· 基础研究 ·

应用计算机模拟研究牛膝在骨关节炎中的痿痹同治作用

郑春松¹, 叶蕪芝², 叶锦霞², 付长龙^{1*}

1 福建中医药大学中西医结合研究院, 福建 福州 350122;

2 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室, 福建 福州 350122

* 通信作者: 付长龙, E-mail: 993001232@qq.com

收稿日期: 2020-01-18; 接受日期: 2020-02-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(81202713); 福建中医药大学双一流建设项目(3005-915021849)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.02008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

摘要 目的:从分子水平探讨牛膝在骨关节炎中痿痹同治的药效物质基础、作用靶点及作用方式。**方法:**① 从中国知网和 PubMed 等数据库中,检索 73 个牛膝的化学成分,构建牛膝的化学成分数据集;从 Drug-Bank 数据库中搜索与骨关节炎治疗相关的药物分子,其中,刺激关节软骨中蛋白多糖合成的药物分子 3 个,用于构建治痿的药物分子数据集,以及抗炎镇痛的药物分子 28 个,用于构建治痹的药物分子数据集;依托定量构效关系及主成分分析平台,分析牛膝化学成分数据集和药物分子数据集的化学空间。② 以治痹直接相关的白介素-1 β 、白介素-6、肿瘤坏死因子- α ,以及治痿直接相关的基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-3、转化生长因子- β 1 为靶点,利用分子对接和生物网络等平台,研究其与牛膝中化学成分的相互作用,并构建牛膝治痿和治痹的化合物-靶点网络,分析牛膝治疗骨关节炎的药效物质基础、靶点和作用方式。**结果:**① 相对于药物分子数据集,牛膝化学成分数据集在化学空间上具有更好的分散性,且在后方存在与治痿的药物分子数据集相似或相近的化学空间,在底部存在与治痹的药物分子数据集相似或相近的化学空间,揭示了牛膝具有治痿和治痹作用的可能性。② 化合物-靶点网络显示了牛膝的药效物质基础主要为皂苷类、植物甾酮类、黄酮类和生物碱化合物,且治痹和治痿的化合物个数分别为 37 和 26,同时具有治痹和治痿作用的化合物个数为 20,能作用的靶点最大数目达到 6。其中,牛膝治痹化合物-靶点网络的重要化合物节点为黄酮类物质葛根素、黄芩苷、槲皮素-3-O-芸香糖苷和山柰酚-3-O-葡萄糖苷,其重要靶点节点为白介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α ;牛膝治痿化合物-靶点网络的重要化合物节点为黄酮类物质黄芩苷,其重要靶点节点为基质金属蛋白酶-1。**结论:**计算机模拟直观地显示了牛膝治疗骨关节炎可能是通过类似混杂药物和组合药物的方式达到痿痹同治的多靶点作用,为其治疗骨关节炎的临床应用和新药开发提供依据。

关键词 骨关节炎;痿痹同治;牛膝;化学空间;化合物-靶点网络;计算机模拟

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是中老年常见的慢性退行性骨关节疾病,其主要病理特点为关节软骨的退变性病变和继发性的骨质增生,属于中医“骨痹”“膝痹”的范畴^[1]。本课题组前期基于陈可冀学术思想之 OA 研究,认为 OA 中的关节软骨退变临床表现为“痿”,骨质增生临床表现为“痹”,提出

了 OA 的核心病机为本痿标痹,揭示了痿痹同治在 OA 治疗中的重要意义^[2]。因此,开展痿痹同治的中药研究成为热点。

牛膝作为治疗 OA 常用方药独活寄生汤的重要组成部分^[3],在《神农本草经》中被列为上品,既能活血祛瘀,又能补益肝肾,强筋壮骨,兼能祛风湿,用

引用格式:郑春松,叶蕪芝,叶锦霞,等. 应用计算机模拟研究牛膝在骨关节炎中的痿痹同治作用[J]. 康复学报, 2020, 30(2): 124-130.

ZHENG C S, YE H Z, YE J X, et al. Application of computer simulation in exploring the effects of *Achyranthis Bidentatae Radix* on simultaneously treating Wei syndrome and Bi syndrome of osteoarthritis [J]. Rehabilitation Medicine, 2020, 30(2): 124-130.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.02008

于治疗腰膝酸痛和下肢痿软^[4]。临床试验表明,牛膝醇提物离子导入治疗膝骨关节炎,取得很好疗效^[5]。现代研究表明,牛膝醇提物能刺激软骨细胞增殖,增加软骨中Ⅱ型胶原表达,恢复软骨基质成分,稳定潮线结构,改善关节粘连,修复软骨损伤^[6],提示牛膝具有治痿的作用。此外,牛膝正丁醇提取部位具有显著的抗炎镇痛作用^[7],提示牛膝存在治痹的作用。但是,有关牛膝治痿和治痹的活性成分和作用靶点未见报道。因此,本文以 OA 的核心病机本痿标痹为切入点,利用计算机模拟方法^[8-10],从分子水平探讨牛膝痿痹同治的药效物质基础、作用靶点及作用方式,揭示其在 OA 中痿痹同治的作用,为其治疗 OA 的临床应用和新药开发提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

牛膝化学成分和治痿、治痹药物分子数据集;

OA 治痿和治痹相关靶点。

1.2 研究工具

本研究基于 Windows 系统的计算模拟与数据建模平台 Discovery Studio™(简称 DS)完成相关计算。计算过程中除非特别说明,所选用的参数均为缺省值。所有计算工作皆在北京大学化学与分子工程学院计算机模拟实验室完成。

1.3 方法

1.3.1 牛膝化学成分和治痿、治痹药物的分子数据集建立 从中国知网和 PubMed 等数据库中,检索牛膝的化学成分 73 个^[11-14];从 DrugBank 数据库中搜索与 OA 治疗相关的药物 31 个,其中,主要作用为刺激关节软骨中蛋白多糖合成的药物 3 个,以及抗炎镇痛的药物 28 个,见表 1。在 DS 模拟平台上,搭建三维分子结构,用 Merck Molecular Force Field (MMFF)力场优化,建立牛膝化学成分和治痿、治痹药物的分子数据集^[15]。

表 1 治痿和治痹的药物信息

Table 1 The drugs information of treating Wei syndrome and Bi syndrome

药物代码(名称)	药物作用	归属范畴
DB01296(Glucosamine)、DB00141(N-Acetyl-D-glucosamine)、DB00118(S-Adenosylmethionine)	刺激关节软骨中蛋白多糖合成	治痿
DB00469(Tenoxicam)、DB08981(Fenbufen)、DB04725(Licofelone)、DB00554(Prioxican)、DB00991(Oxaprozin)、DB01628(Etoricoxib)、DB00482(Celecoxib)、DB00586(Diclofenac)、DB01009(Ketoprofen)、DB00573(Fenoprofen)、DB00861(Diflunisal)、DB04875(Pralnacasan)、DB00749(Etodolac)、DB00784(Mefenamic acid)、DB01283(Lumiracoxib)、DB00461(Nabumetone)、DB00500(Tolmetin)、DB00788(Naproxen)、DB00193(Tramadol)、DB00465(Ketorolac)、DB00605(Sulindac)、DB00814(Meloxicam)、DB00939(Meclofenamic acid)、DB01399(Salsalate)、DB00712(Flurbiprofen)、DB01050(Ibuprofen)、DB00328(Indomethacin)、DB00945(Acetylsalicylic acid)	抗炎镇痛	治痹

1.3.2 牛膝化学成分在治痿、治痹药物分子的化学空间分布 在 DS QSAR 模块下,选择碳原子数、氧原子数、氮原子数、分子量、氢键受体数目、氢键给体数目、脂水分配系数、可旋转键数目和环数目等描述符 48 个^[16],来计算治痿和治痹药物分子数据集的多维描述符值,此多维空间分别定义为治痿和治痹药物分子的化学空间^[17]。同时,按上述方法,建立牛膝化学成分数据集的化学空间。利用主成分分析(principal component analysis,PCA)^[18],将上述数据集的描述符多维数据有效映射到三维化学空间上,分析牛膝化学成分与治痿、治痹药物分子的分子数据集化学空间的异同。

1.3.3 牛膝中治痿和治痹化合物-靶点网络的构建与分析 根据治疗靶数据库(Therapeutic Target

Database)^[19]和相关文献^[20-21],确定与治痹直接相关 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ,以及治痿直接相关 MMP-1、MMP-3、TGF- β 1 为靶点,在 RCSB Protein Data Bank 上^[22],分别下载其结构(表 2)。在 DS 模拟平台中^[23],蛋白结构去溶剂、去配体、加氢处理后,以其所含的活性原配体来确定活性位点;在 DS Ligand-Fit 模块中^[24],使用蒙特卡罗方法对牛膝化学成分数据集进行构象采样、Dreiding 力场下进行打分,保留 DOCK-SCORE 最高的构象。以各自原配体 DOCK-SCORE 为阈值,筛选牛膝中治痿和治痹的潜在活性化合物。将牛膝中活性化合物及其作用靶点视为节点,两者的相互作用用边表示。采用 Cytoscape 软件^[25],构建牛膝的治痿化合物-靶点网络和治痹化合物-靶点网络,并在此软件的 Network Anal-

ysis 模块下,分析牛膝中化合物与靶点作用情况。

表 2 治疗骨关节炎的重要靶点
Table 2 The important therapeutic targets of osteoarthritis

蛋白质	中文名称	PDB 代码
MMP-1	基质金属蛋白酶-1	3AYK
MMP-3	基质金属蛋白酶-3	4G9L
TGF-β1	转化生长因子-β1	3RJR
IL-1β	白细胞介素-1β	3O4O
IL-6	白细胞介素-6	1ALU
TNF-α	肿瘤坏死因子-α	2AZ5

表 3 牛膝化学成分分子数据集和治痿药物分子数据集的一些物理化学属性
Table 3 Some physicochemical properties of chemical components dataset of Niuxi and drug dataset of treating Wei syndrome

性 质	牛膝化学成分分子数据集				治痿药物分子数据集			
	平均值	标准差值	最小值	最大值	平均值	标准差值	最小值	最大值
分子量	417.017	227.965	108.141	1 119.200	266.289	96.270	179.171	400.453
氢键受体数目	6.635	5.177	1.000	25.000	7.000	2.160	5.000	10.000
氢键给体数目	3.703	3.070	0.000	13.000	5.000	0.816	4.000	6.000
脂水分配系数	2.530	2.384	-3.459	8.084	-3.058	0.954	-4.333	-2.038
环数目	3.459	2.343	0.000	8.000	1.333	1.247	0.000	3.000
可旋转键数	5.635	4.498	0.000	18.000	4.667	2.625	1.000	7.000

表 4 牛膝化学成分分子数据集和治痹药物分子数据集的一些物理化学属性
Table 4 Some physicochemical properties of chemical components dataset of Niuxi and drug dataset of treating Bi syndrome

性 质	牛膝化学成分分子数据集				治痹药物分子数据集			
	平均值	标准差值	最小值	最大值	平均值	标准差值	最小值	最大值
分子量	417.017	227.965	108.141	1 119.200	292.726	69.379	180.157	523.538
氢键受体数目	6.635	5.177	1.000	25.000	3.464	1.295	2.000	8.000
氢键给体数目	3.703	3.070	0.000	13.000	1.321	0.601	0.000	2.000
脂水分配系数	2.530	2.384	-3.459	8.084	3.105	1.335	0.132	5.780
环数目	3.459	2.343	0.000	8.000	2.464	0.829	1.000	5.000
可旋转键数	5.635	4.498	0.000	18.000	3.607	0.939	2.000	6.000

2.2 牛膝中治痿和治痹化合物-靶点网络

以表 2 的蛋白为治疗 OA 的虚拟药理筛选模型,建立了牛膝的治痿化合物-靶点网络(见图 2)和治痹化合物-靶点网络(见图 3),结果显示了牛膝的药效物质基础主要为皂苷类、植物甾酮类、黄酮类和生物碱化合物等,且治痿和治痹的化合物个数分别为 26 和 37 个,其中,同时具有治痹和治痿作用化合物个数为 20 个,且能作用的靶点数最大数

2 结 果

2.1 牛膝的化学空间特征

牛膝化学成分分子数据集在分子量、氢键受体数目、氢键给体数目和脂水分配系数等重要描述符值的分布范围均比治痿药物分子数据集、治痹药物分子数据集广,见表 3、表 4。牛膝化学成分与药物数据集的化学空间(见图 1)显示,相对于治痿和治痹的药物数据集,牛膝化学成分分子数据集在化学空间上具有更好的分散性,且在后方存在与治痿药物分子数据集相似或相近的化学空间,在底部存在与治痹药物数据集相似或相近的化学空间。

达到 6 个。表 5 显示,牛膝中治痿化合物-靶点网络中重要化合物节点为黄芩苷,即牛膝中治痿的重要活性物质为黄酮类化合物,以及其重要靶点节点为 MMP-1;表 6 显示,牛膝中治痹化合物-靶点网络中重要化合物节点为葛根素、黄芩苷、槲皮素-3-O-芸香糖苷和山柰酚-3-O-葡萄糖苷,即牛膝中治痹的重要活性物质为黄酮类化合物,以及其重要靶点节点为 IL-1β 和 TNF-α。

注:黑色填充表示牛膝化学成分数据集;白色和灰色填充分别表示治痿和治痹药物数据集。
Note: The circles filled with black represent chemical components dataset of Niuxi, while the circles filled with white and gray represent the drug datasets of treating Wei syndrome and Bi syndrome, respectively.

图 1 牛膝化学成分与药物数据集的化学空间分布

Figure 1 The distribution of chemical components dataset of Niuxi and drug datasets in chemical space

注:圆圈和方形分别代表化合物和靶点。
Note: The ellipse and rectangle represent compounds and targets, respectively.

图 2 牛膝中治痿化合物-靶点网络

Figure 2 The compound-target network of Niuxi in treating Wei syndrome

注:圆圈和方形分别代表化合物和靶点。
Note: The ellipse and rectangle represent compounds and targets, respectively.

图 3 牛膝中治痹化合物-靶点网络

Figure 3 The compound-target network of Niuxi in treating Bi syndrome

表 5 牛膝中治痿化合物-靶点网络的重要节点信息
Table 5 Key nodes information of the compound-target network of Niuxi in treating Wei syndrome

节点	化合物名称	度	介数
MMP-1	—	24	0.848 1
MMP-3	—	9	0.058 2
TGF-β1	—	7	0.154 5
61	黄芩苷	3	0.053 8

3 讨论

3.1 牛膝痿痹同治的研究意义

OA 治疗的目的主要有 2 个方面:① 缓解关节疼痛;② 改善功能并重建受损的软骨及骨的结构^[20]。前者主要是中医治痹的作用,常用非甾体类抗炎药,减轻疼痛,但长期使用存在胃肠不良反应^[26];后者主要是中医治痿的作用,常用氨基葡萄糖和硫酸软骨素等,保护关节软骨,但真正能够达到改善功能

表 6 牛膝中治疗化合物-靶点网络的重要节点信息
Table 6 Key nodes information of the compound-target network of Niuxi in treating Bi syndrome

节点	化合物名称	度	介数
IL-1 β	—	26	0.511 4
TNF- α	—	24	0.494 2
IL-6	—	13	0.156 3
9	葛根素	3	0.028 9
61	黄芩苷	3	0.028 9
41	槲皮素-3-O-芸香糖苷	3	0.028 9
43	山柰酚-3-O-葡萄糖苷	3	0.028 9

并重建受损的软骨和骨的结构的可靠药物还不多^[27]。在 OA 的不同阶段,痹与痿是可以转化、并存的^[28],这提示单用具有治痿或治痹的药物可能对 OA 病情起不到很好的改善效果;中医药治疗 OA 有着悠久的历史,且发挥出独特的优势、副作用少,特别是具有多组分、多靶点作用的中药,是药物开发和研究的宝藏^[29-30]。在治疗 OA 的中药中,牛膝的使用频率最高^[31]。《神农本草经》中有关牛膝的记载:“主寒湿痿痹,四肢拘挛,膝痛不可曲伸……”^[4],提示其具有痿痹同治的作用。因此,从牛膝中发现痿痹同治的多靶点药物,有望成为治疗 OA 的新方向。

3.2 痿痹同治药物发现的研究靶点选择

痿痹同治药物发现的基础是寻找分子靶点。一方面,从 OA 疼痛入手,OA 炎性疼痛主要是炎症细胞因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等)诱导的炎症引起的。随着疾病的进程,炎症细胞因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等)长时间刺激骨关节周围的末梢神经,可致 OA 神经病理性疼痛^[21,32]。由此将 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 作为治痹的分子靶点。另一方面,从软骨退化与软骨修复入手,MMPs 是一类与软骨 II 型胶原的降解密切相关的关键酶^[33-34],其中,MMP-1 的过表达导致软骨 II 型胶原的降解是软骨退变的重要原因,且 MMP-3 可通过对间质胶原酶的激活来实现对软骨 II 型胶原的降解,进一步加速软骨的破坏;TGF- β 1 是目前发现的最强细胞促生长因子,具有促进软骨细胞的增殖与分化、促进软骨基质的合成、以及修复软骨等功能,并能通过抑制 MMPs 的合成来降低软骨基质的降解,在软骨的生长和重建中起着关键性作用^[35]。因此,本研究将 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MMP-1、MMP-3 和 TGF- β 1 作为从中药中痿痹同治药物发现的研究靶点。

3.3 牛膝痿痹同治药效物质基础和作用靶点分析

图 1 化学空间结果显示牛膝化学成分的化学

空间具有很好的分散性,且与治痿、治痹药物的化学空间有较好的重叠或距离很近,依据定量构效关系理论^[17],提示牛膝具有广谱的作用,可能存在治痿、治痹的活性物质,因此,构建牛膝治痿和治痹化合物-靶点网络,来研究牛膝痿痹同治的药效物质基础和作用靶点。

牛膝中治疗化合物-靶点网络显示了牛膝中 26 个化合物节点,涵盖了皂苷类(如节点 34,牛膝皂苷 A)、植物甾酮类(如节点 44,蜕皮甾酮)、黄酮类(如节点 61,黄芩苷)、生物碱(如节点 64,黄连碱)、甾醇类(如节点 1, β -谷甾醇)、醌类(如节点 47,大黄酚)和环烯醚萜苷类(如节点 66,京尼平苷);牛膝中治疗化合物-靶点网络显示了牛膝中 37 个化合物节点,涵盖了皂苷类(如节点 34,牛膝皂苷 A)、植物甾酮类(如节点 44,蜕皮甾酮)、黄酮类(如节点 61,黄芩苷)、生物碱(如节点 63,巴马亭)、甾醇类(如节点 40, α -菠甾醇)、肽类[如节点 72,环(酪氨酸-亮氨酸)]和环烯醚萜苷类(如节点 66,京尼平苷)。上述显示了牛膝中治痹比治痿存在更多的活性物质,提示牛膝的作用可能偏治痹,为牛膝归属于“活血化瘀药”提供了新依据;另外,治痿和治痹存在部分相同的化学物质,如皂苷类、植物甾酮类、黄酮类等,其中,实验已经证实了牛膝总皂苷具有治痿和治痹的作用^[36-37]。鉴于牛膝醇提物中含有皂苷类、植物甾酮类、黄酮类等,上述也为牛膝醇提物离子导入治疗 OA 提供了实验依据。而且,本文计算了网络节点的度和介数,用来评价化合物和靶点在网络中的重要性^[38]。表 5、6 显示牛膝治痹的主要靶点和化合物分别为 MMP-1 和黄芩苷,治痿的主要靶点和化合物分别为 IL-1 β 、TNF- α 和葛根素,提示牛膝痿痹同治的关键作用靶点为 MMP-1、IL-1 β 和 TNF- α ,以及关键药效物质基础为黄酮类化合物,为后期牛膝痿痹同治实验研究提供方向。

3.4 牛膝痿痹同治的作用方式分析

从化合物-靶点网络可以看出,牛膝痿痹同治的作用方式可能有两种:第 1 种是单个化合物同时作用于治痿和治痹靶点,即混杂药物^[39],如节点 61(黄芩苷)能作用于 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MMP-1、MMP-3 和 TGF- β 1;第 2 种是多种化合物组合作用于治痿和治痹靶点,即组合药物^[39],如节点 44(蜕皮甾酮)能作用于 MMP-1,节点 13(阿魏酸)能作用于 IL-6,两者组合可起到痿痹同治的作用。上述为从牛膝中发现治疗 OA 痿痹同治的多靶点药物和治疗新策略提供了依据,有助于牛膝的进一步开发利用。

4 小 结

本研究开展牛膝在 OA 中痿痹同治作用的计算机模拟,分析了其药效物质基础、作用靶点及作用方式,直观揭示了牛膝治疗骨关节炎可能是通过类似混杂药物和组合药物的方式达到痿痹同治的多靶点作用。在此基础上,课题组下一步将以改良 Hult 造模法复制膝 OA 和 IL-1 β 诱导的退变关节软骨细胞为模型^[40-41],以 MMP-1、IL-1 β 和 TNF- α 为主要检测指标,进行“牛膝-黄酮有效部位-有效成分”的系统层次研究,验证模拟出来的潜在活性物质,最终创制痿痹同治的多靶点新药,进一步凸显牛膝在治疗 OA 中的重要性。

参考文献

- [1] 施杞. 中医骨伤科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:490-493.
- [2] 刘献祥. 基于陈可冀学术思想之骨性关节炎研究[J]. 康复学报,2016,26(1):2-5.
- [3] ZHENG C S, XU X J, YE H Z, et al. Computational approaches for exploring the potential synergy and polypharmacology of Duhuo Jisheng Decoction in the therapy of osteoarthritis [J]. Mol Med Rep, 2013, 7(6):1812-1818.
- [4] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:383-385.
- [5] 陈浩雄, 徐宁达, 何斌斌, 等. 牛膝醇提物离子导入治疗膝骨关节炎(肝肾亏虚)的临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(15):87-89.
- [6] 彭力平, 马笃军, 林栋栋, 等. 牛膝醇提物体内诱导兔骨关节炎模型软骨修复的病理学观察[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(2):126-129.
- [7] 汪蓉, 沈晨, 吴虹, 等. 牛膝不同提取部位抗炎镇痛及抗迟发型超敏反应的作用[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(3):71-75.
- [8] 郑春松, 严培晶, 付长龙, 等. 从化合物-靶点作用网络的角度证实羌活抗炎镇痛的作用[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(8):10-14.
- [9] 郑春松, 付长龙, 叶锦霞, 等. 独活治疗骨关节炎疼痛的计算机模拟研究[J]. 中医正骨, 2017, 29(7):1-4, 11.
- [10] 郑春松, 徐筱杰, 黄绥心, 等. 补肾壮筋汤延缓关节软骨退变多靶点作用计算机模拟研究[J]. 康复学报, 2018, 28(2):32-36.
- [11] 孟大利, 李锐, 熊印华, 等. 中药牛膝中化学成分的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(1):27-30.
- [12] 韩紫岩, 牛艳阳. 牛膝的研究概况[J]. 中国药业, 2007, 16(15):64-66.
- [13] 胡安明, 毕志明, 李萍. 怀牛膝化学成分的研究[J]. 江苏药学与临床研究, 2004, 12(3):18-19.
- [14] KIM S, THIESSEN P A, BOLTON E E, et al. PubChem substance and compound databases [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1):D1202-D1213.
- [15] ZHENG C S, XU X J, YE H Z, et al. Network pharmacology based prediction of the multi target capabilities of the compounds in Taohong Siwu decoction, and their application in osteoarthritis [J]. Exp Ther Med, 2013, 6(1):125-132.
- [16] 郑春松, 范展彪, 叶蕤芝, 等. 从化学空间探讨荣筋拈痛方补肝肾强筋骨和祛风湿止痹痛的作用[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(2):33-36, 42.
- [17] DOBSON C M. Chemical space and biology [J]. Nature, 2004, 432(7019):824-828.
- [18] 赵桂儒. 较大规模数据应用 PCA 降维的一种方法[J]. 电脑知识与技术, 2014, 10(8):1835-1837.
- [19] ZHU F, SHI Z, QIN C, et al. Therapeutic target database update 2012: a resource for facilitating target-oriented drug discovery [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(Database issue):D1128-D1136.
- [20] 朱孝芹, 孙大勇. 改善疾病的骨关节炎治疗药物研究进展[J]. 承德医学院学报, 2010, 27(4):421-424.
- [21] 姚志华, 裘敏蕾, 樊天佑. 炎症细胞因子在骨性关节炎疼痛中的作用机制[J]. 中国骨与关节杂志, 2014, 3(5):374-377.
- [22] DESHPANDE N, ADDESS K J, BLUHM W F, et al. The RCSB Protein Data Bank: a redesigned query system and relational database based on the mmCIF schema [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(Database issue):D233-D237.
- [23] MONTES M, BRAUD E, MITEVA M A, et al. Receptor-based viral ligand screening for the identification of novel CDC25 phosphatase inhibitors [J]. J Chem Inf Model, 2008, 48(1):157-165.
- [24] 郑春松, 范展彪, 叶蕤芝, 等. 计算机模拟研究荣筋拈痛方治疗骨关节炎的药效物质基础、作用靶点及作用特点[J]. 中医正骨, 2017, 29(10):20-24.
- [25] SMOOT M E, ONO K, RUSCHEINSKI J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization [J]. Bioinformatics, 2011, 27(3):431-432.
- [26] 李梦涛, 曾小峰. 非甾体类抗炎药在骨关节炎及其他疼痛相关治疗的心血管安全性研究进展[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(6):794-798.
- [27] 陈禾凤, 杨婉花. 骨关节炎慢作用药物及软骨保护药的研究进展[J]. 医药导报, 2014, 33(5):645-649.
- [28] 庞坚, 罗明江, 曹月龙, 等. 刍论膝骨关节炎“本痿标痹, 痹痿并存”[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(3):25-26.
- [29] 李刚. 骨关节炎的病因及中医药治疗研究进展[J]. 河北中医, 2010, 32(10):1585-1587.
- [30] 徐炎, 李学军. 多靶点药物治疗及药物发现[J]. 药科学报, 2009, 44(3):226-230.
- [31] 郭达, 张斌山, 刘金文. 骨关节炎的古代方药规律研究[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(9):2194-2195.
- [32] TSUDA M, INOUE K, SALTER M W. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia [J]. Trends Neurosci, 2005, 28(2):101-107.
- [33] 张超, 王旭, 姜建元, 等. MMP-1、13 mRNA 和 DDR2 表达与关节软骨退变的关系[J]. 复旦学报(医学版), 2007, 34(1):126-128.

- [34] 孟祥奇,黄桂成,惠初华,等. 黄芪甲苷对人膝关节炎退变软骨细胞 MMP-1 和 MMP-3 mRNA 表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(7):88-90.
- [35] ABE Y,SAKAIRI T,BEESON C,et al. TGF- β 1 stimulates mitochondrial oxidative phosphorylation and generation of reactive oxygen species in cultured mouse podocytes,mediated in part by the mTOR pathway [J]. Am J Physiol Renal Physiol,2013,305(10):F1477-F1490.
- [36] 孙雪莲,刘渊,周红海. 牛膝总皂苷对兔膝关节炎软骨组织形态变化及关节液中 IL-1 β 、TGF- β 1 含量的影响[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(3):321-326.
- [37] 高坤,张勇,陈大字,等. 牛膝总皂苷干预兔膝关节炎滑膜液来源细胞因子的表达[J]. 中国组织工程研究,2019,23(33):5317-5321.
- [38] 柯志鹏,张新庄,丁玥,等. 利用网络药理学方法研究芪桂痛风片的药效物质基础与分子作用机制[J]. 中国中药杂志,2015,40(14):2837-2842.
- [39] 李旭东,黄钦,徐筱杰. 中药方剂血府逐瘀汤中分子在靶标-配体空间的分布[J]. 物理化学学报,2008,24(4):547-551.
- [40] 刘献祥,李西海,周江涛. 改良 Huth 造模法复制膝骨性关节炎的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(12):1104-1108.
- [41] 郑春松,叶蕻芝,李西海,等. 独活寄生汤含药血清对白细胞介素 1 β 诱导的退变关节软骨细胞中基质金属蛋白酶和环氧化酶 2 表达的影响[J]. 中医正骨,2015,27(12):1-6.

Application of Computer Simulation in Exploring the Effects of *Achyranthis Bidentatae Radix* on Simultaneously Treating Wei Syndrome and Bi Syndrome of Osteoarthritis

ZHENG Chunsong¹, YE Hongzhi², YE Jinxia², FU Changlong^{1*}

¹ Academy of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China

² Fujian Key Laboratory of Integrative Medicine on Geriatrics, Fuzhou, Fujian 350122, China

*Correspondence: FU Changlong, E-mail: 993001232@qq.com

ABSTRACT Objective: To explore the pharmacodynamic material basis, action targets and modes of *Achyranthis Bidentatae Radix* (Niuxi in Chinese) on the simultaneous treatment of Wei syndrome and Bi syndrome in osteoarthritis (OA) from the molecular level. **Methods:** ① Seventy-three chemical components of Niuxi were retrieved from the databases of China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and PubMed, and to built molecular dataset of Niuxi. Meanwhile, three drugs related to articular cartilage proteoglycan synthesis stimulation (the treatment for Wei syndrome) and twenty-eight drugs related to anti-inflammation analgesia(the treatment for Bi syndrome) on OA were searched from the DrugBank database, and their corresponding molecular datasets of treating Wei syndrome and Bi syndrome were also built. Based on the platforms of quantitative structure-activity relationship and principal component analysis, the distributions of the above datasets were analyzed in the chemical space. ② Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), and transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) were chosen as the targets of treating Wei Syndrome of OA, while interleukine-1 beta (IL-1 β),interleukine-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were chosen as the targets of treating Bi syndrome of OA. The platforms of molecular docking and biological network were used to study the interactions between the Niuxi compounds and above targets, and Niuxi compound-target networks related to the treatment of Wei syndrome and Bi syndrome were constructed to analyze the pharmacodynamic material basis, action targets and modes of Niuxi in the therapy of OA. **Results:** ① Comparison of the chemical space distributions between molecular datasets of Niuxi and drugs indicated that the chemical space distributions of the former were more diverse than those of the latter, and the former were the same, or close to the latter with the treatment of Wei syndrome at the back of chemical space, while the former were the same, or close to the latter with the treatment of Bi syndrome at the bottom back corner of chemical space. These revealed the possible effects of Niuxi on Wei syndrome and Bi syndrome of OA. ② The compound-target networks showed that the main pharmacodynamic material basis of Niuxi contained saponins, phytosterones, flavonoids and alkaloids. Meanwhile, the Niuxi compound numbers of treating Bi syndrome and Wei syndrome were thirty-seven and twenty-six, respectively. Among them, twenty compounds could simultaneously treating Bi syndrome and Wei syndrome of OA. The maximum number of targets interacting with them was six. Furthermore, in the compound-target network of Niuxi in treating Bi syndrome of OA, the key compound nodes of Niuxi were puerarin, baicalin, quercetin-3-O-rutinoside and kaempferol-3-O-glucoside,which belonged to flavonoids, and the key target nodes were IL-1 β and TNF- α . In the compound-target network of Niuxi in treating Wei syndrome of OA, the key compound node of Niuxi was baicalin, which belonged to flavonoids, and the key target node was MMP-1. **Conclusion:** Computer simulation intuitively showed the multi-target effects of Niuxi in simultaneously treating Wei syndrome and Bi syndrome of OA through the modes like promiscuous drug and combination drug. This could provide a basis for Niuxi therapeutic for OA and new drug development from Niuxi.

KEY WORDS osteoarthritis; simultaneously treating Wei syndrome and Bi syndrome; *Achyranthis Bidentatae Radix*; chemical space; compound-target network; computer simulation

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.02008