

· 基础研究 ·

基于网络药理学与分子对接的半夏泻心汤治疗
腹泻型肠易激综合征作用机制研究[△]潘世怡¹, 高松林¹, 吴美玲¹, 钟嘉图¹, 黄贵华^{2*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

[摘要] 目的: 通过网络药理学及分子对接研究半夏泻心汤治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的分子作用机制。方法: 从中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)中检索半夏泻心汤主要的有效成分和靶标。在GeneCards、OMIM、DrugBank、PharmGKB数据库中寻找IBS-D的疾病效应靶点,并应用Cytoscape软件构建半夏泻心汤药物-活性成分-靶点网络。对药物成分靶点与疾病靶点取交集,利用STRING数据库建立蛋白质的交互作用网络,以解析蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)关系。对核心靶点展开基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。采用AutoDock软件对主要的活性成分与核心蛋白进行分子对接,以评价其结合能力。结果: 半夏泻心汤中含有143个活性化合物;化合物靶点与IBS-D疾病靶点有58个交集靶点;通过药物-活性成分-靶点网络推测半夏泻心汤治疗IBS-D的关键成分有槲皮素、汉黄芩素、山柰酚、金合欢素、甘草查耳酮A、黄芩素等,PPI网络中核心靶点为原癌基因蛋白Jun(JUN)、FOS、核转录因子- κ B(NF- κ B)p65(RELA)、蛋白激酶B1(Akt1)、雌激素受体1(ESR1)、细胞周期蛋白D1(CCND1)、MYC、缺氧诱导因子1- α (HIF1A)、细胞周期素依赖激酶抑制因子1A(CDKN1A)、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)等。GO富集得到1615个条目,其中生物过程、细胞组分、分子功能分别获得1403、69、143条。KEGG通路富集得到181个通路,主要涉及白细胞介素-17(IL-17)、NF- κ B、Toll样受体(TLR)、肿瘤坏死因子(TNF)等信号通路。分子对接结果显示,半夏泻心汤核心化合物与其治疗IBS-D的核心靶点均有较好的结合活性。结论: 半夏泻心汤可通过槲皮素、汉黄芩素、山柰酚等主要活性成分作用于JUN、FOS、RELA等靶点,通过参与IL-17、NF- κ B、TLR等信号通路有效治疗IBS-D。

[关键词] 半夏泻心汤; 腹泻型肠易激综合征; 网络药理学; 分子对接

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)04-0822-09

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20220822006

Mechanism of Banxia Xiexin Decoction in Treating Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular DockingPAN Shi-yi¹, GAO Song-lin¹, WU Mei-ling¹, ZHONG Jia-tu¹, HUANG Gui-hua^{2*}

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

2. The First Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the molecular mechanism of Banxia Xiexin Decoction in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) by network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The main active ingredients and targets of Banxia Xiexin Decoction were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The disease effect targets of IBS-D were searched in GeneCards, OMIM, DrugBank and PharmGKB databases, while Cytoscape software was used to construct the herb-active ingredient-target network of Banxia Xiexin Decoction. After obtaining the intersection of drug ingredient targets and disease targets, the interaction network of proteins was established by STRING database to analyze the protein-protein interaction (PPI)

[△] **[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81460713); 广西科技基地和人才专项(桂科AD19245168); 黄贵华广西名中医传承工作室项目(桂卫中医发〔2017〕2号)

* **[通信作者]** 黄贵华, 主任医师, 教授, 研究方向: 中医学、壮族医学; E-mail: hgh8828@163.com

relationship. Gene ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the core targets. AutoDock software was used to perform molecular docking between the main active ingredients and the core proteins to evaluate their binding ability. **Results:** Banxia Xiexin Decoction contained 143 active compounds, while 58 intersection targets were detected between compound targets and IBS-D disease targets. It is speculated from the drug-active ingredient-target network that the key ingredients of Banxia Xiexin Decoction in the treatment of IBS-D were quercetin, wogonin, kaempferol, acacetin, licochalcone A, baicalein, etc. The core targets in the PPI network were the proto-oncogene protein jun (JUN), fos oncogene (FOS), nuclear transcription factor- κ B p65 (RELA), protein kinase B1 (Akt1), estrogen receptor (ESR1), cyclin (CCND1), myc oncogene (MYC), hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF1A), cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A), mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), etc. GO enrichment obtained 1615 items, including 1403, 69 and 143 items in biological processes, cellular components and molecular functions, respectively. KEGG pathway enrichment obtained 181 pathways, mainly involving interleukin-17 (IL-17), nuclear factor- κ B (NF- κ B), Toll-like receptor (TLR), tumor necrosis factor (TNF) and other signaling pathways. The results of molecular docking showed that the core compounds of Banxia Xiexin Decoction had good binding activity with their core targets for the treatment of IBS-D. **Conclusion:** Banxia Xiexin Decoction may act on JUN, FOS, RELA and other targets through quercetin, wogonin, kaempferol and other main active ingredients, thereby effectively treating IBS-D by participating in IL-17, NF- κ B, TLR and other signaling pathways.

[Keywords] Banxia Xiexin Decoction; diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; network pharmacology; molecular docking

肠易激综合征 (IBS) 是一种长期发展, 反复发作, 以腹痛、腹部胀满伴大便习惯及性状变化为主要临床特征的综合征, 属于功能性胃肠道疾病^[1]。罗马Ⅲ诊断准则将 IBS 分为 4 个亚型, 有腹泻型 (IBS-D)、便秘型 (IBS-C)、混合型 (IBS-M) 和未定型 (IBS-U), 以 IBS-D 为主^[2]。IBS-D 病因与病理机制复杂, 可能与胃肠动力异常、肠-脑轴功能异常、内脏异常高敏感、肠道炎症等有关, 但其机制仍未完全明确^[3]。因此, 目前以口服促排泄、止泻、解痉及抗抑郁等为主要治疗方法。

中医认为, IBS-D 可归属为泄泻、腹痛范畴。中医临床多见肝气郁滞、肝郁脾虚、脾肾虚寒、湿热蕴结等证型, 疾病发展过程会出现脾胃气机升降异常、寒热错杂、虚实夹杂的病机变化, 治疗以疏肝解郁、疏肝健脾、温中健脾、清利湿热、调平寒热等为主^[4-7]。半夏泻心汤由半夏、黄连、黄芩、人参、大枣、干姜、甘草组成, 是张仲景创立的“辛开苦降、寒温平调”治法中五泻心汤的代表方之一, 为后世所传承活用, 现多用于消化系统疾病。临床运用半夏泻心汤治疗 IBS-D 较为常见且具有较好的疗效, 可明显改善患者症状^[8-9]。药理学研究表明, 半夏泻心汤可能通过调控胆碱能或 5-羟色胺能神经从而对胃肠道运动起到双向调节作用^[10]。半夏泻心汤治疗 IBS-D 安全、有效、复发率低^[11], 但其发挥作用的具体分子机制尚未阐明。本研究采用网络药

理学及分子对接技术研究半夏泻心汤治疗 IBS-D 的作用机制, 为其深入研究及临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 半夏泻心汤活性成分筛选及作用靶点预测

使用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)^[12] 对半夏泻心汤中各药材活性成分和靶点进行收集及筛选。活性成分以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 为依据^[13] 进行遴选。选择“Related Targets”选项找出各活性成分的预测靶点。在 UniProt 数据库^[14] (<https://www.uniprot.org/>) 中选定物种为“人”的靶点, 将所有靶点名字都校正为标准基因名。

1.2 IBS-D 靶点筛选

在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)^[15]、OMIM (<https://omim.org/>)^[16]、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)^[17]、PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)^[18] 数据库中以“diarrhea irritable bowel syndrome”为关键字搜索 IBS-D 的疾病作用靶点, 并对得到的靶点进行整理合并及删除重复项。

1.3 药物-活性成分-靶点网络的绘制

利用微生信平台, 对药物靶点与 IBS-D 靶点提取重合部分, 绘制韦恩图, 获得半夏泻心汤治疗

IBS-D的可能作用靶点。使用Cytoscape 3.8.0软件构建药物-活性成分-靶点网络,运用软件工具中网络分析仪进行拓扑学分析,根据节点度值(degree)筛选关键活性成分。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

在STRING数据库中输入药物与IBS-D的共同靶点,选择种类为“人”,建立PPI网络,设定最低互作打分为0.95并隐藏脱离节点,其他均为默认设定,得到PPI网络信息与数据。输出.TSV格式文件,采用Cytoscape 3.8.0软件的CytoNCA插件进行拓扑学解析,通过调整节点连接度(DC)、中心度(BC)、特征向量中心度(EC)、紧密中心度、网络中心度(NC)和基于局部均值量法中心性(LAC)参数筛选出核心作用靶点,将PPI网络可视化处理。

1.5 基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析

将半夏泻心汤治疗IBS-D的靶基因导入至Metascape数据库,分析物种为人,选择“Custom Analysis”。设定阈值 $P < 0.01$,进行GO功能和KEGG通路富集分析。根据 P 值评估蛋白列表注释功能的显著性,选择前10个GO功能和前20个KEGG通路输入到微生信平台绘出富集气泡图。

1.6 分子对接

将核心活性成分作为小分子配体,从PubChem数据库导出核心活性成分的2D结构文件,输入Chem 3D软件将其调整为3D结构并优化Minimize能量,输出为.mol2格式文件。核心靶点作为大分子受体,从UniPort数据库中搜索核心靶点对应蛋白的ID,再从PDB数据库筛选为人的物种、分辨率较高的核心靶点蛋白,下载蛋白的三维模型结构。在PyMOL 2.4.0软件中打开核心靶点蛋白,去除该蛋白水分子结构和原始小分子配体。将大分子导入AutoDockTools 1.5.7软件进行加氢、计算电荷数等处理,并将以上2个文件转变成.pdbqt格式。利用AutoDock Vina 1.1.2进行分子对接,将对接结果通过PyMOL绘制成对接模型。

2 结果

2.1 半夏泻心汤活性成分与作用靶点

在TCMSP中依据 $OB > 30\%$ 与 $DL > 0.18$ 为条件

筛选出半夏泻心汤活性成分共211个,其中半夏13个、人参22个、黄连14个、大枣29个、黄芩36个、干姜5个、甘草92个。活性成分包括槲皮素、金合欢素、汉黄芩素、千层纸素、山柰酚、甘草查耳酮A、黄芩素、异鼠李素、柚皮素等。在TCMSP数据库中检索出3478个半夏泻心汤活性成分对应的靶点,通过UniProt数据库将药物靶点更改成标准基因名并去掉重复项,最后共得到99个靶点,143个活性化合物。

2.2 IBS-D疾病靶点的收集及半夏泻心汤治疗IBS-D潜在靶点

在OMIM、PharmGKB、GeneCards、DrugBank数据库中共得到与疾病相关靶点2775个,经剔除重复靶点剩余2545个,与药物靶点映射取交集,得到58个靶点半夏泻心汤治疗IBS-D的潜在靶点,见图1。

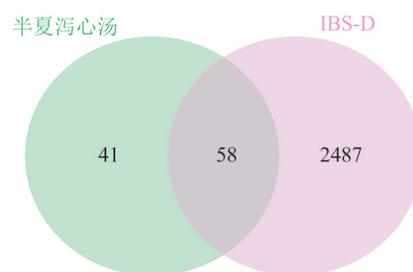
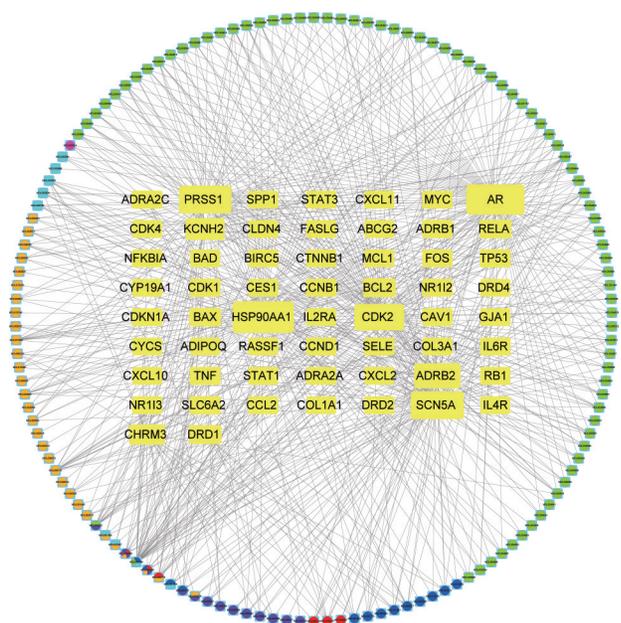


图1 半夏泻心汤和IBS-D药物-疾病靶点韦恩图

2.3 药物-活性成分-疾病靶点网络分析

通过Cytoscape软件对58个交集靶点构建药物-活性成分-靶点网络,该网络有196个节点,其中138个成分节点、58个靶点节点,646条边,见图2。在“Network analyzer”计算网络中的拓扑参数,节点的度值越大则表明该节点可能是半夏泻心汤治疗IBS-D的关键化合物或靶点。筛选出排序靠前的活性成分,见表1。

由图2可见,度值较高的靶标为热休克90 kD蛋白1(HSP90AA1)、雄激素受体(AR)、钠通道蛋白5型 α 亚基(SCN5A)、胰腺囊性纤维化基因(PRSS1)、细胞周期蛋白依赖激酶-2(CDK2)、 β 2-肾上腺素受体(ADRB2)、钾电压门控通道亚家族H成员2(KCNH2)、毒蕈碱型乙酰胆碱受体亚型3(CHRM3)、B淋巴细胞瘤2(BCL2)等。



注：黄色长方形节点代表潜在靶点；圆形代表中药有效成分（绿色代表甘草、桃红色代表干姜、蓝色代表黄连、橙色代表黄芩、紫色代表人参、红色代表半夏、蓝色代表大枣）。

图2 半夏泻心汤治疗IBS-D的药物-活性成分-靶点网络

2.4 PPI网络的构建及分析

半夏泻心汤治疗IBS-D靶点的PPI网络有109个节点和312条边，见图3A。使用Cytoscape里的插件计算网络图的拓扑参数，以DC、BC、EC、紧密中心度、NC和LAC值均大于其中位数作为筛选条件^[19]，获得网络a（图3B），按同样的筛选步骤再次筛选得到核心网络b（图3C）。由核心网络b得到度值靠前的靶点有原癌基因蛋白Jun（JUN）、FOS、核转录因子- κ B p65（RELA）、蛋白激酶B1（Akt1）、雌激素受体1（ESR1）、细胞周期蛋白D1（CCND1）、MYC、缺氧诱导因子1- α （HIF1A）、细胞周期素依赖激酶抑制因子1A（CDKN1A）、丝裂原活化蛋白激酶1（MAPK1）、视网膜母细胞瘤蛋白1（RB1），这些靶点可能对半夏泻心汤治疗IBS-D起到关键作用。

2.5 GO功能及KEGG通路富集分析

GO功能富集分析（ $P < 0.01$ ）中的生物过程（BP）、细胞组分（CC）、分子功能（MF）分别获得1403、69、143条。根据 P 值分别选择排名前10的条目绘制GO功能分析图（图4）。BP主要有细胞对化学应激、对氧化应激及对活性氧的反应等。CC主要涉及转录调控复合物、膜筏、膜微区等。MF主要有DNA结合调控因子结合、转录因子结合、RNA聚合酶II特异性DNA结合调控因子结合等。KEGG通路富集分析得出181条信号通路（ $P < 0.01$ ），排名前20的通路见图5。

2.6 分子对接

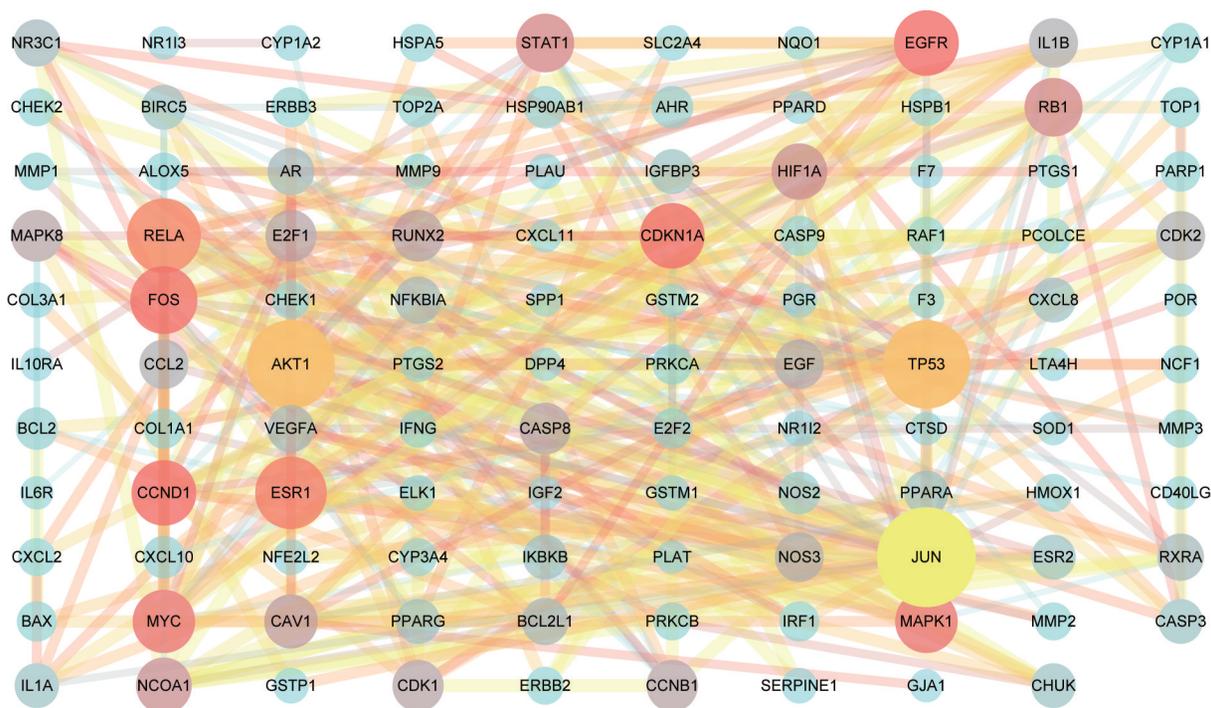
选取度值最大的6个核心成分分别与PPI网络中度值最大的6个核心靶点进行分子对接，若配体与受体结合能 $\leq -5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ （ $1 \text{ cal} \approx 4.186 \text{ J}$ ），则说明小分子配体与蛋白受体可以结合，且结合能越低则有越良好的结合能力。结果表明，核心靶点和成分结合能均 $\leq -7.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，见表2。部分活性成分和蛋白分子对接结果见图6。

3 讨论

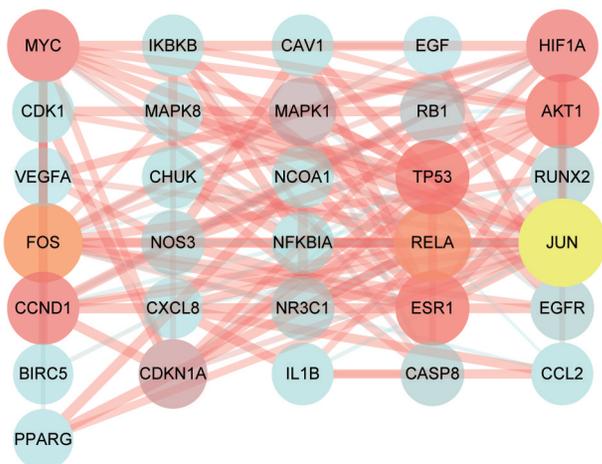
本研究通过网络药理学及分子对接探讨半夏泻心汤治疗IBS-D的分子作用机制。药物-活性成分-靶点网络提示半夏泻心汤主要活性成分有槲皮素、汉黄芩素、山柰酚、金合欢素、甘草查耳酮A、黄芩素、千层纸素、异鼠李素、柚皮素等。槲皮素是一种黄酮类化合物，具有抗炎、降糖、抗癌、抗疟疾等药理作用，其通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、调节神经化学释放、增强脑源性神经因子、抑制脑氧化/氮能应激、神经炎症及调控凋亡途径，起到一定抗焦虑抑郁作用^[20-22]。汉黄芩素提取自黄芩，具有抗氧化、抗炎、保护神经系统、抗癌等多种活性^[23]，尤其是其能抑制脂多糖诱导巨噬细胞产生一氧化氮（NO），这可能是黄酮类化合物的抗炎作用机制^[24]。

表1 半夏泻心汤治疗IBS-D的药物-活性成分-靶点网络中度值前6名的活性成分

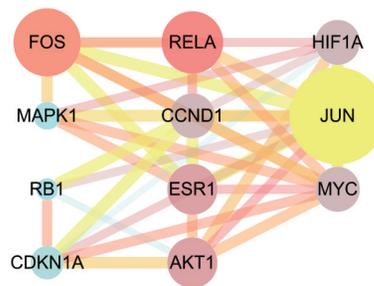
MOL ID	化合物	药材来源	BC	紧密中心度	DC
MOL000098	槲皮素（quercetin）	大枣、甘草、黄连	0.224 546 645	0.527 322 404	38
MOL000173	汉黄芩素（wogonin）	黄芩	0.029 537 580	0.468 446 602	15
MOL000422	山柰酚（kaempferol）	人参、甘草	0.026 394 394	0.455 188 679	13
MOL001689	金合欢素（acacetin）	黄芩	0.019 450 298	0.455 188 679	11
MOL000497	甘草查耳酮A（licochalcone A）	干姜	0.032 261 522	0.457 345 972	11
MOL002714	黄芩素（baicalcin）	半夏、黄芩	0.023 323 052	0.444 700 461	11



A



B



C

注：A. 半夏泻心汤治疗IBS-D作用靶点PPI网络；B. 经计算筛选后得到网络a；C. 再次计算筛选得到的核心网络b；节点面积大小、颜色深浅与度值大小成正比，度值越大，节点面积越大、颜色越深，表示节点在网络中越重要；连线的粗细及颜色深浅与相互作用综合得分大小成正比，综合得分越高，连线越粗、颜色越亮，表示2种蛋白间互作关系越强。

图3 半夏泻心汤治疗IBS-D的PPI网络

山柰酚^[25]、金合欢素^[26-27]、查耳酮^[28]属于黄酮类化合物，有抗肿瘤，抑制炎症反应、氧化应激反应等多种生物活性。研究证明，山柰酚可以减轻胃炎、胰腺炎和腹痛小鼠模型的炎症损伤扩张，从而减轻炎症、腹痛及扭体反应^[29]。金合欢素可通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）-Akt信号通路的激活改善胃肠动力障碍^[30]。金合欢素还有神经保护、镇痛和抑

制单胺氧化酶的作用，Xiao等^[31]研究发现，金合欢素可能通过降低小鼠血清素和单胺氧化酶的活性起到抗抑郁作用。黄芩素是一种类黄酮，具有广泛的药理活性，包括抗氧化、免疫调节、抗炎、抗病毒、抗癌等^[32]。

通过PPI网络分析发现，JUN、FOS、RELA、Akt1、ESR1、CCND1、MYC、HIF1A、CDKN1A、

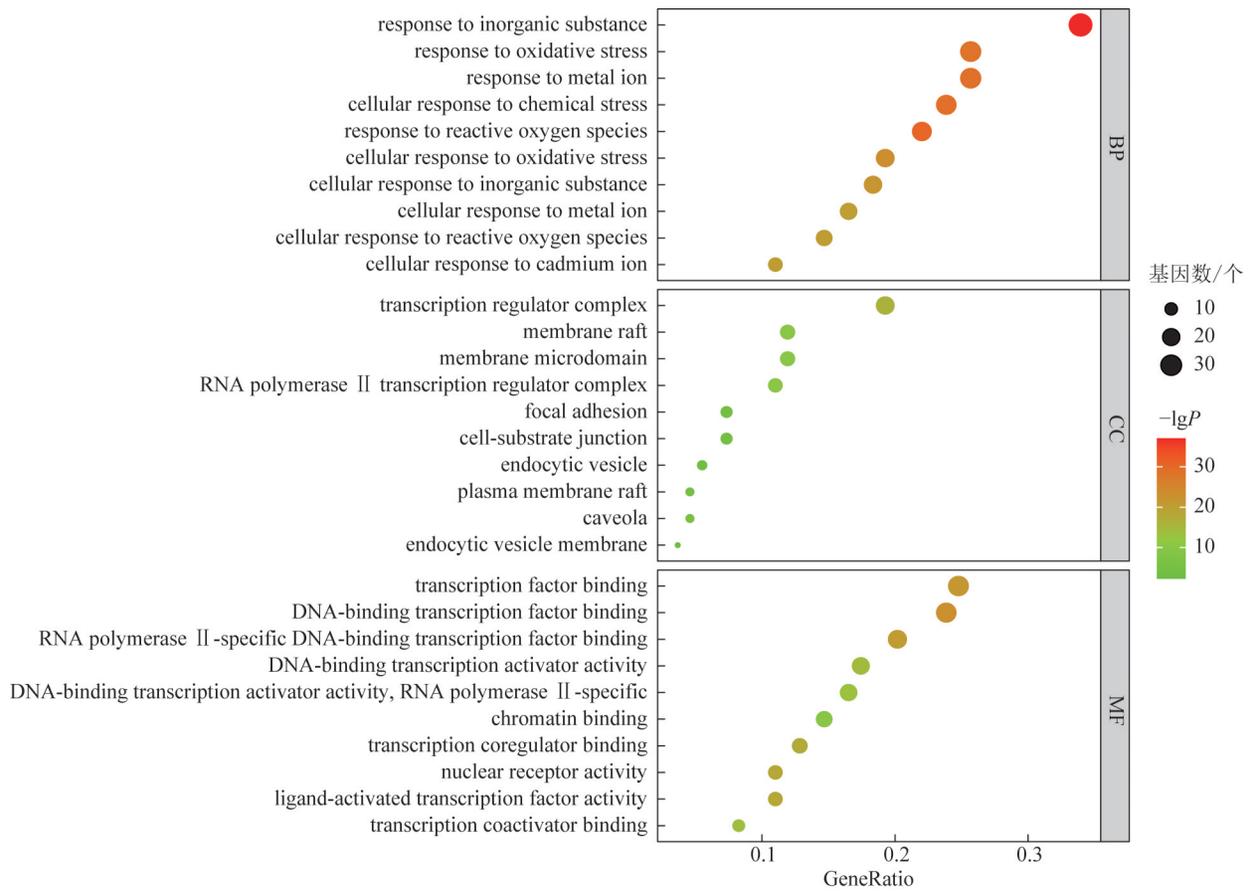


图4 半夏泻心汤治疗IBS-D靶点的GO功能富集分析

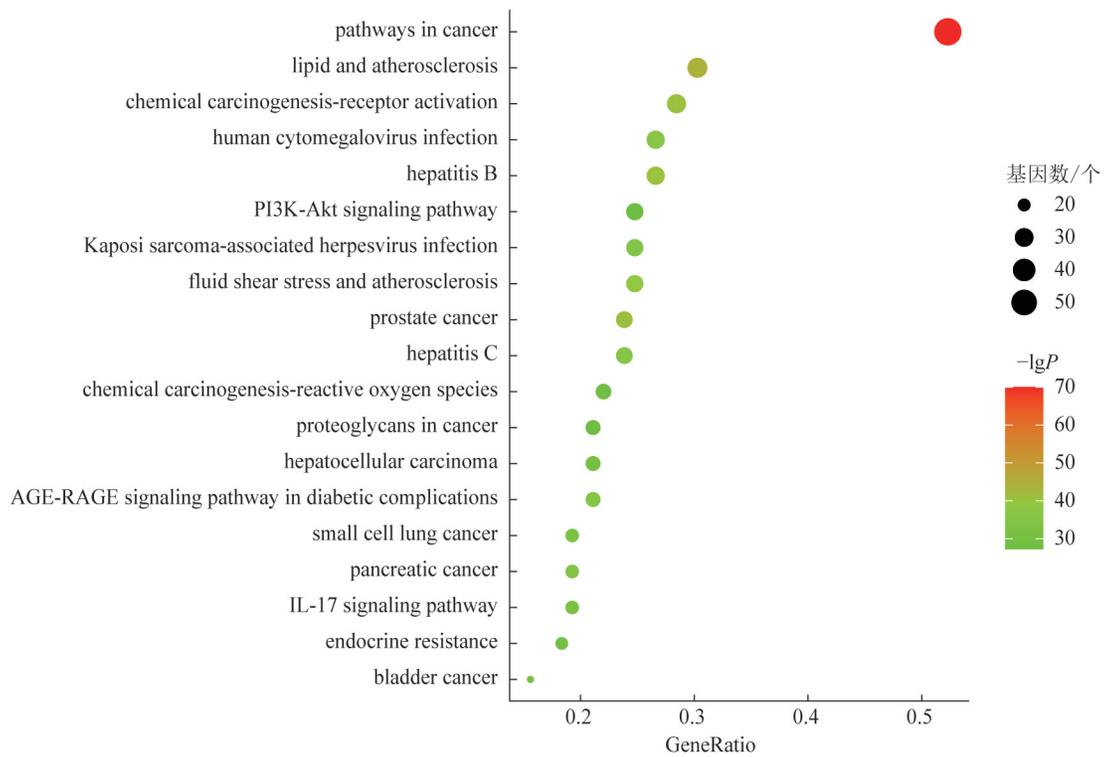
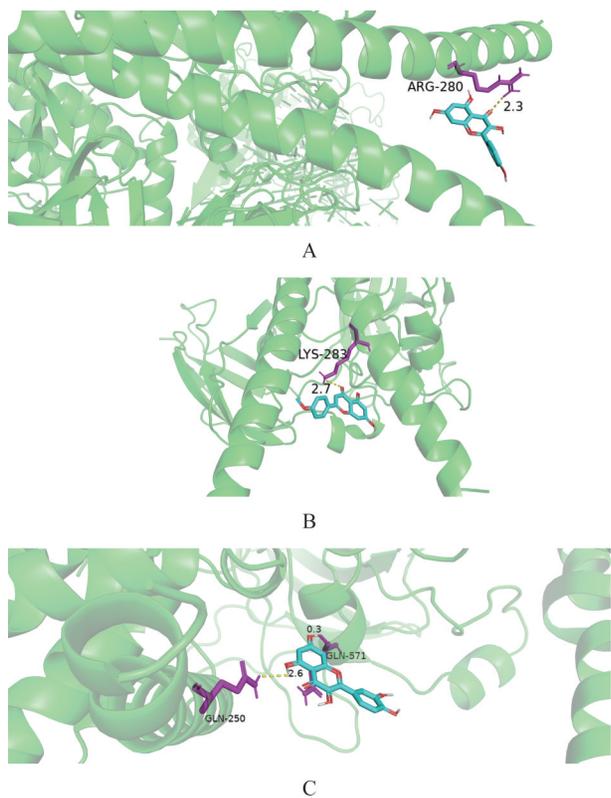


图5 半夏泻心汤治疗IBS-D靶点的KEGG通路富集分析

表2 半夏泻心汤治疗IBS-D关键成分和靶点的分子对接结果

MOL ID	化合物	结合能						kcal·mol ⁻¹
		JUN (5FV8)	FOS (1A02)	RELA (6QHL)	Akt1 (4GV1)	ESR1 (7UJO)	CCND1 (2W96)	
MOL000098	槲皮素	-8.7	-8.2	-9.4	-9.5	-9.2	-9.7	
MOL000173	汉黄芩素	-8.5	-9.8	-9.1	-9.1	-8.9	-9.1	
MOL000422	山柰酚	-9.4	-9.5	-9.4	-10.0	-8.9	-9.1	
MOL001689	金合欢素	-9.4	-9.8	-9.4	-9.7	-9.4	-9.4	
MOL000497	甘草查耳酮A	-7.5	-7.2	-9.0	-7.6	-9.5	-8.8	
MOL002714	黄芩素	-9.2	-9.0	-9.3	-9.3	-9.5	-9.3	



注: A. Akt1-山柰酚; B. FOS-金合欢素; C. CCND1-槲皮素。

图6 半夏泻心汤治疗IBS-D关键成分和靶点的部分分子对接可视化图

MAPK1等为网络的关键靶蛋白,可能在半夏泻心汤治疗IBS-D的过程中起到关键作用。JUN是一类转录调控因子,与调控细胞生存、繁殖、分化、凋亡和机体炎症反应等过程有密切联系^[33]。FOS蛋白是即早基因*c-fos*的表达产物,JUN与FOS作为活化蛋白-1(AP-1)家族的主要成员,与癌症、疼痛和抑郁有密切联系^[34-35]。*c-fos*基因可影响主体痛觉,在IBS动物实验模型中大脑的非同一处呈现强表达,提示*c-fos*基因影响IBS-D的发生和转归。MARK1属于MAPK家族,是一种丝氨酸蛋白激酶,可调控

炎症反应和细胞凋亡等,有研究推断出MAPK-细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路可能使内脏异常敏感,引起IBS-D的发生^[36]。RELA是核转录因子- κ B(NF- κ B)的成员,是miR-7的目标基因,miR-7可使RELA呈现低表达,从而影响NF- κ B通路的活性,抑制与细胞增殖和凋亡相关的下行分子^[37],调控NF- κ B通路在治疗IBS-D中有重要作用。Akt1对PI3K-Akt信号通路可起到关键调控作用。PI3K在该通路上游被活化出现肌醇,调节被磷酸化的Akt,再控制下游因子,影响如代谢、增殖、存活和生长的细胞周期进程。NO在信号通路末端,对胃肠肌肉收缩和运动有重要功能,其中NO的调节酶正是PI3K-Akt信号通路中的内皮NO合成酶^[38-39]。

通过富集分析发现,半夏泻心汤参与细胞对化学应激的反应、对氧化应激的反应、对无机物的反应及对活性氧的反应、DNA结合调控因子结合、转录因子结合、转录共调节因子结合等。KEGG分析显示半夏泻心汤治疗IBS-D可能涉及癌症通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路、细胞凋亡、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、脂质与动脉粥样硬化、Toll样受体(TLR)信号通路、辅助性T细胞17(Th17)细胞分化、细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)在肿瘤中的表达及PD-1检查点通路、NF- κ B信号通路等多种通路。低度黏膜炎在IBS-D的发生发展中起重要作用^[40]。TLR信号通路是公认的炎症路径。在应激背景下,该路径中的受体活性特异,激发下行信号分子如NF- κ B,促进炎症细胞和炎症损害物质的排出,产生各种炎症化学反应^[41]。IL-17有促炎症反应作用,IL-17受体通过信号转导结合体IL-17R-Act1-TRAF6活化下游JNK、NF- κ B等通路^[42]。NF- κ B信号通路可能是IBS-D的肠道炎症反应和内脏高敏性形成的机制之一^[43]。TNF具有促炎症细胞作用,在调节组织器官稳态和炎症反应中起

着关键作用。IBS-D发生时,环磷酸腺苷/蛋白激酶A(cAMP/PKA)信号通路被抑制,NF- κ B信号通路活化,TNF- α 表达增加^[44]。有研究表明IBS-D大鼠血清及结肠TNF- α 、IL-1 β 、IL-8表达增加,艾灸干预干预能够减少TNF- α 、IL-1 β 、IL-8表达,进而减少IBS-D大鼠腹泻症状及内脏高敏感性^[45]。

分子对接结果表明,半夏泻心汤核心化合物与核心蛋白结合能较低,也一定程度上验证了网络药理学预测结果。

综上所述,半夏泻心汤治疗IBS-D是一个涉及多成分、多靶点、多通路、多环节的疾病预防过程,治疗过程中可能涉及JUN、FOS、RELA、Akt1、MAPK1等核心靶点,通过调控IL-17、NF- κ B、TLR、TNF等信号通道发挥作用。

参考文献

- [1] WILSON D C, RUSSELL R K. Overview of paediatric IBD[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(6): 344-348.
- [2] 姚欣,杨云生,赵卡冰,等. 罗马Ⅲ标准研究肠易激综合征临床特点及亚型[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(5): 563-566.
- [3] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1675-1688.
- [4] 陈君臻. 经方诊治腹泻型肠易激综合征[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(17): 80-81.
- [5] 李珊,钦丹萍. 腹泻型肠易激综合征临证辨治[J]. *中医杂志*, 2016, 57(9): 789-791, 803.
- [6] 张声生,魏玮,杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中医杂志*, 2017, 58(18): 1614-1620.
- [7] 申中美,刘万里,苏坤涵. 辛开苦降法在腹泻型肠易激综合征治疗中的应用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(3): 166-169.
- [8] 张蕾. 半夏泻心汤加减治疗腹泻型肠易激综合征61例[J]. *陕西中医*, 2010, 31(9): 1150-1151.
- [9] 刘添文,陈新林,缪旺冬,等. 半夏泻心汤治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. *新中医*, 2016, 48(8): 76-79.
- [10] 张胜,吴春福,车轶,等. 半夏泻心汤对小鼠小肠推进功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2000, 16(2): 1-3.
- [11] 曾光,黄廷芳,肖超秀,等. 半夏泻心汤治疗肠易激综合征疗效及安全性的Meta分析[J]. *中国药业*, 2019, 28(13): 69-73.
- [12] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [13] 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.
- [14] CONSORTIUM U. UniProt: A worldwide hub of protein knowledge[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D506-D515.
- [15] 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.
- [16] HAMOSH A, SCOTT A F, AMBERGER J S, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Database issue): D514-D517.
- [17] LAW V, KNOX C, DJOUMBOU Y, et al. DrugBank 4.0: Shedding new light on drug metabolism[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue): D1091-D1097.
- [18] WHIRL-CARRILLO M, HUDDART R, GONG L, et al. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(3): 563-572.
- [19] 高松林,林星阳,范春娇,等. 基于网络药理学和分子对接研究半夏泻心汤治疗反流性食管炎的潜在分子机制[J]. *湖南中医杂志*, 2022, 38(3): 130-138.
- [20] D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? [J]. *Fitoterapia*, 2015, 106: 256-271.
- [21] 冯亚莉,李浩,刘娟,等. 槲皮素研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(20): 5185-5193.
- [22] UGWU P I, BEN-AZU B, UGWU S U, et al. Preventive putative mechanisms involved in the psychopathologies of mice passively coping with psychosocial defeat stress by quercetin[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 183: 127-141.
- [23] 任晓东,符伟,张晓芸,等. 天然产物汉黄芩素的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(9): 777-784.
- [24] WAKABAYASHI I. Inhibitory effects of baicalein and wogonin on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in macrophages [J]. *Pharmacol Toxicol*, 1999, 84(6): 288-291.
- [25] YANG L, GAO Y C, BAJPAI V K, et al. Advance toward isolation, extraction, metabolism and health benefits of kaempferol, a major dietary flavonoid with future perspectives [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021: 1-17.

- [26] TIAN M, TANG Y J, HUANG T, et al. Amelioration of human peritoneal mesothelial cell co-culture-evoked malignant potential of ovarian cancer cells by acacetin involves LPA release-activated RAGE-PI3K/Akt signaling[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1):51.
- [27] YUN S, LEE Y J, CHOI J, et al. Acacetin inhibits the growth of STAT3-activated DU145 prostate cancer cells by directly binding to signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)[J]. *Molecules*, 2021, 26(20):6204.
- [28] WANG D N, LIANG J, ZHANG J, et al. Natural chalcones in Chinese materia medica: Licorice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:3821248.
- [29] KIM S H, PARK J G, SUNG G H, et al. Kaempferol, a dietary flavonoid, ameliorates acute inflammatory and nociceptive symptoms in gastritis, pancreatitis, and abdominal pain[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(7):1400-1405.
- [30] GUO X, XU Y, TAN H L, et al. The key ingredient acacetin in Weishu Decoction alleviates gastrointestinal motility disorder based on network pharmacology analysis[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:5265444.
- [31] XIAO W Z, ZHOU W H, MA Q, et al. Serotonergically dependent antidepressant-like activity on behavior and stress axis responsivity of acacetin[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146:104310.
- [32] 朱亚南, 杨七妹, 张硕, 等. 黄芩苷与黄芩素药理作用及机制研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(4):921-925.
- [33] 张众, 李梦佳, 韩兵社, 等. JUN调控HeLa细胞抗低温能力的作用研究[J]. *基因组学与应用生物学*, 2021, 40(增4):3387-3395.
- [34] 李霞, 孙青, 张卫东. 作用于AP-1信号转导通路的抗肿瘤天然产物[J]. *中国医药工业杂志*, 2020, 51(3):305-315.
- [35] 代维, 张明洁, 邱恩超, 等. cAMP反应元件结合蛋白在头痛与抑郁中的研究现状[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(12):923-926.
- [36] 肖兴会. 基于MAPK-ERK信号通路研究泻要方及其拆方缓解IBS-D内脏高敏性的作用机制[D]. 成都:成都中医药大学, 2017.
- [37] CHOI D C, CHAE Y J, KABARIA S, et al. MicroRNA-7 protects against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced cell death by targeting RelA [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(38):12725-12737.
- [38] MA P, GU B, XIONG W, et al. Glimepiride promotes osteogenic differentiation in rat osteoblasts via the PI3K/Akt/eNOS pathway in a high glucose microenvironment [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(11):e112243.
- [39] MATSUMOTO Y, ITO M, TSUGE M, et al. Ecabet sodium induces neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide synthesis and gastric adaptive relaxation in the human stomach[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(11):1118-1124.
- [40] NG Q X, SOH A Y S, LOKE W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11:345-349.
- [41] 王惠临, 张立平. 基于网络药理学探讨四逆散治疗功能性消化不良的作用机制[J]. *世界中医药*, 2021, 16(10):1507-1513.
- [42] 瞿芳芳, 钱友存. 研究揭示IL-17信号通路调控新机制[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(4):420.
- [43] 白婷婷, 杨欣, 孙宏文. 信号通路调控腹泻型肠易激综合征的研究进展[J]. *广西医学*, 2021, 43(12):1505-1508.
- [44] 晁冠群. 腹泻型肠易激综合征肠黏膜水通道蛋白的变化及其分子机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2018.
- [45] 祝姗姗, 王娇娇, 邹玲, 等. 基于多个miRNAs调节NF- κ B信号通路探讨艾灸干预腹泻型肠易激综合征模型大鼠的抗炎机制研究[J]. *中国针灸*, 2022, 42(6):654-662.

(收稿日期: 2022-08-22 编辑: 田苗)