

· 基础研究 ·

基于网络药理学的小承气汤治疗
功能性便秘作用机制研究[△]阮庆婷¹, 张羽¹, 黄美贞¹, 潘春曲¹, 谢胜^{2*}

1. 广西中医药大学 研究生院, 广西 南宁 530001;

2. 广西中医药大学 第一附属医院, 广西 南宁 530000

[摘要] **目的:** 利用网络药理学方法探讨小承气汤治疗功能性便秘的作用靶点, 并对其进行生物信息学分析。**方法:** 应用中药系统药理学技术平台(TCMSP)数据库筛选出小承气汤中的潜在化学活性物质及相关靶点蛋白; 利用 GeneCards 和 OMIM 数据库筛选功能性便秘疾病作用相关靶点, 并运用 Uniprot 数据库查询与之相对应的基因名称; 借助 Cytoscape 3.7.2 软件, 构建“药物-疾病-靶点”的可视化网络图, 通过 STRING 数据库平台构建蛋白相互作用网络, 再利用 Bioconductor 平台和 R 语言进行基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。**结果:** 通过筛选, 共获得小承气汤中的化学成分 40 个, 与功能性便秘相关的靶点 4556 个, 小承气汤-功能性便秘的共同靶点 99 个; 核心靶点涉及丝/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、白细胞介素-6(IL-6)、胱天蛋白酶-3(CASP3)等; 获得 108 条 GO 生物学过程, 通过 KEGG 分析得出富集通路 158 条。**结论:** 基于网络药理学分析得出小承气汤有效化学成分, 初步预测了小承气汤中的化学成分是通过 AKT1、MAPK3、IL-6 等靶点及乙型肝炎、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、前列腺癌、内分泌抵抗等信号通路发挥治疗功能性便秘的作用, 为其的临床应用提供了理论依据。

[关键词] 小承气汤; 功能性便秘; 网络药理学; 机制**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)12-2006-09**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20200306004**Mechanism of Xiaochengqi Decoction in Treating Functional Constipation Based on Network Pharmacology**RUAN Qing-ting¹, ZHANG Yu¹, HUANG Mei-zhen¹, PAN Chun-qu¹, XIE Sheng^{2*}

1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000, China

[Abstract] **Objective:** To explore the role of Xiaochengqi Decoction in treating functional constipation by using network pharmacology, and to analyze it by bioinformatics. **Methods:** The Chinese medicine system pharmacology technology platform (TCMSP) database was used to screen potential chemically active substances and related target proteins in Xiaochengqi Decoction. GeneCards and OMIM databases were used to screen targets related to the function of functional constipation diseases. The Uniprot database was used query the corresponding gene name, use Cytoscape 3.7.2 software to build a "drug-disease-target" network diagram visualization, build a protein interaction network through the STRING database platform, and then use the Bioconductor platform and R language to perform GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis. **Results:** Through screening, a total of 40 chemical substances of Xiaochengqi Decoction were obtained, 4556 targets related to functional constipation, and 99 common targets of Xiaochengqi Decoction-functional constipation were selected. The core targets include serine/threonine protein kinase 1 (AKT1), mitogen activated protein kinase 3 (MAPK3), interleukin-6 (IL-6), Caspases-3 (CASP3), etc. A total of 108 GO biological processes were obtained, and 158 enrichment pathways were obtained by KEGG analysis. **Conclusion:** The effective chemical components of Xiaochengqi Decoction are

[△] [基金项目] 广西科技基地和人才专项(桂科 AD1850005); 广西中医药大学 2020 年研究生教育创新计划项目(YCSY2020024)

* [通信作者] 谢胜, 教授, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 脾胃四时调四肢防治疾病研究; E-mail: xiesheng2018tougao@163.com

obtained based on network pharmacological analysis, and it is preliminarily predicted that the chemical components of Xiaochengqi decoction play a role in the treatment of functional constipation through targets such as AKT1, MAPK3, IL-6 and signal pathways such as hepatitis B, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, prostate cancer and endocrine resistance, which provides a theoretical basis for its clinical application.

[**Keywords**] Xiaochengqi Decoction; functional constipation; network pharmacology; mechanism

功能性便秘(FC)是指由非器质性原因引起的便秘,主要表现为排便困难、排便次数减少或有排便不尽感^[1-2]。随着生活方式和饮食习惯的改变、社会老龄化以及过度使用泻药等情况发生,FC的发病率越来越高^[3-4]。当代医学对FC发病机制的研究较多,可能与肠道菌群失调^[5]、肠道水液代谢^[6-7]、肠神经系统相关神经递质表达^[8]等多种因素有关。

小承气汤(Xiaochengqi Decoction)出自《伤寒论》,由大黄、厚朴、枳实3味药组成,具有轻下热结的功效。从方剂组成和用量来说,小承气汤较大承气汤少芒硝之品,厚朴、枳实量亦减,其治痞满燥实坚未全者,除芒硝,欲其无伤下焦真阴也。适用于腑实已成而未甚之小热小实证^[9-10]。方中大黄所含的蒽醌类衍生物可通过增加肠黏膜蠕动,抑制肠内水分吸收,从而促进排便^[11]。厚朴所含的厚朴酚可改善胃肠运动障碍^[12]。枳实主要含有黄酮类、生物碱类、挥发油类等成分,对胃肠道平滑肌具有兴奋作用^[13],其中所含的挥发油类可提高结肠的推进率,可起到破气除胀、消积导滞的作用^[14-15]。上述诸药配合成方,具有较好的泻下作用^[16]。胡时友^[17]研究发现,卒中后便秘患者运用小承气汤配合中药穴位贴敷治疗后,可有效地改善患者的FC症状。李娜等^[18]通过临床试验观察到,糖尿病合并实热便秘的患者在使用加味小承气汤治疗后取得了较好的疗效。

中药成分具有多样性、复杂性的特点,其作用机制仍待探索,因而以系统生物学为基础的网络药理学方法在中药研究中得到了广泛的应用^[19-20],在阐释中药及中药复方多成分、多靶点的协同作用方面提供了系统性支持^[21-22]。本研究采用网络药理学方法从分子网络水平系统探索小承气汤治疗FC的作用机制,为后续实验研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 小承气汤关键化学成分筛选

通过借助中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/index.php>)检索

小承气汤的所有有效成分,药物筛选标准为口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ^[23]。最后得到的成分作为小承气汤的活性成分。

1.2 小承气汤-FC共同作用靶点筛选

利用TCMSP数据库搜索小承气汤关键化学成分的靶点信息,并通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)查询与靶点相对应的人类基因名称,再与通过GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)筛选出的FC的蛋白靶点基因进行映射,利用基迪奥生物平台(<https://www.omicsshare.com/>)对小承气汤化学成分靶标与FC相关靶标进行分析,得到99个共同作用靶点,并绘制韦恩图。

1.3 药物-关键化学成分-疾病靶点网络的可视化

将1.1项下得到的小承气汤活性成分及1.2项下得到的小承气汤-FC共同靶点导入Cytoscape 3.7.2软件进行可视化处理,得到药物-关键化学成分-疾病靶点网络,以节点表示关键化合物和靶点,以边来表示节点之间相互作用的关系。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

将小承气汤与FC的共同靶点基因导入STRING数据库([https://string-db.org/version 11.0](https://string-db.org/version%2011.0)),使用“Multiple proteins”功能,物种设为“Homo sapiens(人类)”,设置最低相互作用阈值为中等置信度(medium confidence)0.4,并隐藏出现的游离蛋白,其余参数保持默认设置,得到PPI网络,分别以Png、TSV格式保存。红色连线代表基因融合证据,蓝色连线代表基因共进化证据,黄色连线代表文本挖掘证据等。再利用Cytoscape里的Centiscape 2.2插件计算度(degree)值,根据度值 ≥ 39 作为筛选节点条件,并绘制柱状图。

1.5 基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

通过Bioconductor数据库(<http://bioconductor.org/bioc.Lite.R>)查询药物-疾病共同靶点基因的ID。利

用 R 语言安装 Bioconductor 平台相关安装包^[24], 进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析($P \leq 0.05$), 输出结果并绘制相关柱状图。

2 结果

2.1 小承气汤有效成分筛选

共检索到小承气汤中 269 个化合物, 其中大黄 92 个、厚朴 139 个、枳实 65 个。根据 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 筛选后得到的 40 个化合物, 其中大黄 16 个、厚朴 2 个、枳实 22 个。根据 OB 值排序, 前

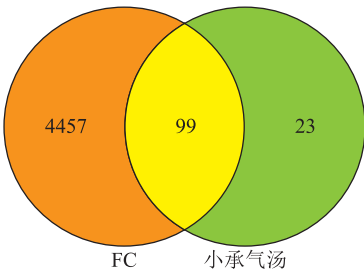
30 个化合物来源及其 OB 和 DL 值见表 1。

2.2 药物-疾病靶点

通过 TCMS 数据库检索 40 个关键化合物的靶点信息(共 158 个), 再通过 UniProt 进行基因 ID 的注释(有的关键化合物的靶点信息在 UniProt 数据库找不到对应的 symbol 则剔除)。通过 GeneCards 和 OMIM 数据库搜索与 FC 相关的靶点基因, 去重后共 4556 个。进一步得到小承气汤化学成分靶标与 FC 相关靶标的交集, 共 99 个靶点基因, 得到相应的韦恩图, 见图 1。

表 1 小承气汤化学成分(根据 OB 排序前 30 位)

化合物代码	化合物名称	OB/%	DL	来源
MOL000471	芦荟大黄素(aloe-emodin)	83.38	0.24	大黄
MOL013433	橙皮素水合物(prangenin hydrate)	72.63	0.29	枳实
MOL001798	新橙皮苷 qt(neohesperidin_qt)	71.17	0.27	枳实
MOL013435	枸橼苦素(poncimarín)	63.62	0.35	枳实
MOL013436	异枸橼苦素(isoponcimarín)	63.28	0.31	枳实
MOL005828	川陈皮素(nobiletin)	61.67	0.52	枳实
MOL002293	番泻苷 D_qt(sennoside D_qt)	61.06	0.61	大黄
MOL005970	桉叶油素(eucalyptol)	60.62	0.32	厚朴
MOL004328	柚皮素(naringenin)	59.29	0.21	枳实
MOL005980	新橙皮苷(neohesperidin)	57.44	0.27	厚朴
MOL013277	异橙黄酮(isosinensetin)	51.15	0.44	枳实
MOL002235	eupatin	50.80	0.41	大黄
MOL009053	[(2S, 3R)-5- [(E)-3-hydroxyprop-1-enyl] -7-methoxy-3-methylol-2, 3-dihydrobenzofuran-2-yl] -2-methoxy-phenol	50.76	0.39	枳实
MOL002276	番泻苷 E_qt(sennoside E_qt)	50.69	0.61	大黄
MOL001803	甜橙黄酮(sinensetin)	50.56	0.45	枳实
MOL000096	(-)-儿茶素 [(-)-catechin]	49.68	0.24	大黄
MOL002251	β -胡萝卜素氧化物(mutatochrome)	48.64	0.61	大黄
MOL005100	5, 7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one	47.74	0.27	枳实
MOL002268	大黄酸(rhein)	47.07	0.28	大黄
MOL002281	决明内酯(toralactone)	46.46	0.24	大黄
MOL002288	大黄素-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(emodin-1-O- β -D-glucopyranoside)	44.81	0.80	大黄
MOL007879	木犀草素四甲醚(tetramethoxyluteolin)	43.68	0.37	枳实
MOL013430	prangenin	43.60	0.29	枳实
MOL013352	黄柏酮(obacunone)	43.29	0.77	枳实
MOL002280	torachryson-8-O- β -D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	大黄
MOL002259	physciondiglucoside	41.65	0.63	大黄
MOL002914	黄烷酮(eriodyctiol)	41.35	0.24	枳实
MOL013428	isosakuranetin-7-rutinoside	41.24	0.72	枳实
MOL013440	柑属苷 B(citrusin B)	40.80	0.71	枳实
MOL013279	5, 7, 4'-trimethylapigenin	39.83	0.30	枳实



注：橙色为 FC 靶点；绿色为小承气汤靶点；黄色为共有靶点。

图 1 小承气汤与 FC 作用靶点韦恩图

2.3 药物-疾病-靶点网络的构建

小承气汤与 FC 作用靶点相关的关键化学成分有

26 种，见表 2。再将疾病-有效成分-靶点网络导入 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化处理，见图 2。

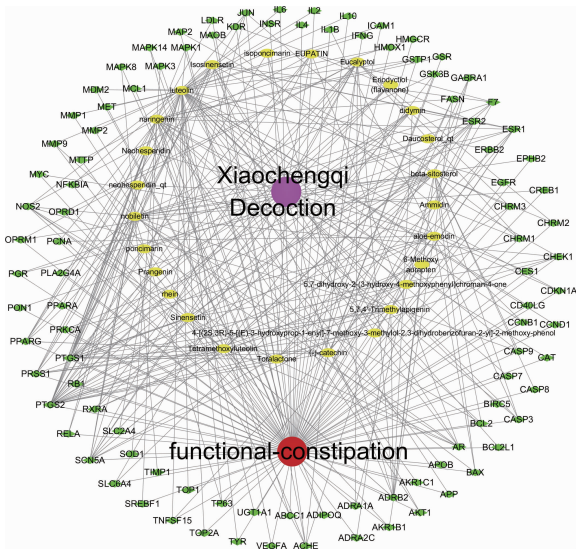
2.4 关键靶点 PPI 网络分析

将小承气汤-FC 共有的 99 个靶点导入 STRING 数据库平台，得到 PPI 网络图(见图 3)。图中节点表示蛋白，边表示蛋白之间的关联，共涉及 98 个节点、1421 个边，平均节点度为 28.7。运用 Centiscape 2.2 软件计算该网络节点的度值，利用 R 语言软件，选取度值前 30 位的节点绘制柱状图(见图 4)。这 30 个核心蛋白是整个网络的靶心，是小承气汤治疗 FC 的潜在靶点。

表 2 小承气汤“成分-靶点”

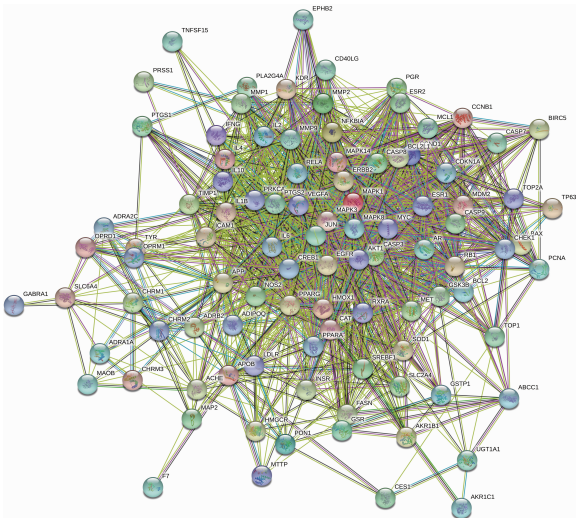
化合物代码	化合物名称	靶点
MOL000096	(-)-儿茶素	PTGS2、PTGS1、ESR1、FASN、PPARG
MOL009053	[(2S, 3R)-5-[(E)-3-hydroxyprop-1-enyl]-7-methoxy-3-methylol-2, 3-dihydrobenzofuran-2-yl]-2-methoxy-phenol	PTGS2、PRSS1、ESR1、ACHE
MOL013279	5, 7, 4'-trimethylapigenin	PTGS2、NOS2、ESR2、PRSS1、PTGS1、ADRB2、ADRA2C
MOL005100	5, 7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one	PTGS2、SCN5A、PTGS1
MOL013437	6-methoxy aurapten	PTGS2、CHRM3、CHRM1、ADRB2、RXRA
MOL000471	芦荟大黄素	PTGS2、PTGS1、AKR1B1、BAX、CASP3、PRKCA、CDKN1A、TNFSF15、TP63、FASN、PCNA、MYC、IL1B、CCNB1
MOL00194	ammidin	PTGS2、CHRM1、GABRA1、MAOB
MOL000358	beta-sitosterol	PTGS2、SCN5A、PTGS1、JUN、PGR、CHRM3、CHRM1、ADRA1A、CHRM2、ADRB2、SLC6A4、OPRM1、GABRA1、BCL2、BAX、CASP9、CASP3、CASP8、PRKCA、PON1、MAP2
MOL002297	daucosterol_qt	PGR
MOL005849	didymin	PTGS2、SCN5A、PTGS1、ESR1、ADRB2、RXRA
MOL002914	黄烷酮	PTGS2、PTGS1
MOL005970	桉叶油素	PTGS2、SCN5A、PTGS1、CHRM3、CHRM1、ADRA1A、CHRM2、ADRB2、SLC6A4、OPRM1、RXRA、OPRD1、ACHE
MOL002235	eupatin	PTGS2、NOS2、AR、F7、ESR2、PRSS1、SCN5A、KDR
MOL013436	异枸橼苦素	PTGS2、ADRB2
MOL013277	异橙黄酮	PTGS2、NOS2、AR、F7、ESR2、PRSS1、SCN5A、PTGS1、ESR1、CHEK1、ADRB2、PPARG、ACHE
MOL000006	luteolin	PTGS2、AR、PRSS1、PTGS1、JUN、CASP9、CASP3、CDKN1A、TNFSF15、TP63、PCNA、CCNB1、PPARG、RELA、AKT1、MAPK1、GSTP1、MMP9、EGFR、VEGFA、CCND1、BCL2L1、MMP2、IL10、RB1、IL6、NFKBIA、TOP1、MDM2、APP、MMP1、ERBB2、HMOX1、CASP7、ICAM1、MCL1、BIRC5、IL2、TYR、IFNG、IL4、TOP2A、SLC2A4、INSR、CD40LG、MET
MOL004328	柚皮素	PTGS2、PTGS1、ESR1、BCL2、CASP3、FASN、PPARG、RELA、AKT1、MAPK3、MAPK1、LDLR、SOD1、CAT、MTTP、APOB、HMGCR、GSTP1、UGT1A1、PPARA、SREBF1、GSR、ABCC1、ADIPOQ、AKR1C1、CES1
MOL005980	新橙皮苷	PTGS2、SCN5A、PTGS1
MOL001798	新橙皮苷 qt	PTGS2、SCN5A、PTGS1

续表 2		
化合物代码	化合物名称	靶点
MOL005828	川陈皮素	PTGS2、NOS2、AR、F7、ESR2、PRSS1、SCN5A、PTGS1、JUN、ESR1、CHEK1、BCL2、BAX、CASP9、TP63、PPARG、PPARG、GSK3B、MMP9、MAPK8、TIMP1、CREB1、PLA2G4A、EPHB2
MOL013435	枸橼苦素	PTGS2、AR、ESR1
MOL013430	prangenin	PTGS2
MOL002268	大黄酸	PTGS2、PTGS1、AKR1B1、JUN
MOL001803	甜橙黄酮	PTGS2、NOS2、AR、F7、ESR2、PRSS1、SCN5A、PTGS1、CHEK1、ADRB2、ACHE
MOL007879	木犀草素四甲醚	PTGS2、NOS2、AR、F7、ESR2、PRSS1、SCN5A、PTGS1、CHEK1、ADRB2、PPARG、RXRA、ACHE、GSK3B、MAPK14
MOL002281	决明内酯	PTGS2、NOS2、ESR2、PTGS1、ESR1、CHEK1



注：紫色圆形代表药物；黄色圆形代表 26 个关键化学成分；红色圆形代表疾病；绿色圆形代表 99 个靶点。

图 2 小承气汤药物、活性成分与 FC 关键作用靶点网络



注：节点表示蛋白；边表示蛋白之间的关联。

图 3 小承气汤治疗 FC 相关靶点的 PPI 网络

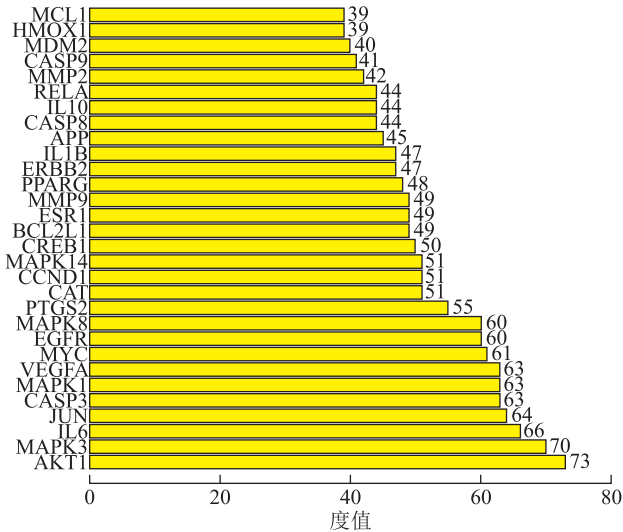


图 4 小承气汤治疗 FC 相关靶点 PPI 网络的核心靶点

2.5 GO 富集分析

GO 富集分析结果显示，共获得 108 条 GO 生物过程，排名前 20 的生物学功能主要为核受体活性(8 个靶点：AR、ESR2、ESR1、PGR、PPARG、RXRA、PPARA、SREBF1)、转录因子活性，直接的配体调节序列特异性 DNA 结合(8 个靶点：AR、ESR2、ESR1、PGR、PPARG、RXRA、PPARA、SREBF1)、磷酸酶结合(12 个靶点：BCL2、PPARG、AKT1、MAPK3、MAPK1、SOD1、HMGCR、PPARA、EGFR、ERBB2、MET、MAPK14)、类固醇激素受体活性(7 个靶点：AR、ESR2、ESR1、PGR、PPARG、RXRA、PPARA)、细胞因子活性(11 个靶点：TNFSF15、IL1B、ADIPOQ、TIMP1、VEGFA、IL10、IL6、IL2、IFNG、IL4、CD40LG)、蛋白磷酸酶结合(9 个靶点：BCL2、PPARG、AKT1、SOD1、HMGCR、EGFR、ERBB2、MET、MAPK14)；泛素样蛋白连接酶结合(12 个靶

点: SCN5A、JUN、BCL2、CASP8、CDKN1A、CCNB1、RELA、GS3KB、EGFR、RB1、NFKB1A、MDM2)等,

见图 5。结果表明,小承气汤可以通过参与多种生物学调控过程而发挥治疗 FC 的作用。

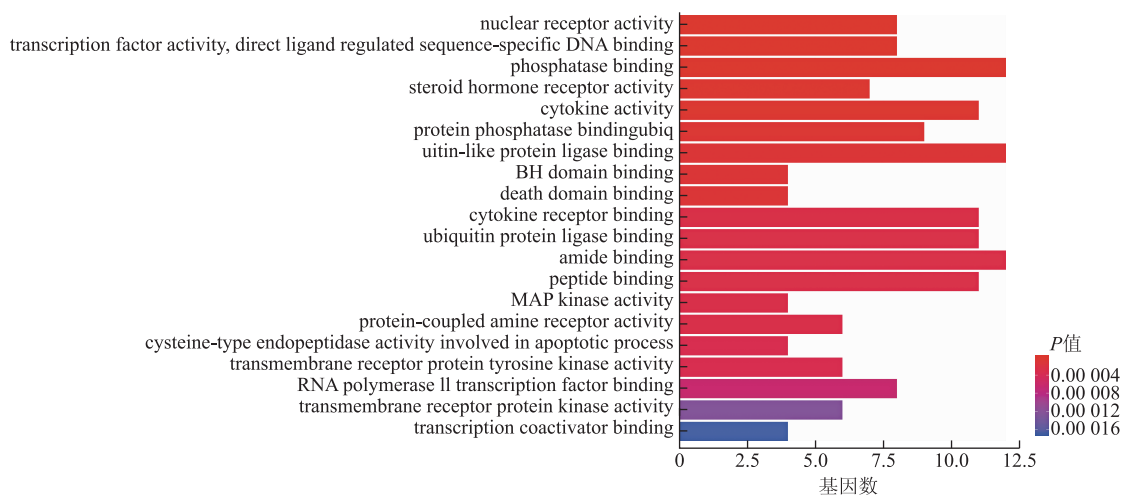


图 5 小承气汤活性成分治疗 FC 关键靶点的 GO 生物学过程富集分析

2.6 KEGG 富集分析结果

KEGG 通路富集分析结果显示,小承气汤治疗 FC 的关键基因靶点共获得 158 条富集结果,主要富集的通路共有 35 条,其中显著性最大的前 20 条通路见图 6。主要涉及白细胞介素-17(IL-17)信号通路(IL-17 signaling pathway)、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-糖基化终末产物受体信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路(PI3K/Akt signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)等,表明小承气汤的有效成分可以通过不同的靶点作用于不同的通路治疗 FC。而乙型肝炎(hepatitis B)、前列腺癌(prostate

cancer)、膀胱癌(bladder cancer)、人巨细胞病毒感染(human cytomegalovirus infection)、大肠癌(colorectal cancer)等通路提示小承气汤不仅可以治疗 FC,也还可以拓展治疗其他疾病,体现了异病同治的原则。

3 讨论

FC 在中医学当中属于“便秘”“秘结”等范畴,早在西汉末年,《黄帝内经》就有关于便秘的记载,其描述为“大便难”“后不利”。此病与大肠传导失常及肺、肝、肾、脾、胃等脏腑的功能失调有关^[25]。临床上 FC 常与其他疾病并见,如焦虑、抑郁^[26]、心绞痛、心律失常、肝性脑病、脑卒中等^[27-30]。

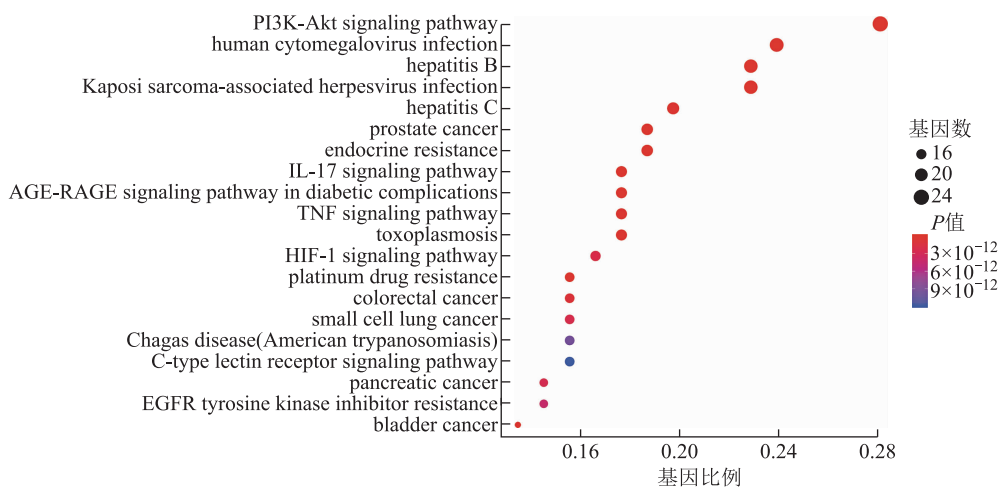


图 6 小承气汤对 FC 作用靶点的 KEGG 分析

《伤寒论》第213条记载：“阳明病，其人多汗，以津液外出，胃中燥，大便必硬，硬则谵语，小承气汤主之。若一服谵语止者，更莫复服。”小承气汤是张仲景主治阳明腑实燥热轻症之经典方。方中大黄为君，味苦，性寒，长于泻下攻积、泻热通便、荡涤肠胃邪热积滞；厚朴味苦，性温，能除满消胀；枳实味苦，性微寒，可行气导滞除痞^[31]。《本草衍义》指出：“枳实、枳壳，一物也。小则其性酷而速，大则其性详而缓。故张仲景在承气汤中用枳实，取其疏通决泄、破结实之义。”^[32]。小承气汤中三药联合加速积滞排泄，临床应用小承气汤加减治疗FC效果颇佳，然而其作用机制仍需进一步探索。本研究通过对小承气汤的有效成分、靶点、FC疾病靶点、GO及KEGG通路构建网络进行综合分析，发现不同成分之间存在多靶点协同作用。

从TCMSP数据库得到的主要活性成分有大黄酸、芦荟大黄素、异橙黄酮、柚皮苷、新橙皮苷等。芦荟大黄素是存在于大黄等中药植物中的主要生物活性蒽醌类化合物，已有证据表明，芦荟大黄素具有多种药理作用，包括抗癌、抗病毒、抗炎、抗菌、抗寄生虫、保护神经和保护肝脏等作用。黄志芳等^[33]经研究表明，P物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)可作为胃肠运动调节中重要的兴奋性和抑制性胃肠肽，广泛分布在胃肠道中。王健等^[34]通过实验发现，芦荟大黄素可能是通过增加FC模型小鼠肠间的神经丛SP、血管活性肠肽的含量，增强了FC小鼠的肠道动力，从而改善便秘的症状。然而亦有研究报道芦荟大黄素有肝毒性和肾毒性等不良反应^[35]。新橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷具有促胃排空和提高小肠动力作用，其中橙皮苷发挥作用的机制可能与其增加胃动素的分泌有关^[36]。研究表明，橙皮苷可通过5-羟色胺4受体/环磷酸腺苷信号通路(5-hydroxytryptamine 4R/cAMP signaling pathway)改善FC模型大鼠的结肠运动^[37]。大黄酸、大黄素不仅具有均有较好的缓解便秘的作用^[38-39]，其还能够清除氧自由基，通过抑制光诱导单核细胞的转移而发挥抗动脉粥样硬化作用，表明大黄素和大黄酸有作为抗动脉粥样硬化剂的潜力。因此可推测大黄在发挥通便作用的同时，亦可能起到了预防心血管事件发生的作用^[40]。

通过PPI分析，找到30个关系密切的核心基因，说明这些靶点基因密切参与了小承气汤对FC的治疗。其中PTGS2和各活性成分关系较为密切，

PTGS又叫环氧合酶(cyclooxygenase, COX)，是生物体内前列腺素合成起始步骤的关键酶，是生物活性脂类调节物包括前列环素、前列腺素和血栓烷素等各家族的前体。PTGS2即为诱导型COX-2，其是PTGS的同工酶之一，与肠道运动功能存在密切联系。研究表明，在结肠不完全机械性肠梗阻大鼠模型中发现，当梗阻近端扩张的肠环行平滑肌收缩活性明显下降时，COX-2 mRNA和蛋白的表达水平显著上调；免疫组化研究显示，COX-2在结肠平滑肌细胞中被选择性诱导，体外拉伸结肠肌条或培养平滑肌能显著诱导COX-2表达，而在COX-2基因缺陷型小鼠中，结肠梗阻中肌肉收缩力的损害减弱^[41-42]。然而，小承气汤是否通过调节COX从而发挥治疗FC的作用还需要进一步实验验证。丝裂原活化蛋白激酶1(mitogen-activated protein kinase, MAPK1)、MAPK3、MAPK8、MAPK14是MAPK信号转导途径中重要的信号分子。当细胞表面受到各种不同的刺激后，MAPK信号通路被激活，将信号从细胞表面传到细胞核内部，调节转录因子的活性，调控相应基因的表达，引起细胞反应。p38 MAPK是MAPKs家族成员之一^[43-44]，p38 MAPK信号通路可能与水通道蛋白3(AQP3)、水通道蛋白9(AQP9)的表达有关联，而AQP可影响结肠对水分的吸收和肠液分泌，从而导致便秘的发生^[45-46]。

KEGG通路富集结果表明，小承气汤治疗FC主要与乙型肝炎信号通路、前列腺癌信号通路、PI3K-Akt信号通路、内分泌抵抗信号通路、IL-17信号通路、糖尿病并发症的AGE-RAGE信号通路等有关。研究表明当PI3K/Akt信号通路被抑制时，Cajal细胞凋亡减少，可起到治疗慢传输型便秘的作用^[47]。孙宇等^[48]研究发现，化痔通便汤对慢传输型便秘大鼠PI3K-Akt信号通路具有一定的调控作用，说明PI3K-Akt信号通路在治疗慢传输型便秘的过程中扮演了重要的角色。AGEs是由蛋白质、脂质和核酸的非酶促糖基化和氧化产生的一组复杂的化合物，这主要是由于衰老和某些病理状况(如高血糖症)引起。具有最佳化学特征的AGEs包括N-ε-羧基-甲基-赖氨酸(CML)、N-ε-羧基-乙基-赖氨酸(CEL)和咪唑酮等。AGEs的主要受体称为RAGE或AGER，属于免疫球蛋白超家族，已被描述为模式识别受体。AGE-RAGE信号传导引起涉及还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶、蛋白激酶C和MAPKs的多个细胞内信号途径的激活，然后引发核转录因子-κB(NF-κB)的活

化。NF- κ B 促进促炎性细胞因子(如 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子- α)以及多种与动脉粥样硬化相关的基因(包括血管细胞黏附分子-1、组织因子、血管内皮生长因子和晚期糖基化终产物受体)的表达。据报道,这些信号通路与糖尿病并发症相关^[49]。已有研究表明,糖尿病患者因体内长期高血糖,可导致胃肠神经功能紊乱,从而引发 FC^[50-51]。药理研究表明,小承气汤具有保肝的作用^[52],而本研究 KEGG 富集的主要通路之一是乙肝信号通路,推测小承气汤可能通过乙肝信号通路发挥乙肝和 FC 的作用,表明了小承气汤疗效的多样性。通过网络药理学验证了小承气汤多成分、多靶点、整体调节的作用特点,不仅预测了小承气汤治疗 FC 的主要作用机制,还拓宽了其临床的用药思路,为后续研究提供参考。

参考文献

- [1] 李军祥,陈詒,柯晓. 功能性便秘中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(1):18-26.
- [2] 王垂杰. 便秘诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(17):126-127.
- [3] BOURAS E, VAZQUEZ-ROQUE M. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients[J]. Clin Interv Aging,2015,10(4):919-930.
- [4] ANDROMANAKOS N P, PINIS S I, KOSTAKIS A I. Chronic severe constipation: Current pathophysiological aspects, new diagnostic approaches, and therapeutic options[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(3): 204-214.
- [5] 贾增增,徐月姣,李吉,等. 功能性便秘与肠道菌群的关系及其微生态治疗研究进展[J]. 医学综述,2019,25(8):1577-1581.
- [6] IKARASHI N, KON R, IIZASA T, et al. Inhibition of aquaporin-3 water channel in the colon induces diarrhea[J]. Biol Pharm Bull,2012,35(6):957-962.
- [7] 何俊堂,刘海峰,房殿春,等. 慢传输型便秘大鼠结肠肌间神经丛内 VIP 能神经、SP 能神经的免疫组化研究[J]. 消化外科,2004(2):122-124.
- [8] 满如,于永铎. 功能型便秘发病机制的最新研究进展[J]. 中外医学研究,2019,17(9):168-170.
- [9] 黄美娜,边文彦,蓝海,等.《伤寒论》三承气汤方证应用辨析[J]. 环球中医药,2018,11(12):1958-1960.
- [10] 边文彦,蓝海,詹前兴,等.《伤寒杂病论》三承气汤方证再辨[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(2):115-118.
- [11] 金丽霞,金丽军,栾仲秋,等. 大黄的化学成分和药理研究进展[J]. 中医药信息,2020,37(1):121-126.
- [12] 盛永成,王晶,张世洋,等. 厚朴药理研究进展[J]. 成都中医药大学学报,2018,41(2):109-114.
- [13] 张红,孙明江,王凌. 枳实的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材,2009,32(11):1787-1790.
- [14] 贺梅娟,杨晋翔,魏玥,等. 枳实挥发油对慢传输型便秘大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(5):1487-1491.
- [15] 马丽. 枳实与枳壳对燥结便秘小鼠的谱效学评价[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
- [16] 寇俊萍,禹志领,龚树强,等. 小承气汤、厚朴大黄汤及厚朴三物汤药理作用[J]. 中成药,2004,26(1):59-61.
- [17] 胡时友. 小承气汤配合中药穴位贴敷治疗中风后便秘的临床效果[J]. 中外医学研究,2018,16(2):139-141.
- [18] 李娜,陈玉. 加味小承气汤治疗糖尿病实热便秘疗效观察[J]. 山西中医,2016,32(5):15-16,27.
- [19] ZHANG G B, LI Q Y, CHEN Q L, et al. Network pharmacology: A new approach for Chinese herbal medicine research[J]. Evid-Based Complementary Altern Med,2013,2013:1-9.
- [20] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med,2014,11(2):110-120.
- [21] MUHAMMAD J, KHAN A, ALI A, et al. Network pharmacology: Exploring the resources and methodologies[J]. Curr Top Med Chem,2018,18(12):949-964.
- [22] 邹俊驹,马丽,贺又舜,等. 基于网络药理学探讨甘露消毒丹对手足口病的作用机制[J]. 中药材,2020,43(1):171-179.
- [23] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci,2012,13(6):6964-6982.
- [24] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. ClusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS: A J Integr Biol, 2012, 16(5): 284-287.
- [25] 项玉,曾斌芳. 功能性便秘中医研究进展[J]. 实用中医药杂志,2020,36(1):129-132.
- [26] BELSEY J, GREENFIELD S, CANDY D, et al. Systematic review: Impact of constipation on quality of life in adults and children[J]. Aliment Pharmacol Ther,2010,31(9):938-949.
- [27] 汪荣泉,陈颢元. 老年人慢性便秘与心血管疾病的关联性[J]. 中国临床保健杂志,2019,22(1):22-24.
- [28] 袁绍伦,袁震,张涛,等. 老年人便秘致严重心血管事件 9 例[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(17):13-14.
- [29] SALMOIRAGO-BLOTCHER E, CRAWFORD S, JACKSON

- E, et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women [J]. *Am J Med*, 2011, 124 (8): 714-723.
- [30] 江黎,冯方俊.大承气汤加减治疗脑卒中后功能性便秘临床观察[J].*实用中医杂志*,2017,33(9):1007-1008.
- [31] 李琳,滕佳林,王加锋.枳实、枳壳本草考证[J].*西部中医药*,2015,28(6):36-38.
- [32] 寇宗奭.本草衍义[M].北京:人民卫生出版社,1990:87.
- [33] 黄志芳,魏志军,张婧茹,等.P物质、血管活性肠肽与脾虚便秘型小鼠肠道之间的关系初探[J].*中医临床研究*,2016,8(30):69-70.
- [34] 王健,朱甲婧,孙嘉翊,等.芦荟大黄素对便秘小鼠结肠肌电表达的影响[J].*中国疗养医学*,2020,29(1):1-5.
- [35] DONG X,ZENG Y W,LIU Y,et al. *Aloe-emodin*: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(2): 270-281.
- [36] 许姗姗,许浚,张笑敏,等.常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析[J].*中草药*, 2018, 49(1): 35-44.
- [37] WU M N,LI Y R,GU Y F. Hesperidin improves colonic motility in loeramide-induced constipation rat model via 5-hydroxytryptamine 4R/cAMP signaling pathway [J]. *Digestion*, 2020, 101(6): 692-705.
- [38] 姜洪波,孙莉莉,刘伯语,等.大黄酸对便秘小鼠肠道传输功能和结肠肌电及结肠黏膜水通道蛋白3表达的影响[J].*中国老年学杂志*,2017,37(17):4169-4172.
- [39] 计树灵,韩佳瑞,贺璐璐,等.大黄素对洛哌丁胺致小鼠便秘的治疗作用[J].*中国病理生理杂志*,2019,35(12):2262-2268.
- [40] HEO S K,YUN H J,NOH E K,et al. Emodin and Rhein inhibit LIGHT-induced monocytes migration by blocking of ROS production [J]. *Vasc Pharmacol*, 2010, 53 (1/2): 28-37.
- [41] 田亚汀,张玉平,田小菲,等.环氧化酶在肠道运动功能障碍中的作用[J].*中国老年学杂志*,2015,35(4):1124-1127.
- [42] SHI X Z,LIN Y M,POWELL D W,et al. Pathophysiology of motility dysfunction in bowel obstruction: Role of stretch-induced COX-2 [J]. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(1): G99-G108.
- [43] COSSA G,GATTI L,CASSINELLI G,et al. Modulation of sensitivity to antitumor agents by targeting the MAPK survival pathway [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 19 (5): 883-894.
- [44] 高世超,殷海波,刘宏潇,等. MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展[J].*中国骨伤*,2014,27(5):441-444.
- [45] 耿学斯,罗春华,肖秋平,等.肠润方对功能性便秘大鼠结肠黏膜 AQP3、AQP9 表达的影响[J].*中华中医药杂志*,2016,31(11):4699-4703.
- [46] 袁维堂,杨会峰,张志永,等.功能性便秘患者结肠黏膜水通道蛋白3和水通道蛋白9的表达及意义[J].*中华胃肠外科杂志*,2008,11(1):57-60.
- [47] 张鹤.基于PI3K/Akt信号通路探讨宣肺健脾法对STC小鼠肠道Cajal细胞的影响[D].沈阳:辽宁中医药大学,2019.
- [48] 孙宇,姚秋园.化癥通便汤对慢传输型便秘型大鼠结肠PI3K/AKT信号传导通路的影响[J].*辽宁中医药大学学报*,2019,21(11):48-53.
- [49] 杨超茅,杨志新,马晓玲. AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J].*中医学报*,2019,34(9):1864-1868.
- [50] 王旭,王晓燕,隋福荣,等.老年2型糖尿病功能性便秘患者消化内科治疗方法的研究[J].*糖尿病新世界*,2019(14):28-29.
- [51] 王霞.糖尿病消化不良患者症状与近端胃功能的关系[J].*糖尿病新世界*,2017(20):35-36.
- [52] 李广彬.小承气汤的现代药理与临床应用[J].*中国医药指南*,2008,6(15):136-137.

(收稿日期: 2020-03-06 编辑: 田苗)