

基于网络药理学和分子对接探讨荜铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的作用机制

高丽格^{1,2}, 李学一^{3#}, 郭童杰², 陈飞宇¹, 姜长钰¹, 李家娣^{1*}

1. 齐齐哈尔医学院附属第一医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161041

2. 河北工程大学附属医院, 河北 邯郸 056000

3. 齐齐哈尔医学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000

摘要: **目的** 采用网络药理学和分子对接探究荜铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的作用靶点及分子机制。**方法** 通过TCMSP、SymMap、SwissTargetPrediction、PharmMapper、UniProt、GeneCards数据库收集荜铃胃痛颗粒、功能性消化不良的有效成分、靶点和疾病相关基因。采用Cytoscape 3.9.1软件构建“中药-成分-交集靶点”网络图,并对其网络中的核心化合物和靶点进行了筛选。利用DAVID数据库对交集靶点进行了基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组的百科全书(KEGG)通路分析,并通过分子对接验证了关键靶点。**结果** 共获得荜铃胃痛颗粒的有效化学成分131种,通过287个靶点对功能性消化不良疾病产生治疗作用,其中非受体酪氨酸激酶(SRC)、 β -连环蛋白(CTNNB1)、热休克蛋白90 α 型1(HSP90AA1)、蛋白激酶B1(Akt1)、信号转导与转录激活子3(STAT3)为核心靶点。分子对接结果表明,这5个核心靶点与荜铃胃痛颗粒中的槲皮素、黄柏酮、黄藤素、 β -谷甾醇等结合情况良好。**结论** 荜铃胃痛颗粒可能通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的激活,加强胃肠道蠕动,浸润胃黏膜等,从而达到治疗功能性消化不良的作用,为后续研究提供参考依据。

关键词: 荜铃胃痛颗粒; 功能性消化不良; 网络药理学; 分子对接; 槲皮素; 黄柏酮; 黄藤素; β -谷甾醇

中图分类号: R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3039-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.006

Mechanism of Biling Weitong Granules in treatment of functional dyspepsia based on network pharmacology and molecular docking

GAO Lige^{1,2}, LI Xueyi³, GUO Tongjie², CHEN Feiyu¹, JIANG Changyu¹, LI Jiadi¹

1. The First Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 161041, China

2. Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan 056000, China

3. Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000, China

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of Biling Weitong Granules treating functional dyspepsia based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** Effective components, targets and disease-related genes of Biling Weitong Granules and functional dyspepsia were collected through TCMSP, SymMap, SwissTargetPrediction, PharmMapper, UniProt and GeneCards databases. The “traditional Chinese medicine - component - intersection target” network diagram was constructed by Cytoscape 3.9.1 software, and the core compounds and targets in the network were screened. DAVID database was used for GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis of intersection targets, and the key targets were verified by molecular docking. **Results** A total of 131 effective chemical components of Biling Weitong Granules were obtained, and 287 targets were used to treat functional dyspepsia. The core targets were SRC, CTNNB1, HSP90AA1, Akt1, STAT3. The molecular docking results showed that the five core targets were well combined with quercetin, obacunone, palmatine, and β -sitosterol in Biling Weitong Granules. **Conclusion** Biling Weitong Granules can inhibit the activation of the PI3K/Akt and MAPK signaling pathway, enhance gastrointestinal peristalsis, and infiltrate

收稿日期: 2024-09-28

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(20220303030646)

作者简介: 高丽格, 女, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学与药理学。E-mail: 2104383447@qq.com

#共同第一作者: 李学一, 男, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 724931130@qq.com

*通信作者: 李家娣, 女, 主任药师, 副教授, 硕士, 研究方向为临床药学与中药学。E-mail: lijiaqiqbb@126.com

gastric mucosa to achieve the therapeutic effect of functional dyspepsia, providing reference for subsequent studies.

Keywords: Biling Weitong Granules; functional dyspepsia; network pharmacology; molecular docking; quercetin; obacunone; palmatine; β -sitosterol

荜铃胃痛颗粒为中药复方制剂,以古方“金铃子散”和“左金丸”为基础制备而成。金铃子散出自《素问病机气宜保命集》,由金铃子(川楝子)、玄胡(延胡索)1:1组成,具有疏肝泄热、活血止痛功效。左金丸出自《丹溪心法·火方》,由黄连与吴茱萸6:1组合而成,具有温中、散寒、行气功效。中医大家董建华院士在此基础上并基于“通降论”“气血论”和“虚实论”三大理论^[1],重新组方为荜澄茄、川楝子、延胡索、黄连、吴茱萸、佛手、香附、香橼、大黄、海螵蛸、瓦楞子11味中药,君臣佐使共同发挥作用,具有行气活血、和胃止痛的功效,在功能性消化不良的治疗上具有指导意义^[2]。荜铃胃痛颗粒对缓解功能性消化不良患者上腹部疼痛、上腹部烧灼和胃脘痛有良好的治疗效果^[3-4],可有效改善上腹痛、泛酸、嗳气等临床症状^[5-6]。荜铃胃痛颗粒联合四联疗法抗菌消炎,促进胃肠蠕动,减少不良反应,提高治疗效果^[7]。

在《功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2023)》及《中成药治疗功能性消化不良临床应用指南(2021)》中均指出荜铃胃痛颗粒适用于功能性消化不良的治疗^[2,8]。研究表明,荜铃胃痛颗粒具有疏肝和胃、理气活血、制酸止痛的功效,对胃痛、胃灼热等相关症状具有一定的治疗效果^[9]。目前,荜铃胃痛颗粒被广泛应用在临床治疗中,主要用于气滞血瘀所致胃脘痛、慢性胃炎见上述证候者^[10]。但由于中药多成分、多靶点协同作用的特点,导致荜铃胃痛颗粒发挥治疗作用的机制尚不清楚。

网络药理学整体性和系统性的研究方法与中药整体性、辨证论治的作用特性相一致且得到了广泛应用,对药物活性成分、毒性、有效性、代谢特性进行揭示,探讨其治疗疾病的相关机制^[11-12]。本研究通过网络药理学方法探索荜铃胃痛颗粒中的主要生物活性成分,预测其治疗功能性消化不良的分子靶点及相关机制,以期为进一步深入开展基础研究提供数据支撑。

1 材料与方法

1.1 荜铃胃痛颗粒活性成分和靶点的筛选

以“荜澄茄、川楝子、大黄、佛手、黄连、香附、香橼、吴茱萸、延胡索、海螵蛸、瓦楞子”为检索词,检索中药系统药理学数据库^[13](TCMSP,

<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)与传统中药成分数据库^[14](SymMap V2, <http://www.symmap.org/>),获取荜铃胃痛颗粒成分。根据口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18作为成分标准进行筛选。其次,将整理后的成分输入SwissTargetPrediction数据库中(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)^[15],获得药物成分靶点,由于海螵蛸和瓦楞子的中药成分在SwissTargetPrediction数据库中沒有相互的作用靶点,因此在PharmMapper数据库^[16](<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)中进行靶点预测。使用UniProt数据库^[17](<https://www.uniprot.net/>)进行靶点标准化,将物种和状态分别设置为“Human”和“Reviewed”。采用Cytoscape 3.9.1软件构建“中药-成分-靶点”网络图,并对网络中的核心化合物进行筛选。

1.2 荜铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良潜在靶点的筛选

在GeneCards数据库^[18](<https://www.genecards.org/>)中将物种设置为“homo sapiens”,以“functional dyspepsia”作为关键词进行检索,以相关分数(relevance score) > 3.646 (relevance score 均数)进行筛选,获取功能性消化不良疾病的相关靶点,然后将获取的靶点去重合并作为疾病靶点。这项研究还绘制了Venn图(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index>)用于可视化疾病靶点与药物靶点的交集靶点。并采用Cytoscape 3.9.1软件构建了“中药-成分-交集靶点”网络。

1.3 基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组的百科全书(KEGG)通路分析

利用DAVID数据库^[19]对交集靶点进行了GO富集分析和KEGG通路分析。GO富集分析进一步探索荜铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的分子功能(MF)、生物过程(BP)和细胞组成(CC)。KEGG通路分析有助于在分子或更高水平上的基因功能。将结果中 $P < 0.01$ 的通路导入微生信作图平台绘制柱状图和气泡图。

1.4 蛋白相互作用(PPI)网络构建及核心靶点的筛选

将交集靶点导入STRING数据库^[20](<https://string-db.org/>)获得蛋白相互作用关系,利用

Cytoscape 3.9.1 软件构建交集靶点的 PPI 网络。为了筛选 PPI 网络中的核心节点,使用了 Cytoscape 3.9.1 软件中的分子复合物检测(MCODE)插件,主要作用是用来识别大网络中的高度交互节点,从而筛选出复杂网络中的核心节点。将 MCODE 核心靶点与“中药-疾病-成分-交集靶点”网络中的核心靶点取交集,得到茛铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的核心靶点。

1.5 分子对接验证

从 PubChem 数据库^[21](<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载核心化合物的 3D 结构,导入 Auto DockTools 1.5.6 软件优化并保存为 pdbqt 格式,将

其作为对接配体。将茛铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的核心靶点输入 Uniprot 数据库中下载对应 3D 构象,并将其保存为 pdb 格式。然后将 pdb 结构导入 AutoDockTools 1.5.6 软件中优化并保存为 pdbqt 格式,将其作为对接受体。采用 Auto Dock Vina 1.1.2 软件对对接配体与对接受体进行分子对接,最后将对接结果导入 PyMOL 软件中进行可视化。

2 结果

2.1 茛铃胃痛颗粒活性成分及相关靶点

本研究通过 TCMSP 及 SymMAP V2 数据库^[14],筛选了茛铃胃痛颗粒的 131 种活性成分和 1 143 个靶点,见表 1。

表 1 茛铃胃痛颗粒活性成分
Table 1 Active ingredient of Biling Weitong Granules

化合物名称	相对分子质量	OB/%	DL	来源
莨菪碱	356.40	57.13	0.64	莨菪茄
莨菪碱脂素	446.54	34.18	0.65	
左旋莨菪碱脂素	430.49	38.95	0.75	
二氢莨菪碱脂素-4-乙酸酯	400.46	51.13	0.55	
莨菪碱	400.46	48.16	0.65	
litsoeine	327.41	55.41	0.51	
piperenol B	384.41	47.36	0.45	
二氢脱水浦杜赫素	400.46	48.29	0.65	
花生四烯酸	304.52	45.57	0.20	
莨菪碱内脂	354.38	56.50	0.64	
β -谷甾醇	414.79	36.91	0.75	川楝子
mandenol	308.56	42.00	0.19	
亚麻酸乙酯	306.54	46.10	0.20	
豆甾醇	440.83	43.41	0.76	
苦楝酮	456.73	40.73	0.81	
nimboldin D	738.95	30.38	0.53	
nimbolin A	642.85	32.11	0.34	
(E)-3-[(2S,3R)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-3-methylol-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]acrolein	356.40	54.74	0.40	
40957-99-1	388.45	57.20	0.62	
槲皮素	302.25	46.43	0.28	大黄
泽兰黄醇	360.34	50.80	0.41	
β 胡萝卜素氧化物	552.96	48.64	0.61	
大黄素甲醚-8-O- β -龙胆二糖苷	608.60	41.65	0.63	
原花青素 B5-3,3'-二-O-没食子酸酯	730.67	31.99	0.32	
大黄酸	284.23	47.07	0.28	
番泻苷 E	524.50	50.69	0.61	
决明酮-8-O- β -D-葡萄糖苷	480.46	43.02	0.74	
决明子苷	272.27	46.46	0.24	
大黄素-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷	432.41	44.81	0.80	
番泻苷 D	524.50	61.06	0.61	佛手
胡萝卜苷	386.73	35.89	0.70	
palmidin A	510.52	32.45	0.65	
没食子酸-3-O-(6'-O-没食子酰)葡萄糖苷	484.40	30.25	0.67	
香叶木素	300.28	31.14	0.27	
5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	330.31	45.05	0.33	

表 1 (续)

化合物名称	相对分子质量	OB/%	DL	来源
supraene	410.80	33.55	0.42	佛手
5,2',5'-trihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	376.34	37.49	0.43	
谷甾醇 α 1	426.80	43.28	0.78	
黄柏酮	454.56	43.29	0.77	黄连
(R)-氢化小檗碱	339.42	55.37	0.77	
小檗浸碱	351.38	36.68	0.82	
黄麻苷 A	404.55	104.95	0.78	
magnograndiolide	266.37	63.71	0.19	
palmidin A	510.52	35.36	0.65	
黄藤素	352.44	64.60	0.65	
阿魏酰酪胺	313.38	86.71	0.26	
khell	260.26	33.19	0.19	香附
蔗糖乙酸	276.41	45.08	0.20	
异黄檀素	268.28	35.45	0.20	
山柰酚	286.25	41.88	0.24	
1,4-epoxy-16-hydroxyheneicos-1,3,12,14,18-pentaene	316.53	45.10	0.24	
木犀草素	286.25	36.16	0.25	
resivit	306.29	30.84	0.27	
金圣草黄素	300.28	35.85	0.27	
玫瑰菌素	316.48	79.84	0.37	
8-异戊烯基山柰酚	354.38	38.04	0.39	
四氢帕马汀	355.47	73.94	0.64	
豆甾醇葡萄糖苷	412.77	43.83	0.76	
豆甾醇	412.77	43.83	0.76	
隐黄素	568.96	69.87	0.58	香橼
黄体呋喃素	600.96	64.29	0.54	
mutatoxanthin	584.96	66.27	0.55	
橙皮素	302.30	70.31	0.27	
β -胡萝卜素	536.96	37.18	0.58	
异鼠李素	316.28	49.60	0.31	吴茱萸
β -谷固醇	414.79	36.91	0.75	
吴茱萸苦素	472.53	66.05	0.58	
rutalinidine	275.33	40.89	0.22	
1-methyl-2-[(Z)-pentadec-10-enyl]-4-quinolone	367.63	48.45	0.46	
1-methyl-2-[(Z)-undec-6-enyl]-4-quinolone	311.51	48.48	0.27	
吴茱萸次碱	289.36	42.27	0.60	
1-methyl-2-pentadecyl-4-quinolone	369.65	44.52	0.46	
吴茱萸碱	303.39	86.02	0.64	
1-(5,7,8-trimethoxy-2,2-dimethylchromen-6-yl)ethanone	292.36	30.39	0.18	
羟基吴茱萸碱	319.39	72.11	0.71	
1-methyl-2-undecyl-4-quinolone	313.53	47.59	0.27	
1-methyl-2-nonyl-4-quinolone	285.47	48.42	0.20	
吴茱萸新碱	339.57	48.66	0.36	
icosa-11,14,17-trienoic acid methyl ester	320.57	44.81	0.23	
24-methyl-31-norlanost-9(11)-enol	428.82	38.00	0.75	
5 α -O-(3'-methylamino-3'-phenylpropionyl)nicotaxine	716.90	30.86	0.49	
6-OH-luteolin	302.25	46.93	0.28	
穆茱萸酰胺	307.43	73.77	0.28	
fordimine	256.38	55.11	0.26	
goshuyuamide I	305.41	83.19	0.39	
goshuyuamide II	319.39	69.11	0.43	
棉花素	318.25	35.00	0.31	
gravacridoneshlerine	359.83	63.73	0.54	
N-(2-methylaminobenzoyl)tryptamine	293.40	56.96	0.26	

表 1 (续)					
化合物名称	相对分子质量	OB/%	DL	来源	
隐品碱	369.45	78.74	0.72	延胡索	
二氢白屈菜红碱	349.41	32.73	0.81		
二氢血根碱	333.36	59.31	0.86		
(S)-scoulerine	327.41	32.28	0.54		
cavidine	353.45	35.64	0.81		
(-)-alpha-N-methylcanadine	354.46	45.06	0.80		
capaurine	371.47	62.91	0.69		
clarkeanidine	327.41	86.65	0.54		
corydaline	369.50	65.84	0.68		
紫堇达明碱	340.45	52.50	0.59		
紫堇定	341.44	37.16	0.55		
紫堇洛星碱	365.41	38.12	0.60		
methyl-[2-(3,4,6,7-tetramethoxy-1-phenanthryl)ethyl]amine	355.47	61.15	0.44		
去氢紫堇碱	351.43	38.99	0.81		
去氢紫堇鳞茎碱	352.44	46.97	0.63		
脱氢紫堇碱	366.47	41.98	0.68		
去氢紫堇达明碱	338.41	43.90	0.59		
demethylcorydalmatine	327.41	38.99	0.54		
13-methyldehydrocorydalmine	352.44	35.94	0.63		
(1S,8'R)-6,7-dimethoxy-2-methylspiro[3,4-dihydroisoquinoline-1,7'-6,8-dihydrocyclopenta[g][1,3]benzodioxole]-8'-ol	369.45	43.95	0.72		
izoteolin	327.41	39.53	0.51		
isocorybulbine	368.51	40.18	0.66		
leonticine	327.46	45.79	0.26		
13-methylpalmatrubine	352.44	40.97	0.63		
N-甲基硫驳碱	341.44	41.62	0.56		
norglaucing	341.44	30.35	0.56		
24240-05-9	353.40	53.75	0.83		
刺罂粟碱	323.37	48.25	0.85		
tetrahydrocorysamine	337.40	34.17	0.86		
tetrahydroprotopapaverine	329.43	57.28	0.33		
ST057701	341.44	31.87	0.56		
2,3,9,10-tetramethoxy-13-methyl-5,6-dihydroisoquinolino[2,1-b]isoquinolin-8-one	381.46	76.77	0.73		
原阿片碱	353.40	59.26	0.83		
四氢非洲防己碱	341.44	35.77	0.59		
bicuculline	367.38	69.67	0.88		
C09367	325.39	47.54	0.69		
柠檬酸钙	—	—	—	海螵蛸	
glycoprotein	—	—	—		
lipoprotein	—	—	—		
香豆素	323.00	29.17	—	瓦楞子	
碳酸钙	—	—	—		
磷酸钙	—	—	—		

2.2 “药物 - 疾病”交集靶点及“中药 - 成分 - 交集靶点”网络

通过 GeneCards 数据库以“functional dyspepsia”作为关键词进行检索，获得与功能性消化不良相关的靶点基因。以 relevance score>3.646 进行筛选得到 998 个靶点。将其与药物预测的 1 143 个靶点取交集得到 287 个交集靶点，这些靶点可能是莨菪胃

痛颗粒治疗功能性消化不良的重要靶点，见图 1。构建了“中药 - 成分 - 交集靶点”网络，此网络图包含了 426 个节点，4 451 条边，细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A 成员 1 (CYP19A1)、周期素依赖性激酶 2 (CDK2)、乙酰胆碱酯酶 (ACHE)、ATP 结合盒转运体 B1 (ABCB1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、多巴胺受体 D2 (DRD2) 等为此网络中

的核心靶点, 这些靶点可能对治疗功能性消化不良有重要作用, 见图 2、表 2。

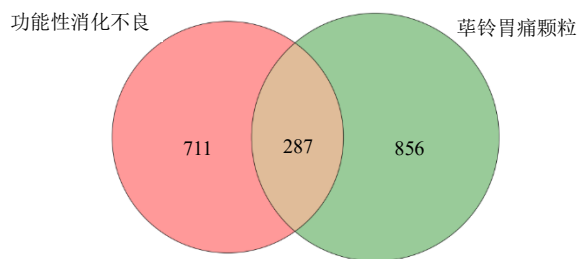


图 1 荜铃胃痛颗粒与功能性消化不良交集靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of intersection target of Biling Weitong Granules and functional dyspepsia

2.3 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析

GO 功能富集分析共筛选了 907 条 ($P < 0.01$) 条目, 其中 BP、CC、MF 分别有 658、85、164 条, 根据富集功能选取排名前 10 位的条目, 绘制柱状图, 见图 3。

KEGG 通路富集分析共筛选了 155 条 ($P < 0.01$) 信号通路, 其中涉及癌症信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、脂蛋白和动脉粥样硬化信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路为核心通路。根据靶点数量选取排名前 20 位的条目, 并绘制通路气泡图, 见图 4。

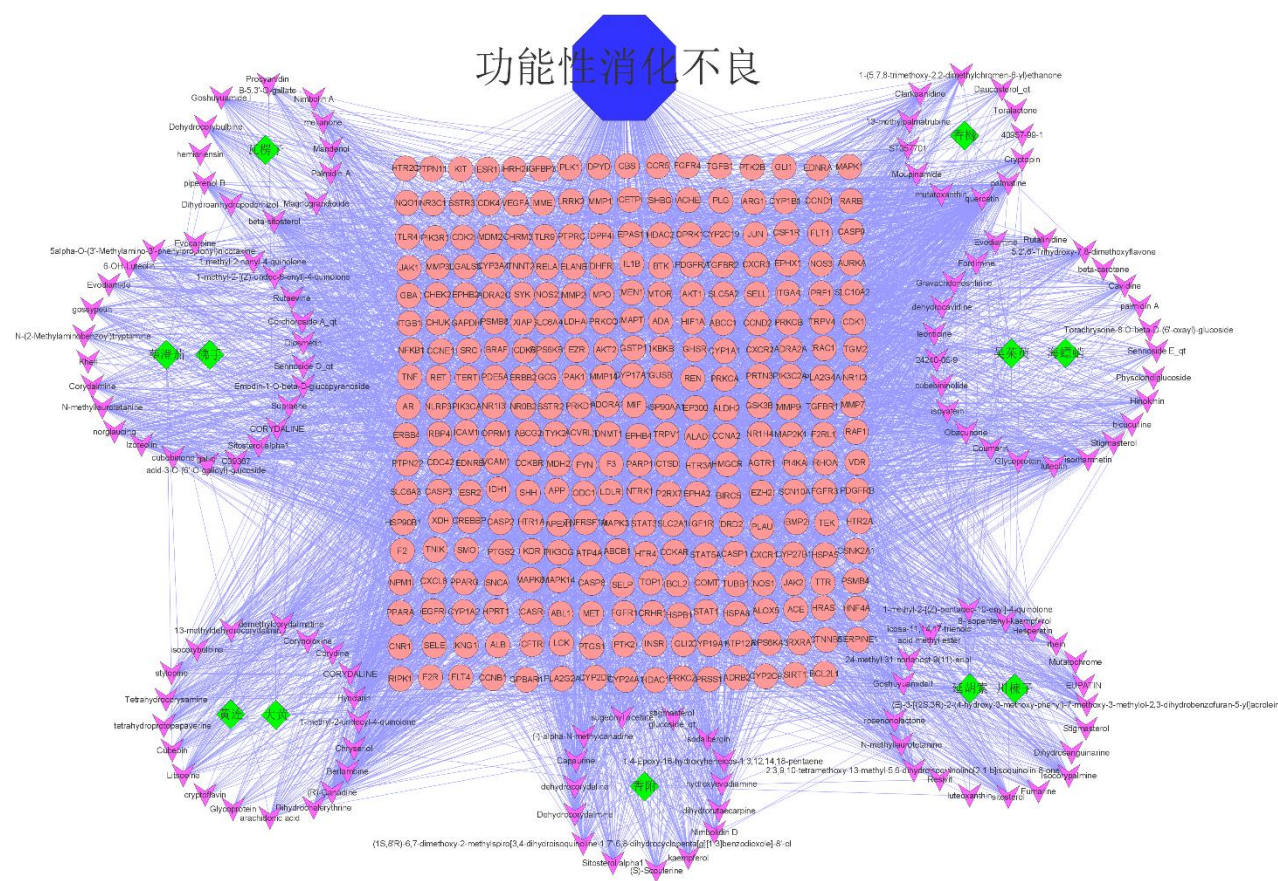


图 2 “中药 - 成分 - 交集靶点” 网络图

Fig. 2 “Traditional Chinese medicine - component - intersection target” network diagram

2.4 PPI 网络构建及核心靶点筛选

PPI 网络如图 5A 所示。将相互关系数据导入 Cytoscape 3.9.0 软件中进行优化, 见图 5B。此网络由 277 个节点和 2 661 条边组成, 再将网络进行拓扑分析, 结果如表 3 所示。Degree 值排名前 10 位的靶点蛋白有非受体酪氨酸激酶 (SRC)、 β -连环蛋

白 (CTNNB1)、热休克蛋白 90 α 型 1 (HSP90AA1)、Akt1、信号转导与转录激活子 3 (STAT3)、表皮生长因子受体 (EGFR)、MAPK3、JUN、哈维大鼠肉瘤病毒致癌基因 (HRAS)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1), 认为这些作用靶点在网络中起到关键性作用。

表 2 “中药 - 成分 - 交集靶点”网络拓扑分析

Table 2 Network topology analysis of “Traditional Chinese medicine - component - intersection target”					
成分	degree 值	接近中心性	靶点	degree 值	接近中心性
槲皮素	215	0.40	CYP19A1	75	0.49
黄柏酮	90	0.38	CDK2	72	0.49
黄藤素	90	0.39	ACHE	70	0.49
四氢帕马汀	88	0.39	ABCB1	55	0.47
异鼠李素	86	0.39	MMP9	53	0.47
β-谷甾醇	85	0.38	DRD2	52	0.47
(R)-氢化小檗碱	74	0.39	MET	51	0.47
N-甲基硫驳碱	56	0.40	ESR2	49	0.46
谷甾醇	51	0.37	CDK1	49	0.47
gravacridoneshilirine	48	0.40	PARP1	49	0.47

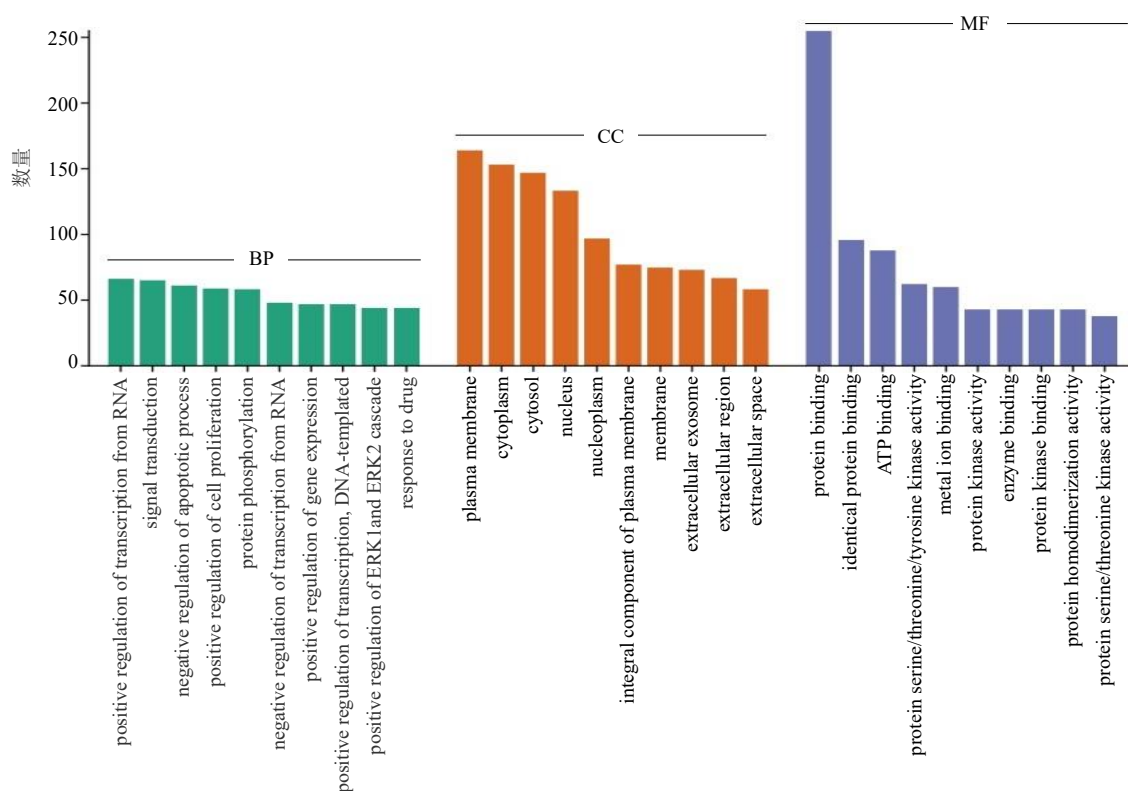


图 3 GO 功能分析

Fig. 3 GO function analysis

2.5 分子对接

对 degree 排名靠前的化合物分子及靶点使用 Auto Dock Vina 1.1.2 软件进行分子对接，结果如表 4 所示。对接结果表明 10 个核心化合物（槲皮素、谷甾醇、黄柏酮、黄藤素等）与 5 个核心靶点（SRC、CTNNB1、HSP90AA1、Akt1、STAT3）之间结合情况良好，结合能均小于-5 kJ/mol，其中黄柏酮与 SRC 结合能力最强，结合能为-9.8 kJ/mol，见图 6。

3 讨论

在全球范围内，功能性消化不良为慢性功能性胃肠疾病之一，其患病率已达到 15%~20%，并以每年 1%的速度显著增加^[22]，极大降低了人们的生活质量。近些年来，由于中医药疗法具有不良反应小且复发率低的特点，已成为治疗功能性消化不良的有效方案^[23-24]。荜铃胃痛颗粒具有行气活血、和胃止痛两大作用，在功能性消化不良的治疗上具有

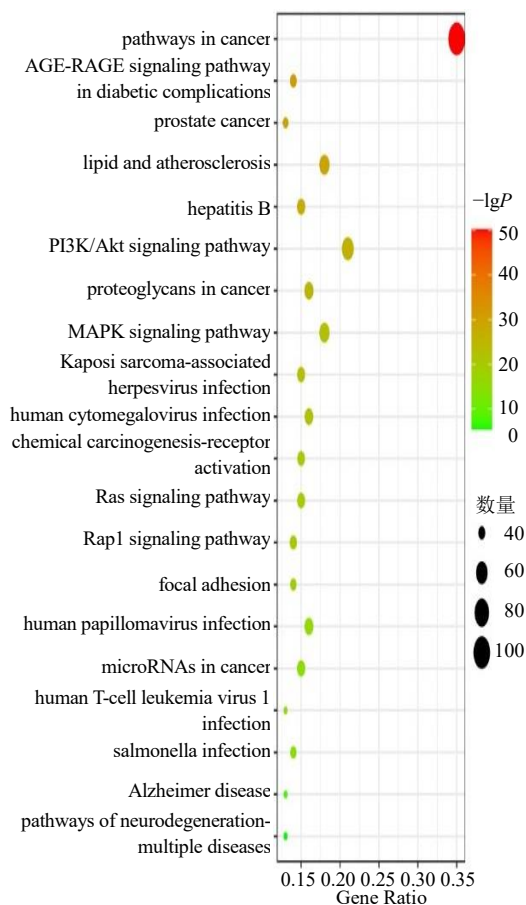


图 4 KEGG 通路富集分析

Fig. 4 KEGG pathway enrichment analysis

指导意义。本研究采用网络药理学的方法对荜铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的机制进行了研究，发现了荜铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的核心成分和靶点。

本研究总共筛选得到 287 个荜铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的潜在靶点，与荜铃胃痛颗粒中槲皮素、黄柏酮、黄藤素等成分密切相关。其中槲皮素属于黄酮类化合物，具有调节肠道菌群、稳定肠道环境以及调节胃肠道平滑肌的作用，同时也能起到抗炎、抗氧化、免疫调节和抗过敏的作用^[25]。黄柏酮具有清除心血管中垃圾和自由基、抗菌、抗寄生虫，修复呼吸道组织和皮肤受损组织，抑制炎性生物酶的渗出等作用^[26-27]。

对 287 个交集靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析，结果显示荜铃胃痛颗粒参与 BP 中的 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、信号转导、凋亡过程的负调控等；参与 CC 的质膜、细胞质、胞质溶胶、核质等；参与 MF 的蛋白质结合、ATP 结合、金属离子结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激

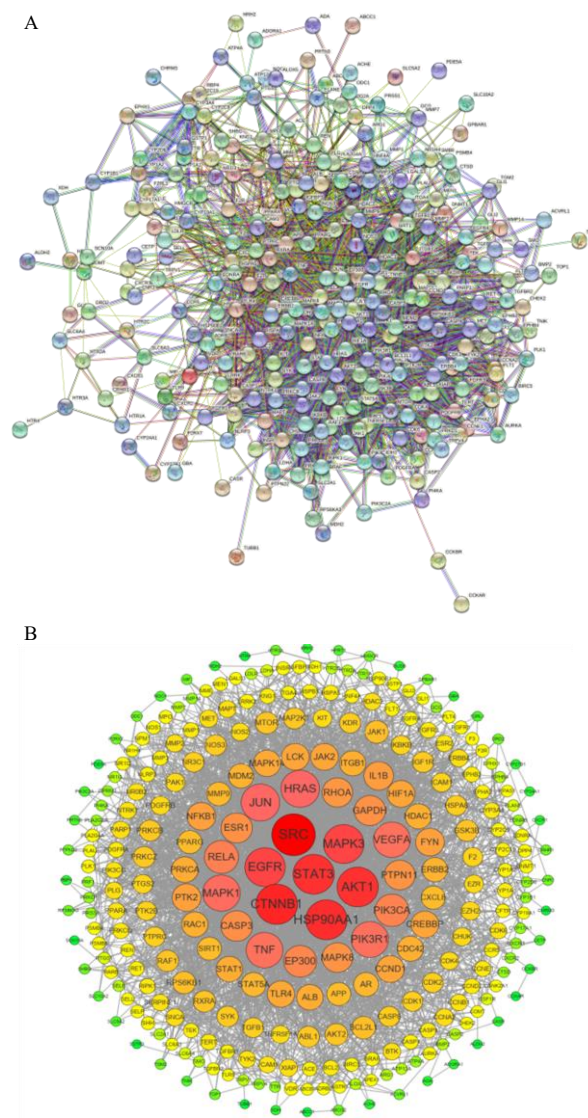


图 5 PPI 网络 (A) 和可视化图 (B)

Fig. 5 PPI Networks (A) and visualizations (B)

表 3 PPI 网络靶点 (前 10 位)

Table 3 PPI Network Targets (top 10)

靶点	Uniprot ID	degree 值	接近中心性
SRC	P12931	97	0.56
CTNNB1	P35222	87	0.55
HSP90AA1	P07900	85	0.53
AKT1	P31749	84	0.54
STAT3	P40763	84	0.55
EGFR	P00533	79	0.54
MAPK3	P27361	79	0.54
JUN	P05412	69	0.53
HRAS	P01112	69	0.51
MAPK1	P28482	67	0.50

表 4 核心化合物与关键靶点结合能

Table 4 Binding energy of core compound to key target

化合物	结合能/(kJ·mol ⁻¹)				
	SRC	CTNNB1	HSP90AA1	Akt1	STAT3
β-谷甾醇	-8.6	-6.3	-6.4	-6.4	-6.8
槲皮素	-8.2	-7.0	-6.4	-6.8	-7.9
黄柏酮	-9.8	-9.3	-7.3	-7.9	-7.9
谷甾醇	-8.7	-7.0	-6.6	-6.2	-6.5
异鼠李素	-7.6	-6.9	-6.4	-6.6	-7.8
黄藤素	-8.0	-6.7	-6.0	-6.3	-6.3
豆甾醇	-9.0	-7.0	-6.6	-6.7	-7.1
四氢帕马汀	-7.8	-6.5	-6.1	-6.1	-6.2
氢化小檗碱	-8.1	-8.2	-6.2	-6.9	-6.9

酶活性等; KEGG 通路分析结果显示, 主要有 101 个靶点参与癌症的途径、61 个靶点参与 PI3K/Akt 信号通路、52 个靶点参与脂质与动脉粥样硬化、52 个靶点参与 MAPK 信号通路。其中 PI3K/Akt 信号通路是一种细胞内信号转导通路, 广泛存在细胞中, 是参与细胞生长、增殖、分化调节等一系列细胞活动的信号通路, 促进代谢、增殖、细胞存活、生长和血管生成, 在抑制炎症、氧化应激等方面发挥着重要的作用^[28-29]。

通过 PPI 网络筛选了 5 个核心靶点, 分别为

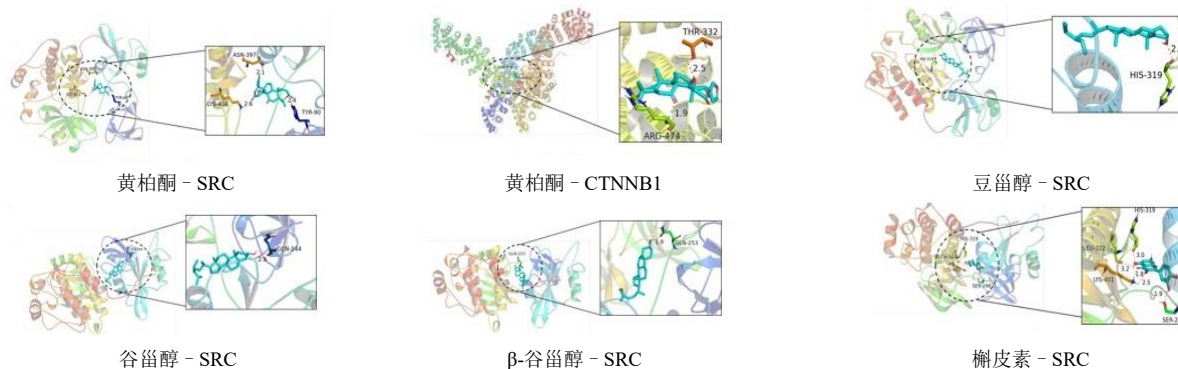


图 6 分子对接模式图

Fig. 6 Molecular docking model diagram

SRC、CTNNB1、Akt1、STAT3、HSP90AA1。将这个 5 个靶点分别与 9 种核心有效活性成分进行分子对接, 结果表明筛选所获得的活性成分均与其相关靶点蛋白有良好结合能力。此结果验证了预测的可靠性, 也为后续实验奠定了基础。

综上所述, 本研究采用网络药理学结合分子对接的方法, 探讨了荜铃胃痛颗粒治疗功能性消化不良的作用机制, 发现荜铃胃痛颗粒可能是通过抑制了 PI3K/Akt、MAPK 信号通路改善症状。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘敏. 荜铃胃痛颗粒的基础研究及临床应用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(7): 553-556.
- [2] 赵鲁卿, 时昭红, 张声声. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见 (2023) [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1372-1378.
- [3] Wen Y D, Lu F, Zhao Y P, *et al.* Epigastric pain syndrome: What can traditional Chinese medicine do? A randomized controlled trial of Biling Weitong Granules [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(28): 4170-4181.

- [4] 樊继法, 曾海松, 刘吉华. 荜铃胃痛颗粒抗实验性胃溃疡作用研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 259-265.
- [5] 于丽, 巩阳. 荜铃胃痛颗粒治疗肝胃不和型胃溃疡疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(9): 699-702.
- [6] 徐元亮, 徐华, 司岗贺. 荜铃胃痛颗粒联合曲美布汀、奥美拉唑治疗反流性食管炎的研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(20): 23-24.
- [7] 詹晓峰, 汪少锋. 荜铃胃痛颗粒联合四联疗法在 Hp 阳性消化性溃疡患者中的应用效果分析 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25(31): 4544-4546.
- [8] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗功能性消化不良临床应用指南 (2021 年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1): 5-12.
- [9] 张乐, 吴雪, 景城阳, 等. 荜铃胃痛颗粒治疗胃脘痛的系统评价与 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2249-2259.
- [10] 黄开月, 黄金科, 王风云, 等. 中医药治疗功能性消化不良临床试验中的中药安慰剂效应 Meta 分析 [J]. 中医杂志, 2024, 65(5): 479-488.
- [11] 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.
- [12] 宋辉, 黄晓俏, 孙向明, 等. 基于网络药理学、分子对

- 接和动物实验探讨菟丝子醇提取物抗乳腺癌作用机制[J]. 中草药, 2024, 55(14): 4747-4758.
- [13] 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.
- [14] Wu Y, Zhang F L, Yang K, *et al.* SymMap: An integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1110-D1117.
- [15] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [16] Liu X F, Ouyang S S, Yu B, *et al.* PharmMapper server: A web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(Web Server issue): W609- W614.
- [17] UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D523-D531.
- [18] 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.
- [19] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.
- [20] Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, *et al.* The STRING database in 2023: Protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D638-D646.
- [21] Kim S, Chen J, Cheng T J, *et al.* PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1388-D1395.
- [22] Wen Y D, Lu F, Zhao Y P, *et al.* Epigastric pain syndrome: What can traditional Chinese medicine do? A randomized controlled trial of Biling Weitong Granules [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(28): 4170-4181.
- [23] Heiran A, Lankarani K B, Bradley R, *et al.* Efficacy of herbal treatments for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(2): 686-704.
- [24] 咸梓诚, 赵艺骏, 舒乐新, 等. 口服含柴胡制剂治疗部分临床常见病系统评价 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 442-452.
- [25] Bule M, Abdurahman A, Nikfar S, *et al.* Antidiabetic effect of quercetin: A systematic review and meta-analysis of animal studies [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 494-502.
- [26] Kim J E, Lee M R, Park J J, *et al.* Quercetin promotes gastrointestinal motility and mucin secretion in loperamide-induced constipation of SD rats through regulation of the mAChRs downstream signal [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 309-317.
- [27] Hu H M, Wang X D, Huang Y S, *et al.* Obacunone inhibits RANKL/M-CSF-mediated osteoclastogenesis by suppressing integrin-FAK-Src signaling [J]. *Cytokine*, 2023, 164: 156134.
- [28] 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.
- [29] Xie Y B, Shi X F, Sheng K, *et al.* PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 783-791.

[责任编辑 高源]