

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.07.015

基于网络药理学探讨胃肠安丸治疗肠易激综合征的分子机制

杨秋蕊, 姜迪, 孟棵, 王彩君, 陈瑞, 王怡✉

天津中医药大学, 天津市静海区团泊新城西区鄱阳湖路 10 号, 301617

摘要 目的 基于网络药理学探讨胃肠安丸治疗肠易激综合征 (IBS) 的作用靶点及信号通路, 阐述其潜在的作用机制。方法 利用 TCMSP、BATMAN 数据库结合文本挖掘方式筛选出胃肠安丸所含的活性成分, 并运用 Uniprot 数据库搜索相应靶标的靶点基因; 通过 GeneCards 数据库对 IBS 疾病靶点进行预测、筛选; 利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建药物-成分-靶点网络图; 利用 String 数据库进行蛋白互作 (PPI) 网络构建并通过 Cytoscape 3.7.2 软件进行拓扑分析; 运用 Autodock vina 1.1.2 软件对筛选出的部分活性成分与核心靶点进行分子对接验证; 通过 DAVID 数据库进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析, 构建 KEGG 通路-靶点网络图。结果 筛选后共获得胃肠安丸活性化合物 31 个, 预测靶标 102 个; 与 IBS 共同靶点 84 个, 核心靶点 31 个, 获得 100 条 GO 生物学过程和 55 条 KEGG 信号通路, 主要富集于多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、肿瘤坏死因子信号通路等相关信号通路上。结论 胃肠安丸治疗 IBS 的作用机制可能与调节胃肠动力、降低内脏敏感性有关。

关键词 肠易激综合征; 胃肠安丸; 网络药理学; 分子机制

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种常见的消化道功能紊乱性疾病, 以反复发作的腹痛或腹部不适并伴有排便习惯的改变为主要临床特征^[1]。根据其临床表现, 可归属于中医学“泄泻”“下利”“腹痛”等病证范畴。中医学认为, IBS 以脾胃运化失常、肝郁气滞、湿热内蕴为基本病机, 以芳香化浊、理气止痛、清热导滞、健脾和胃为基本治疗原则。胃肠安丸全方由木香、沉香、檀香、麝香、川芎、枳壳、厚朴、大黄、巴豆霜、大枣十味中药组成, 具有芳香化浊、理气止痛、清热导滞、健脾和胃的功效。研究表明, 胃肠安丸能明显改善腹泻症状^[2]、提高胃动力^[3]、改善小肠消化酶活性^[4]、调控胃肠激素^[5]。临床对照实验^[6]显示, 胃肠安丸单药口服在缓解腹泻型肠易激综合征患者腹痛、腹泻症状, 减少排便次数, 改善生活质量等方面优于复方谷氨酰胺肠溶胶囊与双歧杆菌三联活菌胶囊两药联合使用。但由于中药复方成分复杂, 应用传统研究手段难以阐明其复杂的物质基础及分子机制。网络药理学以系统生

物学为基础, 结合药理学、网络生物学等技术手段为深度挖掘中药药效物质基础与作用机制提供了新的思路与方法^[7]。本研究运用网络药理学构建胃肠安丸药物-成分-靶点-疾病作用网络, 探讨胃肠安丸治疗 IBS 的药效物质基础及作用机制, 为中医药治疗 IBS 的深入研究及临床应用提供理论基础及依据。

1 资料与方法

1.1 胃肠安丸活性成分的筛选和靶点预测

本研究使用 TCMSP 数据库 (<http://tcmsp-w.com/tcmsp.php>) 并结合人工检索 CNKI、PubMed 数据库检索胃肠安丸中各单味药的所有化合物成分, 并根据药效动力学: 口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18 , 血脑屏障 (BBB) ≥ -0.3 为标准对化合物进行筛选, 得到胃肠安丸有效化学成分及相应的靶标蛋白。其中在 TCMSP 中未检索到的麝香, 使用 BATMAN 数据库进行检索, 按照综合评分 ≥ 20 、 $P < 0.5$ 为标准进行有效化学成分筛选, 得到相应的有效化学成分后再在 TCMSP 数据库中以 OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18 、BBB ≥ -0.3 为条件进一步筛选, 最终获得麝香有

✉ 通讯作者: wangyi@tjutcm.edu.cn, (022) 59596572

效化学成分及靶标蛋白。再利用 Uniprot 数据库 (<https://uniprot.org/>) 搜索各靶标蛋白对应的靶点基因, 使各中药成分对应的靶标蛋白标准化。

1.2 胃肠安丸活性成分-靶点网络互作图

利用 Cytoscape 3.7.2 软件将收集的胃肠安丸药物活性成分及其潜在的生物学靶点进行分析, 构建胃肠安丸活性成分-靶点网络互作图, 并利用 Cytoscape 3.7.2 软件中 Network Analyzer 工具计算节点度 (Degree) 拓扑参数来评价活性成分和靶点的重要性, 以明确胃肠安丸中起作用的活性成分与靶点的相互作用关系。

1.3 IBS 相关疾病靶点检索

本研究以 “irritable bowel syndrome” 为关键词, 检索 GeneCards 数据库中已知的疾病靶点, 选择对应物种为 “homo sapiens”, 检索出与 IBS 发病相关的基因。

1.4 胃肠安丸治疗 IBS 潜在作用靶点预测

通过 R 3.6.2 绘图软件, 将药物的靶点基因与疾病的靶点基因进行映射取其交集, 获得胃肠安丸治疗 IBS 的潜在作用靶点。

1.5 PPI 网络的构建及核心靶点的筛选

为进一步明确潜在作用靶点之间的相互关系, 将上一步筛选出的重合基因靶点导入 String 数据库中, 限定物种为 “homo sapiens”, 分析重合基因间相互关系, 以 TSV 格式保存结果。再将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 绘制 PPI 蛋白互作网络图, 并在此基础上利用软件中 Network Analyzer 工具及 MOCDE 插件对核心靶点进行筛选。

1.6 分子对接

使用 TCMSMP 数据库下载化合物结构, 使用 AutodockTools 1.5.6 软件对配体小分子加氢、加电荷、检测配体的扭矩中心、进行可旋转键的搜寻与定义, 使用 RCSB Protein Data Bank 数据库 (www.rcsb.org) 下载 PPI 蛋白互作网络中核心靶点的结构。使用 AutodockTools 1.5.6 软件添加氢原子、计算 Gasteiger 电荷、合并非极性氢后将其定义为受体; 并确定 Vina 分子对接的坐标和盒子大小, 且将参数 exhaustiveness 设置为 20。最后运用 Autodock vina 1.1.2 进行半柔性对接, 选取结合自由能最低的构象作图分析。

1.7 基因功能与通路富集分析

为了说明中药化合物与疾病对应的预测靶点在基因功能和通路中的作用, 运用 DAVID 数据库对收集的潜在作用靶点所涉及的基因功能 (GO) 分

析与 KEGG 富集分析。在 DAVID 的基因列表中粘贴目标基因, 并标示为 “official gene symbol”, 物种为 “homo sapiens”, 背景也为 “official gene symbol” 进行分析后得到最终结果。

1.8 构建 KEGG 通路-共同基因关系网络

运用富集出来的 KEGG 通路, 选取 P 值最小的前 20 条通路, 运用 Cytoscape 3.7.2 绘制这 20 条通路与胃肠安丸治疗 IBS 潜在作用靶点之间的网络图, 其中图标的大小代表邻接节点的数目, 邻接节点的数目越多图标越大。

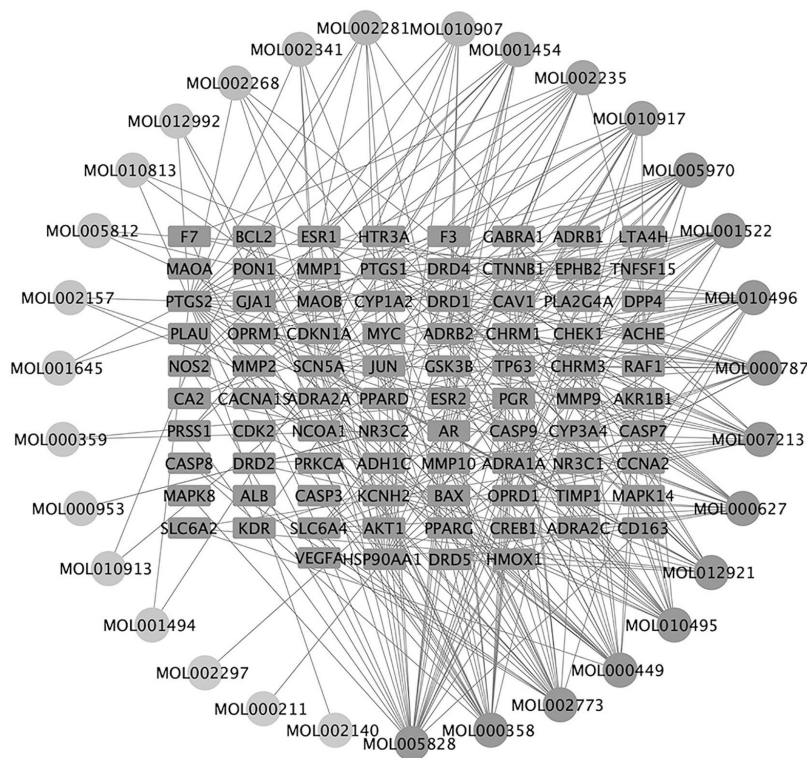
2 结果

2.1 胃肠安丸活性成分筛选结果及活性成分-靶点网络互作图

通过 TCMSMP、BATMAN 数据库结合人工检索 CNKI、PubMed 数据库检索出胃肠安丸中化合物共 988 个, 以 $OB > 30\%$ 、 $DL > 0.18$ 、 $BBB \geq -0.3$ 标准筛选出活性化合物共 31 个, 共预测靶标 102 个, 方中各药味有效成分和预测靶标数量见表 1。柚皮苷、新橙皮苷、芦荟大黄素、大黄酸和厚朴酚虽不符合筛选标准, 但有研究^[8]显示其是胃肠安丸主要入血移行成分, 具有很好的止泻活性, 因此纳入。根据胃肠安丸各药物及其筛选出的活性成分和作用与疾病的相关靶点, 删除没有靶点基因的化合物并利用 Cytoscape 3.7.2 绘制活性成分-靶点网络互作图, 结果见图 1。其中药物活性成分中 Degree 值排名前 10 的分别是: 川陈皮素 (Degree = 27)、 β -谷甾醇 (Degree = 22)、 β -胡萝卜素 (Degree = 21)、豆甾醇 (Degree = 20)、6, 7-二甲氧基-2-(2-苯乙基) 色酮 (Degree = 18)、(+)-千金藤碱 (Degree = 16)、荷叶碱 (Degree = 16)、盐酸前鸦片碱 (Degree = 16)、6, 7-二甲氧基-2-[2-(4'-甲氧基苯基) 乙基] 色酮 (Degree = 16)、左旋千金藤啶碱 (Degree = 16)。

表 1 胃肠安丸中药-化合物-靶标基本信息

中药名称	化合物数量	有效成分数量	靶标数量
木香	106	4	28
沉香	128	7	50
檀香	70	1	6
麝香	75	1	3
川芎	189	4	8
枳壳	17	4	53
厚朴	139	1	23
大黄	92	5	21
巴豆霜	39	3	30
大枣	133	10	79



注: ○表示化合物; □表示靶点

图1 胃肠安丸治疗肠易激综合征活性成分-靶点网络互作图

2.2 胃肠安丸治疗 IBS 潜在作用靶点

通过 GeneCards 数据库, 收集到 IBS 潜在靶点 2084 个。将胃肠安丸和 IBS 潜在靶点进行映射取交集共得到 84 个交叉靶点, 即胃肠安丸治疗 IBS 潜在作用靶点, 包括 ALB、AKT1、VEGFA、CASP3、CREB1、JUN、MYC、PTGS2、MMP9、MAPK8、ESR1、HSP90AA1、MMP2、MAPK14、AR、CAV1、CTNNB1、CDKN1A、PPARG、CASP9、PGR、NR3C1、CASP8、CDK2、ACHE、HMOX1、KDR、SLC6A4、MAOA、MMP1、TIMP1、GSK3B、CCNA2、PLAU、HTR3A、DRD2、CYP3A4、GJA1、OPRM1、PRKCA、NOS2、MAOB、RAF1、ESR2、CASP7、ADRB2、DRD4、BAX、DRD1、ADRA2A、CHEK1、BCL2、NCOA1、SLC6A2、ADRA2C、ADRB1、PLA2G4A、DRD5、MMP10、OPRD1、F3、ADRA1A、CYP1A2、DPP4、KCNH2、NR3C2、PTGS1、CHRM1、AKR1B1、PON1、EPHB2、GABRA1、CD163、PPARD、TP63、PRSS1、CA2、LTA4H、SCN5A、CACNA1S、TNFSF15、ADH1C、CHRM3、F7。

2.3 胃肠安丸治疗 IBS 的 PPI 蛋白互作网络

胃肠安丸靶点相互作用 PPI 网络图共涉及 4 个节点、781 条边。利用 Cytoscape 3.7.2 软件中

MOCDE 插件以 Degree Cutoff = 2、Node Score Cutoff = 0.2、K-Core = 2、Max. Depth = 100 为条件进行模块分析, 获得 4 个连接紧密的分子模块。在 PPI 蛋白互作网络的基础上基于 Degree > 18 且 4 个模块均包含基因的标准对核心靶点进行筛选共获得 31 个核心靶点, 见图 2。其中 Degree 值排名前 10 的靶点为: ALB (Degree = 53)、AKT1 (Degree = 51)、VEGFA (Degree = 47)、CASP3 (Degree = 43)、CREB1 (Degree = 42)、JUN (Degree = 42)、MYC (Degree = 40)、PTGS2 (Degree = 39)、MMP9 (Degree = 39)、MAPK8 (Degree = 37)。

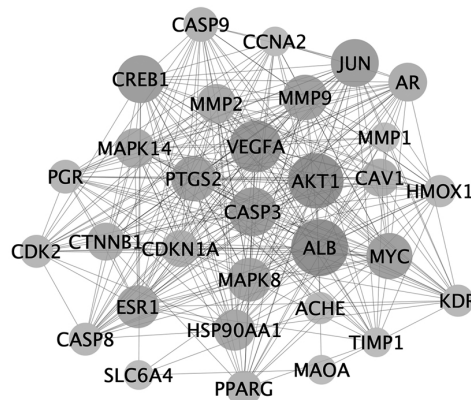


图2 胃肠安丸治疗肠易激综合征的核心靶点网络互作图

2.4 分子对接结果

将活性成分-靶点网络中排名前 10 的活性成分分别与 ALB、CREB1、PTGS2 进行分子对接验证。若配体与受体结合的构象稳定时的能量 $< 0 \text{ kcal/mol}$ ，表明配体分子可以和受体蛋白自发结合，结合能越低，代表其结合性越好。表 2 示，活性成分均能与靶点蛋白较好地结合，其中结合性最好的是 β -谷甾醇与 ALB， β -谷甾醇与 ALB 活性位点 LEU84 形成氢键相互作用，这是促使其结合到活性位点的主要作用力。以上结果表明，胃肠安丸活性成分与蛋白靶点结合性能较好，其生物活性较好。

2.5 GO 生物功能注释

GO 分析是一个在生物信息学领域中广泛使用的本体，主要包括生物过程、分子功能、细胞组成。将胃肠安丸治疗 IBS 84 个潜在靶点进行富集分析并以 $P < 0.001$ 为筛选条件，获得 GO 生物学过程共 100 条，其中生物过程 73 条、分子功能 24 条、细胞组成 13 条。选取 P 值最低的前 10 个条目进行注释，如表 3 所示，潜在靶点在生物过程中主要富集条目为对药物的反应、对雌激素的反应及对缺氧的反应等；在分子功能中主要富集的条目为酶结合、相同蛋白结合等；在细胞组成中主要富集条目为质膜、脱筏等。

2.6 KEGG 通路富集分析

通过 DAVID 数据库对胃肠安丸治疗 IBS 的 84 个潜在靶点进行 KEGG 富集分析，并以 $P < 0.01$ 为筛选条件，获得 55 条信号通路。表 4 示，共同靶点主要富集于癌症、乙型肝炎、结直肠癌等疾病及多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、肿瘤坏死因子

信号通路等相关信号通路上。

表 3 胃肠安丸治疗肠易激综合症的 GO 生物功能注释分析结果 (前 10 名)

分类	GO	功能注释	P 值
生物过程	GO: 0042493	对药物的反应	2.10×10^{-11}
	GO: 0032355	对雌激素的反应	2.31×10^{-11}
	GO: 0001666	对缺氧反应	4.68×10^{-11}
	GO: 0071880	腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路	2.88×10^{-8}
	GO: 0043066	凋亡过程的负调控	4.52×10^{-8}
	GO: 0071456	细胞对缺氧的反应	4.66×10^{-7}
	GO: 0045907	血管收缩的正调节	4.74×10^{-7}
	GO: 0043627	对雌激素的反应	7.94×10^{-7}
	GO: 0033138	肽酰丝氨酸磷酸化的正调控	1.24×10^{-6}
	GO: 0007190	腺苷酸环化酶活性的激活	1.50×10^{-6}
分子功能	GO: 0019899	酶结合	1.96×10^{-15}
	GO: 0042802	相同蛋白结合	2.76×10^{-9}
	GO: 0005496	类固醇结合	3.20×10^{-9}
	GO: 0003707	类固醇激素受体	1.03×10^{-8}
	GO: 0042803	蛋白质同源二聚活性	7.54×10^{-8}
	GO: 0008144	药物结合	8.93×10^{-8}
	GO: 0005515	蛋白质结合	1.87×10^{-7}
	GO: 0004952	多巴胺神经递质受体活性	1.14×10^{-6}
	GO: 0051379	肾上腺素结合	2.27×10^{-6}
	GO: 0046982	蛋白质异构化活性	2.72×10^{-6}
细胞组成	GO: 0005886	质膜	6.02×10^{-9}
	GO: 0045121	膜筏	4.04×10^{-7}
	GO: 0005887	质膜的组成部分	9.71×10^{-7}
	GO: 0005741	线粒体外膜	5.24×10^{-6}
	GO: 0043234	蛋白质复合物	1.75×10^{-5}
	GO: 0005829	胞浆	2.91×10^{-5}
	GO: 0005654	核质	6.51×10^{-5}
	GO: 0043679	轴突末端	6.68×10^{-5}
	GO: 0043005	神经元投射	1.03×10^{-4}
	GO: 0048471	细胞质核周区	1.15×10^{-4}

表 2 胃肠安丸活性成分分子对接结果

化合物	靶蛋白	对接得分 (kcal/mol)	化合物	靶蛋白	对接得分 (kcal/mol)
川陈皮素	ALB	-6.9	β -谷甾醇	ALB	-9.5
	CREB1	-5.2		CREB1	-5.5
	PTGS2	-6.7		PTGS2	-7.0
β -胡萝卜素	ALB	-7.9	豆甾醇	ALB	-7.6
	CREB1	-6.5		CREB1	-6.2
	PTGS2	-8.8		PTGS2	-8.7
6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮	ALB	-8.6	(+) -千金藤碱	ALB	-6.9
	CREB1	-5.4		CREB1	-5.2
	PTGS2	-7.3		PTGS2	-7.4
荷叶碱	ALB	-7.7	盐酸前鸦片碱	ALB	-6.9
	CREB1	-5.3		CREB1	-5.3
	PTGS2	-6.8		PTGS2	-7.0
6,7-二甲氧基-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]色酮	ALB	-5.9	左旋千金藤碱	ALB	-6.4
	CREB1	-5.1		CREB1	-4.8
	PTGS2	-6.5		PTGS2	-6.2

表 4 胃肠安丸治疗肠易激综合征的主要作用靶点

KEGG 富集分析结果(前 20 位)

通路	P 值	富集基因数量
癌症	2.43×10^{-12}	25
乙型肝炎	4.01×10^{-11}	16
结直肠癌	1.14×10^{-9}	11
癌症中的蛋白多糖	3.28×10^{-8}	15
前列腺癌	3.80×10^{-8}	11
多巴胺能突触	1.42×10^{-7}	12
神经活性配体受体相互作用	3.02×10^{-7}	16
血管内皮生长因子信号通路	3.11×10^{-7}	9
5-羟色胺能突触	3.53×10^{-7}	11
雌激素信号通路	1.32×10^{-6}	10
肿瘤坏死因子信号通路	2.54×10^{-6}	10
膀胱癌	5.32×10^{-6}	7
cAMP 信号通路	1.08×10^{-5}	12
心肌细胞的肾上腺素能信号转导	2.06×10^{-5}	10
肺结核	2.43×10^{-5}	11
甲状腺激素信号通路	3.85×10^{-5}	9
ErbB 信号通路	4.76×10^{-5}	8
孕酮介导的卵母细胞成熟	4.76×10^{-5}	8
EB 病毒感染	5.88×10^{-5}	9
cGMP-PKG 信号通路	6.01×10^{-5}	10

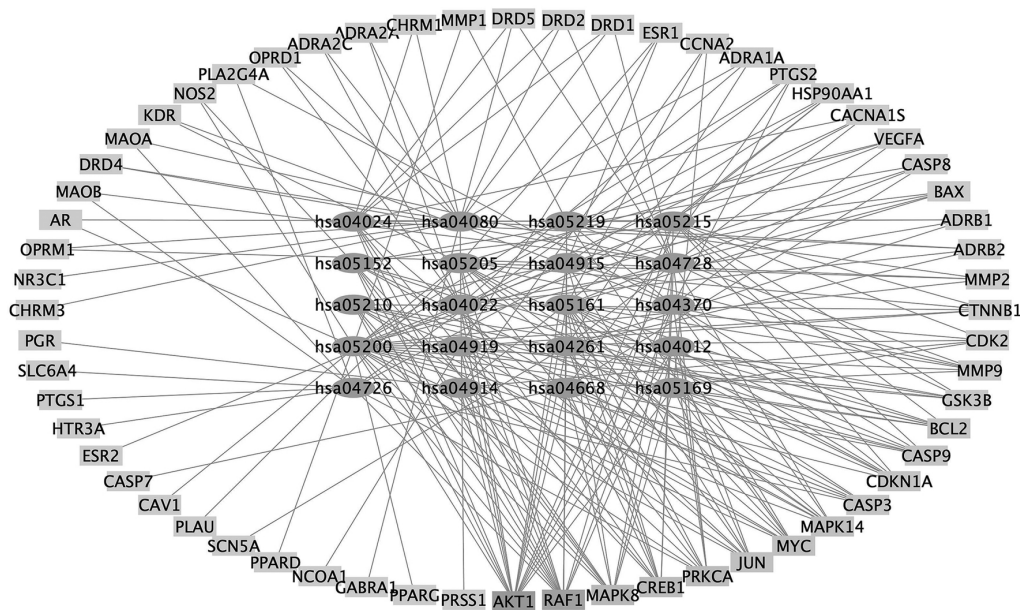
2.7 KEGG 信号通路-靶点关系网络图

将 P 值最小的前 20 条 KEGG 通路与其包含的共同靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件中,绘制得到通路-靶点网络图,见图 3。其中核心靶点主要有 AKT、RAF1、MAPK8、CREB1、PRKCA、JUN、MYC、MAPK14。

3 讨论

中医学认为,IBS 发病与脾胃运化失常、肝郁气滞、湿热内蕴密切相关。胃肠安丸具有行气止痛、芳香化浊、健脾和胃、清热导滞的功效。既往动物实验^[9-13]表明,胃肠安丸能降低黏膜通透性和内脏敏感性,调节胃肠道动力及血清电解质浓度,增强小肠消化酶活性,调控胃肠激素水平,从而发挥止泻、抗炎、解痉、保护胃黏膜的作用。临床研究^[14-15]表明,胃肠安丸与马来酸曲美布汀、匹维溴安等联合使用能提高单纯使用马来酸曲美布汀或匹维溴安的临床疗效,在显著改善患者腹泻、腹痛症状,提高患者的整体生活质量的同时对患者的睡眠质量有显著改善,且无明显不良反应。

本研究根据活性成分-靶点网络互作图,以 Degree 值筛选位于前 5 位的化学成分为川陈皮素、β-谷甾醇、β-胡萝卜素、豆甾醇、6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮。其中川陈皮素 Degree 值最大,靶点最多,其可能发挥的作用最显著。研究^[16]发现,川陈皮素可以显著改善炎性肠病模型大鼠的排便习惯及大便性状,缓解中性粒细胞浸润,降低肠上皮通透性、肠黏膜损伤评分。Kim 等^[17]通过聚合酶链反应和酶谱分析证实,川陈皮素对基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 的表达无细胞毒性,可通过降低丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 的活性抑制 MMP9 的表达。川陈皮素还可以通过下调基质金属蛋白酶 2 (MMP2) 和 MMP9 的表达抑



注: ○表示通路; □表示靶点

图 3 胃肠安丸治疗肠易激综合征的 KEGG 信号通路-靶点网络图

制环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 活性, 从而发挥抑制细胞的运动、迁移和侵袭的作用^[18]。β-谷甾醇可能显著降低肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、Toll 样受体 4 (TLR4) 等炎症因子的水平发挥抗炎作用, 并具有免疫调节、抗肿瘤等作用^[19]。β-胡萝卜素可通过降低脂多糖诱导的大鼠血清炎症因子浓度和肠道炎症因子白细胞介素 1β (IL-1β)、白细胞介素 6 (IL-6)、TNF-α 的 mRNA 水平, 降低 Caspase-12 等蛋白表达量, 发挥缓解肠道炎症、缓解应激反应等作用^[20]。豆甾醇可通过下调 Bax 和 Caspase-3 蛋白的表达, 上调 Bcl-xL 的表达发挥抑制细胞凋亡的作用^[21]。以上化合物均可对其相关靶点调控, 共同发挥缓解炎症、抑制细胞凋亡、缓解应激反应等作用, 能共同代表胃肠安丸中化学成分多样性和有效性。

网络拓扑学分析结果显示, 胃肠安丸主要通过 ALB、AKT1、VEGFA、CASP3、CREB1、JUN、MYC、PTGS2、MMP9、MAPK8 等 84 个靶点达到治疗 IBS 的作用。Jia 等^[22]将腹泻型 IBS 患者粪便微生物群移植到 GF 大鼠身上发现, 患者粪便微生物群可诱导 GF 大鼠枯否细胞增生, 肝窦肥大, 肝脏炎症因子肿瘤坏死因子 (TNF) 和干扰素 (IFN) 水平升高, 白蛋白 (ALB) 合成减少。除了炎症反应外, 内脏超敏反应也被认为是 IBS 的主要病理生理特征。PTGS2 通过产生前列腺素 E2 (PGE2) 参与炎症反应的调节, 并参与了慢性炎症性疾病的发展^[23]。PGE2 的增加可激活背根神经节中的受体 PTGER2 从而诱导内脏超敏反应^[24]。此外, 肠道免疫系统紊乱也是 IBS 主要发病机制之一, CREB1 是一种结合环磷酸腺苷 (cAMP) 应答元件并响应于 cAMP 通路的激素刺激诱导基因转录的蛋白质。实验研究^[25]表明, 在没有核苷酸饮食的情况下, 小鼠的体液免疫和细胞免疫反应受到损害, 提示 CREB1 可能是肠易激综合征发生过程中调节激素和免疫的重要因素。以上研究表明, CREB1、ALB、PTGS2 可能成为胃肠安丸治疗 IBS 的潜在药物靶点。

对胃肠安丸的 GO 分析和 KEGG 通路富集分析结果显示, 与 IBS 发病密切相关的主要有多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、肿瘤坏死因子信号通路等通路。此外, 本研究中出现的与 IBS 不相关的通路, 可能是由于在数据筛选时对数据库的选择不够全面而产生的假性结果, 因此本研究仅就与 IBS 密切相关的主要多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、肿瘤坏

死因子信号通路等通路进行分析。多巴胺突触是多巴胺能突触前结构和 γ-氨基丁酸 (GABA) 能突触后结构之间形成的接触^[26]。研究^[27]表明, 电惊厥疗法可通过兴奋性突触多巴胺诱导的快速增强发挥快速抗抑郁的作用。Lee 等^[28]研究发现, 多巴胺能系统的功能障碍可导致 5-羟色胺 (5-HT) 系统损害, 并与焦虑、抑郁等行为的发生密切相关。IBS 患者多数伴有焦虑、抑郁等精神心理症状^[29]。因此, 多巴胺突触的异常与 IBS 的发生机制密切相关。胃肠动力改变及内脏敏感性升高是 IBS 的特征性表现。研究^[30]发现, 5-HT 作为一种抑制性神经递质, 其分泌、释放及代谢异常与 IBS 模型大鼠出现胃肠动力改变、内脏敏感性升高病理状态密切相关, 给予痛泻要方干预后可显著降低 IBS 大鼠血清 5-HT 含量, 调节 5-HT 代谢及神经突触, 从而发挥调节胃肠动力、降低内脏敏感性的作用。此外, Hughes 等^[31]研究发现腹泻型 IBS 患者 TNF-α 水平显著升高, 并可通过激活其在结肠传入神经上表达的受体诱导内脏超敏反应, 与患者的腹痛情况呈正相关。以上研究表明, 多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、肿瘤坏死因子等信号通路与 IBS 的发病过程密切相关, 胃肠安丸可能是通过作用于以上通路的相关靶点发挥抑制炎症、调节内脏敏感性等作用从而达到治疗 IBS 的效果。

本研究通过网络药理学方法筛选出的为胃肠安丸主要活性成分和其有效成分存在一定的出入, 可能存在忽视了胃肠安丸配伍及血液吸收对活性成分的影响。此外, 胃肠安丸与 ALB、CREB1、PTGS2 等靶点及多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、肿瘤坏死因子信号通路的关系结果需要更多的实验证据支持, 未来将结合体内外实验进行进一步验证。

参考文献

- [1] MEARIN F, CIRIZA C, MINGUEZ M, et al. Clinical practice guideline: irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2016, 108(6): 332-363.
- [2] 代文琼. 胃肠安丸治疗小儿轮状病毒性肠炎临床分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(71): 122-123.
- [3] 杨丽萍, 马静岩, 郭新宁, 等. 胃肠安丸治疗儿童抗生素相关性腹泻 58 例 [J]. 河南中医, 2016, 36(5): 871-873.
- [4] 周秀荣, 苏瑞红, 徐贵芳, 等. 胃肠安丸联合多潘立酮治疗儿童功能性消化不良的效果观察 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(1): 77-81.

- [6] 胡瑞, 张桐茂, 唐方. 胃肠安丸对腹泻型肠易激综合征大鼠的止泻作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2039–2043.
- [7] HU R, TANG F. Effects of Wei Chang An pill(胃肠安丸) on enzyme activity and levels of vasoactive peptide and substance P in the small intestine of rats with compound diarrhea [J]. J Trad Chin Med, 2012, 32(1): 52–57.
- [8] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110–120.
- [9] 张静泽, 高文远, 马超一, 等. 胃肠安丸化学成分分析 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 116–120.
- [10] 王新. 胃肠安丸药理学研究及止泻功效新探 [D]. 天津: 天津医科大学, 2009.
- [11] QU Z, ZHANG J, GAO WY, et al. Bidirectional effects of methanol extract of Wei-Chang-An pill on gastrointestinal transit and the spasmolytic activity on isolated rat jejunum [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 203–212.
- [12] HU J, GAO WY, LING NS, et al. Antidiarrhoeal and intestinal modulatory activities of Wei-Chang-An-Wan extract [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 125(3): 450–455.
- [13] 胡瑞, 唐方. 胃肠安丸对复合性腹泻大鼠小肠消化酶和胃肠激素的调节作用 [J]. 中草药, 2011, 42(11): 2292–2295.
- [14] 胡瑞, 唐方. 胃肠安丸对 IBS-D 大鼠血清 NO, 5-HT 及结肠组织 SP, MC 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(23): 3073–3077.
- [15] 刘兵, 刘亮. 马来酸曲美布汀联合胃肠安丸治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效 [J]. 当代医学, 2017, 23(26): 77–79.
- [16] 王春梅. 胃肠安丸在腹泻型肠易激综合征的应用及疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(2): 165–166.
- [17] 熊永建. 川陈皮素诱导肠动力平衡和缓解炎性肠病研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [18] KIM JJ, KORM S, KIM WS, et al. Nobiletin suppresses MMP-9 expression through modulation of p38 MAPK activity in human dermal fibroblasts [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(1): 158–163.
- [19] CHENG HL, HSIEH MJ, YANG JS, et al. Nobiletin inhibits human osteosarcoma cells metastasis by blocking ERK and JNK-mediated MMPs expression [J]. Oncotarget, 2016, 7(23): 35208–35223.
- [20] 刘威良, 姬昱, 黄艾祥. β -谷甾醇的研究及开发进展 [J]. 农产品加工, 2019(1): 77–79, 82.
- [21] 洪盼. β -胡萝卜素对早期断奶仔猪肠道内质网应激及其信号通路的影响 [D]. 吉林: 吉林农业大学, 2018.
- [22] LIANG Q, YANG J, HE J, et al. Stigmasterol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation and improving antioxidant defenses in rats [J]. Biosci Rep, 2020, 40(4): BSR20192133. doi: 10.1042/BSR20192133.
- [23] JIA Q, ZHANG L, ZHANG JI, et al. Fecal microbiota of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients causes hepatic inflammation of germ-free rats and berberine reverses it partially [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 4530203. doi: 10.1155/2019/4530203.
- [24] GOOS JACM, HIEMSTRA AC, COUPÉVIMH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) are prognostic biomarkers for patients with resected colorectal cancer liver metastases [J]. Br J Cancer, 2014, 111(4): 749–755.
- [25] GRABAUSKAS G, WU X, GAO J, et al. Prostaglandin E, produced by most cell in colon tissues from patients with irritable bowel syndrome, contributes to visceral hypersensitivity in mice [J]. Gastroenterology, 2020, 158(8): 2195–2207.
- [26] ROBIN AP. Dietary nucleotides reverse malnutrition and starvation-induced immunosuppression [J]. Curr Surg, 1990, 47(4): 275–277.
- [27] UCHIGASHIMA M, OHTSUKA T, KOBAYASHI K, et al. Dopamine synapse is a neuroligin-2-mediated contact between dopaminergic presynaptic and GABAergic postsynaptic structures [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(15): 4206–4211.
- [28] KOBAYASHI K, IMOTO Y, YAMAMOTO F, et al. Rapid and lasting enhancement of dopaminergic modulation at the hippocampal mossy fiber synapse by electroconvulsive treatment [J]. J Neurophysiol, 2017, 117(1): 284–289.
- [29] LEE M, RYU YH, CHO WG, et al. Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system [J]. Synapse, 2015, 69(9): 453–460.
- [30] 黄惠风, 高振军, 倪亚平, 等. 肠易激综合征体质与焦虑抑郁相关分析 [J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 115–118.
- [31] 历凯, 匡海学, 殷越, 等. 痛泻要方对 IBS 模型血清内源性物质代谢干预的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 970–981.
- [32] HUGHES PA, HARRINGTON AM, CASTRO J, et al. Sensory neuro-immune interactions differ between irritable bowel syndrome subtypes [J]. Gut, 2013, 62(10): 1456–1465.

(下转第 644 页)

改善偏颇体质是中医学防治 T2DM 的新途径。因此, 针对“无症状” T2DM 患者, 应先辨病诊断, 再采用辨体施治的思路调治, 这为临床治疗提供了思路。

参考文献

- [1] 庞国明. 糖尿病诊疗全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 4-5.
- [2] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 5.
- [3] 王琦. 中医体质学说研究现状与展望 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 8(2): 6-15.
- [4] 庞国明, 王凯锋, 贾林梦, 等. 纯中药治疗 2 型糖尿病“三辨诊疗模式”探悉 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(5): 713.
- [5] 王琦. 中医体质学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 2.
- [6] 王琦. 论中医体质研究的 3 个关键问题(下) [J]. 中医杂志, 2006, 47(5): 329-332.
- [7] 刘艳骄, 王琦. 肥胖人痰湿体质与糖尿病的相关性研究 [J]. 山东中医学院学报, 1993, 17(2): 34-39.
- [8] 孙冉冉, 郑燕飞, 李玲孺, 等. 从中医体质角度探讨 2 型糖尿病的防治 [J]. 环球中医药, 2014, 7(5): 375-377.
- [9] 刘香春, 苏文博, 蒲蔚荣, 等. 体质学说在糖尿病领域的治疗应用 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3347-3349.
- [10] 闫镛, 朱璞, 张芳, 等. 2 型糖尿病患者中医体质类型与相关指标关系的分析 [J]. 中医学报, 2010, 25(6): 1154-1156.
- [11] 李莉芳, 唐望海, 王焱乾, 等. 中医体质与 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的关系 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(1): 45.
- [12] 孙理军, 崔刚, 王震. 咸阳地区糖尿病中医体质的临床调查研究 [J]. 陕西中医学院学报, 2010, 33(4): 35.
- [13] 王琦. 论辨体论治的科学意义及其应用(一) [J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(2): 130-133.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [15] 庞国明. 纯中药治疗 2 型糖尿病实践录 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 4.
- [16] 王亨, 唐志坤. 浅议辨体论治 [J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(5): 126-129.
- [17] 钱彦方. 治病求本应注重辨体论治 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(2): 94-96.
- [18] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 1-7.
- [19] 葛声, 张片红, 马爱勤, 等. 《中国 2 型糖尿病膳食指南》及解读 [J]. 营养学报, 2017, 39(6): 521-529.
- [20] 陈明霞, 王瑞丽, 荆朝霞, 等. 浅析经方在中医辨体论治中的优势 [J]. 陕西中医学院学报, 2011, 24(2): 7-8.

(收稿日期: 2020-07-29; 修回日期: 2020-11-20)

编辑: 侯建春

(上接第 634 页)

Molecular Mechanism of *Weichangan Pills* (胃肠安丸) for Treating Irritable Bowel Syndrome: Based on Network Pharmacology Methods

YANG Qiurui, JIANG Di, MENG Ke, WANG Caijun, CHEN Rui, WANG Yi

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617

ABSTRACT Objective To explore the target points and signaling pathways of *Weichangan Pills* (胃肠安丸) in treating irritable bowel syndrome (IBS), and to explain its potential mechanism by undertaking a network pharmacology analysis. **Methods** Active ingredients were obtained and screened out via TCMS and BATMAN databases in combination with text mining methods. Target genes were searched via Uniprot database. IBS-related target points were predicted and collected through GeneCards database. Cytoscape 3.7.2 software was used to establish a drug-component-target network. String database was used to construct the protein-protein interaction (PPI) network, and made for topological analysis through Cytoscape 3.7.2 software. Molecular docking verification of active ingredients and core target points were performed by Autodock vina 1.1.2 software. DAVID database was used for gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis, and then KEGG pathway target network was constructed. **Results** Thirty-one active ingredients of *Weichangan Pills* were screened out, and 102 predicted targets were obtained, with 84 common targets matched with IBS, as well as 31 core targets. There were 100 GO biological processes and 55 KEGG signal pathways, mainly enriched in dopaminergic synapses, serotonergic synapses, tumor necrosis factor signaling pathways and other related signaling pathways. **Conclusion** The mechanism of *Weichangan Pills* for treating IBS may be related to its function of regulating gastrointestinal motility and reducing visceral sensitivity.

Keywords irritable bowel syndrome; *Weichangan Pills* (胃肠安丸); network pharmacology; molecular mechanism

(收稿日期: 2020-05-22; 修回日期: 2020-09-21)

编辑: 邓 媛