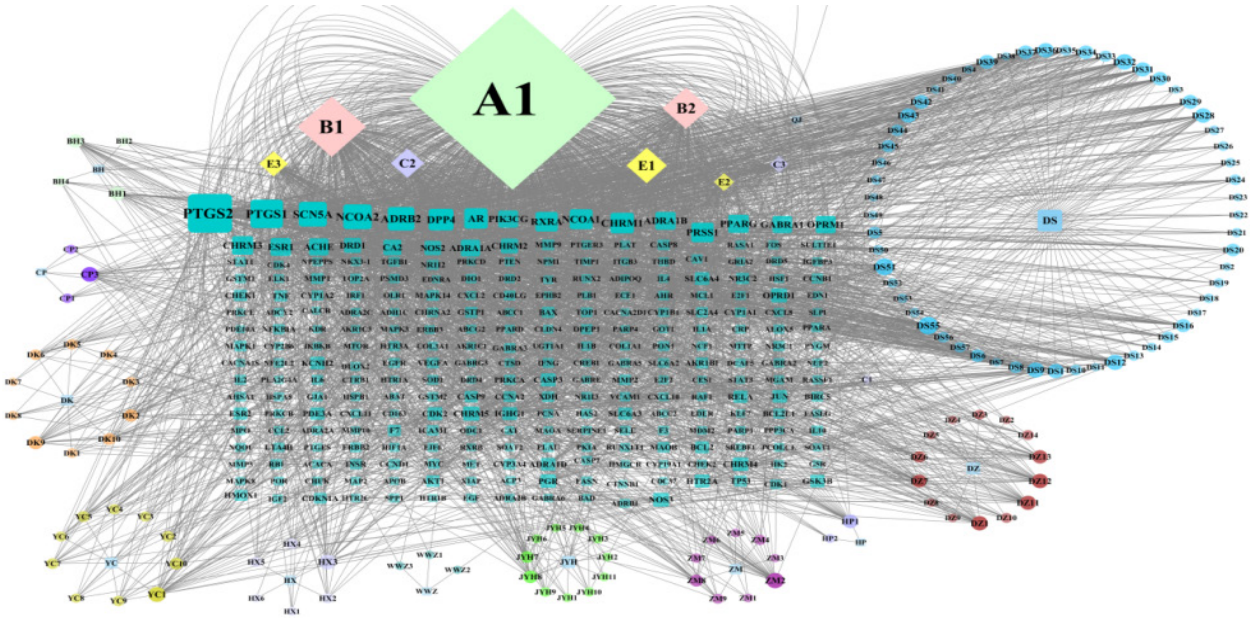
表 1 急性期核心中药有效成分口服生物吸收利用度

编号	化合物	OB 值 /%	编号	化合物	OB 值 /%
A1	槲皮素（Quercetin）	46.43	B1	木犀草素（Luteolin）	36.16
B2	β–谷甾醇（Beta–sitosterol）	36.91	E1	山奈酚（Kaempferol）	41.88
C2	豆甾醇（Stigmasterol）	43.83	C3	芫花素（Genkwanin）	37.13
E2	β–胡萝卜素（Beta–carotene）	37.18	E3	柚皮素（Naringenin）	59.29
CP3	川陈皮素（Nobiletin）	61.67	ZM2	脱水淫羊藿素（Anhydroicaritin）	45.41
DZ1	斯特法林（Stepharine）	31.55	DZ7	（S）–Coclaurine	42.35

续表 1

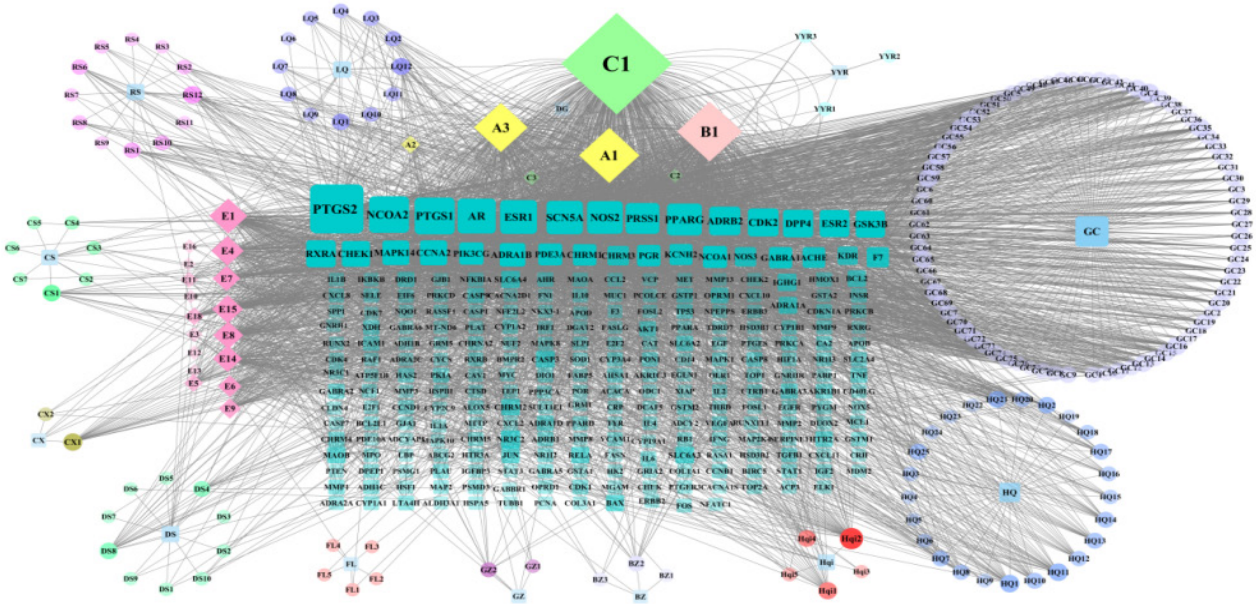
编号	化合物	OB 值 /%	编号	化合物	OB 值 /%
DZ11	左旋千金藤啶碱（Stepholidine）	33.11	JYH8	5-Hydroxy-7-methoxy-2-（3,4,5-trimethoxyphenyl）chromone	51.96
DZ13	富马碱（Fumarine）	59.26	HP1	桉叶油醇（Eucalyptol）	60.62
JYH7	金圣草（黄）素（Chryseriol）	35.85	DZ12	荷叶碱（Nuciferin）	34.43
HX3	葛花苷元（Irisolidone）	37.78	YC1	异鼠李素（Isorhamnetin）	49.60
DK9	去氢二异丁香酚（Dehydrodiisoeugenol）	56.84	BH3	芦荟大黄素（Aloe-emodin）	83.38
BH1	金合欢素（Acacetin）	34.97	DS51	鼠尾草酚酮（Salviolone）	31.72
DS55	丹参酮 IIA（Tanshinone iia）	49.89			

建立慢性期“核心中药-有效成分-靶点”的药理网络，具体见图2。各中药中等级值较大的成分：C1为甘草、黄芪和连翘的共有成分；B1为甘草、黄芪、连翘和人参的共有成分；A1为黄芩、连翘、桂枝、赤芍、当归和人参的共有成分；A3为薏苡仁、黄芩、党参、赤芍、当归和人参的共有成分；E1为连翘和党参的共有成分；E4为黄芩和连翘共有成分；E15为甘草和党参共有成分；E7、E8、E9为甘草和黄芪共有成分；E14为黄芩和赤芍共有成分；E6为茯苓和黄芪共有成分；Hqi1、Hqi2为黄芪成分；HQ1、HQ11为黄芩成分；CX1为川芎成分；RS12为人参成分；LQ12为连翘成分；DS8为党参成分；GZ2为桂枝成分；GC4、GC35、GC57、GC68为甘草成分；具体见表2。



急性期显著基因：PTGS2、PTGS1、NCOA2、SCN5A、ADRB2、DPP4、AR、CHRM1、NCOA1、PRSS1、RXRA、CHRM3、PPARG、ADRA1B、ESR1、OPRM1、PIK3CG 等。

图 1 急性期核心中药 - 有效成分 - 靶点网络图



慢性期显著基因：PTGS2、PTGS1、NCOA2、AR、ESR1、SCN5A、NOS2、PPARG、PRSS1、ADRB2、CDK2、DPP4、ESR2、RXRA、GSK3B、CHEK1、MAPK14 等。

图 2 慢性期核心中药 - 有效成分 - 靶点网络图

表 2 慢性期核心中药有效成分口服生物吸收利用度

编号	化合物	OB 值 /%	编号	化合物	OB 值 /%
C1	槲皮素（Quercetin）	46.43	B1	山奈酚（Kaempferol）	41.88
A1	β－谷甾醇（Beta-sitosterol）	36.91	A3	豆甾醇（Stigmasterol）	43.83
E1	木犀草素（Luteolin）	36.16	E4	汉黄芩素（Wogonin）	30.68
E15	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	E7	异鼠李素（Isorhamnetin）	49.60
E8	刺芒柄花素（Formononetin）	69.67	E9	毛蕊异黄酮（Calycosin）	47.75
E14	黄芩素（Baicalein）	33.52	E6	常春藤皂苷元（Hederagenin）	36.91
Hqi1	3,9-di-O -methylnissolin	53.74	Hqi2	7-O-methylisomucronulatol	74.69
HQ1	金合欢素（Acacetin）	34.97	HQ11	千层纸素 A（Oroxylin A）	41.37
CX1	杨梅酮（Myricanone）	40.60	RS12	富马碱（Fumarine）	59.26
LQ12	荷包牡丹碱（Bicuculline）	69.67	DS8	黄豆黄素（Glycitein）	50.48
GZ2	花旗松素（Taxifolin）	57.84	GC4	美迪紫檀素（Medicarpin）	49.22
GC35	Shinpterocarpin	80.30	GC57	甘草查而酮 A（LicochalconeA）	40.79
GC68	驴食草酚（Vestitol）	74.66			

2.3 靶点基因PPI 网络分析

从Genecards数据库中得到80个参与布鲁氏菌病的靶点基因，与310个化合物靶点基因进行韦恩图绘制，有18个重合靶点基因，如图3所示。结合“2.2”结果中的40个药物显著靶点基因，去除重复值，一共有44个核心靶点。

将44个核心靶点输入STRING数据库，得到关联数据，通过Cytoscape软件计算分析，设置每个

节点的大小随其等级值（Degree）正相改变。其中等级值排名靠前的分别为IL6、TNF、PTGS2、MMP9、CXCL8、IL10和PPARG，如图4所示。

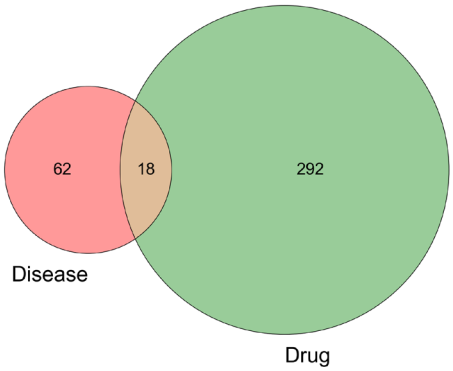


图 3 中药与布鲁氏菌病重合的靶点韦恩图

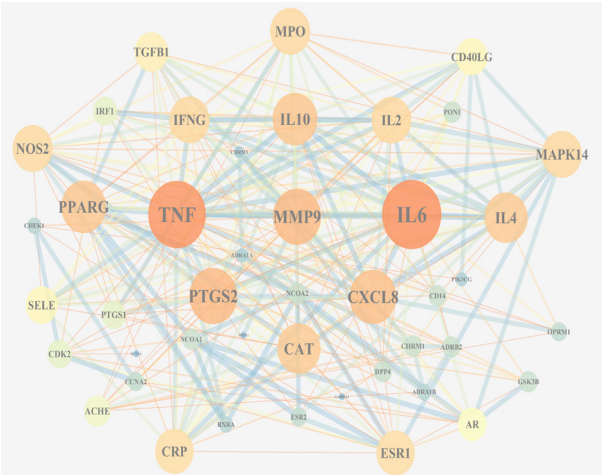


图 4 核心靶点 PPI 网络图

2.4 GO富集分析和KEGG通路分析

应用Metascape数据库对核心靶点基因进行功能和信号通路富集分析，得到$P<0.05$的富集分析结果共计1165个，具体见图5和图6。生物过程（Biological Process, BP）富集984条，分子功能（Molecular Function, MF）富集51条，细胞组成（Cell Composition, CC）富集36条；KEGG信号通路富集94条，其中IL-17 signaling pathway和Cytokine-cytokine receptor interaction信号通路得分最高，具体通路图见图7。

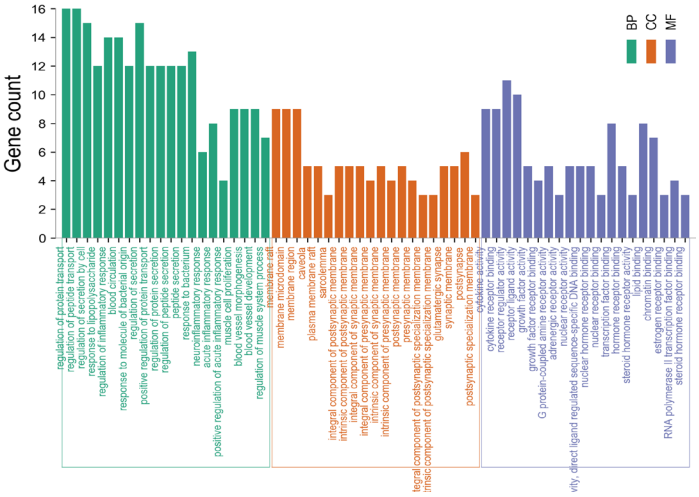


图 5 核心靶点 GO 富集

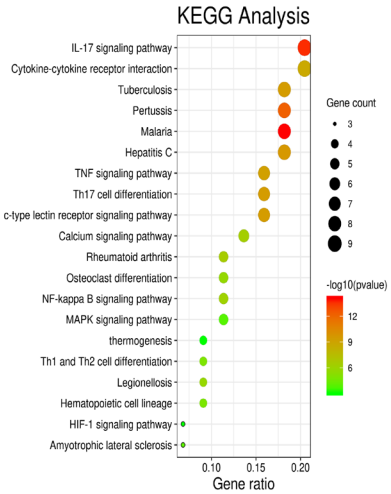
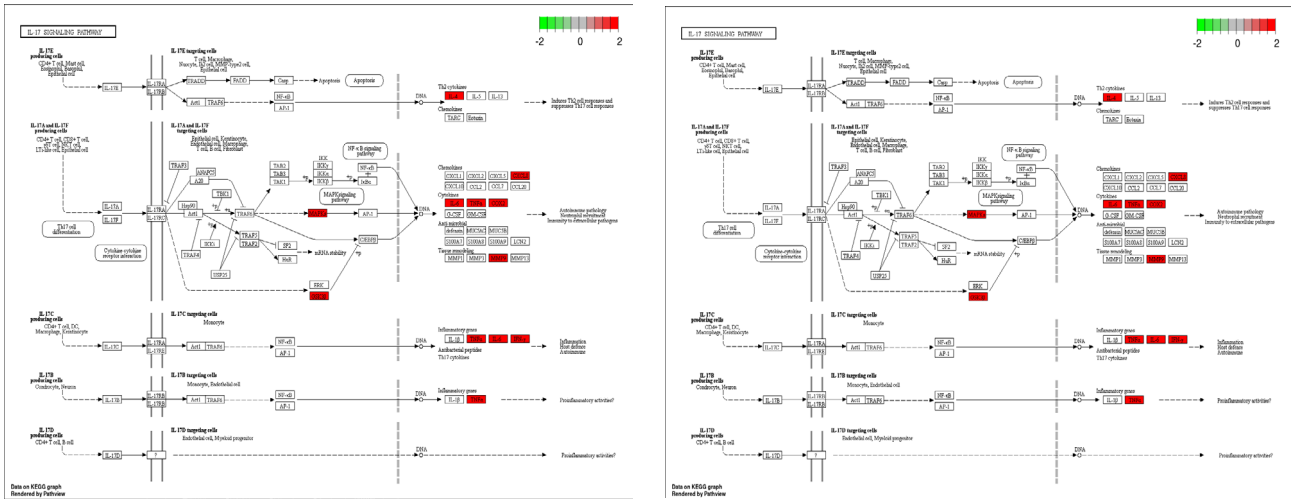


图 6 核心靶点 KEGG 分析气泡图



注：红色节点为潜在作用靶点

图 7 IL-17 signaling pathway 和 Cytokine-cytokine receptor interaction 通路图

将得到的富集条目、靶点基因具体数据导入Cytoscape软件，建立靶点基因–通路图，其中蓝色代表富集条目，红色代表靶点基因，形状越大代表富集越显著，具体内容如图8所示。其中核心靶点主要有TNF、IL6、IL10、PTGS2和TGFB1等。

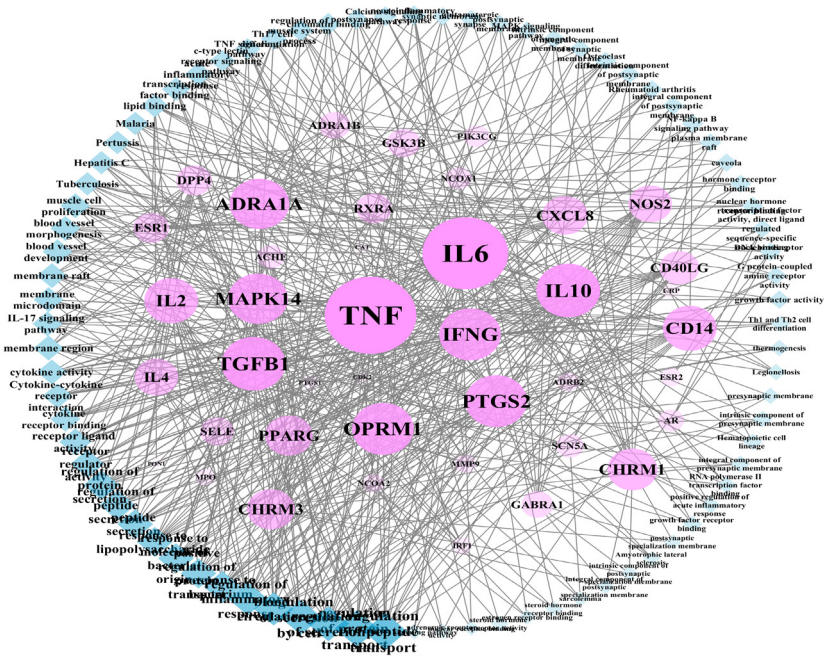


图 8 核心靶点 - 信号通路网络图

2.5 分子对接验证

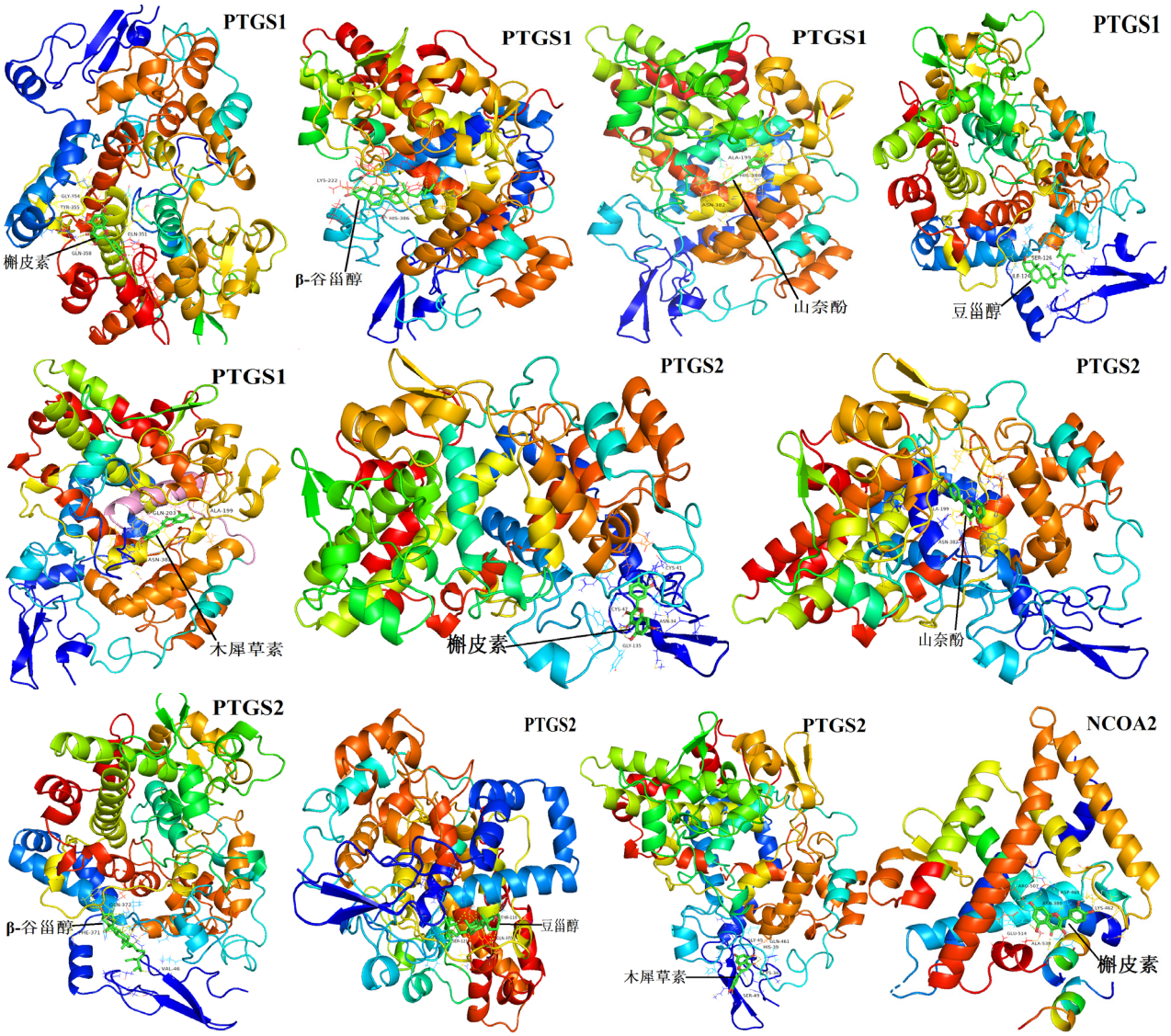
分子对接虚拟筛选技术的主要思路是针对某一个或多个与目标疾病相关的靶标蛋白，对中药化学成分和天然产物数据库进行虚拟筛选，根据对接后的得分结果，寻找与靶标蛋白具有特异作用的候选化合物，然后进行生物活性检测，最终筛选出具有活性的先导化合物[18]。

将显著基因PTGS1、PTGS2、NCOA2分别

与槲皮素、β-谷甾醇、山奈酚、豆甾醇、木犀草素进行分子对接。根据文献报道[19]，结合能低于-5.5kcal·mol^{-1}的分子与蛋白之间可能具有一定的相互作用，而本文分子对接结果均低于-5.5kcal·mol^{-1}，表明以上显著基因与化合物有潜在作用及研究价值，具体结果见表3和图9。

表 3 显著基因的分子对接信息表

编号	化合物	PTGS1（PDB：1prh）	PTGS2（PDB：5f19）	NCOA2（PDB：1yok）
1	槲皮素（Quercetin）	-6.21 kcal·mol^{-1}	-7.00 kcal·mol^{-1}	-6.12 kcal·mol^{-1}
2	β-谷甾醇(Beta-sitosterol)	-7.55 kcal·mol^{-1}	-7.24 kcal·mol^{-1}	-6.37 kcal·mol^{-1}
3	山奈酚（Kaempferol）	-7.29 kcal·mol^{-1}	-7.56 kcal·mol^{-1}	-6.23 kcal·mol^{-1}
4	豆甾醇（Stigmasterol）	-7.10 kcal·mol^{-1}	-7.96 kcal·mol^{-1}	-7.46 kcal·mol^{-1}
5	木犀草素（Luteolin）	-7.10 kcal·mol^{-1}	-6.77 kcal·mol^{-1}	-5.51 kcal·mol^{-1}



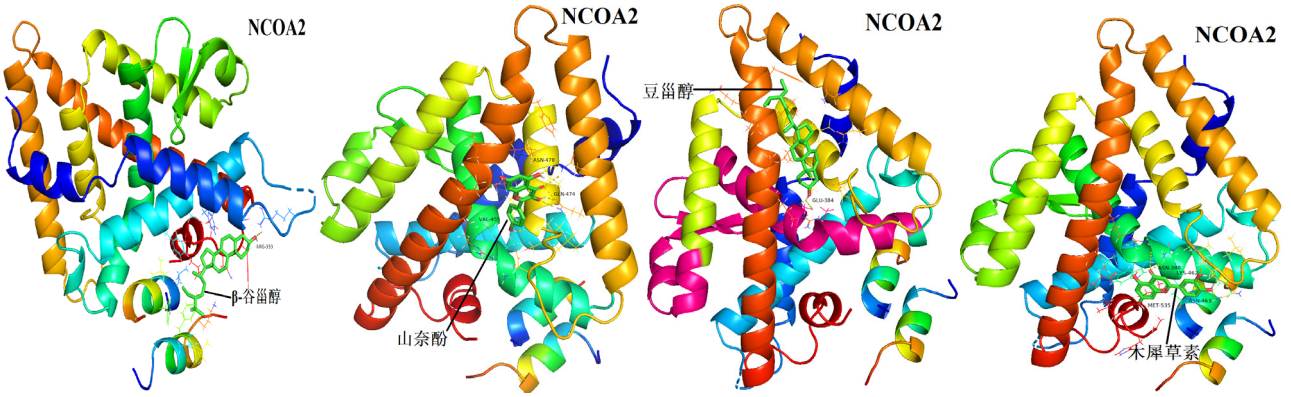


图 9 显著基因分子对接图

3 讨论

本文利用网络药理学研究中药的有效成分，构建“活性成分-靶点”交互网络图，发现急性期和慢性期5个共同显著化合物。槲皮素（Quercetin）可以抑制NF-κB信号通路的表达，从而减少NF-κB、ICAM-1 的生成水平，在机体内起到抗炎抗菌的作用[20]；β-谷甾醇（Beta-sitosterol）的抗炎作用机制为抑制游离细胞游走，以及抑制炎症介质（PGE2、缓激肽、组胺等）的活性，从而产生作用[21]；山奈酚（Kaempferol）作为常见的黄酮类化合物，能够显著降低MAKP、NF-κB等信号通路的表达，从而抑制TNF-α、IL-6、IL-10等炎性因子的生成，以产生抗炎作用[22]；豆甾醇（Stigmasterol）对人体具有重要的生理活性和表面活性作用，具有抗炎、抗氧化等功效；木犀草素（Luteolin）具有消炎、抗菌、抗病毒等作用[23]。共同显著靶点：过氧化氢合成酶1（PTGS1）和2（PTGS2），主要调控红素结合和双加氧酶活性，来增强促炎介质的合成和产生水平，以达到调控炎症反应的目的。核受体共激活因子-2（Nuclear Receptor Coactivator 2，NCOA2）在多种激素反应组织中均有表达作用，主要参与机体的生殖功能发育以及骨形态的生成。

急性期特有显著化合物Genkwanin、Nobiletin、Naringenin、Acacetin具有显著的抗炎和抗氧化活性。Nuciferin主要用于因外感热毒引起的发热、咽喉肿痛、口疮、疮痈等。Stepholidine具有神经保护作用。Irisolidone具有较强的保肝活性；Tanshinone iia可以改善血循环和修复血管内皮细胞，同时对骨质疏松及退行性神经疾病也有治疗作用；脱水淫羊藿素Anhydroicaritin具有抗骨质疏松症、雌激素调节和抗肿瘤特性，可抑制 MMP-3 、IL-10、TNF-α、MCP-1、IL-6 的合成和分泌。较为显著靶点肾上腺素受体2（Adrenergic Receptor，ADRB2）是交感神经系统中重要受体，参与血管扩张、刺激热生成、免疫调节等生理活动。二肽酶4（Dipeptidyl Peptidase-4，DPP4）主要参与免疫调节；胆碱能受体（Cholinergic Receptor，CHRM1）参与神经系统发育、细胞增殖等。以上药理作用与急性期临床症状表现，如发热、头痛、多汗、周身乏力、肌肉酸痛、舌苔暗紫等相吻合。

慢性期特有显著化合物Isorhamnetin可通过抑制TGF-β信号通路的表达，以减少肝纤维化和氧化应激反应[24-26]，达到保护肝脏的作用。Formononetin通过抑制促炎性NF-κB信号传导，以降低IL-1β和TNF-α等炎性因子的生成水平，可降低心肌组织的炎症反应、纤维化和细胞凋亡等情况[26]。Calycosin具有抗氧化、抗炎、抗菌、神经保护等作用。Wogonin和Baicalein具有抗炎、抗菌、抗肿瘤及肝脏保护等多种生物活性；Hederagenin能够抑制细胞中由于LPS刺激引起的INOS、COX-2和NF-κB的表达，产生抗炎、抗菌、免疫调节等作用。Acacetin有抗氧化、抗炎、改善心房结构重构及电重构，降低房颤诱发率[27]。Oroxylin A具有缓解肝细胞焦亡及减少肝细胞内脂质沉积[28]。显著靶点雌激素受体1（Estrogen Receptor 1，ESR1）、2（ESR2）及雄激素受体（Androgen Receptor，AR）在人体的性发育、生殖功能健全、骨骼以及关节等组织中起

着重要作用。诱导型一氧化氮合酶（NOS2）在抗肿瘤、神经传递以及抗微生物等多种生物过程中，起着关键作用[29]。过氧化物酶体增生激活受体γ（PPARG）在肝脏、骨骼肌、肾脏有不同表达。以上药理作用与慢性期临床症状表现，如心悸、关节肿痛、睾丸胀痛、食欲不振、肝脾肿大等相吻合。

结合PPI网络图和靶点-通路图发现显著靶点有白细胞介素6（Interleukin 6，IL6）、10（Interleukin 10，IL10）能增加急性期蛋白的合成水平，可加速炎症反应[30]。肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）可参与机体细胞的凋亡、生长，以及调节机体炎症反应和免疫功能[31]。MMP9通过释放血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF），调控血管的生成。白细胞介素-8（Interleukin8，IL8/又称CXCL8）对机体中性粒细胞有细胞趋化作用，以调节炎症反应，并且也有显著的促血管生成作用。转化生长因子1（TGFB1）是成骨细胞介导骨形成的有力刺激剂，可引起致密成骨细胞的趋化、增殖和分化。丝裂原活化蛋白激酶14（MAPK14）属于MAP激酶家族，宿主细胞可通过蛋白抑制MAPK14从而抑制病毒，与细胞分化、增殖、转录调控、免疫调节等联系密切，同时可促进炎症细胞因子的调控激活[32]。

主要信号通路白细胞介素17（IL-17），可激活下游途径（如NF-κB和Mitogen-activated Protein Kinase），从而调控抗菌肽、趋化因子以及细胞因子的表达水平，与TNF信号通路在急性和慢性炎症反应中都起着关键作用[33]。Cytokine-cytokine receptor interaction信号通路主要调节机体细胞的生长、分化、免疫功能、炎症反应等生理过程。Th17细胞分化通路主要参与机体的免疫应答以及免疫调节方面相关的生物过程，对于免疫调节和机体保护均十分重要[34]。NF-κB通路主要参与细胞对外界刺激的应答，在细胞的炎症反应、免疫调节等生物过程中有重要表现。Osteoclast differentiation通路在骨发育、生长、修复、重建中具有重要的作用；Thermogenesis通路主要进行体温控制，可确保细胞正常的生长、增殖、 分化和发育等生理功能。

分子对接结果发现，关键活性成分与显著靶点均可有效结合，并且结合能均低于-5kcal·mol^{-1}，表明筛选出的活性成分有显著意义。综上所述，本研究从网络药理学角度系统分析了中药治疗布鲁氏菌病的作用机制，关键活性成分包括槲皮素、β-谷甾醇、山奈酚、豆甾醇和木犀草素等，其主要通过调节PTGS1、PTGS2、NCOA2、SCN5A、IL6、TNF、MMP9、TGFB1及MAPK14等靶点，调控IL-17、Cytokine-cytokine receptor interaction、Thermogenesis、Osteoclast differentiation等信号通路来抑制炎症、调节体温、改善骨关节、提高免疫、保护神经及肝脏等达到治疗的目的，与中医辨证治疗及临床症状相一致，为布鲁氏菌病的临床治疗提供参考依据。

参考文献：

[1] 王大力, 张士义. 急性期布氏菌病治疗研究进展[J]. 中国地方病防治杂志, 2001, 16（2）：94-95.

[2] Seleem M N, Boyle S M, Sriranganathan N. Brucellosis：A Re-emerging Zoonosis [J]. Vet Microbiol, 2010, 140（3）：392-398.

[3] Lee Goldman Dennis Ausiello, 王贤才. 西氏内科学[M]. 22版. 西安、北京、广州、上海：世界图书出版公司, 2009：2898-2901.

[4] 庞瑞发, 张久涛. 中西医结合治疗布鲁氏菌病的疗效分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5（6）：87-90.

[5] 郭凤兰. 中西医结合治疗布鲁氏菌病的临床疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2014, 22（6）：168-169.

[6] 宋维旭. 布鲁氏菌病治疗进展概述[J]. 医药前沿, 2016（4）：13-17.

[7] 许早荣, 郑爱红. 中医药治疗布鲁氏菌病的现状[J]. 光明中医, 2016, 31（2）：301-303.

[8] 彭胜权. 温病学[M]. 北京：人民卫生出版社, 2005：487-490.

[9] 张晓卓, 张晓赫. 30例蠲痛汤治疗慢性布病临床疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6（36）：144.

[10] 张静, 德恩金, 梁秀文. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗慢性布病之初探[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38（11）：71-72.

[11] 张鹏葛, 王一瑞, 刘纪杉, 等. 研究中医药治疗布鲁菌病的用药规律[J]. 中国地方病防治, 2021, 36（2）：119-121.

[12] Hong M, Zhang Y, Li S, et al. A Network Pharmacology—

Based Study on the Hepatoprotective Effect of Fructus Schisandrae[J]. Molecules, 2017, 22（10）：1617.

[13] Tang H, Huang H, Lee C, et al. Network Pharmacology—Based Approach of Novel Traditional Chinese Medicine Formula for Treatment of Acute Skin Inflammation in Silico[J]. Comput Biol Chem, 2017, 71：70-81.

[14] Zhang B, Wang X, Li S. An Integrative Platform of TCM Network Pharmacology and Its Application on a Herbal Formula, Qing—Luo—Yin[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013：456747.

[15] Zhao RL, He YM. Network Pharmacology Analysis of the Anti-cancer Pharmacological Mechanisms of Ganoderma Lucidum Extract with Experimental Support Using Hepa1-6-bearing C57 BL/6 Mice[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 210：287-295.

[16] Lyu M, Yan CL, Liu HX, et al. Network Pharmacology Exploration Reveals Endothelial Inflammation as a Common Mechanism for Stroke and Coronary Artery Disease Treatment of Danhong Injection[J]. Sci Rep, 2017, 7（1）：15427.

[17] Lu CL, Zheng Q, Shen Q, et al. Uncovering the Relationship and Mechanisms of Tartary Buckwheat（Fagopyrum Tataricum）and Type II Diabetes, Hypertension, and Hyperlipidemia Using a Network Pharmacology Approach[J]. Peer J, 2017（5）：4042.

[18] 任洁, 魏静. 分子对接技术在中药研究中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21（1）：123-125.

[19] 贾媛, 于彦民, 贺红娟, 等. 利用分子对接技术筛选评价玉屏风散中活性化合物对SARS-CoV-2感染复制增殖过程中关键靶点的潜在抑制活性[J]. 中药药理与临床，2020，36（6）：24-31.

[20] Takashima Koji, Matsushima Miyoko, Hashimoto Katsunori, et al. Protective Effects of Intratracheally Administered Quercetin on Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury[J]. Respiratory Research, 2014, 15：150.

[21] Li WH, Chang ST, Chang SC, et al. Isolation of Antibacterial Diterpenoids from Cryptomeria Japonica Bark[J]. Nat ProdRes, 2008, 22：1085-1093.

[22] Dong X, Fu J, Yin XB, et al. Emodin：A Review of its Pharmacology, Toxicity and Pharmacokinetics[J]. Phytotherapy Research, 2016, 30（8）：1207-1218.

[23] Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary Agents in Cancer Prevention：Flavonoids and Isoflavonoids[J]. Pharmacology and Therapeutics, 2001, 90（2）：157-177.

[24] 白跳, 迟丽屹, 高宇勤, 等. 异鼠李素对糖尿病大鼠心肌纤维化的干预作用[J].新疆医科大学学报, 2018, 41（7）：865-869.

[25] Yang JH, Kim SC, Kim KM, et al. Isorhamnetin Attenuates Liver Fibrosis by Inhibiting TGF-beta/Smad Signaling and Relieving Oxidative Stress[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 783：92-102.

[26] 程圣杰, 何夕松, 黄健, 等. 刺芒柄花素通过AKT/FoxO1信号通路改善糖尿病小鼠心肌损伤[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31（10）：1165-1172.

[27] 刘洋, 周玲玲, 吴小寒, 等. 金合欢素对糖尿病兔心房重构及心房颤动诱发率的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22（7）：748-752.

[28] 开钧. 千层纸素A调控肝细胞焦亡在抗酒精性肝炎中的作用及其分子机制研究[D]. 南京：南京中医药大学, 2020.

[29] 徐天馥, 贺成功, 杨坤. 基于网络药理学清肺排毒汤治疗新冠肺炎的物质基础及作用机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32（6）：901-908.

[30] 李梅. 老年慢性支气管哮喘患者血清TNF-α、IL-6 水平及其临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18（6）：4401-4404.

[31] David J, MacEwan. TNF Receptor Subtype Signalling：Differences and Cellular Consequences[J]. Cellular Signalling, 2002, 14（6）：477-492.

[32] Song X, Qian Y. IL-17 Family Cytokines Mediated Signaling in the Pathogenesis of Inflammatory Diseases[J]. Cellular Signalling, 2013, 25（12）：2335-2347.

[33] Maddur M S, Miossec P, Kaveri S V, et al. Th17 Cells：Biology, Pathogenesis of Autoimmune and Inflammatory Diseases, and Therapeutic Strategies[J]. The American Journal of Pathology, 2012, 181（1）：8-18.

[34] Wang C, Liu H, Luo J, et al. HA Triggers the Switch from MEK1 SUMOylation to Phosphorylation of the ERK Pathway in Influenza A Virus-Infected Cells and Facilitates Its Infection[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology，2017（7）：27.

（收稿日期 2021年11月14日 编辑 邹宇玲）