

## 基于网络药理学和分子对接探讨厚朴排气合剂治疗慢性便秘潜在作用机制

张成盈<sup>1</sup>, 姜璐<sup>2\*</sup>, 王永森<sup>2</sup>, 张云松<sup>2</sup>

1. 山东中医药大学 第一临床医学院, 山东 济南 250014

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

**摘要:**目的 通过网络药理学和分子对接技术对厚朴排气合剂治疗慢性便秘的潜在作用机制进行研究。方法 通过 TCMSP 数据库及文献补充获得厚朴排气合剂活性成分及作用靶点, OMIM、GeneCards、TTD、DrugBank 数据库检索慢性便秘疾病靶点, 将成分靶点及疾病靶点取交集后获得潜在靶点。采用 Metascape 数据库, 以  $P < 0.05$  为筛选条件, 进行基因本体 (GO) 功能及京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 分析, 并利用 Autodock 软件对关键作用靶点和活性成分进行分子对接。结果 共获得 56 种活性成分, 厚朴排气合剂治疗慢性便秘共有 217 个靶点, 其中关键靶点为蛋白激酶 B1 (Akt1)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、白细胞介素-6 (IL-6)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、转录因子 AP-1 (JUN)、白细胞介素-1B (IL-1B)、MYC、表皮生长因子受体 (EGFR)、丝裂原激活的蛋白激酶 3 (MAPK3) 等。生物过程有 5 880 条富集结果, 分子功能有 1083 条富集结果, 细胞组成有 540 条富集结果; KEGG 通路主要包括癌症相关通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、细胞衰老等。分子对接显示厚朴排气合剂的主要活性成分与关键靶点具有良好的结合能力。**结论** 厚朴排气合剂通过多途径、多靶点、多通路治疗慢性便秘, 其机制与抑制炎症反应、抗衰老、调节平滑肌运动等有关。**关键词:** 厚朴排气合剂; 慢性便秘; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 大黄酸; 木犀草素; 蛋白激酶 B1; 肿瘤蛋白 p53  
**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)09-2146-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.005

## Potential mechanism of Houpo Paiqi Mixture in treatment of chronic constipation based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Cheng-ying<sup>1</sup>, JIANG Lu<sup>2</sup>, WANG Yong-sen<sup>2</sup>, ZHANG Yun-song<sup>2</sup>

1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

**Abstract: Objective** To study the potential mechanism of Houpo Paiqi Mixture in treatment of chronic constipation through network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** The active ingredients and their target were obtained through TCMSP database and literature supplement. OMIM, GeneCards, TTD, and DrugBank databases searched the disease targets of chronic constipation, and the potential targets were obtained after the intersection of the component targets and disease targets. Metascape database and  $P < 0.05$  were used to analyze gene ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), and Autodock software was used for molecular docking of key action targets and active ingredients. **Results** A total of 56 active ingredients were obtained, and there were 217 targets for the treatment of chronic constipation, among which the key targets were Akt1, TP53, IL-6, CASP3, VEGFA, JUN, IL-1B, MYC, EGFR, MAPK3, etc. There were 5 880 enrichment results for biological processes, 1 083 enrichment results for molecular functions, and 540 enrichment results for cell composition. KEGG pathway mainly includes cancer-related pathway, PI3K/Akt signaling pathway, and cell aging. Molecular docking showed that the main active components of Houpo exhaust mixture had good binding ability with key targets. **Conclusion** Houpo Paiqi Mixture can treat chronic constipation through multiple channels, multiple targets and multiple pathways, and its mechanism may be related to inhibiting inflammation, anti-aging and regulating smooth muscle movement.

**Key word:** Houpo Paiqi Mixture; chronic constipation; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action; rhein; luteolin; Akt1; TP53

收稿日期: 2023-07-03

基金项目: 齐鲁医派中医学流派传承项目 (鲁卫函 (2022) 93 号); 山东中医药大学附属医院“朝阳人才”培育工程 (省中人字 (2021) 26 号)

作者简介: 张成盈, 女, 硕士, 研究方向为中医药防治脾胃病。E-mail: 862960427@qq.com

\*通信作者: 姜璐, 女, 研究方向为消化系统疾病的中医药防治及基础研究。E-mail: 17865582132@163.com

慢性便秘是一种以排便困难、排便次数减少及排便时间延长且迁延不愈达半年以上为主症的疾病<sup>[1]</sup>。随着经济水平的发展及人口老龄化时代的到来,人们饮食结构逐渐丰富的同时却忽略了对胃肠道疾病的重视,使慢性便秘这一全球广泛性疾病的新发率及患病率逐年上升,且大多数患者对疾病认知不足、滥用药物及过度就医,造成了疾病的慢性迁延,使其生活质量无法得到保证<sup>[2]</sup>。目前临床对慢性便秘的治疗药物常以西药为主,其有效性及安全性已得到证实<sup>[3]</sup>,然而因其病程较长,需长期辅助用药,但用药后药物依赖,水电解质紊乱等不良事件在临床诊疗中时常发生,甚至因肠神经系统损伤而引起结肠黑变病<sup>[4]</sup>,因此尚缺乏理想的治疗方法与手段。厚朴排气合剂作为中成药,其承仲景名方“厚朴三物汤”之义,由厚朴(姜制)、大黄、木香、枳实(麸炒)组成,立意行气消胀、宽中除满。临床诊疗中,常用于外科手术后肠道功能的恢复,此外,文献研究发现,近年来厚朴排气合剂在慢性便秘治疗中的使用率逐步上升,并显示出一定的临床疗效,但其潜在作用机制尚未明确。故本研究通过收集、筛选厚朴排气合剂的所有活性成分,进而运用网络药理学及分子对接的方法,将其治疗慢性便秘的潜在活性成分、靶点、通路进行可视化,明确其作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 厚朴排气合剂活性成分及靶蛋白筛选

将厚朴、大黄、木香、枳实 4 味中药输入 TCMSp 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 中对其化学成分进行检索,依据口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$  及类药性 (DL)  $\geq 0.18$  的标准确定活性成分,同时查阅《中国药典》2020 年版<sup>[4]</sup>及相关文献将 4 味药中含量较大或活性强的化合物进行手动添加,最后将所有活性成分导入 Uniport 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 寻找对应的靶蛋白。

### 1.2 药物-活性成分-靶点网络图构建及主要活性成分筛选

建立 Network 及 Type 属性文件,导入 Cytoscape 3.7.1 软件 (<https://cytoscape.org/>) 构建厚朴排气合剂-活性成分-靶点网络图并对提取活性成分。

### 1.3 慢性便秘靶点筛选及韦恩图绘制

将“chronic constipation”“functional constipation”作为关键词,在 OMIM 数据库 (<https://omim.org/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、TTD 数据库 (<https://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>) 中进行信息检索,获得慢性便秘相关靶点,整合数据库所有相关靶点,删除重复值,建立慢性便秘疾病靶点数据库。在 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 中将 1.1 项下获取靶点与便秘疾病靶点取交集,绘制韦恩图,获得厚朴排气合剂治疗慢性便秘疾病的潜在作用靶点。

1.4 蛋白质相互作用网络构建 (PPI) 及可视化分析

### 1.4 蛋白质相互作用网络构建 (PPI) 及可视化分析

利用 String 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 将 1.3 项下潜在作用靶点导入列表,以置信度  $\geq 0.4$  得到 PPI 网络构建图,下载 tsv 文件,在 Cytoscape 3.7.1 中利用 CytoNCA 插件,计算度中心性 (DC)、介度中心性 (BC)、紧密度中心性 (CC) 根据以上 3 者的值对 PPI 网络图进行可视化分析,最终得出厚朴排气合剂治疗慢性便秘关键靶点。

### 1.5 基因本体 (GO) 功能及京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集通路分析

将厚朴排气合剂治疗慢性便秘潜在作用靶点输入 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/>), 以  $P < 0.05$  为筛选条件,根据 GO 及 KEGG 分别进行个性化分析,通过微生信 (<http://www.Bioinformatics.com.cn/>) 对数据进行直观化体现。

### 1.6 分子对接

首先依据 TCMSp 数据库获取关键活性成分的 InChIKey,在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中查找化合物 2D 结构,导入 Chem3D 软件中进行结构优化,输出 mol2 格式。检索 PPI 网络中关键靶点在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中的 ID 并下载其晶体结构,通过 PyMOL 软件“remove solvent”“remove organic”指令去水分子及残基结构,导出 pdb 格式,其后在 Autodock 软件中对大分子蛋白进行加氢及寻找活性口袋,对小分子配体导出 pdbqt 格式,通过 vina 进行对接分析,在 PyMOL 软件中将分子对接进行可视化展示。根据结果进行对接分析,结合能为负值则说明配体可自发的与受体进行结合,当结合能小于  $-6 \text{ kJ/mol}$  则说明结合较好。

## 2 结果

### 2.1 厚朴排气合剂活性成分及靶点

共获得 56 种活性成分,其中大黄 16 种,木香 6 种,厚朴 2 种,枳实 22 种,通过文献检索<sup>[5-8]</sup>及

中国药典<sup>[4]</sup>补充 10 种, 其中木香补充 2 种, 分别为木香炔内酯、异中美菊素 C; 厚朴补充 6 种, 分别为亚油酸甲酯、甲基反亚油酸甲酯、厚朴酚、和厚

朴酚、10,13-十八二烯酸甲酯、和厚朴新酚; 枳实补充 2 种, 分别为橙皮素、柚皮苷, 见表 1。药物成分靶点去重后共获得 304 个相关靶点。

表 1 厚朴排气合剂成分

Table 1 Composition of Houpo Paiqi Mixture

MOL ID	有效成分	OB/%	DL	来源
MOL002235	eupatin	50.80	0.41	大黄
MOL002251	mutatochrome	48.64	0.61	大黄
MOL002259	physciondiglucoside	41.65	0.63	大黄
MOL002260	procyanidin B-5,3'-O-gallate	31.99	0.32	大黄
MOL002268	rhein	47.07	0.28	大黄
MOL002276	sennoside E qt	50.69	0.61	大黄
MOL002280	torachryson-8-O-β-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	大黄
MOL002281	toralactone	46.46	0.24	大黄
MOL002288	emodin-1-O-β-D-glucopyranoside	44.81	0.80	大黄
MOL002293	sennoside D qt	61.06	0.61	大黄
MOL002297	daucosterol qt	35.89	0.70	大黄
MOL002303	palmidin A	32.45	0.65	大黄
MOL000358	β-sitosterol	36.91	0.75	大黄
MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	大黄
MOL000554	gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside	30.25	0.67	大黄
MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24	大黄
MOL005970	eucalyptol	60.62	0.32	厚朴
MOL005980	neohesperidin	57.44	0.27	厚朴
MOL001641	methyl linoleate	41.93	0.17	厚朴
MOL001889	methyl linoleaidate	41.93	0.17	厚朴
MOL000210	magnolol	69.19	0.55	厚朴
MOL005955	honokiol	60.67	0.15	厚朴
MOL005961	10,13-octadecadienoic acid, methyl ester	41.93	0.17	厚朴
MOL005972	obovato	69.45	0.18	厚朴
MOL010813	benzo[a]carbazole	35.22	0.22	木香
MOL010828	cynaropicrin	67.50	0.38	木香
MOL010839	lappadilactone	38.56	0.73	木香
MOL000211	mairin	55.38	0.78	木香
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	木香
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	木香
MOL010825	costunolide	29.07	0.11	木香
MOL010838	3-epizaluzanin C	48.97	0.16	木香
MOL013276	poncirin	36.55	0.74	枳实
MOL013277	isosinensetin	51.15	0.44	枳实
MOL013279	5,7,4'-trimethylapigenin	39.83	0.30	枳实
MOL013428	isosakuranetin-7-rutinoside	41.24	0.72	枳实
MOL013430	prangenin	43.60	0.29	枳实
MOL013433	prangenin hydrate	72.63	0.29	枳实
MOL013435	poncimarin	63.62	0.35	枳实
MOL013436	isoponcimarin	63.28	0.31	枳实
MOL013437	6-methoxy aurapten	31.24	0.30	枳实
MOL013440	citrusin B	40.80	0.71	枳实
MOL001798	neohesperidin qt	71.17	0.27	枳实
MOL001803	sinensetin	50.56	0.45	枳实
MOL001941	ammidin	34.55	0.22	枳实
MOL013352	obacunone	43.29	0.77	枳实
MOL002914	eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24	枳实
MOL004328	naringenin	59.29	0.21	枳实

续表 1

MOL ID	有效成分	OB/%	DL	来源
MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	47.74	0.27	枳实
MOL005828	nobiletin	61.67	0.52	枳实
MOL005849	didymin	38.55	0.24	枳实
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	枳实
MOL007879	tetramethoxyluteolin	43.68	0.37	枳实
MOL009053	4-[(2S,3R)-5-[(E)-3-hydroxyprop-1-enyl]-7-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-2-methoxy-phenol	50.76	0.39	枳实
MOL002341	hesperetin	70.31	0.27	枳实
MOL005812	naringin	6.92	0.78	枳实

### 2.2 药物 - 活性成分 - 靶点网络图

网络图中共 355 个节点, 840 条边, 通过 Network Analysis 插件计算 degree 值, 排名前 10 位的活性成分为黄柏酮、木犀草素、大黄酸、β-谷甾醇、柚皮素、枸橼苷、木香烃内酯、和厚朴酚、豆甾醇、川陈皮素, 这些成分可能为厚朴排气合剂治

疗慢性便秘的主要活性成分, 见图 1。

### 2.3 慢性便秘靶点

检索 4 个数据库合并去重后共获得 5 367 个慢性便秘相关靶点。通过 Venny 2.1.0 取得厚朴排气合剂及慢性便秘交集靶点 216 个, 为厚朴排气合剂治疗慢性便秘的潜在靶点, 见图 2。

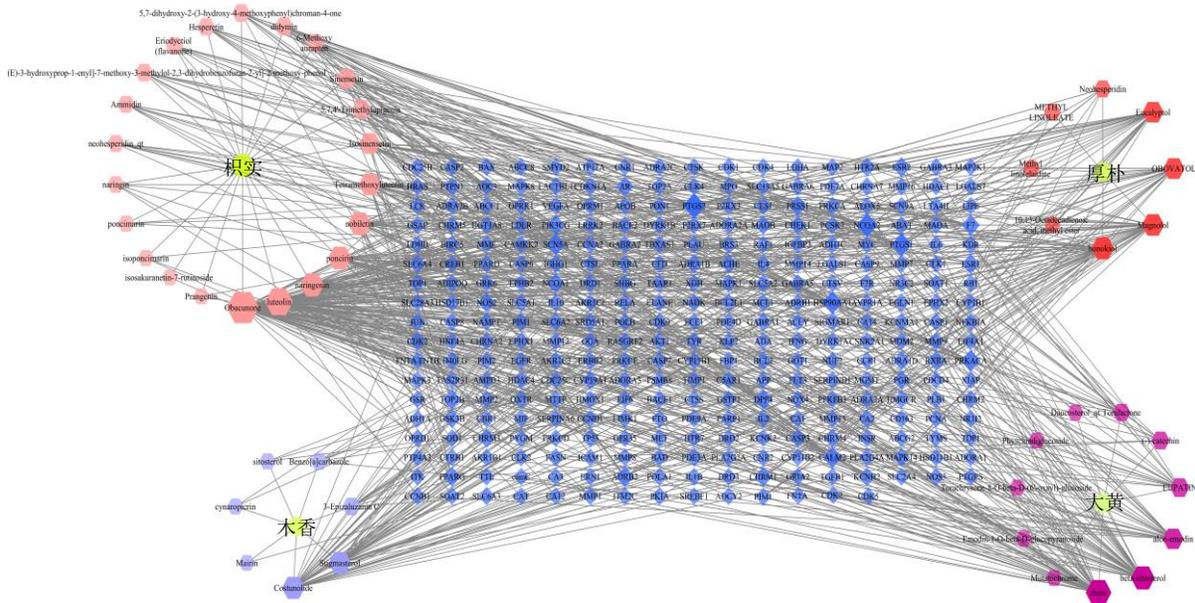


图 1 厚朴排气合剂 - 活性成分 - 靶点网络图

Fig. 1 Network of Houpo Paiqi Mixture - active ingredient - target

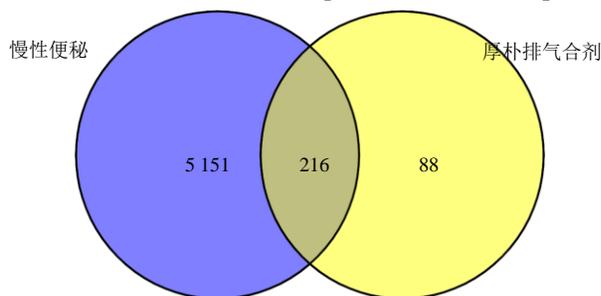


图 2 厚朴排气合剂治疗慢性便秘的共同靶点

Fig. 2 Common targets of Houpo Paiqi Mixture in treating chronic constipation

### 2.4 PPI 网络

厚朴排气合剂治疗慢性便秘的 PPI 网络 (图 3A) 导入 Cytoscape 3.7.1 进行可视化 (图 3B)。共有 217 个节点, 3 445 条边。利用 CytoNCA 插件计算 BC、CC、DC, 依据 degree 值得出前 10 位关键靶点, 包括蛋白激酶 B1 (Akt1)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、白细胞介素-6 (IL-6)、半胱氨酸蛋白水解酶 3 (CASP3)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、转录因子 AP-1 (JUN)、白细胞介素-1B (IL-1B)、MYC、表皮生长因子受体 (EGFR)、丝裂原激活的蛋白激酶 3 (MAPK3), 见表 2。

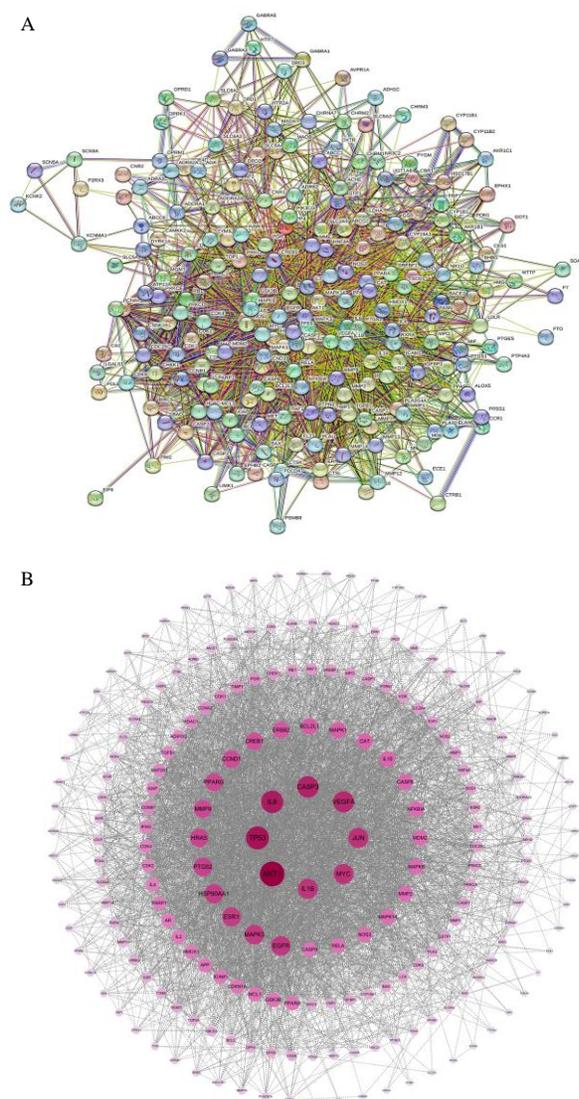


图 3 PPI 网络 (A) 及靶点可视化图 (B)

Fig. 3 PPI network (A) and target visualization (B)

表 2 厚朴排气合剂治疗慢性便秘关键靶点及拓扑参数

Table 2 Key targets and topological parameters of Houpo Paiqi Mixture in treating chronic constipation

靶点名称	度中心性	介度中心性	紧密度中心性
Akt1	136	4 472.589	0.727 272
TP53	123	1 995.114	0.677 116
IL-6	118	2 760.950	0.677 116
CASP3	112	1 383.041	0.658 536
VEGFA	108	1 385.229	0.650 602
JUN	102	993.486	0.637 168
MYC	101	984.319	0.639 053
IL-1B	100	1 148.091	0.637 168
EGFR	98	1 456.393	0.635 294
MAPK3	97	808.250	0.629 738

## 2.5 GO 功能及 KEGG 富集通路分析

通过 Metascape 数据库对 217 个潜在靶点进行 GO 分析 (图 4), 按照  $P < 0.05$  进行筛选, 结果显示生物过程 (BP) 有 5 880 条富集结果, 涉及对激素、氮化合物、异生刺激、无机物、多肽、脂质等反应; 分子功能 (MF) 分析共得到 1 083 条富集显著结果; 细胞组成 (CC) 有 540 条富集结果, 涉及树突、突触前、膜筏、膜微域、神经元细胞体等。

通过上述数据库进行分析, 获得 286 条通路, 前 20 条通路可视化见图 5。图中靶点通路主要涉及癌症相关通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、细胞衰老、巨细胞病毒感染、结直肠癌等。

## 2.6 分子对接

选择厚朴排气合剂中 degree 值排名前 3 位的活性成分黄柏酮、木犀草素、大黄酸与关键靶点 Akt1、TP53、IL-6、CASP3、VEGFA 进行分子对接, 对接参数见表 3。一般认为, 结合受体能为负值时认为体系更加稳定, 以结合能  $< -5$  kcal/mol ( $1 \text{ cal} = 4.4 \text{ J}$ ) 为筛选标准<sup>[9]</sup>, 结合能  $< -7$  kcal/mol 结合活性较好,  $< -8$  kcal/mol 则结合活性较强<sup>[10]</sup>。对接结果显示, 获得的对接结合能大部分  $< -7$  kcal/mol, 均有较好的结合活性, 其中大黄酸与 CASP3 ( $-8.3$  kcal/mol)、TP53 ( $-8.0$  kcal/mol) 对接最紧密, 选择结合能力排名前 6 位的组合进行可视化, 见图 6。

## 3 讨论

由于现代医学在治疗慢性便秘上存在一定程度的局限性, 越来越多的学者将治疗慢性便秘的目光聚焦于中医药的发展。多项研究也证实了中药 (包括中药汤剂及中成药) 在治疗慢性便秘中发挥了显著的疗效<sup>[11-13]</sup>。通过对厚朴排气合剂中大黄、厚朴 (姜制)、木香、枳实 (麸炒) 4 味药物进行研究, 可获得治疗慢性便秘的主要成分, 根据 degree 值排序的前 5 位分别为黄柏酮、木犀草素、大黄酸、 $\beta$ -谷甾醇、柚皮素。上述有效成分可对应多个靶点, 同一靶点也可对应多个有效成分, 符合中药复方制剂多有效成分及多作用靶点的治疗特点。黄柏酮为黄柏中的柠檬苦素类成分<sup>[14]</sup>, 可以兴奋肠道平滑肌, 促进肠道收缩, 改善结肠动力问题。研究表明, 慢性便秘患者菌群结构较正常人有所不同, 在门水平上, 其粪便中拟杆菌门 (Bacteroidetes) 相对丰度上升, 变形菌门 (Proteobacteria) 相对丰度下降<sup>[15]</sup>, Luo 等<sup>[16]</sup>发现黄柏酮治疗后可使小鼠拟杆菌门相对丰度下降, 变形菌门相对丰度上升, 逆转了肠道菌

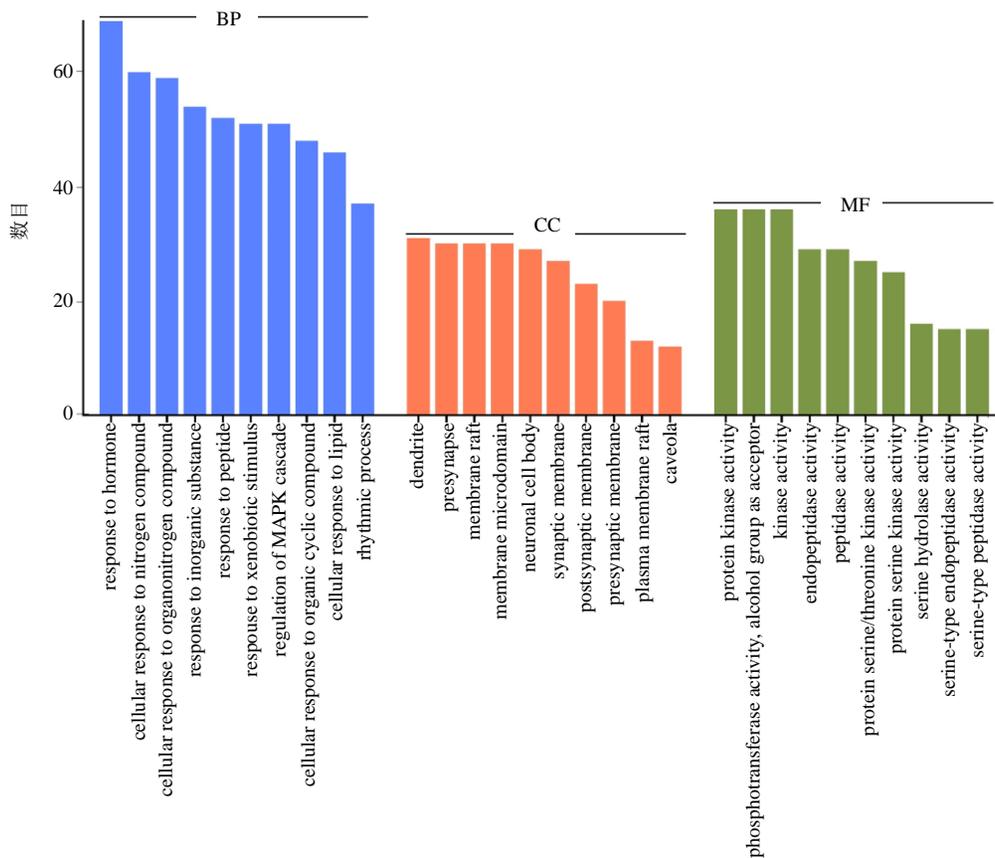


图 4 GO 功能富集分析

Fig. 4 GO functional enrichment analysis

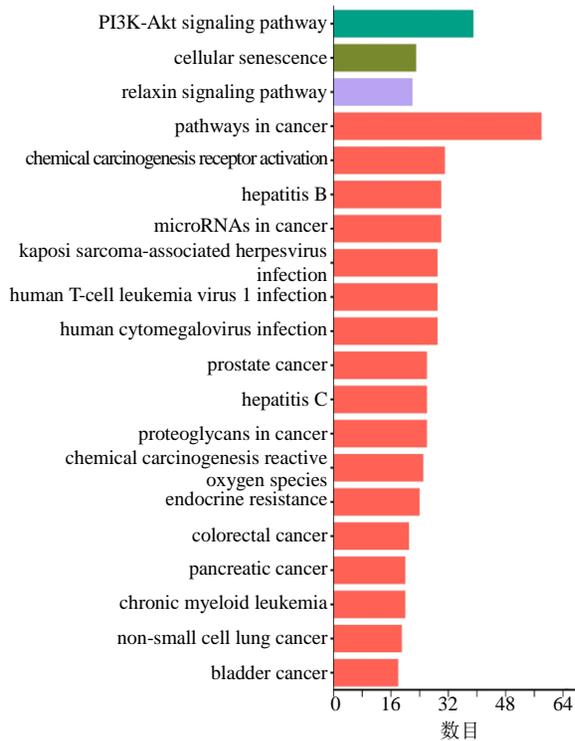


图 5 KEGG 富集通路分析

Fig. 5 KEGG functional enrichment analysis

表 3 关键靶点与有效活性成分对接参数及结合能分数

Table 3 Docking parameters and binding energy fraction of key targets and active ingredients

靶点	结合能/(kJ mol <sup>-1</sup> )		
	黄柏酮	木犀草素	大黄酸
Akt1	-6.0	-6.3	-7.2
TP53	-6.6	-7.1	-8.0
IL-6	-7.3	-7.5	-7.4
CASP3	-7.5	-7.9	-8.3
VEGFA	-6.9	-7.2	-7.2

群的失衡。木犀草素为黄酮类化合物，其对慢性便秘的治疗机制主要体现于平滑肌运动的调控，木犀草素可通过对 Ca<sup>2+</sup>通道的调控起到促进平滑肌运动的作用<sup>[17]</sup>；同时，木犀草素可使肌细胞的中 Akt 去磷酸化而减少活化，阻止 PI3K/Akt 信号通路的激活，从而减少平滑肌细胞的增殖，避免平滑肌病理状况的发生发展<sup>[18]</sup>。此外一氧化氮 (NO) 作为内源性防御分子，高 NO 可抑制消化道平滑肌的收缩功能，导致患者出现排便困难的症状<sup>[19]</sup>，而木犀草素恰恰在发挥抗炎作用时可降低 NO 含量，抑制细胞

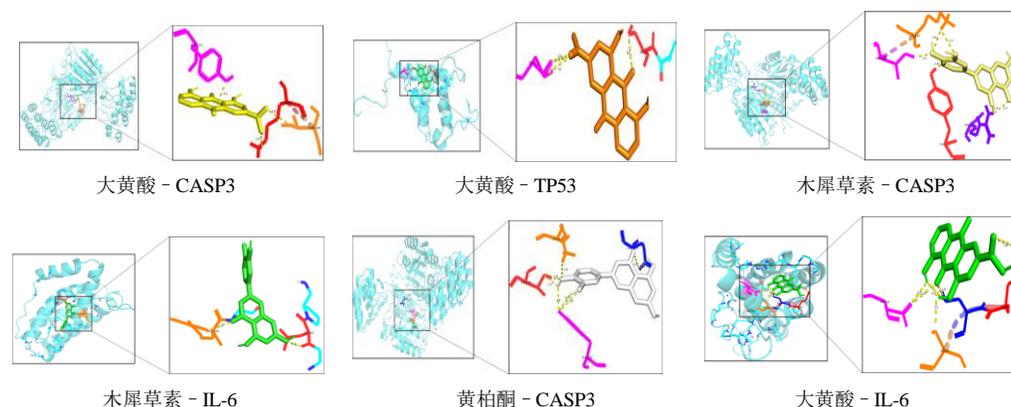


图 6 有效活性成分与关键靶点对接模式图

Fig. 6 Model diagram of docking between active ingredients and key targets

因子表达,改善大便性状<sup>[20]</sup>,起到缓解便秘的作用。大黄酸作为大黄中游离蒽醌类成分,可有效减少肠道致病菌的产生,并能显著增加乳酸杆菌数量,调节肠道菌群的相对丰度和比例,保持肠道微生态的平衡<sup>[21-22]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇具有抗抑郁、抗炎、抗氧化、抗菌等药理作用,可通过抑制细胞炎症因子(IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$ 等)的活性,降低TLR2、p-I $\kappa$ B- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ K- $\alpha$ 蛋白表达水平,改善胃肠道黏膜损伤,从而减轻便秘的症状<sup>[23-24]</sup>。柚皮素与木犀草素相同,均属于具有抗炎、抗氧化和抗癌作用的黄酮类化合物,同样也具有抑制肠道内炎症因子及蛋白过量表达的作用,减轻肠黏膜损伤,起到治疗便秘的作用。

根据PPI网络分析,发现Akt1、TP53、IL-6、CASP3、IL-1B、MAPK3等为厚朴排气合剂治疗慢性便秘的关键核心靶点。Akt1属于Akt家族中的1种亚型,参与细胞的增殖、生长、凋亡整个过程,在多个肿瘤通路中起到关键作用,然而肿瘤通路对Cajal间质细胞表达有一定抑制,从而导致胃肠收缩动力减弱<sup>[25-27]</sup>。研究表明,Akt被PI3K/Akt通路激活后,肠道内Akt磷酸水平显著上调,提示PI3K/Akt通路的激活促进平滑肌的增殖,参与了便秘的发生过程<sup>[28]</sup>。TP53是一种抑癌基因,负责调控细胞生长、增殖及损伤修复,当细胞DNA受损严重时,TP53蛋白则阻止细胞修复,诱导细胞凋亡,同时TP53蛋白通过与PPP1R13B/ASPP1或TP53BP2/ASPP2<sup>[29]</sup>的相互作用可增强其凋亡活性。CASP在细胞凋亡信号传导的级联反应中协同作用,参与细胞的生长、分化、增殖和运动,于细胞凋亡最密切相关,CASP3是细胞凋亡的效应者,参与细胞凋亡

的执行。IL-1 $\beta$ 和IL-6作为多效性促炎细胞因子,可调节细胞生长,以及细胞活化、增殖、存活和分化。IL-1 $\beta$ 较IL-6有更广泛的促炎性,可参与IL-6的调节过程,范文涛等<sup>[30]</sup>发现通过抑制IL-6的释放,IL-6/JAK/STAT3信号通路呈现下调趋势,抑制胃肠道炎症反应,实验组大鼠的肠道局部微环境可以得到改善。研究显示,便秘大鼠结肠内MAPK表达水平明显低于对照组<sup>[31]</sup>,万叶敏等<sup>[32]</sup>进一步发现大鼠结肠组织内水通道蛋白AQP3、AQP4的表达量受MAPK通路的下调,肠道对水分的重吸收减弱,大便性状发生变化,从而便秘得到缓解。

GO富集分析结果显示,厚朴排气合剂可能通过激素反应、氮化合物反应、异生刺激反应等增加大便次数,使粪质变软,从而改善便秘的不适。KEGG富集分析结果显示,厚朴排气合剂治疗慢性便秘的主要通路有PI3K/Akt信号通路、癌症相关通路、细胞衰老等。有研究已证实衰老的大鼠具有明显的便秘行为,便秘的大鼠也出现明显的衰老状态,这一变化与癌症通路直接相关<sup>[33]</sup>。随着我国老龄化社会的发展,老年人慢性便秘疾病的问题越来越严峻,通过细胞衰老这一思路或可为防治慢性便秘提供一条新的探索道路。分子对接结果显示,厚朴排气合剂主要活性成分(黄柏酮、木犀草素、大黄酸)与核心靶点(Akt1、TP53、IL-6、CASP3、VEGFA)具有良好的对接活性,证实了以上网络药理学预测结论的可靠性,其中大黄酸与CASP3、TP53、IL-6结合较紧密,木犀草素与CASP3、IL-6结合较紧密,黄柏酮与CASP3结合较紧密,进一步表明这些成分及靶点与厚朴排气合剂治疗慢性便秘密切相关,为后期进行分子细胞学实验提供重要

的研究方向。

综上所述,通过网络药理学与对子对接结合的方式,验证了厚朴排气合剂治疗慢性便秘多途径、多靶点、多通路的机制,总结出厚朴排气合剂可能通过作用于 Akt1、TP53、IL-6、CASP3、IL-1B、MAPK3 等多个靶点,调节 PI3K/Akt 信号通路、细胞衰老通路、癌症相关通路、巨细胞病毒感染通路等多条通路,通过抑制炎症反应、抗衰老、调节平滑肌运动等方式治疗慢性便秘疾病。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(9): 577-598.
- [2] CAI Q, Buono J L, Spalding W M, et al. Healthcare costs among patients with chronic constipation: A retrospective claims analysis in a commercially insured population [J]. *J Med Econ*, 2014, 17(2): 148-158.
- [3] Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 7: CD007570.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1257-1258.
- [5] 李旖旎, 张宇男, 赵璐, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨芍药汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-12. [2023-09-13]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20230822>.
- [6] 李红燕, 陈海, 谢倩, 等. 基于网络药理学和分子对接探究黄连、厚朴配伍调控溃疡性结肠炎作用机制 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8): 2749-2761.
- [7] 郑加梅, 尚明越, 王嘉乐, 等. 木香的化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4198-4213.
- [8] 王煜姣, 贾庆玲, 郭丽坤, 等. 枳实治疗功能性消化不良作用机制的网络药理学分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(5): 666-673.
- [9] Li B, Rui J, Ding X, et al. Exploring the multicomponent synergy mechanism of Banxia Xiexin Decoction on irritable bowel syndrome by a systems pharmacology strategy [J]. *J Ethnopharmacology*, 2019, 233: 158-168.
- [10] 张单华, 陈凯丽, 邓伟, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨补肾活血方治疗尿酸性肾病的作用机制 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(8): 3137-3148.
- [11] Gong H, Qin F, He H. Herbal formula modified Buzhong Yiqi Tang for functional constipation in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 9602525.
- [12] Bensoussan A, Kellow J E, Bourchier S J, et al. Efficacy of a Chinese herbal medicine in providing adequate relief of constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(11): 1946-1954.
- [13] 张群琳, 何雅静, 李甜, 等. 柠檬苦素类化合物抗病原体作用及机制研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(6): 1078-1085.
- [14] 李翔子, 李市荣, 杨田野, 等. 首荟通便胶囊对慢性传输性便秘小鼠肠道屏障的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1458-1462.
- [15] Guo M, Yao J, Yang F, et al. The composition of intestinal microbiota and its association with functional constipation of the elderly patients [J]. *Future microbiol*, 2020, 15(3): 163-175.
- [16] Luo X, Yue B, Yu Z, et al. Obacunone protects against ulcerative colitis in mice by modulating gut microbiota, attenuating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling cascades, and improving disrupted epithelial barriers [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 497.
- [17] Yang M, Zhou Y, Wan L L, et al. Luteolin suppresses colonic smooth muscle motility via inhibiting L-type calcium channel currents in mice [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2020, 39(1): 49-58.
- [18] 李若然, 杜长军, 武焱旻. 木犀草素对气道平滑肌细胞 PI3K/AKT 通路的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(35): 3896-3898.
- [19] 张喻然, 王波. 济川煎加味联合腹针对慢传输型便秘(脾肾阳虚型)疗效及对血清 SP 和 NO 水平的干预影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 238-242.
- [20] Rakariyatham K, Wu X, Tang Z, et al. Synergism between luteolin and sulforaphane in anti-inflammation [J]. *Food Funct*, 2018, 9(10): 5115-5123.
- [21] Dong L, Du H, Zhang M, et al. Anti-inflammatory effect of Rhein on ulcerative colitis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and regulating gut microbiota [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(5): 2081-2094.
- [22] Wu J, Wei Z, Cheng P, et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10665-10679.
- [23] 陈元莹, 曾奥, 罗振辉, 等.  $\beta$ -谷甾醇药理作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [24] 陈铁民, 刘永辉, 温建新, 等.  $\beta$ -谷甾醇对幽门螺杆菌感染性胃炎小鼠炎症影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23): 2811-2815.

- [25] Zhou J, Peng Y, Gao Y C, *et al.* Targeting DNAJC19 overcomes tumor growth and lung metastasis in NSCLC by regulating PI3K/AKT signaling [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 338.
- [26] Chen Y, Huang L, Dong Y, *et al.* Effect of AKT1 (p. E17K) hotspot mutation on malignant tumorigenesis and prognosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 573599.
- [27] 梁红宝, 李蕊, 姚景春, 等. 基于网络药理学和分子对接方法研究首荟通便胶囊治疗便秘的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(3): 511-519.
- [28] Choi Y J, Kim J E, Lee S J, *et al.* Loperamide-induced constipation activates inflammatory signaling pathways in the mid colon of SD rats via complement C3 and its receptors [J]. *Curr Mol Med*, 2022, 22(5): 458-469.
- [29] Bergamaschi D, Samuels Y, O'Neil N J, *et al.* iASPP oncoprotein is a key inhibitor of p53 conserved from worm to human [J]. *Nat Genet*, 2003, 33(2): 162-167.
- [30] 范文涛, 王攀红, 王倩. 马齿苋多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠组织 IL-6/STAT3 及 NF- $\kappa$ B 的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(3): 263-267.
- [31] 范一宏, 张高松, 李延玲, 等. 外源性胶质细胞源性神经营养因子对慢传输型便秘大鼠胃、结肠 Akt、MAPK 表达的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2011(4): 328-332.
- [32] 万叶敏, 曾莉, 钱海华. 通便汤对 STC 大鼠模型结肠组织中 PKA/MPKA 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(5): 135-142.
- [33] Liu X, Zhao D, Zhao S, *et al.* Deciphering the correlations between aging and constipation by metabolomics and network pharmacology [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 3798-3818.

[责任编辑 高源]