

中药内服治疗痔疮的规律分析及可能机制探讨

王博龙¹, 吴春兴¹, 白庆云¹, 王彬¹, 焦广²

1. 宜春学院, 江西 宜春 336000

2. 冯门中医工作室, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 基于数据挖掘和网络药理学, 探究内服中药治疗痔疮的用药规律及关键中药的作用机制, 为痔疮的临床治疗和研究提供参考。**方法** 检索相关数据库、书籍中的有关方剂, 建立中药治疗痔疮数据库。通过 Microsoft Office Excel 2017 统计中药的性味、归经, 利用 Cytoscape 3.7.2 软件筛选主要中药。利用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件分析主要中药关联规则; 利用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行主成分分析。运用 TCMSp、Uniprot、Genecards、DAVID 等数据库分析关键中药治疗痔疮的网络药理学机制。**结果** 纳入 319 首痔疮方剂涉及中药 257 味, 累计使用 2232 次。这些内服中药多为清热药、补虚药、止血药, 且以性寒、味苦, 入肝经或大肠经为主。拓扑学筛选得到当归、枳壳、槐米、槐角、黄芩等 34 味主要中药, 由其组成的二联、三联组合的关联程度高; 主成分分析提取 13 个公因子。网络药理学研究显示, 关键中药组合槐米-枳壳-地榆的主要药效成分有槲皮素、山柰酚、川陈皮素、 β -谷甾醇等, 涉及白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-9, MMP9)、肿瘤蛋白 P53 (cellular tumor antigen p53, TP53)、趋化因子 8 (interleukin-8, CXCL8) 等关键靶点。基因本体 (gene ontology, GO) 富集涉及细胞增殖、凋亡过程调控、细胞因子活性、酶 (蛋白) 结合等主要生物学类型。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 主要富集在 TNF 信号通路、炎性肠病、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路等。**结论** 中药内服治疗痔疮应以清热药、补虚药、止血药为主, 槐米-枳壳-地榆为关键中药组合。其治疗作用可能是通过影响 IL-6、TNF、MMP9 等关键靶点, 调控 TNF 信号通路、炎性肠病、PI3K-Akt 信号通路等实现。

关键词: 痔疮; 数据挖掘; 用药规律; 网络药理学; 作用机制; 槐米; 枳壳; 地榆

中图分类号: R283.21 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)02-0519-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.022

Analysis of regularity and possible mechanism of oral traditional Chinese medicine in treatment of hemorrhoids

WANG Bo-long¹, WU Chun-xing¹, BAI Qing-yun¹, WANG Bin¹, JIAO Guang²

1. Yichun University, Yichun 336000, China

2. Fengmen Traditional Chinese Medicine Studio, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective Based on data mining and network pharmacology, to explore the medication rules of oral traditional Chinese medicine for hemorrhoids and the mechanism of key traditional Chinese medicine, which is expected to provide references for the clinical treatment and research of hemorrhoids. **Methods** The related databases and books about hemorrhoids prescriptions were screened, and a database for treating hemorrhoids with traditional Chinese medicine was established. Microsoft Office Excel 2017 was used to calculate the nature, flavor and meridian of traditional Chinese medicine. The cytoscape 3.7.2 software was applied to select core traditional Chinese medicine. Then making use of IBM SPSS Modeler 18.0 software to analyze core traditional Chinese medicine association rules; IBM SPSS Statistics 23.0 software was used to perform core traditional Chinese medicine principal component analysis. TCMSp, Uniprot, Genecards, DAVID and other databases are utilized to conduct network pharmacological analysis of the mechanism of key traditional Chinese medicine in the treatment of hemorrhoids. **Results** A total of 319 research formulas were included, involving 257 traditional Chinese medicine, which were used 2232 times in total. The traditional Chinese medicine for treating hemorrhoids were mostly heat-clearing medicines, tonic medicines, and hemostatic medicines; At the same time, these

收稿日期: 2021-09-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81960748)

作者简介: 王博龙 (1977—), 男, 陕西扶风人, 博士, 副教授, 硕士生导师, 副主任医师, 主要研究方向为药物临床前药理研究及临床有效性与安全性评价。E-mail: wblong77@126.com

traditional Chinese medicine were mainly based on cold in nature and bitter taste into the liver meridian or large intestine meridian. After topological screening, 34 main traditional Chinese medicine including *Angelicae Sinensis Radix*, *Aurantii Fructus*, *Sophorae Flos*, *Sophorae Fructus*, *Scutellariae Radix* were obtained. And the double and triple combinations of them had a high degree of correlation. And 13 common factors were extracted in principal component analysis. The results of network pharmacology study implied that the key composition *Sophorae Flos-Aurantii Fructus-Sanguisorbae Radix* treating hemorrhoids mainly involved interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), matrix metalloproteinase-9 (MMP9), cellular tumor antigen p53 (TP53), interleukin-8 (CXCL8) and other important targets; And the main active compounds were quercetin, kaempferol, nobiletin, β -sitosterol and so on. Gene ontology (GO) enrichment mainly involved biological types such as cell proliferation, regulation of apoptosis, cytokine activity, and enzyme (protein) binding. While Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment mainly involved TNF signaling pathway, inflammatory bowel disease, PI3K-Akt signaling pathway and so on. **Conclusions** The treatment of hemorrhoids with traditional Chinese medicine should be based on heat-clearing medicine, tonic medicine and hemostatic medicine; *Sophorae Flos-Aurantii Fructus-Sanguisorbae Radix* were the key traditional Chinese medicine combinations in the treatment of hemorrhoids. The therapeutic effect may be achieved by affecting key targets such as IL-6, TNF, MMP9, and regulating TNF signaling pathways, inflammatory bowel disease, PI3K-Akt signaling pathways.

Key words: hemorrhoids; data mining; medication rules; network pharmacology; mechanism; *Sophorae Flos*; *Aurantii Fructus*; *Sanguisorbae Radix*

痔疮是一种以便血、脱出和肿痛为主要临床表现的肛肠类疾病，可分为内痔、外痔、混合痔。数据显示我国痔疮发病率高达 85%，较高的发病率及迁延不愈严重影响患者生活质量^[1]。西医认为直肠静脉曲张、瘀血及肛垫肥厚、移位与痔疮的发生发展密切相关，在治疗上以手术清除曲张静脉团为主^[2-3]。中医有关痔疮的记载颇丰，如《医宗金鉴》载：“痔疮形名亦多般，不外风湿燥热源，肛门外内俱可发，溃久成漏最难痊”。与西医相比，中医药治疗痔疮的方法多种多样，如中药内服、中药熏洗、枯痔疗法、针灸疗法等^[4]，这些方法损伤小、易于被患者接受，且能明显缓解症状。本研究基于数据挖掘和网络药理学的方法，探讨中药内服治疗痔疮的用药规律及其可能的作用机制，以期对痔疮的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

在药智数据库 (<https://db.yaozh.com>)、中国知网中药方剂知识库 (<http://kb.tcm.cnki.net/TCM/>)、方剂现代应用数据库 (<http://dbcenter.cintcm.com/>)、方剂汇 (<https://www.fane8.com/>)中以“痔疮”“痔”等为关键词，检索相关中药方剂；同时摘录《中国药典》2020年版一部、《外科正宗》《医宗金鉴》《疡医大全》《丹溪心法》《中医辞海》《太平圣惠方》等众多经典书籍中主治疾病为“痔疮”“痔漏”的方剂。

1.2 纳入及排除标准

纳入主治疾病为“痔疮”“痔漏”“痔”等的内

服方剂；排除单药方剂以及熏洗、涂抹等非内服方剂和联合应用化学药的方剂。中药组成相同的方剂只计 1 次，方剂名称相同而组成不同的应分别录入。

1.3 数据录入与规范

利用 Microsoft Office Excel 2017 的数据透视表功能构建中药二分变量数据库；并参考钟赣生主编《中药学》和《中国药典》2020 年版规范处理录入中药的名称、分类、性味归经等基本信息，如“槐花”规范为“槐米”等。性味中如出现“微寒”“微苦”等则统一归为“寒”“苦”；中药炮制前后功效或归经发生明显改变的，则区别录入。此外，参考相关文献统一古今方剂的中药剂量^[5-6]，分析治疗中药的剂量范围。

1.4 数据处理

利用 Cytoscape 3.7.2 的 CytoNCA 插件^[7]，依据度中心性 (degree centrality, DC)、介度中心性 (betweenness centrality, BC)、接近中心性 (closeness centrality, CC) 等筛选主要中药；借助 Microsoft Office Excel 2017 统计主要中药的频数、性味、归经等；利用 IBM SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 算法，设置支持度 $\geq 10\%$ 、置信度 $\geq 30\%$ 、最大前项数为 5，挖掘主要中药间的关联规则并进行可视化展示。以 KMO 和 Bartlett 球形检验来验证主要中药主成分分析的可行性，并借助 IBM SPSS Statistics 25.0 软件获取特征值 > 1 的公因子。

1.5 关键中药治疗痔疮可能机制探讨

1.5.1 化学成分收集及关键靶点、关键成分筛选 在中药系统药理学数据库 (TCMSP, <http://tcmsp.w>

com/tcmsp.php) 中, 以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) ≥ 0.3 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件获取关键中药活性成分, 并参考相关文献进行补充; 利用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 匹配活性成分作用靶点的基因名。在 GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org/>)、DisGeNET 数据库 (<http://www.disgenet.org/>) 中以 “hemorrhoids” 为关键词收集疾病相关靶点; 并利用 Venny2.1.0 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 映射得到关键中药治疗痔疮的潜在靶点。

将潜在靶点上传至 String 数据库 (<https://www.string-db.org/>) 构建蛋白互作网络 (protein-protein interaction network, PPI); 并利用 Cytoscape 3.7.2 的 network analyzer 插件筛选关键点及关键成分。

1.5.2 潜在靶点基因本体 (gene ontology, GO)、京

都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes) 富集分析 将潜在靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 物种选择 “homo sapiens”, 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 以明确关键中药治疗痔疮所涉及的生物学类型及信号通路; 借助微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制 GO、KEGG 富集结果气泡图及靶点-通路弦图。

2 结果

2.1 纳入中药频次、性味归经分析

经甄选排除最终纳入 319 首治疗方剂。分析表明痔疮治疗方剂共涉及中药 257 味, 累计使用 2232 次。所涉中药的疗效类别及使用频次见表 1; 性味归经见图 1。由此可见, 治疗痔疮的内服中药多为清热药、补虚药、止血药, 且以性寒、味苦, 入肝经或大肠经为主。

表 1 治疗痔疮中药功效分类及使用频次

Table 1 Efficacy classification and frequency of traditional Chinese medicine for treating hemorrhoids

序号	功效	使用频次	序号	功效	使用频次
1	清热药	420	11	化痰止咳平喘药	58
2	补虚药	325	12	开窍药	57
3	止血药	252	13	祛风湿药	55
4	解表药	205	14	平肝息风药	53
5	理气药	152	15	温里药	51
6	活血化瘀药	144	16	拔毒化腐生肌药	48
7	收涩药	102	17	化湿药	26
8	攻毒杀虫止痒药	98	18	安神药	25
9	泻下药	80	19	驱虫药	14
10	利水渗湿药	60	20	消食药	7

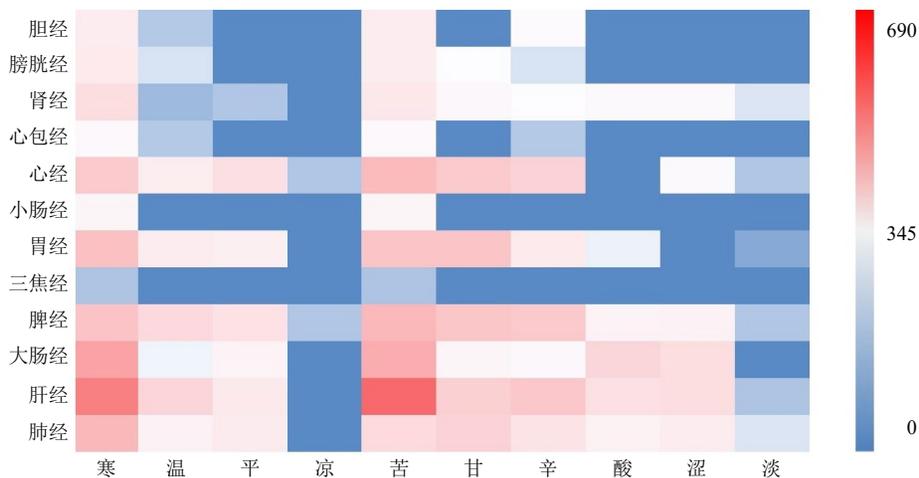


图 1 痔疮治疗中药性味归经热图

Fig. 1 Heat map of nature, flavor and meridian of traditional Chinese medicine for treating hemorrhoids

2.2 主要中药筛选

如图2所示,第1次筛选大于节点DC值中位数2倍的重要节点;第2次筛选所有属性值均大于各自中位数的核心节点^[8],即得到了含34个节点和463条边的主要中药网络。其中34个节点代表痔疮

治疗的主要中药,463条边表示主要中药间的配伍关联。主要中药的使用频次及剂量见表2,可见当归(100次)、枳壳(97次)、槐米(77次)、槐角(71次)、黄芩(64次)等中药使用频繁;且常用剂量多在20g左右。

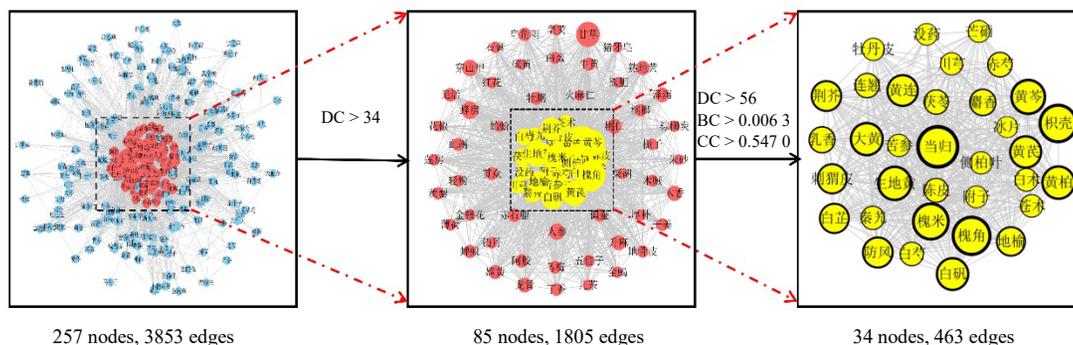


图2 主要中药筛选流程

Fig. 2 Screening process of core traditional Chinese medicine

表2 主要中药使用频次及剂量

Table 2 Frequency and dose of core traditional Chinese medicine

序号	中药	频次	剂量范围/g	常用剂量/g	序号	中药	频次	剂量范围/g	常用剂量/g
1	当归	100	5~50	15~20	18	秦艽	24	5~18	10~12
2	枳壳	97	5~35	15~20	19	川芎	23	8~35	15~18
3	槐米	77	10~40	20~25	20	白芷	22	5~30	12~17
4	槐角	71	7~33	15~20	21	连翘	22	3~20	9~12
5	黄芩	64	3~30	15~18	22	冰片	21	2~10	6~8
6	黄连	63	5~28	12~15	23	白术	20	6~30	13~16
7	白矾	52	3~12	4~6	24	白芍	18	10~40	15~18
8	防风	50	5~20	12~15	25	苍术	18	8~25	15~20
9	地榆	48	7~30	18~22	26	陈皮	18	6~25	15~20
10	生地黄	48	8~40	20~25	27	赤芍	18	5~30	20~25
11	黄芪	47	6~50	15~30	28	芒硝	18	5~20	10~15
12	荆芥	45	3~20	10~15	29	附子	17	6~45	10~15
13	黄柏	43	5~25	10~15	30	没药	17	7~40	20~25
14	大黄	40	5~30	15~20	31	侧柏叶	16	6~25	15~20
15	刺猬皮	32	8~40	25~30	32	茯苓	15	10~40	15~25
16	麝香	28	1~5	2~4	33	牡丹皮	15	6~30	15~20
17	乳香	27	9~40	20~25	34	苦参	14	8~30	15~20

2.3 关联规则分析

关联规则分析得到药对组合49项,3味药组合34项,按支持度取前20项中药组合,见表3、4。其关联规则展示见图3,节点大小代表度值变化,连线粗细表示关联程度。可见,当归、枳壳、槐米、槐角、黄芩等中药不仅节点度值高,且由它们组成

的中药配伍间关联程度强。

2.4 主成分分析

KMO和Bartlett球形检验显示KMO=0.636, P=0.000<0.001,表明该变量数据适合主成分分析。选择最大方差法提取到13个初始特征值>1的公因子,累积因子贡献率为62.919%。将主要中药

表3 药对关联规则

Table 3 Association rules of drug pairs in prescriptions

序号	后项	前项	同现频次	支持度/%	置信度/%	提升度
1	槐米	当归	100	31.34	44.00	1.84
2	枳壳	当归	100	31.34	41.00	1.44
3	槐角	枳壳	97	30.40	39.17	1.76
4	黄芩	枳壳	97	30.40	32.98	1.64
5	槐米	枳壳	97	30.40	32.98	1.36
6	黄芩	槐米	71	22.25	42.25	2.16
7	黄连	槐米	71	22.25	33.80	1.71
8	防风	槐米	71	22.25	32.39	2.06
9	生地黄	槐米	71	22.25	30.98	2.06
10	地榆	黄芩	64	20.06	40.62	2.69
11	生地黄	黄芩	64	20.06	40.62	2.69
12	黄连	黄芩	64	20.06	39.06	1.97
13	防风	黄芩	64	20.06	32.81	2.09
14	当归	黄连	63	19.74	46.03	1.46
15	枳壳	黄连	63	19.74	36.50	1.20
16	当归	防风	50	15.67	68.00	2.16
17	枳壳	防风	50	15.67	54.00	1.77
18	地榆	防风	50	15.67	38.00	2.52
19	黄柏	防风	50	15.67	34.00	2.52
20	生地黄	防风	50	15.67	32.00	2.12

表4 3味药组合关联规则

Table 4 Association rules of three-drug combinations in prescriptions

序号	后项	前项	同现频次	支持度/%	置信度/%	提升度
1	槐米	枳壳+当归	44	13.79	65.90	2.96
2	黄芩	枳壳+当归	44	13.79	56.81	2.83
3	防风	枳壳+当归	44	13.79	43.18	2.75
4	黄连	枳壳+当归	44	13.79	40.90	2.07
5	黄芩	槐米+当归	41	12.85	53.65	2.67
6	生地黄	槐米+当归	41	12.85	48.78	3.24
7	防风	槐米+当归	41	12.85	41.46	2.64
8	黄连	槐米+当归	41	12.85	41.46	2.09
9	地榆	槐米+当归	41	12.85	39.02	2.59
10	生地黄	黄芩+当归	39	12.23	53.84	3.57
11	防风	黄芩+当归	39	12.23	48.71	3.11
12	地榆	黄芩+当归	39	12.23	46.15	3.06
13	黄连	黄芩+当归	39	12.23	46.15	2.33
14	大黄	黄芩+当归	39	12.23	30.76	2.45
15	防风	槐角+枳壳	38	11.91	44.73	2.85
16	地榆	槐角+枳壳	38	11.91	42.10	2.79
17	生地黄	槐角+枳壳	38	11.91	36.84	2.44
18	黄连	槐角+枳壳	38	11.91	36.84	1.86
19	防风	生地黄+当归	37	11.59	43.24	2.75
20	黄连	生地黄+当归	37	11.59	43.24	2.18

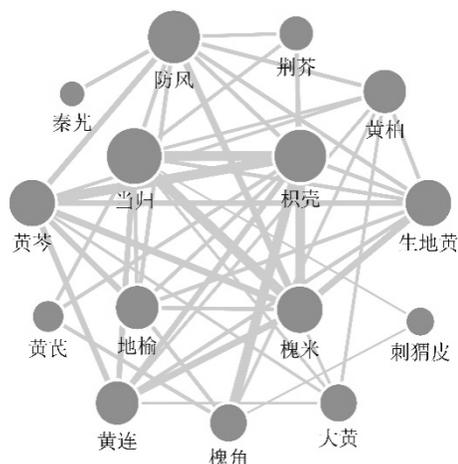


图3 主要中药关联规则展示图

Fig. 3 Diagram of association rules of core traditional Chinese medicine

归入其贡献值最高的公因子内,见表5。通过 Kaiser 全体旋转法得到旋转成分矩阵载荷见图4。

2.5 关键中药治疗痔疮可能机制探讨

上述分析可知,槐米、枳壳、地榆等中药在痔疮治疗时较为关键;主成分分析亦表明,它们可归为一类且因子贡献率最高。同时,该3味中药多为槐黄汤、加味槐榆合剂、槐米散、地榆槐米汤、参芪槐榆汤等经典治痔名方的组成君药。因此,定义槐米、枳壳、地榆为痔疮治疗的关键中药。

2.5.1 关键靶点、关键成分筛选 基于 TCMSP 并结合相关文献报道^[9-11]共获得 22 个活性成分,通过

表5 公因子信息

Table 5 Information of common factors

公因子类别	因子贡献率/%	中药组成
F1	11.684	地榆、槐米、枳壳
F2	6.191	黄连、槐角、川芎
F3	5.937	苍术、秦艽、防风、大黄
F4	5.439	赤芍、白芷、黄柏
F5	4.745	牡丹皮、黄芩、连翘
F6	4.322	茯苓、白芍
F7	4.014	冰片、麝香
F8	3.948	白术、陈皮、荆芥
F9	3.738	苦参、附子
F10	3.494	芒硝、白矾
F11	3.319	当归、生地黄、黄芪
F12	3.079	乳香、没药、刺猬皮
F13	3.009	侧柏叶

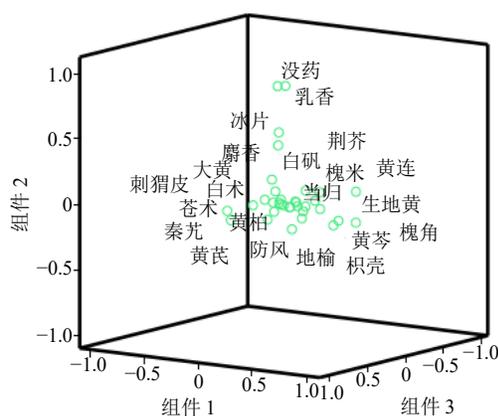


图4 主成分分析载荷图

Fig. 4 Load diagram of principal component analysis

GeneCards、DisGeNET 等数据库收集疾病相关靶点,映射后得到 34 个潜在靶点及 12 个对应活性成分。在 String 数据库中下载潜在靶点 PPI 网络的 TSV 格式,导入 Cytoscape 3.7.2 软件筛选度值 (degree) 较高的关键靶点,主要有白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6, degree=29)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF, degree=28)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-9, MMP9, degree=27)、肿瘤蛋白 P53 (cellular tumor antigen p53, TP53, degree=26)、CXCL8 (IL-8, degree=26) 等,见图5。活性成分-潜在靶点网络见图6,经分析关键成分有槲皮素 (MOL000098, degree=29)、山柰酚 (MOL000422, degree=12)、川陈皮素 (MOL005828, degree=10)、β-谷甾醇 (MOL000358, degree=9) 等,其中 β-谷甾醇为 3 味中药共有;槲皮素、山柰酚为地榆、槐米两者共有,川陈皮素为枳壳特有。

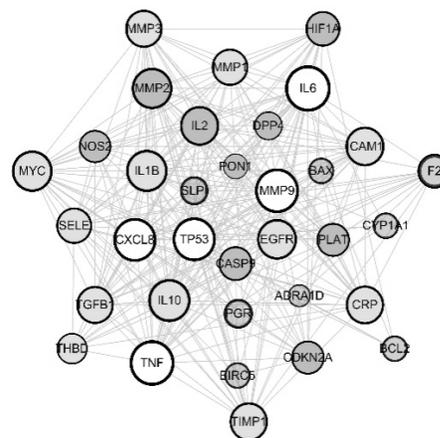


图5 潜在靶点 PPI 网络

Fig. 5 PPI network diagram of potential targets

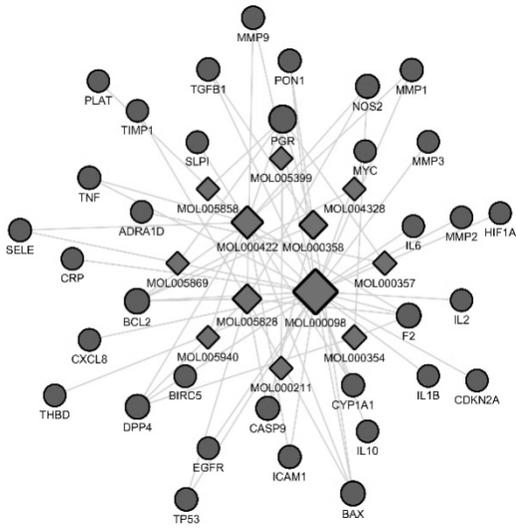


图6 活性成分-潜在靶点网络

Fig. 6 Network diagram of active ingredient-potential target

2.5.2 潜在靶点 GO 富集 根据 $P < 0.05$ 进行 GO 富集并绘制气泡图，节点越大表明富集在该生物学类型上的靶基因越多；颜色越红，代表该生物学类型与痔疮治疗关系越密切。由图 7 可见，分子功能 (molecular function, MF) 主要涵盖蛋白结合、细胞因子活性、酶结合等，其中蛋白结合富集的靶点最多。生物过程 (biological process, BP) 主要涉及细胞增殖的正调控、凋亡过程的负调控等；细胞组成 (cellular component, CC) 主要包括胞外区、蛋白细胞外基质、细胞外间隙等。

2.5.3 潜在靶点 KEGG 富集 KEGG 富集结果气泡图见图 8，由气泡大小和颜色深浅可知，槐米、枳壳、地榆治疗痔疮主要涉及 TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、炎症肠病 (inflammatory bowel disease)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein

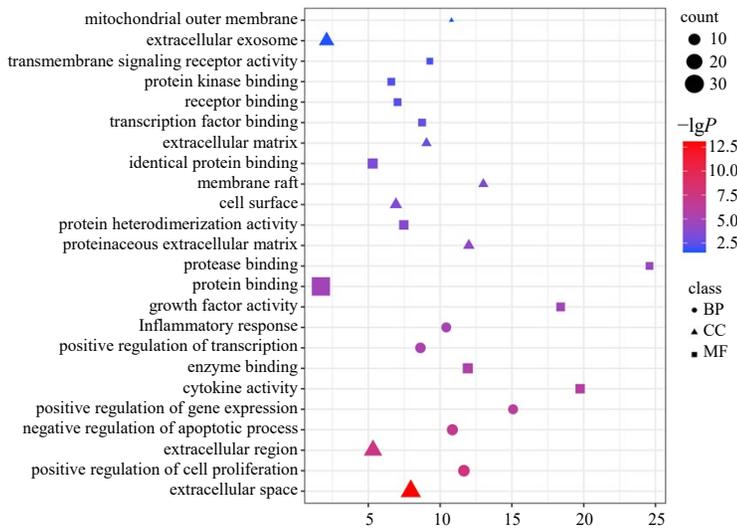


图7 GO 富集分析气泡图

Fig. 7 Bubble chart of GO enrichment analysis

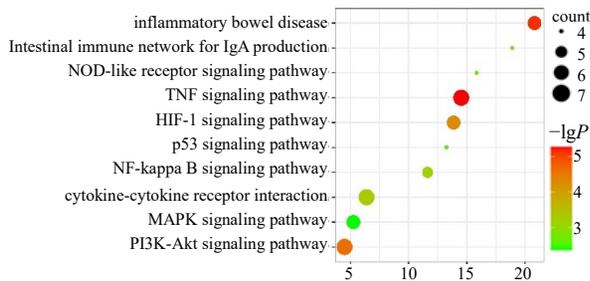


图8 KEGG 富集分析气泡图

Fig. 8 Bubble chart of KEGG enrichment analysis

kinase B, Akt) 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway) 等。基因-通路关联网络 (图 9) 显示，一条通路可富集多个基因，而 1 个基因又可同时出现在不同通路上，这表明槐米、枳壳、地榆是通过多靶点、多通路调控发挥治疗痔疮的作用。

3 讨论

研究发现痔疮的治疗中药多为清热药、补虚药及止血药，且以性寒、味苦，入肝经或大肠经为主。中医认为痔疮是一种由内外因共同作用导致的慢性疾病，风、湿、燥、热等是其主要致病因素^[12-13]。

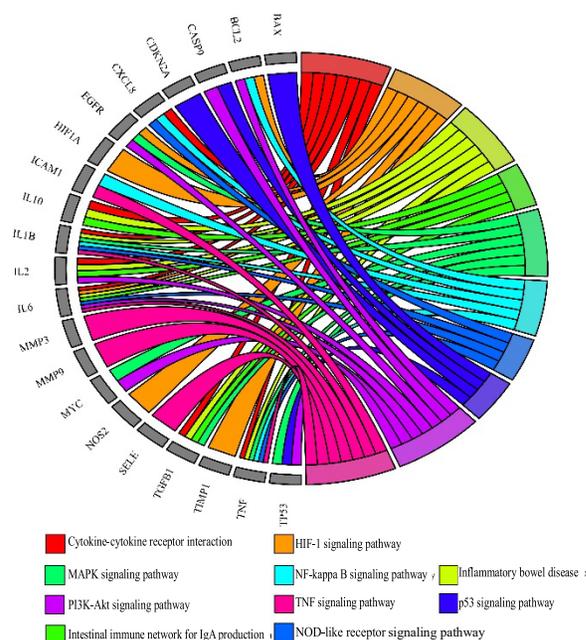


图 9 基因-通路关联网络图

Fig. 9 Network diagram of gene-pathway association

朱丹溪有言：“痔疮专以凉血为主，以解热调血顺气先之”；《东垣十书》载：“治痔痿大法，以泻火、凉血、除湿、润燥为主”。目前临床治疗时也都遵循“清热解毒，调血顺气、凉血润燥”的原则^[14]；由此可见，清热类、补虚类及止血类中药的应用契合痔疮的发病病机，也符合中医药治疗该病的治则。《血经论》载：“由肝经血热，渗漏魄门者，乃大肠之滞与各脏腑相连之义也”；《辨证录》谓“以湿热在大肠不能久留，势必尽趋于肛门……蓄积久湿热毒……不生痔于肛门之内，必生痔于肛门之外”。由此可见，肝、大肠等脏腑与痔疮的发生、转归密切相关。性寒中药的使用符合传统中医“疗热以寒”的用药原则；而苦味中药多具有泻热、燥湿等特点，常用于治疗热证、火证、湿证^[15]。同时，研究显示入大肠经中药以苦寒、沉降为主，这也符合大肠经的生理、病理特点^[16]。且李东垣在《兰室秘藏》中也强调痔病严重者应采用“苦寒泻火，辛温和血润燥”的方法治疗。由此可见，这些中药符合痔疮之病因，也切中其病位。

经 2 次拓扑学筛选得到 34 味主要中药，其中当归、枳壳、槐米、槐角、黄芩等中药尤为重要。当归善活血补血、润肠通便，《外科集验方·肠痈痔论》有“漏血不止，当归煎汤调下”的记述。《金匱要略》指出“先血后便，此近血也，赤小豆当归散

主之”，可见当归配伍赤小豆对痔疮出血有奇效。枳壳性寒、味苦，主清热、止血；《冯氏锦囊秘录》谓其“和黄连灭痔，宽大肠壅滞，故肠风用之”。贺春菊等^[17]研究发现因枳壳具有行气宽肠、通利肠胃的作用，故痔疮治疗时其使用频次最高。槐米有“凉血要药”的美誉^[9]，其功在凉血止血、清热泻火；《滇南本草》云其“功多大肠经，治五痔肠风下血”。研究发现其含有的红细胞凝集素，可缩短凝血时间，是痔疮止血的主要物质^[18]。黄芩入肝肠、行肌表，可清少阳气热，具有泻火止血的作用；《滇南本草》载其“可泻实火，热症多用之”。张玉等^[19]证实痔疮化槐角黄芩膏能有效改善痔疮患者便血、脱出症状，明显减小痔核。此外，关联规则分析表明当归、枳壳、槐米、槐角、黄芩等中药的度值较高，且由它们组成的中药配伍间支持度也较高；这在一定程度上佐证了上述主要中药筛选的可靠性、客观性。

主成分分析提取到 13 个公因子，F1 中地榆、槐米、枳壳为多首经典治痔名方的组成君药，可发挥清肠止血、凉血疏风的作用。如槐米散善治肠风脏毒所致的内痔出血、溃疡性结肠炎出血、肛裂出血等^[20]。F2 中黄连、槐角、川芎为地榆槐角丸、加味槐角丸、和荣清火汤等治疗方剂的组成中药。其中的槐角亦是痔疮治疗的关键中药，功在凉血止血。F3 中苍术、秦艽、防风、大黄多为止痛如神汤、秦艽苍术汤、消痔丸等名方的组成中药，多发挥缓解痔核肿痛、散风活血的作用^[21]。F4 中赤芍、白芷、黄柏为治痔汤的组成方药，具有清热解毒、凉血散瘀之功效。F5 中牡丹皮、黄芩、连翘均为清热药，符合痔疮治疗所遵循的治则治法。另外，牡丹皮也具有凉血活血之功效，配伍黄芩等清热药共奏泻火止血之效。同样地，F11 中的当归、生地黄、黄芪也具有类似规律。此外，研究表明《外科正宗·痔疮主治方》中当归、生地黄常联合使用，为痔疮治疗的常用组合^[22]。F7 中冰片具有消炎止痛的作用，为痔疮炎症期治疗之要药；麝香可活血止痛，马应龙麝香痔疮膏中可见二者经典配伍。其余公因子的应用也能切中痔疮的发病病机，如苦参主湿热内生、瘀血浊气下注肛门；由乳香、没药组成的黄花荆榆汤在改善痔疮患者疼痛及出血方面亦取得了很好的疗效^[23]。

网络药理学研究表明槐米、枳壳、地榆治疗痔疮时主要涉及 IL-6、TNF、MMP9、TP53、CXCL8 等关键靶点；主要活性化合物有槲皮素、山柰酚、川陈皮素、β-谷甾醇等。研究发现 IL-6、IL-1、TNF-

α 等^[24]炎症介质会刺激血管内皮细胞,加重痔疮患处炎症细胞浸润。林巧娟等^[25]证实大鼠血清和创面组织中 IL-6、TNF- α 等炎症因子的降低,可明显促进痔疮术后创面愈合。MMP9 亦在内痔患者中高表达,参与内痔发展。秦蕾等^[26]研究表明 MMP9 的表达水平与痔疮的严重程度、病程、水肿程度均有密切关系。此外,研究表明痔血管内 *Xpo1* 基因的高表达可导致 TP53 编码的 p53 蛋白易位出细胞核,从而加速痔疮血管内皮细胞的分裂,导致血管生成^[27]。多项实验^[28-29]表明槲皮素可调控 Toll 样受体的表达而阻止 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 产生,也能抑制 IL-6、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 分泌。Gong 等^[30]发现山柰酚可作用于丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)、酪氨酸蛋白激酶/信号传导及转录激活蛋白传导途径 (just another kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 等信号通路负调控 IL-10、IL-8 等炎症因子分泌,进而抑制炎症的发生与发展。另外, β -谷甾醇通过介导 NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 抑制 CRISPR 关联基因 1 (CRISPR associated-1, CAS1) 及 MAPK 信号通路,可显著减少细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等炎症因子的生成从而起到抗炎作用^[31]。

GO 富集分析显示,槐米、枳壳、地榆治疗痔疮主要涉及细胞增殖、凋亡过程调控、细胞因子活性、酶(蛋白)结合等生物学类型。目前对于痔疮发病机制的研究也多集中在炎症方面,其与细胞因子的活性密不可分^[32]。KEGG 主要富集在 TNF 信号通路、炎性肠病、PI3K-Akt 信号通路等,其中 TNF 信号通路与 PI3K-Akt 信号通路富集的靶点最多,可能是槐米、枳壳、地榆治疗痔疮的主要通路。PI3K-Akt 信号通路可调节炎症介质释放及炎症细胞增殖,研究表明 PI3K-Akt 信号通路激活后可抑制 NF- κ B 的表达,进而减轻肠道炎症反应^[33]。TNF- α 具有广泛的生物学活性,既能使中性粒细胞聚集,又能增强其吞噬能力。宾东华等^[34]证实调控 TNF 信号通路可促进痔疮术后创面愈合,改善混合痔术后肛门红肿程度,抑制炎症反应。炎性肠病作为一类特发性肠道炎症性疾病,最常累及末端回肠、结肠和肛周。研究发现溃疡性结肠炎患者中 IL-6、CC 类趋化因子等炎症因子明显增高,与痔疮患者直肠黏膜、血

管内皮细胞中炎症因子的表达水平相一致^[35]。

本研究基于数据挖掘和网络药理学的方法,系统阐释了内服中药治疗痔疮的用药规律,初步剖析了关键中药组合治疗痔疮的复杂机制,为临床遣方用药提供了理论支撑,深化了痔疮中药治疗的机制研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘小文,王大琤,谢雅,等. 解毒活血汤内服联合复方双金痔疮膏治疗痔疮临床研究 [J]. 中医学报, 2017, 32(3): 463-465.
- [2] 尚锦秀,叶映月. 痔疮手术后中医与西医治疗疗效对比观察 [J]. 天津中医药, 2008, 25(2): 111-112.
- [3] 王红鹏,姚南,陈伟,等. 痔疮不同干预措施的进展及其效果 [J]. 黑龙江医学, 2014, 38(10): 1189-1191.
- [4] 关威,李师,张晓明. 中医治“痔”的古代文献研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(6): 10-13.
- [5] 许国振. 古今中药剂量换算的考证 [J]. 中医文献杂志, 2010, 28(2): 23-24.
- [6] 韩艳珍,白明,苗明三. 基于数据挖掘的中医治疗黄褐斑用药规律分析 [J]. 中国现代应用药理学, 2021, 38(4): 453-458.
- [7] Tang Y, Li M, Wang J X, *et al.* CytoNCA: A cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks [J]. *Biosystems*, 2015, 127: 67-72.
- [8] 王博龙,吴春兴,易增兴,等. 基于数据挖掘探讨中医药治疗鼻窦炎的用药规律 [J/OL]. 中国中药杂志, [2021-09-03]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20210902.502>.
- [9] 王笑,王雨,张冰,等. 槐不同药用部位本草学、化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4461-4467.
- [10] 李敏. 枳壳化学成分的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [11] 王丽娜,冯丹,胡瀚文,等. 地榆化学成分的研究 [J]. 中成药, 2019, 41(6): 1298-1303.
- [12] 胡德明. 中医治疗痔疮的临床效果分析 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(4): 241-242.
- [13] 钟林,向浏岚,黄海燕,等. 针灸治疗对痔疮干预的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(10): 1137-1140.
- [14] 卢锦东,谢平金,庄岸山. 中医论治痔病之我见 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(1): 165-167.
- [15] 余传隆,彭成,黄正明. 中国临床药物大辞典 (中药饮片卷) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 360.
- [16] 赖昌生. 入大肠经中药性能及功效特点的统计分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1): 32-34.

- [17] 贺春菊, 梁劲军, 李洋, 等. 痔病的中医辨证论治及中药用药规律 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(1): 14-17.
- [18] 吴虹霁, 兰昌云, 陈媛. 槐花的研究进展 [J]. 广东微量元素科学, 2006, 13(6): 1-6.
- [19] 张玉, 马忠金. 痔化槐角黄芩膏联合健康教育对痔的影响 [J]. 河北中医, 2015, 37(8): 1256-1257.
- [20] 翟艳敏, 毛明强, 蒋楠, 等. 经典名方槐花散文献分析与考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 13-23.
- [21] 石佳勇, 蔡申燕, 孙雨晴, 等. 基于网络药理学探究止痛如神汤治疗功能性肛门直肠痛的作用机制 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(18): 1416-1423.
- [22] 梁彪, 高家治, 徐朝辉, 等. 基于数据挖掘的《外科正宗·痔疮主治方》用药规律分析 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 202-206.
- [23] 韩柯, 刘婷婷. 黄花荆榆汤坐浴疗法治疗痔疮临床观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(9): 76-78.
- [24] Garg P. Hemorrhoid treatment needs a relook: More room for conservative management even in advanced grades of hemorrhoids [J]. *Indian J Surg*, 2017, 79(6): 578-579.
- [25] 林巧娟, 林晖. 肛愈散对大鼠痔术后创面愈合、血清炎症因子及胶原蛋白表达影响的实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(4): 66-72.
- [26] 秦蕾, 秦鑫. MMP-9、VEGFR2 因子在内痔患者组织中的表达及意义 [J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(10): 1800-1805.
- [27] Wang C, Lu H, Luo C S, *et al.* miR-412-5p targets Xpo1 to regulate angiogenesis in hemorrhoid tissue [J]. *Gene*, 2019, 705: 167-176.
- [28] 江颖娟, 蒋作锋, 吴小兰, 等. 槲皮素对 TNF- α 诱导内皮细胞炎症因子表达的影响 [J]. 新医学, 2017, 48(10): 697-700.
- [29] Byun E B, Yang M S, Choi H G, *et al.* Quercetin negatively regulates TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide through Tollip expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431(4): 698-705.
- [30] Gong J H, Shin D, Han S Y, *et al.* Blockade of airway inflammation by kaempferol via disturbing tyk-STAT signaling in airway epithelial cells and in asthmatic mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 250725.
- [31] Liao P C, Lai M H, Hsu K P, *et al.* Identification of β -sitosterol as *in vitro* anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera* [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(41): 10748-10759.
- [32] 赵振营, 张伟华, 赵丽中, 等. 痔疮治疗中医新方挖掘以及分子机制研究 [J]. 南开大学学报: 自然科学版, 2018, 51(4): 85-92.
- [33] 成慧娟, 吕小平. PI3K-AKT 信号转导通路炎症性肠病关系的研究进展 [J]. 广东医学, 2014, 35(2): 297-299.
- [34] 宾东华, 詹敏, 王爱华, 等. 参黄洗液对大鼠痔术后创面修复过程中血清 IL-8 及 TNF- α 的干预作用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(5): 638-640.
- [35] 张震坤. 康胃愈溃汤 II 号对溃疡性结肠炎患者炎症机制影响的研究 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(6): 53-55.

[责任编辑 潘明佳]