

基于网络药理学及实验验证探索苦参碱对急性胰腺炎的作用机制研究

曹 鑫¹, 祁莎莎¹, 徐宁宁¹, 林梦瑶², 李淑艳³, 孙一来^{3*}

1. 青岛市第八人民医院, 山东 青岛 266041

2. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250000

3. 青岛大学附属泰安市中心医院, 山东 泰安 271000

摘要: **目的** 通过网络药理学及实验验证探讨苦参碱治疗急性胰腺炎炎症反应的分子作用机制。 **方法** 通过 DisGeNET、GeneCards、OMIM 数据库获取急性胰腺炎相关靶点, TCMSP 数据库筛选苦参碱作用靶点, 取交集得到苦参碱治疗急性胰腺炎的潜在靶点。利用 DAVID 和京都基因与基因百科全书 (KEGG) 数据库进行基因本体 (GO) 功能和 KEGG 通路富集分析, 通过 String 数据库构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 结合 cytoHubba 算法筛选核心靶点。采用在线分子对接工具验证苦参碱与核心靶点的结合能力。通过雨蛙肽诱导 MPC83 细胞损伤模型, CCK-8 检测细胞活力, RT-PCR 检测炎症因子[白细胞介素 (*IL-6*)、肿瘤坏死因子- α (*TNF- α*)、转化生长因子- β (*TGF- β 1*)、*IL-1 β*]mRNA 表达; 通过雨蛙素、脂肪酶联合诱导 C57BL/6 小鼠急性胰腺炎模型, 苏木精-伊红 (HE) 染色观察胰腺组织病理变化, ELISA 检测小鼠血清淀粉酶 (AMY)、*IL-6*、*TNF- α* 水平。 **结果** 网络药理学分析发现苦参碱治疗急性胰腺炎的潜在靶点共 30 个, 富集分析显示, 苦参碱治疗急性胰腺炎的靶点显著富集于细胞因子受体结合、炎症反应等 GO 功能, 癌症通路、*IL-17* 信号通路等 KEGG 通路。PPI 网络筛选出前 5 位核心靶点为 *IL-6*、*TNF*、*TGF- β 1*、*IL-1 β* 、*NF κ BIA*。分子对接显示苦参碱与 *IL-6*、*TNF*、*TGF β 1*、*IL-1 β* 结合效能稳定。细胞实验表明, 苦参碱可显著提高损伤细胞活力 ($P < 0.05$), 下调 *IL-6*、*TNF- α* 、*TGF- β 1*、*IL-1 β* mRNA 表达 ($P < 0.05$)。动物实验显示, 苦参碱高剂量组显著降低急性胰腺炎小鼠血清 AMY、*IL-6*、*TNF- α* 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 减轻胰腺组织水肿、坏死及炎细胞浸润。 **结论** 苦参碱通过靶向 *IL-6*、*TNF*、*TGF- β 1*、*IL-1 β* 等炎症相关基因, 抑制炎症反应, 改善急性胰腺炎病理损伤, 其作用机制与调控细胞因子信号通路密切相关, 为急性胰腺炎治疗提供了潜在药物靶点和理论依据。 **关键词:** 网络药理学; 苦参碱; 急性胰腺炎; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 转化生长因子- β

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)08-1901-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.004

Mechanism of matrine on acute pancreatitis based on network pharmacology and experimental verification

CAO Xin¹, QI Shasha¹, XU Ningning¹, LIN Mengyao², LI Shuyan³, SUN Yilai³

1. The Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266041, China

2. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250000, China

3. Taian City Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Taian 271000, China

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of matrine in alleviating inflammatory responses in acute pancreatitis by network pharmacology and experimental validation. **Methods** Acute pancreatitis-related targets were obtained from DisGeNET, GeneCards, and OMIM databases. Matrine's action targets were screened using the TCMSP database, and the intersection of these targets was identified as potential targets for matrine in treating acute pancreatitis. GO functional and KEGG pathway enrichment analyses were performed using DAVID and KEGG databases. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed via the String database, and core targets were screened using the cytoHubba algorithm. Online molecular docking tools were used to validate the binding ability of matrine to core targets. A cerulein-induced MPC83 cell injury model and cell viability were detected by CCK-8 assay. The expression of inflammatory cytokines (*IL-6*, *TNF- α* , *TGF- β 1*, *IL-1 β*) mRNA was detected by RT-PCR. A cerulein/lipase-

收稿日期: 2025-06-06

基金项目: 泰安市科技发展计划 (引导计划) 项目 (2021NS421, 2022NS152)

作者简介: 曹 鑫, 主管护师, 本科, 研究方向为胰腺相关疾病护理研究。E-mail: hetao08232014@163.com

*通信作者: 孙一来, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为肝胆胰脾外科疾病临床研究。E-mail: syltasxyy@163.com

induced C57BL/6 mice acute pancreatitis model was used. Pathological changes in pancreatic tissues were observed via HE staining. Serum levels of AMY, IL-6, and TNF- α in mice were measured by ELISA. **Results** A total of 30 potential targets for matrine in acute pancreatitis treatment were identified. Enrichment analysis showed that these targets were significantly enriched in GO such as cytokine receptor binding, inflammatory response, as well as KEGG pathways such as pathways in cancer, IL-17 signaling pathway. The top 5 core targets screened from the PPI network were IL-6, TNF, TGF β 1, IL-1 β , and NF κ BIA. Molecular docking showed that matrine had stable binding efficacy with IL-6, TNF, TGF β 1 and IL-1 β . Cell experiments showed that matrine significantly enhanced the viability of injured cells ($P < 0.05$), and downregulated the mRNA expression of *IL-6*, *TNF- α* , *TGF- β 1*, and *IL-1 β* ($P < 0.05$). Animal experiments showed that matrine group significantly reduced serum AMY, IL-6, and TNF- α levels ($P < 0.05, 0.01$) in acute pancreatitis mice, and alleviated pancreatic tissue edema, necrosis, and inflammatory cell infiltration. **Conclusion** Matrine inhibits the inflammatory response and improves acute pancreatitis pathological damage by targeting inflammation-related genes such as IL-6, TNF, TGF- β 1, and IL-1 β . Its mechanism is closely related to regulating cytokine signaling pathways, providing potential drug targets and a theoretical basis for acute pancreatitis treatment.

Key words: network pharmacology; matrine; acute pancreatitis; IL-6; TNF- α ; TGF- β 1

急性胰腺炎是一种由胰腺消化酶异常激活引发的急性炎症性疾病，可导致胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死，并伴随全身炎症反应综合征，严重时可发展为多器官功能衰竭，是消化系统危重症之一^[1]。据流行病学数据显示，全球急性胰腺炎发病率呈上升趋势，其中重症急性胰腺炎的死亡率高达 15%~30%^[2]。急性胰腺炎的发病机制复杂，涉及胰酶激活、氧化应激、炎症级联反应、肠道菌群失调^[3]及免疫微紊乱等多个环节^[4]，其中过度激活的炎症反应是导致胰腺组织损伤和全身并发症的核心机制^[5]。

目前，急性胰腺炎的临床治疗仍以支持疗法为主，包括禁食、胃肠减压、液体复苏、抑制胰酶分泌及抗感染等，但针对炎症失控和器官损伤的特效药物有限。中药在治疗急性胰腺炎方面，疗效明显^[6]，具有多靶点、多途径的优势，其核心作用涵盖抗炎、抗氧化、调节免疫及改善微循环等^[7-8]。苦参碱是从苦参等药用植物中提取的生物碱，既往研究表明其具有显著的抗炎、抗纤维化及免疫调节作用^[9-10]；苦参碱可通过激活 UCP2/SIRT3/PGC1 α 通路减轻重症急性胰腺炎期间肺组织的炎症、氧化应激和过度铁死亡^[11]。然而，苦参碱在急性胰腺炎治疗中的分子机制尚未明确，尤其是其靶向炎症相关基因的具体通路和作用模式仍需深入探索。

网络药理学和生物信息学为解析中药复杂作用机制提供了重要工具。通过整合疾病靶点与药物成分靶点，可系统挖掘中药的潜在作用网络^[12]。有研究表明，苦参碱可通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的内皮细胞炎症反应^[13]，但其在急性胰腺炎中的关键靶点[如白细胞介素 (IL)-6、TNF-

α 等]及信号通路(如 IL-17 信号通路、癌症通路)尚未见系统性报道。此外，细胞实验和动物模型是验证生物信息学预测结果的关键环节，可进一步明确苦参碱对急性胰腺炎细胞损伤和胰腺病理的改善作用。本研究基于生物信息学方法筛选苦参碱治疗急性胰腺炎的潜在靶点，结合分子对接技术验证药物-靶点相互作用，并通过细胞和动物实验评估其抗炎效应及机制，旨在为苦参碱在急性胰腺炎中的临床应用提供理论依据和实验支持。

1 材料与方法

1.1 疾病与药物靶点筛选

在 DisGeNET (<http://www.disgenet.org/home>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 3 个数据库中检索“acute pancreatitis”，检索人类急性胰腺炎相关基因，得到急性胰腺炎治疗靶点。通过 TCMSP 数据库检索苦参碱对应靶点，并通过 Uniprot (<http://www.uniprot.org>) 数据库将靶点蛋白转化为相应基因名，以获取苦参碱作用靶点基因。随后对 DisGeNET、GeneCards、OMIM 数据库获取的基因取并集后与苦参碱靶点取交集，得到苦参碱治疗急性胰腺炎的靶点。

1.2 富集分析及核心靶点网络构建

将苦参碱治疗急性胰腺炎靶点信息导入 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行基因本体 (GO) 富集分析，包括生物学过程 (BP)、分子功能 (MF)、细胞成分 (CC)，将得到显著富集的主要功能进行分析注释。同时将苦参碱治疗急性胰腺炎靶点信息导入京都基因与基因百科全书 (KEGG) 数据库 (<https://www.kegg.jp>) 进行 KEGG 通路富集分

析, 得到显著富集的信号通路。为了筛选出苦参碱治疗急性胰腺炎的核心靶点, 通过 String 数据库进行蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建。将苦参碱治疗急性胰腺炎的靶点导入到 String 数据库, 选择物种为“智人”, 选择节点间的相关系数为 0.400, 然后进行网络构建。随后通过 cytoHubba 算法计算 PPI 网络中的核心靶点, 筛选后排名前 5 位被认定为苦参碱治疗急性胰腺炎的核心靶点。

1.3 分子对接分析

使用 <https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php> 在线分子对接工具对苦参碱与核心靶点进行分子对接, CB-Dock2 是 CB-Dock 服务器的改进版本, 用于蛋白质-配体对接, 集空腔检测、对接和同源模板拟合于一体, 考虑到蛋白质和配体的三维结构, 最后以平均结合能强弱来验证靶点-有效成分之间的作用关系, 可以预测苦参碱与核心靶点之间的结合位点和亲和力并予以可视化分析。

1.4 主要仪器与试剂

CO₂培养箱 (济南鑫贝西生物技术有限公司), 涡旋振荡器 (上海一恒科学仪器有限公司), 低温冰箱 (海尔集团), 水浴锅 (力辰仪器科技有限公司), 离心机 (北京白洋医疗器械有限公司), 切片机 (深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司), BX53 型正置荧光显微镜 (日本 Olympus 公司)、Epoch 型全波长酶标仪 (美国 Biotek 公司)、Applied Biosystems QuantStudio 5 型 qRT-PCR 仪 (美国 Thermo Fisher 公司)。

雨蛙素 (Sigma-Aldrich, 货号 C9742); 脂多糖 (InvivoGen, 货号 00-4976-93); 苦参碱 (质量分数 98%, 货号 519-02-8) 购自成都瑞芬思生物科技有限公司; 血清淀粉酶 (AMY, 货号 C016-2-1)、脂肪酶 (货号 A054-1-1) 检测试剂购自南京建成生物工程研究所有限公司; IL-6 (货号 abs520004-96T)、TNF- α ELISA (货号 abs520010-96T) 试剂购自 R&D Systems 公司; CCK-8 试剂 (碧云天生物技术有限公司, 货号 C0037), TRIzol 及 RNA 制备试剂 (湖南艾科瑞生物工程有限公司), 4%多聚甲醛 (上海碧云天生物技术有限公司, 货号 P0099)。

1.5 药物制备

称取适量苦参碱粉末, 加入无菌生理盐水, 涡旋振荡至完全溶解, 制备成 250 mg/mL 的母液, 并采用倍比稀释法, 用生理盐水分别稀释母液至 125.0、62.5 mg/mL。所有溶液经 0.22 μ m 无菌滤膜

滤过, 分装于 EP 管中, -20 $^{\circ}$ C 保存, 使用前 37 $^{\circ}$ C 水浴复温。临用前以完全培养基稀释至所需工作浓度, 所有溶液均现配现用。

1.6 细胞实验验证

小鼠胰腺腺泡癌细胞系 MPC83 (北京贝纳生物科技公司) 培养于含 15%胎牛血清的 1640 培养基, 置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱。实验分为对照组、模型组、苦参碱组, 其中 PBS 处理作为对照, 模型组予以 100 nmol/L 雨蛙素进行处理, 苦参碱组予以 100 nmol/L 雨蛙素+62.5 μ g/mL 苦参碱进行处理。

1.6.1 CCK-8 检测细胞活力 取对数生长期的 MPC83 细胞, 调整细胞密度为 1×10^4 个/孔, 接种于 96 孔板, 每孔体积 100 μ L。细胞贴壁后, 各组于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱中孵育 24 h 后, 每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂, 继续孵育 2 h。使用酶标仪检测 450 nm 处吸光度 (A) 值, 计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{苦参碱}} - A_{\text{对照}}) / (A_{\text{模型}} - A_{\text{对照}})$$

1.6.2 RT-PCR 检测 mRNA 表达 采用 TRIzol 试剂提取 RNA, 测定 RNA 浓度后逆转录成 cDNA。反应程序为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s; 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 64 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参照, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法对各组 mRNA 表达进行相对定量分析。引物由上海铂尚生物技术公司合成, 引物序列见表 1。

表 1 基因对应引物序列
Table 1 Primer sequence of genes

基因	引物序列 (5'-3')
GAPDH	正向: GAAGGTGGAAGAGTGGGAGTT
	反向: GACATCAAGAAGGTGGTGAAGC
IL-6	正向: CCTTCCTACCCCAACTCCA
	反向: GAGTTGGATGGTCTTGGTCC
TNF	正向: CCAAATGGCCTCCCTCTCAT
	反向: GGTGGTTTGCTACGACGTGG
TGF- β 1	正向: GACCGCAACAACGCAATCTATGAC
	反向: CTGGCACTGCTTCCCGAATGTC

1.7 动物实验验证

选用的 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 (6~8 周龄, 体质量 18~22 g) 购自上海南方模式生物科技股份有限公司 (许可证号 RB4038-249079)。实验前适应性饲养 1 周, 保持恒温 (20~25 $^{\circ}$ C)、恒湿 (45%~75%) 及 12 h 昼夜循环光照。所有操作经泰安市中心医院伦理委员会批准 (审批号 2020-06-15)。

造模参考续嗣钰等^[14]研究,采用雨蛙素联合脂肪酶诱导重症急性胰腺炎模型。造模前准备:小鼠禁食 12 h (不禁水)。模型组按 50 μg/kg ip 雨蛙素(溶于生理盐水),1 次/h,连续 7 次。脂肪酶强化:第 7 次 ip 雨蛙素时,同步 ip 脂肪酶 10 mg/kg。假手术组仅注射等体积生理盐水。

将小鼠随机分为 5 组,每组 10 只。对照组小鼠 ig 生理盐水,1 次/d,连续 3 d。模型组小鼠给予雨蛙素+脂肪酶造模后,ig 等体积生理盐水。苦参碱组剂量参考《药理实验方法学》^[15]中动物与人体剂量换算,以成人苦参碱临床常用剂量(约 500 mg/d,60 kg)为基础,按体表面积公式计算小鼠等效剂量:小鼠剂量=人临床剂量×[小鼠体表面积系数(0.0026)/人体表面积系数(0.017)]×[人体质量(60 kg)/小鼠体质量(20 g)],计算得小鼠等效剂量约为 125.0 mg/kg,在此基础上设 0.5 倍(62.5 mg/kg)、1 倍(125.0 mg/kg)、2 倍(250.0 mg/kg)3 个剂量梯度。

1.8 样本采集与检测

血清生化指标:末次给药后 24 h 眼球取血,离心分离血清,检测 AMY、IL-6、TNF-α 水平。胰腺组织病理学:取胰腺组织固定于 4%多聚甲醛,石蜡包埋切片后行苏木精-伊红(HE)染色,评估水肿、坏死及炎细胞浸润。

1.9 统计学方法

采用 R 语言软件对实验数据进行分析,相关性分析采用 Spearman,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组计量资料采用单因素方差分析,并用 LSD-*t* 法进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 苦参碱治疗急性胰腺炎靶点的鉴定

从 DisGeNET、GeneCards、OMIM 数据库分别以“acute pancreatitis”为关键词进行检索,去除重复后,分别得到急性胰腺炎相关靶点 502、982、197 个;取并集后获得急性胰腺炎靶点 1 396 个。为了获取苦参碱的作用靶点,从 TCMSP 数据库进行检索,得到苦参碱靶点 48 个。最后,对急性胰腺炎疾病靶点和苦参碱的作用靶点取交集,得到了 30 个苦参碱治疗急性胰腺炎的靶点,见图 1、表 2。

2.2 苦参碱治疗急性胰腺炎靶点的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

GO 功能分析显示,这些作用靶点富集在炎症反应、细胞因子介导的信号通路、对细菌来源分子

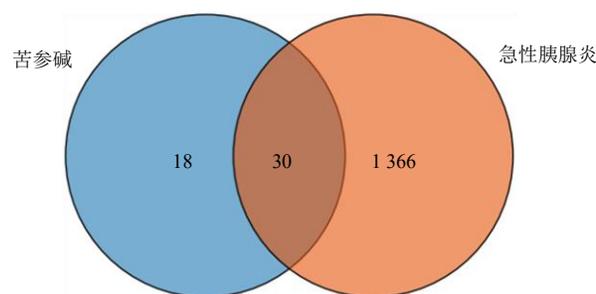


图 1 苦参碱治疗急性胰腺炎的靶点

Fig. 1 Target of matrine in treatment of acute pancreatitis

表 2 苦参碱治疗急性胰腺炎的 30 个靶点

Table 2 30 Targets of matrine in treatment of acute pancreatitis

靶点缩写	中文名称
RYR1	兰尼碱受体 1
CXCL8	C-X-C 趋化因子配体 8
GPT	谷丙转氨酶
CLDN2	紧密连接蛋白 2
PTGS2	前列腺素内过氧化物合成酶 2
CXCL2	C-X-C 趋化因子配体 2
TNF	肿瘤坏死因子
RELA	RELA 原癌基因
LDHA	乳酸脱氢酶 A
HMOX1	血红素氧合酶 1
CCN2	细胞通讯网络因子 2
TIMP1	组织金属蛋白酶抑制剂 1
IL-10	白细胞介素 10
SMAD2	SMAD 家族成员 2
TGFB1	转化生长因子 β1
NOS2	一氧化氮合酶 2
MMP1	基质金属蛋白酶 1
FN1	纤连蛋白 1
IL-2	白细胞介素 2
NFKBIA	核因子 κB 抑制蛋白 α
IL-6	白细胞介素 6
IFNG	干扰素 γ
IL-1B	白细胞介素 1β
CAT	过氧化氢酶
Bcl-2	B 细胞淋巴瘤/白血病-2
TLR9	Toll 样受体 9
Bax	Bcl-2 相关 X 蛋白
VIM	波形蛋白
MYD88	髓样分化因子 88
NFE2L2	核因子红细胞 2 相关因子 2

的反应等 10 个 BP 条目;细胞外区域、细胞外基质、内质网等 10 个 CC 条目;细胞因子受体结合、信号受体结合、生长因子活性等 10 个 MF 条目。结果见图 2。KEGG 富集分析中,苦参碱治疗急性胰腺炎涉及癌症通路、美洲锥虫病、结核病等 10 条信号通路,见图 3。

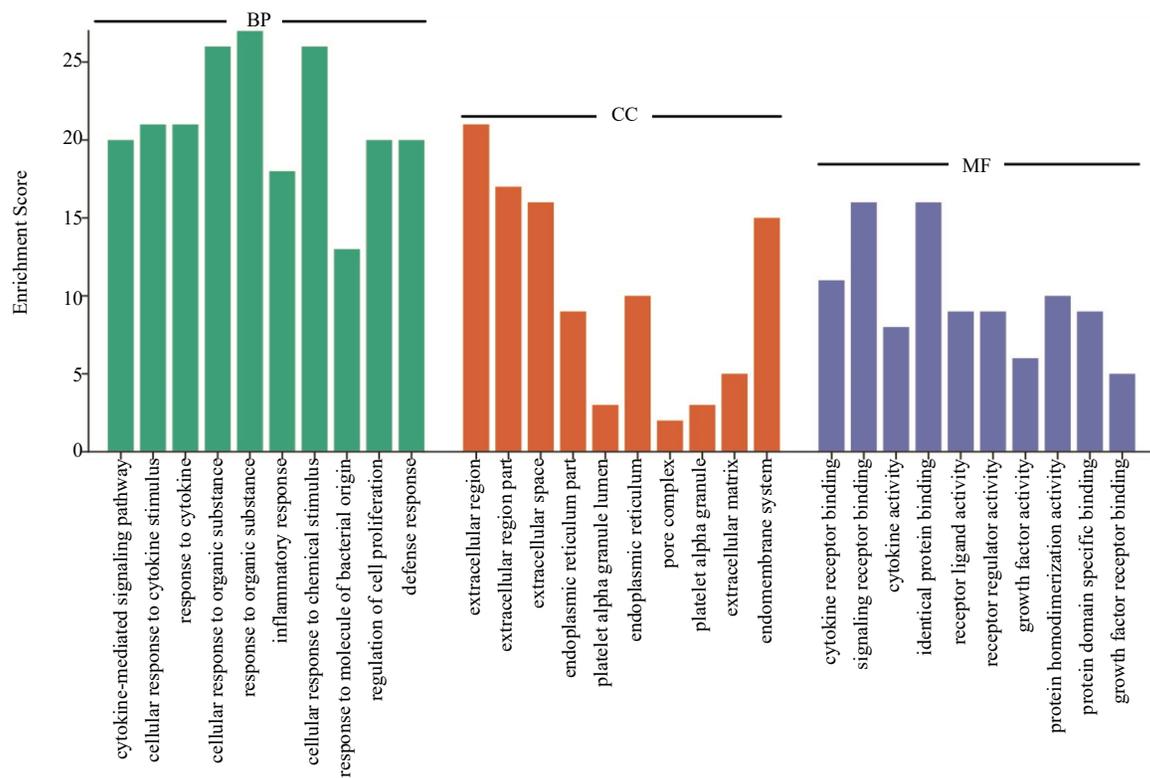


图 2 GO 功能富集分析

Fig. 2 GO functional enrichment analysis

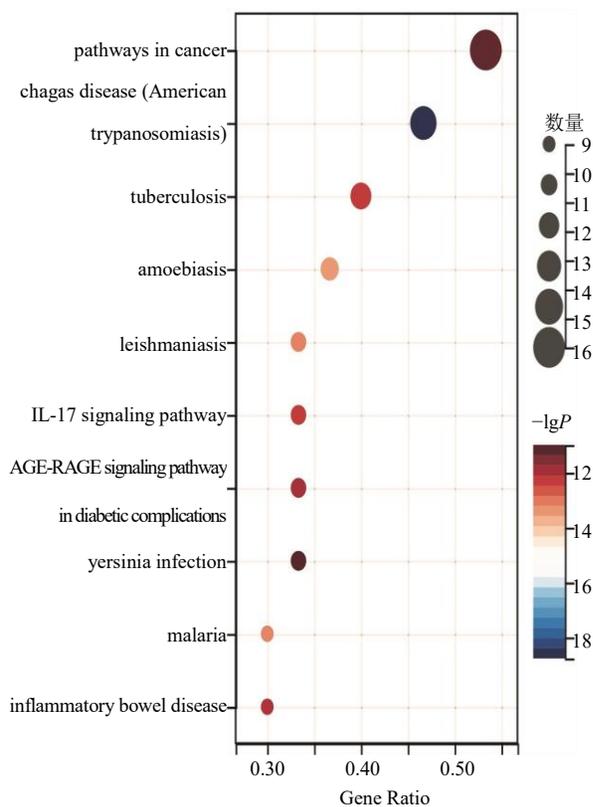


图 3 KEGG 通路富集分析

Fig. 3 KEGG pathway enrichment analysis

2.3 苦参碱治疗急性胰腺炎的 PPI 网络构建

通过将苦参碱治疗急性胰腺炎的作用靶点导入 STRING 网站, 进行网络分析, 绘制了核心靶点网络图, 见图 4A。经过 cytoHubba 算法计算后的核心靶点前 5 位分别为 IL-6、TNF、TGF β 1、IL-1 β 、NFLBIA, 见图 4B。

2.4 苦参碱与核心靶点的分子对接

通过 AutoDock Vina 软件预测苦参碱分子与靶点目标之间的结合方式和结合能量, Vina score 的取值越低, 表示分子与靶点目标之间的结合能力越强, 也就意味着相互作用更稳定; 同时, 临界体积 (\AA^3) 取值越大, 结合效能越高。NFLBIA 排名最后, 且分子结构异构体较多, 不再进行验证。最后结果显示, 苦参碱与核心靶点 IL-6、TNF、TGF- β 1、IL-1 β 之间的结合能好, 见表 3、图 5。

2.5 苦参碱治疗急性胰腺炎评估

2.5.1 细胞活力检测 细胞实验显示, 苦参碱可显著提高雨蛙素损伤模型的 MPC83 细胞活力 ($P < 0.05$), 见图 6。

2.5.2 苦参碱作用靶点的验证 通过 RT-PCR 对细胞模型中苦参碱的核心治疗靶点进行验证, 发现与

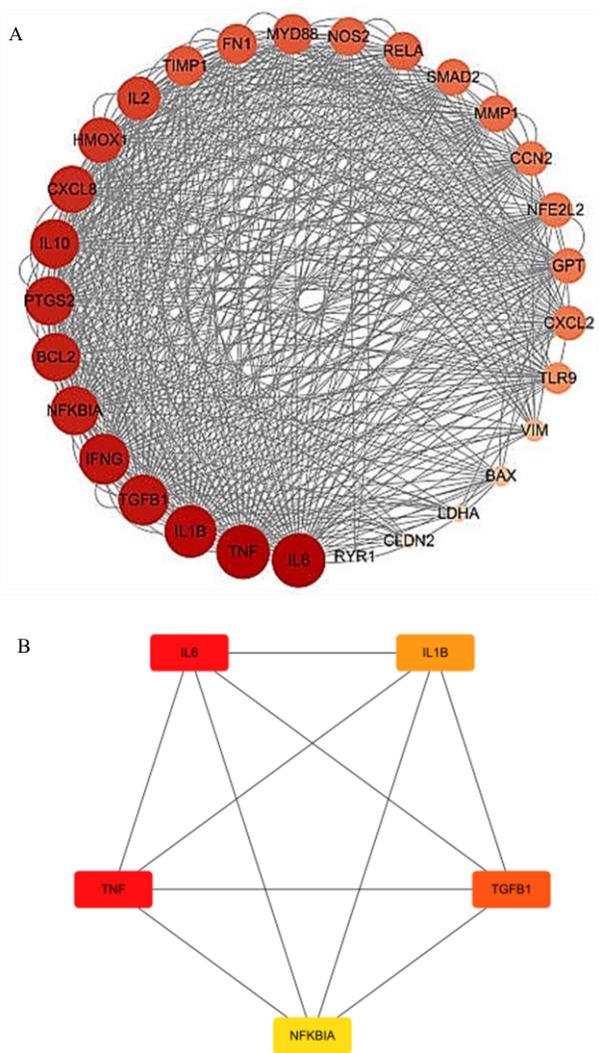


图 4 苦参碱治疗急性胰腺炎的 PPI 网络 (A) 及核心靶点 (B)
Fig. 4 PPI network (A) and core targets (B) for matrine in treatment of acute pancreatitis

表 3 苦参碱与核心靶点分子对接结合能

Table 3 Docking binding energy of matrine to core target molecules

核心靶点	苦参碱	
	结合能/(kcal·mol ⁻¹)	临界体积/Å ³
IL-6	-6.5	166
TNF	-8.5	104
TGF-β1	-6.3	300
IL-1β	-6.2	158

1 kcal=4.2 kJ.

模型组相比, 苦参碱 *IL-6*、*TNF-α*、*TGF-β1*、*IL-1β* mRNA 表达均显著降低 ($P < 0.05$), 见图 7。

2.5.3 苦参碱对急性胰腺炎小鼠血清及胰腺组织的影响 血清生化结果显示, 与模型组相比, 苦参

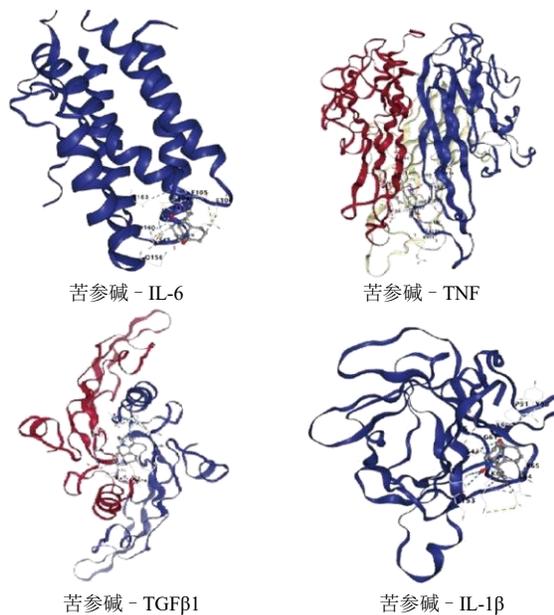
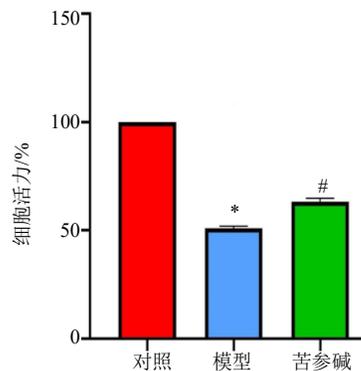


图 5 苦参碱与核心治疗靶点的分子对接可视化结果
Fig. 5 Visual representation of the molecular docking between matrine and core therapeutic target



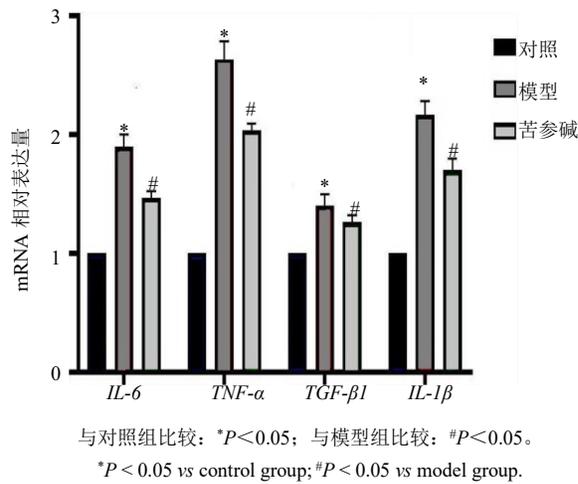
与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。
* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group.

图 6 苦参碱对 MPC83 细胞活力的影响

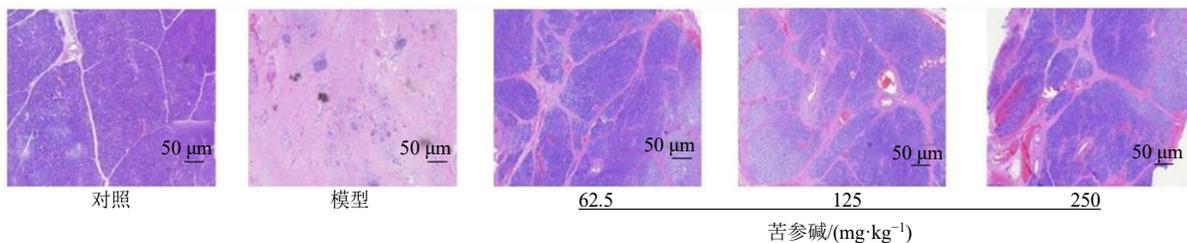
Fig. 6 Effect of matrine on viability of MPC83 cells

碱可显著降低血清 *AMY*、*IL-6*、*TNF-α* 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见表 4。

HE 染色结果显示, 对照组腺泡细胞呈锥体形, 单层排列围成腺泡。导管细胞: 立方上皮, 随导管汇集成小叶间导管, 逐渐移行为单层柱状上皮, 主导管为高柱状上皮, 含杯状细胞。模型组腺泡组织萎缩、数量显著减少, 部分区域被纤维组织替代, 残留腺泡分布零散。苦参碱各剂量组均可见胰腺水肿、坏死程度减轻, 其中苦参碱 250 mg/kg 组改善最显著, 见图 8。

图 7 苦参碱作用核心治疗靶点的 PCR 结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Fig. 7 PCR results of the core therapeutic target of matrine ($\bar{x} \pm s, n = 10$)表 4 苦参碱对急性胰腺炎小鼠血清 AMY、IL-6、TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 Effects of matrine on serum AMY, IL-6, and TNF- α levels in acute pancreatitis of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	AMY/(U·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	125.3 ± 15.2	18.5 ± 3.2	22.1 ± 4.5
模型	—	489.6 ± 45.8**	125.6 ± 12.3**	185.4 ± 18.7**
苦参碱	62.5	325.4 ± 38.7#	85.2 ± 9.8#	128.5 ± 15.3#
	125	268.9 ± 32.1##	62.4 ± 7.5##	95.6 ± 10.2##
	250	198.7 ± 28.9##	45.7 ± 6.1##	68.3 ± 8.6##

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.图 8 苦参碱治疗急性胰腺炎的 HE 染色 ($\times 200$)Fig. 8 HE staining of matrine in treatment for acute pancreatitis ($\times 200$)

通路。值得注意的是, KEGG 分析中出现的癌症通路可能与急性胰腺炎的局部组织损伤及修复过程相关, 提示苦参碱可能通过调节细胞增殖与凋亡平衡发挥治疗作用^[18]。PPI 网络分析进一步筛选出 IL-6、TNF、TGF- β 1、IL-1 β 、NFLBIA 作为核心靶点, 其中 IL-6、TNF、TGF- β 1 和 IL-1 β 均为炎症反应的关键介质。分子对接结果显示, 苦参碱与这些靶点具有较强的结合能力, 其中与 TNF 的结合能最低 (-8.5 kcal/mol, 1 cal = 4.2 J), 表明苦参碱可能通过直接作用于这些靶点抑制炎症级联反应。这一结果与苦参碱的抗炎特性一致, 其通过抑制 TNF- α 、

3 讨论

目前急性胰腺炎的临床治疗主要依赖对症支持及抗炎药物, 中医药物对治疗的支持促进作用也至关重要, 在缓解临床症状, 减少并发症的同时可显著改善不良预后^[16-17]。本研究通过网络药理学与实验验证相结合的方法, 系统解析了苦参碱抑制急性胰腺炎炎症反应的潜在作用机制, 为其临床应用提供了理论依据。

通过整合 DisGeNET、GeneCards 和 OMIM 数据库, 本研究筛选出 1 396 个急性胰腺炎相关靶点, 并通过 TCMSP 数据库获取苦参碱的 48 个作用靶点, 最终通过交集分析得到 30 个苦参碱治疗急性胰腺炎的关键靶点。GO 和 KEGG 富集分析显示, 这些靶点主要富集于炎症反应、细胞因子受体结合等生物学过程, 以及癌症通路、美洲锥虫病等信号

IL-1 β 等促炎因子的释放, 减少炎症细胞浸润, 从而减轻胰腺组织损伤^[19]。

细胞实验中, 苦参碱显著提高了雨蛙肽损伤的 MPC83 细胞活力, 表明其对胰腺腺泡细胞具有保护作用。动物实验结果进一步证实, 苦参碱 250 mg/kg 组可显著降低模型小鼠血清 AMY、IL-6、TNF- α 水平, 并减轻胰腺组织水肿、坏死及炎细胞浸润。这些结果与分子对接和网络药理学分析一致, 提示苦参碱通过抑制炎症反应和改善胰腺功能发挥治疗作用。值得注意的是, 苦参碱的治疗效果呈现剂量相关性, 苦参碱 250 mg/kg 组的改善作用更为显著。

这可能与苦参碱的多靶点作用特性相关,随着剂量增加,其对多个炎症通路的调控能力增强,从而更有效地抑制急性胰腺炎的进展。此外,RT-PCR 结果显示,苦参碱可显著下调 *IL-6*、*TNF- α* 、*TGF- β 1*、*IL-1 β* mRNA 表达水平,直接验证了其对核心靶点的调控作用。

目前,针对急性胰腺炎的治疗药物主要包括生长抑素类似物、蛋白酶抑制剂等,但这些药物的疗效有限且存在一定不良反应^[20]。苦参碱作为一种天然生物碱,具有多靶点、低毒性的特点,在抗炎、免疫调节等方面表现出独特优势。如苦参碱可通过抑制 NF- κ B 通路减少炎症因子释放,同时促进抗氧化酶活性,减轻氧化应激损伤^[21]。此外,本研究中苦参碱的剂量设计参考了临床等效剂量,为其后续临床转化提供了依据。苦参碱通过直接结合 *IL-6*、*TNF* 等核心靶点实现多通路调控。

本研究通过网络药理学与实验验证相结合的方法,系统揭示了苦参碱治疗急性胰腺炎的多靶点作用机制。结果表明,苦参碱通过抑制 *IL-6*、*TNF*、*TGF- β 1*、*IL-1 β* 等核心靶点,调控炎症反应及相关信号通路,从而改善胰腺组织损伤。细胞和动物实验进一步证实了其治疗效果,为苦参碱在急性胰腺炎治疗中的临床应用提供了理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, *et al.* Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(18): 2747-2763.

[2] Iannuzzi J P, King J A, Leong J H, *et al.* Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 122-134.

[3] Mei Q X, Yang F, Huang Z H, *et al.* Intestinal TLR4 deletion exacerbates acute pancreatitis through gut microbiota dysbiosis and paneth cells deficiency [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2112882.

[4] Fang Z, Li J, Cao F, *et al.* Integration of scRNA-Seq and bulk RNA-Seq reveals molecular characterization of the immune microenvironment in acute pancreatitis [J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1): 78.

[5] Zhang F M, Xu D J. Zerumbone ameliorates the inflammatory response and organ damage in severe acute pancreatitis via the ROS/NF- κ B pathway [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 333.

[6] 马玉景, 郎晓猛, 康欣, 等. 不同中药注射液联合常规治疗用于重症急性胰腺炎疗效与安全性的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2021, 52(24): 7583-7595.

[7] 李慧, 李德文, 姚春, 等. 清解化攻方调节 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对重症急性胰腺炎大鼠肠道炎症反应的影响 [J]. *中药材*, 2024, 47(10): 2584-2590.

[8] 陈光华, 王涛, 舒波. 清胰汤介导 JNK 信号通路调控急性胰腺炎小鼠免疫系统对全身炎症反应及抗炎反应的作用机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(8): 249-253.

[9] Li X, Tang Z W, Wen L, *et al.* Matrine: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, clinical application and preparation researches [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113682.

[10] 谢莎, 王雯琪, 李文静, 等. 苦参碱药理作用、药动学及不良反应研究进展与展望 [J]. *中草药*, 2025, 56(10): 3712-3728.

[11] Jin H Z, Zhao K L, Li J J, *et al.* Matrine alleviates oxidative stress and ferroptosis in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury by activating the UCP2/SIRT3/PGC1 α pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109981.

[12] 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.

[13] 向紫萍, 李妍洁, 马欢, 等. 苦参碱通过 miR-25-3p 介导 Klf4 途径抑制 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞炎症反应 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(17): 4731-4737.

[14] 续嗣钰, 柳涛, 兰路路, 等. 咖啡酸在重症急性胰腺炎小鼠模型中的作用及其机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(4): 722-730.

[15] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 202-203.

[16] 李慧臻, 周正华, 程红杰, 等. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识(2023) [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(7): 3549-3557.

[17] Gao J, Han C X, Dai N, *et al.* Traditional Chinese medicine formulas alleviated acute pancreatitis via improvement of microcirculation: A systematic review and meta-analysis [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(3): 584-600.

[18] 胡柏帆, 章雪莲, 黄佼, 等. 苦参碱调控 circ0013958/miR-532-3p 轴对卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(24): 6089-6093.

[19] Li L X, Niu H, Zhan J W, *et al.* Matrine attenuates bovine mammary epithelial cells inflammatory responses induced by *Streptococcus agalactiae* through inhibiting NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109206.

[20] 刘松华. 生长抑素及其类似物在急性胰腺炎治疗中的研究进展 [J]. *吉林医学*, 2021, 42(11): 2779-2781.

[21] 王莉, 曾文靖, 王超文, 等. 氧化苦参碱对棕榈酸诱导的人脐静脉内皮细胞胰岛素抵抗的作用及机制 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4530-4537.

[责任编辑 高源]