

基于网络药理学研究模式的柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫的异病同治分析

孙凯滨^{1,2}, 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** 以中医理论为指导, 运用网络药理学模式探讨柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫的“异病同治”药效物质基础与分子作用机制, 为中医药“异病同治”理论提供现代医学证据。**方法** 借助 TCMSp、TCMID 数据库收集柴胡桂枝汤的化学成分及其潜在靶标, 在 PubMed、CTD 和 OMIM 数据库中获取胃溃疡、癫痫的疾病靶标, 运用 Cytoscape 3.6.0 软件绘制柴胡桂枝汤对胃溃疡与癫痫“异病同治”的药效物质基础与分子作用机制网络, 并运用 DAVID 6.8 和 KOBAS 3.0 进行基因靶标功能和通路富集分析。**结果** 收集得到柴胡桂枝汤化学成分 198 个, 成分作用靶标 417 个, 胃溃疡疾病靶标 114 个, 癫痫疾病靶标 461 个。网络分析显示柴胡桂枝汤中槲皮素、 β -谷甾醇、汉黄芩素、山柰酚、柴胡皂苷 a 等 152 个活性成分通过 PTGS2、VEGFA、TP53、IL6、TNF 等 17 个共有靶点和癌症信号通路、晚期糖基化终产物与其受体信号通路、癌症蛋白聚糖通路等 62 条通路发挥对胃溃疡和癫痫的“异病同治”作用。**结论** 胃溃疡和癫痫有 17 个共有靶标, 2 个疾病相似的功效作用网络是柴胡桂枝汤发挥“异病同治”作用的基础, 152 个活性成分通过 17 个有关键靶点作用于 62 条关键通路实现其发挥“同治”药效作用; 为传统中医药从肝、脾论治胃溃疡和癫痫的“异病同治”理论提供了现代医学证据。

关键词: 柴胡桂枝汤; 异病同治; 网络药理学; 物质基础; 槲皮素; β -谷甾醇; 汉黄芩素; 山柰酚; 柴胡皂苷 a

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)21-5178-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.21.007

Network pharmacological analysis of Chaihu Guizhi Decoction for treating different diseases with same method on gastric ulcer and epilepsy

SUN Kai-bin^{1,2}, 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 Under the guidance of traditional Chinese medicine theory, this paper used network pharmacology model to explore the effective components and mechanism of “treating different diseases with same method” of Chaihu Guizhi Decoction (CHGZD) in treating gastric ulcer and epilepsy, which provided modern medical evidence for the theory of “treating different diseases with same method” of traditional Chinese medicine. **Methods** The chemical constituents and potential targets of CHGZD were collected by TCMSp and TCMID databases. Disease targets of gastric ulcer and epilepsy were obtained in PubMed, CTD, and OMIM databases. Cytoscape 3.6.0 software was used to map CHGZD for gastric ulcer and epilepsy. The pharmacodynamic basis and molecular mechanism of the “treating different diseases with same method” network, and the functional and pathway enrichment analysis of gene targets was analyzed by DAVID 6.8 and KOBAS 3.0. **Results** A total of 198 kinds of chemical constituents, 417 target targets, 114 gastric ulcer disease targets, and 461 epileptic disease targets were collected from CHGZD. Network analysis showed that 152 active components such as quercetin, beta-sitosterol, wogonin, kaempferol, and saikosaponin a in CHGZD played a role in the treatment of gastric ulcers and epilepsy through 17 common targets including PTGS2, VEGFA, TP53, IL6, and TNF, and 62 pathways such as pathways in cancer, and proteoglycans in cancer. **Conclusion** The similar efficacy network composed of 17 common

收稿日期: 2019-07-01

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

targets in gastric ulcer and epilepsy was the basis for CHGZD to play the role of “different disease and common treatment”. A total of 152 components work together through 62 pathways and 17 pathways to achieve the effect of “treating different diseases with same method”, which provides modern medical evidence for the traditional Chinese medicine to treat gastric ulcer and epilepsy from the liver and spleen.

Key words: Chaihu Guizhi Decoction; treating different diseases with same method; network pharmacology; effective components; quercetin; β -sitosterol; wogonin; kaempferol; saikosaponin a

胃溃疡作为常见消化系统疾病，幽门螺杆菌感染是其发病的基础^[1]，其他因素如长期吸烟酗酒、营养不良、饮食不规律、服用药物等，特别是非甾体抗炎药^[2]均会导致胃溃疡的发生。癫痫是神经系统常见疾病之一，主要特征为脑神经元异常放电引起反复痫性发作^[3]。

中医无胃溃疡、癫痫病名，分别将其归于“胃脘痛”“胃痛”和“巅疾”“痫证”等范畴。中医认为胃溃疡病位在胃，但与肝脾二脏密切相关，主要由胃失和降、脾胃虚弱、血瘀气滞等因素所导致；而癫痫病位在脑，也涉及肝、脾、心等脏腑，现在医家多从肝、脾论治癫痫^[4-5]。文献研究表明^[6]，临床上将柴胡桂枝汤（Chaihu Guizhi Decoction）作为治疗胃溃疡、癫痫的常用方，对于多种原因诱发的胃溃疡^[7-8]以及部分性癫痫发作、全身性强直阵挛发作、失神发作等癫痫^[9-10]均具有疗效显著。柴胡桂枝汤源于《伤寒杂病论》，由小柴胡汤、桂枝汤用量各半合并而成，共有柴胡、桂枝、黄芩、人参、甘草、半夏、芍药、生姜、大枣 9 味药，既有桂枝汤调和营卫以调理脾胃阴阳之功，又有小柴胡汤和解少阳、转邪外达之能，这在理论上解释了柴胡桂枝汤能够治疗 2 个不同系统疾病的原因。现代药理学研究表明柴胡桂枝汤对胃溃疡和癫痫均具有保护作用，可以使乙酸胃溃疡大鼠再生黏膜表层黏液明显增厚^[11]，减轻胃溃疡程度；也可以减少癫痫对内质网的刺激，减轻异常放电对脑组织的病理损害，发挥对神经元的保护作用^[12]。

“异病同治”始于《黄帝内经》，确立于《伤寒杂病论》，时至今日仍然指导着临床诊断及治疗。历代医家运用“异病同治”的原则治疗多种疾病临床疗效显著，但其内在机制尚缺乏完整的现代医学证据。网络药理学基于系统生物学等多个学科发展而来，在“药物-靶点-疾病-基因”相互作用网络的基础上，通过专业的网络分析软件和算法，实现相关成分与疾病、靶点的对接，进而在整体层面分析中药复方的药效物质基础和分子作用机制，这与中医药理论的整体观和系统论高度契合^[13-14]。本研究运用网络药理学方法，以临床上柴胡桂枝汤对胃溃疡

和癫痫“异病同治”为例，以期在阐明其“异病同治”物质基础和分子机制的同时，为“异病同治”原则的研究提供新的思路和方法。

1 材料和方法

1.1 化学成分收集及其潜在靶点预测

借助 TCMSP 数据库^[15] (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、TCMID 数据库^[16] (<http://www.megabionet.org/tcmid/>) 以方中药味柴胡、桂枝、黄芩、人参、芍药、半夏、生姜、大枣、甘草为关键词检索收集柴胡桂枝汤中的化学成分，并且以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 为条件进行筛选^[17]，同时查阅文献将已有报道的相关成分一并纳入此次研究；并且根据 \log (脑内浓度/血内浓度) 即 $\log BB$ 的数值，将化学成分通过血脑屏障的难易程度被分成 5 个等级， $\log BB \geq 0.7$ 为 very high、 $0 \leq \log BB < 0.7$ 为 high、 $-0.52 < \log BB < 0$ 为 medium、 $\log BB \leq -0.52$ 为 low、无数值为 undefined。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 (official gene symbol) 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^[18] (<http://omim.org/>) 中以“Gastric ulcer”“Epilepsy”为关键词获取疾病潜在靶点。

1.3 共有机制网络构建与分析

运用 Venn 2.1.0 获取柴胡桂枝汤成分靶点、癫痫疾病靶点与胃溃疡疾病靶点三者的共有基因，通过 Cytoscape 3.6.0 软件分别绘制柴胡桂枝汤治疗胃溃疡、癫痫的“化学成分-疾病靶点”网络，然后对 2 个网络进行 Merge 得到柴胡桂枝汤对于胃溃疡与癫痫异病同治的药效物质基础与分子作用机制网络，并进行分析。

1.4 GO 分析与通路分析

运用 DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov>) 和 KOBAS 3.0 (<http://kobas.cbi.pku.edu.cn>) 软件将

“1.3”项中所得异病同治网络关键靶点进行 GO 和通路分析。

2 结果与分析

2.1 化学成分收集及其潜在靶点预测

本次研究共收集到 198 个活性化学成分。其中通过 TCMSP 数据库、TCMID 数据库及文献查阅收集到 204 个化学成分，排除 6 个未找到相关靶点的化学成分。柴胡中柴胡皂苷 a 具有抗癫痫作用^[19-20]，柴胡皂苷 a、d 具有显著抗溃疡作用^[21]，桂枝中肉桂醛对于癫痫和胃溃疡均有显著治疗作用^[22-23]。198 个化学成分均能透过血脑屏障，其中肉桂醛、豆甾醇、β-谷甾醇等 19 个化学成分 logBB 值为 very high，

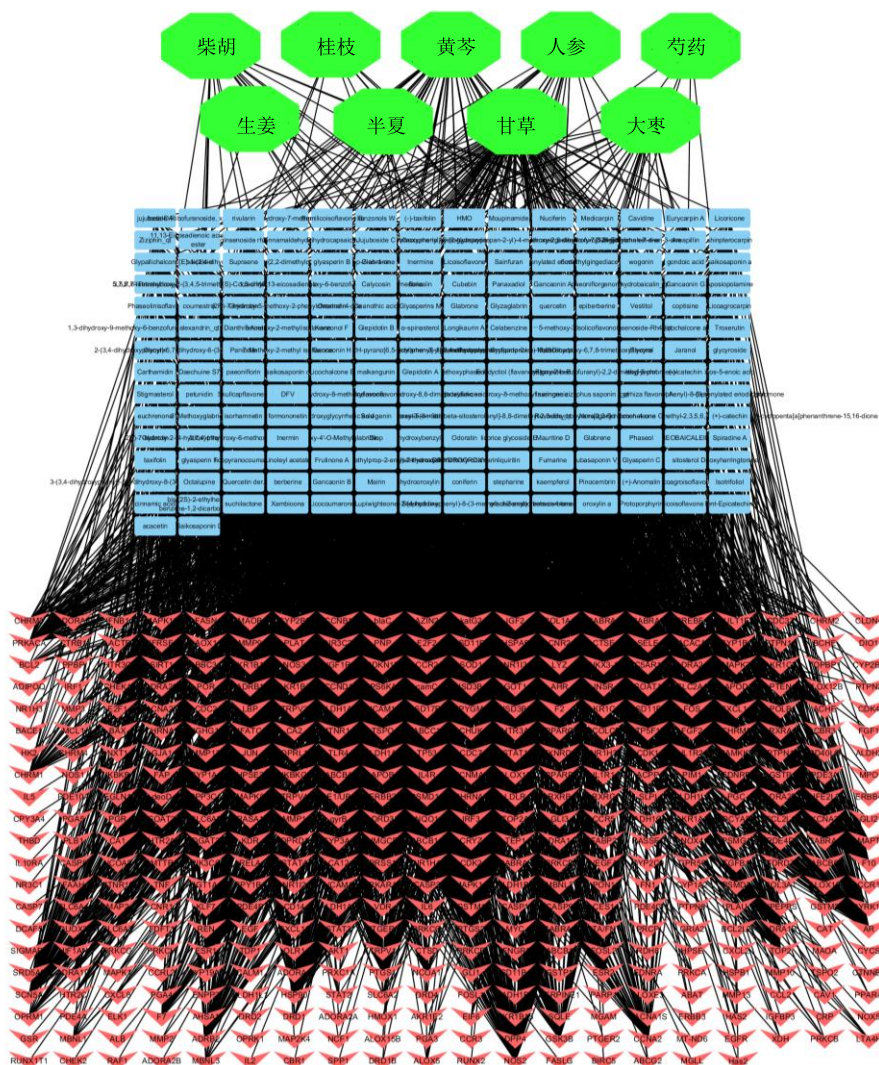
黄连素、汉黄芩素、芒柄花素等 71 个化学成分 logBB 值为 high，金合欢素、黄芩素、蓝藻碱等 70 个化学成分 logBB 值为 medium，山柰酚、槲皮素、柴胡皂苷 a 等 38 个化学成分 logBB 值为 low。TCMSP 数据库共获得化合物潜在靶点 417 个。其活性成分与潜在靶点相互关系见图 1。

2.2 疾病潜在靶点预测

通过 PubMed 数据库、CTD 数据库和 DrugBank 数据库获得胃溃疡疾病靶点 114 个，癫痫疾病靶点 461 个，见图 2、3。

2.3 共有机理网络构建与分析

通过 Venn 2.1.0 获取了柴胡桂枝汤成分靶点、



绿色代表中药，蓝色代表成分，红色代表靶点
green stands for Chinese materia medica, blue stands for ingredients, and red stands for target

图 1 柴胡桂枝汤“中药-化学成分-潜在靶标”网络

Fig. 1 Network diagram of “Chinese materia medica-chemical composition-potential target” of CHGZD

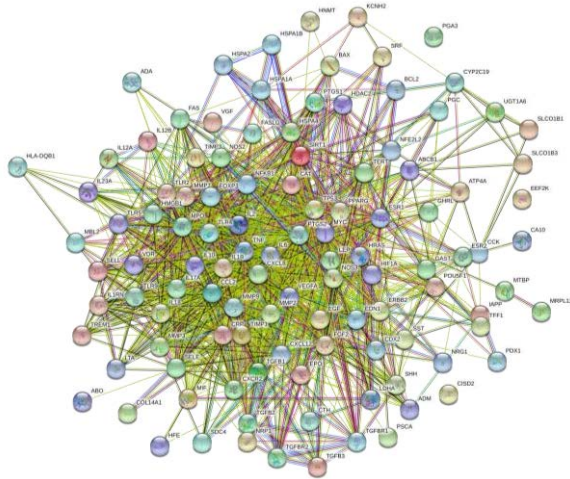


图 2 胃溃疡疾病靶点

Fig. 2 Set of gastric ulcer disease targets

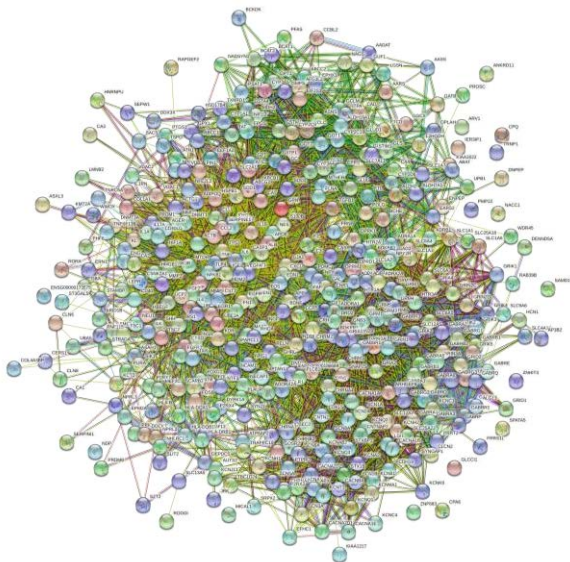


图 3 癫痫疾病靶点

Fig. 3 Set of epilepsy disease targets

胃溃疡疾病靶点与癫痫疾病靶点的重叠基因 (图 4), 胃溃疡、癫痫分别有 36、83 个靶点与柴胡桂枝汤的靶点重叠, 3 者共有基因 17 个, 按度 (degree) 值从大到小排列见表 1。

运用 Cytoscape 3.6.0 软件分别绘制了柴胡桂枝汤治疗胃溃疡、癫痫的“中药-化学成分-疾病靶点”网络 (图 5、6), 图中点越大代表其度值越大。从图中可以看到柴胡桂枝汤中槲皮素 (quercetin)、山柰酚 (kaempferol)、汉黄芩素 (wogonin)、β-谷甾醇 (beta-sitosterol)、黄芩素 (baicalein)、芒柄花素 (formononetin)、异鼠李素 (isorhamnetin)、刺槐素 (acacetin)、柴胡皂苷 a (saikosaponin a) 等 159 个化学成分通过 PTGS2、PTGS1、ESR1、NOS2、PPARG

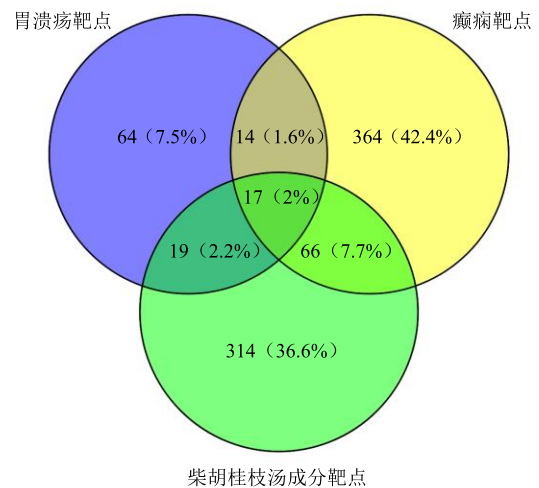


图 4 柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫靶点的韦恩图

Fig. 4 Venn diagram of CHGZD in treatment of gastric ulcer and epilepsy

等 36 个靶点起到治疗胃溃疡的作用, 槲皮素、β-谷甾醇、山柰酚、豆甾醇 (stigmasterol)、光千金藤碱 (stepharine)、荷叶碱 (nuciferin)、汉黄芩素、富马碱 (fumarine)、千金藤啶碱 (stepholidine)、肉桂醛 (cinnamaldehyde) 等 172 个化学成分和 PTGS2、SCN5A、GSK3B、F2、CHRM1 等 83 个靶点参与到癫痫的治疗过程。对 2 个网络进行交集处理, 获得柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫的共有机制网络 (图 7), 可以看到柴胡桂枝汤治疗胃溃疡和癫痫共有的成分有槲皮素、β-谷甾醇、汉黄芩素、豆甾醇、山柰酚、黄芩素、儿茶素 [(+)-catechin]、肉桂醛、β-胡萝卜素 (beta-carotene)、柴胡皂苷 a 等 152 个, 共有的靶点有 PTGS2、VEGFA、TP53、IL6、TNF 等 17 个。比较 3 个网络发现其涉及的化学成分高度重合, 而且每个化学成分的值也十分相近; 17 个共有靶点在胃溃疡网络和癫痫网络中的度值均较高, 说明胃溃疡和癫痫可能存在相似的作用机制, 并且在干预 2 个疾病发展过程中起着重要的作用。初步推测上述结果可能是柴胡桂枝汤“异病同治”的化学成分和关键靶标。

2.4 GO 分析与通路分析

为了进一步挖掘柴胡桂枝汤“异病同治”的作用机制, 对“2.3”部分网络中关键基因进行 GO 分析与通路分析, 将富集到的结果按 P 值排名, 前 20 位见图 8~10。柴胡桂枝汤治疗胃溃疡涉及了 pathways in cancer、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、proteoglycans in cancer 等通

表 1 柴胡桂枝汤与疾病靶点重叠情况

Table 1 Overlapping of CHGZD and disease targets

网络	基因
CHGZD-胃溃疡	PTGS2, PTGS1, ESR1, NOS2, PPARG, ESR2, NOS3, BCL2, BAX, TP53, VEGFA, TNF, IL6, MMP3, MMP9, MPO, MMP2, TGFB1, NFE2L2, FGF2, SELE, ERBB2, CCL2, CXCL8, CAT, FASLG, VDR, TLR4, SIRT1, ABCB1, PGA3, PGC, CRP, EGF, IL2, MYC
CHGZD-癫痫	PTGS2, SCN5A, GSK3B, F2, CHRM1, KCNA2, KDR, SLC6A3, SLC6A4, GABRA1, OPRM1, CHRNA7, MAPT, CA2, KCNMA1, CASP3, OPRD1, CHRM2, HTR2A, HTR3A, AKT1, ADRA2B, TP53, VEGFA, ADRA2A, BCHE, CYP1A1, CYP3A4, GABRA3, IL6, TNF, ABCG2, ADORA1, ADRB1, CHRNA2, CNR1, DRD2, GABRA2, MMP3, NR1I2, TRPV1, ADORA2A, CCL2, CXCL8, DYRK1A, EGFR, FGF2, FOS, GJA1, GSTM1, MMP2, MMP9, NFE2L2, SOD1, TGFB1, ABAT, ABCB1, ABCC1, ADIPOQ, ALB, ALDH2, CA1, CACNA2D1, CAT, CCR5, CD40LG, COL1A1, CTSD, CYP2C9, GABRA5, GABRA6, GOT1, GRIA2, GSTP1, HSPB1, INSR, OPRK1, SERPINE1, TLR4, TSPO, TXNRD1, VDR
CHGZD-胃溃疡-癫痫	PTGS2, VEGFA, TP53, IL6, TNF, MMP3, CXCL8, CCL2, FGF2, NFE2L2, TGFB1, MMP2, MMP9, ABCB1, TLR4, VDR, CAT

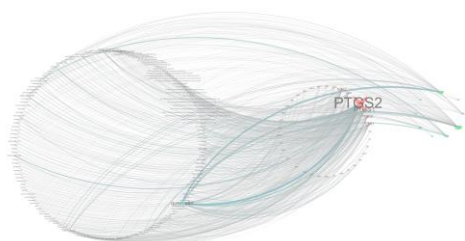


图 5 柴胡桂枝汤治疗胃溃疡中药-成分-靶点网络

Fig. 5 CMM-chemical composition-target network of CHGZD for treatment of gastric ulcer

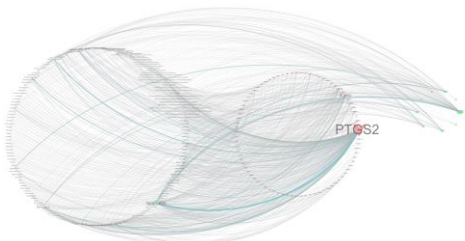


图 6 柴胡桂枝汤治疗癫痫中药-成分-靶点网络

Fig. 6 CMM-chemical composition-target network of CHGZD for treatment of epilepsy

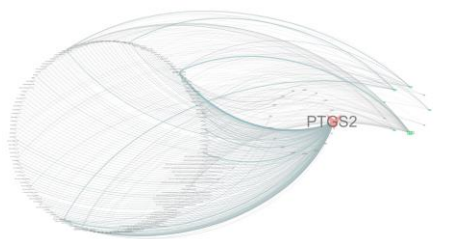


图 7 柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫共有机制网络

Fig. 7 Common mechanism of CHGZD in treating gastric ulcer and epilepsy

路, 治疗癫痫涉及了 neuroactive ligand-receptor interaction、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、pathways in cancer 等通路, 可以看

到其治疗 2 种疾病涉及到多条相同的通路, 为了进一步明确所得共有机制通路在每种疾病通路中的重要程度, 将共有靶点富集的通路分别与胃溃疡通路、癫痫通路做了比较, 见图 11、12。3 个网络关键点富集的各自前 20 条通路中共有 pathways in cancer、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、proteoglycans in cancer、hepatitis B、bladder cancer、chagas disease (American trypanosomiasis)、rheumatoid arthritis、malaria、cytokine-cytokine receptor interaction、TNF signaling pathway、amoebiasis 11 条共同的通路。在图中可以看到重叠的通路在胃溃疡和癫痫中均排名靠前, 如在共有机制通路中排名前 5 位的通路, 在胃溃疡通路和癫痫通路中分别排在第 8、3、2、1、10 位, 第 6、4、2、3、13 位, 再一次说明了胃溃疡和癫痫存在高度相同的作用网络, 这使得柴胡桂枝汤治疗胃溃疡和癫痫均有显著的疗效。预测上述通路以及“2.3”项分析得到的化学成分和关键靶标共同构成了柴胡桂枝汤对胃溃疡和癫痫“异病同治”的药效物质基础和分子作用机制。

3 讨论

中医药理论认为癫痫病位虽在脑, 但与肝脾密不可分, 病机以肝郁脾虚为本, 风火痰瘀为标; 肝脾失司, 脾胃失常, 营卫失和, 则致癫痫易生^[24-26]。而胃溃疡病位虽在胃, 同样与肝脾密不可分, 脾胃气机的升降、出入失调皆可致胃溃疡发生^[27]。柴胡桂枝汤于《伤寒杂病论》的记载为“伤寒六七日, 发热, 微恶寒, 肢节烦痛, 微呕, 心下支结、外证未去者, 柴胡桂枝汤主之。”其虽为外感病立法, 但

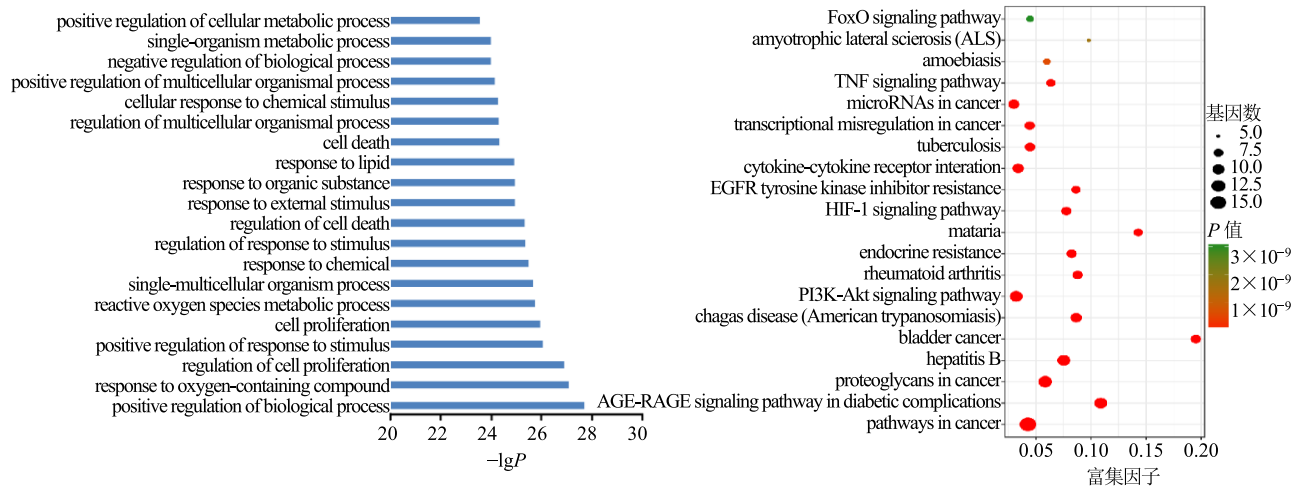


图 8 柴胡桂枝汤治疗胃溃疡靶点 GO 与通路分析

Fig. 8 Analysis of GO and pathway in treating gastric ulcer target with CHGZD

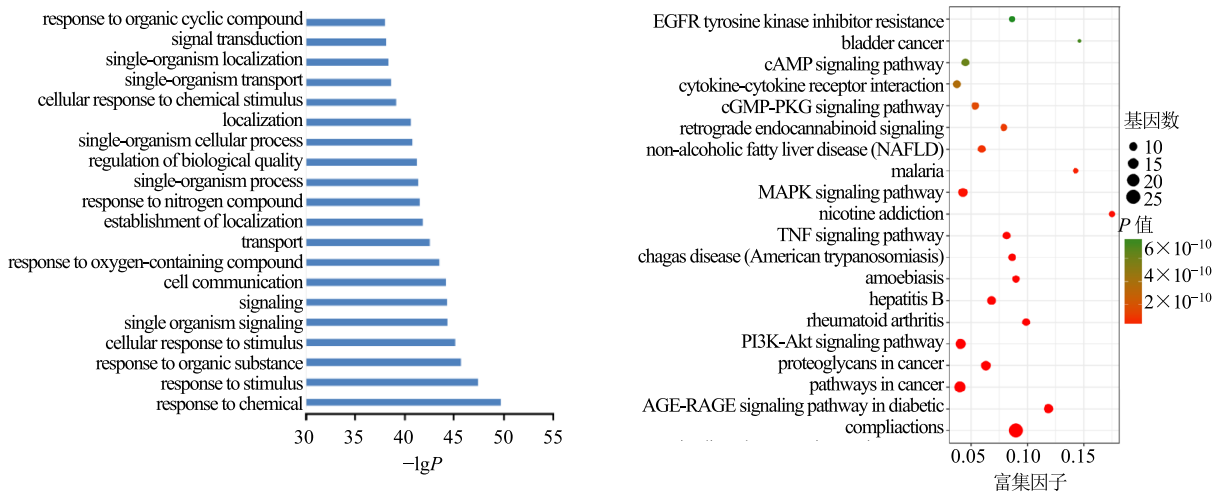


图 9 柴胡桂枝汤治疗癫痫靶点 GO 与通路分析

Fig. 9 Analysis of GO and pathway in treating epilepsy target with CHGZD

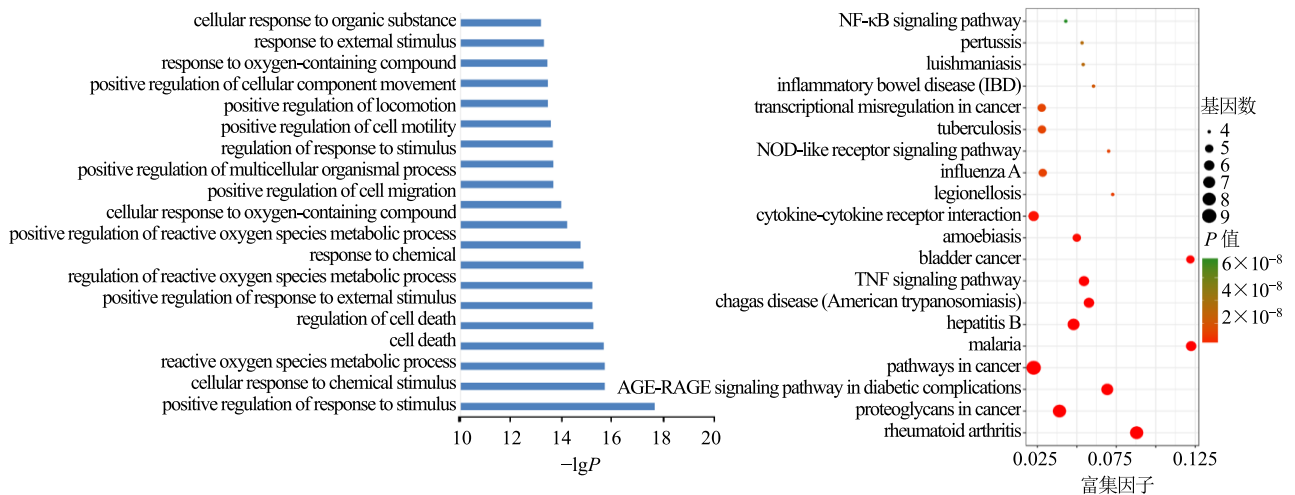


图 10 柴胡桂枝汤治疗胃溃疡、癫痫共有靶点 GO 与通路分析

Fig. 10 Analysis of GO and pathway analysis of CHGZD in treating gastric ulcer and epilepsy

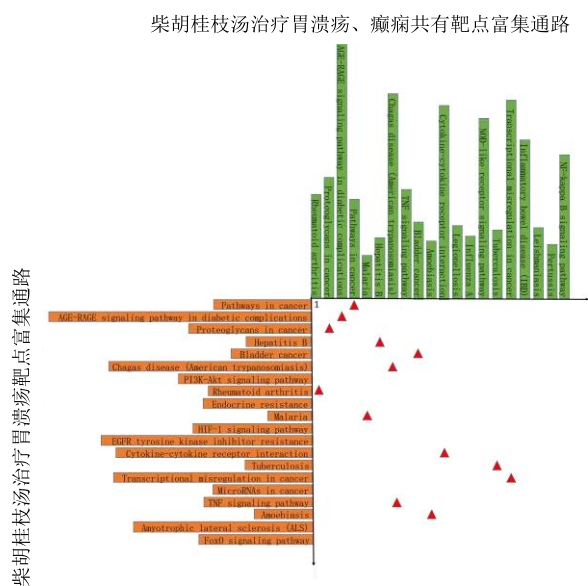


图 11 柴胡桂枝汤治疗胃溃疡、癫痫共有靶点与治疗胃溃疡靶点富集通路的比较

Fig. 11 Comparison of common targets of CHGZD in treating gastric ulcer and epilepsy and enriched pathway of CHGZD in treatment of gastric ulcer

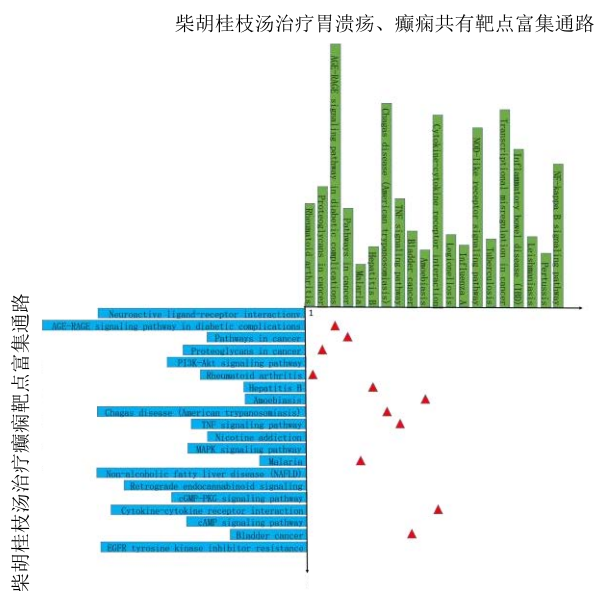


图 12 柴胡桂枝汤治疗胃溃疡、癫痫共有靶点与治疗癫痫靶点富集通路的比较

Fig. 12 Comparison of common targets of CHGZD in treating gastric ulcer and epilepsy and enriched pathway of CHGZD in treatment of epilepsy

经脉根源于脏腑，运行气血阴阳，如心下支结、微呕、腹中卒痛等亦是内伤疾病中肝胆木气横逆，克伤脾胃土气的常见症状。柴胡桂枝汤由小柴胡汤与

桂枝汤合并而来，小柴胡汤寒温并用、升降协调、攻补兼施，桂枝汤辛甘合用、一开一敛、外调营卫、内补脾胃，二方相合，既能调理营卫气血，又能和解表里，疏肝利胆，达到扶正祛邪之目的，这在理论上解释了柴胡桂枝汤在临床上用于胃溃疡、癫痫异病同治的原因。

为了佐证本次预测结果的正确性，将预测的化学成分进行了文献检索。结果显示预测得到的化学成分在干预各种因素诱导的胃溃疡或癫痫体内外模型研究中均具有良好的治疗效果。槲皮素、山柰酚^[28-29]、β-谷甾醇^[30]、黄芩素^[31]、儿茶素^[32]在乙醇、盐酸、吡啶美辛、幽门结扎等因素诱导的大鼠胃溃疡模型中表现出了显著的抗溃疡作用，能够降低氧化产物水平、增加超氧化物歧化酶（SOD）活性而有效减轻氧化应激，能够降低胃酸的分泌。β-胡萝卜素能够保护缺血再灌注引起的大鼠胃黏膜病损伤，减少溃疡面积^[33]，并且能够抑制氧化剂介导的炎症信号传导的活化，抑制感染幽门螺杆菌的胃上皮 AGS 细胞中诱导型一氧化氮合酶（iNOS）和环氧合酶-2（COX-2）的表达^[34]。在戊四氮点燃动物模型中，槲皮素^[35]、山柰酚^[36]、β-胡萝卜素^[37]降低脂质过氧化和增加脑中的内源性抗氧化酶，使癫痫发作的频率以及发作的严重程度降低；在难治性癫痫大鼠模型中，柴胡皂苷 a^[38-39]展现出剂量依赖性抗癫痫作用。槲皮素、山柰酚、黄芩素在 MDCK-MDR1 细胞的体外研究中被证实可作为 P-糖蛋白抑制剂，并且促进了抗癫痫药物及其活性代谢产物在细胞内的累积^[40-41]，β-谷甾醇对痫性放电海马神经元具有保护作用，且无毒副作用^[42]。

诸多实验表明，预测到的共有靶点是胃溃疡和癫痫的治疗中的重要靶点。上调胃组织中血管内皮生长因子 A（VEGFA）表达，抑制肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）等促炎因子生成^[43-44]，对吡啶美辛诱导大鼠胃溃疡有显著治疗作用，山柰酚降低了胃溃疡小鼠髓过氧化物酶（MPO）活性和促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β 水平，并改善一氧化氮（NO）水平^[29]。非甾体药物引起的胃溃疡组织的基质金属蛋白酶-3（MMP-3）、MMP-9 表达显著高于非溃疡组织，而幽门螺旋杆菌感染引起的胃溃疡则表达量更高^[45]；Wang 等^[46]研究指出 MMP-3 可作为癫痫生物标志物。de Vries 等^[47]统计了 66 篇报道中的 1 934 名癫痫患者，发现血清 IL-6 蛋白质水平显著不同，推测炎症途径涉及癫痫的发病过程，

杨海龙等^[48]在经皮电刺激耳穴干预在颞叶癫痫大鼠实验中进一步证明了这一观点。持续服用非甾体抗炎药的类风湿关节炎患者容易诱发胃溃疡出血, 同样也增加癫痫的发病率^[49-51]。

胃溃疡和癫痫有 PTGS2、VEGFA、TP53 等 17 个共有靶标, 胃溃疡和癫痫相似的药效作用网络是柴胡桂枝汤对两个不同系统疾病“异病同治”作用的基础, 152 种活性成分、17 个共有靶标、62 条关键通路的共同作用是其发挥药效作用的关键, 诸多实验研究在一定程度上证实了本次预测的准确性, 后期仍需对预测的“异病同治”作用网络进行体内外实验验证; 另外山柰酚、槲皮素、柴胡皂苷 a 等成分在实验研究中展示了良好的抗癫痫作用, 但其透过血脑屏障的能力却很低, 这些成分是透过血脑屏障还是通过其他途径而发挥药效作用值得深入研究。

“异病同治”作为中医药理论中重要的治病原则至今指导着临床应用, 然而其机制尚不清楚。网络药理学的出现以及中药数据库、靶标预测技术、网络分析平台的构建发展, 为方剂药效物质基础及作用机制研究提供了新的策略。本研究运用网络药理学, 以临床上柴胡桂枝汤对胃溃疡和癫痫“异病同治”为例, 构建了“基于网络药理学的中药复方‘异病同治’的物质基础和作用机制研究技术”, 为中药复方“异病同治”的研究提供参考。

参考文献

[1] Graham D Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18): 5191-5204.

[2] Cappell M S, Schein J R. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2000, 29(1): 97-124.

[3] 王拥军, 丁成云. 建立中国癫痫临床诊疗指南的意义 [J]. *北京医学*, 2005, 27 (11): 46-48.

[4] 郑璐, 韩韦娇, 董贤惠, 等. 钱仁义教授治疗癫痫病学术思想 [J]. *中医临床研究*, 2017, 9(33): 60-61.

[5] 薛静, 代艳娟, 刘文秀, 等. 王宝亮教授从肝脾肾分期辨治癫痫病经验 [J]. *中医研究*, 2018, 31(6): 46-47.

[6] 姜洮洮. 柴胡桂枝汤方证的研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2014.

[7] 陆丹, 陈芳, 屠文娟. 柴胡桂枝汤联合奥美拉唑治疗胃溃疡疗效观察 [J]. *新中医*, 2015, 47(9): 73-74.

[8] 潘晓波. 柴胡桂枝汤联合奥美拉唑治疗胃溃疡临床研究 [J]. *中国社区医师*, 2014, 30(8): 90-91.

[9] 郭万周. 柴胡桂枝汤加味联合丙戊酸钠对部分性癫痫

的疗效及对认知功能的影响 [J]. *中医临床研究*, 2016, 8(20): 54-56.

[10] 成晓岚, 何嘉琪, 陶斯涓. 加味柴胡桂枝汤配合西药治疗癫痫的临床效果分析 [J]. *现代医院*, 2015, 15(10): 60-61.

[11] 邓兰琼, 王国荣. 柴胡桂枝汤对乙酸胃溃疡大鼠再生黏膜表层黏液的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2005, 13(4): 243-245.

[12] 王棕可, 胡跃强. 柴胡桂枝汤对 SE 大鼠 IRE1、CHOP 蛋白表达的影响 [J]. *北方药学*, 2011, 8(2): 63-65.

[13] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(15): 2017-2020.

[14] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(6): 883-892.

[15] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSp: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, doi: 10.1186/1758-2946-6-13.

[16] Xue R, Fang Z, Zhang M, et al. TCMID: Traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucl Acid Res*, 2013, 41: D1089-D1095.

[17] Li J, Zhao P, Li Y, et al. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufeiyishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep15290.

[18] Hamosh A, Scott A F, Amberger J, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. *Nucl Acid Res*, 2002, 30(1): 52-55.

[19] 单萍, 张继龙, 荀玉兰, 等. 柴胡皂苷 a 抑制 PTZ 诱导的小鼠海马星形胶质细胞活化 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(3): 485-490.

[20] Ye M, Bi Y F, Ding L, et al. Saikosaponin a functions as anti-epileptic effect in pentylenetetrazol induced rats through inhibiting mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, doi: 10.1016/j.biopha.2016.04.012.

[21] 杨梦玲, 尤朋涛, 何丽珊, 等. 基于 UPLC-MS/MS 分析胃溃疡模型大鼠口服加味小柴胡颗粒后血浆中 8 种有效成分的药代动力学 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(18): 3748-3755.

[22] 金玉玲, 王国辉, 王丽华. 肉桂醛对癫痫大鼠皮质小窝蛋白表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(16): 4452-4454.

[23] Tankam J M, Sawada Y, Ito M. Regular ingestion of *Cinnamomi Cortex pulveratus* offers gastroprotective activity in mice [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(2): 289-295.

[24] 骆文斌. 吴承玉教授辨治癫痫经验摘要 [J]. *南京中医药大学学报*, 2005, 21(2): 120-121.

- [25] 张纪达, 胡正刚, 陈晓薇, 等. 张横柳运用经方治疗癫痫探析 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(9): 1296-1298.
- [26] 杨雁, 裴林, 刘淑梅. 中医药治疗癫痫病的研究进展 [J]. 白求恩医学院学报, 2007, 5(1): 37-39.
- [27] 余文杰. 胃炎胃溃疡的发病与中医脾胃的关系 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(1): 24-25.
- [28] Beber A P, de Souza P, Boeing T, *et al.* Constituents of leaves from *Bauhinia curvula* Benth. exert gastroprotective activity in rodents: Role of quercitrin and kaempferol [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2): 539-550.
- [29] Li Q, Hu X, Xuan Y, *et al.* Kaempferol protects ethanol-induced gastric ulcers in mice via pro-inflammatory cytokines and NO [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(3): 246-253.
- [30] 梁雪冰, 孙俊, 赵国平. 半夏泻心汤活性成分最佳组合筛选及其对胃溃疡大鼠 Leptin、ET-1 的影响 [J]. 中药材, 2012, 35(10): 1637-1640.
- [31] Ribeiro A R, Do N V J, Da S S J, *et al.* The effects of baicalein on gastric mucosal ulcerations in mice: Protective pathways and anti-secretory mechanisms [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 25(260): 33-41.
- [32] Jung J, Bae K H, Jeong C S. Anti-helicobacter pylori and antiulcerogenic activities of the root cortex of *Paeonia suffruticosa* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(10): 1535-1539.
- [33] Seyyed A M, Neisi N, Darbor M, *et al.* beta-carotene protects the gastric mucosa against ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Eur Cytok Network*, 2012, 23(4): 173-178.
- [34] Jang S H, Lim J W, Kim H. Beta-carotene inhibits *Helicobacter pylori*-induced expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in human gastric epithelial AGS cells [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2009, 60(Suppl 7): 131-137.
- [35] Nassiri-Asl M, Moghbelinejad S, Abbasi E, *et al.* Effects of quercetin on oxidative stress and memory retrieval in kindled rats [J]. *Epil Behav*, 2013, 28(2): 151-155.
- [36] Taiwe G S, Tchoya T B, Menanga J R, *et al.* Anticonvulsant activity of an active fraction extracted from *Crinum jagus* L. (Amaryllidaceae), and its possible effects on fully kindled seizures, depression-like behaviour and oxidative stress in experimental rodent models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 24(194): 421-433.
- [37] Sayyah M, Yousefi-Pour M, Narenjkar J. Anti-epileptogenic effect of beta-carotene and vitamin A in pentylenetetrazole-kindling model of epilepsy in mice [J]. *Epil Res*, 2005, 63(1): 11-16.
- [38] 谢炜, 陈伟军, 孟春想, 等. 柴胡皂苷 a 对难治性癫痫大鼠多药耐药蛋白 P-糖蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 229-232.
- [39] 谢炜, 孟春想, 史国军, 等. 柴胡皂苷 a 对难治性癫痫大鼠痫性发作的影响 [J]. 热带医学杂志, 2012, 12(4): 382-385.
- [40] Ferreira A, Rodrigues M, Fortuna A, *et al.* Flavonoid compounds as reversing agents of the P-glycoprotein-mediated multidrug resistance: An *in vitro* evaluation with focus on antiepileptic drugs [J]. *Food Res Int*, 2018, doi: 10.1016/j.foodres.2017.10.010.
- [41] Ferreira A, Santos A O, Falcao A, *et al.* *In vitro* screening of dual flavonoid combinations for reversing P-glycoprotein-mediated multidrug resistance: Focus on antiepileptic drugs [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, doi: 10.1016/j.fct.2017.11.004.
- [42] 董雪, 刘小广, 杨美丽, 等. β -谷甾醇对原代大鼠海马神经元细胞活力的毒性 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(4): 1-2.
- [43] Magierowski M, Magierowska K, Hubalewska-Mazgaj M, *et al.* Cross-talk between hydrogen sulfide and carbon monoxide in the mechanism of experimental gastric ulcers healing, regulation of gastric blood flow and accompanying inflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.020.
- [44] 贺海波, 李小琴, 李小妹, 等. 木瓜总三萜和奥美拉唑联用对吡啶美辛诱导大鼠胃溃疡的治疗作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2338-2347.
- [45] Cheng H C, Yang H B, Chang W L, *et al.* Expressions of MMPs and TIMP-1 in gastric ulcers may differentiate *H. pylori*-infected from NSAID-related ulcers [J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 539316.
- [46] Wang R, Zeng G Q, Liu X, *et al.* Evaluation of serum matrix metalloproteinase-3 as a biomarker for diagnosis of epilepsy [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 15(367): 291-297.
- [47] de Vries E E, van den Munckhof B, Braun K P, *et al.* Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.007.
- [48] 杨海龙, 乔丽娜, 谭连红, 等. 耳穴区经皮电刺激对颞叶癫痫大鼠癫痫发作频率及海马区白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. 针刺研究, 2016, 41(4): 283-290.
- [49] 杨志伟, 李志勇, 池淑红, 等. RA 患者非甾体抗炎药治疗与幽门螺杆菌感染胃溃疡的相关性研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(4): 315-317.
- [50] Tsujimoto S, Mokuda S, Matoba K, *et al.* The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e200023.
- [51] Chang K H, Hsu Y C, Chang M Y, *et al.* A large-scale study indicates increase in the risk of epilepsy in patients with different risk factors, including rheumatoid arthritis [J]. *Medicine*, 2015, 94(36): e1485.