

基于数据挖掘及网络药理学方法探讨肝郁脾虚型功能性消化不良用药规律及机制研究

张新雨^{1,2}, 范梦月⁴, 孙 蓉^{2,3*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

3. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

4. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: **目的** 基于数据挖掘及网络药理学联用的方法探索肝郁脾虚型功能性消化不良 (function dyspepsia, FD) 用药规律并探讨核心中药的功效网络, 从组方用药规律和功效网络构建联合角度阐释“理-法-方-药”一致性的科学性。**方法** 检索中国知网、万方数据库、维普数据库中治疗肝郁脾虚型 FD 的文献, 将符合要求的文献进行筛选和数据提取, 对方剂中性味归经、药物频次、用药剂量以及关联规则、聚类及复杂网络进行分析。对核心药物进行成分靶点筛选, 与肝郁脾虚型 FD 的靶点映射, 利用 Cytoscape 构建疾病-药物-成分-靶点网络, 并对交集靶点利用 String 数据库进行蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interactions, PPI) 网络分析和 DAVID 数据库进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路分析。**结果** 共筛选出文献 207 篇, 处方 207 个, 中药 119 味, 药性以温、平、微寒为主, 药味以苦、辛、甘为主, 归经主要为脾、胃、肺、肝; 使用频次在 15 以上的有 30 种中药, 其中柴胡的使用频次最高; 甘草 6 g 的剂量使用频次最高; 关联规则表明柴胡-白芍, 白芍-白术、柴胡, 白芍-茯苓、白术、柴胡分别为同一个组里支持度最高的组合; 聚类分析可将中药分为 5 类; 复杂网络分析显示白术、柴胡、甘草、半夏、麦芽、茯苓和枳壳在肝郁脾虚型 FD 方剂中占据着核心地位。综合频数、聚类以及关联规则和复杂网络分析结果, 柴胡、甘草、白术、茯苓治疗肝郁脾虚型 FD 的关键成分为槲皮素、山柰酚、甘草次酸等, 核心靶点为蛋白激酶 B α (protein kinase B α , AKT1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3) 等, 主要作用通路为磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、神经活性配体-受体相互作用等。**结论** 从组方用药规律和功效网络构建联合角度阐释了“理-法-方-药”一致性的科学性, 数据挖掘分析揭示了中医药治疗肝郁脾虚型 FD 的核心药物以及配伍规律, 同时得到治疗该病潜在的中药配伍, 中药复方治疗肝郁脾虚型 FD 以疏肝理气、健脾益气为主, 组方的核心中药柴胡、甘草、白术、茯苓可能是通过槲皮素、山柰酚、甘草次酸等成分作用于 IL-6 等靶点, 参与 PI3K-Akt 信号通路、神经活性配体-受体相互作用等通路发挥治疗肝郁脾虚型 FD 的作用, 为中医药治疗肝郁脾虚型 FD 提供新方法、新思路, 并为下一步研究其作用机制提供理论依据。

关键词: 功能性消化不良; 肝郁脾虚; 数据挖掘; 用药规律; 网络药理学; 柴胡; 甘草; 白术; 茯苓

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)14-4307-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.022

Exploring rule of medication and mechanism for treating function dyspepsia with liver depression and spleen deficiency based on data mining and network pharmacology

ZHANG Xin-yu^{1,2}, FAN Meng-yue⁴, SUN Rong^{2,3}

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

2. The Second Hospital, Shandong University, Jinan 250033, China

3. Advanced Medicine Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

收稿日期: 2021-02-25

基金项目: 山东省重点研发计划 (重大关键技术) 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 (ts2015111107)

作者简介: 张新雨, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理。E-mail: 17862987052@163.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。E-mail: sunrong107@163.com

Abstract: Objective Based on the method of data mining and network pharmacology to explore the drug rule of functional dyspepsia (FD) with liver depression and spleen deficiency and the efficacy network of core Chinese medicine, interpretation of the scientific nature of “principle-method-prescription-medicine” consistency from the perspective of combining prescriptions and medication rules and efficacy network construction. **Methods** The literature on the treatment of FD with liver depression and spleen deficiency were searched in CNKI, Wanfang, and VIP database, and data that meet the requirements were screened and extracted. The neutral flavor of the prescription, the frequency of the drug, the dosage and association rules, clustering and complex networks are analyzed. The core drugs obtained from the analysis were screened for component targets, mapped to the target of FD with liver depression and spleen deficiency, used Cytoscape to construct a disease-drug-component-target network, and used String database to perform protein-protein interactions (PPI) network analysis and used DAVID database to perform Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway analysis. **Results** A total of 207 literatures and 207 prescriptions were screened out. There were 119 traditional Chinese medicines. The medicinal properties were mainly warm, calm and slightly cold. The medicinal tastes were mainly bitter, pungent, and sweet. The main meridians were spleen, stomach, lung and liver; There were 30 kinds of traditional Chinese medicine used more than 15 times, among which the single-drug frequency of Chaihu (*Bupleurum chinense*) was the highest; The dose (6 g) of Gancao (*Glycyrrhiza uralensis*) was the most frequent; The association rules indicate that *B. chinense*-Baishao (*Paeonia lactiflora*), *P. lactiflora*-Baizhu (*Atractylodes macrocephala*), *B. chinense*, *P. lactiflora*- Fuling [*Poria cocos*], *A. macrocephala*, *B. chinense* was the most supported combination in the same group; Cluster analysis can divide Chinese medicine into five categories; Complex network analysis shows that *A. macrocephala*, *B. chinense*, *G. uralensis*, Banxia [*Pinellia ternate*], malt, *P. coco*, and Zhike (*Aurantii Fructus*) occupied the core position in FD prescription of liver stagnation and spleen deficiency. Based on the results of frequency, clustering, association rules and complex network analysis, the key components of *B. chinense*, *G. uralensis*, *A. macrocephala*, and *P. cocos* in the treatment of FD with liver depression and spleen deficiency were quercetin, kaempferol, glycyrrhetic acid, etc. The core target was protein kinase Ba (AKT1), interleukin-6 (IL-6), mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3), etc. The main pathways were phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)-Akt signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction. **Conclusion** This study explained the scientificity of the consistency of “principle-method-prescription-medicine” from the perspective of the combination of prescriptions and medication rules and efficacy network construction. Data mining analysis revealed the core drugs and compatibility rules of traditional Chinese medicine for the treatment of FD with liver depression and spleen deficiency. Potential Chinese medicine compatibility for the treatment of this disease. Chinese herbal compound in treatment of FD with liver depression and spleen deficiency is mainly based on soothing the liver and regulating *qi*, invigorating the spleen and replenishing *qi*. The core traditional Chinese medicines of *B. chinense*, *G. uralensis*, *A. macrocephala*, *P. cocos* may be through quercetin, kaempferol, glycyrrhetic acid, isorhamnetin, naringenin and other ingredients act on targets such as IL-6. The PI3K-Akt signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction and other pathways play the role of treating FD with liver depression and spleen deficiency, providing new methods and ideas for traditional Chinese medicine treatment of FD with liver depression and spleen deficiency, and for the next step to study its mechanism of action provide theoretical basis.

Key words: function dyspepsia; liver depression and spleen deficiency; data mining; medication rule; network pharmacology; *Bupleurum chinense* DC.; *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.; *Atractylodes macrocephala* Koidz.; *Poria cocos* (Schw.) Wolf

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是指胃和十二指肠功能紊乱引起的餐后饱胀感、早饱、中上腹疼痛和中上腹灼烧感等症状, 而无器质性病变的一组临床综合征, 其发病机制复杂, 发病率高, 而且患者反复发作, 严重影响生活质量, 并消耗了大量的医疗资源, 已成为现今国内外学者研究的热点及难点之一^[1-3]。FD 根据其临床症状, 在中医学上将其归为“胃脘痛”“痞满”等范畴^[4]。中医药作为 FD 的药物途径之一, 对其临床症状及体征有明显改善, 而且对于其防治具有缩短病

程、降低复发率、毒副作用小、适合长期服用的特点^[5]。但是治疗 FD 的各类成方、自拟方存在用药多样化以及个性化问题, 难以掌握各药物之间的配伍关系, 给中医药的用药经验传承带来困难。虽然前期已有研究人员对中医药治疗 FD 用药规律进行分析, 但并未对其分析出的核心药物进行潜在机制研究且搜集的处方年份不全^[6-7]。近年来关于中医药治疗 FD 的报道逐年增多, 各医家对 FD 的辨证分型以肝郁脾虚、肝胃不和最为常见, 且肝郁脾虚为 FD 的主要病机^[8-9]。因此, 本研究

通过数据挖掘联合网络药理学的方式,选择 FD 的重要证型肝郁脾虚为研究对象,分析总结中医药在治疗肝郁脾虚型 FD 的用药特点及核心药物的潜在作用机制,以期更好地为肝郁脾虚型 FD 的临床用药以及新药研发提供依据,并从组方用药规律和功效网络构建联合角度阐释“理-法-方-药”一致性的科学性。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以“功能性消化不良”“肝郁脾虚”为检索词,在中国知网(CNKI)、维普、万方数据库检索相关文献,检索自建库至 2020 年 11 月 30 日的文献。

1.2 纳入标准

①文献为临床试验研究;②文献需为中药复方治疗肝郁脾虚型 FD;③文献中处方完整,中药组成及用药剂量明确;④用药方式为口服。

1.3 排除标准

①动物实验类文献;②处方不完整,用药剂量不明确;③重复发表的文献。

1.4 数据处理

将收集到中药的名称、功效以及性味归经参考《中国药典》2020 年版以及“十三五”规划教材《中药学》进行标准化处理。如川楝、川楝子统一为川楝子,云苓、茯苓统一为茯苓,延胡索、元胡统一为延胡索,生半夏、清半夏、姜半夏统一为半夏。

1.5 肝郁脾虚型 FD 用药规律分析

将规范处理好的中药复方输入 Excel 中,使用 IBM SPSS Statistics 25、IBM SPSS Modeler 18 以及 Gephi 进行性味归经、药物使用频次、用量、聚类、关联规则、复杂网络等分析和可视化处理。

1.6 网络药理学机制研究

结合“1.5.1”项下频数统计、关联规则以及聚类分析结果得到核心药物,在中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmssp.php>)^[10]收集核心药物化学成分,并基于口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和类药性(drug likeness, DL)≥0.18 进行筛选,同时结合文献报道对筛选后的成分进行补充,最终确定其活性成分,通过 TCMSP 数据库查询活性成分相对应的靶标蛋白,并利用 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)查询靶标蛋白对应的基因名称,

剔除非人类的靶点蛋白,最终确定高频药对的活性成分及其对应靶点^[10]。同时在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 数据库中输入关键词“functional dyspepsia”,收集疾病的相关靶标,在 DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) 中检索治疗 FD 的一线药物,获取对应靶标,将所得靶标取并集,去除重复项得到 FD 的相关靶标信息。在药智网数据库检索疏肝健脾的中药方剂以及中成药,结合 TCMSP 以及文献报道,收集其对应中药的化学成分及其对应靶点,并根据肝郁脾虚的临床主要表型“胸胁作痛、情志抑郁、腹胀、便溏”为检索词在 HPO 数据库(<https://hpo.jax.org/app/>)检索相关靶点,两者合并得到肝郁脾虚证相关靶点。将肝郁脾虚证和 FD 靶标进行映射,得到肝郁脾虚型 FD 的靶点^[11]。将高频药对的靶点与肝郁脾虚型 FD 的靶点进行匹配,得到高频中药治疗肝郁脾虚型 FD 的关键靶点。利用 Cytoscape 构建“疾病-药物-成分-靶点”网络,采用 STRING 平台(<https://string-db.org/>)、DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对关键靶点进行蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。

2 结果

2.1 文献纳入情况

以“肝郁脾虚”“功能性消化不良”为检索词,在中国知网、维普、万方数据库经过合并去重后,共得到文献 606 篇,根据本研究的纳入和排除标准筛选后,得到文献 207 篇。

2.2 性味归经分析

207 个处方中共有 119 味中药,依据《中国药典》2020 年版和《中药学》的分类标准,对纳入中药的药性药味以及归经进行统计分析,结果显示药性以温(34.29%)、平(31.34%),微寒(22.80%)为主;药味以苦(49.71%)、辛(47.14%)、甘(43.41%)为主;归经以脾(72.68%)、胃(48.30%)、肺(37.85%)、肝(30.85%)为主。

2.3 药物使用频次分析

使用频次≥15 的药物共有 30 味,见表 1。其中出现频次较高的中药分别为柴胡、白术、甘草、茯苓、白芍、党参、陈皮、半夏、枳壳和木香。

表 1 治疗肝郁脾虚型 FD 高频药物使用情况 (频次≥15)

Table 1 High-frequency drugs for treating FD with liver depression and spleen deficiency (frequency ≥ 15)

排序	药物	频次	频率/%	排序	药物	频次	频率/%
1	柴胡	194	93.72	16	郁金	33	15.94
2	白术	182	87.92	17	麦芽	32	15.46
3	甘草	177	85.51	18	当归	31	14.98
4	茯苓	173	83.57	19	佛手	29	14.01
5	白芍	161	77.78	20	黄芩	29	14.01
6	党参	145	70.05	21	黄连	25	12.08
7	陈皮	105	50.72	22	丹参	25	12.08
8	半夏	101	48.79	23	神曲	20	9.66
9	枳壳	88	42.51	24	黄芪	20	9.66
10	木香	74	35.75	25	延胡索	19	9.18
11	香附	57	27.54	26	山楂	19	9.18
12	鸡内金	56	27.05	27	大枣	18	8.70
13	厚朴	56	27.05	28	莱菔子	18	8.70
14	枳实	55	26.57	29	干姜	17	8.21
15	砂仁	42	20.29	30	生姜	16	7.73

2.4 用量分析

对使用频次排名前 5 的中药（柴胡、白术、甘草、茯苓、白芍）进行用量统计分析，结果见图 1。由图 1 可知，柴胡的最大剂量为 25 g，最小剂量为 5 g，10 g 为柴胡的临床常用剂量；甘草使用频次最高的剂量为 6 g；白术和茯苓的最大剂量均为 30 g，使用频次最高的均为 15 g；白芍的最大剂量为 40 g，

使用频次最高的剂量为 15 g，10 g 次之^[12]。

2.5 关联规则分析

将数据整理成 0 和 1 的格式，即用了这味药物标记为 1，没用这味药物标记为 0。通过源节点，导入 IBM SPSS Modeler 18 软件中，将数据类型选择为标记，角色为二者，与图选项板下的网络节点相连接，选择所有药物，按照连接强度为低、中、高

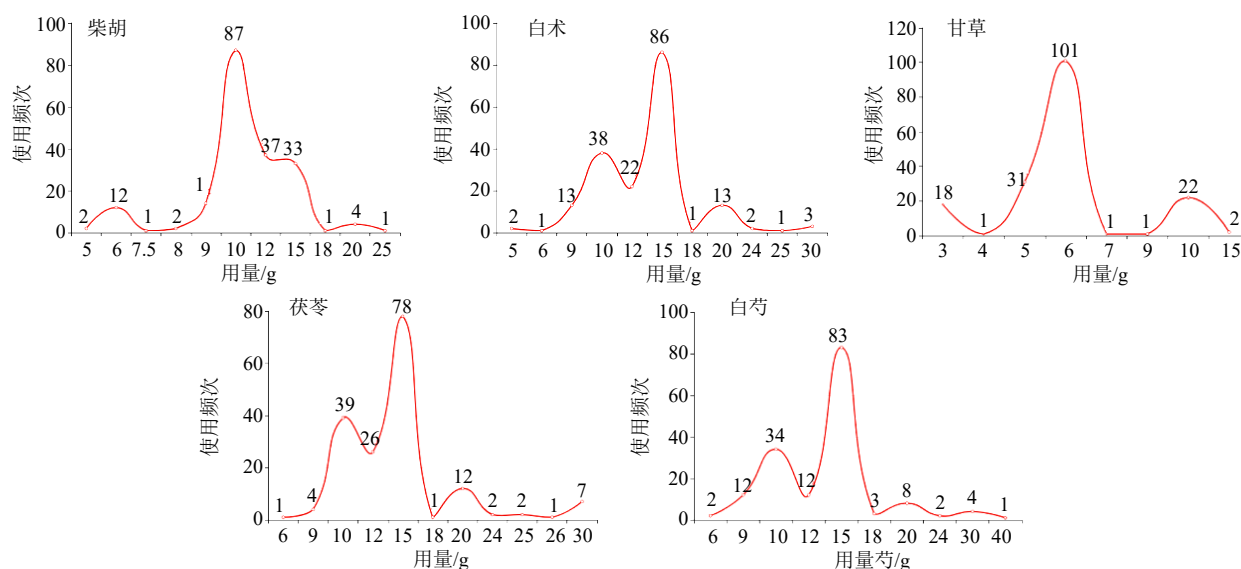


图 1 药物用量分析 (频次排名前 5)

Fig. 1 Analysis of drug dosage (top 5 in frequency)

进行绘图，制作出网络图，见图 2，其中连线的粗细代表关联强度大小，由图可见，柴胡、甘草、白术、茯苓、白芍具有较强相关性，在治疗肝郁脾虚型 FD 的中药处方中经常共同出现。

在模型选项板下，将 Apriori 节点与类型节点相连接，按照预定义角色，设置最低支持度 10%，最小置信度 80%，最大前项为 5，对药物进行关联规则分析。根据 Apriori 算法，一共产生 2374 条规则，关联规则见表 2~4。

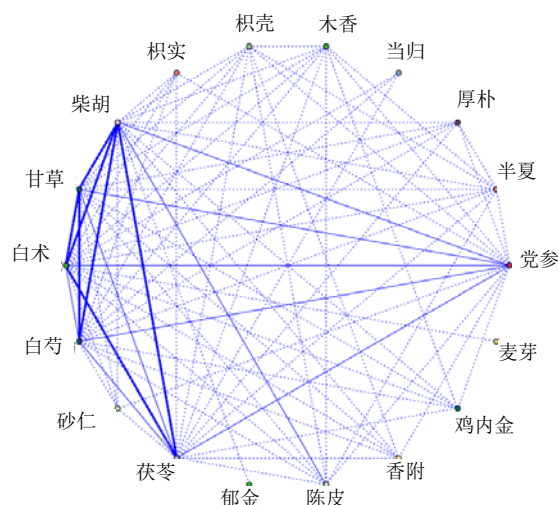


图 2 治疗肝郁脾虚型 FD 的中药处方药物关联规则
Fig. 2 Association rules of traditional Chinese medicine prescription for treatment of FD with liver stagnation and spleen deficiency

表 2 常用 2 种药物组合关联规则

Table 2 Association rules of commonly used two drug combination

后项	前项	支持度	置信度
白芍	柴胡	93.720	81.959
甘草	柴胡	93.720	86.082
茯苓	柴胡	93.720	86.082
白术	柴胡	93.720	90.722
白芍	白术	88.406	80.328
甘草	白术	88.406	84.699
茯苓	白术	88.406	90.710
柴胡	白术	88.406	96.175
白芍	甘草	85.507	86.441
茯苓	甘草	85.507	83.616
白术	甘草	85.507	87.571
柴胡	甘草	85.507	94.350
白芍	茯苓	84.058	80.460
甘草	茯苓	84.058	85.057
白术	茯苓	84.058	95.402
柴胡	茯苓	84.058	95.977
甘草	白芍	80.193	92.169
茯苓	白芍	80.193	84.337
白术	白芍	80.193	88.554
柴胡	白芍	80.193	95.783

表 3 常用 3 种药物组合关联规则

Table 3 Association rules of commonly used three drug combination

后项	前项	支持度	置信度
白芍	白术+柴胡	85.024	82.386
甘草	白术+柴胡	85.024	85.227
茯苓	白术+柴胡	85.024	90.909
白芍	甘草+柴胡	80.676	88.024
白芍	茯苓+柴胡	80.676	82.036
茯苓	甘草+柴胡	80.676	85.030
甘草	茯苓+柴胡	80.676	85.030
白术	甘草+柴胡	80.676	89.820
白术	茯苓+柴胡	80.676	95.808
白芍	茯苓+白术	80.193	80.723
甘草	茯苓+白术	80.193	84.940
柴胡	茯苓+白术	80.193	96.386
甘草	白芍+柴胡	76.812	92.453
茯苓	白芍+柴胡	76.812	86.164
白术	白芍+柴胡	76.812	91.195
白芍	甘草+白术	74.879	87.742
茯苓	甘草+白术	74.879	90.968
柴胡	甘草+白术	74.879	96.774
茯苓	白芍+甘草	73.913	84.967
白术	白芍+甘草	73.913	88.889

表 4 常用 4 种药物组合关联规则

Table 4 Association rules of commonly used four drug combination

后项	前项	支持度	置信度
白芍	茯苓+白术+柴胡	77.295	82.500
甘草	茯苓+白术+柴胡	77.295	85.000
白芍	甘草+白术+柴胡	72.464	89.333
茯苓	甘草+白术+柴胡	72.464	90.667
茯苓	白芍+甘草+柴胡	71.014	86.395
白术	白芍+甘草+柴胡	71.014	91.156
甘草	白芍+白术+柴胡	70.048	92.414
茯苓	白芍+白术+柴胡	70.048	91.034
白芍	甘草+茯苓+柴胡	68.599	89.437
白术	甘草+茯苓+柴胡	68.599	95.775
白芍	甘草+茯苓+白术	68.116	88.652
柴胡	甘草+茯苓+白术	68.116	96.454
甘草	白芍+茯苓+柴胡	66.184	92.701
白术	白芍+茯苓+柴胡	66.184	96.350
茯苓	白芍+甘草+白术	65.700	91.912
柴胡	白芍+甘草+白术	65.700	98.529
甘草	白芍+茯苓+白术	64.734	93.284
柴胡	白芍+茯苓+白术	64.734	98.507
白术	白芍+甘草+茯苓	62.802	96.154
柴胡	白芍+甘草+茯苓	62.802	97.692

2.6 聚类分析

对使用频次 ≥ 15 的药物进行聚类分析。将数据导入 IBM SPSS Statistics 25.0 中, 选择分析菜单, 分类项下的系统聚类, 由于预先不知道分类情况, 聚类成员设置为 5~10 类进行探索性分析, 连接方式为组间连接, 方法为皮尔逊相关系数, 生成聚类分析树状图, 见图 3。从图 3 可以看出, 聚为 5 类时, 结果为类 1 (柴胡、甘草、白术、茯苓、白芍、陈皮、半夏、枳壳、麦芽、丹参、黄连); 类 2 (党参、木香、香附、厚朴、鸡内金、枳实、砂仁、神曲、莱菔子); 类 3 (郁金、佛手、山楂、延胡索); 类 4 (当归、生姜); 类 5 (黄芪、大枣、干姜)。

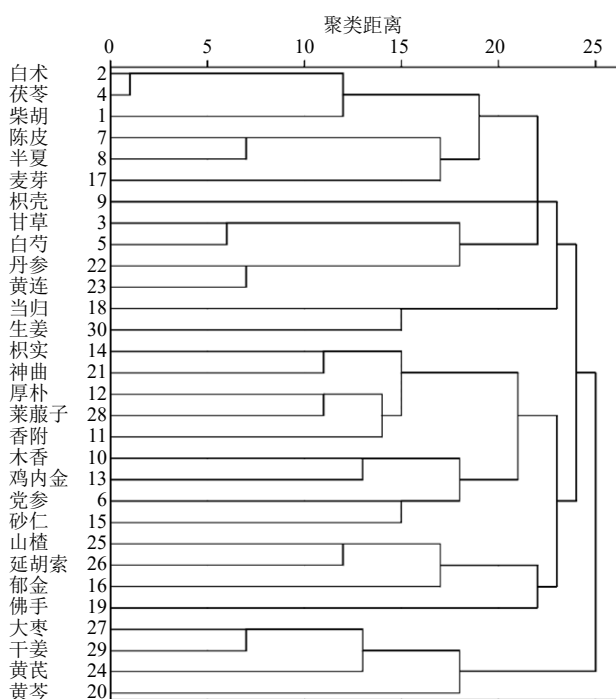


图 3 药物聚类分析树状图

Fig. 3 Dendrogram of drug cluster analysis

2.7 复杂网络分析

首先将所有的药物整理成共现矩阵格式, 导入 Gephi0.9.2 软件中。设置布局为 Fruchterman Reingold, 区为 10 000, 重力为 10, 速度为 1, 点击运行。在过滤窗口中, 设置根据度值的大小决定节点的大小, 模块化的类型设置为不同的节点颜色, 边的厚度为 1, 点击刷新即可得到复杂网络图。在数据表窗口中, 可以看到复杂网络的各个参数情况。提供软件计算出节点个数、边的个数、平均度、平均加权度、网络直径、网络密度、平均聚类系数、

平均路径长度等指标。经过计算, 节点数为 111, 边为 1807, 平均度为 32.559, 平均加权度为 472.613, 网络直径为 2, 网络密度 0.296。总体网络图见图 4。

利用 K-core 分析方法发现药物核心组合。由图 5 可见, K-core 为 25 以上, 白术在网络中心, 是非常重要的药物, 外围形成了 3 个环, 内环为核心药物, 包括柴胡、甘草、半夏、麦芽、茯苓和枳壳。

2.8 网络药理学机制研究

根据频数、关联规则以及聚类分析和复杂网络综合分析的结果, 对核心中药柴胡、甘草、白术、茯苓的成分和靶点进行筛选, 得到靶点共 359 个。在 GeneCards、PubMed、TTD、DrugBank、OMIM 数据库中检索 FD 的靶点, 删除重复项, 得到 FD 相关靶点 2499 个, HPO 检索结果综合疏肝健脾方中药的靶点得到肝郁脾虚证的相关靶点 1373 个, 将 FD 靶点与肝郁脾虚证靶点取交集, 得到肝郁脾虚型 FD 靶点 517 个, 核心中药靶点与其映射得到中药治疗肝郁脾虚型 FD 的关键靶点 212 个。将关键靶点导入 String 数据库获取 PPI 网络, 见图 6。其中得分前 10 的靶点为蛋白激酶 B α (protein kinase B α , AKT1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、肿瘤抗原 p53 (tumor antigen p53, TP53)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3, CASP3)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、MYC 原癌基因蛋白 (MYC proto-oncogene, MYC)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、JUN 原癌基因 (Jun proto-oncogene, JUN), 表明这些基因在核心中药治疗肝郁脾虚型 FD 中具有重要作用, 见图 7。利用 Cytoscape 软件构建“疾病-药物-成分-靶点”网络, 见图 8, 其中槲皮素、山柰酚、甘草次酸、异鼠李素、柚皮素为度 (degree) 值排名靠前的成分, 在发挥治疗肝郁脾虚型 FD 中有着重要作用。KEGG 通路分析结果显示, 关键靶点显著富集在癌症相关通路、乙型肝炎、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、神经活性配体-受体相互作用等通路上, 见图 9。

3 讨论

目前, 现代医学普遍认为 FD 与胃肠功能运动障碍、内脏高敏感性、幽门螺旋杆菌感染、胃酸分

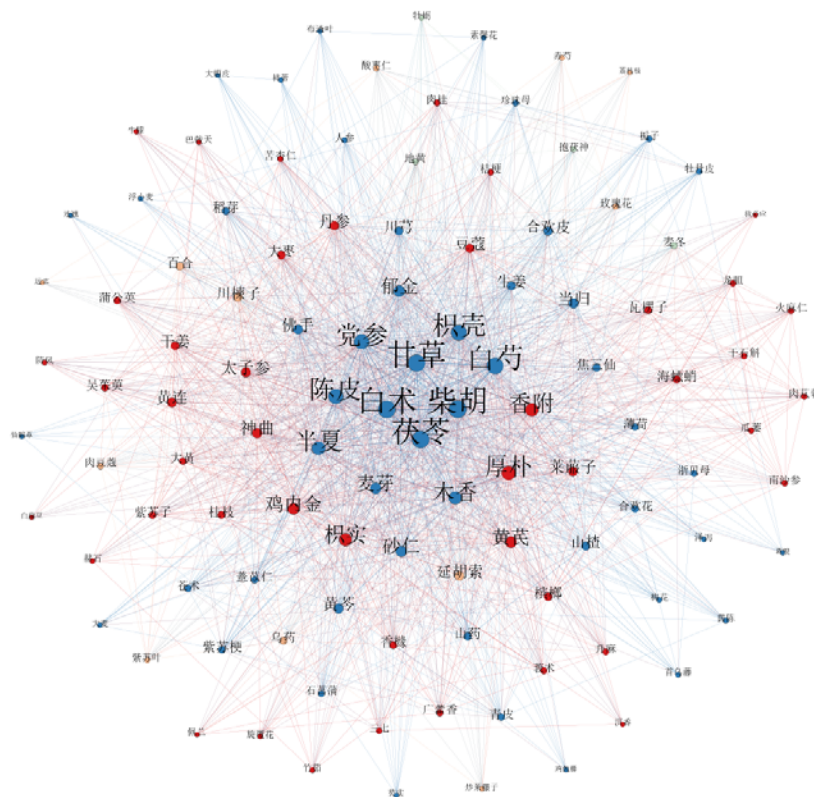


Fig. 4 Overall complex network diagram

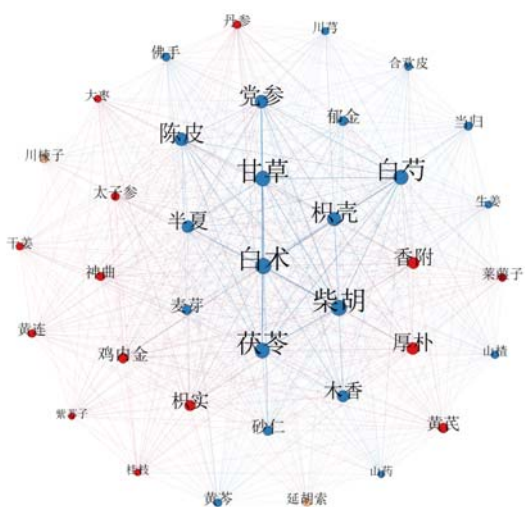


Fig. 5 Complex network with K-core ≥ 25

泌异常、精神心理等多种因素密切相关^[13]。西医对 FD 的治疗主要包括促进胃肠动力、根除幽门螺旋杆菌、抑酸、抗焦虑、抗抑郁等,然而化学药在治疗 FD 的同时伴有毒副作用,并且停药以后患者容易出现病情反复现象。近年来,中医药在 FD 实验研究、临床治疗逐渐增加,显示了中医药治疗 FD

的优势^[14]。本研究利用数据挖掘和网络药理学联用的方法,初步探讨了数据挖掘分析得到的核心药物对治疗肝郁脾虚型 FD 的潜在活性成分和功效作用网络。

将纳入研究的 207 个处方进行性味归经分析,结果表明中医药在治疗肝郁脾虚型 FD 的中药药性以温、平、微寒为主,药味以苦、辛、甘为主,归经以脾经、胃经、肺经、肝经为主,FD 初起以寒凝为主,病情日久郁而化热或寒热互见^[15],辛温能散寒除痞,苦寒清降泄热开痞,辛开恢复脾的升清功能,甘温可补脾气以和中,苦降可恢复胃的降浊功能,性味的有机结合可奏扶正祛邪之功^[16],FD 的病位涉及肝、胃、脾,归经结果可与之相对应且表明在用药时更加注重脾胃的治疗,至于肺经,在五行规律中,肺为脾之子,二者生理上相互为用^[17]。药物频次分析显示,其中疏肝理气药(柴胡、陈皮、枳壳)、健脾祛湿药(白术、茯苓、白芍、甘草、党参、木香)、降逆止呕(半夏)使用频次较高,且柴胡入肝经,枳壳、白术入脾、胃经,陈皮、茯苓、党参入脾、肺经,白芍入肝脾经,甘草入肺、脾胃经,木香入肝、脾、胃、肺经,说明在治疗肝郁脾

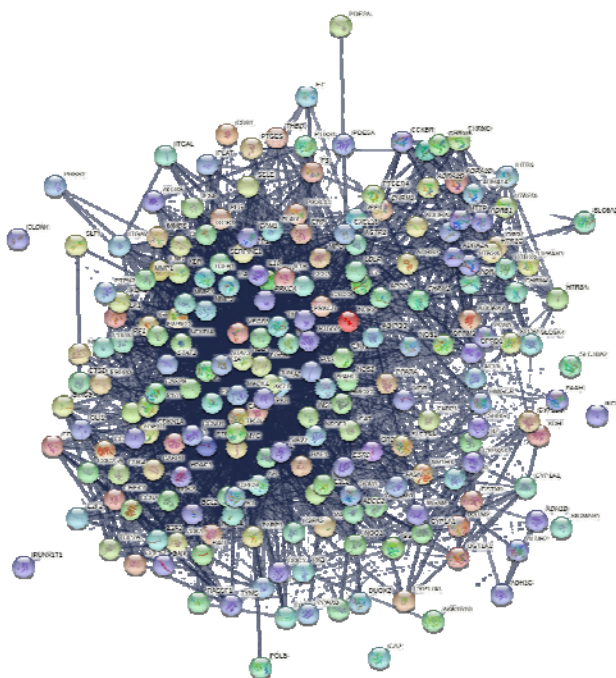
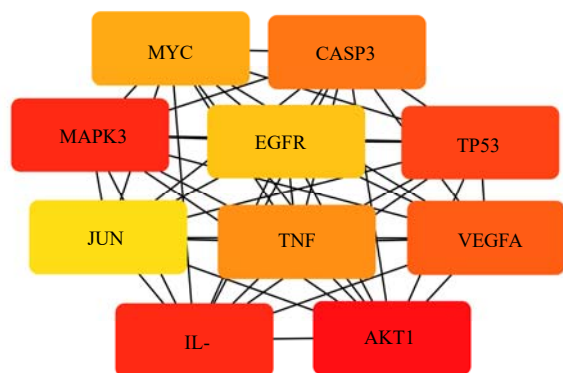


图 6 核心药物治疗肝郁脾虚型 FD 的 PPI 网络

Fig. 6 PPI network of core drugs in treatment of FD with liver depression and spleen deficiency

图 7 核心药物治疗肝郁脾虚型 FD 关联性排名前 10 的靶点
Fig. 7 Top 10 targets in correlation of core drugs for FD with liver depression and spleen deficiency

虚型 FD 时，应以疏肝理气、健脾益气、宣降肺气为主。

关联规则显示，柴胡-白芍，白芍-白术、柴胡，白芍-茯苓、白术、柴胡分别为同一个组里支持度最高的组合，有研究表明，白术挥发油可促进胃肠运动，显著提高小肠推进率，白术内酯 I 可调节肠管功能，促进肠管吸收，是健脾的重要成分^[18]；柴胡可抑制胃酸分泌从而达到保护胃黏膜的作用，柴胡水提液可逆转阿托品引起的胃肠蠕动抑制；白芍总苷可促使三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠肠道紊乱恢复^[19]；同时茯苓多糖也具有调节胃肠道功

能的作用^[20-24]。

对频次 ≥ 15 的药物进行聚类分析，聚类一为疏肝健脾汤加减，具有疏肝解郁、养血健脾的功效^[25]；聚类二为加味三香汤，可疏肝理气、健脾益气^[26]；聚类三为郁金、佛手、山楂、延胡索，郁金行气解郁，佛手疏肝理气，山楂、延胡索具有理气行气作用；聚类四为当归、生姜，二者配伍可温中补血，现可作为食疗之良方；聚类五为黄芪、黄芩、大枣、干姜，黄芪配大枣补气养血，干姜加黄芩可辛开苦降消痞。

复杂网络分析显示，在治疗肝郁脾虚型 FD 的中药中，白术、甘草、柴胡、茯苓扮演者重要角色，同时在关联规则、聚类分析当中均有所体现，表明其可作为潜在的中药配伍，为中药复方治疗肝郁脾虚型 FD 的核心药物。

利用网络药理学的方法得到核心中药治疗肝郁脾虚型 FD 的重要成分为槲皮素、山柰酚、甘草次酸、异鼠李素、柚皮素等，研究表明槲皮素具有调节胃肠道平滑肌、抗炎以及神经保护的作用^[27]，山柰酚可促进 NO 产生，保护胃黏膜，同时调控雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 发挥抗抑郁作用^[28]，甘草次酸具有镇静安定作用^[29]。IL-6 能激活胃肠道黏膜下层神经元，促进胃肠道蠕动及腺体分泌，研究表明香砂六君子汤改善 FD 的症状可能

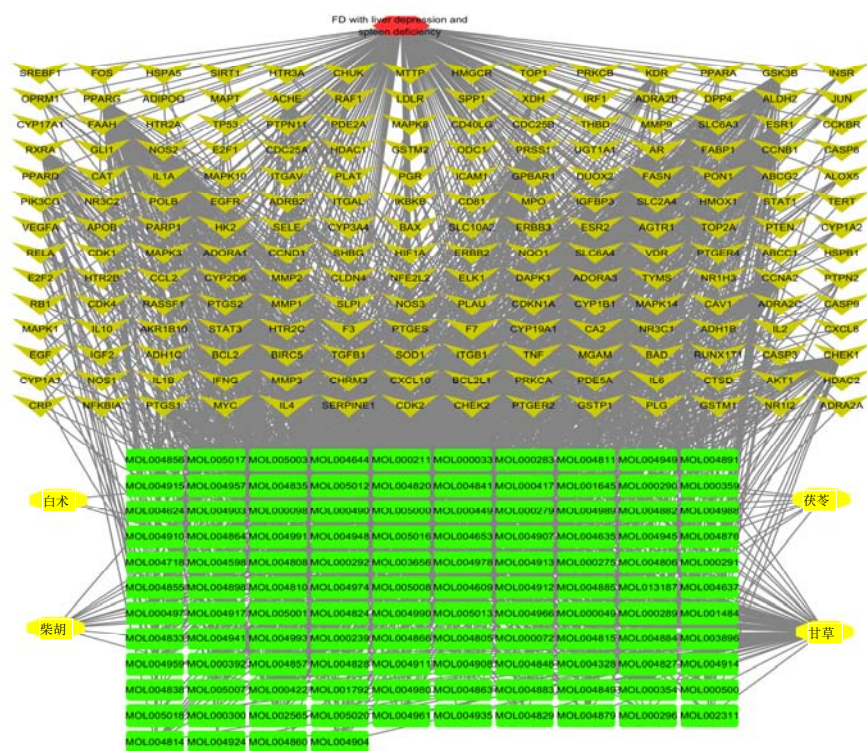


图 8 疾病-药物-成分-靶点网络图

Fig. 8 Disease-drug-component-target network diagram

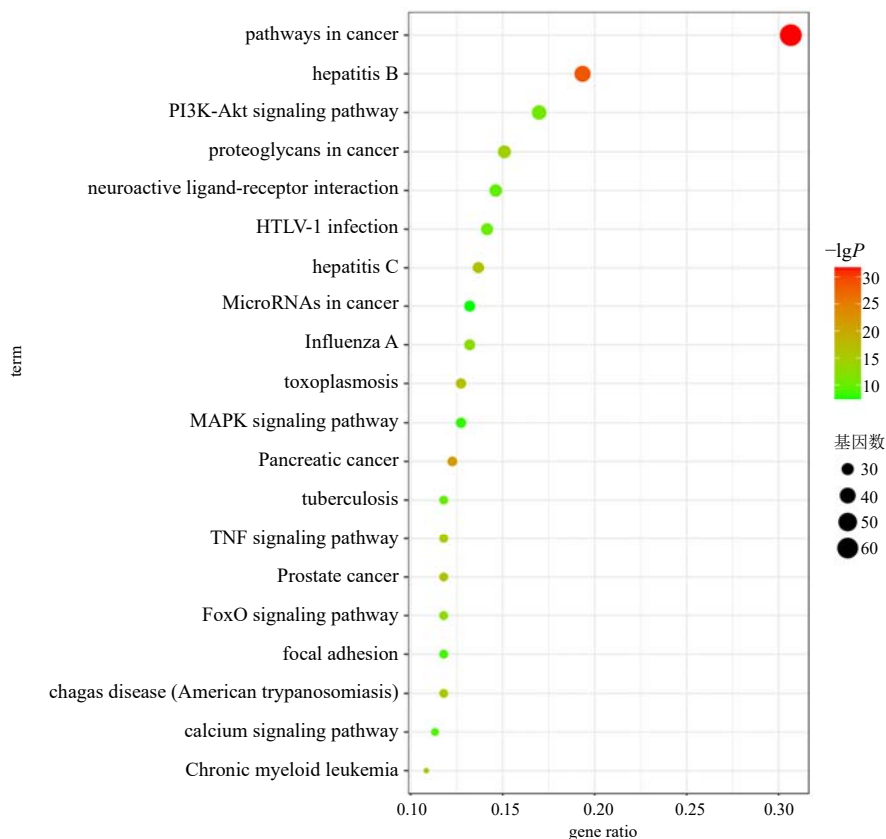


图 9 KEGG 通路富集分析

Fig. 9 KEGG pathway enrichment analysis

与减少相关白介素 IL-2、IL-4、IL-6 含量、促进胃肠动力的恢复有关^[30], 剩余预测的核心中药治疗肝郁脾虚型 FD 关联性极高的靶点在目前研究中尚未得到明确证实, 如 MAPK3、AKT1 等, 这为后续研究其分子作用机制提供新思路。KEGG 通路分析显示, 核心中药治疗肝郁脾虚型 FD 的主要通路为癌症相关通路、乙型肝炎、PI3K-Akt 信号通路、神经活性配体-受体相互作用等通路, PI3K/Akt 通路在正常细胞增殖、分化、凋亡等细胞生理功能中起着重要的调节作用。实验研究表明, β_2 -肾上腺受体 (β_2 -adrenergic receptor, β_2 -AR)/PI3K/Akt 通路活化可达到抑制胃肠道平滑肌细胞存活的效果, 同时, PI3K/Akt 通路也可通过增加初级传入神经元中神经肽和钠通道的产生来调节感觉超敏反应; 结肠传入神经元可激活 PI3K/Akt 通路调节辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 蛋白的合成, 从而介导内脏高敏感神经元兴奋性, 胃肠激素可差异性地调节 Akt 活性, 如胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 的浓度变化会引起双重调节, 高低亲和力 CCKA 受体可差异调节 PI3K/Akt 通路, Ghrelin 可通过调节 p38 MAPK 来调节线粒体凋亡途径改善细胞凋亡^[31-36]。神经活性配体-受体相互作用的受体基因主要包括血管活性肠肽受体 2 (vasoactive intestinal peptide-receptor 2, VIPR2)、5-羟色胺 1B 受体 (5-hydroxytryptamine receptor 1B, HTR1B)、生长激素促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHSR) 等, VIPR2 在身心应激造成的胃溃疡大鼠模型中显著增加, HTR1B 表达下调影响 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的传递从而变现出内脏高敏感, FD 大鼠模型的 GHSR 的表达降低^[37-40], 预测结果表明核心中药治疗肝郁脾虚型 FD 可能与改善脑肠肽水平有关, 为进一步实验提供参考。

综上所述, 本研究从组方用药规律和功效网络构建联合角度阐释了“理-法-方-药”一致性的科学性, 通过对中国知网、万方和维普数据库中关于肝郁脾虚型 FD 的方剂进行数据挖掘分析, 初步揭示了中医药治疗肝郁脾虚型 FD 的核心药物以及配伍规律, 同时得到治疗该病潜在的中药配伍, 中药复方治疗肝郁脾虚型 FD 以疏肝理气、健脾益气为主, 网络药理学研究得到核心中药 (柴胡、甘草、白术、茯苓) 中的槲皮素、山柰酚、甘草次酸等成分作用于 IL-6 等关键靶点, 参与 PI3K-Akt 信号通路、神

经活性配体-受体相互作用等通路发挥治疗肝郁脾虚型 FD 的作用, 为探讨其作用机制提供科学证据, 同时为临床应用的有效性提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈晨, 杨谢安. 功能性消化不良肝胃不和证的中医治疗研究进展 [J]. 中医药信息, 2019, 36(3): 122-126.
- [2] 牛然, 魏玮, 孙晓红, 等. 功能性消化不良的中医现代临床研究 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 109-112.
- [3] 玉颖, 黄适, 岳珍珍, 等. 功能性消化不良的中医药研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(4): 172-174.
- [4] 戴宁, 张煜, 马捷, 等. 功能性消化不良的中医辨治经验总结 [A] // 中国残疾人康复协会中医康复委员会第十三届学术年会论文集 [C]. 北京: 中国残疾人康复协会中医康复委员会, 2018: 14-21.
- [5] 朱亚峰, 王雪. 疏肝健脾汤治疗脾虚肝郁证功能性消化不良的临床效果 [J]. 新疆中医药, 2020, 38(3): 18-19.
- [6] 苗嘉萌, 戚经天, 闫早兴, 等. 基于数据挖掘的功能性消化不良组方规律研究 [J]. 河南中医, 2017, 37(9): 1659-1662.
- [7] 田亚欣, 王凤云, 张娇, 等. 功能性消化不良的常用方剂及药对规律总结 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 182-185.
- [8] 范明明, 白妍, 薛英华, 等. 基于辨证理论梳理功能性消化不良病因病机及分型施治思路 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(28): 133-137.
- [9] 黄仲羽, 刘凤斌, 曹月红. 基于结构方程模型的功能性消化不良中医病机演化模型研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 786-789.
- [10] 张新雨, 黄娜娜, 孙凯滨, 等. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压作用网络与机制预测 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5162-5169.
- [11] 孙凯滨, 李晓宇, 张新雨, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5125-5134.
- [12] 刘碧娥, 梁树麟, 郑文江, 等. 基于数据挖掘的中药复方治疗慢性前列腺炎的用药规律分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3): 240-245.
- [13] 何马可. 胃痛痞满方对肝郁脾虚型 FD 大鼠 CGRP 及 CGRP-mRNA 表达影响的实验研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [14] 宋瑞平. 运脾颗粒对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠胃肠激素影响的研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [15] 张声生, 赵鲁卿. 功能性消化不良中医诊疗专家共识

- 意见 (2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2595-2598.
- [16] 肖洪玲, 吴元洁, 王翔, 等. 基于 CNKI 分析中医药治疗功能性消化不良用药规律 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3866-3869.
- [17] 于蕊. 基于数据挖掘对中药复方治疗功能性消化不良的用药规律研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [18] 董凤彩. 白术不同化学成分的药理作用 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(14): 28-29.
- [19] 谭芊任, 崔峻松, 肖政华. 胃康 3 号处方组成分析、临床运用及药理作用 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(4): 50-51.
- [20] 贾波, 刘岩, 张丰华, 等. 白术、茯苓、白术茯苓汤对脾虚大鼠 VIP 及 VIPR2 的基因表达的影响 [J]. 四川中医, 2008, 26(9): 14-15.
- [21] 宋克玉, 江振友, 严群超, 等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 142-145.
- [22] 魏华, 贾波, 张丰华, 等. 白术茯苓汤分煎、合煎及醇提对脾虚大鼠血管活性肠肽的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 37-38.
- [23] 张金卫. 羧甲基茯苓多糖预防 TNF- α 损伤人结肠上皮 Caco-2 细胞作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [24] 张晓丹, 许嗣立, 贾波, 等. 白术茯苓与白术茯苓汤对脾虚腹泄大鼠模型胃肠形态及水液代谢的影响 [J]. 四川中医, 2014, 32(3): 61-64.
- [25] 胡明泽, 秦小菊. 疏肝健脾汤治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的效果探究 [J]. 当代医药论丛, 2018, 16(24): 134-135.
- [26] 张金辉. 中药加味三香汤治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的临床效果 [J]. 临床研究, 2020, 28(4): 118-119.
- [27] Bule M, Abdurahman A, Nikfar S, *et al.* Antidiabetic effect of quercetin: A systematic review and meta-analysis of animal studies [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 494-502.
- [28] 张丽, 郝璐, 王莹, 等. 基于网络药理学的枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良的作用机制研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(1): 36-41.
- [29] 谢玲玲, 周金岳, 宣冰. 小柴胡汤加減联合多潘立酮治疗功能性消化不良临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(6): 67-69.
- [30] 王颖, 张宝文, 苑讯. 加減香砂六君子汤对功能性消化不良小鼠血清白细胞介素的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(6): 710-712.
- [31] An X X, Long C L, Deng X M, *et al.* Higenamine inhibits apoptosis and maintains survival of gastric smooth muscle cells in diabetic gastroparesis rat model via activating the β 2-AR/PI3K/AKT pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1710-1717.
- [32] Liang L, Fan L, Tao B, *et al.* Protein kinase B/Akt is required for complete Freund's adjuvant-induced upregulation of Nav1. 7 and Nav1. 8 in primary sensory neurons [J]. *J Pain*, 2013, 14(6): 638-647.
- [33] Berna M J, Tapia J A, Sancho V, *et al.* Gastrointestinal growth factors and hormones have divergent effects on Akt activation [J]. *Cell Signal*, 2009, 21(4): 622-638.
- [34] Shen S W, Al-Thumairy H W, Hashmi F, *et al.* Regulation of transient receptor potential cation channel subfamily V1 protein synthesis by the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in colonic hypersensitivity [J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 104-115.
- [35] 黄李冰雪, 张涛, 钟婵, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨四磨汤治疗功能性消化不良的作用机制 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(6): 662-669.
- [36] 吴冬. 基于 p38MAPK/NF- κ B 信号通路探讨耳甲电针治疗功能性消化不良的效应与机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [37] 谢慧臣, 刘芬, 杨强, 等. 加味四逆散对身心应激模型大鼠胃肠组织 GASR、VIPR2mRNA 表达的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(2): 215-221.
- [38] 潘玲珍, 闫智勇, 左长英, 等. 长期使用地西泮对神经活性配体受体相互作用信号通路的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(5): 443-446.
- [39] 侯可赛, 王林林, 王洪波, 等. 降钙素基因相关肽受体研究的新进展 [J]. 生理科学进展, 2019, 50(5): 396-401.
- [40] 潘小丽, 文彩玉珠, 徐派的. 电针对功能性消化不良大鼠中枢及外周胃动素相关肽及其受体 GHSR-1a 的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(1): 5-8.

[责任编辑 潘明佳]