

基于网络药理学和分子对接探究布渣叶改善消化不良的作用机制

严翠¹, 庞晓妍¹, 范卫锋¹, 戴卫波¹, 胡显镜², 梅全喜³, 曾聪彦^{1*}

1. 广州中医药大学附属中山中医院, 广东 中山 528401

2. 广东医科大学 药学院 广东省天然药物研究与开发重点实验室, 广东 东莞 523808

3. 宝安纯中医治疗医院, 广东 深圳 518126

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探讨布渣叶 *Microcos paniculata* Linn. 对消化不良的潜在物质基础和作用机制。**方法** 通过检索 TCMSP 数据库、文献和 SwissTargetPredicted 数据库收集成分和靶点信息, 利用 GeneCards 和 OMIM 数据库获得疾病靶点, 利用软件 R 4.2.1 中 Venndigram 包构建韦恩图, 获得布渣叶和疾病的共同靶点; 将得到的共同靶点通过软件 R 4.2.1 做基因本体 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 分析, 通过 STRING 网站和 Cytoscape 3.9.2 做 PPI 分析得到核心靶点; 利用 Cytoscape 3.9.2 构建“成分-靶点”网络图获得核心成分, 将获得的核心成分和核心靶点利用 Mastro 进行分子对接。**结果** 筛出 154 个靶点, 核心靶点主要有蛋白激酶 B1 (Akt1)、细胞肿瘤抗原 (TP53)、血管内皮生长因子 (VEGFA)、表皮生长因子受体 (EGFR)、白细胞介素-6 (IL-6)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、肿瘤坏死因子 (TNF), 布渣叶改善消化不良可能通过正向调节酶活性、伤口愈合、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联调控等生物过程, 与磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-Akt 信号通路、脂质代谢与动脉粥样硬化通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化有关。分子对接结果表明, 核心靶点与相对应的核心成分有比较稳定的对接, 其中紫云英苷与 SRC 有强烈的对接活性。**结论** 布渣叶中多种活性成分通过多途径、多靶点来调节胃肠动力、修复胃肠黏膜屏障、抑制肠道炎症反应以发挥药效, 可为后续进一步作用机制和物质基础研究提供一定的参考。

关键词: 布渣叶; 消化不良; 网络药理学; 分子对接; 槲皮苷; 紫云英苷

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)06-1335-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.006

Mechanism of leaves of *Microcos paniculata* improving of dyspepsia based on network pharmacology and molecular docking

YAN Cui¹, PANG Xiao-yan¹, FAN Wei-feng¹, DAI Wei-bo¹, HU Xian-jing², MEI Quan-xi³, ZENG Cong-yan¹

1. Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan 528401, China

2. Guangdong Provincial Laboratory of Natural Medicine Research and Development, School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

3. Bao'an Authentic TCM Therapy Hospital, Shenzhen 518126, China

Abstract: **Objective** To explore the material basis and potential mechanism of leaves of *Microcos paniculata* Linn. in treatment of dyspepsia based on network pharmacology and molecular docking technology. **Method** Component information was collected from TCMSP database, literature, and SwissTargetPredicted database. Disease targets of dyspepsia were obtained from GeneCards and OMIM databases. Venn digram package in R 4.2.1 was used to construct the Venndigram diagram to obtain the common target of leaves of *Microcos paniculata* and diseases. GO analysis and KEGG analysis were constructed through putting the common targets into the R 4.2.1 and then key targets were got through making PPI analysis using STRING website and Cytoscape software. The key components were extracted by constructing “components-targets” network chart with cytoscape 3.9.2 and then applied to perform molecular docking. **Results** A total of 154 common targets were screened out, and the core targets were mainly Akt1, TP53, IL-6, VEGFA, EGFR, SRC, TNF. As showed as GO analysis, positive regulation of kinase activity, wound healing and MAPK cascade

收稿日期: 2023-01-17

基金项目: 广东省医学科研基金资助项目 (A2022479); 中山市科技计划资助项目 (20082A111)

作者简介: 严翠, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理研究。E-mail: 714133119@qq.com

*通信作者: 曾聪彦, 男, 主任中药师, 研究方向为中药制剂研发与临床药理研究。E-mail: zszcy@126.com

regulation were involved. KEGG analysis mainly involved PI3K-Akt signaling pathway, lipid and atherosclerosis, fluid shear stress and atherosclerosis. Molecular docking results showed that the core targets had relatively stable docking with the corresponding core components, especially astragaloside has strong docking activity with SRC. **Conclusion** Multiple components of leaves of *Microcos paniculata* mainly regulated gastrointestinal motility, repaired gastrointestinal mucosal barrier and inhibited intestinal inflammation to treat dyspepsia through multiple pathways and multiple targets, providing certain reference for further research on the mechanism and material basis.

Key words: leaves of *Microcos paniculata* Linn.; dyspepsia; network pharmacology; molecular docking; quercetin; astragaloside

消化不良是一种以上腹部食欲不振、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、便秘及口臭等消化道症状为主的慢性疾病，具有易反复发作的特点^[1]。消化不良在西方国家的发病率为 20%~25%，进一步发展可演变为肠道疾病，影响患者的生活质量^[2]。目前临床对消化不良症状的药物治原则一般以提供胃保护、促进胃动力、抗幽门螺旋杆菌感染为主^[1]，主要措施有抑制胃酸、保护胃肠黏膜、抗生素、促进胃肠动力、止痛^[3]。鉴于消化不良的易发性和发病因素的复杂性，化学药治疗具有局限性、经济成本大、长期使用不良反应较大的劣势，而中药可通过多靶点、多通路，多途径发挥药效且不良反应小，被认为是治疗消化不良首选药物^[1]。

布渣叶为椴树科植物破布叶 *Microcos paniculata* Linn. 的干燥叶，味微酸，性凉，无毒，具有消食化滞、清热利湿的功效，用于治疗饮食积滞，感冒发热，湿热黄疸等^[4]。布渣叶目前仍为凉茶的主要药物组成之一，主要含黄酮、有机酸和生物碱等几类化学成分^[5]，具有很好的调节胃肠动力、调血脂等药理作用^[5-6]。本课题组前期研究发现，布渣叶水提物以及各种有机试剂提取部位可通过降低胃排空率、促进小肠推进、增加胃液分泌量、降低胃液酸度及提高胃蛋白酶活性达到促消化作用，目前未见有不良反应以及相关物质基础和药理机制的报道^[7]。

网络药理学是一种利用数据库检索靶点或化合物信息并进行交错研究药理机制的新型学科，倡导多成分、多途径、多靶点治疗疾病，对于中医药研究的开展奠定了理论基础^[8]。本研究从成分、靶点、通路和疾病的系统性和整体性出发，利用网络药理学和分子对接方法探讨布渣叶治疗消化不良的物质基础和机制，为进一步研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 布渣叶化学成分和靶点收集

从 TCMSp 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 中以布渣叶为检索词搜索数据库，以口

服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性系数 (DL) ≥ 0.18 为检索条件搜索筛选成分，获得布渣叶有效成分。据文献报道^[9]，布渣叶中总黄酮成分可能是发挥调脂和小肠推动药效的主要成分，与消化不良作用有关。通过检索文献报道^[10-11]补充高含量活性成分和潜在的黄酮类活性成分，去重，然后将所有成分通过 PubChem 数据库获得 Smiles 号并导入 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 数据库，物种限定人为“homo sapiens”，预测成分的靶点。

1.2 疾病关键成分靶点筛选

在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM (<https://omim.org/>) 数据库中以“dyspepsia”和“functional dyspepsia”为关键词检索关于消化不良的靶点，其中在 Excel 中以带“*”靶点筛选疾病在 OMIM 数据库的核心靶点，而在 GeneCards 数据库中以 relevance score ≥ 7 为条件筛选靶点，最后去重合并 2 种数据库所得到的疾病的靶点。利用软件 R 4.2.1 VennDiagram 包将消化不良和布渣叶的靶点取交集，获得布渣叶调控消化不良的共有靶点。

1.3 “靶点 - 成分”网络构建

以布渣叶活性成分与消化不良共有靶点建立“靶点 - 成分”txt 文件，并导入 Cytoscape 3.9.2 软件构建“靶点 - 成分”网络图，用以分析核心成分。

1.4 蛋白与蛋白相互作用 (PPI) 网络构建与分析

将共有的关键靶点输入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>)，限定物种为“homo sapiens”，设置筛选条件为蛋白相互关系 ≥ 0.9 ，得到 PPI 网络 tsv 文件。将此 tsv 文件输入软件 R 4.2.1 绘制 PPI 网络条形图，以 count ≥ 2 倍平均值为筛选条件筛选核心靶点。

1.5 基因本体 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

将布渣叶和消化不良共有靶点转换基因 ID 后利用 R 4.2.1 软件 clusterProfiler、enrichplot 等包进行 GO 和 KEGG 分析，将条件设定为 $P \geq 0.05$ ，最

后分别将前 10 条 GO 功能和前 20 条 KEGG 信号通路富集分析进行可视化。

1.6 “成分 - 关键靶点 - 通路”网络构建

以 1.4 项下排名前 20 的关键靶点映射到 1.5 项下最显著的前 20 条通路, 和所有成分建立“成分 - 关键靶点 - 通路”网络 txt, 并导入 Cytoscape 3.9.2 软件构建“成分 - 关键靶点 - 通路”网络图, 以便再次分析核心靶点并展示成分与靶点、通路之间的交互作用关系。

1.7 分子对接核心靶点和核心成分的验证

将 PPI 网络中 count \geq 平均值所得到的蛋白与“靶点 - 成分”网络中 degree 值最高的前 7 个成分进行分子对接, 展示核心靶点与核心活性成分之间的结合作用。分别通过 PubMed 和 Uniport 获取进行相对应的 2D sdf 以及蛋白 PDB 结构后, 再利用 Mastro 对所得关键靶点以及相对应成分进行分子对接验证。

2 结果

2.1 布渣叶化学成分和靶点收集

最终获得有效成分 8 个, 分别为异牡荆苷、异鼠李糖、 β -谷甾醇、山柰酚、4,5-二羟基黄酮、异鼠李糖-3-O-D-吡喃葡萄糖苷元、表儿茶素、槲皮苷。通过文献补充了 15 个活性成分, 分别是原花青素 A2、原花青素 B2、阿魏酸、牡荆苷、水仙苷、维采宁-2、夏佛塔苷、异夏佛塔苷、香蒲新苷、佛莱心苷、异佛莱心苷、紫云英苷、银椴苷、芒果苷、*p*-香豆酸, 23 个化合物信息如表 1 所示。经 SwissTarget Prediction 和 TCMSP 数据库预测以及补充, 合并并且去重, 最终得到 559 个布渣叶的成分靶点。

2.2 疾病关键成分靶点收集

最终得到关于消化不良相关的疾病靶点分别为 1 086 个。如图 1 所示, 将所得到的疾病靶点分别与布渣叶成分靶点进行交集, 最终得到布渣叶与消化不良共有靶点 154 个。

2.3 “成分 - 靶点”网络构建

将布渣叶成分、靶点输入 Cytoscape 3.9.1 软件得到“成分 - 靶点”网络, 如图 2 所示, 成分的 CAS 号代表具体成分, “六边形”代表靶点。网络分析结果如表 2 所示, 以 degree \geq 32 为筛选条件可筛选得 7 个成分槲皮苷、原花青素 B2、紫云英苷、阿魏酸、水仙苷、原花青素 A2 和香蒲新苷。它们结合的靶点最多, 可能是布渣叶发挥改善消化不良的主要成分。

表 1 化合物信息

Table 1 Compound information

成分	CAS 号	OB/%	DL
异牡荆苷	38953-85-4	31.29	0.72
异鼠李素	480-19-3	49.60	0.31
β -谷甾醇	83-46-5	36.91	0.75
山柰酚	520-18-3	41.88	0.24
4,5-二羟基黄酮	6665-67-4	48.55	0.19
异鼠李素-3-O-D- 芸香糖苷元	NA	69.01	0.30
表儿茶素	18829-70-4	49.68	0.24
槲皮苷	522-12-3	46.43	0.28
<i>p</i> -香豆酸	501-98-4	43.29	0.85
阿魏酸	1135-24-6	39.56	0.85
牡荆苷	3681-93-4	3.05	0.55
水仙苷	604-80-8	5.09	0.17
原花青素 A2	41743-41-3	—	0.17
原花青素 B2	29106-49-8	11.00	0.17
维采宁-2	23666-13-9	—	0.17
夏佛塔苷	51938-32-0	7.88	0.17
异夏佛塔苷	52012-29-0	6.17	0.17
香蒲新苷	104472-68-6	—	0.17
佛莱心苷	40581-17-7	4.17	0.17
异佛莱心苷	40788-84-9	—	0.17
紫云英苷	480-10-4	0.93	0.17
银椴苷	20316-62-5	1.94	0.17
芒果苷	4773-96-0	1.20	0.17

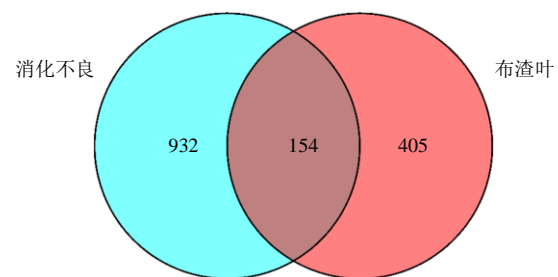


图 1 布渣叶和消化不良共有靶点韦恩图

Fig. 1 Venndiagram of common targets analysis of leaves of *Microcos paniculata* and dyspepsia

2.4 布渣叶关键靶点 PPI 分析

将所得到的疾病靶点和成分所得到的靶点用 R 4.1.2 进行取交集, 得到 154 个关键靶点。将上述 154 个交集靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 网络分析, 构建共同靶点的 PPI 网络, 去掉游离的靶点。PPI 网络图 (图 3) 包含 154 个节点, 714 条边, 靶蛋白平均节点 degree 为 9.27。蛋白与蛋白之间线条表示靶点之间相互作用关系, 线条越多表示关联度越大。通过 R 4.2.1 分析得到的 PPI csv 文件, 绘制网络条形图 (图 4), 以 count \geq 2 倍平均值为筛选条件筛选得到 7 个靶点, 蛋白激酶 B1 (Akt1)、细胞

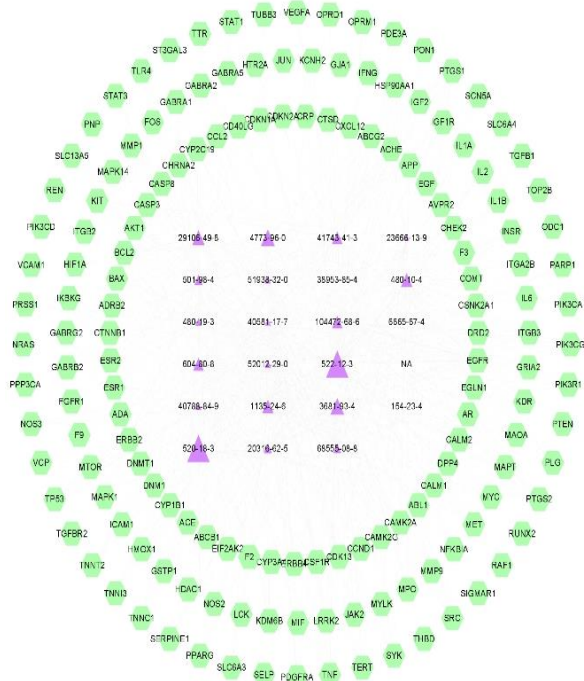


图 2 “成分 - 靶点”网络图

Fig. 2 “component - targets” Network diagram

表 2 化学成分 degree 值
Table 2 Degree value of chemical composition

成分	degree
槲皮苷	68
原花青素 B2	38
紫云英苷	34
阿魏酸	34
水仙苷	32
原花青素 A2	32
香蒲新苷	32
山柰酚	29
p-香豆酸	25
银槲苷	25
β-谷甾醇	24
异夏佛塔苷	19
异鼠李素	19
夏佛塔苷	18
异佛莱心苷	18
佛莱心苷	18
芒果苷	17
牡荆苷	17
维采宁-2	15
4,5-二羟基黄酮	5
表儿茶素	5
异牡荆苷	4
异鼠李素-3-O-D-芸香糖苷元	3

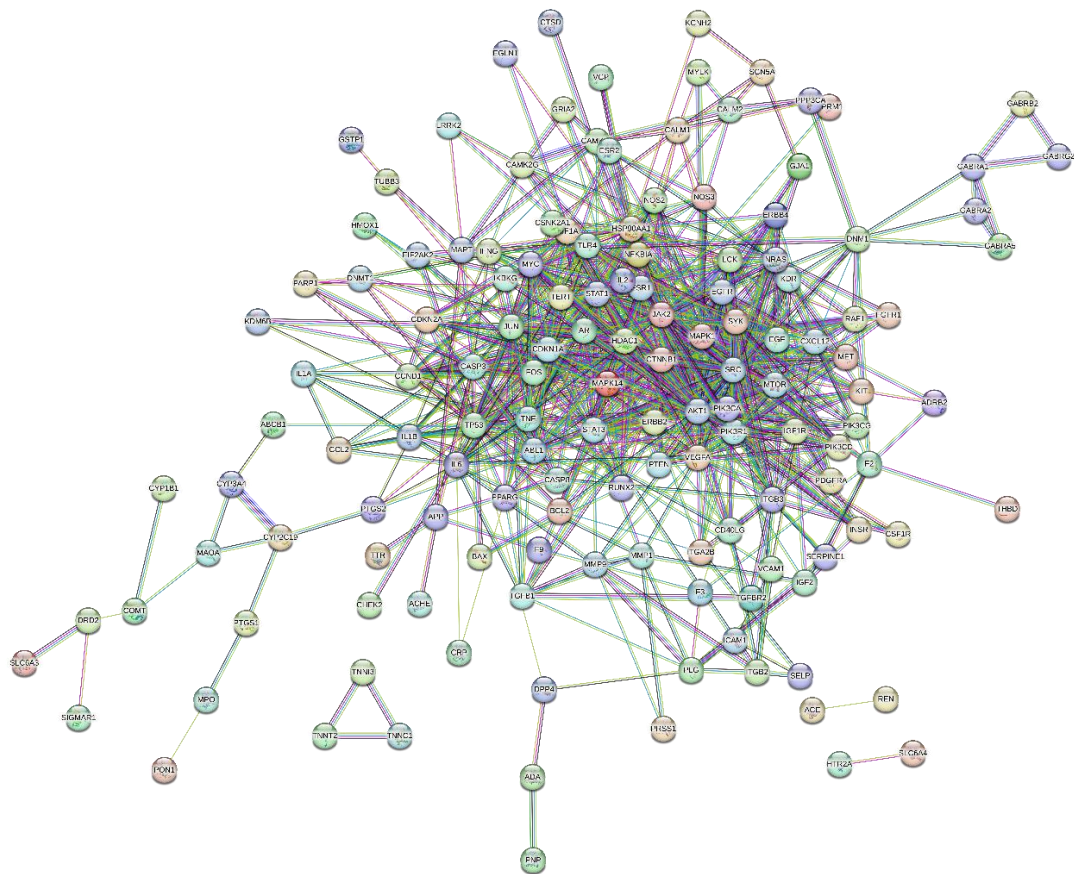


图 3 布渣叶改善消化不良共有靶点的 PPI 网络分析图

Fig. 3 PPI network analysis diagram with common targets of leaves of *Microcos paniculata* for improvement of dyspepsia

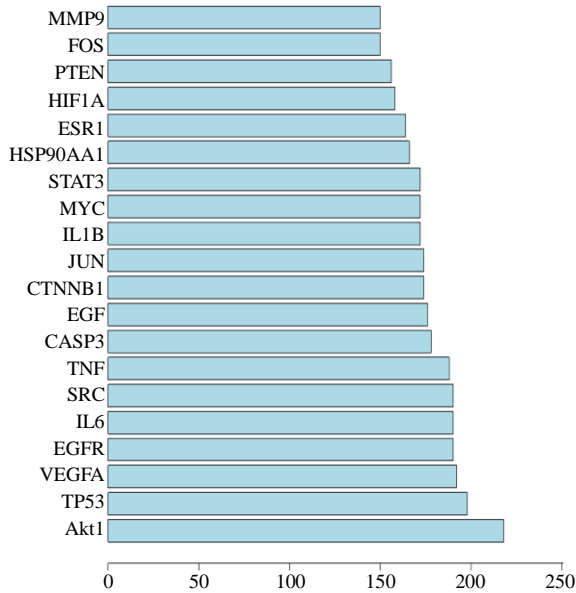


图 4 布渣叶改善消化不良 PPI 网络条形图

Fig. 4 PPI network analysis barplot with common targets of leaves of *Microcos paniculata* for improvement of dyspepsia

肿瘤抗原 (TP53)、血管内皮生长因子 (VEGFA)、表皮生长因子受体 (EGFR)、白细胞介素-6 (IL-6)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、肿瘤坏死因子 (TNF)。这些靶点可能是布渣叶改善消化不良的核心靶点。

2.5 GO 和 KEGG 富集分析

将布渣叶活性成分靶点和疾病靶点所得的交集靶点进行 GO 富集分析, 获得 2 797 条目 ($P < 0.05$)。结果显示, 布渣叶改善消化不良主要涉及生物过程 (BP) 2 668 条, 主要包括对激酶活性的正向调节、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联的正向调控、伤口愈合、蛋白激酶活性的正调控和性腺发育等; 细胞组成 (CC) 75 条, 主要涉及膜筏、膜微区、质膜的外侧、细胞前缘和囊腔等; 分子功能 (MF) 141 条, 主要涉及蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、细胞因子受体结合、蛋白酪氨酸激酶活性、磷酸酶结合和蛋白磷酸酶结合等。根据 P 值将富集结果最小的前 10 条进行可视化处理, 结果如图 5 所示。

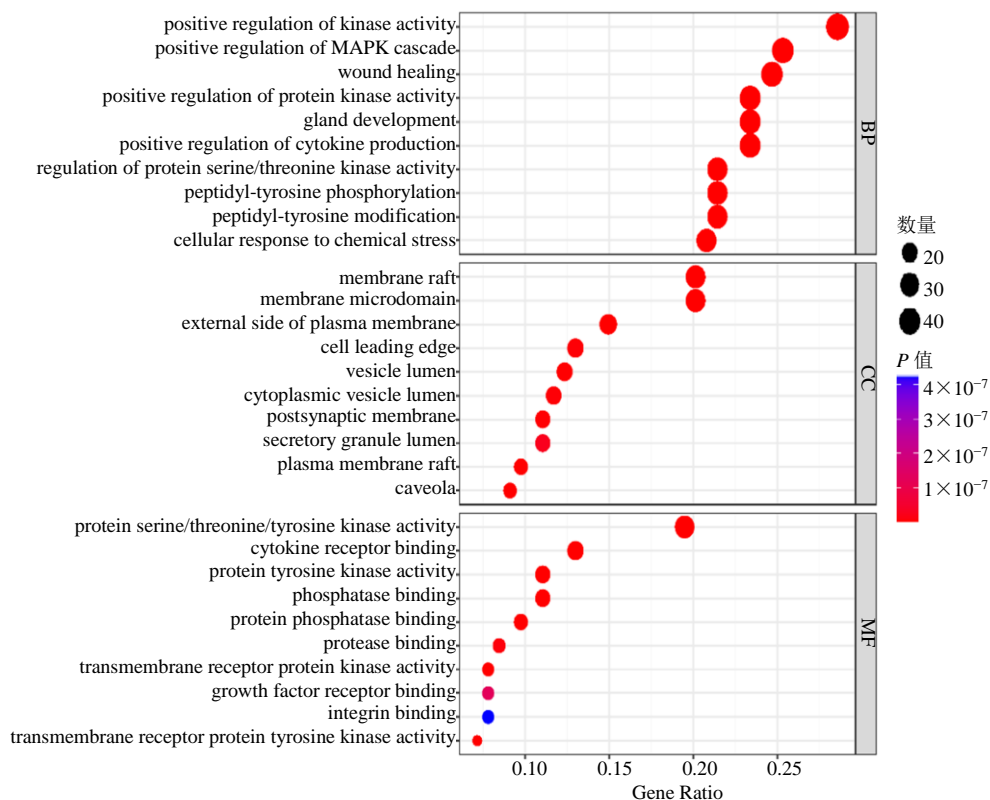


图 5 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis

将药物活性成分靶点和疾病靶点交集所得的共同靶点通过 R 语言进行 KEGG 分析, 得到布渣叶治疗消化不良通路 183 条。结果如图 6 所示, 主

要富集的通路有磷脂酰激醇 3-激酶 (PI3K) -Akt 信号通路、脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化等通路。

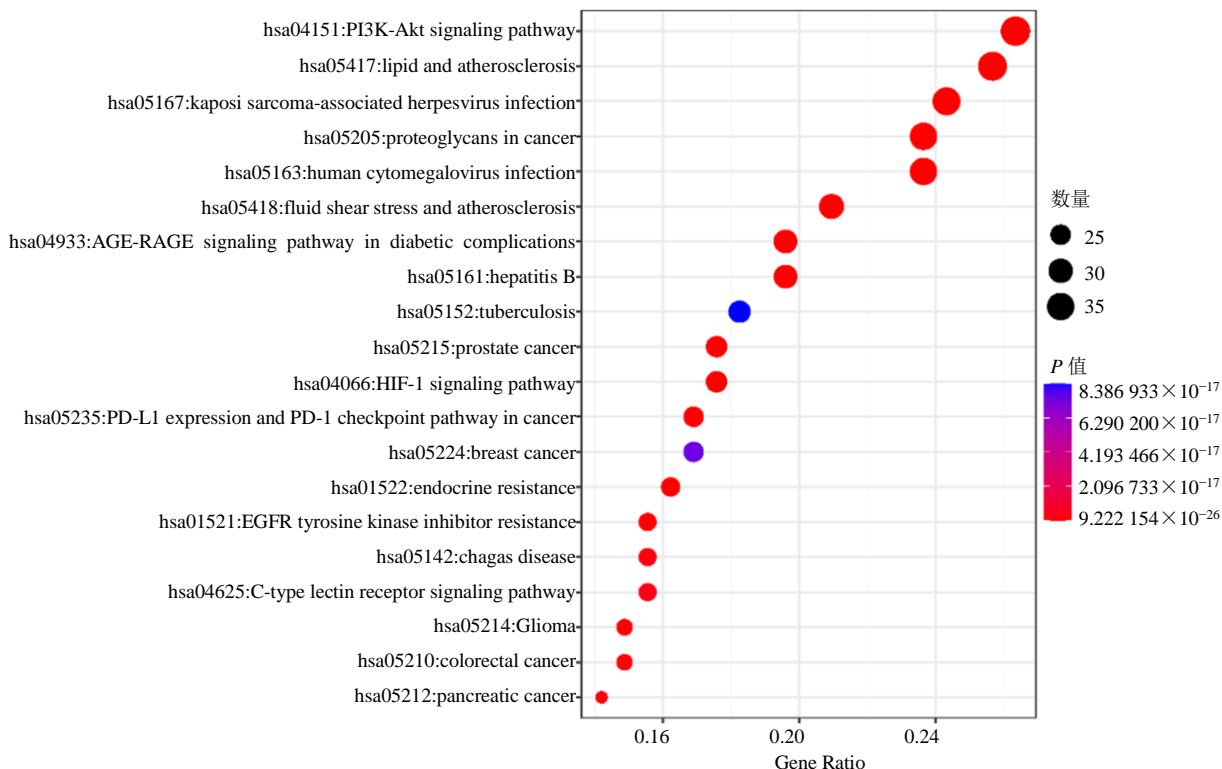


图 6 KEGG 通路富集分析

Fig. 6 KEGG pathway enrichment analysis

2.6 “成分 - 关键靶点 - 通路” 网络分析

选取 1.4 项下排名前 20 的关键靶点映射到 1.5 项下最显著的前 20 条通路和所有成分建立“成分 - 关键靶点 - 通路”网络，如图 7 所示。结果表明，EGFR、AKT1、TP53、TNF、SRC、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、VEGFA、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、转录因子 AP-1 (JUN)、IL-6 为该网络的核心靶点，与 1.4 项下的排名靠前的结果大部分重叠，该网络展示了布渣叶通过多组分、多靶点、多通路改善消化不良。

2.7 分子对接验证核心靶点

选取“成分 - 靶点”网络分析所得的前 7 个成分槲皮苷、原花青素 B2、紫云英苷、阿魏酸、水仙苷、原花青素 A2、香蒲新苷与 PPI 网络分析所得 7 个靶点 AKT1、TP53、VEGFA、EGFR、IL-6、SRC、TNF 进行分子对接并计算其结合能，结果如表 3 所示。研究表明，小分子配体与蛋白受体之间结合能 < 0 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.2 \text{ J}$) 表示两者能自发的结合，结合能越小，构象越稳定。结合能 < -4.25 kcal/mol，说明两者之间有一定的结合活性；结合能 < -7 kcal/mol，有较强烈的结合活性，其可视化结果如图 8 所示。

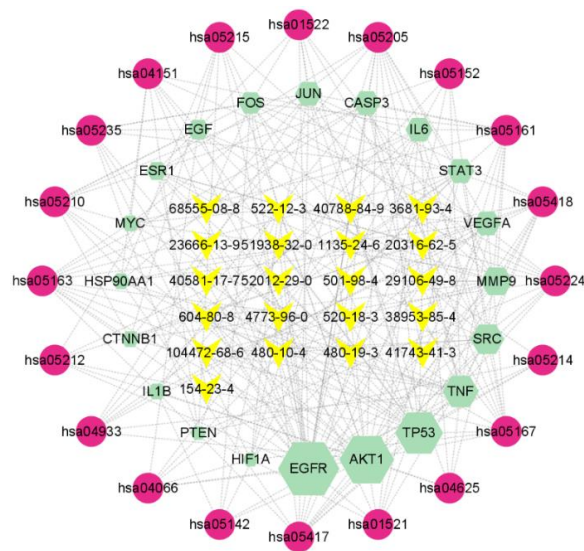


图 7 “成分 - 关键靶点 - 通路” 网络分析

Fig. 7 Analysis of “component-key target-pathway” network

结合能 < -7 kcal/mol，说明两者之间的结合活性较为强烈^[12]。Akt1 与槲皮苷、香蒲新苷，EGFR 与槲皮苷、香蒲新苷，SRC 与水仙苷、紫云英苷结合能 < -7 kcal/mol，有较强烈的结合活性，其可视化结果如图 8 所示。

表 3 布渣叶关键化合物与核心蛋白分子对接结合能

Table 3 Docking scores of key compounds and core protein molecules in leaves of *Microcos paniculata*

活性成分	结合能/(kcal·mol ⁻¹)						
	EGFR	IL-6	Akt1	SRC	TNF	TP53	VEGFA
槲皮苷	-7.79	-4.92	-7.92	-5.72	-5.33	-5.46	-4.00
原花青素 A2	-6.84	-6.95	-5.26	-5.16	-5.29	-5.60	-4.72
阿魏酸	-5.06	-4.85	-5.26	-5.46	-3.17	-4.47	-3.95
紫云英苷	-5.80	-4.65	-5.32	-8.05	-4.41	-6.91	-4.49
水仙苷	-6.11	-6.02	-6.05	-7.74	-6.13	-5.46	-3.54
原花青素 B2	-6.84	-6.95	-5.26	-5.16	-5.29	-5.60	-4.72
香蒲新苷	-7.02	-6.08	-7.08	-6.59	-5.16	-5.36	-5.10

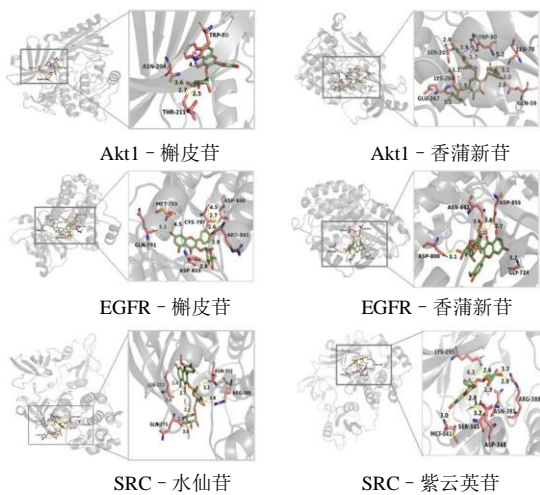


图 8 布渣叶关键化合物和核心靶蛋白分子对接可视化图

Fig. 8 Visualization of molecular docking between key compounds and core target proteins

3 讨论

消化不良的影响因素繁多,病理机制复杂,包括胃运动功能障碍、幽门螺旋杆菌感染、十二指肠炎症、肠道菌群失调、脑-肠轴功能紊乱、心理社会因素、内脏高敏性等机制^[3]。胃运动功能障碍主要表现在胃肠激素的失调和胃肠运动障碍。十二指肠炎症产生的十二指肠-胃反馈紊乱、肥大细胞和肠嗜酸性粒细胞浸润和黏膜通透性增加被认为是引起消化不良症状的主要因素。十二指肠-胃反馈紊乱表现为低级炎症对小肠归巢 T 细胞的增加对胃排空延迟的影响^[13]。肥大细胞和肠嗜酸性粒细胞浸润会引起胃黏膜下的神经节异常,这会导致胃肠功能的神经调节受损^[14]。另外,这 2 种细胞浸润也会导致十二指肠黏膜通透性增加从而诱发十二指肠黏膜屏障受损,容易被胃容物影响产生胃肠功能紊乱。

幽门螺旋杆菌感染被认为会引起十二指肠炎症从而导致消化不良症状的发生^[15]。布渣叶是民间药食两用的常用药用植物,可用于缓解广东地区由于天气常年湿热导致的饮食积滞,本地的居民常以单方或者复方的形式用来煮水喝以改善消化不良的症状。在《广东道地药材标准》和广州部队《常用草药手册》中,曾记载单用布渣叶 15~30 g 或合用布渣叶、番石榴叶、辣蓼各 18 g 水煎来治疗消化不良。本研究应用网络药理学,探究布渣叶治疗消化不良的物质基础和作用机制,为进一步研究提供参考。

通过网络药理学和“成分-靶点”分析,得到槲皮苷、原花青素 B2、紫云英苷、阿魏酸、水仙苷、原花青素 A2、香蒲新苷 7 个核心成分。在所筛选的 7 个化学成分中,布渣叶中水仙苷的质量分数被报道为 0.28%~0.59%^[16],其他成分质量分数尚未见有文献报道,未来有待于进一步进行这些成分在布渣叶中的含量研究以及口服后的药动学分布与吸收。这些成分中,阿魏酸可通过调节胃肠激素来促进胃肠排空^[17];水仙苷作为生物碱成分能维持人体液正常的酸碱度,提高胃肠道的消化吸收能力,其他成分未曾报道直接影响消化不良,但有药理研究发现这些成分对消化系统疾病有一定的改善作用。据报道,斛皮苷可改善水溶性葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠的结肠炎^[18];原花青素 B2 可能通过修复胃肠黏膜减轻食物无法消化导致的肠道损伤^[19];紫云英苷可能通过诱导凋亡,还能通过促进肠上皮细胞增殖来控制肠炎防止炎症扩散^[20-21];原花青素 A2 可能通过经肠道菌群的代谢物发挥显著的改善脂代谢作用达到消食的作用^[22];但香蒲新苷目前未见相关药理研究报道。

布渣叶改善消化不良的核心靶点是 Akt1、

TP53、VEGFA、EGFR、IL-6、SRC、TNF。一氧化氮(NO)是一种胃肠激素,可以介导迷走神经反射调节胃收容性舒张功能,舒展胃平滑肌从而增加胃底容量,能抑制胃肠收缩和胃肠蠕动^[23]。Akt 主要调控细胞增殖、凋亡和自噬,它也可以通过影响内皮型一氧化氮合酶(eNOS)来调控胃肠激素 NO^[24-25]。根据 GeneCard 注释, SRC 在胃部高表达,可以与 Akt 协同调控 eNOS 来调控 NO 的生成从而收缩胃平滑肌和抑制胃肠蠕动^[26-28]。IL-6 是炎症因子,其高表达可刺激嵌入胃肠黏膜中的神经元,影响肾上腺应激反应以及胃肠蠕动,导致胃肠功能紊乱^[29-30]。TNF- α 与胃排空延迟有关,可通过诱导神经元引发胀气产生饱腹感^[13, 31]。TP53 可诱导 TNF- α 和 IL-6 阳性表达加重胃肠功能紊乱^[32-33]。VEGFA 高表达可减少肠上皮细胞的紧密连接,损伤肠上皮细胞屏障功能,导致微生物容易入侵从而加重炎症^[34-35]。幽门螺旋杆菌感染也一直被认为是消化不良反复不易治疗的重要原因。EGFR 在幽门螺旋杆菌感染患者中高表达,可能通过诱发炎症和上皮细胞 DNA 损伤^[36-37]。经分子对接验证, SRC、EGFR、Akt 与 7 个核心成分的对接分数均 < -5 kcal/mol,说明这 3 个靶点是比较重要的靶点,布渣叶调控消化不良可能主要集中在调控胃肠动力和调控幽门螺旋杆菌感染带来的影响。

GO 分析结果表明,正向调控酶活性、伤口愈合、正向调控 MAPK 级联通路是布渣叶改善消化不良的主要 BP,这些过程可能与调节胃消化酶活性、修复黏膜屏障、调控 MAPK 级联信号通路以抑制炎症通路激活和效应 T 细胞的活化有关^[38-39]。KEGG 分析结果显示,布渣叶治疗消化不良的主要通路是 PI3K-Akt1、脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化等。PI3K-Akt1 通路炎症、增殖、糖代谢、脂代谢、免疫密切相关。它可以用过调控肠黏膜上皮细胞增殖、抑制 T 细胞凋亡增加肠道免疫、诱导自噬来修复黏膜屏障和抑制肠道炎症^[32, 39]。它也能通过 PI3K/Akt1/eNOS 来调控胃肠激素 NO 的表达来调控胃肠动力^[24]。低密度脂蛋白(LDL)是脂质与动脉粥样硬化通路的核心蛋白,它的产生原因主要来源于脂肪的消化不佳,可能通过该通路释放 IL-6、TNF- α 等炎症因子而引起肠道损伤。流体剪切应力和动脉粥样硬化与调控 NO 的生成有关^[40],可以通过调控 SRC/Akt/eNOS 来调控胃肠激素 NO 的生成,影响胃肠收缩和胃肠蠕动,以及调

节胃酸、胃蛋白酶、黏液、血清碳酸氢盐等胃肠的分泌功能以促进消化^[41]。

综上所述,布渣叶中的有效成分可通过多靶点、多途径来调节胃肠动力、修复黏膜屏障、抑制肠道炎症反应等发挥治疗消化不良的药效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Boeing T, de Souza P, da Silva LM, et al. Herbal medicines in the treatment of dyspepsia: An overview [J]. *Planta Med*, 2022, 88(8): 664-677.
- [2] 吴柏瑶, 张法灿, 梁列新. 功能性消化不良的流行病学 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(1): 85-90.
- [3] 沈少英, 许丰. 功能性消化不良病理生理机制及治疗进展 [J]. *现代实用医学*, 2021, 33(1): 138-140.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 99.
- [5] 孙冬梅, 汪梦霞. 布渣叶化学成分和药理作用研究进展 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(1): 143-147.
- [6] 曾聪彦, 梅全喜, 戴卫波. 布渣叶药理作用研究的新进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(9): 1927-1929.
- [7] 戴卫波. 布渣叶清热消滞退黄药效学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [8] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [9] 普舒琪. 岭南中药布渣叶总黄酮成分分析及其药效学观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [10] 陈秋谷, 孙冬梅, 江洁怡, 等. 布渣叶 HPLC 指纹图谱的建立和 5 种成分含量的同时测定 [J]. *中药材*, 2018, 41(2): 373-377.
- [11] 肖观林, 江洁怡, 李素梅, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的布渣叶化学成分分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(3): 138-148.
- [12] 丁瑾, 郑攀, 孙营营, 等. 乌梅丸“异病同治”慢性消化系统疾病网络药理学及分子对接研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(15): 4164-4176.
- [13] Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(6): 1089-1098.
- [14] Cirillo C, Bessissow T, Desmet A S, et al. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(8): 1205-1215.
- [15] Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(3): 168-174.
- [16] 杨琳. 榭皮昔药理活性研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(6): 61-63.

- [17] 文爱东, 黄熙, 任平, 等. 阿魏酸在正常和脾虚血淤大鼠体内的药动学及对胃肠激素的影响 [J]. 中国药学杂志, 2001(9): 18-21.
- [18] Dönder Y, Arikan T B, Baykan M, *et al.* Effects of quercitrin on bacterial translocation in a rat model of experimental colitis [J]. *Asian J Surg*, 2018, 41(6): 543-550.
- [19] 姜从桥, 朱平胜, 时依, 等. 原花青素 B2 对三硝基苯磺酸结肠炎模型小鼠肠炎及肠屏障的保护作用 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(7): 778-783.
- [20] 聂龙, 彭磊, 张皓, 等. 紫云英苷对 LPS 诱发的大鼠小肠上皮细胞(IEC-6)的抗炎作用 [J]. 现代食品科技, 2020, 36(6): 17-23.
- [21] 张翼. 紫云英苷诱导人胃癌细胞凋亡、周期阻滞及迁移抑制作用的分子机制研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2020.
- [22] 杨光美. 原花青素 A2 肠道菌群代谢物抑制肝细胞脂肪变性作用及机制研究 [D]. 海口: 海南大学, 2017.
- [23] Asano H, Tomita T, Nakamura K, *et al.* Prevalence of gastric motility disorders in patients with functional dyspepsia [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(3): 392-399.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 吕超蓝. ACK1 和 Src 与肠道炎症发生机制初探 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [27] 胡睿, 朱曙东. Src 蛋白激酶活性的调节机制 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(11): 1061-1069.
- [28] 谢昌营, 余绪超, 葛巍, 等. 麻元通止痛汤调控 AMPK/eNOS 信号通路改善大鼠慢传输型便秘的作用机制 [J]. 中国药房, 2022, 33(13): 1617-1623.
- [29] 夏菁, 孙涛. 罗马III诊断标准的制定与功能性胃肠疾病的研究进展 [J]. 海军总医院学报, 2011, 24(3): 166-168.
- [30] 赵波. 炎症性肠病患者 IL-6、sICAM-1 及 chemerin 改变及与自主神经功能相关性研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(5): 555-558.
- [31] Emch G S, Hermann G E, Rogers R C. TNF-alpha activates solitary nucleus neurons responsive to gastric distension [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279(3): G582-G586.
- [32] Foerster E G, Mukherjee T, Cabral-Fernandes L, *et al.* How autophagy controls the intestinal epithelial barrier [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 86-103.
- [33] Hirsch D, Hardt J, Sauer C, *et al.* Molecular characterization of ulcerative colitis-associated colorectal carcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(6): 1153-1166.
- [34] 董宏超, 翟校枫. VEGFA-VEGFR2 相关信号蛋白作用机制的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(9): 2231-2233.
- [35] Frysz-Naglak D, Fryc B, Klimacka-Nawrot E, *et al.* Expression, localization and systemic concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in patients with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(2): 220-225.
- [36] Ryszczuk E, Roszko-Kirpsza I, Guzińska-Ustymowicz K, *et al.* EGFR and Bcl-2 in gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori* [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70: 258-264.
- [37] Sierra J C, Asim M, Verriere T G, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibition downregulates *Helicobacter pylori*-induced epithelial inflammatory responses, DNA damage and gastric carcinogenesis [J]. *Gut*, 2018, 67(7): 1247-1260.
- [38] 孟琰. 骶神经刺激通过抑制 MAPK/NF-κB 炎症通路平衡 Th1/Th17-Treg 免疫细胞功能和介导肠神经系统自我更新、修复改善 TNBS 诱导的大鼠肠炎 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [39] 满如. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨化癍通对慢传输型便秘大鼠的作用机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [40] Heo K S, Fujiwara K, Abe J. Disturbed-flow-mediated vascular reactive oxygen species induce endothelial dysfunction [J]. *Circ J*, 2011, 75(12): 2722-2730.
- [41] Groneberg D, Voussen B, Friebe A. Integrative control of gastrointestinal motility by nitric oxide [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(24): 2715-2735.

【责任编辑 高源】