

• 柴胡类经方网络药理学专栏 •

大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效物质基础与作用机制网络研究

孙凯滨^{1,2}, 李晓宇², 张新雨², 黄娜娜¹, 孙 蓉^{1,3*}

1. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

3. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要:目的 探讨大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎的功效物质基础和作用机制。方法 基于网络药理学, 首先运用 Cytoscape 3.6.0 等软件构建疏肝理气中药功效关键靶点蛋白质相互作用 (PPI) 网络和大柴胡汤治疗胰腺炎“中药方剂-活性成分-关键靶点”多维关系网络, 再将 2 个网络进行交集处理获得大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎“中药方剂-活性成分-关键靶点”功效作用网络, 以相关软件进行分析。结果 共获得 AKT1、VEGFA、PRSS1 等 59 个疏肝理气中药功效关键靶点; 共收集到大柴胡汤中槲皮素 (quercetin)、山柰酚 (kaempferol)、黄芩素 (baicalein) 等 83 个主要活性成分, 治疗肝郁气滞型胰腺炎涉及 PTGS2、DPP4、PRSS1 等 18 个疏肝理气靶点以及细胞外基质降解 (extracellular matrix disassemble)、白细胞介素-17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)、晚期糖基化终末产物与其受体信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications) 等 30 条相关生物过程和信号通路。结论 大柴胡汤多成分、多靶点是其发挥功效作用的基础, 运用网络药理学在证候背景下研究中药复方值得深入思考。

关键词: 大柴胡汤; 胰腺炎; 网络药理学; 物质基础; 肝郁气滞

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)21-5125-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.21.001

Study on effective components and mechanism of Dachaihu Decoction in treatment of pancreatitis (syndrome of liver depression and qi stagnation)

SUN Kai-bin^{1,2}, LI Xiao-yu², ZHANG Xin-yu², HUANG Na-na¹, SUN Rong^{1,3}

1. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Institute of Advanced Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Objective To study the effective components and mechanism of action of Dachaihu Decoction (DCHD) in the treatment of pancreatitis (syndrome of liver depression and *qi* stagnation). **Methods** The PPI network and the multi-dimensional relationship network of “Chinese material medica prescription active ingredient key target” of DCHD in the treatment of pancreatitis with stagnation of liver *qi*. Based on network pharmacology, the software such as Cytoscape 3.6.0 was firstly used to construct the PPI interaction network of key targets in the Chinese material medica with the effect of soothing liver and regulating *qi* (“Shugan Liqi” in Chinese) and DCHD “Chinese material medica prescription-effective components-key target” multi-dimensional network for the treatment of pancreatitis, and then treat the two networks as an intersection to obtain the network of DCHD for the treatment of pancreatitis (syndrome of liver depression and *qi* stagnation) “Chinese material medica prescription-effective components-key target”, and finally analyzed with relevant software. **Results** A total of 59 key targets for Shugan Liqi were obtained such as AKT1, VEGFA, and PRSS1; A total of 83 main active ingredients such as quercetin, kaempferol and baicalein were collected from DCHD. The treatment of pancreatitis (syndrome of liver depression and *qi* stagnation) involved 18 targets of Ganyu Qizhi such as PTGS2, DPP4, PRSS1, and 30 related biological processes and signaling pathways such as extracellular matrix degradation, IL-17 signaling pathway, and AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications. **Conclusion** The multi-component and multi-target in DCHD are the basis for its efficacy. It is worthwhile to deeply think about the use of network pharmacology in the context of

收稿日期: 2019-05-26

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2016ZDJS07A21); 山东省重点研发计划项目 (2017CXGC1301); 国家自然科学基金面上项目 (81773997); 泰山学者工程专项经费项目 (ts201511107)

作者简介: 孙凯滨, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理。Tel: 13515315572 E-mail: 1226388299@qq.com

*通信作者 孙 蓉, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong107@163.com

syndrome research.

Key words: Dachaihu Decoction; pancreatitis; network pharmacology; effective components; syndrome of liver depression and qi stagnation

胰腺炎是胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身的炎症反应,属于临床常见消化系统疾病,症状多见上腹疼痛,并伴有发热、恶寒、恶心呕吐、大便秘结等。中医无“胰腺炎”的病名,将其归为“上腹痛”“胃脘痛”“肋痛”“脾胸痛”“膈痛”等范畴,病位涉及脾、胃、肝、胆,病因包括胆石、虫积、素体肥胖、饮食不节、创伤、情志失调、素体亏虚及外感六淫之邪等,病机演变多因湿、热、瘀、毒蕴结中焦而致脾胃升降传导失司,肝胆疏泄失常,脏腑气机阻滞为主,治疗多以疏泄少阳、清泄阳明、疏肝理气等为主^[1-2];临床常用大柴胡汤、大承气汤、清胰汤等方剂治疗^[3-5]。大柴胡汤由柴胡、黄芩、大黄、枳实、半夏、白芍、大枣、生姜 8 味中药组成,方中君药柴胡功善疏肝解郁、和解少阳,配臣药黄芩以除少阳之邪,轻用大黄配枳实为臣药以泻阳明热结,行气消痞,诸药合用,以增其效。研究表明大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎疗效显著^[3],但其功效物质基础和作用机制尚不明确。

网络药理学是以系统生物学等交叉学科为基础,利用网络分析方法对药物进行多靶点研究设计的新兴学科,是符合传统中药整体性特征的全新研究范式,目前广泛应用于中药学各类研究^[6-7]。本研究在中医理论的指导下,运用网络药理学方法构建了中药疏肝理气功效作用网络,在功效作用背景下研究大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎的功效物质基础和作用机制,以期为大柴胡汤新药开发、临床应用提供实验证据。

1 方法

1.1 化学成分收集及其潜在靶点预测

借助 TCMSp 数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、TCMID 数据库^[12](<http://www.megabionet.org/tcmid/>)以大柴胡汤方中药味柴胡、黄芩、芍药、半夏、大黄、枳实、生姜、大枣为关键词,以疏肝理气中药柴胡、香附、木蝴蝶、川楝子、玫瑰花、佛手、青皮为关键词分别检索收集其化学成分,并且以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 为条件进行筛选,同时查阅文献,将已有文献报道但尚未被上述数据库所收录的相关成分一并纳入本研究。将收集到的化学成分输入 TCMSp 数据库获得化合物的预测蛋白靶点,利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)中 UniProKBt 的检索功能将所有靶点名称校正为官方名称,获得活性成分与相关靶点信息。

1.2 疾病潜在靶点预测

在 Pubmed 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)和 OMIM 数据库(<http://omim.org/>)以“pancreatitis”为关键词获取疾病潜在靶点,合并 3 个数据库信息保留唯一值。

1.3 功效作用网络构建与分析

将预测的所有疏肝理气中药的靶点通过 Cytoscape 3.6.0 软件构建蛋白质相互作用(PPI)互作网络,利用度(degree)值的 2 倍中位数进行关键作用网络的筛选;另外使用 VennPainter 软件将每一味疏肝理气中药预测的靶点做交集处理,筛选得到的共有靶点补充进关键作用网络,将这个网络定义为中药疏肝理气功效作用网络。然后运用 Cytoscape 3.6.0 软件构建大柴胡汤治疗胰腺炎作用网络,再运用软件中 Merge 功能将这 2 个网络进行交集处理,获得大柴胡汤治疗肝郁气滞型急性胰腺炎“中药方剂-化学成分-核心靶点”功效作用网络。

运用 Cytoscape 3.6.0 软件进一步对大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效作用网络进行数据分析,明确方中药味在治疗胰腺炎过程中发挥作用的物质基础和作用机制。

1.4 关键靶点分析

运用 Cytoscape 3.6.0 软件中 ClueGO 插件、STRING(<https://string-db.org/>)将“1.3”功效作用网络得到的基因进行 GO 分析、pathway 分析以及基因共表达分析。

2 结果

2.1 化学成分及其预测靶点

本研究共收集到大柴胡汤中活性成分 117 个,其中包含数据库收录的 117 个,已有文献报道但未被数据库收录的 0 个,共预测靶标 385 个,方中各药味活性成分和预测靶标数量见表 1;方中各药味

表 1 大柴胡汤“中药-成分-靶标”基本信息

Table 1 Information of common targets of DCHD

中药名称	成分数量	预测靶标数量
柴胡	17	215
黄芩	37	150
芍药	6	67
大黄	10	59
枳实	19	116
半夏	12	97
生姜	5	66
大枣	25	249

共同靶标情况见图 1；对应肝郁气滞证型的疏肝理气药味的预测靶点有 273 个，见图 2。

2.2 疾病潜在靶点预测

通过 Pubmed 数据库、CTD 数据库和 DrugBank 数据库获得胰腺炎潜在靶点 335 个，见图 3。

2.3 功效作用网络构建与分析

2.3.1 功效网络构建 通过 Cytoscape 3.6.0、VennPainter 软件构建了疏肝理气中药功效作用网络以及大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效作用网络，网络中节点的大小与度值呈正比关系，节点的度值越大，说明这个节点在网络中的作用越大，流程及结果见图 4、5。

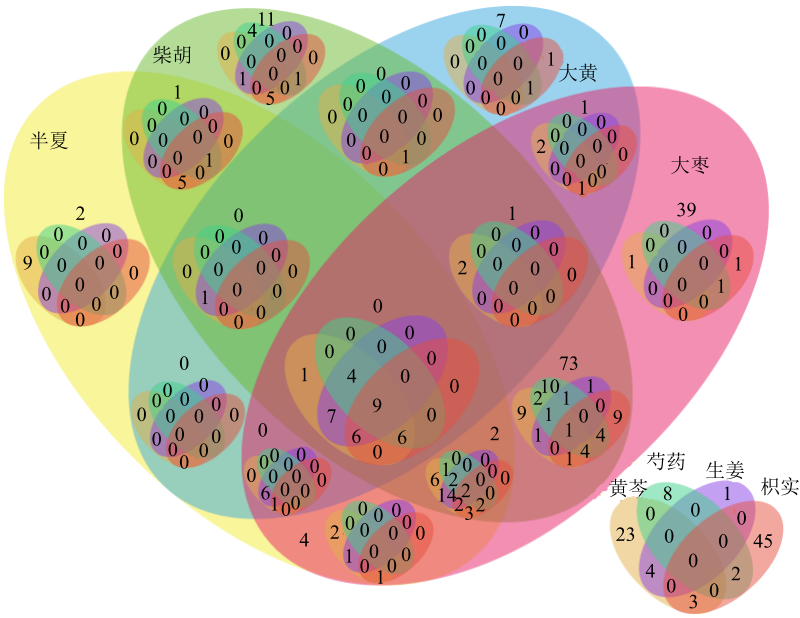


图 1 大柴胡汤单味药材间共有靶标情况

Table 1 Common targets among single herbs in DCHD

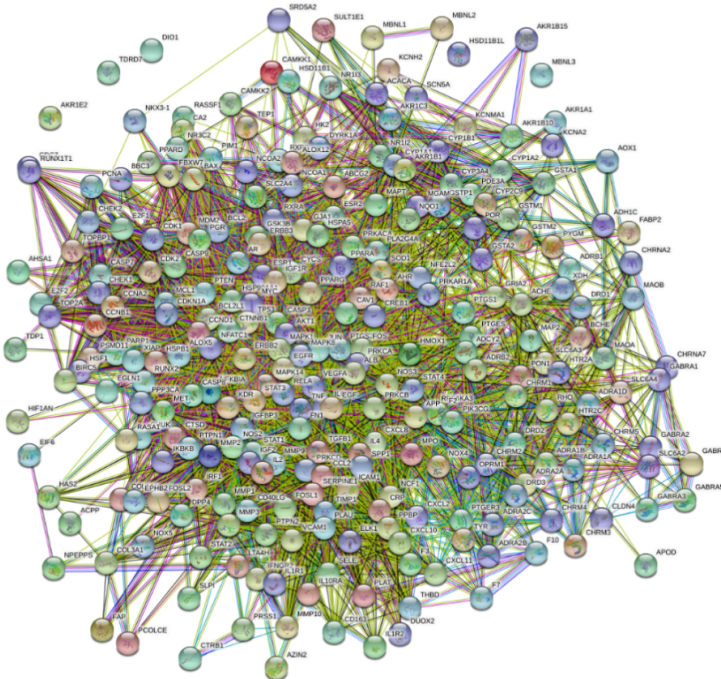


图 2 疏肝理气中药预测靶点集

Fig. 2 Predictive target for Shugan Liqi Chinese material medica

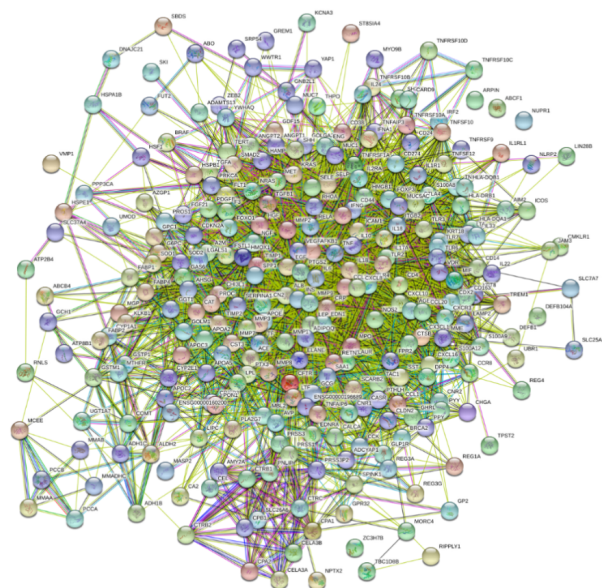
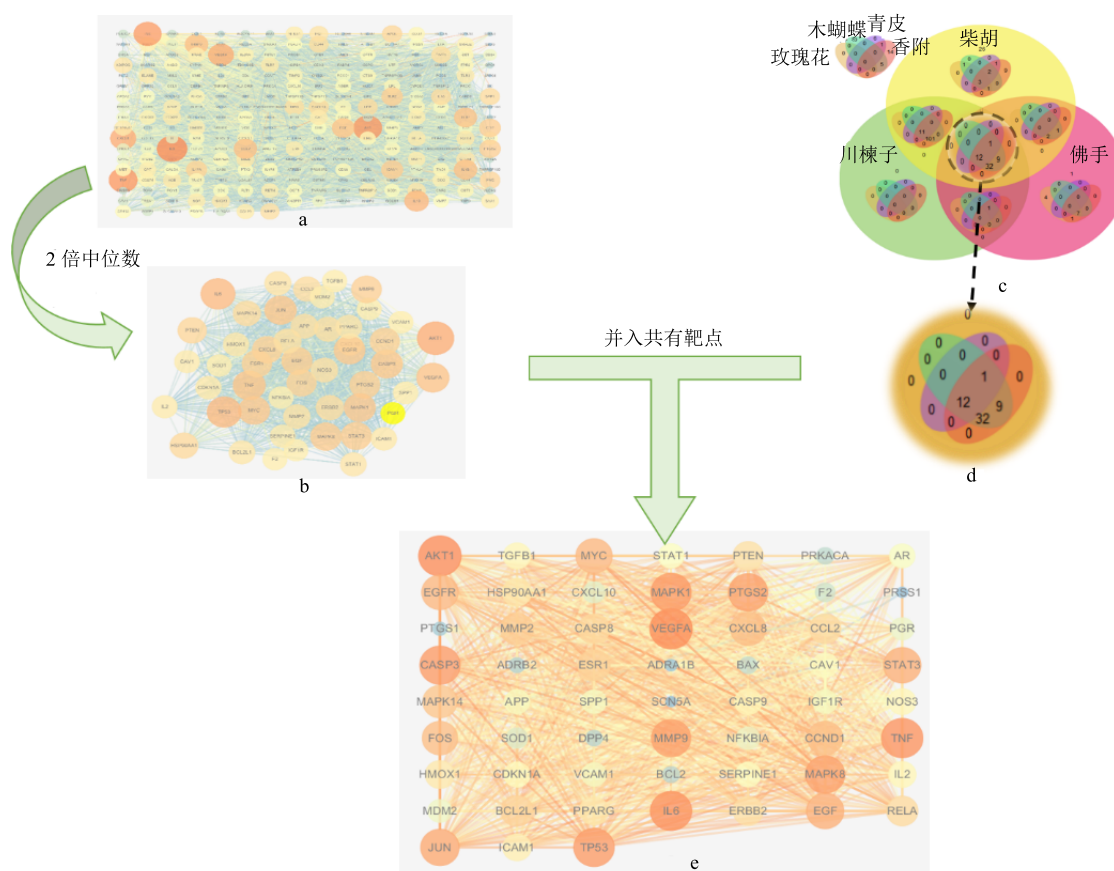


图 3 胰腺炎潜在靶点集

Fig. 3 Potential target for pancreatitis



a-疏肝理气中药预测靶点 PPI 网络 b-疏肝理气中药关键靶点 PPI 网络 c-疏肝理气中药预测靶点 Venn 图 d-疏肝理气中药共有靶点 e-疏肝理气中药功效作用网络

a-PPI network for predicting targets of Shugan Liqi Herbs b-PPI network for key targets of Shugan Liqi Herbs c-Venn diagram of the predicted target of Shugan Liqi Chinese material medica d-common target for Shugan Liqi Herbs e-efficacy network of Shugan Liqi Herbs

图 4 疏肝理气中药功效作用网络构建

Fig. 4 Network construction of Chinese materia medica with Shugan Liqi effect

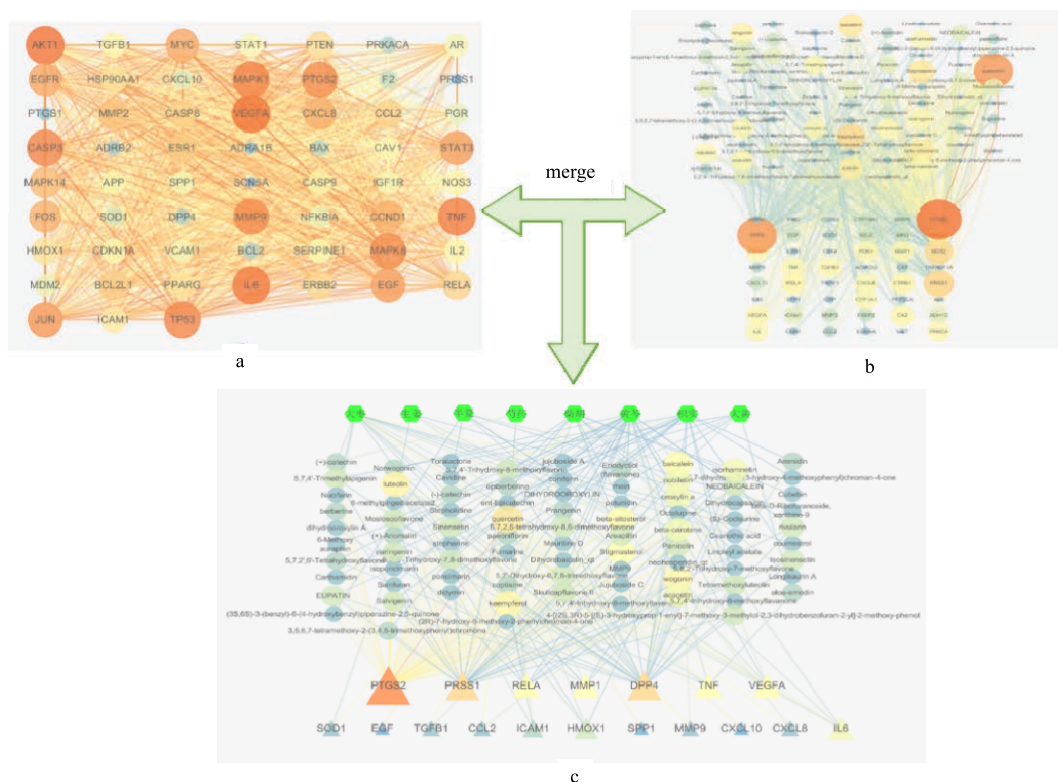
图 4-b 中可见疏肝理气中药功效网络包括 AKT1、TP53、IL6、VEGFA、TNF、JUN、CASP3、MYC、MAPK1、PTGS2 等 50 个关键靶点，图 4-d 可见疏肝理气各味中药有 ADRA1B、ADRB2、SCN5A、PRKACA、DPP4、CASP9、PTGS2、PTGS1、JUN、PRSS1 等 12 个共有靶点，疏肝理气中药功效作用网络由这 2 部分构成，共有 AKT1、TP53、IL6、VEGFA、TNF、JUN、PTGS2、DPP4、CASP9、PRSS1 等 59 个关键靶点（图 4-e）。

研究表明疏肝理气功效作用网络中的靶点在诸多疾病的发展或治疗过程中发挥着重要作用。AKT1 的过表达可以挽救活动依赖性蛋白质翻译的丧失，以减轻阿尔茨海默病（AD）中所见的认知功能障碍^[8-9]，PTGS2 的表达能够减少 AD 的发病概率^[10]；白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）参与到乙型肝炎的感染过程^[11]；DPP4 在糖尿病及其肾病兼证、高血压等疾病中起到重要作用^[12]；早发性胰腺炎、慢性胰腺炎与 PRSS1 的变异密切相关^[13]，CASP9 的变异可能会影响到急性胰腺炎的发病几率^[14]。而上述与

AKT1、PTGS2、IL-6 等疏肝理气功效靶点相关的疾病均能运用中医疏肝理气法进行治疗^[15-19]，说明疏肝理气法可能调节这些靶点发挥治疗作用，这进一步佐证了定义的疏肝理气中药功效作用网络的正确性。

在图 5-b 中可以看到大柴胡汤中槲皮素（quercetin）、木犀草素（luteolin）、山柰酚（kaempferol）、汉黄芩素（wogonin）、黄芩素（baicalein）等 83 个活性成分作用于 PTGS2、DPP4、PRSS1、RELA、VEGFA 等 48 个靶点发挥治疗胰腺炎的作用，其中疏肝理气功效靶点有 IL6、VEGFA、TNF、EGF、PTGS2 等 18 个（图 5-c）。

2.3.2 功效网络分析 胰腺炎初期出现以往来寒热、胃脘疼痛、呕吐不止为主症的少阳阳明合证，《伤寒论》第 103 条“太阳病，过经十余日，反二三下之，后四五日，柴胡证仍在者，先于小柴胡汤。呕不止，心下急，郁郁微烦者，未解也，与大柴胡汤，下之则愈”。可见病由少阳转入阳明后，小柴胡汤疗效渐微，而大柴胡汤效果明显。文献分析发现临床报道和实验研究中小柴胡汤治疗胰腺炎案例较



a-疏肝理气中药功效作用网络 b-大柴胡汤治疗胰腺炎作用网络 c-大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效作用网络
a-efficacy network of Shugan Liqi Chinese material medica b-network of DCHD in the treatment of pancreatitis c-network of DCHD in the treatment of pancreatitis (Ganyu Qizhi)

图 5 大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效作用网络构建

Fig. 5 Network construction of DCHD in treatment of pancreatitis (Ganyu Qizhi)

少,而大柴胡汤对肝郁气滞、腑实热结等多种证型的胰腺炎均有显著疗效^[19-21]。大柴胡汤由小柴胡汤去人参、甘草,并添加大黄、枳实、白芍而成,由此推测 2 个柴胡类经方对于胰腺炎疗效的显著差异与添加大黄、枳实、白芍相关,并对此进行重点挖掘。

图 6-c 可以看到在大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效作用网络的靶点中,PTGS2、PRSS1、DPP4、VEGFA、MMP1 等具有较大的度值,说明大柴胡汤全方对这些靶点具有更高的调节作用;功效作用网络里的活性成分中槲皮素(queracetin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)、汉黄芩素(wogonin)、黄芩素(baicalein)等有较大的度值,其中槲皮素是本方中唯一一个可以作用于所有靶点的活性成分,其来自柴胡和大枣 2 味药材(图 6-a);度值排在第 2 的是枳实中独有的木犀草素,可以作用于 11 个靶点(图 6-b);第 3 位的是黄芩

中的汉黄芩素,可以作用于 9 个靶点(图 6-c);第 4 位的是山柰酚可以作用于 8 个靶点,来自柴胡与芍药 2 味药材(图 6-d)。在网络药理学角度,以大柴胡汤中药味预测得到的活性成分、作用靶点数量和度值来分析中药的君、臣、佐、使关系,图 6-c 可见君药柴胡中 14 个活性成分能作用于所有的 18 个靶点;臣药黄芩中 30 个活性成分能调节 12 个靶点;臣药枳实中 17 个活性成分能调节 11 个靶点;臣药芍药中 3 个活性成分能调节 9 个靶点;臣药大黄中 6 个活性成分能调节 5 个靶点;佐使药生姜、半夏、大枣分别有 4、7、17 个活性成分,分别作用于 2、7、18 个靶点;可以看出方中药味预测成分和靶点的数量从君药到臣药到佐使药呈现逐渐减少的趋势,这与中医药理论中君药对主证或主病起主要治疗作用,臣药辅助君药加强治疗主证和主病,佐使药治疗次要兼证、调和诸药、引药归经的君、臣、佐、使配伍原则相吻合。

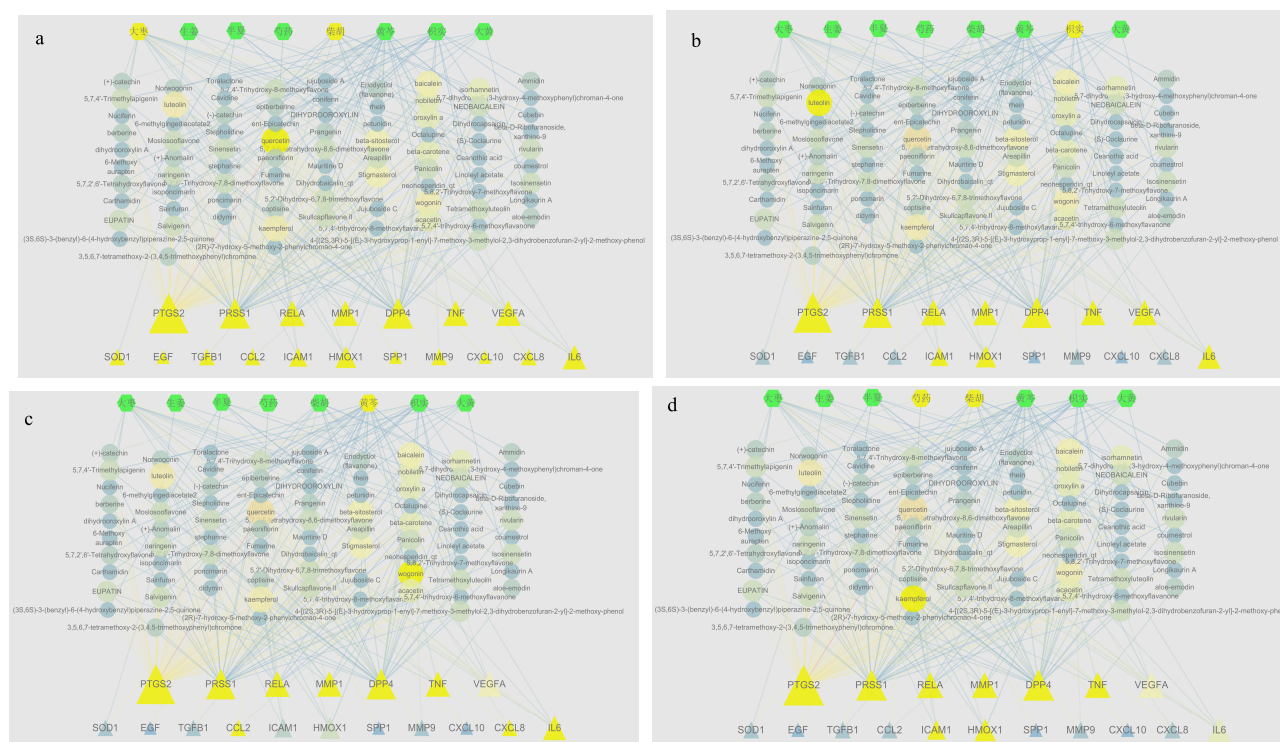


图 6 大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效作用网络分析

Fig. 6 Network analysis of DCHD in treatment of pancreatitis (Ganyu Qizhi)

槲皮素 3-O-葡萄糖苷、木犀草素通过抑制胰腺癌细胞中的表皮生长因子受体(EGFR)信号传导来抑制表皮生长因子诱导的迁移^[20-21];槲皮素、木犀草素通过充当抗炎剂和抗氧化剂来改善急性胰腺炎的严重性,抑制胰腺水肿组织学变化,炎性细

胞浸润,IL-6 和 TNF- α 的表达^[22-23]。黄芩素通过抑制促炎细胞因子的表达来保护重症急性胰腺炎大鼠的胰腺损伤^[24]。大黄中大黄游离蒽醌及大黄酚可以抑制纳氏炎症并通过抑制环氧合酶-2(COX-2)发挥对急性胰腺炎大鼠的抗炎作用^[25-27],山柰酚可

抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路相关蛋白的活化,进而抑制相关炎症因子的表达^[28-29]。槲皮素、山柰酚抑制基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 并通过抑制转录因子-1 (AP-1) 活化来下调 MMP-1 表达^[30]。早发性胰腺炎、慢性胰腺炎与丝氨酸蛋白酶 1 (PRSS1) 的变异密切相关^[12],胱天蛋白酶 9 (CASP9) 也参与到急性胰腺炎的发病过程中^[14]。

2.4 关键靶标分析

对大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎的 18 个靶点进行基因富集分析,GO 分析、pathway 分析显示其主要集中在细胞外基质降解 (extracellular matrix disassemble)、白细胞黏附血管细胞正向调节 (positive regulation of leukocyte adhesion to vascular endorsed cell)、平滑肌细胞增殖正向调节 (positive regulation of smooth muscle cell proliferation)、上皮细胞凋亡过程的规律 (regular of epithelial cell apoptotic process)、胚胎植入 (embryo implantation) 等生物过程 (图 7),白细胞介素-17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)、晚期糖基化终末产物与其受体

信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic Com plications)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway)、甲型流感 (influenza A)、疟疾 (malaria) 等信号通路 (图 8)。基因共表达分析显示除 EGF、PRSS1 以外,其他每个靶点均可与多个靶点有共表达,其中 CXCL8 与 13 个基因发生共表达, ICAM1、HMOX1 与 11 个基因发生共表达 (图 9)。

阻断急性胰腺炎中的 IL-17 信号通路可以抑制促炎细胞因子的释放,起到保护胰腺的作用^[31],测定 IL-17 血清水平作为胰腺癌的诊断标志物具有诊断价值^[31]。疟疾是一种由称为疟原虫的寄生虫引起的病理,急性坏死性出血性胰腺炎也可并发不良的疟疾^[32-34]。抑制 MAPK 信号转导通路的激活,能够抑制 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子^[35-37]的表达;NF- κ B 作为经典的炎症通路,在胰腺炎治疗中抑制 NF- κ B 的活化减少炎症因子表达的作用已经被报道^[38-39];炎症因子 TNF- α 通过 NF- κ B 和 P13K/akt 信号通路增强的人类淀粉体激活剂^[40],而在 Akt 受到抑制时血清淀粉酶随之降低,NF- κ B 和 P13K/akt 信号通路

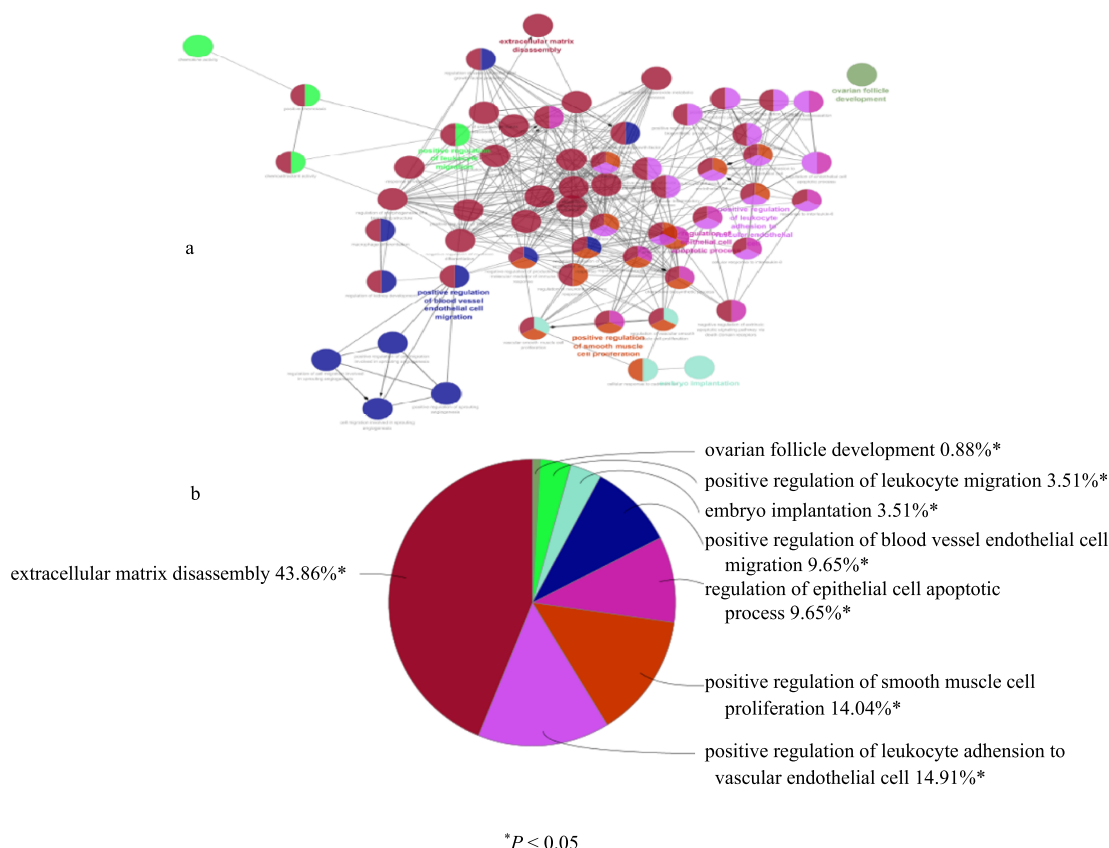


图 7 大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎关键靶点 GO 分析

Fig. 7 GO analysis of DCHD in treatment of pancreatitis (Ganyu Qizhi)

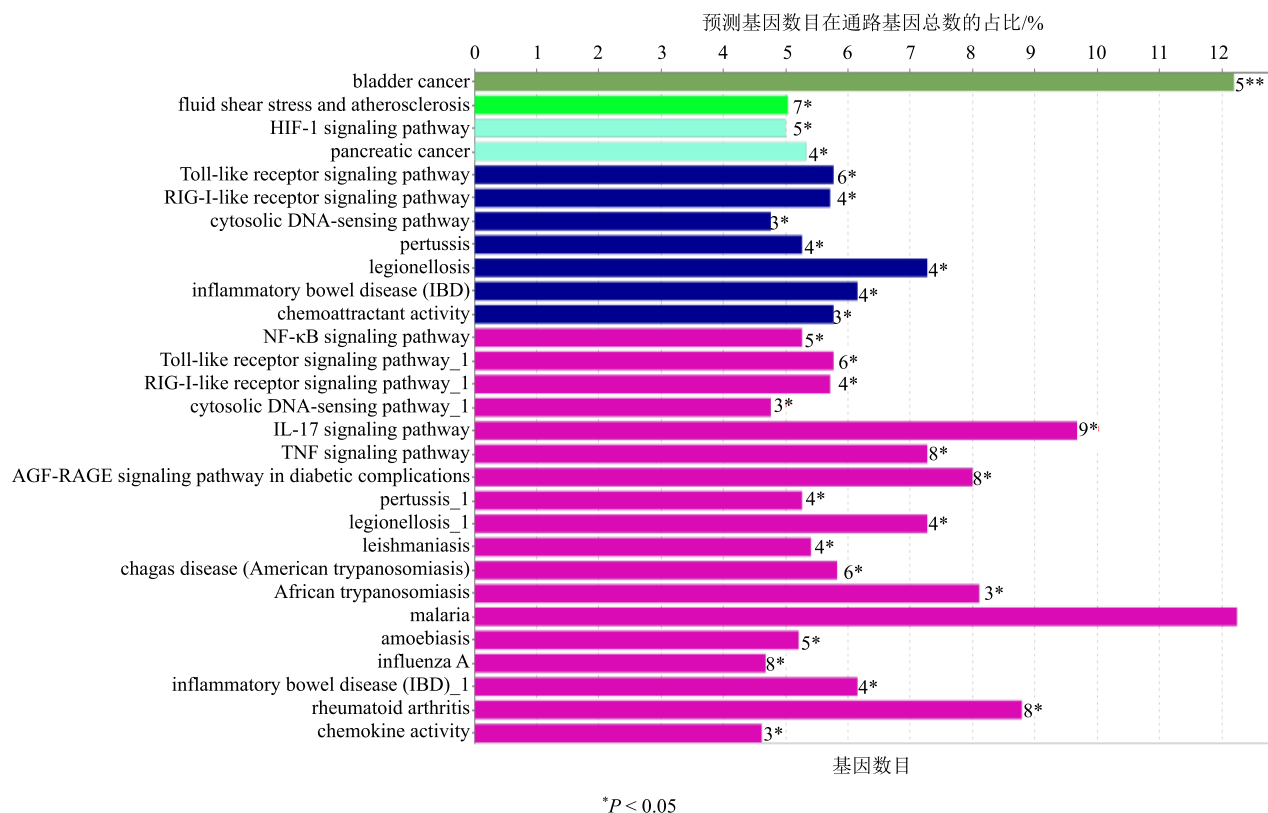


图 8 大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎关键靶点 pathway 分析

Fig. 8 Pathway analysis of DCHD in treatment of pancreatitis (Ganyu Qizhi)

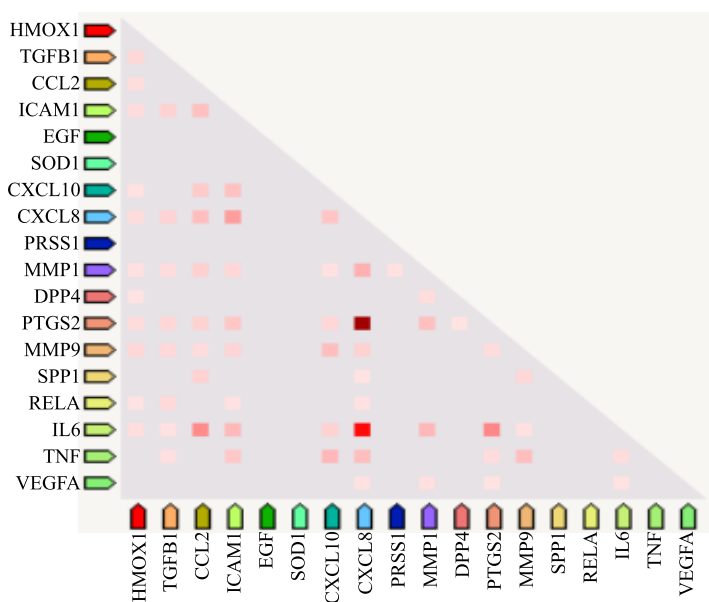


图 9 大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎关键靶点的共表达情况

Fig. 9 Co-expression of DCHD in treatment of key targets of pancreatitis (Ganyu Qizhi)

不仅降低炎症因子水平还降低血清淀粉酶的水平，在多个方面起到治疗胰腺炎的作用。

3 讨论

胰腺炎是胰腺因胰蛋白酶的自身消化而引起

的、以胰腺局部炎性反应为主要特征的消化内科常见疾病，且发病率逐年升高，病情变化复杂多样，早期失治易演变成重症急性胰腺炎；临床上常用乌司他丁、奥曲肽、西咪替丁以及抗生素、抗氧化剂、

抑肽酶、降钙素等化学药治疗胰腺炎^[41]，近年来应用中药治疗或预防胰腺炎日益受到重视和青睐，其中大柴胡汤对多种证型胰腺炎的疗效显著，且已证实方中槲皮素、黄芩素、木犀草素以及大黄游离蒽醌类等诸多成分具有较好的活性^[22-27]。

以中医理论为指导，在证候背景下，进行了大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效物质基础与作用网络的研究与构建。通过构建疏肝理气功效作用网络，获知了由 AKT1、TP53、IL6、PTGS2、PRSS1 等 59 个靶点相互作用组成的预测结果，并且已有临床与实验结果表明，与上述网络的 59 个靶点密切相关的 AD、糖尿病、高血压、胰腺炎等疾病，均可以采用中医疏肝理气法进行治疗并获得疗效，这不仅对预测结果有一定的验证作用，而且提示同一分类的中药其功效相近的物质基础在于作用靶点相同，这些靶点的共同通路是其发挥相近功效的内在关联。

在这 59 个疏肝理气功效靶点中，有 IL6、VEGFA、TNF、EGF、PTGS2 等 18 个靶点与治疗肝郁气滞型胰腺炎相关；大柴胡汤中槲皮素、木犀草素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素等 83 个活性成分作用于胰腺炎相关的 18 个靶点，发挥疏肝理气功效和治疗胰腺炎的作用；基因共表达分析发现，这 18 个靶点并非呈现单一基因表达形式，而是多个基因同时表达；综上，在网络药理学研究模式下，通过预测大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎的活性成分、作用靶点、基因共表达情况，阐释了方剂多成分、多靶点在君臣佐使关系下协同发挥治疗胰腺炎的作用。

本研究以中医理论为指导，在证候背景下，运用网络药理学研究模式，通过预测靶点的证候归类、分析，创新性构建了大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎的疏肝理气功效作用网络，提高了大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎的功效作用网络和靶点预测的精准性；但现有网络药理学研究方法与评价技术，尚不能精准预测大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎的君、臣、佐、使关系，这也将是以后验证研究所要着力关注的方面。

参考文献

- [1] 李军祥, 陈 諒, 唐文富. 急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见 (2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12): 901-909.
- [2] 苗 彬, 崔乃强, 赵二鹏, 等. 重症急性胰腺炎自然病

- 程与中医辨证 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(2): 141-148.
- [3] 陈 锴, 关小明. 大柴胡汤加减治疗急性肝郁气滞型胰腺炎患者疗效观察 [J]. 山西中医, 2016, 32(6): 15-17.
- [4] 黄 梅, 郑惠之, 赵 荣. 大承气汤合大柴胡汤加芒硝外敷联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者腹内压及血清炎症因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(11): 136-139.
- [5] 李 波, 陈国兵, 葛 利. 中药清胰汤对于急性坏死性胰腺炎血清白细胞介素-6 和 8 及凝血功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 887-889.
- [6] 解 静, 高 杉, 李 琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [7] 高 耀, 吴 丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3483-3492.
- [8] Ahmad F, Singh K, Das D, *et al.* Reactive oxygen species-mediated loss of synaptic Akt1 signaling leads to deficient activity-dependent protein translation early in Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants Redox Signal*, 2017, 27(16): 1269-1280.
- [9] Ramachandran A, Ahmad F, Shaw E, *et al.* ROS-Mediated loss of synaptic Akt1 signaling leads to deficient activity-dependent protein translation early in Alzheimer's disease [J]. *Free Rad Biol Med*, 2016, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.434.
- [10] Chen Q, Liang B, Wang Z, *et al.* Influence of four polymorphisms in ABCA1 and PTGS2 genes on risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(8): 1209-1220.
- [11] Xia C, Liu Y, Chen Z, *et al.* Involvement of interleukin 6 in hepatitis B viral infection [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2): 677-686.
- [12] Nistala R, Savin V. Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: Role of DPP4 [J]. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 2017, 312(4): F661-F670.
- [13] Giefer M J, Lowe M E, Werlin S L, *et al.* Early-onset acute recurrent and chronic pancreatitis is associated with PRSS1 or CTSC gene mutations [J]. *J Pediatrics*, 2017, doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.063.
- [14] Francisco D O, Gomes B C, Rodrigues A S, *et al.* Genetic susceptibility in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2017, 46(1): 71-76.
- [15] 王虎平, 吴红彦. 逍遥散防治阿尔茨海默病的作用及配伍机制 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15): 3632-3634.

- [16] 郭峰, 孙洁, 马燕, 等. 曾斌芳辨治慢性乙型病毒性肝炎制方用药规律 [J]. 中医学报, 2018, 33(12): 2346-2350.
- [17] 陈赛赛. 疏肝理气法对胆囊结石、胆囊炎症的影响及其与养肝柔肝法、清肝利湿法对豚鼠胆囊结石、胆囊炎症影响的比较研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [18] 汪超, 周兰, 姚诗清, 等. 从肝论治糖尿病肾病兼证 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(7): 889-890.
- [19] 刘志伟, 安淑华, 叶春芳, 等. 疏肝理气方治疗早期糖尿病肾病患者及对血管内皮功能的影响 [J]. 陕西中医, 2013, 34(12): 1603-1605.
- [20] Lee J, Han S, Yun J H, *et al.* Quercetin 3-*O*-glucoside suppresses epidermal growth factor-induced migration by inhibiting EGFR signaling in pancreatic cancer cells [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(12): 9385-9393.
- [21] Lee L. Blockade of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by quercetin and luteolin leads to growth inhibition and apoptosis of pancreatic tumor cells [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(3): 1615-1627.
- [22] Carvalho K M M B, Morais T C, Melo T S D, *et al.* The natural flavonoid quercetin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(9): 1534-1539.
- [23] Xiong J, Wang K, Yuan C, *et al.* Luteolin protects mice from severe acute pancreatitis by exerting HO-1-mediated anti-inflammatory and antioxidant effects [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 39(1): 113-125.
- [24] Li J, Wu Y, Zhang S, *et al.* Baicalein protect pancreatic injury in rats with severe acute pancreatitis by inhibiting pro-inflammatory cytokines expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(4): 664-669.
- [25] 王璐璐, 刘媛琪, 陈立, 等. 大黄游离蒽醌对重症急性胰腺炎大鼠肾损伤的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 31-34.
- [26] Zhang N, Zhang X, Liu X, *et al.* Chrysophanol inhibits NALP3 inflammasome activation and ameliorates cerebral ischemia/reperfusion in mice [J]. *Mediat Inflamm*, 2014, 2014(1): 1-12.
- [27] Grover J, Kumar V, Singh V, *et al.* Synthesis, biological evaluation, molecular docking and theoretical evaluation of ADMET properties of nepodin and chrysophanol derivatives as potential cyclooxygenase (COX-1, COX-2) inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 80(80C): 47-56.
- [28] Al-Musayeb N, Perveen S, Fatima I, *et al.* Antioxidant, anti-glycation and anti-inflammatory activities of phenolic constituents from *Cordia sinensis* [J]. *Molecules*, 2011, 16(12): 10214-10226.
- [29] 周运江, 王虎, 李丽, 等. 山柰酚对脂多糖诱导的肥大细胞炎症反应的抑制作用 [J]. 药学学报, 2015, 50(6): 702-707.
- [30] Lim H, Kim H P. Inhibition of mammalian collagenase, matrix metalloproteinase-1, by naturally-occurring flavonoids [J]. *Planta Med*, 2007, 73(12): 1267-1274.
- [31] Wu D M, Wang S, Shen M. *et al* S100A9 gene silencing inhibits the release of pro-inflammatory cytokines by blocking the IL-17 signalling pathway in mice with acute pancreatitis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2378-2389.
- [32] Karabulut S, Afsar C U, Karabulut M, *et al.* Evaluation of serum interleukin-17 (IL-17) levels as a diagnostic marker in pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2016, 47(1): 47-54.
- [33] Reoyo P J, Carton-Hernandez C, Valero-Cerrato X, *et al.* Acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis in falciparum malaria [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016, 108(5): 285-287.
- [34] Barman B, Bhattacharya P K, Lynrah K G, *et al.* Acute pancreatitis in a patient with complicated falciparum malaria [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(1): 18-20.
- [35] Cao M H, Xu J, Cai H D, *et al.* p38 MAPK inhibition alleviates experimental acute pancreatitis in mice [J]. *Hepatob Pancr Dis Int*, 2015, 14(1): 101-106.
- [36] 任洪波, 李延青, 程宝泉, 等. 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路抑制剂对重症急性胰腺炎治疗作用的实验研究 [J]. 中华消化杂志, 2006, 26(5): 343-345.
- [37] 任洪波, 李兆申, 许国铭, 等. p38MAPK 在重症急性胰腺炎大鼠枯否细胞分泌促炎细胞因子中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(7): 923-926.
- [38] Zhao Y F, Zhai W L, Zhang S J, *et al.* Protection effect of triptolide to liver injury in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Hepatob Pancr Dis Int*, 2005, 4(4): 604.
- [39] Zhang H, Cai C Z, Zhang X Q, *et al.* Breviscapine attenuates acute pancreatitis by inhibiting expression of PKC α and NF- κ B in pancreas [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(14): 1825-1830.
- [40] Cai K, Qi D, Wang O, *et al.* TNF- α acutely upregulates amylin expression in murine pancreatic beta cells [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(3): 617-626.
- [41] Moggia E, Koti R, Belgaumkar A P, *et al.* Pharmacological interventions for acute pancreatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD011384.pub2.