

# 基于网络药理学的夏黄颗粒治疗阿片类药物所致便秘的作用机制研究

周稼荣<sup>1,2</sup>, 刘毅<sup>2,3,4</sup>, 陈金鹏<sup>2,3,4</sup>, 刘志东<sup>1,2</sup>, 周思雨<sup>1,2</sup>, 刘素香<sup>2,3,4</sup>, 田成旺<sup>2,3,4\*</sup>, 陈常青<sup>2,3\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300301

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301

**摘要:** **目的** 探索夏黄颗粒治疗阿片类药物所致便秘的潜在作用机制。**方法** 在 TCMSP 数据库中查找夏黄颗粒的各药材成分和靶点信息, 在 Genecards 数据库中以“opioid constipation”“opioid-induced bowel dysfunction”“opioid-induced constipation”为关键词搜索阿片类药物所致便秘相关靶点, 与夏黄颗粒活性靶点映射筛选出共同靶点作为研究靶点; 将共同靶点导入 STRING 数据库中构建靶点相互作用网络图, 利用 Cytoscape 3.3.0 软件进行可视化处理, 筛选出核心靶点; 借助 OmicsBean 分析平台与 STRING 数据库对靶点进行基因本体论 (GO) 功能和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。**结果** 通过筛选得到夏黄颗粒化学成分 55 个, 候选靶基因 158 个, Venny 映射后的共同靶点 86 个, 对应化学成分 49 个, 核心靶点 12 个, 主要化学成分 19 个。GO 功能富集分析得到生物过程条目 4 150 个, 涉及化学刺激性细胞反应、化学反应、生物质量调控等过程; 细胞组成条目 302 个, 涉及体元投射、细胞外间隙、全膜等过程; 分子功能条目 459 个, 涉及蛋白结合、分子转导活性、酶结合等过程。KEGG 富集分析得到与夏黄颗粒作用相关的信号通路 149 条, 涉及糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等; 构建了夏黄颗粒核心靶点的“药材-成分-靶点-通路”网络。**结论** 夏黄颗粒中主要化学成分柚皮素、川陈皮素、芦荟大黄素、大黄酸等可能通过作用于 TNF、MAPK3、IL-6、VEGFA、PTGS2 等关键蛋白, 调节内分泌抵抗、肿瘤坏死因子信号通路等信号通路, 发挥通便、解痉、促进胃肠运动等作用, 为夏黄颗粒治疗阿片类药物所致便秘提供理论依据, 同时与夏黄颗粒药效初步验证结果相吻合。

**关键词:** 夏黄颗粒; 阿片类药物所致便秘; 网络药理学; 柚皮素; 川陈皮素; 芦荟大黄素; 大黄酸

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)23-6015-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.23.014

## Mechanism of Xiahuang Granules in treating opioid-induced constipation based on network pharmacology

ZHOU Jia-rong<sup>1,2</sup>, LIU Yi<sup>2,3,4</sup>, CHEN Jin-peng<sup>2,3,4</sup>, LIU Zhi-dong<sup>1,2</sup>, ZHOU Si-yu<sup>1,2</sup>, LIU Su-xiang<sup>2,3,4</sup>, TIAN Cheng-wang<sup>2,3,4</sup>, CHEN Chang-qing<sup>2,3</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300301, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

**Abstract: Objective** To explore the potential mechanism of Xiahuang Granules in the treatment of opioid-induced constipation.

**Methods** Various medicinal ingredients and targets information of Xiahuang Granules were found in TCMSP database. In Genecards database, “opioid constipation”, “opioid-induced bowel dysfunction” and “opioid-induced constipation” were used as keywords to search for targets related to opioid-induced constipation, and the active targets mapping of Xiahuang Granules were selected as the research targets. The common targets were imported into the STRING database to build the targets interaction network diagram, and Cytoscape 3.3.0 software was used for visual processing to screen out the core targets. The OmicsBean analysis platform and STRING database

收稿日期: 2020-06-19

基金项目: 国家重大新药创制专项 (010061035)

作者简介: 周稼荣, 男, 硕士研究生。Tel: 17703466872 E-mail: 3091402387@qq.com

\*通信作者 陈常青 E-mail: chencq@tjpr.com

田成旺 E-mail: tiancw@tjpr.com

were used to conduct GO function enrichment and KEGG pathway enrichment analysis on the targets. **Results** A total of 55 chemical constituents, 158 candidate target genes, 86 common targets after mapping Venny, 49 corresponding chemical components, 12 core targets and 19 main chemical components of Xiahuang Granules were obtained by screening. GO functional enrichment analysis showed 4 150 biological process items, involving chemical stimulus cell reactions, chemical reactions, biological quality control and other processes; A total of 302 cell composition items, involving voxel projection, extracellular space, and whole membrane processes; A total of 459 molecules function items, involving processes such as protein binding, molecular transduction activity, and enzyme binding were obtained. KEGG enrichment analysis revealed 149 signaling pathways related to the effect of Xiahuang Granules, involving the AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications and tumor necrosis factor signaling pathway, etc. The network of “medicinal herb-component-target-pathway” of Xiahuang Granules was established. **Conclusion** The main chemical components of Xiahuang Granules including naringenin, nobiletin, aloe emodin, rhein may regulate endocrine resistance and tumor necrosis factor signaling pathways by acting on key proteins such as TNF, MAPK3, IL-6, VEGFA, and PTGS2, thus play a role in laxative, antispasmodic, and promoting gastrointestinal motility, which provides theoretical basis for Xiahuang Granules to treat opioid-induced constipation and is consistent with the preliminary verification results of Xiahuang granules.

**Key words:** Xiahuang Granules; opioid-induced constipation; network pharmacology; naringenin; nobiletin; aloe emodin; rhein

全球癌症统计报告显示,2018 年中国新增癌症病例 428 万,死亡病例 286 万,肺癌、胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌的死亡例数排前 5 位<sup>[1]</sup>。不同的恶性肿瘤临床症状各异<sup>[2]</sup>。疼痛是癌症患者常见的症状之一,若疼痛得不到缓解,患者不适感加重,产生焦虑、抑郁、乏力、失眠、食欲减退等症状,其日常活动、自理能力、交往能力和整体生活质量受到严重影响。临床常以阿片类药物治疗癌症疼痛,但会产生胃肠道不良反应如便秘、恶心、呕吐、口干、胃食管反流、腹部绞痛、痉挛、腹胀等,统称为阿片类药物引起的肠道功能障碍 (opioid-induced bowel dysfunction, OIBD)<sup>[3-5]</sup>。由阿片类药物引起的便秘症,临床称为阿片类便秘 (opioid-induced constipation, OIC),已成为癌症治疗过程中急需解决的问题<sup>[6-7]</sup>。

夏黄颗粒为天津中医药大学第一附属医院肿瘤科贾英杰主任的临床经验方<sup>[8]</sup>。贾英杰教授多年来致力于肿瘤晚期 OIC 的临床研究,根据 OIC 的病因病机,提出“解毒泻浊、通腑和胃”的治疗理论。胃与大肠均为消化的重要脏器,均属六腑中的脏器,生理上属于“泻而不藏”,具有“六腑以通为用”的特点,药毒犯胃、枢机不利、失于和降,出现恶心、呕吐,同时导致传导不利,出现大便秘结;反之腑气不通更易引起恶心、呕吐等症。调理胃肠的和降与通畅,是治疗癌性疼痛 OIC 的重要环节之一。

夏黄颗粒中大黄通腑泄浊、荡涤积滞、软坚化燥;芦荟清泻肝热、通便;决明子清热泻火、润肠通便;枳实泻热通便、荡涤积滞、软坚化燥;厚朴清泻肝热、通便;半夏、旋覆花降逆理气,枳壳、厚朴、莱菔子行气除满;生地清热生津。旋覆花、

枳壳一升一降,上下呼应,清上通下,配合其他药物使全方共奏解毒泻浊、通腑和胃之功。

本研究通过网络药理学分析夏黄颗粒中的主要活性成分、潜在作用靶点、主要通路,探索其对 OIC 的作用机制,为夏黄颗粒的应用提供理论依据。

## 1 方法

### 1.1 夏黄颗粒中药材、成分和靶点总结

借助中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://tcmspw.com>)<sup>[9]</sup>,检索并筛选“大黄”“半夏”“旋覆花”“地黄”“枳壳”“厚朴”“莱菔子”“芦荟”“决明子”中生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$  且类药性 (DL)  $\geq 0.18$  的化学成分及其对应的靶标蛋白。由于检索到的药物靶标存在命名不规范等问题,利用 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 数据库中 UniProtKB 搜索功能,通过输入靶标蛋白名称并限定物种为 “human”,将检索得到的蛋白进行校正<sup>[10]</sup>。

### 1.2 OIC 相关靶点的检索

在 Genecards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)<sup>[11]</sup>中以 “opiod constipation” “opioid-induced bowel dysfunction” “opioid-induced constipation” 为关键词,搜索 OIC 相关的靶点信息,与夏黄颗粒的候选靶标蛋白在 Venny 2.1.0 中生成韦恩图,映射筛选出共同靶点。查找共同靶点对应的化学成分及所属药材,将共同靶点和对应成分导入 Cytoscape 3.3.0 中,导出相关的拓扑数据度值,筛选大于平均度值的节点,得到夏黄颗粒抗 OIC 的主要化学成分。

### 1.3 靶点相互作用网络 (PPI) 的构建

为明确夏黄颗粒潜在抗 OIC 靶点间的相互作用,将筛选出的靶点导入 STRING 网络平台 (<https://string-db.org/>)<sup>[12]</sup>,蛋白种类设置为 “homo sapiens”,

置信度设定 $>0.9$ ，构建 PPI 网络。利用 Cytoscape 3.3.0 软件将 PPI 网络可视化，对节点的度值“degree”和介值中心度“betweenness centrality”进行分析，确定夏黄颗粒抗 OIC 的核心靶点。

#### 1.4 基因本体论 (GO) 功能富集和基因组百科全书 (KEGG) 通路分析

运用 Omicsbean 平台 (<http://www.omicsbean.cn/>) 对靶点蛋白进行生物信息学分析，探究靶点蛋白在生物过程、细胞组分和分子功能方面的作用机制。

通过 STRING 网络平台得到与靶点相关的通路过程，利用 KEGG 数据库并查阅相关文献，对得到的通路进行深入分析。

#### 1.5 夏黄颗粒“药材-成分-靶点-通路”网络构建

根据夏黄颗粒化学成分、靶点及通路预测结果，在 Excel 表格中建立药材-成分、成分-靶点、靶点-通路的相互对应关系，导入 Cytoscape 3.3.0 软件中构建夏黄颗粒“药材-成分-靶点-通路”之间的相互关系网络图。网络中节点表示药材、成分、靶点和作用通路，边表示药材-成分、成分-靶点、靶点-通路相互作用。

## 2 结果

### 2.1 夏黄颗粒中药材、成分和靶点的预测

通过借助 TCMSP 研究平台，筛选出不重复且有作用靶标的化学成分 55 个，其中大黄化学成分 10 个、半夏化学成分 12 个、旋覆花化学成分 16 个、地黄化学成分 2 个、枳壳化学成分 5 个、厚朴化学成分 2 个、莱菔子化学成分 2 个、决明子化学成分 13 个、芦荟化学成分 7 个。利用 Uniprot 数据库确定了不重复的靶点共计 158 个。

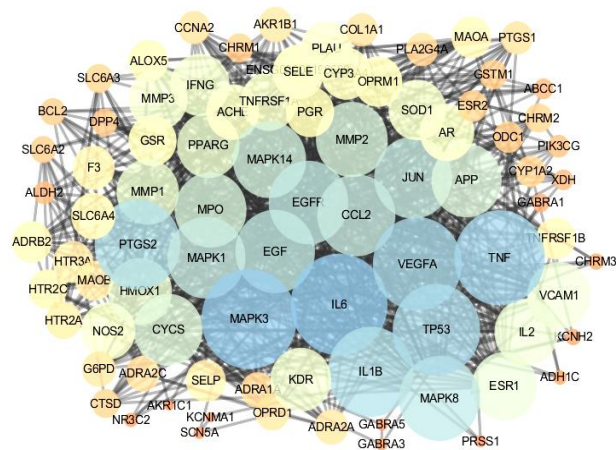
### 2.2 OIC 相关靶点的筛选

通过 Genecards 数据库搜索到不重复的 OIC 相关靶点 699 个，与夏黄颗粒 158 个候选靶基因在

Venny 2.1.0 中映射筛选出 86 个共同靶点。将共同靶点和对应成分导入 Cytoscape 3.3.0 中，得到夏黄颗粒抗 OIC 的靶点 20 个，化学成分（槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、山柰酚、芦荟大黄素、木犀草素、异鼠李素、川陈皮素、卡维丁、桉叶油醇、花生四烯酸、决明内酯、红车轴草素、黄芩素、柚皮素、松柏苷、金圣草黄素、 $\beta$ -胡萝卜素、大黄酸）19 个。

### 2.3 夏黄颗粒靶点 PPI 分析

将夏黄颗粒抗 OIC 的 86 个相关靶点蛋白输入至 STRING 数据库，构建靶蛋白相互作用 PPI 网络。如图 1 所示，共 86 个节点，183 条相互作用关系，平均度值为 4.26。将在 STRING 平台中构建的 PPI 网络数据导入 Cytoscape 3.3.0 中，节点的平均度值为 5.083 3，大于该平均度值的节点有 21 个；节点平均介值中心度为 0.048 777 355，大于该平均介值中心度的节点有 19 个。如表 1 所示，共有 12 个节



圆节点代表蛋白靶点，圆圈大小和颜色深浅代表靶点蛋白相互作用的紧密程度

Circle nodes represent protein targets, circle size and color depth represent closeness interaction between targets and proteins

图 1 夏黄颗粒抗 OIC 靶点的 PPI 网络

Fig. 1 PPI network of anti-OIC targets of Xiahuang Granules

表 1 夏黄颗粒相关核心蛋白靶点信息

Table 1 Information of related key protein targets of Xiahuang Granules

| 靶点                                   | 通用名称  | 度值 | 介值中心度        | Uniprot 编号 |
|--------------------------------------|-------|----|--------------|------------|
| transcription factor AP-1            | JUN   | 17 | 0.119 705 66 | P05412     |
| tumor necrosis factor                | TNF   | 16 | 0.150 575 40 | P01375     |
| amyloid-beta precursor protein       | APP   | 16 | 0.239 761 85 | P05067     |
| mitogen-activated protein kinase 1   | MAPK1 | 14 | 0.116 231 78 | P28482     |
| mitogen-activated protein kinase 3   | MAPK3 | 14 | 0.068 937 20 | P27361     |
| cellular tumor antigen p53           | TP53  | 14 | 0.156 223 50 | P04637     |
| interleukin-6                        | IL-6  | 12 | 0.066 515 90 | P05231     |
| vascular endothelial growth factor A | VEGFA | 11 | 0.158 223 45 | P15692     |
| epidermal growth factor receptor     | EGFR  | 11 | 0.146 649 31 | P00533     |
| mitogen-activated protein kinase 8   | MAPK8 | 11 | 0.062 836 89 | P45983     |
| estrogen receptor                    | ESR1  | 11 | 0.055 782 13 | P03372     |
| prostaglandin G/H synthase 2         | PTGS2 | 8  | 0.057 967 67 | P35354     |

点的度值和介值中心度均高于均值, 包括 JUN、TNF、APP、MAPK1、MAPK3、TP53、IL-6、VEGFA、EGFR、MAPK8、ESR1、PTGS2。

## 2.4 夏黄颗粒 GO 功能富集和 KEGG 通路分析

如图 2 所示, GO 功能富集显示, 生物过程主要涉及化学刺激性细胞反应、化学反应、生物质量调控等过程; 细胞组分主要涉及体元投射、细胞外间隙、全膜等过程; 分子功能主要参与蛋白结合、分子转导活性、酶结合等过程。

在 STRING 数据库中得到 149 条通路 (FDR < 0.01), FDR 值前 10 的通路如图 3 所示, 为糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、白介素 17 信号通路、5-羟色胺能突触、查加斯病 (美国锥虫病)、癌症相关通路、弓形体病、内分泌抵抗、疟疾。rich factor 表示相关基因中位于该通路的基因数目与所有注释基因中位于该通路的基因总数的比值, 该值越大代表富集程度越高。

## 2.5 夏黄颗粒“药材-成分-靶点-通路”网络构建

夏黄颗粒 12 个核心靶点的“药材-成分-靶点-

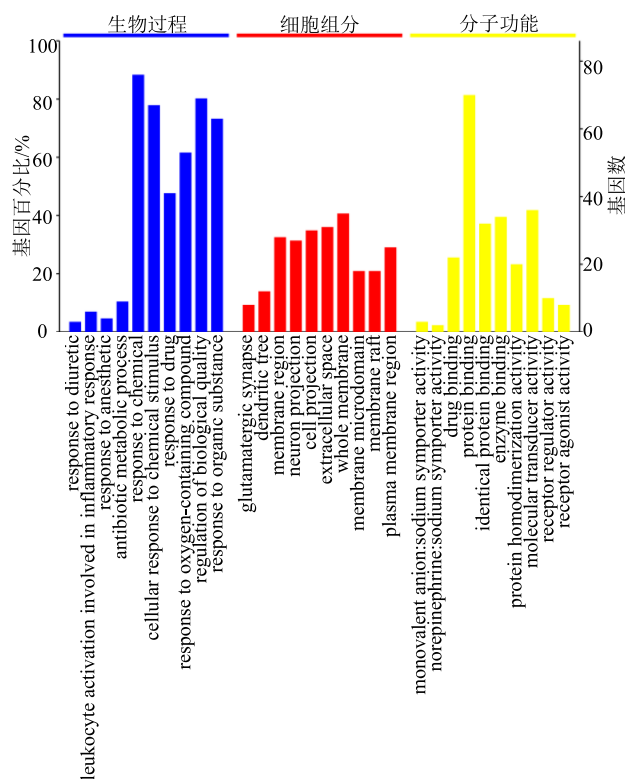


图 2 夏黄颗粒相关蛋白靶点的 GO 富集分析

Fig. 2 GO enrichment analysis of related protein targets

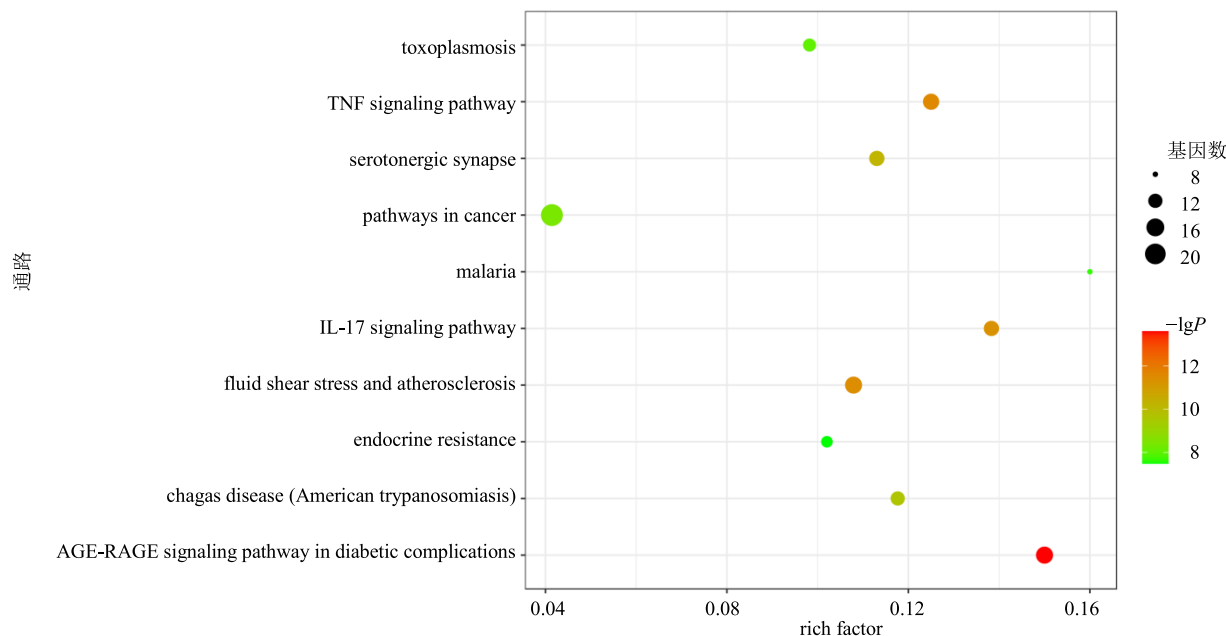
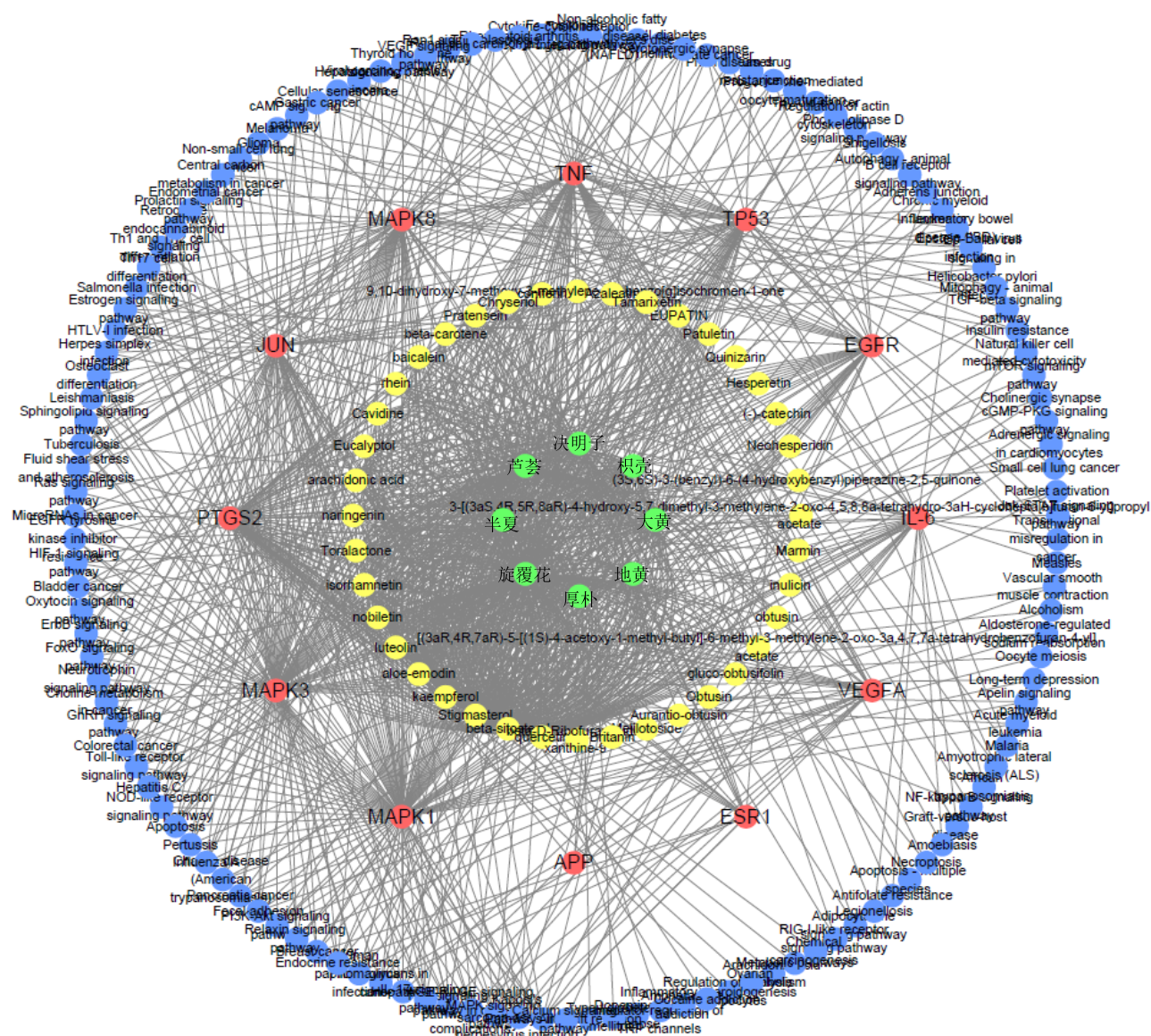


图 3 夏黄颗粒相关蛋白靶点 KEGG 通路富集分析的前 10 条通路

Fig. 3 Top 10 pathways of KEGG enrichment analysis of related protein targets of Xiahuang Granules

通路”的网络关系如图 4 所示, 该网络有 35 910 条边, 且构建网络的节点度分布服从幂分布 $[P(\chi) = 22.195 \chi^{-0.765} (r^2 = 0.656)]$ , 表明夏黄颗粒网络为无标度网络。特征路径长度 2.821, 即网络路径长度为 2 步, 大多数蛋白联系密切, 表明该网络具有较快的传播速度和较小的反应时间, 具有小世界性

质。网络异质性为 1.932, 平均相邻节点数目 6.568, 网络中心度 0.473。网络中既存在一个分子与多个靶点蛋白的相互作用, 也存在不同分子作用于同一个靶点蛋白的现象, 显示了夏黄颗粒多成分、多靶点、多通路的特点, 初步阐释了夏黄颗粒理气和胃、解毒泻浊的药效物质基础和作用机制。



同心圆从内到外依次是药材、成分、靶点、通路

Concentric circles are the medicinal materials, components, targets and pathways from inside to outside

图 4 夏黄颗粒“药材-成分-靶点-通路”网络

Fig. 4 Herb-compound-target-pathway network of Xiahuang Granules

### 3 讨论

阿片类药物通过与阿片受体 ( $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$  受体) 结合发挥生物活性<sup>[13-14]</sup>。阿片受体广泛分布于肠道神经系统, 参与多种生理过程如疼痛信号转导、调节胃肠道机能、免疫反应等<sup>[15-16]</sup>。阿片类药物与胃肠道受体如  $\mu$  受体结合, 增加胃肠道非推进性收缩, 抑制水和电解质排泄, 从而导致便秘<sup>[4, 17-18]</sup>。药物作用的信号通路有两方面: 一方面通过下调细胞内第二信使和蛋白/磷酸激酶途径 (cAMP/PKA), 抑制  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$  通道活性, 激活肠内神经元上  $\text{K}^{+}$  通道, 导致神经递质如乙酰胆碱 (ACh)、P 物质 (SP) 等释放减少<sup>[19-20]</sup>, 从而改变神经元的兴奋性, 抑制肠

神经系统内的肌肉收缩; 另一方面通过激活信号丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶途径 (MAPK/ERK) 和反应元件 (CREB) 磷酸化, 从而抑制胃肠传输<sup>[21-25]</sup>。

阿片类药物与肠道黏膜下层的分泌运动神经元结合, 抑制神经递质释放, 导致氯化物和水分泌减少<sup>[20]</sup>, 从而影响肠道的分泌和吸收, 以及胃、胰、胆的分泌, 导致粪便干燥、推进动力减少; 唾液分泌减少, 产生口干症状<sup>[17, 26-27]</sup>。阿片类药物还会增加括约肌张力, 导致胰液和胆汁排空减少, 从而延迟消化<sup>[28]</sup>。患者服用阿片类药物可能会发生急性肠道疼痛<sup>[29-30]</sup>。阿片类药物抑制肛门内括约肌松弛,

引起肛门直肠生理功能障碍<sup>[31-32]</sup>。在多种效应共同作用下,阿片类药物导致患者排便次数减少、排便困难、粪便干硬等便秘症状,且随疗程延长,OIC 逐渐加重。

夏黄颗粒“药材-成分-靶点-通路”网络中共筛选出 19 个关键化学成分,为槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、山柰酚、芦荟大黄素、木犀草素、异鼠李素、川陈皮素、卡维丁、桉叶油醇、花生四烯酸、决明内酯、红车轴草素、黄芩素、柚皮素、松柏苷、金圣草黄素、 $\beta$ -胡萝卜素、大黄酸。槲皮素是芦荟、旋覆花的活性成分; $\beta$ -谷甾醇是大黄、半夏、旋覆花、枳壳的活性成分;豆甾醇是半夏、地黄、决明子的活性成分;山柰酚、木犀草素、异鼠李素、红车轴草素、金圣草黄素是旋覆花的活性成分;芦荟大黄素是大黄、决明子、芦荟的活性成分;川陈皮素、柚皮素是枳壳的活性成分;卡维丁是半夏的活性成分;桉叶油醇是厚朴的活性成分;花生四烯酸、 $\beta$ -胡萝卜素是芦荟的活性成分;决明内酯、大黄酸是大黄、决明子的活性成分;黄芩素、松柏苷是半夏的活性成分。

槲皮素通过调节 mAChRs 和粘蛋白分泌,促进洛哌丁胺诱导的大鼠便秘模型粪便排泄、胃肠运动,改善病理特征<sup>[33]</sup>;槲皮素可抑制葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎小鼠血清髓过氧化物酶(MPO)、还原性谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)和血清硝酸盐(NO)水平,减轻细胞氧化损伤,改善肠道菌群失调<sup>[34]</sup>。研究表明,山柰酚能有效缓解炎症性肠病<sup>[35]</sup>;柚皮素能缓解洛哌丁胺引起的便秘<sup>[36]</sup>;川陈皮素显著抑制离体大鼠空肠段的收缩<sup>[37]</sup>; $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇具有降血脂、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种活性<sup>[38-40]</sup>, $\beta$ -谷甾醇能缓解心肌缺血再灌注大鼠的氧化应激和炎症损伤,上调血清超氧化物歧化酶(SOD)水平和心脏组织 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达,下调血清丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平和心脏组织中细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、B 淋巴细胞瘤-2 结合蛋白 X(Bax)表达<sup>[41]</sup>;芦荟大黄素可诱导内质网应激依赖性凋亡,为治疗结直肠癌的候选药物<sup>[42]</sup>;大黄酸可改善便秘小鼠的肠道传输功能,降低结肠黏膜水通道蛋白 3(AQP3)表达,从而有效缓解便秘症状<sup>[43]</sup>;芦荟大黄素和大黄酸可通过协同刺激大

肠转运和大肠水分泌,从而发挥通便作用<sup>[44]</sup>。

夏黄颗粒“药材-成分-靶点-通路”网络中共筛选出 12 个关键靶点,为 JUN、TNF、APP、MAPK1、MAPK3、TP53、IL-6、VEGFA、EGFR、MAPK8、ESR1、PTGS2。环氧化酶-2(COX-2)是 PTGS2 编码的前列腺素合成酶,在维持黏膜防御功能和抑制肠梗阻平滑肌收缩中发挥着重要作用<sup>[45-46]</sup>;PPARG 是过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )的编码基因,在肠上皮细胞和微血管内皮细胞中呈高表达<sup>[47]</sup>;血管内皮生长因子(VEGFA)在结肠炎组织中过表达<sup>[48]</sup>;MAPK3 是 PKA/MAPK 信号通路中重要的信号分子,抑制 PKA 和 MAPK 信号通路,下调 AQP3、AQP4 表达,可增加肠道蠕动和肠道水分<sup>[49]</sup>;TNF- $\alpha$ 、IL-6 过表达可影响机体肠道菌群,与结肠炎的发生密切相关<sup>[50]</sup>。

课题组前期研究表明,表明夏黄颗粒对吗啡所致慢传输型便秘有显著的治疗作用,具有明显的通便、解痉、促进胃肠运动、肠吸收和止吐作用<sup>[8]</sup>。本研究通过网络药理学探讨了夏黄颗粒治疗 OIC 的作用机制,发现夏黄颗粒中主要化学成分槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、山柰酚、柚皮素、川陈皮素、芦荟大黄素、大黄酸等可能通过作用于 TNF、MAPK3、IL-6、VEGFA、PTGS2 等关键蛋白,干预多个与通便、解痉、促进胃肠运动等相关的生物过程,从而发挥对 OIC 的治疗作用。

## 参考文献

- [1] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97.
- [2] 熊襄波,郭红梅. 癌症的中医辨证论治与拟方施药 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(5): 469-470.
- [3] 李萍萍,吴晓明,刘端祺,等. 北京市癌症疼痛管理规范(2017 年版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(12): 881-889.
- [4] Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction [J]. *Am J Surg*, 2001, 182(5A Suppl): 11S-18S.
- [5] Panchal S J, Müller-Schwefe P, Wurzelmann J I. Opioid-induced bowel dysfunction: Prevalence, pathophysiology and burden [J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(7): 1181-1187.
- [6] Benyamin R, Trescot A M, Datta S, et al. Opioid complications and side effects [J]. *Pain Physician*, 2008, 11(2 Suppl): S105-S120.
- [7] O'Brien T, Christrup L L, Drewes A M, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use

- in chronic pain management [J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(1): 3-19.
- [8] 姜 溪, 陈芙蓉, 只德广, 等. 夏黄颗粒治疗慢传输型便秘的实验研究 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(9): 1589-1596.
- [9] 韩彦琪, 刘耀晨, 武 琦, 等. 基于网络药理学的痰热清胶囊治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 机制研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(11): 2967-2976.
- [10] 罗静初. UniProt 蛋白质数据库简介 [J]. *生物信息学*, 2019, 17(3): 131-144.
- [11] Rebhan M, Chalifa-Caspi V, Prilusky J, *et al*. GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases [J]. *Trends Genet*, 1997, 13(4): 163.
- [12] 周文霞, 王同兴, 程肖蕊, 等. 网络药理学研究中的网络构建技术 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(5): 797-812.
- [13] Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt B): 206-213.
- [14] Sobczak M, Sałaga M, Storr M A, *et al*. Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: Current concepts and future perspectives [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(1): 24-45.
- [15] Kurz A, Sessler D I. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies [J]. *Drugs*, 2003, 63(7): 649-671.
- [16] Sternini C, Patierno S, Selmer I S, *et al*. The opioid system in the gastrointestinal tract [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16(Suppl 2): 3-16.
- [17] Camilleri M. Opioid-induced constipation: Challenges and therapeutic opportunities [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(5): 835-843.
- [18] Rachinger-Adam B, Conzen P, Azad S C. Pharmacology of peripheral opioid receptors [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011, 24(4): 408-413.
- [19] 吴 斌, 齐清会. 平滑肌细胞内钙水平对胃肠动力的调节 [J]. *国外医学: 消化系疾病分册*, 2005, 25(2): 97-100.
- [20] Galligan J J, Akbarali H I. Molecular physiology of enteric opioid receptors [J]. *Am J Gastroenterol Suppl*, 2014, 2(1): 17-21.
- [21] 梁建辉, 潘励山, 郑继旺. cAMP 反应元件结合蛋白与吗啡依赖 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2000, 9(3): 161-165.
- [22] Williams J T, Ingram S L, Henderson G, *et al*. Regulation of  $\mu$ -opioid receptors: Desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(1): 223-254.
- [23] Macey T A, Lowe J D, Chavkin C. Mu opioid receptor activation of ERK1/2 is GRK3 and arrestin dependent in striatal neurons [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(45): 34515-34524.
- [24] Ma W Y, Zheng W H, Powell K, *et al*. Chronic morphine exposure increases the phosphorylation of MAP kinases and the transcription factor CREB in dorsal root ganglion neurons: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(7): 1091-1104.
- [25] Duraffourd C, Kumala E, Anselmi L, *et al*. Opioid-induced mitogen-activated protein kinase signaling in rat enteric neurons following chronic morphine treatment [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110230.
- [26] Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion [J]. *Pharmacol Rev*, 1988, 40(2): 121-162.
- [27] Glad H, Ainsworth M A, Svendsen P, *et al*. Effect of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on pancreatic, hepatic and duodenal mucosal bicarbonate secretion in the pig [J]. *Digestion*, 2003, 67(1/2): 56-66.
- [28] Green B T, Calvin A, O'Grady S M, *et al*. Kinin-induced anion-dependent secretion in porcine ileum: Characterization and involvement of opioid- and cannabinoid-sensitive enteric neural circuits [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(2): 733-739.
- [29] Coelho J C U, Runkel N, Herfarth C, *et al*. Effect of analgesic drugs on the electromyographic activity of the gastrointestinal tract and sphincter of oddi and on biliary pressure [J]. *Ann Surg*, 1986, 204(1): 53-58.
- [30] Wu S D. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(19): 2901-2904.
- [31] Burleigh D E, D'Mello A. Neural and pharmacologic factors affecting motility of the internal anal sphincter [J]. *Gastroenterology*, 1983, 84(2): 409-417.
- [32] Bouvier M, Kirschner G, Gonella J. Actions of morphine and enkephalins on the internal anal sphincter of the cat: Relevance for the physiological role of opiates [J]. *J Auton Nerv Syst*, 1986, 16(3): 219-232.
- [33] Kim J E, Lee M R, Park J J, *et al*. Quercetin promotes gastrointestinal motility and mucin secretion in loperamide-induced constipation of SD rats through regulation of the mAChRs downstream signal [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 309-317.
- [34] Hong Z, Piao M Y. Effect of quercetin monoglycosides on oxidative stress and gut microbiota diversity in mice with

- dextran sodium sulphate-induced colitis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8343052.
- [35] Bian Y F, Dong Y Y, Sun J J, *et al.* Protective effect of kaempferol on LPS-induced inflammation and barrier dysfunction in a coculture model of intestinal epithelial cells and intestinal microvascular endothelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(1): 160-167.
- [36] Yin J Q, Liang Y C, Wang D L, *et al.* Naringenin induces laxative effects by upregulating the expression levels of c-Kit and SCF, as well as those of aquaporin 3 in mice with loperamide-induced constipation [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 649-658.
- [37] Xiong Y J, Chen D P, Lv B C, *et al.* Characteristics of nobiletin-induced effects on jejunal contractility [J]. *Fitoterapia*, 2014, 94: 1-9.
- [38] Rajavel T, Packiyaraj P, Suryanarayanan V, *et al.*  $\beta$ -Sitosterol targets Trx/Trx1 reductase to induce apoptosis in A549 cells via ROS mediated mitochondrial dysregulation and p53 activation [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2071.
- [39] 王 莉, 归绥琪.  $\beta$ -谷甾醇抗肿瘤作用研究 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2009, 36(9): 676-679.
- [40] Feng S M, Dai Z Q, Liu A B, *et al.* Intake of stigmasterol and  $\beta$ -sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high-fat western-style diet [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(10): 1274-1284.
- [41] 严 宁, 杨春霞, 马 娟, 等.  $\beta$ -谷甾醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤和 ERK1/2 信号通路的影响 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(3): 321-325.
- [42] Cheng C S, Dong W G. Aloe-emodin induces endoplasmic reticulum stress-dependent apoptosis in colorectal cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6331-6339.
- [43] Sun L L, Jiang H B, Liu B Y, *et al.* Effects of Rhein on intestinal transmission, colonic electromyography and expression of aquaporin-3 by colonic epithelium cells in constipated mice [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(2): 614-623.
- [44] Yagi T, Yamauchi K, Kuwano S. The synergistic purgative action of aloe-emodin anthrone and Rhein anthrone in mice: Synergism in large intestinal propulsion and water secretion [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1997, 49(1): 22-25.
- [45] 谢 勇, 陈 江, 周南进, 等. TLR4 和 COX-2 在炎症性肠病中的表达及相互关系 [A] // 中华医学会第七次全国消化病学术会议论文集 [C]. 济南: 中华医学会, 2007.
- [46] Shi X Z, Lin Y M, Powell D W, *et al.* Pathophysiology of motility dysfunction in bowel obstruction: Role of stretch-induced COX-2 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(1): G99-G108.
- [47] Baregamian N, Mourot J M, Ballard A R, *et al.* PPAR-gamma agonist protects against intestinal injury during necrotizing enterocolitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 423-427.
- [48] Frysz-Naglak D, Fryc B, Klimacka-Nawrot E, *et al.* Expression, localization and systemic concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in patients with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(2): 220-225.
- [49] 万叶敏, 曾 莉, 钱海华. 通便汤对 STC 大鼠模型结肠组织中 PKA/MPKA 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 135-142.
- [50] 殷 娟, 唐西怀, 贾晶晶. 溃疡性结肠炎患者的肠道菌群分布与血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的相关性 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(23): 3421-3423, 3426.