

基于网络药理学的四君子汤治疗胃炎的作用机制研究

张莉丹, 刘 培, 王伊楠, 王 科, 王鹏飞, 董征艳, 孙芮芮, 谭丽媛, 段秀俊*

山西中医药大学 中药学院, 山西 晋中 030619

摘要: 目的 通过网络药理学预测四君子汤治疗胃炎的主要活性成分和作用靶点, 探讨其多成分-多靶点-多通路的潜在作用机制。方法 通过中医药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)数据库收集四君子汤及其中4味中药党参、白术、茯苓、甘草的化学成分, 经口服吸收率(OB)、类药性(DL)、半衰期(HL)3个条件筛选得到药物的有效成分, 通过SwissTargetPrediction数据库进行有效成分靶点预测; 同时从TTD、Drugbank和DisGeNET数据库对胃炎的靶点进行检索及筛选; 成分靶点与疾病靶点映射后使用Cytoscape 3.2.1软件构建药物有效成分-靶点蛋白相互作用网络, 使用String数据库绘制靶点蛋白-靶点蛋白相互作用网络; 对靶点蛋白利用DAVID数据库进行GO分析和KEGG分析, 构建核心有效成分-核心靶点-代谢通路网络图。结果 从四君子汤中筛选出68个化学成分, 涉及治疗胃炎的10个靶点; GO分析结果表明其涉及单孢素代谢过程、杂环代谢过程、药物代谢过程、药物分解过程、类固醇代谢过程等9个生物过程, 涉及氧结合、单加氧酶活性、氧化还原酶活性等10个分子功能, 包括细胞器膜、内质网膜等6个细胞组成; KEGG分析结果表明其可能通过药物代谢-细胞色素P450、亚油酸代谢、细胞色素P450对外源性物质代谢的影响、神经活性配体与受体的相互作用、化学致癌、类固醇激素生物合成、视黄醇代谢7个信号通路治疗胃炎。结论 四君子汤通过多靶点、多通路治疗胃炎, 为今后分子机制的研究奠定一定的基础。

关键词: 胃炎; 四君子汤; 网络药理学; 作用机制; 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)04-0688-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.018

Study on mechanism of Four Gentlemen Decoction for treatment of gastritis based on network pharmacology

ZHANG Lidan, LIU Pei, WANG Yinan, WANG Ke, WANG Pengfei, DONG Zhengyan, SUN Ruirui, TAN Liyuan, DUAN Xiujun

Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

Abstract: Objective To predict the main active ingredients and target of the treatment of gastritis by the network pharmacology, and to explore the potential mechanism of multi-component, multi-target and multi-pathway. **Methods** Through the database of pharmacology database and analysis platform(TCMSP) of Chinese medicine system, the chemical constituents of the four gentlemen soup and the 4 traditional Chinese medicine codonopsis, alfalfa, poria, and licorice were collected. The active ingredients of the drug were screened by three conditions: oral absorption rate(OB), drug-like properties(DL), and Half-Life(HL), and the target targets of the active components were predicted through the SwissTargetPrediction database; At the same time, the target points of gastritis are retrieved and screened from the TTD, Dragbank and DisGeNET databases; After mapping the component target with the disease target point, Cytoscape 3.2.1 software is used to construct the drug active component-target protein interaction network, and at the same time, the String database is used to draw the target protein-target protein interaction network; The target protein was analyzed by GO and KEGG using DAVID database, and the network map of core active ingredient-core target-metabolic pathway was constructed. **Results** 68 chemical components were selected from the four gentlemen's soup, which involved 10 targets for the treatment of gastritis. GO analysis shows that it involves 9 biological processes such as monosporin metabolism process, heterocyclic metabolism process, drug metabolism process, drug decomposition process, steroid metabolism process, and 17

收稿日期:2019-09-16

基金项目:山西省基础研究项目(2013011048-6);山西中医药大学重点培育项目(2019PY-117)

第一作者:张莉丹(1993—),女,在读研究生,研究方向为中药分析技术与质量控制。E-mail:1955874766@qq.com

*通信作者:段秀俊(1969—),女,硕士,硕士生导师,副教授,研究方向为中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: dxjzhyxy@163.com

molecular functions such as oxygen binding, monooxygenase activity, and reductase activity, including cell membrane, endoplasmic reticulum and other 6 cells; The results of KEGG analysis show that it may be treated by drug metabolism-cytochrome P450, linoleic acid metabolism, cytochrome P450 exogenous substance metabolism, neuroactive ligand interaction with receptors, chemical carcinogenicity, steroid hormone biosynthesis, retinol metabolism 7 signal pathways Gastritis. **Conclusion** This study shows that Sijun Decoction can treat gastritis through multiple targets and multiple pathways to lay a certain foundation for the study of molecular mechanisms in the future.

Key words: Gastritis; Sijunzi decoction; network pharmacology; mechanism of action; signaling pathway

胃炎是各种原因引起的胃黏膜炎症,为最常见的消化系统疾病之一。按临床发病的缓急,一般可分为急性和慢性胃炎两大类型;按病因不同可分为幽门螺杆菌相关性胃炎、应激性胃炎、自身免疫性胃炎等。不同病因引起的胃炎其病理改变亦不同,通常包括3个过程即上皮损伤、黏膜炎症反应和上皮再生。急性胃炎根据其病理改变又可分为单纯性、糜烂出血性、腐蚀性、化脓性胃炎等,慢性胃炎根据其病理改变可分为非萎缩性、萎缩性和特殊类型胃炎3大类。随着生活水平的提高、生活习惯的改变以及生活节奏的加快,导致出现胃炎的患者越来越多,发病后难治愈,且易反复发作,病情发展后容易出现癌变情况,对人们的健康与生活造成严重影响^[1-3]。在临床中普遍认为,胃炎发作的影响因素较多,常见的有幽门螺旋杆菌感染、环境、免疫等,西医治疗针对性不明确,同时采取西药治疗效果不显著^[4]。

四君子汤是健脾益气经方,始载《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、甘草组成。党参性平,益气健脾不弱人参,若非大补元气,临床常党参代人参。清·鲍相璈《验方新编》中加味四君子汤即以党参代人参^[5],《中国药典》2015年版四君子丸及四君子颗粒均以党参代人参^[6]。方中党参为君,甘温益气,健脾益肺;臣以苦温之白术,健脾燥湿,加强益气助运之力;佐以甘淡茯苓,健脾渗湿,苓术相配,则健脾祛湿之功益著;使以炙甘草,益气和中,调和诸药。四药配伍,共奏益气健脾之功效,文献报道^[7-8]四君子汤及其加味临床可用于治疗胃炎。

课题组前期研究结果表明四君子汤的主要化学成分包括黄酮类、皂苷类、香豆素类、萜类、烯醇类、多糖类、氨基酸类。为了预测四君子汤治疗胃炎的分子机制,利用网络药理学技术建立了“成分-疾病-通路”的药理学网络^[9],以为四君子汤治疗胃炎的作用机制研究提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 四君子汤化学成分筛选及作用靶点预测

以四君子汤的化学成分为研究对象,整合课题组前期四君子汤实验研究及查阅相关文献^[10-11],同

时利用中药系统药理数据库和分析平台(TCMSP)数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)进行成分的查询及筛选。该数据库中包含了《中国药典》2010版收载的所有药物,以及涉及口服生物利用度(OB)的天然化合物的药动学特性、药物相似、肠上皮通透性、血脑屏障、水溶性等,OB、类药性(DL)和半衰期(HL)是评价一个化合物是否可发展成为一个药物的重要指标^[12]。实验筛选“OB>30%、DL≥0.18及HL≥4”的化合物作为候选成分,在pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中根据成分名称查询相应的SMILE号,在SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)根据SMILE号预测候选成分对应的靶点。

1.2 胃炎靶点预测

在TTD数据库(<https://db.idrblab.org/ttd/target/t02777>)、DRUGBANK数据库(<https://www.drugbank.ca>)、DisGeNET数据库(<http://www.disgenet.org>)网页检索框输入“gastritis”,获取胃炎蛋白靶标,并在UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)查询靶点蛋白的基因名,选择生物物种为homo sapiens(human)。

1.3 成分疾病相互作用靶点映射及药物-靶点相互作用网络构建

获得四君子汤候选成分的对应靶点以及胃炎的靶点蛋白之后,取两者的交集靶点蛋白,用Cytoscape 3.6.1软件进行蛋白网络结构可视化处理。根据获得的靶点数据结果,构建四君子汤治疗胃炎的药物成分-靶点相互作用网络。在String数据库(<https://string-db.org/>)绘制蛋白-蛋白相互作用网络。

1.4 基因本体论(GO)分析

使用DAVID在线分析工具(<https://david.ncicrf.gov/>)对网络合并后获得的核心靶点蛋白进行GO富集分析,用统计学超几何分布定量(P值)<0.01评估存在于各GO注释中的蛋白质群,以P值反映蛋白质生物学功能的显著性;选择生物过程、分子功能和细胞组分3个模块绘制条形图。

1.5 KEGG通路富集分析

应用 DAVID 工具对药物-疾病交集核心蛋白靶标基因进行 KEGG 通路富集分析。通过富集分析的功能条目,考察中药的潜在靶标可能具有的生物学功能及参与的生物学通路,进而得到四君子汤治疗 T2DM 的主要作用通路。

2 结果

2.1 四君子汤化学成分筛选、作用靶点预测结果以及疾病靶点预测

从 TCMS 数据库中搜索四君子汤各味药

的化合物成分,得到结果:党参 135 个、白术 56 个、茯苓 35 个、甘草 281 个;根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $HL \geq 4$ 的要求,选定 113 个化合物,其中来源于党参 18 个、白术 5 个、茯苓 14 个、甘草 75 个,其中党参与甘草的共有成分 1 个,见表 1。将成分在 SwissTargetPrediction 数据库进行检索获得成分对应的靶标 6 759 个。在 TTD 数据库、DRUGBANK 数据库、DisGeNET 数据库网页搜索“gastritis”,获取胃炎蛋白靶标,共得到 17 个疾病靶点,结果见表 2。

表 1 四君子汤有效成分一览表

Table 1 List of active components of Sijunzi Decoction

药材	号码	筛选的成分	药材	号码	筛选的成分
甘草	GC-01	槲皮素	甘草	GC-58	3-(4-羟基苯基)-7-甲氧基-4-色酮
甘草	GC-02	丁子香酚	甘草	GC-59	1-甲氧基菜豆素
甘草	GC-03	梲子醇	甘草	GC-60	Quercetin der. 槲皮素
甘草	GC-04	异鼠李素	甘草	GC-61	二十碳五烯酸
甘草	GC-05	β -谷甾醇	甘草	GC-62	甘佐醇
甘草	GC-06	芒柄花黄素	甘草	GC-63	6-异戊烯醇
甘草	GC-07	毛蕊异黄酮	甘草	GC-64	7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮
甘草	GC-08	4,5,7-三羟基黄酮醇	甘草	GC-65	8-烯丙基化的淫羊藿酚
甘草	GC-09	甘草查尔酮甲	甘草	GC-66	没食子酸
甘草	GC-10	Inermine	甘草	GC-67	甘草宁 G
甘草	GC-11	(2S)-7-羟基-2-(4-羟基苯基)苯并四氢吡喃-4-酮	甘草	GC-68	甘草宁 H
甘草	GC-12	甘草醇	甘草	GC-69	葡糖苷
甘草	GC-13	美迪紫檀素	甘草	GC-70	Glyasperins M
甘草	GC-14	Lupiwighteone	甘草	GC-71	甘草黄酮 A
甘草	GC-15DS-067	7-甲氧基-2-甲基异黄酮	甘草	GC-72	大豆异黄酮
甘草	GC-16	柚皮苷	甘草	GC-73	18 α -羟基甘草次酸
甘草	GC-17	(2S)-2-[4-羟基-3-(3-甲基丁-2-烯基)苯基]-8,8-二甲基-2,3-二氢吡喃并[2,3-f]铬	甘草	GC-74	芳香膜菊素
甘草	GC-18	紫丁香酮	甘草	GC-75	菜豆酚
甘草	GC-19	glyasperin B	甘草	GC-76	Xambioona
甘草	GC-20	glyasperin F	茯苓	FL-01	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-二羟基-4,4,10,13,14-五甲基-2,3,5,6,12,15,16,17-八氢-1H-环戊[a]菲基-17-基]-6-甲基庚基 5-烯酸
甘草	GC-21	异槲皮酚	茯苓	FL-02	曲美烯酸
甘草	GC-22	(E)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(2,2-二甲基铬基-6-基)丙-2-烯	茯苓	FL-03	7,9(11)-去氢茯苓酸
甘草	GC-23	(2S)-6-(2,4-二羟基苯基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲氧基-2,3-二氢呋喃[3,2-g]色烯	茯苓	FL-04	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-二羟基-4,4,10,13,14-五甲基-2,3,5,6,12,15,16,17-八氢-1H-环戊[a]菲基-17-基]-5-异丙基-己-5-烯酸
甘草	GC-24	半甘草异黄酮 B	茯苓	FL-05	塞维妥醇
甘草	GC-25	鳞叶甘草素 A	茯苓	FL-06	ergosta-7,22E-dien-3 β -ol
甘草	GC-26	鳞叶甘草素 B	茯苓	FL-07	(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-羟基-3-酮-4,4,10,13,14-五甲基-1,2,5,6,12,15,16,17-八氢环戊[a]菲基-17-基]-5-异丙基-己-5-烯酸
甘草	GC-27	甘草卤酮	茯苓	FL-08	3 β -羟基-24-亚甲基-8-羊毛烯-21-油酸
甘草	GC-28	8-(6-羟基-2-苯并呋喃基)-2,2-二甲基-5-色酚			

续表1

药材	号码	筛选的成分	药材	号码	筛选的成分
甘草	GC-29	甘草查尔酮B	茯苓	FL-09	pachymic acid
甘草	GC-30	甘草查尔酮G	茯苓	FL-10	茯苓新酸A
甘草	GC-31	甘草查尔酮	茯苓	FL-11	茯苓新酸B
甘草	GC-32	甘草宁A	茯苓	FL-12	茯苓新酸C
甘草	GC-33	甘草宁B	茯苓	FL-13	常春藤皂苷元
甘草	GC-34	甘草糖苷E	茯苓	FL-14	去氢齿孔酸
甘草	GC-35	3-(3,4-二羟基苯基)-5,7-二羟基-8-(3-甲基丁-2-烯基)色酮	白术	BZ-01	12-千里光酰基-8-反式白术三醇
甘草	GC-36	5,7-二羟基-3-(4-甲氧基苯基)-8-(3-甲基丁-2-烯基)色酮	白术	BZ-02	14-乙酰基-12-千里光酰基-8-反式白术三醇
甘草	GC-37	2-(3,4-二羟基苯基)-5,7-二羟基-6-(3-甲基丁-2-烯基)色酮	白术	BZ-03	14-乙酰基-12-千里光酰基-8-顺式白术三醇
甘草	GC-38	柠檬香豆酮	白术	BZ-04	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二烷基-1H-环戊[a]菲蒽-3-醇
甘草	GC-39	异黄酮	白术	BZ-05	8β-乙氧基苍术内酯-III
甘草	GC-40	甘草异黄酮B	党参	DS-01	木犀草素
甘草	GC-41	甘草异黄酮A	党参	DS-02	豆甾醇
甘草	GC-42	胍骨青霉素	党参	DS-03	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol
甘草	GC-43	(E)-3-[3,4-二羟基-5-(3-甲基丁-2-烯基)苯基]-1-(2,4-二羟基苯基)丙-2-烯-1-酮	党参	DS-04	邻苯丙氨酸
甘草	GC-44	甘草甙	党参	DS-05	ZINC03978781
甘草	GC-45	光甘草轮	党参	DS-06	7-甲氧基-2-甲基异黄酮
甘草	GC-46	光果草素	党参	DS-07	波留醇
甘草	GC-47	光果甘草酮	党参	DS-08	菊黄素
甘草	GC-48	1,3-二羟基-9-甲氧基-6-苯并呋喃[3,2-c]色酮	党参	DS-09	灌木远志酮A
甘草	GC-49	1,3-二羟基-8,9-二甲氧基-6-苯并呋喃[3,2-c]色酮	党参	DS-10	柱头7-烯醇
甘草	GC-50	Eurycarpin A	党参	DS-11	3-beta-Hydroxymethyllenetanashiquinone
甘草	GC-51	糖苷	党参	DS-12	methyl icoso-11,14-dienoate
甘草	GC-52	(-)-Medicocarpin	党参	DS-13	5alpha-Stigmastan-3,6-dione
甘草	GC-53	乙肝素B	党参	DS-14	7-(beta-Xylosyl)cephalomannine_qt
甘草	GC-54	(2R)-7-羟基-2-(4-羟基苯基)苯并四氢吡喃-4-酮	党参	DS-16	黄豆黄素
甘草	GC-55	(2S)-7-羟基-2-(4-羟基苯基)-8-(3-甲基丁-2-烯基)苯并吡喃-4-酮	党参	DS-17	菠菜苷A
甘草	GC-56	异甘草酚	党参	DS-18	(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-乙基-6-甲基庚-3-烯-2-基]-10,13-二甲基-1,2,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二烷基氢化环戊达[a]菲蒽
甘草	GC-57	异甘草黄酮醇	党参	DS-19	11-羟基兰金断肠草碱

2.2 药物成分及疾病靶点映射结果及相互作用网络构建及核心网络提取结果

筛选出四君子汤成分与胃炎相同的靶标10个。将成分及对应靶标信息导入Cyto-scape 3.6.1软件绘制相互作用网络图,见图1。四君子汤中的69个成分可能发挥了治疗作用,主要通过10个靶点对疾病进行干预,从成分与靶点间的联系可以看出,ABCB1、CYP2C19、DRD2和DRD3可能是成分治疗疾病的关键靶点。在String数据库绘制靶标蛋白的蛋白-蛋白相互作用网络,见图2。CHRW4、DRD3、DRD2三个基因之间的联系比较紧密,是1个治疗

模块;CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4、CYP1A2、ABCB1、SLC22A2 6个基因之间的联系比较紧密,是一个治疗模块;HRH2是一个单独的治疗模块。

2.3 药物-疾病交集靶基因GO分析结果及KEGG通路富集分析结果

为了进一步阐明候选靶点的可能作用,使用DAVID工具对四君子汤治疗胃炎的10个候选靶点进行GO富集分析,结果见表3。结果显示,涉及单胞素代谢过程、杂环代谢过程、药物代谢过程、药物分解过程、类固醇代谢过程等9个生物过程,涉及氧结合、单加氧酶活性、氧化还原酶活性等10个分子

表2 胃炎靶点一览表

Table 2 List of gastritis targets

蛋白全称	简称	Uniprot ID
毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M5	CHRM4	P08173
溶质载体家族 22 成员 8	SLC22A8	Q8TCC7
溶质载体家族 22 成员 2	SLC22A2	O15244
前表皮生长因子	EGF	P01133
多药耐药相关蛋白-1	ABCB1	P08183
组胺 H2 受体	HRH2	P25021
成纤维细胞生长因子 2	FGF2	P09038
多巴胺 D3 受体	DRD3	P35462
多巴胺 D2 受体	DRD2	P14416
细胞色素 P450 3A7	CYP3A7	P24462
细胞色素 P450 3A5	CYP3A5	P20815
细胞色素 P450 3A4	CYP3A4	P08684
细胞色素 P450 2D6	CYP2D6	P10635
细胞色素 P450 2C8	CYP2C8	P10632
细胞色素 P450 2C19	CYP2C19	P33261
细胞色素 P450 2B6	CYP2B6	P20813
细胞色素 P450 1A2	CYP1A2	P05177

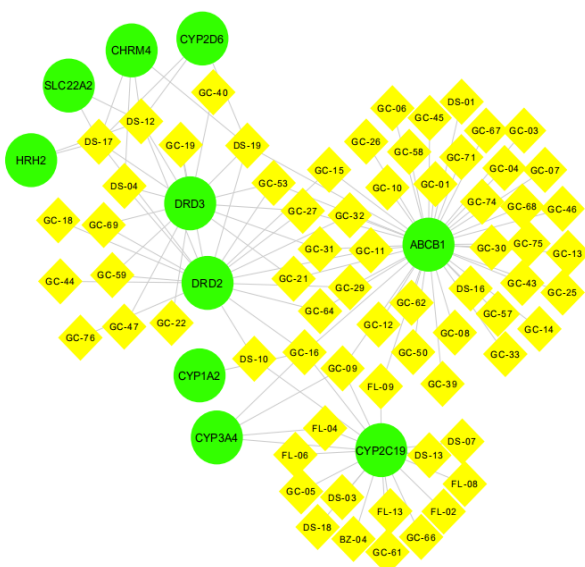


图1 有效成分-靶点网络图

Fig. 1 Active component-target network diagram

功能,细胞器膜、内质网膜等6个细胞组成。应用DAVID数据库,通过KEGG生物途径富集分析,识别四君子汤治疗胃炎有显著影响的信号通路,结果见图3,其机制主要涉及药物代谢-细胞色素P450、亚油酸代谢、细胞色素P450对外源性物质代谢的影响、神经活性配体与受体的相互作用、化学致癌、类固醇激素生物合成、视黄醇代谢7个信号通路。

2.4 四君子汤化合物-靶点-通路图构建

使用Cytoscape 3.6.1软件中对四君子汤68个成

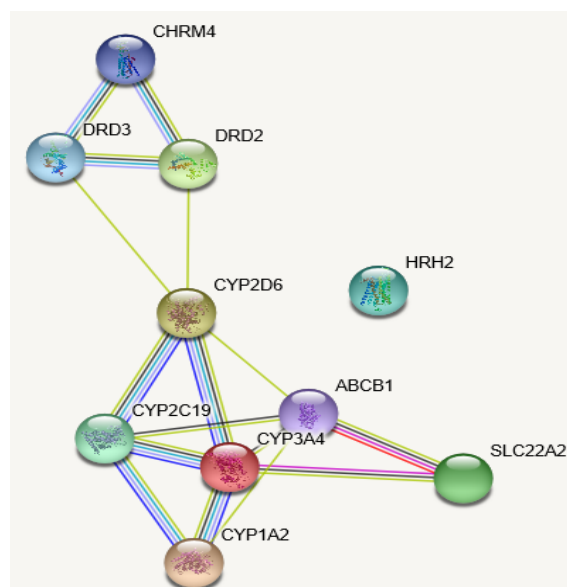


图2 靶点-靶点相互作用网络

Fig. 2 Target-target interaction network

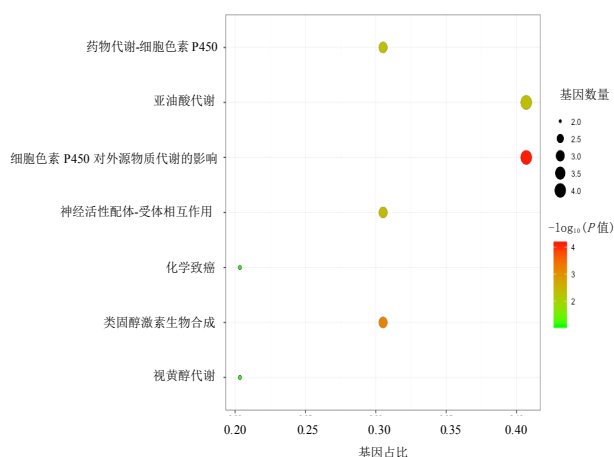


图3 KEGG通路分析图

Fig. 3 KEGG pathway analysis diagram

分及对应的10个靶点,以及靶点对应的7条通路进行分析,构建四君子汤治疗胃炎的化合物-靶点-通路图,见图4。四君子汤通过68个成分对10个靶点进行作用,可能调节了7个信号通路来治疗胃炎,突出了中药治疗疾病对多成分-多靶点-多通路的治疗特色。

3 讨论

本研究利用网络药理学的方法探讨了四君子汤治疗胃炎的机制,揭示了中药复方对疾病多成分、多靶点、多途径调控的理念。网络药理学主要包括药物活性成分的筛选、作用靶点的获取、网络构建与分析3个部分;通过构建药物活性成分-靶点、成分-靶点-通路等网络,从分子水平上来阐明靶点和疾病网络之间的协同效应和潜在机制,从而了

表3 GO分析结果
Table 3 Results of GO analysis

GO 类型	条目	基因 数量	基因占比/%	P值	基因
生物 过程	单胞素代谢过程	4	0.406 917 599	2.13×10^{-9}	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	杂环代谢过程	4	0.406 917 599	2.13E-09	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	药物代谢过程	4	0.406 917 599	3.09E-07	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	药物分解过程	3	0.305 188 199	3.83E-06	CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2
	异种生物代谢过程	4	0.406 917 599	7.94E-06	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	氧化去甲基化	3	0.305 188 199	1.68E-05	CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2
	外源药物分解过程	3	0.305 188 199	1.68E-05	CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2
	类固醇代谢过程	3	0.305 188 199	2.28E-04	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6
	视觉学习	3	0.305 188 199	2.50E-04	DRD3, HRH2, DRD2
分子 功能	氧结合	4	0.406 917 599	1.68E-06	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	单加氧酶活性	4	0.406 917 599	3.19E-06	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	氧化还原酶活性, 作用于成对供体, 以分子氧的结合或还原, 还原黄素或黄素蛋白作为一个供体, 并结合一个氧原子	3	0.305 188 199	2.64E-05	CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2
	血红素结合	4	0.406 917 599	4.24E-05	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	铁离子结合	4	0.406 917 599	5.89E-05	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	类固醇羟化酶活性	3	0.305 188 199	8.16E-05	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6
	芳香化酶活性	3	0.305 188 199	8.81E-05	CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2
	氧化还原酶活性	4	0.406 917 599	1.31E-04	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	氧化还原酶活性, 作用于成对供体, 与分子氧结合或还原	3	0.305 188 199	3.97E-04	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6
	药物结合	3	0.305 188 199	7.06E-04	DRD3, DRD2, CYP2D6
细胞 组成	细胞器膜	4	0.406 917 599	8.65E-06	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	离子膜整体组分	5	0.508 646 999	0.003 319 171	CHRM4, DRD3, HRH2, DRD2, SLC22A2
	内质网膜	4	0.406 917 599	0.007 148 355	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	内囊泡	2	0.203 458 8	0.026 359 939	DRD3, DRD2
	细胞内膜结合细胞器	3	0.305 188 199	0.029 210 422	CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2
	质膜	6	0.610 376 399	0.032 590 677	CHRM4, DRD3, HRH2, DRD2, ABCB1, SLC22A2

解成分和疾病之间的相互作用关系, 非常适合于中药复方作用机制的研究^[13-14]。

四君子汤治疗胃炎的作用机制, 发现该方可能通过单胞素代谢过程、杂环代谢过程、药物代谢过程、药物分解过程、异种生物代谢过程、氧化去甲基化、外源药物分解过程、类固醇代谢过程、视觉学习 9 个生物过程, 并通过氧结合、血红素结合、铁离子结合、单加氧酶活性、氧化还原酶活性等 10 个分子功能, 包括细胞器膜、离子膜整体组分、内质网膜、内囊泡、细胞内膜结合细胞器、质膜 6 个细胞组成发挥作用, 其作用机制主要与药物代谢-细胞色素 P450、亚油酸代谢、细胞色素 P450 对外源性物质代谢的影响、神经活性配体-受体相互作用、化学致癌、类固醇激素生物合成、视黄醇代谢有关。综上所述,

四君子汤治疗胃炎具有多靶点、多通路的特点。本研究采用网络药理学方法对四君子汤治疗胃炎的作用机制进行了探讨, 为进一步验证其药理作用机制提供了理论基础。

本研究应用网络药理学方法, 对四君子汤的多成分-多靶点与胃炎之间复杂网络关系进行研究, 然而四君子汤抗胃炎的具体作用机制仍需大量的体内外实验进行阐明, 本研究旨在为进一步深入探讨其作用机制奠定基础。

参考文献

- [1] 何红晖. 温中健脾中药治疗慢性胃炎的临床价值分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(24): 173-174.
- [2] 秦雪婷. 柴胡疏肝散合清中汤治疗慢性非萎缩性胃炎(肝胃不和兼湿热证)的临床研究[D]. 长春: 长春中医药大学

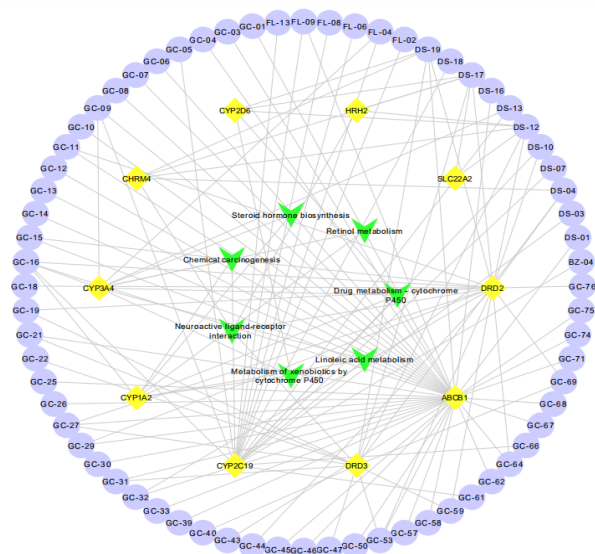


图4 四君子汤化合物-靶点-通路图

Fig. 4 Sijunzi decoction compound-target-path diagram

大学, 2018.

- [3] 赵曼,肖晶,张蓓,等.柴百连苏饮加减治疗慢性胃炎30例疗效观察[J].湖南中医杂志,2018,34(5):66-67,78.
- [4] 申晋.中医药治疗慢性胃炎的临床研究进展[J].智慧健康,2019,5(22):65-67.
- [5] 杨士瀛.仁斋直指方[M].孙玉信,朱平生,点校.上海:第二军医大学出版社,2007.
- [6] 中国药典[S].一部.2015.

- [7] 贺 婧. 四君子汤治疗脾胃虚寒型慢性胃炎临床观察[J]. 光明中医, 2019(16): 2447-2449.
- [8] 荣 剑. 四君子汤加减治疗慢性胃炎的临床疗效观察[J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(3): 177-179.
- [9] 张 瑞, 曹庆伟, 李爱平, 等. 基于网络药理学的黄芪抗疲劳作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1880-1889.
- [10] 熊 山, 丁晓晨. 四君子汤化学成分和药理作用研究进展[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2017, 39(5): 371-374.
- [11] 纪云飞, 王瑞君, 李晓波. 复方四君子汤的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(5): 837-843.
- [12] Bi X, Gong M, Di L. Review on prescription compatibility of Shaoyao Gancao Decoction and reflection on pharmacokinetic compatibility mechanism of traditional Chinese medicine prescription based on *in vivo* drug interaction of main efficacious components [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 208129.
- [13] Cheng X R, Cui X L, Zheng Y, et al. Nodes and biological processes identified on the basis of network analysis in the brain of the senescence accelerated mice as an Alzheimer's disease animal model [J]. Front Ag Neurosci, 2013, 5: 65.
- [14] Gao L, Wang K X, Zhou Y Z, et al. Uncovering the anticancer mechanism of Compound Kushen Injection against HCC by integrating quantitative analysis, network analysis and experimental validation [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 624.