

• 论著 •

复方丹参滴丸治疗口腔扁平苔藓的潜在靶标

张逸之 史雪珂 吴芳龙 周红梅

口腔疾病防治国家重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
口腔医学+前沿医学创新中心 四川大学华西口腔医院 成都 610041

[摘要] 目的 联合网络药理学及分子对接技术预测复方丹参滴丸治疗口腔扁平苔藓 (OLP) 的潜在靶标。方法 于中药系统药理学数据库和分析平台获得药物活性成分及其作用靶点, 通过 DisGeNET 等数据库获得 OLP 相关疾病靶点, 得到共同靶点。构建药物-成分-靶点网络和蛋白质互作网络图, 筛得关键成分和关键靶点。进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析确定主要功能和通路。将关键活性成分和关键靶点分子对接并将结果可视化。结果 获得 469 个药物-疾病共同靶点, 药物关键成分为乙酸龙脑酯、丹参新醌 D 和丹参醇 A, 关键靶点为蛋白激酶 B (AKT1)、腺病毒 E1A 结合蛋白 p300 (EP300) 和雌激素受体 1 (ESR1) 等。GO 结果提示, 共同靶点涉蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、炎症与信号传导等。KEGG 富集通路包括, 癌症相关通路和糖尿病并发症 AGE-RAGE 通路等。分子对接结果显示, AKT1、哈维鼠肉瘤病毒 (HRAS) 与 3 个关键成分结合能均 ≤ -5.0 kcal/mol。结论 复方丹参滴丸中乙酸龙脑酯等活性成分可作用于 AKT1、HRAS 等靶点, 进而调控癌症、AGE-RAGE 等相关通路等来调节免疫功能、减少氧化应激和抑制炎症, 促进 OLP 愈合。

[关键词] 口腔扁平苔藓; 复方丹参滴丸; 网络药理学; 作用靶标; 分子对接

[中图分类号] R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025063

开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)**Potential targets of compound Danshen dripping pill in the treatment of oral lichen planus based on network pharmacology and molecular docking**

Zhang Yizhi, Shi Xueke, Wu Fanglong, Zhou Hongmei

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Frontier Innovation Center for Dental Medicine Plus, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82071124, 82301095); Research and Develop Program, West China Hospital of Stomatology Sichuan University (RD-03-202410)

Correspondence: Zhou Hongmei, Email: zhouhm@scu.edu.cn

[Abstract] Objective This study aimed to forecast the potential targets of compound Danshen dripping pill (CDDP) in treating oral lichen planus OLP (OLP) via network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active compounds and targets of CDDP were searched in the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform. The disease targets of OLP were obtained from multiple databases, such as DisGeNET. A drug-compound-target network was constructed by intersecting the targets to screen the key active components. A protein-protein interaction network was also built by intersecting the targets to select the key ones. Target intersection was also applied

for gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. The molecular docking and visualization of key active components and targets were also performed. **Results** A total of 469 drug-disease intersecting targets were found. The key active components were bornyl acetate, dan-

[收稿日期] 2024-06-16; **[修回日期]** 2025-02-18

[基金项目] 国家自然科学基金 (82071124, 82301095); 四川大学华西口腔医院探索与研发项目 (RD-03-202410)

[作者简介] 张逸之, 硕士, Email: zhangyizhi1@stu.scu.edu.cn

[通信作者] 周红梅, 教授, 博士, Email: zhouhm@scu.edu.cn

shexinkum D, and danshenol A, and the key targets were protein kinase B (AKT1), E1A binding protein p300 (EP300), and estrogen receptor 1 (ESR1). GO enrichment analysis indicated that the results of intersection targets included protein serine/threonine kinase activity, inflammatory response, signal transduction. KEGG enrichment analysis revealed various pathways such as cancer and AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications. Molecular docking showed that the results of AKT1, Harvey rat sarcoma virus (HRAS), and the three key active components were all ≤ -5.0 kcal/mol.

Conclusion In OLP treatment, the active components of CDDP may participate in immune function, reduce oxidative stress, inhibit inflammation by acting on multiple targets such as AKT1 and HRAS, and regulate pathways including cancer and AGE-RAGE signaling pathway.

[Key words] oral lichen planus; compound Danshen dripping pill; network pharmacology; drug target; molecular docking

口腔扁平苔藓 (oral lichen planus, OLP) 是最常见的口腔黏膜慢性炎性疾病之一, 患病率约 0.1%~4.0%, 主要表现为口腔黏膜粗糙、疼痛不适, 可影响正常进食、语言和吞咽等, 导致生活质量下降^[1]。OLP 癌变率约 1.4%^[2], 被世界卫生组织归入口腔潜在恶性疾患的范畴^[3], 一旦发生癌变, 则严重影响患者的生命健康。OLP 的发病机制尚不明确, 临床常用药物包括糖皮质激素、沙利度胺和羟氯喹等^[4]。虽能有效控制炎症, 但部分患者存在使用禁忌证或耐药抵抗, 且长期使用可导致严重不良反应。

目前通过中西医结合治疗 OLP 在减少不良反应和延长复发间隔方面取得了良好的效果^[5], 其中复方丹参滴丸 (compound Danshen dripping pill, CDDP), 是由丹参、三七和冰片制成的中成药, 有祛瘀止痛、清心除烦的功效^[6]。多篇临床试验^[7-12]均证实, CDDP 治疗 OLP 有效且安全性好, 可用于治疗糜烂型和非糜烂型 OLP。本研究团队临床经验^[13]亦提示, 此药可有效减轻非糜烂型 OLP 病损。OLP 患者体内存在微循环障碍、血液流变学指标异常和高炎症水平, 使用 CDDP 可改善血液流变学指标及局部微循环、降低炎症水平, 从而缓解口内白色斑纹和充血糜烂病损^[7-12]。但其作用靶点及调控机制尚不清楚, 需整合分析已有的研究成果以寻找切入点。网络药理学技术以大数据为基础, 与系统生物学、基因组学等结合, 可预测药物治疗靶点及作用机制, 已广泛用于中药研究^[14]。分子对接技术通过预测药物成分-靶蛋白结合能判断二者相互作用强度, 进一步探索治疗靶点和机制^[15]。本文拟采用以上 2 项技术研究 CDDP 在 OLP 治疗中的关键靶点和信号通路, 为 CDDP 在临床治疗中的应用和进一步研究提供理论依据, 为中药现代化和精准医疗提供可能的方向。

1 材料和方法

1.1 药物成分和靶点预测

在中药系统药理学数据库和分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)^[16]检索并筛选药物相似性 ≥ 0.18 和口服生物利用度 ≥ 0.30 的活性成分并获得其国际化合物识别键。在 PubChem 数据库^[17]下载其结构并导入 SwissTargetPrediction 数据库^[18], 选择 “Homo sapiens” 预测作用靶点, 以可能性 ≥ 0 为条件进行筛选。在 Swiss Target Prediction 数据库未找到靶点的成分则录入 TCMSP 中的靶点, 去除来源不明的靶点, 剔除无靶点的成分。使用 Uniprot 数据库^[19]将靶点名称规范化, 限定基因来源为 “Reviewed(Swiss-Prot)” “Homo sapiens”。

1.2 获取 OLP 相关靶点

以 “oral lichen planus” 为关键词, 选 “Homo sapiens”, 从美国国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 数据库^[20]、在线《人类孟德尔遗传》(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 数据库^[21]、DisGeNET 数据库^[22]、比较毒理基因组学数据库 (Comparative Toxicogenomics Database, CTD)^[23]、药物靶标数据库 (Therapeutic Target Database, TTD)^[24]、Drugbank 数据库^[25]、GeneCards 数据库^[26]中检索疾病靶点, 利用微生信在线作图工具^[27]合并靶点并去重, 绘制韦恩图, 得到 OLP 相关靶基因。

1.3 药物-活性成分-疾病靶点网络构建

将 1.1 中作用靶点合并去重, 通过在线作图工具 Venny 2.1 (<https://csbg.cnb.csic.es/BioinfoGP/venny.html>) 与 1.2 中 OLP 相关靶点取交, 绘制韦恩

图。药物、活性成分及交集靶点导入Cytoscape软件(v3.8.0)后通过插件Analyze Network和CytoNCA分析,以度中心性筛选关键活性成分并构建网络。

1.4 构建蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络并筛选靶点

交集靶点导入STRING数据库^[28],选择“Homo sapiens”,在设置中选择最高置信度(0.900),每个圆形节点代表不同的靶点蛋白,连线代表蛋白之间存在相互作用,连线粗细与置信度相关,隐藏离散节点,将获得的PPI关系导入Cytoscape软件后删去离散节点,计算度中心性、中介中心性和接近中心性,筛选得到前10个关键靶点。

1.5 生物功能与通路富集分析

在DAVID数据库^[29]对共同靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析(包括生物过程、细胞组分和分子功能)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。选择前10名分析结果导入Sangerbox在线平台工具(<http://sangerbox.com/>),以气泡图的形式展示。

1.6 分子对接及可视化

在PubChem数据库中下载关键活性成分3D结构作配体,在Uniprot网站获得关键靶点蛋白3D结构作受体。利用PyMOL(v2.5.7)软件对受体去水、加氢和去除小分子等,然后使用AutoDock Tools(v1.5.6)软件将配体和受体进行分子对接分析,通过对接结合能判断二者的结合关系,根据既往文献^[30],以结合能 ≤ -5.0 kcal/mol作为结合力良好的筛选标准。最后将分子对接结果导入到PyMOL软件和LigPlus(v2.2.8)软件进行可视化分析,得到相应的对接模式图。

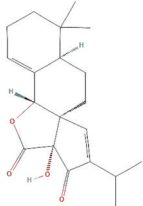
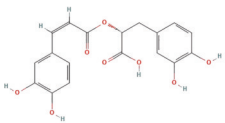
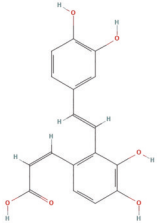
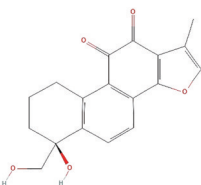
2 结果

2.1 药物活性成分及靶点筛选

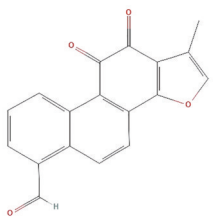
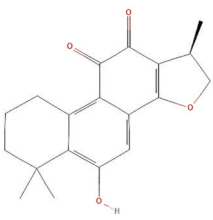
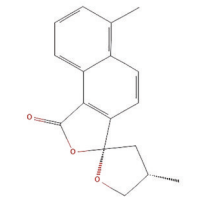
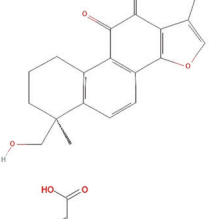
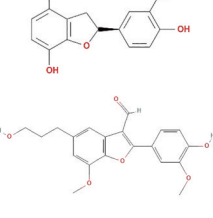
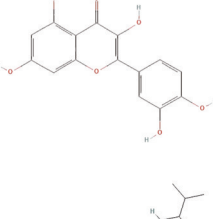
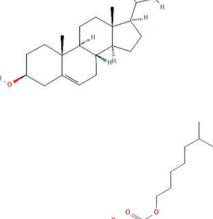
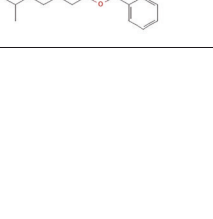
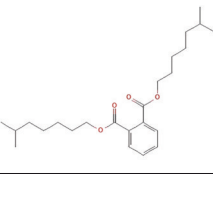
在TCMSP中检索CDDP活性成分,筛选得到丹参活性成分65个,三七8个,冰片3个。以口服生物利用度大小将活性成分排序(表1)。通过TCMSP、Swiss Target Prediction数据库和Uniprot数据库查找有效成分的相关靶点700个。

表 1 CDDP 组成药物的部分活性成分

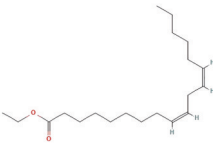
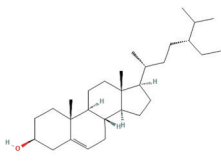
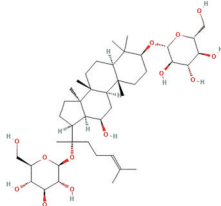
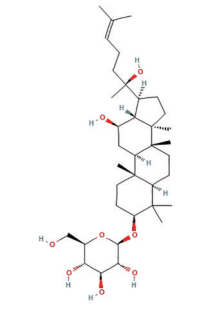
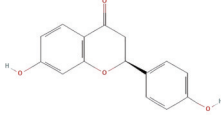
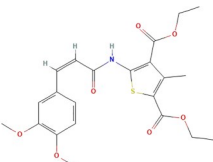
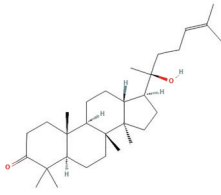
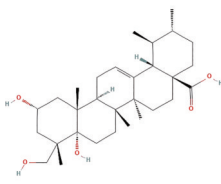
Tab 1 Active ingredients of CDDP

| 药物 | 分子编码 | 英文名称 | 中文名称 | 结构图 | 口服生物利用度/% | 药物相似性 |
|-----|-----------|--|--|---|-----------|-------|
| 丹参* | MOL007064 | przewalskin b | (1R,4R,10R,13R)-13-羟基-5,5-二甲基-15-丙烷-2-基-11-氧酸四环[8.6.0.0.1,13.04,9]十六烷-8,15-二烯-12,14-二酮 |  | 110.32 | 0.44 |
| | MOL007132 | (2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid | (2R)-3-(3,4-二羟基苯基)-2-[(Z)-3-(3,4-二羟基苯基)丙烯酰基]氧代丙酸 |  | 109.38 | 0.35 |
| | MOL007140 | (Z)-3-[2-[(E)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)vinyl]-3,4-dihydroxy-phenyl]acrylic acid | (Z)-3-[2-[(E)-2-(3,4-二羟基苯基)乙烯基]-3,4-二羟基苯基]丙烯酸 |  | 88.54 | 0.26 |
| | MOL007150 | (6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-quinone | 丹参二醇A |  | 75.39 | 0.46 |

续表

| 药物 | 分子编码 | 英文名称 | 中文名称 | 结构图 | 口服生物利用度/% | 药物相似性 |
|----|-----------|---|--|---|-----------|-------|
| | MOL007058 | formyltanshinone | 醛基丹参酮 |  | 73.44 | 0.42 |
| | MOL007120 | miltionone II | 丹参酚醌 II |  | 71.03 | 0.44 |
| | MOL007105 | epidanshenspiroketallactone | 表丹参螺缩酮内脂 |  | 68.27 | 0.31 |
| | MOL007155 | (6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione | (6S)-6-(羟甲基)-1,6-二甲基-8,9-二氢-7H-萘[8,7-g]苯并呋喃-10,11-二酮 |  | 65.26 | 0.45 |
| | MOL007130 | prolithospermic acid | 原紫草酸 |  | 64.37 | 0.31 |
| | MOL007050 | 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofuran-2-carboxaldehyde | 2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-1-苯并呋喃-3-甲醛 |  | 62.78 | 0.40 |
| 三七 | MOL000098 | quercetin | 槲皮素 |  | 46.43 | 0.28 |
| | MOL000449 | stigmasterol | 甾甾醇 |  | 43.83 | 0.76 |
| | MOL002879 | diop | 邻苯二甲酸二异辛酯 |  | 43.59 | 0.39 |

续表

| 药物 | 分子编码 | 英文名称 | 中文名称 | 结构图 | 口服生物利用度/% | 药物相似性 |
|----|-----------|-----------------|----------|---|-----------|-------|
| | MOL001494 | Mandenol | 亚麻油酸乙酯 |  | 42.00 | 0.19 |
| | MOL000358 | beta-sitosterol | β-谷甾醇 |  | 36.91 | 0.75 |
| | MOL007475 | ginsenoside f2 | 人参皂苷 f2 |  | 36.43 | 0.25 |
| | MOL005344 | ginsenoside rh2 | 人参皂苷 Rh2 |  | 36.32 | 0.56 |
| | MOL001792 | DFV | 甘草素 |  | 32.76 | 0.18 |
| 冰片 | MOL006862 | bronyl acetate | 乙酸龙脑酯 |  | 59.30 | 0.51 |
| | MOL006865 | diptercarpol | 龙脑香醇酮 |  | 41.71 | 0.76 |
| | MOL006861 | asiatic acid | 积雪草酸 |  | 41.38 | 0.71 |

注: *仅列出丹参的前10个活性成分。

2.2 OLP 相关疾病靶点

以“oral lichen planus”为关键词，在 DisGeNET、CTD、Drugbank、GeneCards、NCBI、OMIM 和 TTD 数据库进行检索，分别获得 257、8 869、13、298、143、3、1 个靶点，合并去重后共 9 023 个靶点（图1）。

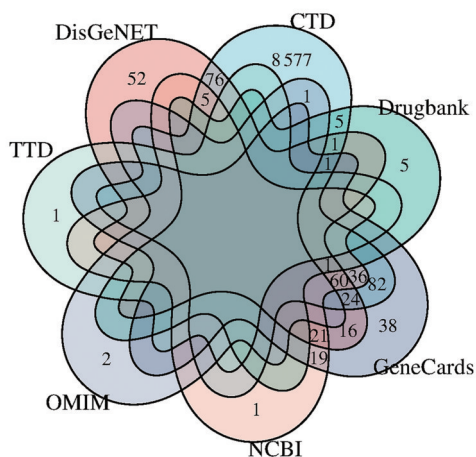


图 1 OLP 相关靶点韦恩图

Fig 1 Venn diagram of OLP related targets

2.3 药物-活性成分-疾病靶点网络

输入 700 个 CDDP 靶点与 9 023 个 OLP 相关靶点

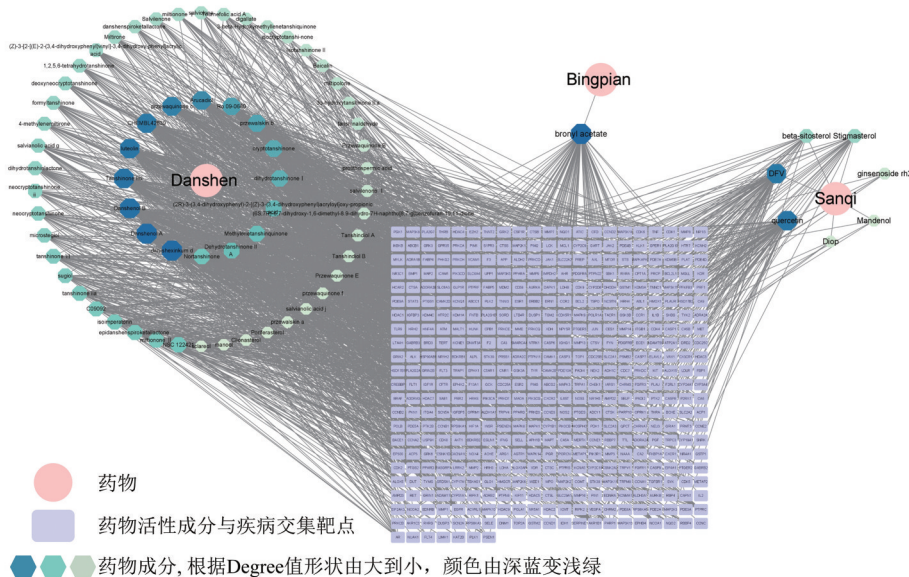


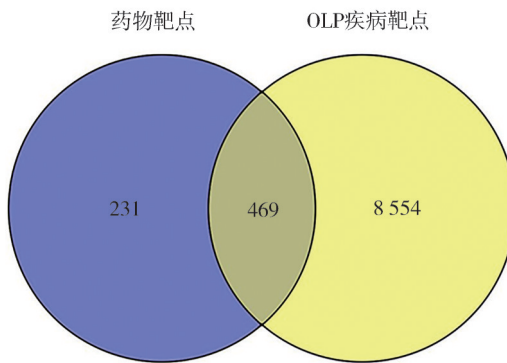
图 3 药物-活性成分-靶点网络图

Fig 3 Drugs-active compounds-targets network

2.4 PPI 网络及关键靶点

将共同靶点导入 STRING 网站，按 1.4 中设置获得 PPI 网络（图4）。导入 Cytoscape 软件，删除离

绘制韦恩图，得到 469 个交集靶点（图2）。将交集靶点、药物及其活性成分的对应关系制成网络文件和属性文件，在 Cytoscape 软件构建药物-活性成分-疾病靶点网络（图3），共有 542 条边和 2 020 个节点。利用 Analyze Network 和 CytoNCA 插件进行拓扑分析，以度中心性值大小对活性成分排序，选择前 3 名作为关键活性成分，分别是冰片中的乙酸龙脑酯（度中心性=113）、丹参中的丹参新醌 D（dan-shexinkum D，度中心性=112）、丹参醇 A（Danshenol A，度中心性=111）。



OLP 疾病靶点与 CDDP 药物作用靶点取交集得到 469 个靶点。

图 2 OLP 疾病靶点与药物交集靶点韦恩图

Fig 2 Venn diagram of OLP and drug intersection targets

散节点后利用 Analyze Network 和 CytoNCA 插件进行拓扑分析，得到初始 PPI 网络；以度中心性 ≥ 10（二倍中位数）为条件获得初筛 PPI 网络；再以度

中心性 ≥ 11 (中位数)、中介中心性 ≥ 52.155 (中位数)、接近中心性 ≥ 0.426 (中位数)为条件获得二

筛PPI网络。最终选择前10个节点为潜在关键靶点 (图5)。

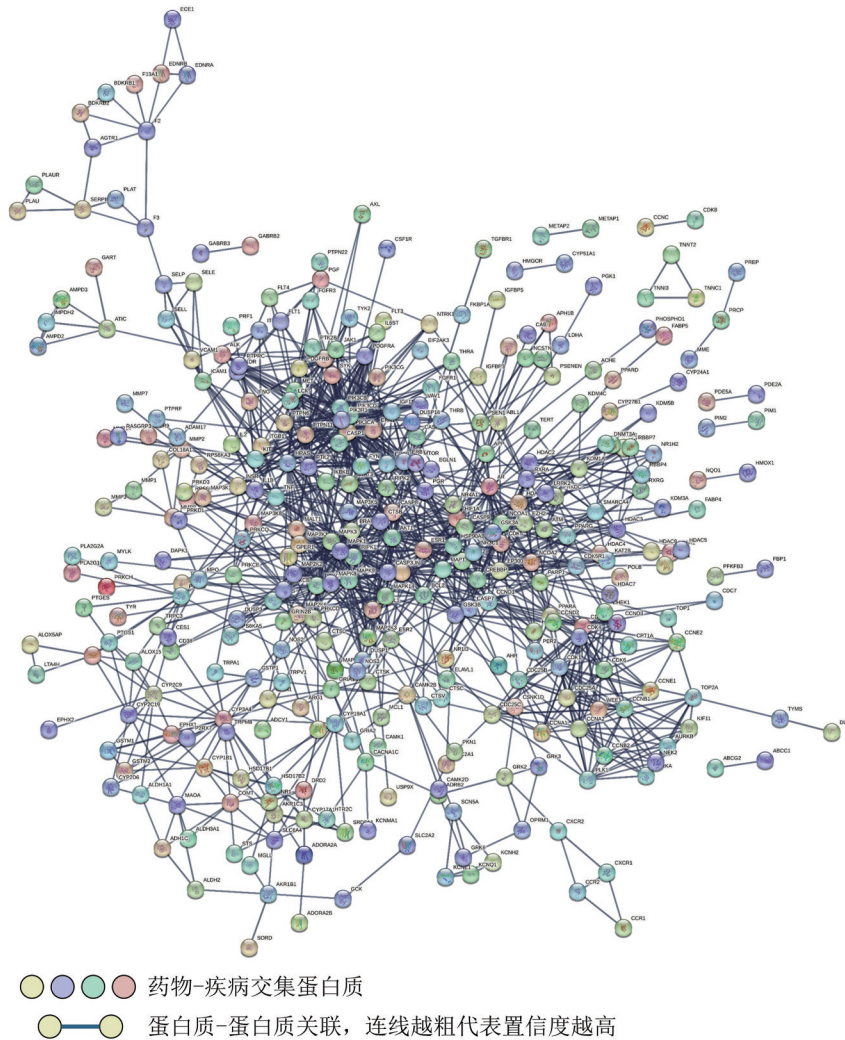
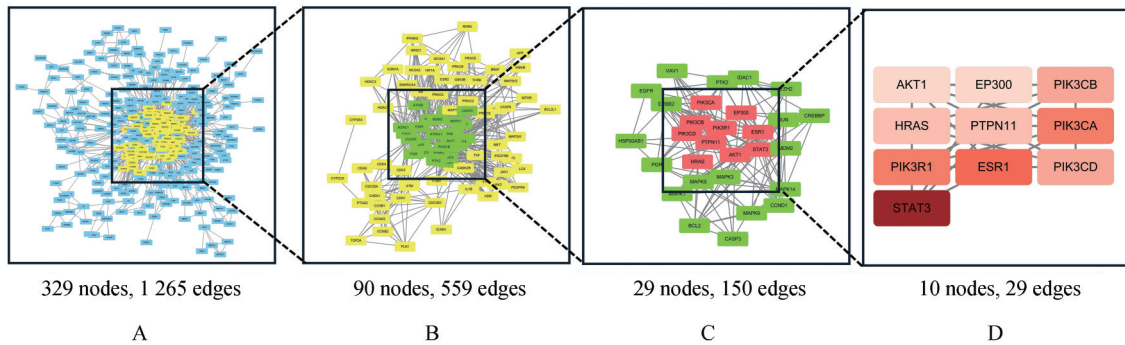


图 4 基于STRING数据库构建的PPI网络图

Fig 4 PPI network diagram based on STRING database



A: 初步构建PPI网络后, 根据度中心性二倍中位数筛选靶点 (黄色); B: 根据度中心性、中介中心性、接近中心性中位数再次筛选靶点 (绿色); C: 根据度中心性二倍中位数选出核心靶点 (红色), D: 最后得到10个核心靶点, 颜色根据度中心性增大由浅至深。

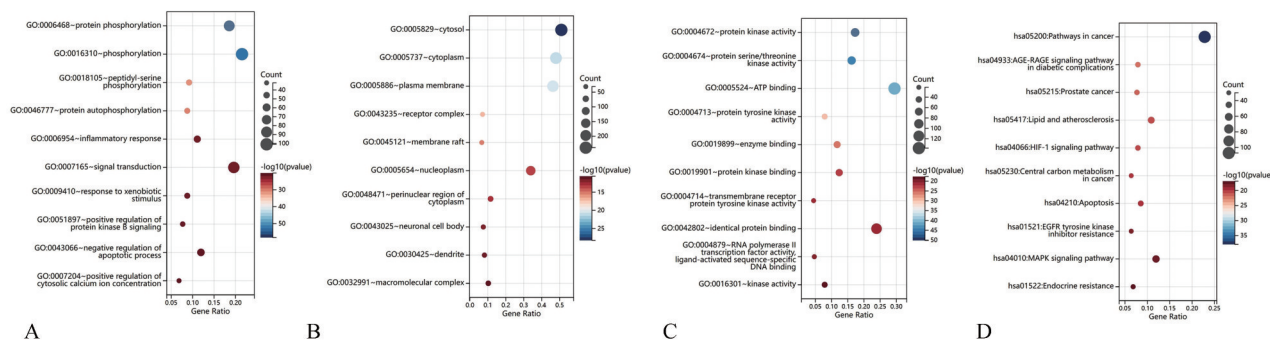
图 5 关键靶点筛选网络图

Fig 5 Key targets screening network diagram

2.5 GO和KEGG富集结果

GO富集结果提示：共同靶点所涉及的生物过程包括蛋白质磷酸化、肽基丝氨酸磷酸化、蛋白质自磷酸化、信号转导和炎症反应等，细胞组分包括细胞质、质膜等，分子功能包括蛋白激酶活

性等。KEGG通路包括：癌症、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末化产物（advanced glycation end products, AGE）-晚期糖基化终末化产物受体（receptor for advanced glycation endproducts, RAGE）、脂质与动脉粥样硬化等通路（图6）。



A: GO生物过程分析; B: GO细胞组分分析; C: GO分子功能分析; D: KEGG富集分析; 左侧纵坐标对应不同GO/KEGG注释, 右侧纵坐标 $-\log_{10}(P)$ 值从红色到蓝色表示数值从小到大, 横坐标Gene Ratio代表该词条的基因数占所有基因的比例。Count代表富集到此词条的基因数目, 数目越多, 气泡越大。每个类别仅列出排名前10(按P值由小到大排序)的条目。

图 6 GO及KEGG富集分析气泡图

Fig 6 GO and KEGG enrichment analysis bubble chart

2.6 分子对接分析结果

将3个关键活性成分(乙酸龙脑酯、丹参新甙D、丹参醇A)和10个潜在关键靶点[蛋白激酶B (protein kinase B, PKB又称AKT1)、腺病毒E1A结合蛋白p300 (E1A binding protein p300, EP300)、雌激素受体1 (estrogen receptor 1, ESR1)、哈维鼠肉瘤病毒 (Harvey rat sarcoma virus, HRAS)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α 亚型 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform, PIK3CA)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 β 亚型 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform, PIK3CB)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 δ 亚型 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta isoform, PIK3CD)、磷脂酰肌醇3激酶调节亚基1 (phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha, PIK3R1)、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶11 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11, PTPN11)、细胞转导子和转录活化子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)]进行分子对接。

根据对接结合能大小判断活性成分与靶点之间对接的难易程度, 其中AKT1和HRAS与3个关键活性成分的结合能均 ≤ -5.0 kcal/mol (表2), 表

明这2个蛋白与关键成分具有良好的结合力。使用软件PyMOL和LigPlus可视化3个活性成分的最佳对接结果(图7)。

表 2 关键活性成分与关键靶点的分子对接结合能

Tab 2 Molecular docking binding energy of key active ingredients and key targets kcal/mol

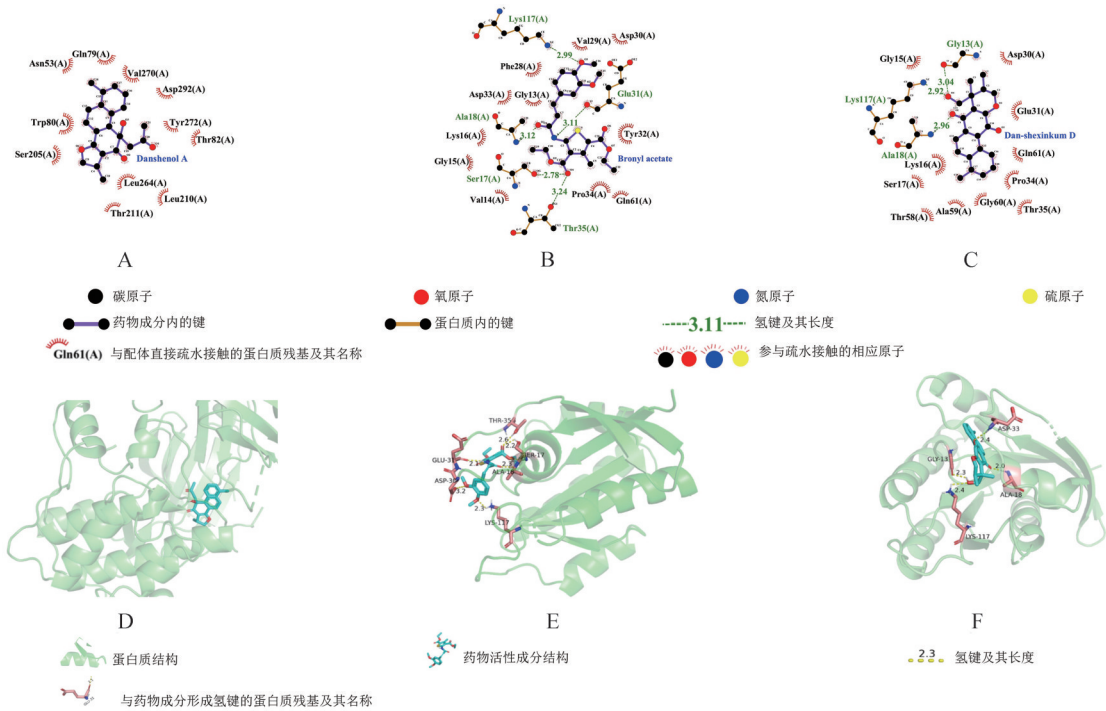
| 关键靶点 | 关键活性成分 | | |
|--------|--------|-------|-------|
| | 乙酸龙脑酯 | 丹参新甙D | 丹参醇A |
| AKT1 | -5.59 | -8.2 | -7.58 |
| EP300 | -4.61 | -7.75 | 0.89 |
| ESR1 | -4.29 | -6.87 | 0.89 |
| HRAS | -6.60 | -8.57 | -6.68 |
| PIK3CA | -5.28 | +0.60 | -6.76 |
| PIK3CB | -4.48 | -6.27 | -6.31 |
| PIK3CD | -4.07 | -6.97 | -6.32 |
| PIK3R1 | -2.43 | -0.53 | 0.89 |
| PTPN11 | -4.32 | -7.27 | -6.48 |
| STAT3 | -3.40 | +0.60 | -5.24 |

3 讨论

OLP发病过程涉及微循环障碍, 这与病损处的慢性炎症互相形成正反馈, 导致病变迁延不愈^[31]。CDDP可改善局部微循环, 降低炎症水平, 且治疗OLP疗效明显, 但相关机制研究较少^[10]。本研究通过网络药理学建立“药物-成分-靶点”网

络和PPI网络, 并进行富集分析和分子对接, 初步

研究了CDDP缓解OLP的潜在治疗靶点及机制。



A: AKT1-Danshenol A对接2D图; B: HRAS-bronyl acetate对接2D图; C: HRAS-dan-she-xin-kum D对接2D图; D: AKT1-Danshenol A对接3D图; E: HRAS-bronyl acetate对接3D图; F: HRAS-dan-she-xin-kum D对接3D图; 氢键长度单位为Å。

图7 部分关键活性成分与关键靶点的分子对接图

Fig 7 Molecular docking diagram of key active ingredients and key targets

通过“药物-成分-靶点”网络获得3个药物关键活性成分(乙酸龙脑酯、丹参新醌D和丹参醇A)。乙酸龙脑酯可调节辅助性T (T helper, Th) 1细胞/Th2细胞平衡, 促进Th2细胞生成及相关细胞因子分泌^[32]。OLP患者体内存在Th1/Th2失衡, 其中Th1细胞发挥促炎作用, Th2细胞分泌的细胞因子利于炎症消退^[33]。乙酸龙脑酯可能促进Th1/Th2平衡及Th2细胞因子转化, 从而抑制炎症。丹参新醌D参与抗细胞凋亡和抗氧化应激^[34]。OLP发病机制涉及氧化还原失衡, 随着疾病的发展, 将导致角质形成细胞凋亡和基底膜破坏^[33,35]。因此推测, 丹参新醌D维持OLP病变中的氧化还原动态平衡并抑制细胞凋亡, 阻止疾病进展。丹参醇A可抑制内皮细胞细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1表达^[36]。ICAM-1可介导白细胞的浸润、黏附和迁移, OLP组织中ICAM-1表达较高^[31]。因此丹参醇A可能抑制内皮细胞ICAM-1表达, 发挥抗炎作用, 促进OLP病变愈合。CDDP的关键成分可能协同调节OLP患者免疫功能, 发挥抗上皮细胞凋亡、减少氧化应激和抑制炎症等作用。

GO和KEGG富集结果指出, CDDP可能调控糖尿病并发症中的AGE-RAGE、脂质和动脉粥样硬化、癌症等相关通路。分子对接结果显示, AKT1、HRAS与3个关键活性成分的结合能均 ≤ -5.0 kcal/mol, 提示其具有良好的结合力, 在治疗中可能起关键作用。OLP与高血压和高血脂存在相关性, 可能是由于机体免疫失衡并长期处于慢性炎症状态^[37-38]。慢性炎症可促进癌基因激活, 参与免疫抑制, 为肿瘤发生发展提供基础^[39]。CDDP通过脂质和动脉粥样硬化通路、癌症通路可减轻全身炎症反应, 缓解局部病损, 并维持长期疗效。RAGE是各种炎症疾病的靶点, AGE与RAGE相互作用, 可调控多条信号通路, 例如AKT和鼠肉瘤病毒(rat sarcoma virus, RAS)通路^[40]。关键靶点AKT1涉及的磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路, 其异常信号转导可致OLP组织中T细胞和角质形成细胞形成串扰, 导致局部免疫失调^[41]。CDDP可能通过AKT1调节PI3K/AKT/mTOR通路从而维持局部免疫稳态。关键靶点HRAS相关的RAS/迅

速加速纤维肉瘤/促丝裂原激活蛋白激酶通路可促进胞外基质蛋白的降解^[42], OLP组织中蛋白酶增加、胶原蛋白裂解和基底膜蛋白质破坏^[33]。CDDP作用于HRAS可能通过调节局部胞外基质蛋白促进OLP病损愈合。

CDDP是中药复方制剂, 包含乙酸龙脑酯、丹参新醌D和丹参醇A等多种活性成分。这些成分可能作用于AKT1、HRAS等靶点, 调控糖尿病并发症中的AGE-RAGE、脂质和动脉粥样硬化、癌症等通路, 进而调节OLP患者局部与全身稳态, 促进病变消退并长期稳定病情。本研究存在一定局限性: 首先网络药理学分析依赖现有研究数据, 而中成药的成分复杂且人体内的代谢过程尚未完全清楚, 目前的数据库可能无法全面覆盖所有活性成分; 其次选择数据库的不同、相关研究收录情况以及更新频率也可能存在差异; 同时软件技术有限, 尚不能完全模拟药物在人体内的实际作用。本文结合网络药理学和分子对接技术探讨CDDP治疗OLP机制, 其多靶点、多途径的作用方式为临床应用和新药研发提供了理论依据, 具体机制将在基础实验中进一步探索。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

[1] 中华口腔医学会口腔黏膜病学专业委员会, 中华口腔医学会中西医结合专业委员会. 口腔扁平苔藓诊疗指南(修订版)[J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57(2): 115-121.
Society of Oral Medicine Chinese Stomatological Association, Society of Traditional Chinese Medicine Combined with Western Medicine Chinese Stomatological Association. Guideline for the diagnosis and treatment of oral lichen planus (revision)[J]. Chin J Stomatol, 2022, 57(2): 115-121.

[2] Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype[J]. Head Neck, 2020, 42(3): 539-555.

[3] Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Col-

laborating Centre for Oral Cancer[J]. Oral Dis, 2021, 27(8): 1862-1880.

[4] Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(7): 1403-1414.

[5] 郭晨琪, 李俊辰, 申倩, 等. 口腔扁平苔藓的中西医结合治疗进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2022, 21(5): 468-471.
Guo CQ, Li JC, Shen Q, et al. Progress of oral lichen planus treated with traditional Chinese and western medicine[J]. Chin J Dermatol Venereol Integ Trad W Med, 2022, 21(5): 468-471.

[6] 李倩. 复方丹参滴丸研究进展及临床应用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2989-2991.
Li Q. Research progress and clinical application of Compound Danshen Dripping Pills[J]. China J Trad Chin Med Pharm, 2018, 33(7): 2989-2991.

[7] 黄华锋, 董震, 徐辉, 等. 复方丹参滴丸对口腔扁平苔藓患者血液流变学的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 2002, 18(2): 140-142.
Huang HF, Dong Z, Xu H, et al. A preliminary observation of composite Danshen droplet pills on hemorheology of patients with oral lichen planus[J]. J Pract Stomatol, 2002, 18(2): 140-142.

[8] 邱峰, 惠建华, 华立. 复方丹参滴丸治疗口腔扁平苔藓患者血液流变学观察[J]. 中国血液流变学杂志, 2006, 16(4): 552, 682.
Qiu F, Hui JH, Hua L. Observation on blood rheology of patients with oral lichen planus treated with compound danshen dripping pills[J]. Chin J Hemorrh, 2006, 16(4): 552, 682.

[9] 严崧, 许建辉. 中西药合用治疗口腔黏膜扁平苔藓疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(12): 1389-1390.
Yan Q, Xu JH. Observation on the therapeutic effect of combined Chinese and Western medicine in the treatment of oral lichen planus[J]. J Pract Trad Chin Med, 2017, 33(12): 1389-1390.

[10] 罗雪晴, 周文伟. 复方丹参滴丸治疗口腔扁平苔藓临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(11):1943-1944.

- Luo XQ, Zhou WW. Clinical observation on treatment of oral lichen planus with compound Danshen dropping pills[J]. *J Pract Trad Chin Med*, 2021, 37(11): 1943-1944.
- [11] 郑旭瑛, 谢逸瑞, 吴月蓉. 复方丹参滴丸在口腔扁平苔藓患者中的应用效果及对其血液流变学的影响分析[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(6): 32-34, 107. Zheng XY, Xie YR, Wu YR. Analysis on application effects of compound salvia pellet in patients with oral lichen planus and its effect on hemorheology[J]. *China Med Pharm*, 2020, 10(6): 32-34, 107.
- [12] 王立臣, 汤文兵, 陈珍, 等. 糖皮质激素联合复方丹参滴丸治疗口腔扁平苔藓效果观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(36): 4058-4061. Wang LC, Tang WB, Chen Z, et al. Observation on the effect of glucocorticoid combined with compound Danshen dripping pills in the treatment of oral lichen planus[J]. *Modern J Integr Trad Chin West Med*, 2018, 27(36): 4058-4061.
- [13] 周红梅, 周刚, 周威, 等. 口腔黏膜病药物治疗精解[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 121-127. Zhou HM, Zhou G, Zhou W, et al. Comprehensive pharmacotherapy for oral mucosal diseases[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 121-127.
- [14] Zhao L, Zhang H, Li N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116306.
- [15] Sahu D, Rathor LS, Dwivedi SD, et al. A review on molecular docking as an interpretative tool for molecular targets in disease management[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2024, 22(1): 40-50.
- [16] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6:13.
- [17] Kim S, Chen J, Cheng T, et al. PubChem 2023 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1373-D1380.
- [18] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [19] ConsortiumUniProt. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D523-D531.
- [20] Sayers EW, Beck J, Bolton EE, et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(D1): D33-D43.
- [21] Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(suppl_1): D514-D517.
- [22] Piñero J, Ramírez-Anguita JM, Saüch-Pitarch J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D845-D855.
- [23] Davis AP, Wieggers TC, Johnson RJ, et al. Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2023 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1257-D1262.
- [24] Zhou Y, Zhang Y, Zhao D, et al. TTD: Therapeutic Target Database describing target druggability information[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(D1): D1465-D1477.
- [25] Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [26] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.
- [27] Tang D, Chen M, Huang X, et al. SRplot: a free online platform for data visualization and graphing[J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0294236.
- [28] Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D638-D646.
- [29] Sherman BT, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W216-W221.
- [30] 王后赏, 杨津, 周红梅. 基于网络药理学和分子对接技术预测泼尼松治疗口腔扁平苔藓的潜在靶点和分子机制[J]. *口腔医学研究*, 2022, 38(8): 773-

- 778.
- Wang HS, Yang J, Zhou HM. Prediction of potential targets and molecular mechanisms of prednisone for oral lichen planus based on network pharmacology and molecular docking[J]. *J Oral Sci Res*, 2022, 38(8): 773-778.
- [31] Keerthika R, Kamboj M, Girdhar A, et al. An exotic pathogenetic mechanism of angiogenesis in oral lichen planus—a systematic review[J]. *J Oral Pathol Med*, 2023, 52(9): 803-810.
- [32] Zhao ZJ, Sun YL, Ruan XF. Bornyl acetate: a promising agent in phytomedicine for inflammation and immune modulation[J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154781.
- [33] El-Howati A, Thornhill MH, Colley HE, et al. Immune mechanisms in oral lichen planus[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(4): 1400-1415.
- [34] Li B, Wu YR, Li L, et al. A novel based-network strategy to identify phytochemicals from radix salviae miltiorrhizae (Danshen) for treating Alzheimer's disease[J]. *Molecules*, 2022, 27(14): 4463.
- [35] Li W, Ling Z, Wang J, et al. ASCT2-mediated glutamine uptake promotes Th1 differentiation via ROS-EGR1-PAC1 pathway in oral lichen planus[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 216: 115767.
- [36] Zhao W, Feng H, Guo S, et al. Danshenol A inhibits TNF- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) mediated by NOX4 in endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12953.
- [37] De Porras-Carrique T, Ramos-García P, González-Moles MÁ. Hypertension in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(4): 1793-1805.
- [38] Xiao X, Song Z, Liu S. Potential implication of serum lipid levels as predictive indicators for monitoring oral lichen planus[J]. *J Dent Sci*, 2024, 19(2): 1307-1311.
- [39] Zhao H, Wu L, Yan G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 263.
- [40] Jangde N, Ray R, Rai V. RAGE and its ligands: from pathogenesis to therapeutics[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2020, 55(6): 555-575.
- [41] Ma RJ, Tan YQ, Zhou G. Aberrant IGF1-PI3K/AKT/MTOR signaling pathway regulates the local immunity of oral lichen planus[J]. *Immunobiology*, 2019, 224(3): 455-461.
- [42] Bahar ME, Kim HJ, Kim DR. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 455.

(本文编辑 张玉楠)