

本文引用:李佳容,邓海霞,陈更新.基于关键靶点及相关信号通路分析的四逆散治疗肠易激综合征分子作用机制的研究[J].湖南中医药大学学报,2021,41(11):1737-1744.

基于关键靶点及相关信号通路分析的四逆散治疗肠易激综合征分子作用机制的研究

李佳容¹,邓海霞²,陈更新^{2*}

(1.广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510405;2.广州中医药大学第二附属医院,广东 广州 510120)

[摘要] **目的** 通过网络药理学及分子对接方法预测四逆散治疗肠易激综合征(IBS)的分子作用机制。**方法** 通过TCMSP数据库筛选四逆散中所含药物的活性成分,应用GeneCards、DisGeNET、OMIM数据库预测和筛选与IBS的相关靶点。采用Omicshare平台对药物靶点和疾病相关靶点进行匹配映射,获得关键靶点。通过STRING数据库构建蛋白-蛋白相互作用网络。借助Cytoscape软件构建“药物-化合物-靶点-疾病”网络。应用GoEast数据库对四逆散治疗IBS的关键靶点进行GO分析,应用DAVID数据库进行KEGG通路分析。最后通过分子对接进一步验证结果的可靠性。**结果** 通过筛选,得到123个活性成分,共涉及245个作用靶点,与疾病靶点相关的活性成分有89个,主要通过调控IL-6、TNF等靶蛋白及IBS炎症过程中的Toll样受体信号通路、NF- κ B信号通路等发挥治疗作用。分子对接结果显示主要化合物与关键靶点具有较好的结合活性。**结论** 四逆散可能通过作用于免疫、炎症系统相关的蛋白靶点及通路起到治疗IBS的作用。

[关键词] 肠易激综合征;信号通路;四逆散;网络药理学;靶点;分子对接

[中图分类号]R259 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.11.015

Molecular Mechanism of Sini Powder in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Based on the Analysis of Key Targets and Related Signal Pathways

LI Jiarong¹, DENG Haixia², CHEN Gengxin^{2*}

(1. The Second Clinical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[Abstract] **Objective** To predict the molecular mechanism of Sini Powder in treating irritable bowel syndrome (IBS) based on network pharmacology and molecular docking method. **Methods** The traditional Chinese medicine system pharmacology (TCMSP) was employed to screen the active ingredients of Sini Powder. GeneCards, DisGeNET and OMIM databases were used to predict and screen the disease-related targets of IBS. The Omicshare platform was employed to match the putative targets of ingredients and disease-related targets to obtain key targets. Then, protein-protein interaction network was constructed by using STRING database and the “medicine-chemical compound-targets-disease” network was constructed by using Cytoscape software. GoEast database was used to perform GO analysis on key targets of Sini Powder in the treatment of IBS, and DAVID database was used to perform KEGG pathway analysis. The reliability of the results was further verified by molecular docking. **Results** Through screening, 123 drug active ingredients were screened, involving a total of 245 targets and 89 of them related to IBS, mainly through the regulation of target proteins such as IL-6 and TNF and toll-like receptor signaling pathway and NF- κ B signaling pathway in the

[收稿日期]2021-04-16

[基金项目]广东省中医院中医药科学技术研究专项课题项目(YN2016ML06);广东省科技计划项目(2016A020215135)。

[作者简介]李佳容,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治消化系统疾病研究。

[通信作者]* 陈更新,男,教授,博士研究生导师,E-mail:gxchen@gzucm.edu.cn。

process of IBS inflammation. The results of molecular docking showed that the main components had good binding with the key targets. **Conclusion** Sini Powder may play a role in the treatment of IBS through the role of immune, inflammation system related protein targets and pathways.

[**Keywords**] irritable bowel syndrome; signal pathway; Sini Powder; network pharmacology; target; molecular docking

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性消化疾病,以反复腹痛和排便习惯改变为特征,常伴有腹胀、抑郁等症状。根据罗马IV诊断标准,亚洲国家的 IBS 发病率为 5%~10%,且女性患病率高于男性^[1]。IBS 发病机制尚不明确,现被广泛认可的假说有胃肠道动力障碍、免疫与炎症、内脏超敏反应、脑-肠轴功能紊乱、肠道菌群失调、遗传易感性等,当前西医治疗手段有限,以基于症状的心理干预、饮食控制和药物控制为主,但效果不显著且易复发,而中医辨证论治在 IBS 治疗上有较大优势^[2-3]。

IBS 可根据其症状纳入中医学“泄泻”“肠郁”“腹痛”“郁证”等范畴,多与先天不足或后天失养、情志不调、饮食失节有关^[1]。四逆散是张仲景《伤寒论·辨少阴病脉证并治》中的名方,由柴胡、白芍、枳实、甘草四味中药组成,其中,柴胡和甘草补脾体、疏肝气;枳实和白芍宣畅气机、散阴结,以达疏肝解郁、健脾止泻之效。因其配伍得当,疗效甚佳,在临床上被广泛应用于治疗各种消化系统疾病^[4]。有学者对四逆散治疗 IBS 的综合疗效进行系统评价,分析结果显示四逆散加减治疗 IBS 的临床疗效优于西医常规疗法^[5]。动物实验^[6]发现,四逆散可以改善动物状态和肠道功能,进而治疗肝脾不调型 IBS 模型大鼠;还可通过降低肠道敏感性、降低血清 5-羟色胺含量、改善胃肠电生理活动等机制治疗内脏高敏感性 IBS 模型大鼠。但目前关于四逆散治疗 IBS 的相关研究多集中在临床研究和动物实验方面,分子水平的作用机制探讨较为稀缺。

单味中药或组方均具有多成分、多靶点、多途径的作用特点,而网络药理学正是以系统生物学为基础,从整体的角度系统地阐述疾病与药物之间的关系以及药物与机体之间相互作用的规律的研究方法。此外,从整体出发,更有利于全面揭示中药及中药方剂的药理作用和分子机制。最后,通过分子对接了解化合物与靶点结合的方式及结合稳定性,进一步验证结果的可靠性^[7]。本文应用网络药理学及分子对接的方法,对四逆散治疗 IBS 的成分及靶点进行整理和分析,为了解其作用机制提供更全面的

认知和更系统的帮助。

1 方法

1.1 药物药效成分及潜在作用靶点的收集

使用 TCMSP 平台(<https://www.tcmsp-e.com/>)收集柴胡、白芍、枳实、甘草 4 味中药的化学成分,筛选口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug likeness, DL)≥0.18 的化学成分作为四逆散中具有良好 OB 和 DL 的药效成分,同时结合文献研究及《中华人民共和国药典》^[8]对四逆散所含药物中有明显药效成分的化合物进行补充,并分别找出这些成分对应的作用靶点、将得到的作用靶点通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)以物种为“Homo sapiens”进行筛选,获得与药效成分化合物相关的潜在作用靶点的蛋白信息。若化合物及其靶点未被收录在 TCMSP 中,则通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获得 SMILE 格式,并导入 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进行靶点获取。

1.2 疾病相关靶点的收集

以“irritable bowel syndrome”为关键词,从 DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>)、OMIM(<https://omim.org/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)中查找 IBS 相关基因,其中,选取 GeneCards 数据库所得结果中 relevance score ≥30(relevance score 是该数据库中用于评估基因与疾病相关性的指标,分数越大代表相关性越高)的基因纳入此次分析,同时将这批基因与 DisGeNET、OMIM 数据库所得结果进行合并,删除重复和假阳性的基因,得到与 IBS 的相关靶点。

1.3 潜在关键作用靶点的获取

通过 Omicshare 平台(<https://www.omicshare.com/>),将四逆散药效成分的潜在作用靶点和 IBS 的相关靶点进行匹配映射,并绘制韦恩图获得四逆散治疗 IBS 的关键作用靶点。

1.4 蛋白-蛋白相互作用(protein protein interaction, PPI)网络的构建

把“1.3”中得到的关键作用靶点导入 STRING

数据库(<https://string-db.org/>),研究物种设定为人,获得蛋白相互作用关系,将结果以 PNG 格式和 TSV 格式导出,并将结果导入 Cytoscape 3.6.2(<http://www.cytoscape.org>)软件制作 PPI 网络图。

1.5 药物-化合物-靶点-疾病网络的构建

使用 Cytoscape 构建“药物-活性成分-关键靶点-疾病”,网络中节点代表四逆散、药物活性成分的分子编码、关键靶点、疾病;网络中的边用来连接方剂中的药物与活性成分分子编码、活性成分分子编码与关键靶点、关键靶点与疾病。该网络将药物-化合物-靶点-疾病之间的关系可视化,并通过它剖析四逆散治疗 IBS 的作用机制。

1.6 关键靶点的通路注释和可视化分析

将关键靶点通过 GoEast (<http://omicslab.genetics.ac.cn/GOEAST/>)进行 GO 富集分析;应用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)进行 KEGG 通路富集分析。GO 分析结果包括生物学过程(biological process, BP)的内容,取 BP *P* 值最小的 10 条条目制作气泡图。将 KEGG 富集分析结果取 *P* 值最小的 30 条通路绘制成气泡图。

1.7 潜在活性成分-靶蛋白分子对接

为了进一步验证靶点预测结果的可靠性及了解活性成分与靶蛋白的结合方式,对 PPI 网络中连接度值排名较高的靶点与药物-化合物-靶点-疾病网络中的重要化合物进行分子对接验证。通过 PubChem 获得化合物 3D 结构的 SDF 文件,通过 Open Babel 2.3.0 软件将其转换为 MOL2 文件格式。通过 SailVina 2.0 软件将对化合物批量进行加氢、加电荷、能量最小化等处理,并保存为 PDBQT 格式文件。通过 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)找到相应靶点的 PDB ID,并下载 PDB 文件,运用 PyMOL 2.5 软件对靶蛋白中的进行去水、提取化合物等处理,通过插件获取对接盒

子参数,保存为 PDB 后缀的文件。运用 AutoDock-Tools 软件给靶蛋白加氢、加电荷,转成 PDBQT 文件。使用 AutoDock Vina 对化合物和靶蛋白进行对接。结合能小于 0 说明可以自发结合,结合能的负绝对值越大,说明配体与受体的对接亲和力越大,同时也说明小分子与受体结合的活性越高。把对接结果较好的靶蛋白和化合物通过 PyMOL 进行结合方式展现。

2 结果

2.1 四逆散和 IBS 的相关靶点

综合 TCMSP 数据库、文献研究及《中华人民共和国药典》^[8]检索结果,从四逆散中检索到 130 个药效化合物,其中,柴胡 13 个,白芍 8 个,枳实 17 个,甘草 92 个。合并 4 个药物数据,并去除重复的成分及靶点,得到四逆散 123 种化学成分,245 个靶蛋白。通过 DisGeNET 平台获得靶点基因 167 个,通过 OMIM 平台获得靶点基因 34 个,通过 GeneCards 平台获得靶点基因 2 791 个, relevance score ≥ 30 的基因有 140 个,将 3 个平台汇总并去除重复项,最终获得 IBS 相关基因 302 个。

2.2 四逆散治疗 IBS 的潜在关键作用靶点

使用 Omicshare 平台将药物的潜在作用靶点和疾病的相关靶点进行匹配并绘制韦恩图,获得交集基因 47 个。其中,柴胡的潜在关键作用靶点 39 个,白芍 16 个,枳实 21 个,甘草 41 个。见图 1、表 1。

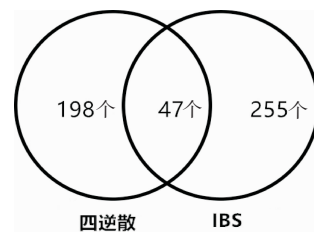


图 1 四逆散与 IBS 共同靶点

表 1 四逆散药效成分关键靶点

药物	药效成分关键靶点
柴胡	MMP2、SLC6A2、COL3A1、TP53、PTEN、NOS2、TNF、RAF1、IL-1A、MPO、AKT1、IL-10、IGF2、EGFR、IL-1B、SOD1、CCND1、IL-2、NFKBIA、FOS、IFNG、HTR2A、NR1H2、ADRA2A、TGFB1、KCNH2、AR、PPARG、CHEK2、CRP、CCL2、HIF1A、CD40LG、MMP1、NOS3、IL-6、SCN5A、CXCL8、MMP9
白芍	SLC6A2、NOS2、TNF、SLC6A4、AKT1、HTR2A、NR1H2、TGFB1、KCNH2、AR、PPARG、MMP1、NOS3、IL-6、SCN5A、OPRM1
甘草	MMP2、SLC6A2、COL3A1、NOS2、RAF1、SLC6A4、IL-1A、MPO、AKT1、IL-10、STAT3、IGF2、EGFR、IL-1B、SOD1、CCND1、IL-2、NFKBIA、FOS、IFNG、IL-4、NR1H2、TNFSF15、KCNH2、HTR3A、AR、AKR1B1、PPARG、CHEK2、CRP、CCL2、HIF1A、CD40LG、MMP1、NOS3、IL-6、SCN5A、TP63、CXCL8、MMP9、OPRM1
枳实	MMP2、NOS2、AKT1、IL-10、EGFR、SOD1、CCND1、IL-2、NFKBIA、IFNG、IL-4、TNFSF15、KCNH2、AR、PPARG、CD40LG、MMP1、IL-6、SCN5A、TP63、MMP9

2.3 四逆散治疗 IBS 关键靶点的 PPI 网络分析

将四逆散治疗 IBS 的 47 个关键靶点导入 STRING 数据库中获取 PPI 关系,并得到 PPI 网络图。该网络图共 47 个节点,466 条边。其中,度值排名前 5 的靶点基因为 IL-6、AKT1、TP53、TNF、FOS。见图 2。

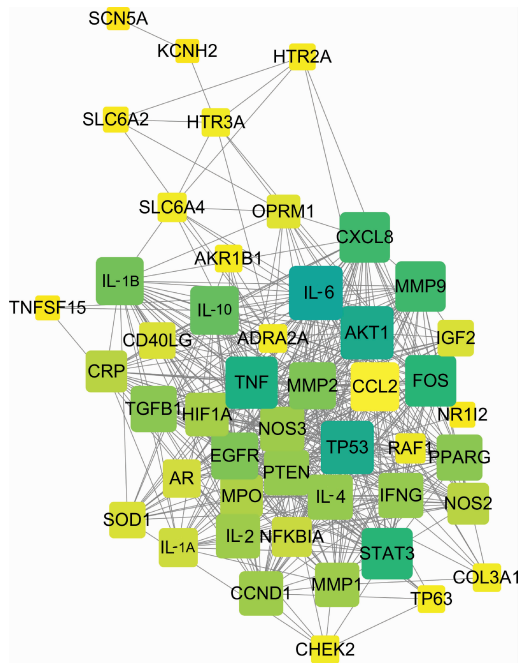
2.4 药物-化合物-靶点-疾病网络的构建和分析

在构建网络图前,需将作用于靶点的药物成分

信息进行筛选提取,通过 Perl 脚本的运行构建彼此相应的关系,获得四逆散治疗 IBS 相关靶点对应的有效成分信息。然后将四逆散、89 个作用于靶点的药物活性成分的分子编码、47 个关键靶点信息、IBS 导入 Cytoscape,进行网络构建及可视化。其中,槲皮素、山柰酚、川陈皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、芒柄花素、甘油三酯、刺果甘草查耳酮、1-甲氧基菜豆素、3'-甲氧基光甘草定、 β -谷甾醇等 43 种成分可

表 2 四逆散治疗 IBS 相关靶点的有效成分表

MOL ID	药物	化合物名称	OB/%	DL
MOL001924	白芍	paeoniflorin	53.87	0.79
MOL000358	白芍	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000422	白芍、柴胡、甘草	kaempferol	41.88	0.24
MOL000449	柴胡	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000354	柴胡、甘草	isorhamnetin	49.60	0.31
MOL004598	柴胡	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)chromone	31.97	0.59
MOL004609	柴胡	Areapillin	48.96	0.41
MOL004653	柴胡	(+)-Anomalin	46.06	0.66
MOL000490	柴胡	petunidin	30.05	0.31
MOL000098	柴胡、甘草	quercetin	46.43	0.28
MOL001484	甘草	Inermine	75.18	0.54
MOL002311	甘草	Glycyrol	90.78	0.67
MOL000392	甘草	formononetin	69.67	0.21
MOL004808	甘草	glyasperin B	65.22	0.44
MOL004810	甘草	glyasperin F	75.84	0.54
MOL004824	甘草	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	60.25	0.63
MOL004829	甘草	Glepidotin B	64.46	0.34
MOL004835	甘草	Glypallichalcone	61.60	0.19
MOL004841	甘草	Licochalcone B	76.76	0.19
MOL004855	甘草	Licoricone	63.58	0.47
MOL004863	甘草	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	66.37	0.41
MOL004891	甘草	shinpterocarpin	80.30	0.73
MOL004903	甘草	liquiritin	65.69	0.74
MOL004904	甘草	licopyranocoumarin	80.36	0.65
MOL004907	甘草	Glyzaglabrin	61.07	0.35
MOL004914	甘草	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	62.90	0.53
MOL004941	甘草	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18
MOL004959	甘草	1-Methoxyphaseollidin	69.98	0.64
MOL004990	甘草	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	83.71	0.27
MOL000500	甘草	Vestitol	74.66	0.21
MOL005000	甘草	Gancaonin G	60.44	0.39
MOL005007	甘草	Glyasperins M	72.67	0.59
MOL005017	甘草	Phaseol	78.77	0.58
MOL005828	枳实	nobiletin	61.67	0.52



注:靶点越大,代表度值越高;靶点颜色越黄,度值越低,颜色越绿,度值越高

图2 关键靶点的PPI网络图

以和3个以上的关键靶点相连,连接度值排名前5的靶基因为AR、NOS2、PPARG、SCN5A、KCNH2,表明以上成分及基因是四逆散治疗IBS的重要成分和重要靶点。见表2、图3。

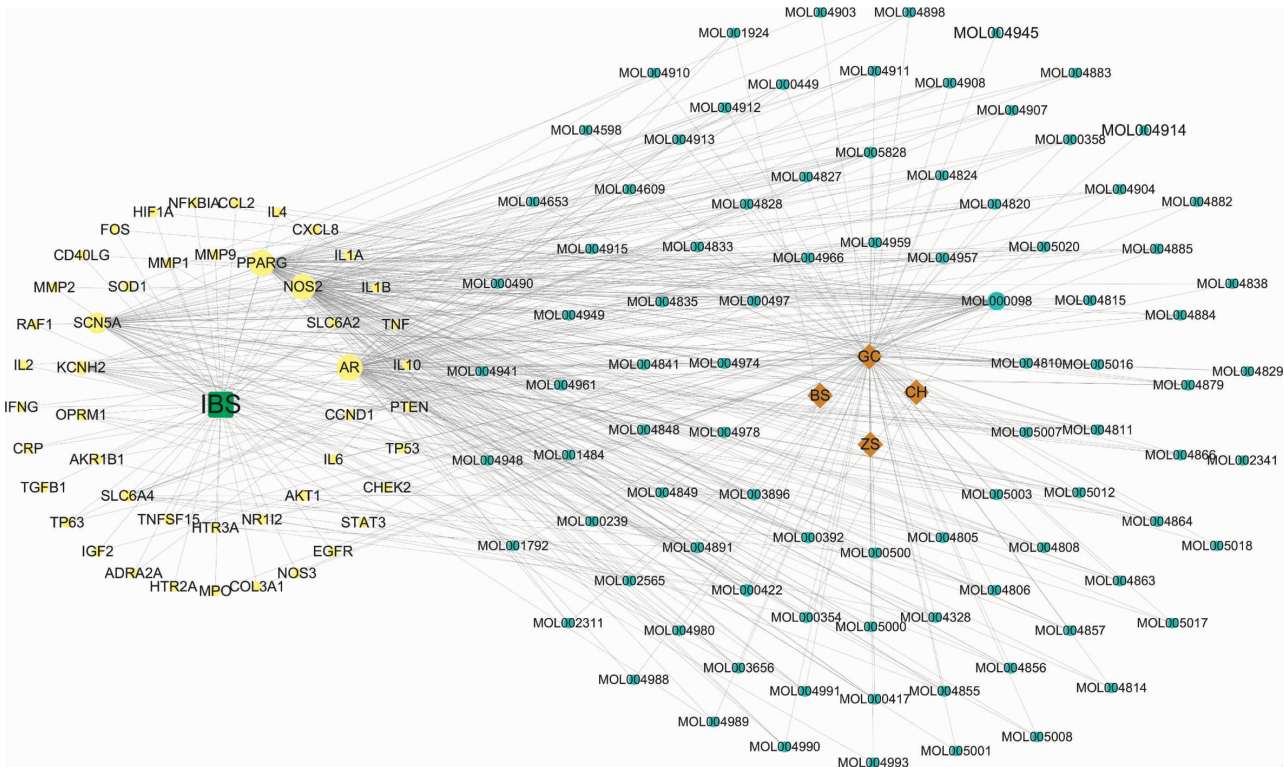
2.5 关键靶点的GO分析和KEGG通路分析

GO分析结果显示,关键靶点所富集的生物学过程以对化学信号的反应(36个靶点)、对氮化合物反应(19个靶点)、多细胞生物过程的调节(24个靶点)、对有机氮化合物的反应(19个靶点)、对含氧化合物的反应(27个靶点)为主。见图4。

KEGG通路主要富集的通路为细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、T细胞受体信号通路、TNF信号通路、Toll样受体信号通路、NF-κB信号通路、类NOD受体信号通路等,并与炎症性肠病、非酒精性脂肪肝等消化系统疾病有关。见图5。

2.6 分子对接分析

皮素、芒柄花素4个成分和IL-6(PDB ID:1alu)、AKT1(PDB ID:3mv5)、TP53(PDB ID:6ggc)、TNF(PDB ID:2az5)4个靶蛋白进行分子对接。4种化合物与4个靶蛋白的结合能均小于-5 kcal/mol,说明活性成分化合物与筛选出来的靶点发生作用的可能性较大,验证了预测结果的可靠性。其中,槲皮素与各靶点的结合分数较佳,将其结合方式用PYMOL进行展示。见表3、图6。



注:黄色节点代表关键作用靶点;蓝色节点代表有效成分的分子编码;绿色节点代表疾病;棕色节点代表四逆散;关键作用靶点越大,代表度值越高

图3 药物-化合物-靶点-疾病网络图

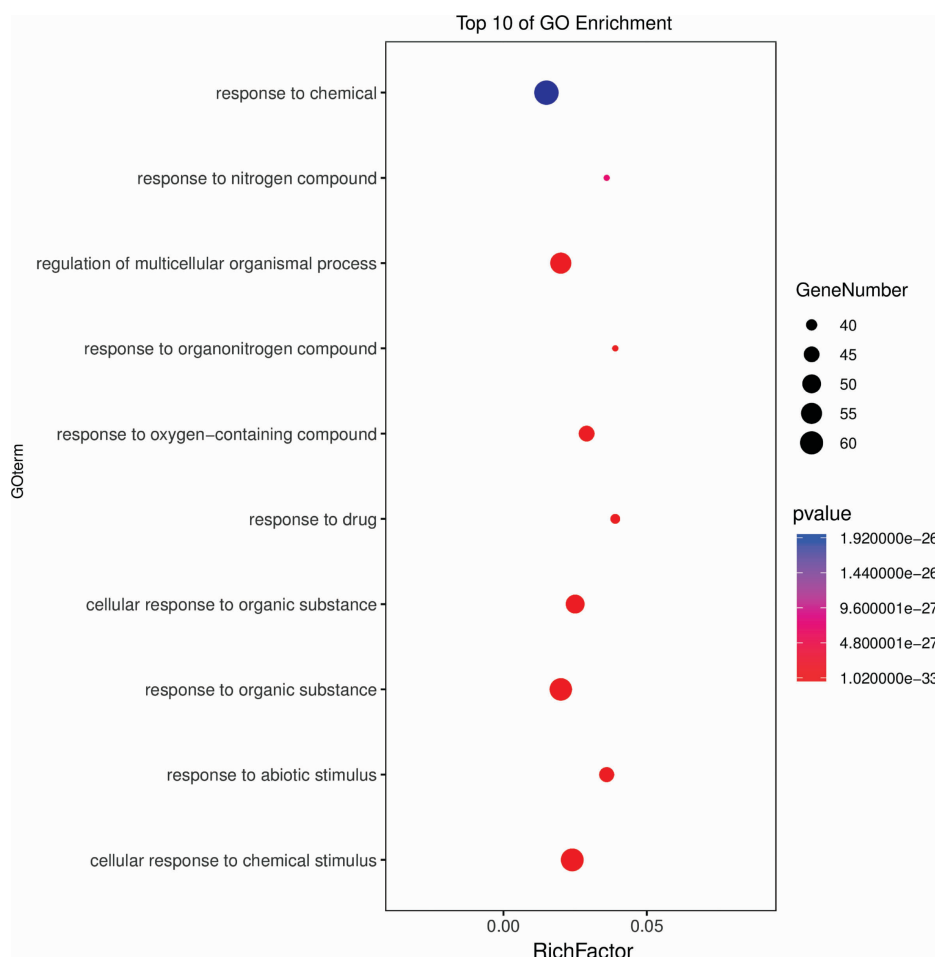


图 4 关键靶点 GO 富集的生物学过程气泡图

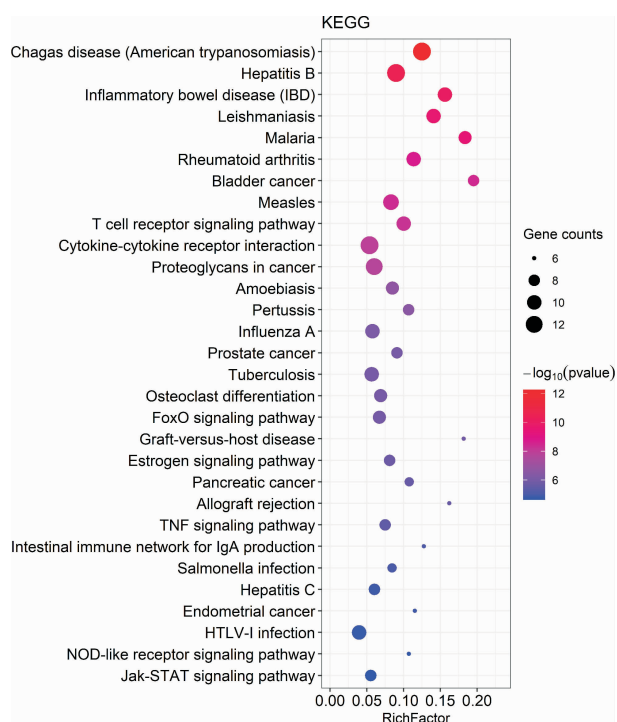


图 5 关键靶点的 KEGG 富集通路图

表 3 四逆散活性化合物与 4 个靶点的结合能 (kcal/mol)

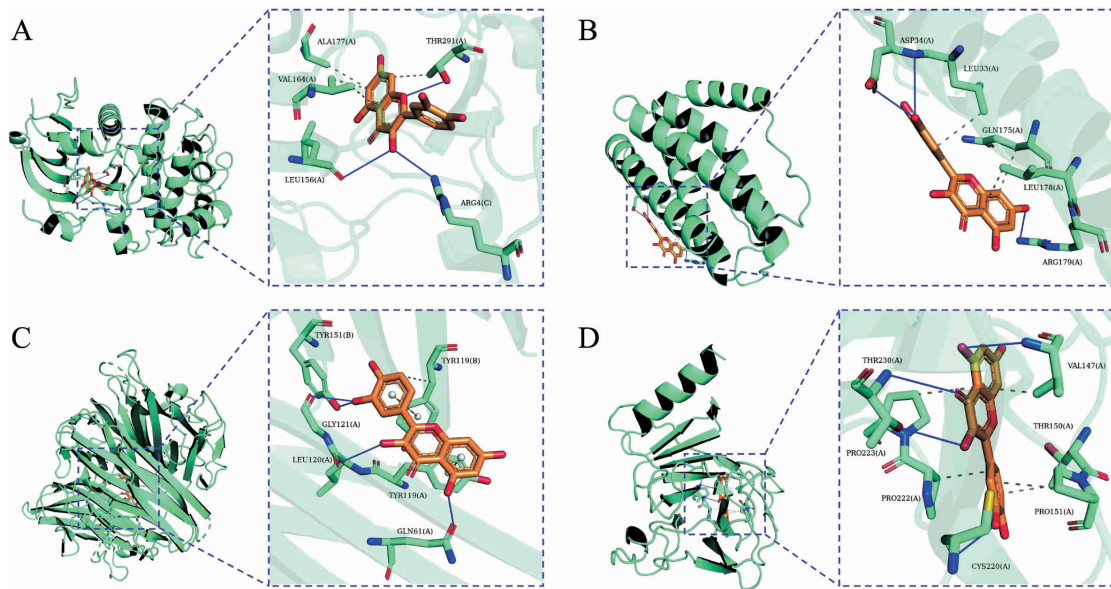
化合物	PubChem	CID	AKT1	IL-6	TNF	TP53
槲皮素	5 280	343	-7.5	-7.1	-7.8	-7.8
芒柄花素	5 280	378	-6.5	-6.3	-7.7	-7.7
山奈酚	5 280	863	-7.5	-6.5	-7.3	-7.6
川陈皮素	72	334	-5.1	-5.9	-6.7	-6.5

血柔肝,助柴胡条达肝气;枳实为佐,理气解郁,泄热破结,与柴胡一升一降,调畅气机,与白芍相配,理气和血;甘草为使,调和诸药,健脾和中;四药合用,共奏疏肝健脾止泻之功。

通过药物-化合物-靶点-疾病网络发现,柴胡、甘草中所含的槲皮素,柴胡、白芍、甘草的共同成分山奈酚,枳实中的川陈皮素,甘草中的芒柄花素在网络中占有重要地位。文献^[9]显示,槲皮素不仅可以激活 Nrf2 信号通路,加强机体的抗氧化应激水平相关,还可抑制 NF- κ B 信号通路,降低促炎因子释放,此外,槲皮素还能通过抑制肠道蠕动,降低肠道毛细血管的通透性来发挥止泻作用。刘丽娜等^[10]通过细胞实验发现,槲皮素可改善上皮细胞的通透性进而增强肠上皮屏障功能。研究^[11]表明,山奈酚可显著抑

3 讨论

四逆散为《伤寒论·辨少阴病脉证并治》名方,方中柴胡为君,疏肝解郁,升发阳气;白芍为臣,敛阴养



注:A.槲皮素与 AKT1 结合方式,B.槲皮素与 IL-6 结合方式,C.槲皮素与 TNF 结合方式,D.槲皮素与 TP53 结合方式,其中,橙黄色条形是配体(槲皮素),青色条形是活性位点的氨基酸残基,实线代表形成的氢键,虚线代表疏水相互作用

图6 槲皮素与各靶点分子对接图

制炎症因子的产生,提示其具有抗炎的作用。此外,山奈酚的抗炎机制还体现在调节促炎酶的活性和炎症相关基因表达,抑制转录因子、黏附分子以及基质金属蛋白酶等方面^[12]。川陈皮素具有双向调节大鼠空肠平滑肌收缩性的作用,可显著降低结肠通透性,保护受损的肠黏膜屏障^[13]。芒柄花素通过抑制外钙内流及内钙释放等离子通道相关机制,对家兔离体小肠的平滑肌收缩起到了明显的抑制作用,说明其可应用于治疗肠痉挛性疾病及肠道动力紊乱等疾病^[14]。上述4种物质均属于黄酮类化合物,预测结果与报道基本一致,体现了四逆散治疗 IBS 多成分多靶点协同作用的方式。

PPI 网络的结果显示,IL-6、AKT1、TP53、TNF 4 个靶点在网络中占有重要地位,同时,经过分子对接结果验证,提示它们可作为四逆散治疗 IBS 的关键靶点。IL-6 是人体内重要的炎症因子,作为炎症反应的调节介质,它促使疾病进展并维持免疫反应^[15]。研究^[16-17]发现,低度的炎症或免疫激活,可以触发或加重 IBS,而 IL-6 可通过作用于肠道神经元和平滑肌细胞的方式引起感觉运动功能的改变,造成肠黏膜敏感性升高,这也解释了 IBS 患者外周血中 IL-6 含量明显升高的原因。TNF 与 IL-6 同为促炎细胞因子,具有多种生物学活性,比如影响 NF- κ B 通路,通过正反馈的方式使得炎症反应逐级放大^[18]。研究^[19]

发现,IBS 患者血清中的 TNF- α 水平明显高于正常人,且有焦虑或抑郁等伴随症状的患者 TNF- α 水平高于单纯的 IBS 患者。感染性胃肠炎的患者更容易发生 IBS,这可能与感染后导致的炎症细胞趋化和免疫细胞的激活有关,该过程会释放多种炎症介质如 TNF、IL 等,进而破坏肠黏膜屏障,增加其通透性,诱导 IBS 的发生^[20]。上述细胞因子在 IBS 发病过程中起到重要作用,四逆散的药效成分可能通过作用于这些疾病的靶蛋白来调节免疫系统进而发挥治疗 IBS 的作用。

KEGG 通路富集分析得到与免疫和炎症相关的一类通路,以 T 细胞受体信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路为代表。Toll 样受体信号通路作为经典的炎症通路,在机体应激条件下,该通路中受体异常激活,使下游 κ B 等信号分子激活,导致炎症细胞和炎症因子失衡,进而造成 IBS 的发生和发展^[21]。此外,Toll 样受体、NF- κ B 信号通路的激活可导致慢性内脏痛觉高敏的形成^[22]。这些通路均与 IBS 的发展有密切关系,且富集结果提示,四逆散的药效成分的关键靶点分布于不同的通路,T 细胞受体信号通路可能通过调控 TNF、AKT1 等靶点,TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路可能通过调控 TNF、IL-6、AKT1 等靶点起到四逆散治疗 IBS 的效果,以上通路及靶点主要通过减轻免疫介导的炎

症反应的方式发挥治疗 IBS 的作用。这些通路及蛋白靶点可作为未来进一步探讨和研究的方向。

本文应用网络药理学及分子对接技术,从系统生物学的角度对四逆散治疗 IBS 多成分、多靶点、多通路的复杂网络关系和机制进行探讨。通过网络构建、通路富集,从分子网络水平系统研究了四逆散的主要活性成分及其关键作用靶点和相关通路,为深入研究四逆散治疗 IBS 的作用机制提供了思路。

参考文献

- [1] 王 嵩,曹伊媛,黄思捷,等.肠易激综合征发病机制及中医药干预作用的研究进展[J].中国医药导报,2020,17(27):51-54.
- [2] 方秀才.肠易激综合征发病机制研究进展[J].胃肠病学,2020,25(6):321-325.
- [3] 班 莹,黄龙记,林 浩,等.中医药治疗腹泻型肠易激综合征研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(1):90-93.
- [4] 梁汝圣.四逆散在消化系统疾病治疗中的进展[J].医疗装备,2020,33(16):197-198.
- [5] 范玉玲,梅志刚,易 文.四逆散加减治疗腹泻型肠易激综合征疗效的系统评价[J].巴楚医学,2019,2(2):68-75.
- [6] 朱 力,阳彭成,彭延娟.四逆散治疗大鼠肝脾不调证肠易激综合征模型的研究[J].四川中医,2010,28(8):10-12.
- [7] 欧 晨,宋厚盼,李 洁,等.基于网络药理学和分子对接探讨密蒙花颗粒剂治疗干眼的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2020,40(7):797-804.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:88,108,258,293.
- [9] 张红娜,周玉法,刘敬博,等.基于 NF- κ B 和 Nrf2 信号通路探讨槲皮素的护肝功效及其作用机理[J].西北农业学报,2020,29(1):143-149.
- [10] 刘丽娜,孙志广,蔡雪婷,等.槲皮素改善 TNF- α 诱导的肠上皮 caco-2 细胞功能障碍[J].中国药科大学学报,2012,43(6):541-545.
- [11] 李珂如,胡光强,吴安国,等.山奈酚及其衍生物在神经系统疾病中的药理作用研究进展[J].西南医科大学学报,2021,44(4):412-416.
- [12] AL-BRAKATI A, ALBARAKATI A J A, LOKMAN M S, et al. Possible role of kaempferol in reversing oxidative damage, inflammation, and apoptosis-mediated cortical injury following cadmium exposure[J]. Neurotoxicity Research, 2021, 39(2): 198-209.
- [13] 熊永建.川陈皮素诱导肠动力平衡和缓解炎症肠病研究[D].大连:大连医科大学,2015.
- [14] 高 雅,邵正威,贾晓宁,等.芒柄花素对兔离体肠平滑肌运动的影响及机制研究[J].中药药理与临床,2013,29(2):41-44.
- [15] 刘震宇.芍药汤对 UC 大鼠免疫屏障的调节机制[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
- [16] SEMIN I, NINNEMANN J, BONDAREVA M, et al. Interplay between microbiota, toll-like receptors and cytokines for the maintenance of epithelial barrier integrity[J]. Frontiers in Medicine, 2021, 8: 644333.
- [17] 杜 娟,崔红宇,郭哲阳,等.敦煌固本方对 D-IBS 大鼠血清 IL-6、5-HT 水平及结肠组织 AQP3、NF- κ B 表达的影响[J].中药新药与临床药理,2019,30(10):1189-1194.
- [18] 王晨宇,寇 冠,王治坤,等.有氧运动对实验性结肠炎小鼠氧化应激、炎症反应及细胞凋亡的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(4):301-305.
- [19] 孙保林.肠易激综合征患者精神心理因素与 IL-1 β 、TNF- α 水平的相关性研究[D].唐山:华北理工大学,2019.
- [20] 梅敏敏.感染后肠易激综合征中医证型分布及相关因素的临床研究[D].成都:成都中医药大学,2019.
- [21] 鲍璐璐.TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在腹泻型肠易激综合征中的作用及机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2019.
- [22] 储浩然,王 宇,全 理,等.艾灸对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J].针刺研究,2020,45(8):633-639.

(本文编辑 贺慧斌 黎志清)