

The Effect and Mechanism of *Folium artemisiae Argyi* on Neuropathic Pain Based on Network Pharmacology

Jun DENG ¹, Jun LI ¹, Muhammad AZHAR ², Xian-Ju HUANG ^{1,3 *}, Qin-Dan CUI ¹ & Jia-Wei DAI ¹

¹ College of Pharmaceutical Science, South-Central Minzu University, Wuhan 430074, China

² Department of Biosciences, COMSATS University Islamabad, Sahiwal Campus, 57000, Pakistan.

³ Ethnopharmacology Level 3 Laboratory, National Administration of Traditional Chinese Medicine, South-Central Minzu University, Wuhan 430074, P. R. China.

SUMMARY. To elucidate the mechanism of therapeutic action of *Folium artemisiae Argyi* (FAA) on neuropathic pain (NP) based on network pharmacology, molecular docking and experimental verification. The components of the FAA were screened from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology database (TCMSP) and predicted their targets of action in the Swiss Target Predication platform. Then, retrieving the NP targets from Genecards and other disease databases. Thereby, the common targets of the medicinal and the disease were screened out by Cytoscape 3.8.2 software, and the STRING database was used for protein-protein interaction (PPI) network analysis, followed by Gene Ontology (GO) term enrichment by DAVID database, and pathway analysis was done using Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) to identify core targets, further we performed the molecular docking to obtain the binding efficiency between the components and the targets of proteins. After that, NP modeling of BV₂ cells induced by ATP was established to detect the protective effect of the four key components. The effectiveness of the results was further verified by in vitro experiments. Results showed that Chlorogenic Acid (CGA), Eupatilin (EUP), Ethyl Oleate (EO) and Ethyl Linoleate (ELO) are the key components dedicated to its neuroprotective effect. Its neuroprotective mechanism may be related to AKT1, PIK3CA, JAK1, P2X4, P2X7 and other targets enriched in PI3K-Akt pathway. CGA, EUP, EO and ELO are able to protect against neurological damage caused by ATP, downgrade the activated P2X receptors and the above approach may be its protection mechanism. The potential targets and biological effects of FAA in the treatment of NP were predicted in this study. The P2X receptor and PI3K-AKT signaling pathway may be key targets of FAA on ATP-induced NP cells.

RESUMEN. Dilucidar el mecanismo de acción terapéutica de *Folium artemisiae Argyi* (FAA) sobre el dolor neuropático (NP) basado en farmacología de red, acoplamiento molecular y verificación experimental. Los componentes de FAA se seleccionaron de la base de datos de farmacología de sistemas de medicina tradicional china (TCMSP) y se predijeron sus objetivos de acción en la plataforma suiza Target Predication. Luego, recuperar los objetivos NP de Genecards y otras bases de datos de enfermedades. De este modo, el software Cytoscape 3.8.2 examinó los objetivos comunes del medicamento y la enfermedad, y la base de datos STRING se utilizó para el análisis de la red de interacción proteína-proteína (PPI), seguido del enriquecimiento de términos de Gene Ontology (GO) mediante la base de datos DAVID., y el análisis de la ruta se realizó utilizando la Enciclopedia de genes y genomas de Kyoto (KEGG) para identificar objetivos principales; además, realizamos el acoplamiento molecular para obtener la eficiencia de unión entre los componentes y los objetivos de las proteínas. Después de eso, se estableció el modelado NP de células BV2 inducidas por ATP para detectar el efecto protector de los cuatro componentes clave. La eficacia de los resultados se verificó mediante experimentos in vitro. Los resultados mostraron que el ácido clorogénico (CGA), la eupatilina (EUP), el oleato de etilo (EO) y el linoleato de etilo (ELO) son los componentes clave dedicados a su efecto neuroprotector. Su mecanismo neuroprotector puede estar relacionado con AKT1, PIK3CA, JAK1, P2X4, P2X7 y otros objetivos enriquecidos en la vía PI3K-Akt. CGA, EUP, EO y ELO son capaces de proteger contra el daño neurológico causado por ATP, degradar los receptores P2X activados y el enfoque anterior puede ser su mecanismo de protección. Los objetivos potenciales y los efectos biológicos de FAA en el tratamiento de NP se predijeron en este estudio. El receptor P2X y la vía de señalización PI3K-AKT pueden ser objetivos clave de FAA en células NP inducidas por ATP.

KEY WORDS: folium *Artemisiae argyi*, molecular docking, network pharmacology, neuroinflammation, neuropathic pain, P2X receptor.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: xianju@mail.scuec.edu.cn