

• 药理与临床 •

溃疡性结肠炎中药组方规律及整合药理学分子机制探索

赵振营^{1,2}, 李亚卓³, 于飞⁴, 张昭⁵, 廖茂梁³, 张惠娟², 刘昌孝^{3*}

1. 天津大学化工学院, 天津 300072

2. 天津市人民医院 药学部, 天津 300121

3. 天津药物研究院, 天津 300193

4. 天津医科大学药学院, 天津 300070

5. 天津市人民医院 肛肠科, 天津 300121

摘要: **目的** 通过中医传承辅助系统进行溃疡性结肠炎方剂经典名方和新方数据挖掘, 运用整合药理学平台分析组方潜在作用分子靶点和信号通路。**方法** 收集《中医方剂大辞典》治疗溃疡性结肠炎的组方, 采用关联规则、复杂系统熵聚类等方法, 确定各药物使用频次及关联规则, 挖掘经典名方新方。应用整合平台靶标预测、网络构建等功能, 获得经典名方和新方的成分-靶标网络、组方-溃疡性结肠炎相关靶标网络, 通过功能分析和通路分析比较了经典名方与新方作用的溃疡性结肠炎相关靶标分子机制。**结果** 对筛选出的257个处方进行分析, 确定处方药物使用频次, 药物之间关联规则, 挖掘6个核心组合和3首新方, 并进一步对比了经典名方和新方之间的可能分子机制差异。**结论** 联用中医传承辅助系统以及整合药理学平台, 可以从宏观和微观角度对溃疡性结肠炎的中药治疗挖掘经典名方和新方并研究潜在分子机制, 为研究经典名方和衍生品提供了方向指导。

关键词: 溃疡性结肠炎; 中医传承辅助系统; 整合药理学; 香连丸; 信号通路**中图分类号:** R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)13-3042-09**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.013

Prescription rules of Chinese medicines for ulcerative colitis and potential molecular mechanism research

ZHAO Zhen-ying^{1,2}, LI Ya-zhuo³, YU Fei⁴, ZHANG Zhao⁵, LIAO Mao-liang³, ZHANG Hui-juan², LIU Chang-xiao³

1. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Department of pharmacy, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

4. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

5. Department of Proctology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Abstract: Objective Based on traditional Chinese medicine (TCM) inheritance system and integrated pharmacology platform for data mining of ulcerative colitis prescription, The difference of molecular mechanism between high-frequency herb combination and potential new prescriptions were screened to explore the potential molecular targets and signal pathways. **Methods** The prescriptions of ulcerative colitis were collected from "Chinese medicine prescription dictionary". Association rules and complex system entropy clustering were used to determine the frequency of usage and association rules of each drug, and identify high-frequency herb combinations and new potential prescriptions. By using integration platform, network construction and target prediction, the disease-target network, herb-target network, GO and KEGG pathway of ulcerative colitis related preparations of high frequency as well as potential new pairs were analyzed. The potential molecular mechanism of ulcerative colitis related targets was compared in high-frequency and new prescriptions by analysis of functions and pathways. **Results** From 257 prescriptions, the frequency of usage and the association rules of prescription herb were analyzed. A total of six core combinations and three new potential prescriptions were identified, and the disease-target relationship

收稿日期: 2017-12-18**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81503127); 天津卫计委科研基金项目 (2014KZ058); 天津市“131”创新型人才培养工程项目; 天津市自然科学基金青年项目 (17JCQNJC13000); 天津市自然科学基金一般项目 (15JCYBJC29500); 天津市科技支撑计划项目 (15ZCZDSY00470); 天津市人民医院院级课题 (2016YJ029)**作者简介:** 赵振营 (1979—), 女, 博士, 研究方向为药理学、中药药理学、临床药学。Tel: (022)27557161 E-mail: clinpharmzhao@163.com***通信作者** 刘昌孝, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事药理学与药动学研究。E-mail: liuchangxiao@163.com

obtained, and molecular mechanism differences between the high-frequency herb combination and the new potential prescription were compared. **Conclusion** Combination of TCM inheritance system and integrated pharmacology platform can help to explore the TCM formula and potential molecular mechanism of ulcerative colitis treatment from a macro and micro perspective, and provide the guidance for the further research of classic prescription and its derivatives.

Key words: ulcerative colitis; TCM inheritance system; integration pharmacology; Xianglian Pills; signal pathway

溃疡性结肠炎是现代多发病、常见病, 西医称之为慢性非特异性溃疡性结肠炎或特发性溃疡性结肠炎, 简称溃结, 是原因不明的大肠黏膜的慢性炎症和溃疡性病变, 病变主要限于直肠、结肠黏膜及黏膜下层, 以溃疡为主。临床主要表现为腹痛、腹泻、脓血便、里急后重。溃疡性结肠炎以“泄泻”“痢疾”“肠癖”“休息痢”“久痢”等模糊概念散见于中医典籍, 经典名方虽然经过长期临床, 但有效成分不明确、作用机制不清楚、以及如何进一步衍生新方仍是所面临的问题。本课题组运用“中医传承辅助系统(V2.5)”和中药整合药理学平台(TCMIP, www.tcmip.cn), 通过《中医方剂大辞典》提供的历代方剂, 寻找经典名方用药规律、挖掘新方并进行潜在分子机制探索研究。

1 数据与方法

1.1 数据来源

1.1.1 中药处方来源 本研究处方以《中医方剂大辞典》为来源进行筛选, 评判标准参照《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》^[1]以及《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识》^[2]。将组方中明确有“泄泻”“痢疾”“肠癖”“休息痢”“久痢”的病症名称的, 记载包含腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等典型症状的处方纳入。对于无典型性症状且有痘疮、麻疹、妊娠产后、小儿等病因明确的组方进行排除。以评判标准中所记载的溃疡性结肠炎主要症状, 共筛选出治疗溃疡性结肠炎处方257首, 中药378味, 并采用双人复核输入的方式录入“中医传承辅助系统(V2.5)”。

1.1.2 化学成分来源 在整合药理学平台(TCMIP, www.tcmip.cn)信息设定页面, 以中医传承平台筛选出的新方和经典名方中药组成, 建立化学成分库。

1.1.3 候选靶标来源 在TCMIP的信息设定界面, 以DRUGBANK提供的“Ulcerative colitis”药物信息作为疾病或症状关键词进行检索, 建立候选疾病靶标库。在中药靶标预测界面对所建立的化学成分库中的成分进行靶标预测, 选取相似性分数大于0.9的成分预测靶标作为候选。TCMIP可采用二维结构进行相似性搜索, 并采用Tanimoto系数定义的相似度计量方法, 通过与FDA上市药物进行化学结构相似性比对。

1.2 数据库

1.2.1 “中医传承辅助系统” 软件由中国中医科学院中药研究所中药新药设计课题组开发, 该软件采用规则分析、改进的互信息法、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类数据挖掘方法, 集“数据录入-数据管理-数据查询-数据分析-网络可视化展示”为一体, 可以有效实现病案、疾病、证候、中药、方剂、四诊等信息的管理、查询、综合分析等功能, 可用于方剂组方规律分析及新药处方发现等领域^[3]。

1.2.2 TCMIP 整合平台 以多学科边缘交叉、融合为基础, 以大数据库为依托, 采用人工智能、数据挖掘、网络计算科学等方法和技术, 运用系统工程的方法^[4], 融合“整体与局部”“体内ADME过程与活性评价”“体外与体内”等多层次、多环节的综合性研究, 构造了传统中医与现代科技之间过渡桥梁^[5]。

1.3 方法

1.3.1 蛋白质-蛋白质相互作用信息(PPI) 中药方剂潜在靶标与溃疡性结肠炎疾病靶标之间的PPI可通过TCMIP直接获得, 该平台镶嵌了HAPPI、Reactome、OPHID、InAct、HPRD、MINT、DIP、PDZBase等数据库中PPI数据。

1.3.2 基因功能和通路富集分析 TCMIP整合基因本体数据库GO和KEGG通路数据库资源, 可直接提取靶标基因或蛋白质的分子功能(molecular function)、细胞内定位(sub cellular localization)及其所参与的生物学反应(biological process)和通路(pathway), 并通过富集计算, 针对中药方剂的直接作用靶标, 进行基因功能分析和通路分析, 并将P值排名靠前的通路展示在结果中^[6]。

1.3.3 靶标网络构建与分析 TCMIP通过网络分析模块, 针对中药方剂的潜在靶标与疾病靶标之间的PPI信息计算网络特征值, 以节点连接度(degree)的2倍中位数为卡值, 选取中药靶标-疾病基因互作网络的核心节点(hubs); 在此基础上, 以度(degree)、节点紧密度(closeness)和节点介度(node-betweenness)的中位数为卡值, 选取同时满足3个卡值的节点为中药方剂的潜在靶标与疾病靶标之间的相互作用的关键靶标网络^[7]。通过对其候

选靶标所参与的通路进行富集分析,进一步挖掘中药方剂治疗溃疡性结肠炎的关键靶标、成分以及中药,并构建可视化的“中药方剂-中药材-化学成分-核心靶标-关键通路-疾病关键病理环节”多层次网络关联图,明确其作用机制^[7]。

1.4 数据分析

1.4.1 溃疡性结肠炎治疗方剂用药规律分析 通过中医传承辅助平台集成规则分析、互信息法等数据挖掘方法,对建立的溃疡性结肠炎中医方剂库进行提取数据源、频次统计分析、组方规律分析(聚类分析、提取组合、网络化展示等)、新方分析(基本算法是无监督的熵层次的聚类)。对溃疡性结肠炎治疗方剂中频率最高的药对,进行深入分析,明确治疗该疾病的核心组合,发现其中的经典名方并筛选合适的新方。

1.4.2 核心组合的分子机制研究 应用 TCMIP 靶标预测、网络构建等功能,进行分析及可视化工作。分别构建经典名方与筛选新方的成分-靶标网络,及中药方剂-溃疡性结肠炎相关靶标网络,并对经典名方与筛选新方所作用的溃疡性结肠炎相关靶标进行功能分析及通路分析对比。

1.4.3 经典名方确定 结合用药频次统计、组方规律分析的结果,参照《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》的简化注册审批的经典名方制剂符合条件:处方中不含配伍禁忌或药品标准中标识有“剧毒”“大毒”“有毒”及现代毒理学证明有毒性的药味,将所得到的药对组合在《中医方剂大辞典》记载的溃疡性结肠炎治疗方剂中进行全面筛选,确定包含核心药对的经典名方。

1.4.4 新方确定及效果验证 参照经典名方制剂的符合条件,排除新方筛选出的有毒中药,确定最合适的新方。将确定的经典名方和确定的新方进行整合药理学对比分析,基于文献提供的实验结果对获得的经典名方和新方进行效果验证。

2 结果与分析

2.1 用药频次统计

对《中医方剂大辞典》治疗溃疡性结肠炎的处方中的药物频次进行统计,其中使用频次高于 20 的有 22 味药,见表 1。使用频次前 10 位的分别是甘草、黄连、木香、当归、陈皮、厚朴、干姜、白芍、槟榔、枳壳。

溃疡性结肠炎病位在肠,又因肺和大肠相表里,可用归于本经的药物,亦常配合应用归于相表里经的药物,以达到表里同治的目的。溃结病因病机

表 1 使用频次 20 次以上的药物情况

Table 1 Analysis of frequency of Chinese materia medica (CMM) (> 20)

中药名称	频次	中药名称	频次
甘草	96	茯苓	35
黄连	82	白术	32
木香	79	黄芩	29
当归	66	大黄	27
陈皮	54	肉豆蔻	26
厚朴	52	诃子	24
干姜	49	山楂	24
白芍	42	苍术	22
槟榔	37	吴茱萸	21
枳壳	37	人参	20
罂粟壳	38	砂仁	20

为“脾虚为本,湿热为标”,溃结便血患者需遵循急则治其标的止血原则,故应用药物归经也包括肝经。脾胃位于中焦,为后天之本,主运化水湿,归脾胃经可达温中健脾、运化水湿之功效。肾为先天之本,归肾经以温补脾肾。诸多医家认为脾虚是溃疡性结肠炎发病的基础,正如张景岳所说“泄泻之本,无不由于脾胃……脾胃受伤,则水反为湿,谷反为滞……而泻痢作矣”。故中药治疗溃疡性结肠炎所采用的补益类药物中,多以健脾益气为主^[8]。

甘草气平禀金气入肺,味甘禀土味益脾;黄连气寒味苦,归心、胃、肝、大肠经,泻心火,除脾胃中湿热,针对“湿热为标”的病机;木香味甘、苦,气温,归脾、胃、大肠、胆经,能调中宣滞、行气止痛;当归入肝、心、脾经,气温,味辛、甘,禀土之甘味益脾;白芍味酸寒,归肝脾经,制肝补脾,缓中去水,利膀胱大小肠;厚朴味苦、温,厚肠胃,温中益气,疗霍乱及腹痛。

以白芍、甘草为君,当归、白术为佐主治痢疾腹痛。木香与柴胡、枳壳等同用,治脾失运化,肝失疏泄,湿热郁蒸;木香与黄连同用,治湿热泻痢;木香与槟榔、青皮等同用治积滞内停,脘腹痞满胀痛、大便秘结者。木香能行气止痛,又能调中进食,与干姜陈皮同用可和胃。

2.2 组方规律分析

2.2.1 药对及药物组合的用药规则 结果见表 2。按照药物组合出现频次由高到低排序,前 5 位分别是甘草-木香、黄连-木香、黄连-当归、甘草-当归、当归-木香。甘草-木香合用可缓解腹痛腹泻;黄连-木香合用既可清热燥湿,又能行气导滞;黄连-当归合用可清肝泻火、和血止痛;甘草-当归合用可缓解

表 2 处方中支持度为 30 条件下药物组合频次
Table 2 CMM combination frequency in prescriptions (> 30)

序号	药物组合	出现频次
1	甘草-木香	44
2	黄连-木香	40
3	黄连-当归	37
4	甘草-当归	36
5	当归-木香	35
6	陈皮-甘草	33
7	甘草-厚朴	32
8	甘草-白芍	30
9	白芍-木香	30

当归因行血走血故能滑肠，其气与胃气不相宜的弊端，可和中养胃培护脾土；当归-木香合用去滞止痛、消除虚寒。高频出现的药对具有缓解溃疡性结肠炎的临床症状的作用，对腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等均有明确的疗效。

2.2.2 经典名方挖掘 为保证中药方剂的精简高效和便于对比分析，经过对比《中医方剂大辞典》中治疗溃疡性结肠炎的中医方剂条目，寻找以包含核心药对在内的最少组成的方剂作为候选的经典名方，发现香连丸是唯一符合条件的由黄连-木香核心药对组成的经典名方。

香连丸之名始见唐·李绾《兵部手集方》，香连丸所治泄泻病位在肠腑，病机主要是邪滞于肠、气血壅滞、肠道传化失司、脂膜血络受伤、腐败化为脓血而成，肠腑气机阻滞、通降不利则产生腹痛、大便失常之症，与溃疡性结肠炎病机相合。王玉珏^[9]研究结果表明香连丸加味治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎具有良好的疗效。自李绾创制香连丸这首治疗湿热泻痢的名方后，为后世木香广泛用于治疗泻痢开创了先河。后世在此方基础上多有发展，从而形成了众多香连丸同名方及剂型变异方，以香连丸为基础的加减化裁方更不胜枚举，使其更具有针对性和实用性，其配伍也具有一定的灵活性。从而证实香连丸具备成为经典名方的条件。龙群^[10]对香连丸对大鼠溃疡性结肠炎治疗作用进行了实验研究，与模型对照组比较，香连丸组的大鼠疾病活动指数（DAI）、结肠指数均有明显变化，差异显著（ $P < 0.05$ ）；结肠炎症反应情况较轻微，大鼠结肠黏膜未见糜烂及溃疡形成，炎细胞浸润轻，黏膜血管轻度充血。通过以上文献提供的实验结果，证实了中医传承平台软件挖掘的经典名方香连丸在实验过程中

表现的有效性，可以有效改善大鼠 DAI 和结肠指数等指标，减轻结肠炎症反应，与中医理论推演的结果基本一致。

2.3 新方分析

进行药物间的关联度分析、基于无监督熵层次聚类、基于熵层次聚类获得治疗溃疡性结肠炎 3 个新处方。见表 3。

利用本软件的“网络展示功能”可以采取网络可视化方式，直观地展示出药物不同组合之间的关系，得到治疗溃疡性结肠炎新处方的网络可视化展示。见图 1。

表 3 基于熵层次聚类的治疗溃疡性结肠炎新处方
Table 3 New prescriptions in treatment of ulcerative colitis based on entropy hierarchical clustering

序列号	新方组合
1	木香、当归、黄连、槟榔、莱菔子、枳实
2	黄丹、砒霜、木鳖子、黄蜡
3	麝香、雄黄、山慈菇、朱砂

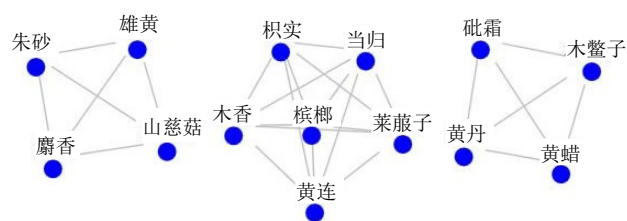


图 1 治疗溃疡性结肠炎新处方 (相关度 5, 惩罚系数 2)
Fig. 1 A new prescription for treatment of ulcerative colitis (correlation degree 5, penalty coefficient 2)

参照经典名方制剂的符合条件，排除新方筛选出的有毒性的中药黄丹、砒霜、木鳖子、雄黄、山慈菇。确定合适的新方为木香、当归、黄连、槟榔、莱菔子、枳实组合。

新方中，木香健胃宽中，食可消而痢可止，刘海荣等^[11]采用木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用进行了实验研究。与模型对照组比较，木香组大鼠 DAI 和结肠黏膜损伤指数（CMDI）评分、结肠组织病理学、血清超氧化物歧化酶（SOD）、血浆丙二醛（MDA）、血浆前列腺素 E₂（PGE₂）和表皮细胞生长因子（EGF）、结肠肠三叶因子（TFF3）表达的影响均有显著性差异（ $P < 0.05$ ）。当归气味辛温，温中止痛，茹庆国^[12]采用当归提取物对溃疡性结肠炎大鼠干预作用进行了实验研究。当归提取物对大鼠的大体损伤评分、病理切片分析均有显著性

作用,对溃疡性结肠炎的发生发展均表现不同程度的延缓和改善作用($P<0.05$)。黄连主治肠澼腹痛、久下泄痢脓血,武涛等^[13]采用黄连水煎液对溃疡性结肠炎大鼠干预作用进行了实验研究。与模型组相比,黄连水煎液组对大鼠体质量增加、大鼠结肠异常腺窝病灶(ACF)的增加、结肠组织增生均有显著影响($P<0.05$)。槟榔味辛温,主消谷逐水,专破滞气下行,吕涛等^[14]采用槟榔颗粒溶液对大鼠离体结肠平滑肌进行了实验研究,槟榔对大鼠结肠平滑肌的收缩活动有兴奋作用,且呈正相剂量关系。莱菔子味辛性温,下气宽中,攻肠胃积滞。衣兰娟等^[15]采用莱菔子水煎液对豚鼠离体结肠平滑肌进行了实验研究,莱菔子水煎液对豚鼠结肠平滑肌的收缩活动有兴奋作用。枳实味苦酸,除寒热结,止痢,谢冬萍等^[16]采用枳实水煎液对大鼠离体结肠平滑肌进行了实验研究,枳实水煎液对豚鼠结肠平滑肌自发收缩活动有抑制作用。

新方中组方中药木香、当归、黄连均明确表现出了对实验动物模型的溃疡性结肠炎症状的显著性改善作用,对溃疡性结肠炎的相关理化指标有确切的影响。槟榔、莱菔子对实验动物结肠平滑肌收缩活动有兴奋作用,枳实对实验动物结肠平滑肌的自发收缩活动有抑制作用。从以上实验结果可以推断,新方的中药成分可以针对溃疡性结肠炎腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重的结肠病症,改善实验动物大体损伤、病理改变、体质量、大鼠结肠 ACF、DAI 和 CMDI 评分、结肠组织病理学改变、SOD、MDA、PGE₂ 和 EGF、TFF3 等指标,并且对结肠平滑肌的收缩活动有兴奋、抑制等双向调节作用。

2.4 TCMIP 分析

2.4.1 化学成分统计分析 新方中槟榔共收集化学成分 34 个,主要化学成分为槟榔碱类、多酚、脂肪油,还有甘露糖、皂苷等。当归共收集化学成分 65 个,主要化学成分为挥发油、有机酸、多糖和黄酮等;挥发油中藁本内酯的含量最高,其次为丁烯基酞内酯;有机酸类主要是阿魏酸。黄连共收集化学成分 14 个,主要化学成分为生物碱,包括小檗碱、黄连碱等,非碱成分有阿魏酸、绿原酸等。莱菔子共收集化学成分 9 个,主要化学成分为天然硫苷,此外还含有挥发油类、脂肪酸类、生物碱类、黄酮类、多糖和蛋白质类等。木香共收集化学成分 64 个,主要化学成分为倍半萜、三萜、木脂素等。枳实共收集化学成分 49 个,主要化学成分为黄酮类、

生物碱类、挥发油类等。

2.4.2 香连丸与新方组合治疗溃疡性结肠炎的核心靶标网络分析 通过 TCMIP 可获得香连丸和新方靶标功能 GO 富集分析和通路 KEGG 富集分析,以及分别构建基于 PPI 相互作用的香连丸与新方组合核心作用的潜在靶标与疾病靶标之间相互作用网络。系统设定根据 degree 值,图 2、3 仅显示前 100 个靶点,图中节点大小与 degree 值呈正相关。

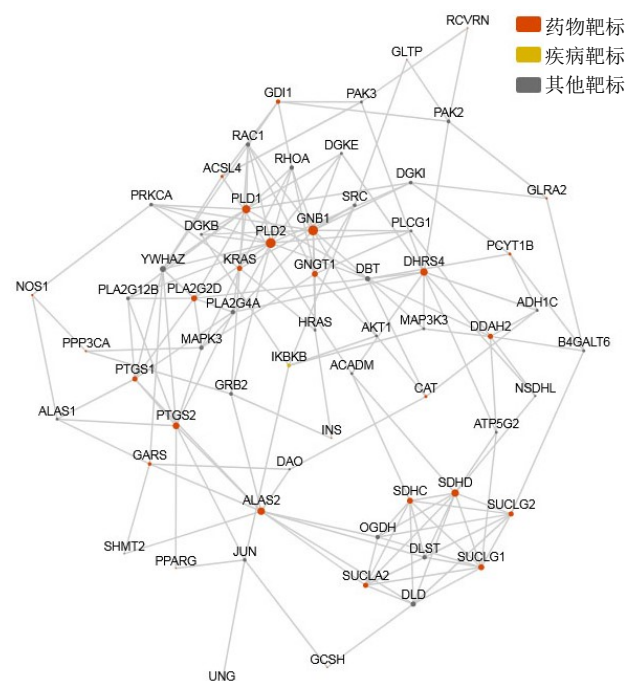


图2 香连丸中药方剂调节疾病失衡网络的候选靶标网络
Fig. 2 Candidate target network for regulating disease imbalance network by Xianglian Pills prescription of CMM

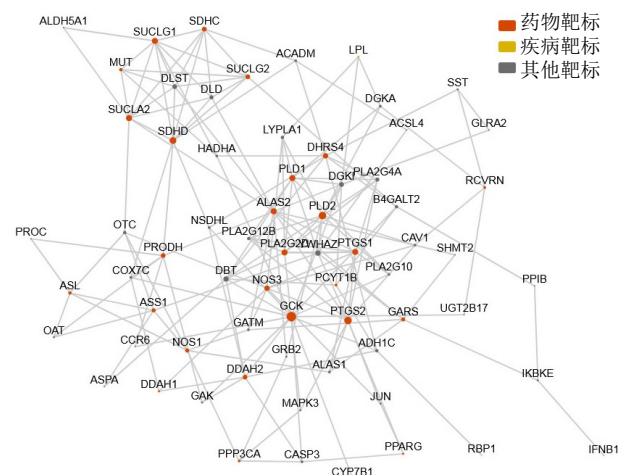


图3 新方中药方剂调节疾病失衡网络的候选靶标网络
Fig. 3 Candidate target network for regulating disease imbalance network by new prescription of CMM

根据条件筛选出香连丸关键靶标 237 个，其中化学成分直接作用节点 82 个，疾病靶点 5 个，分别是 B 细胞编码 κ 轻链多肽基因抑制激酶 B (IkBKB)、硫嘌呤甲基转移酶 (TPMT)、黑皮质素-2 受体 (MC2R)、 γ 干扰素 (IFN- γ)、髓过氧化物酶 (MPO)。新方组合关键靶标 298 个，其中化学成分直接作用节点 103 个，疾病靶点 4 个，分别为脂蛋白脂酶 (LPL)、趋化因子受体 9 (CCR9)、IFN- γ 和 TPMT。两者共有的疾病靶点为 IFN- γ 和 TPMT。

Eckmann 等^[17]采用肠上皮细胞中缺乏 IkBKB 的小鼠模型进行验证实验，表明肠上皮细胞中缺乏 IkBKB 的小鼠的溃疡性结肠炎的症状更为严重，IkBKB 在溃疡性结肠炎初始损伤过程中发挥全面保护作用。Kosaka 等^[18]采用对照溃疡性结肠炎患者和健康对照人群获得的血样提取 DNA，测定 LPL 基因多态性，发现 LPL 多态性可能是影响溃疡性结肠炎发病年龄的重要因素。张芳宾等^[19]通过 PCR 技术检测溃疡性结肠炎患者服用硫唑嘌呤 (AzA) 之后的 TPMT 基因型，运用高效液相色谱法检测 TPMT 酶活性，评价 TPMT 基因型和酶活性检测对炎症性肠病患者发生不良反应的预测价值。朱玉等^[20]选择

溃疡性结肠炎患者和正常对照者，并测定两者粪便中钙卫蛋白 (Cal)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、MPO 的水平，证实了粪便中 Cal、MMP-9、MPO 水平可作为溃疡性结肠炎患者疾病活动性评估的指标。钟万锬等^[21]用免疫组织化学法检测活动期溃疡性结肠炎及正常对照石蜡包埋组织中趋化因子 (C-C 基序) 配体 25 (CCL25) 及 CCR9 的表达情况，表明 CCL25/CCR9 相互作用参与了溃疡性结肠炎的发生和发展，其高低反映了疾病的炎症程度，可作为药物治疗的潜在靶点。

综上所述，可以了解经典名方香连丸通过 IkBKB、TPMT、IFNG、MPO 靶点，新方通过 LPL、CCR9、TPMT 靶点对溃疡性结肠炎的干预存在关联作用。

2.4.3 功能富集分析、通路富集分析 运用平台的网络构建与分析功能进行香连丸和新方 Hub 节点及其通路、功能富集分析、通路富集分析并进行对比。结果见表 4、5。

药物靶标与疾病靶标基因功能及 KEGG 通路富集分析显示，香连丸与新方在 GO 基因功能相同的方面包括线粒体、线粒体基质、血红素结合、柠檬酸循环 (TCA 循环)、琥珀酰辅酶 A 的代谢过程、

表 4 香连丸与新方治疗疾病关键靶标具有的功能信息对比

Table 4 Comparison of function information of key targets between Xianglian Pills and new prescription for treatment of diseases

香连丸与新方相同功能信息	香连丸不同功能信息	新方不同功能信息
mitochondrion	platelet activation	arginine catabolic process
tricarboxylic acid cycle	glyoxylate metabolic process	amino acid binding
mitochondrial matrix	enzyme binding	regulation of nitric-oxide synthase activity
succinyl-CoA metabolic process	cytosol	citrulline metabolic process
heme binding	Fc-epsilon receptor signaling pathway	mitochondrial inner membrane
phosphatidic acid biosynthetic process	Ras protein signal transduction	nitric oxide mediated signal transduction
	ERBB2 signaling pathway	response to drug
	T cell costimulation	succinate metabolic process
	oxoglutarate dehydrogenase complex	phospholipase A2 activity
	response to fatty acid	caveola
	epidermal growth factor receptor signaling pathway	lipid catabolic process
	stimulatory C-type lectin receptor signaling pathway	positive regulation of guanylate cyclase activity
	phosphorylation	response to nutrient
	aging	positive regulation of nitric oxide biosynthetic process

表 5 香连丸与新方治疗疾病关键靶标所参与的通路信息对比

Table 5 Comparison of channel information of key targets involved in treatment of disease between Xianglian Pills and new prescription

香连丸与新方相同通路信息	香连丸不同通路信息	新方不同通路信息
VEGF signaling pathway	Ras signaling pathway	amino acid metabolism
citrate cycle (TCA cycle)	nervous system	carbohydrate metabolism
GnRH signaling pathway	T cell receptor signaling pathway	arginine and proline metabolism
carbon metabolism	ErbB signaling pathway	propanoate metabolism
lipid metabolism	renal cell carcinoma	ether lipid metabolism
glycerophospholipid metabolism	neurotrophin signaling pathway	arachidonic acid metabolism
hepatitis B	Fc epsilon RI signaling pathway	glycine, serine and threonine metabolism
	B cell receptor signaling pathway	valine, leucine and isoleucine degradation
	signal transduction	alpha-linolenic acid metabolism
	endocrine system	linoleic acid metabolism
	MAPK signaling pathway	Alzheimer's disease
		alanine, aspartate and glutamate metabolism

磷脂酸的生物合成过程等。香连丸与新方在主要作用通路相同的方面有碳代谢通路、血管内皮生长因子信号转导通路、TCA 循环通路、促性腺激素释放激素的信号转导通路、脂质代谢通路、甘油磷脂代谢通路等。

药物靶标-疾病靶标进行基因功能分析结果表明, 香连丸可能的靶标基因与细胞代谢、细胞衰老、炎症反应有关, Pathway 分析结果显示差异表达基因涉及能量代谢、炎症免疫反应等。新方可能的靶标基因都与细胞代谢、能量代谢有关, Pathway 分析结果显示差异表达基因涉及细胞代谢、能量代谢等。有研究表明溃疡性结肠炎与细胞衰老凋亡、能量代谢有关, 线粒体损伤会影响溃疡性结肠炎的程度。

2.4.4 中药-成分-关键药靶-通路网络可视化分析 运用平台的关键靶标分析功能分别进行香连丸与新方核心靶标网络可视化分析、关键靶标功能富集分析、关键靶标的通路富集分析、中药-成分-关键药靶-通路网络可视化分析。结果见图 4、5。

结合网络关键靶标功能富集分析、关键靶标的通路富集分析、中药-成分-关键药靶-通路网络可视化分析的结果, 对比图 4 和 5, 可以发现香连丸和新方化学成分对于溃疡性结肠炎的干预主要集中在细胞代谢、能量代谢相关通路的靶标上。查阅相关文献发现, 目前对于溃疡性结肠炎的干预机制研究

多集中于炎症方面^[22], 有关能量代谢方面的研究较少^[23]。新方干预溃疡性结肠炎通过能量代谢通路还需要一定的实验进行验证。

3 讨论

传统中医药历史悠久, 流传的经典名方众多, 但是组成复杂、配伍灵活、作用机制不明确, 难以适应产业化的开发需要, 这是现代中医药产业化发展的主要难点之一。系统运用了中医传承辅助平台和整合药理学平台能够顺利挖掘经典名方和衍生的新方, 同时能够从物质基础及其治疗疾病的分子机制进行深入研究, 从而突破了现代中医药研究和产业化的难点。

本研究通过中医传承辅助平台, 挖掘并分析了经典名方香连丸以及新方, 通过文献提供的实验证实了经典名方具有确切的有效性, 并且依据文献实验资料揭示了新方的中药组成的作用。经过分子机制关联进行深入研究, 对药理学整合平台挖掘发现的靶点均获得了文献支持的依据证明, 同时通过核心成分-关键靶标-主要通路多维网络关系图发现存在与能量代谢通路的关联性。这为下一步的深入研究提供了方向性的启示。香连丸以及挖掘的新方在溃疡性结肠炎方面与能量代谢通路相关, 目前这方面的文献报道还不充分, 之后可以从能量代谢方面对香连丸以及挖掘的新方的机制进行深入研究。

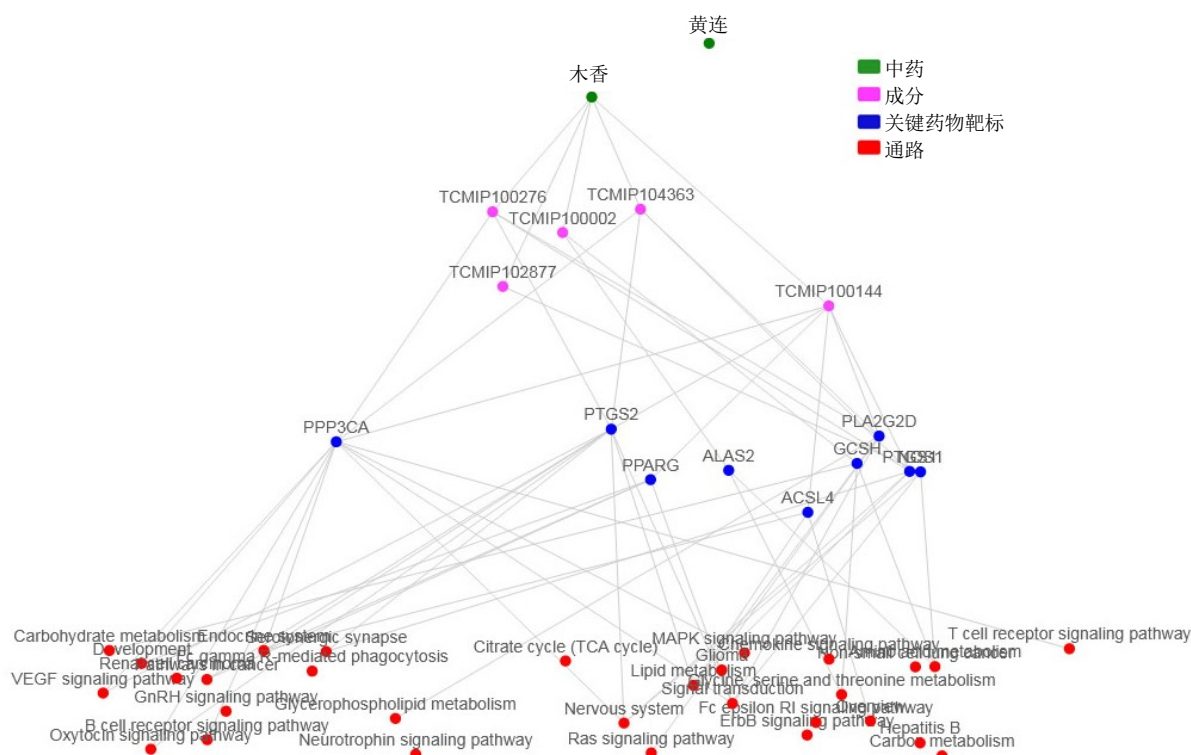


图 4 香连丸治疗疾病“核心成分-关键靶标-主要通路”多维网络关系图

Fig. 4 Multidimensional network diagram of “core component-key target-main pathway” of Xianglian Pills for treatment of disease

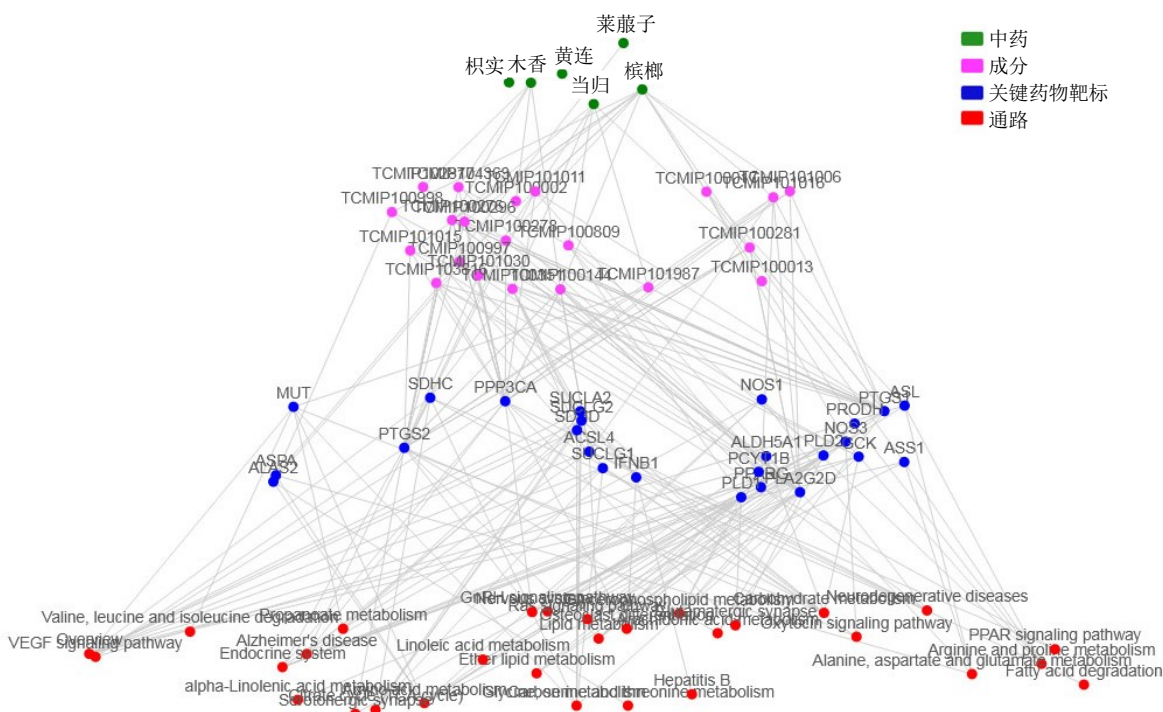


图 5 新方中药方剂治疗疾病“核心成分-关键靶标-主要通路”多维网络关系图

Fig. 5 Multi-dimensional network diagram of “core component-key target-main pathway” of new prescription for treatment of disease

参考文献

- [1] 张声生, 沈洪. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.
- [2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识 (2010•苏州) [J]. 现代消化及介入诊疗, 2011, 16(1): 66-70.
- [3] 卢朋, 李健, 唐仕欢. 中医传承辅助系统软件开发与应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 1-4.
- [4] 杨洪军, 许海玉. 整合药理学-元胡止痛方的探索 [M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [5] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 357-362.
- [6] 许海玉, 刘振明, 杨洪军, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.
- [7] 许海玉, 黄璐琦, 杨洪军, 等. 基于体内 ADME 过程和网络药理学的中药现代研究思路 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(2): 142-145.
- [8] 申睿, 刘苗, 朱向东, 等. 中医药治疗溃疡性结肠炎实验研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1721-1725.
- [9] 王玉珏. 加味香连丸治疗溃疡性结肠炎 63 例 [J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(4): 86-87.
- [10] 龙群. 香连丸有效部位止痛、止泻、抗炎及对小鼠溃疡性结肠炎治疗作用研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2008.
- [11] 刘海荣, 马露, 唐方, 等. 木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(33): 4467-4473.
- [12] 茹庆国. 当归有效组分结肠定位微丸的制备及体内外评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [13] 武涛, 相芳, 刘静. 黄连水煎液对实验性大鼠溃疡性结肠炎治疗作用的研究 [J]. 药理学实践杂志, 2016, 34(1): 28-31.
- [14] 吕涛, 魏睦新. 槟榔促大鼠结肠平滑肌收缩的量效及机制探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1): 141-143.
- [15] 衣兰娟, 田琳, 梁宁霞, 等. 促结肠动力中药筛选及其机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 32(4): 3093-3097.
- [16] 谢冬萍, 李伟, 瞿颂义, 等. 枳实对大鼠结肠肌条运动的影响 [J]. 山东医科大学学报, 2001, 39(5): 437-438.
- [17] Eckmann L, Nebelsick T, Fingerle A A, *et al.* Opposing functions of IKK β during acute and chronic intestinal inflammation [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2008, 105(39): 15058.
- [18] Kosaka T, Yoshino J, Inui K, *et al.* Impact of lipoprotein lipase gene polymorphisms on ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(39): 6325-6330.
- [19] 张芳宾, 丁亮, 李高翔. 硫嘌呤甲基转移酶基因型和酶活性检测在炎症性肠病治疗中的临床价值 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30(7): 436-440.
- [20] 朱玉, 赵孝文, 丁浩. 溃疡性结肠炎患者粪便中 Cal、MMP-9、MPO 水平检测的临床研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(6): 847-849.
- [21] 钟万锬, 曹萍, 许晶飞. CCL25/CCR9 在溃疡性结肠炎中的表达研究 [J]. 浙江临床医学, 2016, 18(10): 1792-1794.
- [22] 刘梦莹. 溃疡性结肠炎的分子机制研究进展 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2015.
- [23] 常孟然. 中医序贯疗法对溃疡性结肠炎大鼠线粒体及能量代谢的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.