

基于网络药理学探讨蒙药苏龙嘎-4颗粒抗腹泻的作用机制

陈影^{1*}, 苏萍^{2*}, 张海静², 张广平^{2*}, 叶祖光^{2*}

1. 辽宁师范大学 生命科学学院, 辽宁 大连 116000

2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100075

摘要: 目的 运用网络药理学探讨苏龙嘎-4颗粒的多成分、多靶点、多途径的抗腹泻作用机制。方法 通过TCMSP平台、BATMAN-TCM数据库及文献检索收集苏龙嘎-4颗粒中4味中药的全部化学成分和作用靶点, 同时利用GeneCards数据库和OMIM数据库获取腹泻的已知治疗靶点。构建韦恩图, 得到苏龙嘎-4颗粒抗腹泻的作用靶点。采用Cytoscape 3.7.1软件, 将活性成分与潜在靶点构建“药物-成分-靶点”网络; 通过String 10.0数据库建立PPI网络, 并获得核心靶点。采用R软件对交集基因进行GO功能分析和KEGG通路分析。**结果** 根据数据库检索, 结合所制定的筛选标准, 得到苏龙嘎-4颗粒34个活性成分和110个靶点, 其中74个靶点为苏龙嘎-4颗粒抗腹泻的潜在靶点。GO生物学过程分析得出87个条目, KEGG通路分析得出117条通路, 主要涉及PI3K-Akt信号通路、TNF信号通路、p53信号通路、凋亡通路等。推测苏龙嘎-4颗粒可能通过抗炎、影响细胞凋亡、修复肠粘膜损伤而起到抗腹泻的作用。**结论** 苏龙嘎-4颗粒的活性成分主要通过CASP-3、EGFR、IL-6、VEGFA、MAPK8等靶点抑制炎症因子的产生阻断炎症反应、影响细胞凋亡的同时对肠粘膜损伤的进行修复, 最终发挥抗腹泻的作用。

关键词: 苏龙嘎-4颗粒; 网络药理学; 腹泻; 连翘; 拳参; 木通; 麦冬

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 07-1259-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.009

Study on mechanism of anti-diarrhea of mongolian medicine Sulongga-4 Granules based on network pharmacology

CHEN Ying¹, SU Ping², ZHANG Haijing², ZHANG Guangping², YE Zuguang²

1. College of Life Science, Liaoning Normal University, Dalian 116000, China

2. Institute of Chinese Materia Medica China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100075, China

Abstract: Objective Sulongga-4 Granules is a classic ethnic medicine formula, which is clinically used in the treatment of infantile diarrhea. In this study, the potential mechanism of multi-component, multi-target and multi-pathway treatment of diarrhea was explored based on network pharmacology. **Methods** Through TCMSP platform, Batman-TCM database and literature retrieval, all the chemical components and targets of four Traditional Chinese medicines in Sulongga-4 Granules were collected, and the known therapeutic targets of diarrhea were obtained by GeneCards database and OMIM database. The Venn diagram was constructed to obtain the therapeutic target of Sulongga-4 Granules in treating diarrhea. Cytoscape 3.7.1 software was used to construct a "drug-component-target" network between active ingredients and potential targets. PPI network was established through String 10.0 database and core target proteins were obtained. R software was used to analyze the GO function and KEGG pathway of intersection genes. **Results** According to the database search and the established screening criteria, 34 active components and 110 targets of Sulongga-4 Granules were obtained, among which 74 were potential targets for anti-diarrhea of Sulongga-4 Granules. GO biological process analysis revealed 87 items, and KEGG pathway analysis revealed 117 pathways, mainly involving PI3k-Akt signaling pathway, TNF signaling pathway, p53 signaling, pathway apoptosis pathway, etc. It is speculated that Sulongga-4 Granules may play

收稿日期: 2019-12-18

基金项目: 国家“重大新药创制”重大专项(2017ZX09301060-013)

#共同第一作者: 陈影(1994—), 安徽淮北人, 硕士研究生, 从事中药药理毒理研究。E-mail: 18342267831@163.com

苏萍(1985—), 北京, 助理研究员, 从事中药药理毒理研究。E-mail: suping1223@126.com

*通信作者: 张广平, 研究员, 从事中药药理毒理研究。Tel: (010)84252805-2231 E-mail: iamzgp@163.com

叶祖光, 博士生导师, 研究员, 从事中药药理毒理研究, Tel: (010)84252805 E-mail: zgye@icmm.ac.cn

an anti-diarrhea effect by anti-inflammatory, affecting apoptosis and repairing intestinal mucosal damage. **Conclusion** The active components of Sulongga-4 Granules mainly inhibit the production of inflammatory factors, block inflammatory response, promote apoptosis and repair intestinal mucosal damage through CASP-3, EGFR, IL-6, VEGFA, MAPK8 and other targets, and finally play an anti-diarrhea role.

Key words: Sulongga-4 Granules; network pharmacology; diarrhea; *Forsythia suspensa*; *Polygonum bistorta* L.; *Akebia quinata*; *Ophiopogon japonicus*

腹泻是一种胃肠蠕动增加导致粪便数增多,粪质稀薄如同水样,多病原、多因素引起的肠道疾病^[1]。腹泻可导致人和动物肠道正常菌群失调、吸收障碍、营养状态和免疫功能降低,是引起儿童患病和死亡的第2大病因^[2]。蒙医将小儿腹泻分为寒热两型病,热泻是由于热、锐性外因致小儿三根失调,齐苏和希拉之热偏盛下注肠腑而引起^[3]。蒙药苏龙嘎-4汤为临床治疗小儿热泻的常用验方,出于《蒙医传统验方》,引自《内蒙古蒙成药标准》^[4-5]。苏龙嘎-4颗粒是从苏龙嘎-4汤的基础上发展出的一种新剂型,与汤剂相比,颗粒剂体积小,易携带、储藏及运输,不易变质且口感好,患者依从性高,比汤剂更受医患欢迎^[6]。苏龙嘎-4颗粒由连翘、拳参、木通和麦冬4味药配伍组成,性凉,具有清热燥湿之功效,主治大小肠之热、肠刺痛、痢疾、热泻等^[7]。该方中连翘为主药,用于腑热、肠刺热、热泻^[8];配合麦冬清热、抑希拉的效果;木通清腑中之热;拳参解毒、止泻,对大小肠等腑器热症有特效^[9-10]。虽然苏龙嘎-4颗粒对于腹泻的治疗具有良好的疗效,但缺乏系统性的研究,其抗腹泻作用机制尚不明确,因此利用网络药理学手段对苏龙嘎-4颗粒抗腹泻的潜在靶点及作用机制进行预测。网络药理学是由Hopkins首先提出的方法^[11]。近年来,网络药理学的快速发展及应用,为系统研究中药的药效作用机制提供了快捷高效的新手段和新思路,在“药物-成分-靶点”相互作用网络的基础上,系统综合地观察药物与疾病间的关联性,揭示多分子药物协同作用的特点^[12]。同时也为苏龙嘎-4颗粒抗腹泻整体机制的探究提供了可能。因此本研究基于网络药理学方法,分析苏龙嘎-4颗粒治疗腹泻的作用机制,以期为苏龙嘎-4颗粒治疗腹泻的深入研究提供有利参考。

1 材料

中药系统药理学数据库及分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>); BATMAN-TCM 数据库(A Bioinformatics

Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm>); GeneCards 数据库(The Human Gene Database, <https://www.genecards.org/>); 人类孟德尔遗传综合数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <https://www.omim.org/>); STRING 11.0 数据库(<https://string-db.org/>); Bioconductor 平台(<http://bioconductor.org/biocLite.R>); UniProt 数据库(<http://www.uniprot.org/>); 基因本体(gene ontology, GO); 基于京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG); R 3.6.1 软件; Perl 语言; Cytoscape 3.7.1 软件。

2 方法

2.1 苏龙嘎-4颗粒活性成分与靶点的获取

利用TCMSP平台、BATMAN-TCM数据库及文献检索收集苏龙嘎-4颗粒中4味中药(连翘、拳参、木通、麦冬)的全部化学成分。其中连翘、拳参和木通在TCMSP数据库中检索得到所含有的化合物,麦冬在TCMSP中检索不到所含有的化合物,故在BATMAN-TCM数据库中检索,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)和类药性(drug-likeness, DL)作为筛选指标,筛选阈值为 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$, 选取符合条件的化学成分作为候选活性成分。通过TCMSP数据库中“Related target”获取候选活性成分对应的靶点,使用Perl语言并结合UniProt数据库,最终得到苏龙嘎-4颗粒的靶点并给各靶点加上注释。

2.2 腹泻已知治疗靶点的获取

本研究使用GeneCards数据库和OMIM数据库,以“diarrhea”为关键词进行检索,将两数据库检索结果进行合并,并删除重复靶点,从而获得腹泻的全部作用靶点。

2.3 苏龙嘎-4颗粒靶点和腹泻靶点的交集

将苏龙嘎-4颗粒的活性成分所对应的靶点和腹泻相关的靶点使用R语言程序进行对比,获得两者的共同靶点即为苏龙嘎-4颗粒抗腹泻的关键靶

点,同时绘制韦恩图。

2.4 药物-成分-靶点网络的构建

将关键靶点进行整理,使用 Perl 语言对节点数据进行属性标识,然后把所得数据导入 Cytoscape 3.7.1 软件,并对其参数进行设置后构建“药物-成分-靶点”网络图。利用“Network Analyzer”插件对网络进行拓扑分析,网络中节点(node)之间如存在调控作用关系则以边(edge)相连。以“节点连接度(degree)”作为拓扑指标,degree 说明网络节点的重要性,其值越大,说明该节点在网络中越重要。

2.5 关键靶点蛋白相关作用网络的构建

将关键靶点输入到 STRING 数据库中进行检索,设置物种为“Homo sapiens”,置信度选取“minimum required interaction score(0.400)”,同时隐藏游离点,其余参数设置保持默认,从而获取靶标基因 PPT 信息。然后下载 PPI 图形文件并保存 tsv 文件,将该 tsv 文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件,以网络中各靶点 degree 值的中位数为指标筛选出核心靶点,并以靶点名称为纵坐标,degree 值为横坐标在 Excel 绘制条形图。

2.6 关键靶点 GO 和 KEGG 富集分析

利用 Bioconductor 平台和 R 语言对关键靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路分析。首先在 R 中安装所需要的安装包,导出 GO 富集分析表格,并绘制气泡图。导出 KEGG 富集分析表格、KEGG 通路图,并绘制气泡图。

3 结果

3.1 苏龙嘎-4 颗粒活性成分的筛选

根据数据库检索,结合所制定的筛选标准,苏龙嘎-4 颗粒中 4 味中药共鉴定出 34 个活性化合物,见表 1,其中 23 个来自连翘,2 个来自麦冬,8 个来自木通,6 个来自拳参,其中有 5 个活性成分重复。

3.2 苏龙嘎-4 颗粒有效成分抗腹泻的潜在作用靶点预测

将筛选出的活性成分在 TCMSP 数据库平台逐一进行比对,得到了这些活性化合物作用的靶标,共 868 个,在 Uniprot 中给靶点加注释,将没有注释的靶点剔除后剩余 384 个,其中许多活性成分作用于同一个靶点,去除重复靶点后,得到苏龙嘎-4 颗粒潜在活性成分的作用靶点共 110 个。在 GeneCards 数据库及 OMIM 数据

表 1 苏龙嘎-4 颗粒潜在活性成分

Table 1 Potential active components of Sulongga-4 Granules

化合物编号	化合物名称	OB/%	DL	来源	化合物编号	化合物名称	OB/%	DL	来源
MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.23	连翘	MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	连翘
MOL003281	20(S)-达玛-24-烯-3 β -20-二醇-3-乙酸酯	40.23	0.82	连翘	MOL000522	牛蒡子苷	34.45	0.84	连翘
MOL003283	异落叶松脂素	66.51	0.39	连翘	MOL000006	木犀草素	36.16	0.25	连翘
MOL003290	二甲基马太树脂醇	52.30	0.48	连翘	MOL000791	荷包牡丹碱	69.67	0.88	连翘
MOL003295	松脂醇单甲醚	53.08	0.57	连翘	MOL008647	穆坪马兜铃酰胺	86.71	0.26	麦冬
MOL003305	连翘苷	36.40	0.86	连翘	MOL000449	豆固醇	43.83	0.76	木通
MOL003306	松脂素单甲基醚	85.12	0.57	连翘	MOL010799	港口马兜铃素 A	109.51	0.40	木通
MOL003308	松脂素单甲基醚-4-O β -D-葡萄糖苷	61.20	0.57	连翘	MOL010803	马兜铃酸 A	62.71	0.55	木通
MOL003315	3 β -乙酰-20,25-环氧达玛烷-24 α	33.07	0.79	连翘	MOL010804	马兜铃酸 II	37.56	0.45	木通
MOL000211	丁子香酚	55.38	0.78	连翘	MOL001771	穿贝海绵甾醇	36.91	0.75	木通
MOL003322	连翘醇	81.25	0.57	连翘	MOL000296	常春藤皂苷元	36.91	0.75	拳参
MOL003330	连翘脂素	95.04	0.57	连翘	MOL000763	马兜铃苷	40.32	0.60	拳参
MOL003344	β -香树脂醇乙酸酯	42.06	0.74	连翘	MOL001002	鞣花酸	43.06	0.43	拳参
MOL003347	贯叶连翘素	44.03	0.60	连翘	MOL001420	β -植物甾醇	38.00	0.76	木通、拳参
MOL003348	加贯叶连翘素	44.03	0.61	连翘	MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	连翘、木通、拳参
MOL003365	胆甾-28-甲基-23,24-环丙烷-5-4-酮	40.99	0.85	连翘	MOL000492	儿茶素	54.83	0.24	木通、麦冬
MOL003370	远志酮 I	79.16	0.30	连翘	MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	连翘、拳参

库中共检索出3 500个腹泻相关靶点。把所得腹泻相关靶点与苏龙嘎-4颗粒潜在活性成分的靶点使用R语言程序进行对比,筛选出74个共同作用靶点,同时绘制韦恩图,见图1。

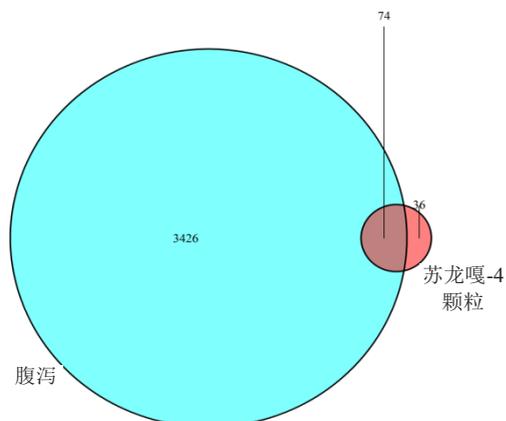


图1 苏龙嘎-4颗粒与腹泻共同作用靶点韦恩图

Fig.1 Venn diagram of diarrhea target genes and Sulongga-4 Granules target genes

3.3 网络药理的可可视化

通过Cytoscape 3.7.1软件绘制出“药物-成分-靶点”相互作用的网络图,见图2。在34个化合物中有12个未参与网络构建。以degree调节网络中的节点颜色,颜色越深代表degree值越大,从而直观显示网络中节点的重要程度。结果显示,活性成分中槲皮素的degree值最大,作用于57个靶点。靶点中前列腺素G/H合成酶1(Prostaglandin G/H synthase 1, PTGS1)的degree值最大,是16个活性成分的共同靶点。PTGS1与炎症反应相关,为炎症疾病的潜在治疗靶点^[13],槲皮素具有抗炎、抗氧化作用,可通过

抑制肠道的蠕动和毛细血管的通透性来发挥止泻作用^[14-15]。结果说明,活性成分槲皮素和靶点PTGS1在苏龙嘎-4颗粒抗腹泻中发挥重要作用。苏龙嘎-4颗粒的同一活性成分能作用于多个靶点,且相同靶点可以与不同的活性成分作用,体现出了中药方剂的复杂性与整体性。

3.4 关键靶点基因蛋白质相互作用网络分析

将74个关键靶点导入STRING数据库中,获取蛋白质相互作用关系,利用该平台构建靶点的蛋白互作网络,见图3。筛选出网络中28个的核心靶点,主要为半胱天冬酶-3(Caspase-3, CASP-3)、表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptor, EGFR)、白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)、血管内皮生长因子A(Vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、丝裂原活化蛋白激酶8(Mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)等,见图4。这些靶蛋白在网络中具有重要地位,说明其在苏龙嘎-4颗粒抗腹泻治疗中也具有重要意义。

3.5 关键靶点基因生物功能及通路分析

经富集分析后,得到GO结果87条,相关性较高的20条中涉及蛋白质异二聚活性、泛素蛋白连接酶结合、DNA结合转录激活剂活性, RNA聚合酶II特异性等,见图5,表明苏龙嘎-4颗粒可通过参与调控多种生物学过程而发挥抗腹泻作用。KEGG通路富集分析筛选后得到117条信号通路,相关性较高的20条通路中涉及与炎症相关的有TNF、PI3K-Akt信号通路等;与免疫有关的有乙型肝炎、人类巨细胞病毒感染信号通路等;与细胞凋亡相关的有细胞凋亡通路、P53信号通路、PI3K-Akt信号通路等;与癌

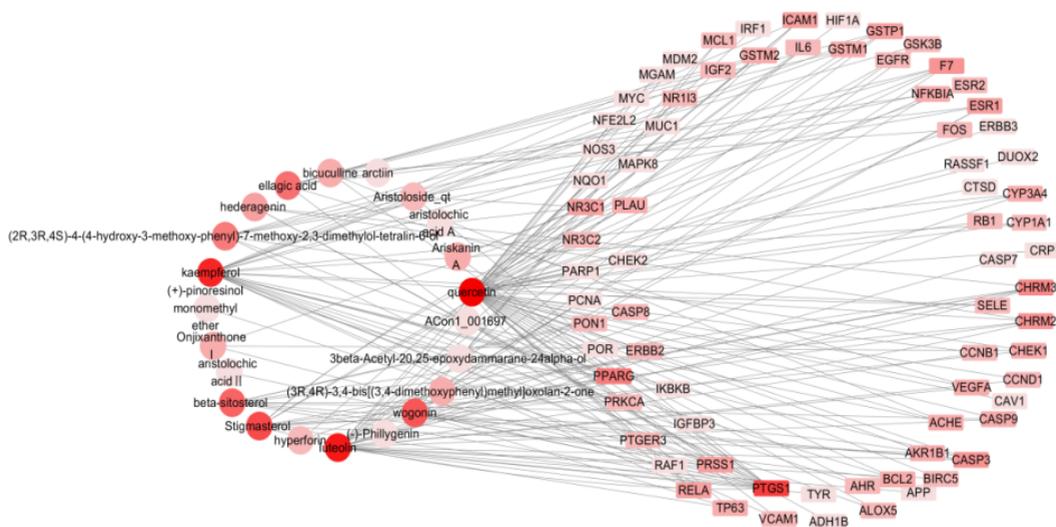


图2 苏龙嘎-4颗粒抗腹泻的“药物-成分-靶点”网络图

Fig.2 "Drug-ingredient-target" network map of Sulongga-4 Granules against diarrhea

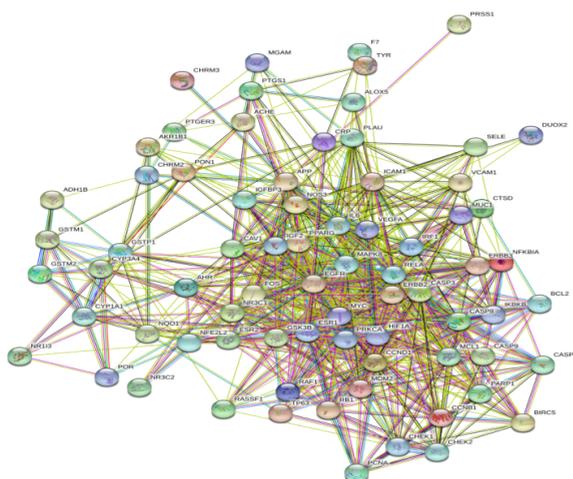


图3 苏龙嘎-4颗粒抗腹泻相关基因的蛋白质互作网络图

Fig. 3 Protein interaction networks of anti-diarrhea genes in Sulongga-4 Granules

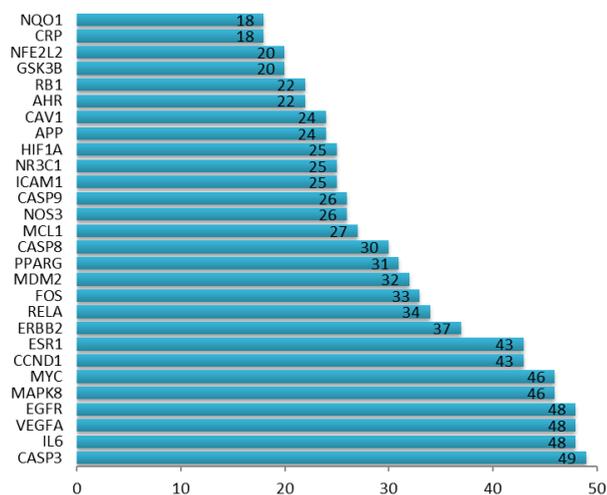


图4 苏龙嘎-4颗粒抗腹泻核心靶点的柱状图

Fig. 4 Protein interaction networks of anti-diarrhea genes in Sulongga-4 Granules

症有关的有前列腺癌、结直肠癌、胰腺癌信号通路等。其中PI3K-Akt信号通路与腹泻的发生最为密切,见图6。表明苏龙嘎-4颗粒的活性成分靶点分布于不同的通路,可通过各通路协调发挥抗腹泻作用,同时苏龙嘎-4颗粒的关键靶点富集于多种通路上,提示这些通路可作为未来研究苏龙嘎-4颗粒抗腹泻疗效的重要方向。

4 讨论

研究表明,腹泻发病机制涉及肠道炎症、胃肠激素分泌紊乱和肠粘膜损伤等因素^[16]。苏龙嘎-4颗粒中连翘具有抗炎作用,其活性成分连翘酯苷A通过免疫调节对牛病毒性腹泻有抑制作用^[17-18];连翘活性成分槲皮素具有明显抗炎和抗腹泻作用^[19-20]。木通和麦冬均具有抗炎作用^[21-22];拳参性

凉,具有止泻作用^[23],拳参提取物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌有一定的抑菌效果^[24]。

本研究发现苏龙嘎-4颗粒中槲皮素、汉黄芩素、木犀草素、豆甾醇、常春藤皂甙元、山柰酚等可能通过作用于CASP-3、EGFR、IL-6、VEGFA、MAPK8、CASP-8、细胞间黏附分子(Intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)、转录因子p65(Transcription factor p65, RELA)、CASP-9等靶点对腹泻起到治疗作用。其中相关度较高的CASP-3是Caspase家族中最为关键的成员,是凋亡的执行者,同时也是凋亡细胞Caspase级联反应必经的共同通路,参与细胞凋亡、细胞因子成熟、细胞生长和分化^[25-26]。CASP-8和CASP-9也是Caspase家族成员,在细胞凋亡中发挥至关重要的作用^[27]。EGFR参与细胞生长、迁移和凋亡,同时是肠黏膜修复过程中的生长因子,参与肠粘膜损伤的调控,同时在调节正常和炎症性结肠的Cl⁻分泌方面也发挥重要作用^[28-29]。IL-6主要由T细胞及成纤维细胞分泌,可激活胃肠道黏膜下层神经元而参与胃肠功能的调节,其高表达可通过激活或扩大炎症反应,影响肾上腺应激反应以及胃蠕动,导致胃肠运动及分泌功能紊乱^[30]。同时IL-6为炎症反应中的促炎因子,可作为评价炎症性急性腹泻常用指标^[31]。VEGFA是VEGF生长因子家族成员,在血管生成、血管发生和内皮细胞生长中发挥作用,并可以诱导内皮细胞增殖、促进细胞迁移、抑制凋亡^[32]。MAPK8在一定程度上对炎症和细胞凋亡有影响^[33-34]。以上分析结果显示这些核心靶点的功能多集中于炎症反应和细胞凋亡方面。

此外,苏龙嘎-4颗粒中单个活性成分也可以作用于多个靶点,多个活性成分可以作用于同一靶点,并通过各通路协调发挥抗腹泻作用。例如:活性成分槲皮素,不仅可作用于靶点CASP3,通过P53信号通路、细胞凋亡通路、TNF信号通路等发挥抗腹泻的作用,还可作用于靶点EGFR,通过PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路等起到抗腹泻的作用。活性成分汉黄芩素、木犀草素、豆甾醇、槲皮素、荷包牡丹碱等,可以共同作用于PTGS1通过血清素的神经突触通路发挥抗腹泻的作用。体现出复方多成分、多靶点、多通路整体调节的作用特点。

GO生物过程和KEGG信号通路富集结果显示,苏龙嘎-4颗粒的活性成分靶点参与多种生物过程,涉及蛋白质异二聚活性、泛素蛋白连接酶结合、DNA结合转录激活剂活性,RNA聚合酶II特异性

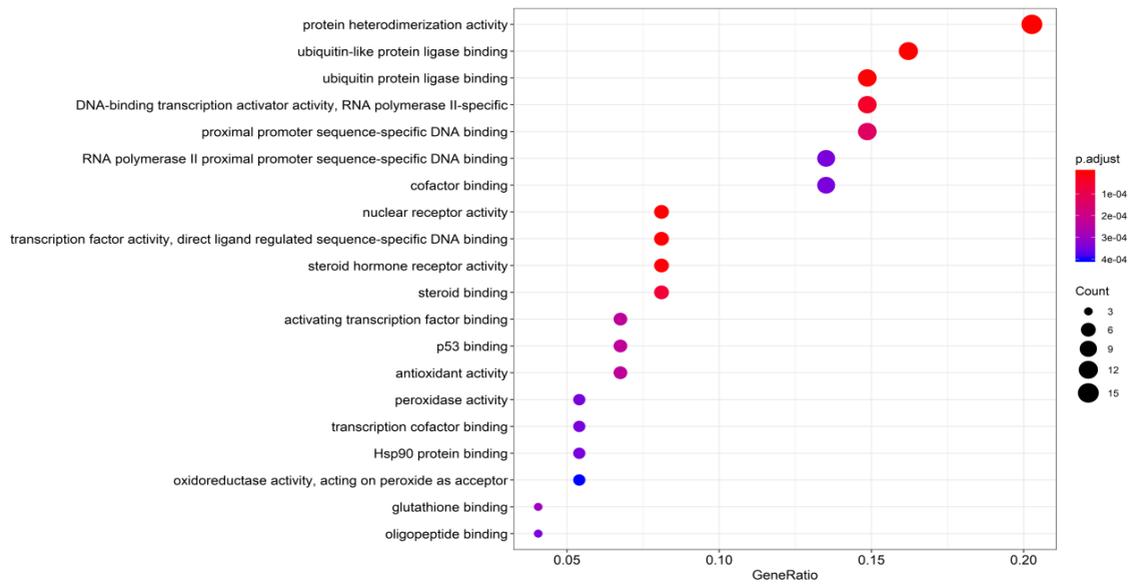


图5 苏龙嘎-4颗粒活性成分抗腹泻相关靶点的GO功能富集分析气泡图

Fig. 5 GO function enrichment analysis bubble map of Sulongga-4 Granules active ingredient against diarrhea key target

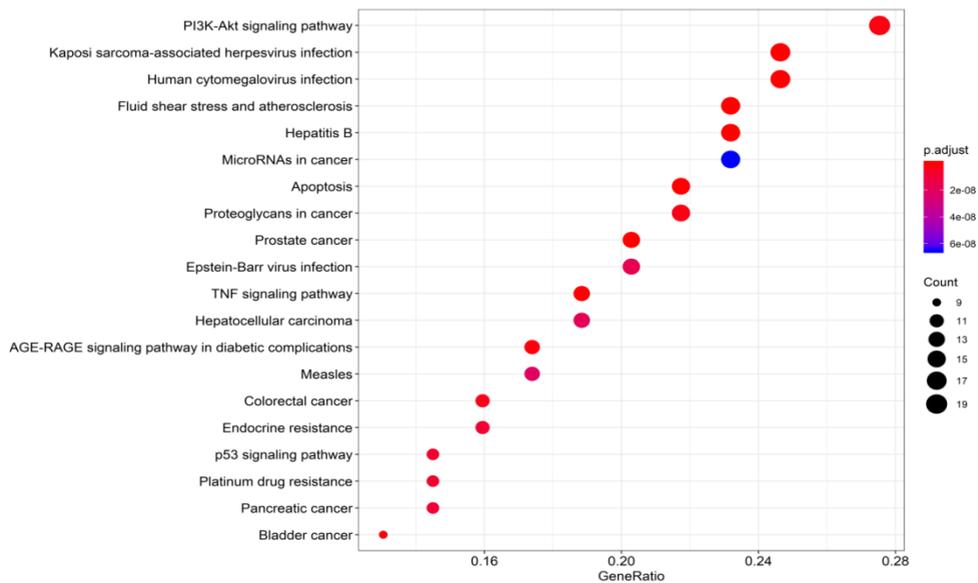


图6 苏龙嘎-4颗粒活性成分抗腹泻相关靶点的KEGG通路富集分析气泡图

Fig. 6 KEGG pathway enrichment analysis bubble map of Sulongga-4 Granules active ingredient against diarrhea key target

等。苏龙嘎-4颗粒的活性成分靶点参与多条抗腹泻通路,其中PI3K-Akt信号通路与腹泻的发生最为密切,研究表明,细胞内重要信号转导PI3K-Akt信号通路不仅在细胞增殖、凋亡的过程中发挥重要作用,而且参与了炎症反应过程,在炎症反应中也发挥着重要作用^[35-36]。KEGG通路富集分析筛选出相关性较高的20条通路中,涉及与炎症和凋亡相关的还有TNF、细胞凋亡和P53信号通路,其中TNF细胞通路与细胞存活、死亡和分化有关。TNF蛋白通过配体介导形成三聚体起作用,可以激活多个细胞

信号通路。TNF可导致诱导凋亡的信号转导通路的激活,促进细胞溶解或死亡,并且TNF也可促进炎症反应^[37]。p53肿瘤抑制因子是细胞凋亡的主要信号通路之一,p53蛋白是一种核转录因子,调节多种基因的表达,这些基因参与细胞凋亡、生长停滞或衰老,p53除可以调控细胞增殖与凋亡,维系细胞周期的稳定外,其在炎症反应过程中也发挥着重要的作用^[38]。NF-κB信号通路虽然不在涉及度较高的20条通路中,但其作为PI3K-Akt下游相关通路,能够参与免疫细胞分化、增殖、活化,同时在细胞的生

长调控及细胞凋亡方面起着重要作用^[39-40]。研究表明,NF- κ B在调节涉及黏膜炎症反应的基因中起核心作用,健脾清热活血方药可能通过下调NF- κ B p50的表达,介导肠上皮细胞凋亡,修复肠黏膜屏障而发挥缓解溃疡性结肠炎相关癌变的效用^[41]。在炎症的反复刺激下会导致靶器官组织受损,进而激活细胞信号通路对组织损伤进行修复,修复过程中伴随细胞的生长、增殖、凋亡等过程。因此文献及网络药理学结果共同提示,苏龙嘎-4颗粒的有效成分可能通过抑制炎症因子的产生阻断炎症反应、介导细胞凋亡同时对肠黏膜损伤的进行修复,最终发挥抗腹泻的作用。

本实验首次运用网络药理学的方法对苏龙嘎-4颗粒进行成分和靶点分析,收集腹泻的相关基因,预测苏龙嘎-4颗粒抗腹泻作用机制,得出苏龙嘎-4颗粒通过槲皮素等多个化学成分作用于PI3K-Akt、细胞凋亡、TNF和p53等多个信号通路。此研究表明苏龙嘎-4颗粒化学成分可能直接作用于腹泻关键的通路靶点,通过抗炎、介导细胞凋亡、修复肠黏膜损伤等起到抗腹泻的作用,为进一步深入揭示苏龙嘎-4颗粒抗腹泻的药理机制奠定了基础。

参考文献

- [1] 李涛,谢慧春,于伟,等. 羌活提取物的抗腹泻作用[J]. 陕西师范大学学报:自然科学版, 2014, 42(5): 60-64.
- [2] Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al. WHO estimates of the causes of death in children [J]. Lancet, 2005, 365(9465): 1147-1152.
- [3] 红第. 蒙医治疗70例婴幼儿腹泻临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 2000, 6(3): 18.
- [4] 巴彦淖尔盟临河县人民医院蒙医科. 蒙医传统验方[M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 1975: 223.
- [5] 内蒙古自治区卫生厅. 内蒙古蒙成药标准[M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 1984, 12: 266.
- [6] 乌兰其其格, 白玉华, 白音夫. 苏龙嘎-4颗粒剂对小鼠肠运动的影响[J]. 中国民族医药杂志, 2015, 21(10): 57-58.
- [7] 齐旺梅, 乌兰, 蔡硕, 等. 苏龙嘎-4汤对腹泻幼鼠小肠绒毛上皮细胞移动和杯状细胞的影响[J]. 中国民族医药杂志, 2015, 21(9): 61-63.
- [8] 许良, 王志民, 吴香杰, 等. 止泻子及其混淆品的傅立叶变换红外光谱法鉴别[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1): 79-80.
- [9] 齐旺梅, 乌兰, 关宝柱, 等. 苏龙嘎-4汤对腹泻幼鼠肠道乳酸杆菌、大肠杆菌和总需氧菌的影响[J]. 中国民族医药杂志, 2014, 20(4): 47-48.
- [10] 李光辉, 高俊杰, 贾伟星, 等. 蒙药苏龙嘎-4汤加减治疗藏獒犬细小病毒感染初探[J]. 内蒙古民族大学学报:自然科学版, 2008, 23(2): 176-178.
- [11] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [12] 徐婷, 麦葭沂, 向俊, 等. "黄芪-当归"药对主要活性成分的网络药理学研究[J]. 中药材, 2017, 40(9): 2195-2201.
- [13] 张璐璐. 基于系统药理学方法解析胃力片治疗慢性胃炎的药效分子机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2019.
- [14] 苏俊锋, 郭长江, 韦京豫, 等. 槲皮素体内外抗氧化作用的比较研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2002, 18(4): 71-75.
- [15] 张文举, 陈宝田, 王彩云, 等. 槲皮素止泻机制研究[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(10): 1029-1031.
- [16] 陈影, 李硕, 苏萍, 等. 中药抗腹泻的药效作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 203-211.
- [17] 全云云, 袁岸, 龚小红, 等. 连翘抗炎药效物质基础筛选研究[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(3): 435-438, 471.
- [18] 翁晓刚. 北京市牛病毒性腹泻的流行病学调查、持续性感染牛IFN- α / β 反应及连翘酯苷A免疫调节作用的研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2015.
- [19] 张天锡, 史磊, 刘雯, 等. 连翘化学成分、药理活性现代研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 222-224.
- [20] 任守忠, 梁娴, 苏文琴, 等. 枫蓼提取物抗炎、止泻作用的物质基础研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 32-34.
- [21] 冯航. 三叶木通化学成分和药理作用研究进展[J]. 西安文理学院学报(自然科学版), 2010, 13(4): 16-18.
- [22] Tian Y Q, Kou J P, Li L Z, et al. Anti-inflammatory effects of aqueous extract from *Radix Liriope muscari* and its major active fraction and component [J]. Chin J Nat Med, 2011, 9(3): 222-226.
- [23] 戚懋材, 熊惠江. 拳参治疗婴幼儿秋冬季腹泻28例[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(19): 23-24.
- [24] 刘春棋, 王小丽, 曾靖. 拳参提取物抑菌活性的初步研究[J]. 赣南医学院学报, 2006, 26(4): 489-490.
- [25] 骆小华. 凋亡相关蛋白Caspase 3在头颈肿瘤的研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [26] Yan S., Li Y. Z., Zhu X. et al. HuGE systematic review and meta-analysis demonstrate association of CASP-3 and CASP-7 genetic polymorphisms with cancer risk [J]. Gen and Mol Res, 2013, 12(2): 1561-1573.
- [27] 杨涛, 费振海, 钟兴明. Caspase家族与细胞凋亡的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(18): 2083-2087, 2091.
- [28] Ho J, Moyes D L, Tavassoli M, et al. The role of ErbB

- receptors in infection [J]. Trends Microbiol, 2017, 25(11): 942-952.
- [29] Bowen J M, Mayo B J, Plews E, et al. Determining the mechanisms of lapatinib-induced diarrhoea using a rat model [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(3): 617-627.
- [30] 郭令飞, 徐明兴, 葛华, 等. 香砂六君子汤合半夏泻心汤对老年功能性消化不良(脾虚气滞型)患者胃肠动力及血清IL-6、CGRP、NPSR1水平的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(10): 2442-2446.
- [31] 高兵兵. 火针对急性炎症性泄泻大鼠效应观察及抗炎机制的研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2017.
- [32] 冯瑶瑶, 冯继红, 周航. VEGF-A、VEGF-C在宫颈癌侵袭转移中的作用机制研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(35): 104-107.
- [33] Zhang X, Zhang W, Ma S F, et al. Hypoxic response contributes to altered gene expression and precapillary pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease [J]. Circulation, 2014, 129(16): 1650-1658.
- [34] Xu P, Zhang G, Hou S, et al. MAPK8 mediates resistance to temozolomide and apoptosis of glioblastoma cells through MAPK signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1419-1427.
- [35] Ao R, Guan L, Wang Y, et al. Silencing of COL1A2, COL6A3, and THBS2 inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion while promoting apoptosis through the PI₃k-Akt signaling pathway [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4420-4434.
- [36] Feng T, Zhou L Y, Gai S C, et al. *Acacia catechu* (L.F.) Willd and *Scutellaria baicalensis* Georgi extracts suppress LPS-induced pro-inflammatory responses through NF- κ B, MAPK, and PI₃K-Akt signaling pathways in alveolar epithelial type II cells [J]. Phytother Res, 2019, 33(12): 3251-3260.
- [37] 王文珊, 傅冷西, 叶君健. TNF- α 信号传导通路的研究进展 [J]. 福建医科大学学报, 2005, 39(B08): 27-31.
- [38] 白贵斌, 王媛, 燕超, 等. MTB感染对小鼠肺脏上皮细胞NF- κ B和p53信号通路的调控 [J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2020, 48(4): 1-8.
- [39] Du J F, Chi Y M, Song Z, et al. Crocin reduces *Aspergillus fumigatus* -induced airway inflammation and NF- κ B signal activation [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(2): 1746-1754.
- [40] Cai L, Li C M, Tang W J, et al. Therapeutic effect of penta-acetyl geniposide on adjuvant-induced arthritis in rats: involvement of inducing synovial apoptosis and inhibiting NF- κ B signal pathway [J]. Inflammation, 2018, 41(6): 2184-2195.
- [41] 王其进, 陈玉, 张涛, 等. FOXO3调控NF- κ Bp50表达介导肠上皮细胞凋亡参与溃疡性结肠炎相关癌变及健脾清热活血方药干预研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 3043-3046.