

基于数据挖掘、网络药理和分子对接分析中药组方治疗梅尼埃病的作用机制

王胜男¹, 孔智谦¹, 周智慧¹, 何念财², 黄海燕^{1*}

1. 广州中医药大学东莞医院, 广东 东莞 523000

2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

摘要: 目的 基于“无痰不作眩”的理论, 分析中药组方治疗梅尼埃病的用药规律及作用机制。方法 通过计算机检索中国知网 (CNKI)、中国学术期刊数据库 (万方)、中文期刊数据库 (维普) 和中国生物医学文献数据库 (CBM), 根据筛选标准获取文献, 对中药频次、性味、归经进行挖掘, 并通过 SPSS Modeler 18.0 和 SPSS Statistics 25.0 进行关联规则分析和聚类分析, 得到核心方; 通过中药系统药理学数据库 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database, TCMSP) 检索活性成分和作用靶点, 通过 GeneCards、OMIM 和 CTD 数据库检索疾病靶点, 使用 Veeny 2.1.0 在线平台获取药物与梅尼埃病的交集靶点, 利用 String 数据库搭建蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 通过 Cytoscape 3.7.0 软件建立“药物-活性成分-交集靶点-疾病”可视化网络图, 使用 DAVID 数据平台进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析, 并使用 AutoDockVina1.1.2、PyMol 2.3.0 和 DiscoveryStudio 软件进行分子对接及可视化处理。根据分子对接的结果进行实验验证。结果 共纳入处方 130 个, 中药 123 味, 性平、温, 味甘、苦, 归肝、脾经的药物最多, 通过关联规则得到半夏→茯苓、半夏→白术等药物组合, 聚类分析得到核心方半夏、茯苓、白术、泽泻、陈皮。筛选出活性成分 49 个, 疾病靶点 8 342 个, 交集靶点 61 个, 核心靶点有雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 alpha, HIF1A) 等, 核心成分有黄芩素、 β -谷甾醇、卡维丁等, 主要作用于环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等信号通路。分子对接发现主要成分与靶点对接活性良好, HIF1A 与卡维丁的结合能最低。验证实验发现, 黄芩素、卡维丁可以明显降低梅尼埃病大鼠耳蜗组织中 *ESR1*、*TP53*、*HIF1A* 基因的表达。结论 多维数据挖掘分析证实基于“无痰不作眩”理论治疗梅尼埃病的中药处方大多具有健脾燥湿、息风豁痰开窍的特性, 其关键活性成分黄芩素、 β -谷甾醇、卡维丁主要作用于 ESR1、TP53 和 HIF1A 等梅尼埃病靶点; 其中黄芩素可下调 cAMP 信号通路相关蛋白发挥治疗梅尼埃病的效果。

关键词: 无痰不作眩; 梅尼埃病; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 黄芩素; 卡维丁

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)06-2066-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.020

Analyzing mechanism of traditional Chinese medicine formulas in treatment of Meniere's disease based on data mining, network pharmacology and molecular docking

WANG Shengnan¹, KONG Zhiqian¹, ZHOU Zhihui¹, HE Niancai², HUANG Haiyan¹

1. Dongguan Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Dongguan 523000, China

2. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Abstract: Objective To analyze the medication pattern and mechanism of traditional Chinese medicine prescription for the treatment of Meniere's disease based on the theory of “no phlegm, no vertigo”. **Methods** China National Knowledge Network (CNKI), China Academic Journal Database (Wanfang), Chinese Journal Database (VIP), and China Biomedical Literature Database

收稿日期: 2024-08-11

基金项目: 东莞市社会科技发展项目 (202050715002245); 东莞市社会科技发展项目 (20211800900132)

作者简介: 王胜男 (1985—), 女, 硕士, 副主任中医师, 研究方向为中西医结合内科。E-mail: 247335379@qq.com

*通信作者: 黄海燕 (1973—), 女, 硕士, 主任中医师, 研究方向为中西医结合内科。E-mail: hhyan73@163.com

(CBM) were searched using a computer program to find pertinent content that met predetermined screening criteria. The frequency, flavor, and attribution of Chinese drugs were investigated. Using SPSS Modeler 18.0 and SPSS Statistics 25.0, cluster analysis and association rule analysis were utilized to identify the key formulas. The remedial targets and vital elements came from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP), while sickness targets were taken from the GeneCards, OMIM, and CTD databases. A protein-protein interaction (PPI) network was developed using the String data structure, and intersection targets were obtained using the Veeney 2.1.0 information platform. On the DAVID data platform, enrichment analysis was carried out using the gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) algorithms. Finally, PyMol 2.3.0, Discovery Studio, and Auto Dock Vina 1.1.2 were used for molecular docking and visualization, based on the previous findings. **Results** A total of 130 prescriptions were included, 123 traditional Chinese medicines with warm, supple qualities, bitter and sweet tastes, and connections to the liver and spleen meridians. Using association criteria, Banxia (*Pinelliae Rhizoma*)→Fuling (*Poria*), *Pinelliae Rhizoma*→Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*), and other pharmaceutical combinations were discovered. The core formulations included *Pinelliae Rhizoma*, *Poria*, *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*, *Zexie (Alismatis Rhizoma)*, and *Chenpi (Citri Reticulatae Pericarpium)*, were identified via cluster analysis. A total of 49 active components, 8 342 disease targets, and 61 intersecting targets were found in the study. The core targets include estrogen receptor 1 (ESR1), tumor protein 53 (TP53), hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF1A), etc. and the core components include baicalein, β -sitosterol, cavidine, etc. It mainly acts on cyclic adenosine monophosphate (cAMP), and phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathways. Molecular docking showed high docking activity between the target and the key components, with the lowest binding energy discovered between HIF1A and cavidine. The rat experiment was carried out according to the results of molecular docking. **Conclusion** Multidimensional data mining analysis confirmed that most of the Chinese herbal prescriptions for treating Meniere's disease based on the theory of "no phlegm, no vertigo" have the properties of strengthening the spleen, drying dampness, resting wind, expelling phlegm, and opening the orifices, and that their key active ingredients, baicalein, β -sitosterol, and kavitin, mainly act on the MD targets, such as ESR1, TP53, and HIF1A; among them, baicalein down-regulates the cAMP signaling pathway to exert therapeutic effects on MD.

Keywords: no phlegm, no vertigo; Meniere's disease; data mining; network pharmacology; molecular docking; baicalein; cavidine

梅尼埃病 (Meniere disease, MD) 是一种原因不明的、以膜迷路积水为主要病理特征的内耳病, 临床表现为发作性眩晕、波动性听力下降、耳鸣和 (或) 耳闷胀感^[1]。现阶段认为, MD 的发病相关机制涵盖内淋巴吸收障碍与内淋巴管机械性阻塞、免疫反应等机制^[1], 导致膜迷路积水。目前现代医学治疗梅尼埃病的主要手段包括口服药物治疗、鼓室内注射治疗和外科手术治疗等^[2]。口服倍他司汀等药物通常被作为 MD 早期治疗的方法, 而鼓室内注射糖皮质激素或氨基糖苷类药物和外科手术被考虑作为口服药物治疗无效的后续治疗手段^[3], 但这些措施存在治疗效率低的问题和具有潜在的听力损失风险, 且患者对于手术接受度较低^[4-5]。与化学药治疗相比, 中医药治疗在改善患者眩晕、耳闷、耳鸣、听力水平等方面展现出明显优势, 远期疗效更佳, 且不良反应少。相较于手术治疗对环境及设备客观条件要求高等特点, 中医药疗法创伤微小、容易开展的特点更具优势^[6]。根据 MD 发作期眩晕明显的临床特点, 中医将其归为“眩晕”“耳眩晕”的范畴^[7]。其发病相关机制属于中医学

人体水液代谢障碍的范畴, 产生痰饮等病理产物^[8]。因此, MD 与“痰、饮、湿”密切相关^[9]。朱丹溪提出“无痰不作眩”的理论, 后世医家据此进行发挥, 从痰饮、痰湿、痰浊、痰火、风痰、痰瘀治疗 MD 获得了良好疗效^[10]。本研究通过数据挖掘探究基于“无痰不作眩”治疗 MD 的用药规律, 并通过网络药理学和分子对接探究常用中药作用于 MD 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 文献来源与检索策略 通过检索中国知网 (CNKI)、中国学术期刊数据库 (万方)、中文期刊数据库 (维普) 和中国生物医学文献数据库 (CBM) 获得 MD 相关文献, 检索时限设定为建库至 2024 年 8 月 25 日。以“梅尼埃”“美尼尔”“眩晕”“耳眩晕”; “中医”“中药”“中医药”; “痰”为检索词进行篇关摘检索, 模糊匹配。将检索结果导入 Note Express 软件进行去重。

1.1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准: (1) 研究类型, 中医药治疗 MD 临床研究、经验总结、病例

报道等文献；(2) 研究对象，西医诊断为 MD 的患者，中医诊断为眩晕；(3) 干预措施，治疗方法明确提出独立使用中药处方治疗，且辨证用药是基于“无痰不作眩”理论。排除标准：(1) 动物实验、系统评价、荟萃分析、综述、指南、会议论文、学位论文等；(2) 无法获取全文和方剂组成等资料无法提取的文献；(3) 无明确诊断（包括无明确中西医诊断、无明确证型诊断等）和用药理论不明确的文献；(4) 疗效不明确的文献。

1.1.3 数据提取与数据规范 全文通读将文献中的处方进行整理录入，建立数据库，并由双人进行筛选校对、第3者进行审核处理。根据《中国药典》《中药学》和《中华本草》对收录的药物进行规范化处理，如“法半夏”“姜半夏”“清半夏”“制半夏”和“京半夏”规范为“半夏”，“川牛膝”“怀牛膝”规范为“牛膝”，“丹皮”规范为“牡丹皮”等。

1.1.4 数据分析 运用 Microsoft Excel 软件进行中药频次、药性、药味和归经分析。运用 SPSS Modeler 18.0 软件进行关联规则分析。使用 SPSS Statistics 25.0 软件进行聚类分析和因子分析。

1.2 网络药理学

1.2.1 核心药物活性成分与作用靶点筛选 使用中药系统药理学数据库 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database, TCMSP) (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 检索数据挖掘中得到的核心组方。将所含组方中药输入，以口服生物利用度 $\geq 30\%$ ，类药性 ≥ 0.18 进行筛选治疗 MD 的核心药物活性成分及其靶点，利用 Uniprot 数据库 (<http://UNIPROT.org/>) 标准化所筛选的作用靶点。

1.2.2 疾病靶点筛选 以“Meniere disease”为关键词通过 CTD 数据库 (<http://CTDBASE.org/>)、OMIM 数据库 (<http://OMIM.org/>) 和 GeneCards 数据库 (<http://GeneCards.org/>) 查询疾病基因。

1.2.3 药物-疾病交集靶点筛选及“药物-活性成分-交集靶点-疾病”网络构建 运用 Veeny 2.1.0 平台 (<https://www.bioinfogp.cnb.csic.es/TOOLS/venny/>) 将有效成分的作用靶标与疾病靶标进行整合，得到交集靶点。进一步使用 Cytoscape 3.7.0 软件可视化处理中药、活性成分、交集靶点、疾病名称等数据，绘制“药物-活性成分-交集靶点-疾病”网络图。

1.2.4 蛋白质相互作用网络 (protein-protein interaction, PPI) 构建及核心靶基因筛选 利用

String 数据库 (<https://www.STRING.org/>)，将交集靶点导入，设置“Multiple proteins”，物种选择“Homo sapiens”，选择相互作用评分 (interaction score) 为 Highest confidence (0.900)，并隐藏孤立蛋白，获取 PPI，根据度 (degree) 值分析核心基因。

1.2.5 富集分析 通过 DAVID 信息网站 (<https://www.DAVID.ncifcrf.gov/>) 开展基因本体 (gene ontology, GO) 分析和基于京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集，从生物学过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cellular components, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 等多个层面对药物靶点进行功能验证，随后通过微生信数据平台 (<https://bioinformatics.com.cn/>) 对所获得的富集分析结果进行可视化，绘制富集气泡图。

1.3 分子对接

使用 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 下载关键靶点蛋白的晶体结构，使用 PubChem 数据库获取活性成分结构文件，使用 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行分子对接分析，使用 PyMol 2.3.0 软件和 DiscoveryStudio 软件进行可视化处理。

1.4 实验验证

1.4.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 25 只 (成都达硕实验动物有限公司，许可证号 SN0174487)，体质量 200~250 g，6~8 月龄，常规饲养 1 周。纳入标准：无用药史、噪声暴露史，外耳道和耳膜均正常，耳廓反射灵敏，前庭功能正常 (即无走步态不稳，头不断晃动，身体蜷曲，强迫环形运动等)。本实验已通过东莞市中医院医学伦理委员会批准 [伦审 (研) [2020]13 号]。

1.4.2 药物及试剂 醋酸去氨加压素 (deammonia vasopressin acetate, DDAVP, 北京 ChemicalBook 公司，批号 1021170303)、黄芩素 (海源叶生物科技有限公司，质量分数 $\geq 98\%$ ，批号 C06M11Y112461)、卡维丁 (上海金穗生物有限公司，质量分数 $\geq 98\%$ ，批号 J12840)、甲磺酸倍他司汀片 (卫材药业有限公司，国药准字 H20040130，产品批号 2306057)。雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 抗体 (批号 ab108398)、细胞肿瘤抗原 p53 (cellular tumor antigen p53, TP53) 抗体 (批号 ab241566)、缺氧诱导因子 1- α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1A) 抗体 (批号 ab228649)、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)

抗体(批号 ab76238)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 抗体(批号 ab75991)、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP-responsive element binding protein, CREB) 抗体(批号 ab32515)、兔源磷酸甘油醛脱氢酶 (reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体(批号 ab313651), 均购自英国 Abcam 公司。

1.4.3 MD 模型大鼠造模 采用 DDAVP 注射法^[11-12]造模, 每天连续 ip DDAVP 6 μg/kg, 连续 10 d。通过大鼠的行为学特征和蜗管横截面积与蜗管横截面积+前庭阶横截面积的比值 (>1/3) 来判断造模是否成功。其中, 行为学特征改变包括: 行走步态不稳、头不断晃动、身体蜷曲、强迫环形运动等。

1.4.4 实验分组及给药 实验分为 5 组, 分别为正常组、模型组、黄芩素组、卡维丁组(根据分子对接结果, 黄芩素和卡维丁对 3 个核心靶点的结合能结果最低, 给药剂量通过文献研究结合前期预试验确定^[13-14])、倍他司汀组(根据成人剂量每人每天 36 mg 计算, 换算成大鼠剂量为 3.78 mg/kg)。具体操作见表 1。取材时, 大鼠注射 4%多聚甲醛固定, 快速断头, 取出听泡, 组织于-80 °C 保存。

表 1 实验分组及给药

Table 1 Experiments in groups of rats

组别	操作
正常	每天 ig 等量生理盐水
模型	造模后, 每天 ig 等量生理盐水, 连续 2 周
黄芩素	造模后, 每天 ig 黄芩素 20 mg·kg ⁻¹ , 连续 2 周
卡维丁	造模后, 每天 ig 卡维丁 5 mg·kg ⁻¹ , 连续 2 周
倍他司汀	造模后, 每天 ig 甲磺酸倍他司汀 3.78 mg·kg ⁻¹ , 连续 2 周

1.4.5 qRT-PCR 检测 *ESR1*、*TP53* 和 *HIF1A* 的 mRNA 表达 以 *GAPDH* 为内参, 在 PubMed 网站设计引物(表 2)。使用 Tizol 法提取大鼠耳蜗组织总 RNA, 离心后取上层清液。沉淀清洗后, 进行质量检测确定浓度。逆转录得到 cDNA 后, 用 2^{-ΔΔCt} 法计算 *ESR1*、*TP53* 和 *HIF1A* 基因的 mRNA 表达。

1.4.6 Western blotting 法检测 *ESR1*、*TP53*、*HIF1A* 蛋白和 cAMP 信号通路相关蛋白表达水平 取适量新鲜耳蜗组织, 加入 RIPA 裂解液, BCA 法检测蛋白浓度。根据各样品蛋白浓度, 以每孔 40 μg 蛋白总量上样。SDS-PAGE 凝胶电泳后转膜、封闭, 滴加一抗(1:1000), 4 °C 孵育过夜, 滴加二抗(1:

表 2 引物序列

Table 2 Primer sequences.

引物	引物序列 (5'→3')
<i>ESR1</i>	正向: AAGACGCTCTTGAACCAGCA
	反向: TCTCCAGGTAGTAGGGCACC
<i>TP53</i>	正向: AGGTTGGCTCTGACTGTACC
	反向: GATTCTCTCTCTGTGCGC
<i>HIF1A</i>	正向: GCGGCGAGAACGAGAAGAAA
	反向: AATATGGCCCGTGCAGTGAA
<i>GAPDH</i>	正向: GCATCTTCTGTGCAGTGCC
	反向: GATGGTGATGGGTTTCCCGT

1000) 室温孵育 2 h。滴加 ECL 显色, 采集图像, 通过 Image J 软件分析灰度值。

1.5 统计分析

使用 SPSS 25.0 软件处理数据, 检验正态分布及方差齐性, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验。当 *P*<0.05, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 用药规律分析

共检索到文献 2 245 篇, 去重后根据纳入、排除标准筛选, 共纳入文献 121 篇, 包含处方 130 个, 中药 123 味, 中药总使用频次 1 452 次。

2.1.1 性味、归经频次分析 将 123 味中药进行频次统计后, 根据频次由高到低排序, 排名前 10 的中药分别是半夏、茯苓、白术、陈皮、泽泻、天麻、甘草、生姜、石菖蒲和钩藤(表 3)。药性以温(24.39%)、平(23.58%)为主。药味以甘(28.86%)、苦(27.36%)、辛(26.37%)为主。主要归入肝经(20.00%)、脾经(15.15%)、肺经(14.85%)。

表 3 中药使用频次情况 (频次>30)

Table 3 Frequency of traditional Chinese medicine use (frequency > 30)

中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%
半夏	116	7.99	天麻	81	5.58
茯苓	112	7.71	甘草	67	4.61
白术	106	7.30	生姜	50	3.44
陈皮	92	6.34	石菖蒲	40	2.75
泽泻	86	5.92	钩藤	35	2.41

2.1.2 药物关联规则分析 使用 Apriori 算法对中药进行关联规则分析, 设置最低支持度 20%, 最小置信度 80%。增益>1 表示二者有很强的关联, 增益为 1 表示二者没有关联, 增益<1 表示二者为无

效的强关联。将 130 个处方进行中药关联规则分析，共得到 132 条关联规则，进行可视化分析（图 1），并分别根据支持度和置信度进行排序（表 4）。结果发现陈皮→半夏、陈皮+茯苓→半夏、陈皮+白术→半夏和泽泻+陈皮→半夏排名靠前，为最重要的药物组合。

2.1.3 中药聚类分析和因子分析 将频次>30 的 11 味中药进行聚类分析，设置距离类型为欧氏距离，聚类方法为最长距离法。得到治疗 MD 的药物主要有 3 类：第 1 类包含半夏、茯苓、白术、陈皮、

泽泻；第 2 类为天麻、甘草、生姜；第 3 类为石菖蒲、竹茹、钩藤。见图 2~4。

2.1.4 核心方筛选 根据数据挖掘结果，选定半夏、茯苓、白术、泽泻、陈皮为核心中药组合。以上 5 味味药物出现频率高，关联性强，且符合从“痰”论治。将以上药物组方，简称核心方。

表 4 中药组合关联规则 (top 10)

Table 4 Association rules for traditional Chinese medicine combination (top 10)

后项	前项	支持度/%	置信度/%	增益
半夏	陈皮	68.46	100	1.120 69
半夏	陈皮、茯苓	60.77	100	1.120 69
半夏	陈皮、白术	57.69	100	1.120 69
半夏	泽泻、陈皮	49.23	100	1.120 69
半夏	天麻、陈皮	43.85	100	1.120 69
半夏	甘草、陈皮	38.46	100	1.120 69
半夏	生姜、茯苓	33.08	100	1.120 69
半夏	生姜、白术	31.54	100	1.120 69
半夏	生姜、陈皮	30.77	100	1.120 69
半夏	生姜、天麻	26.92	100	1.120 69

置信度排序后结合支持度排序。

confidence ranking followed by combined support ranking.

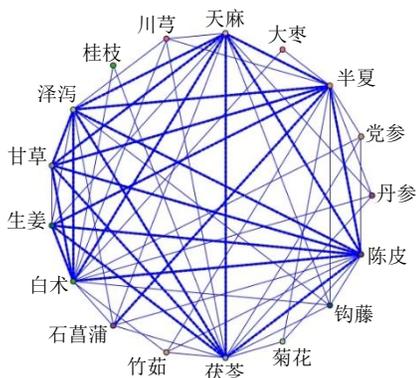


图 1 药物关联规则复杂网络

Fig. 1 Complex network of drug association rules

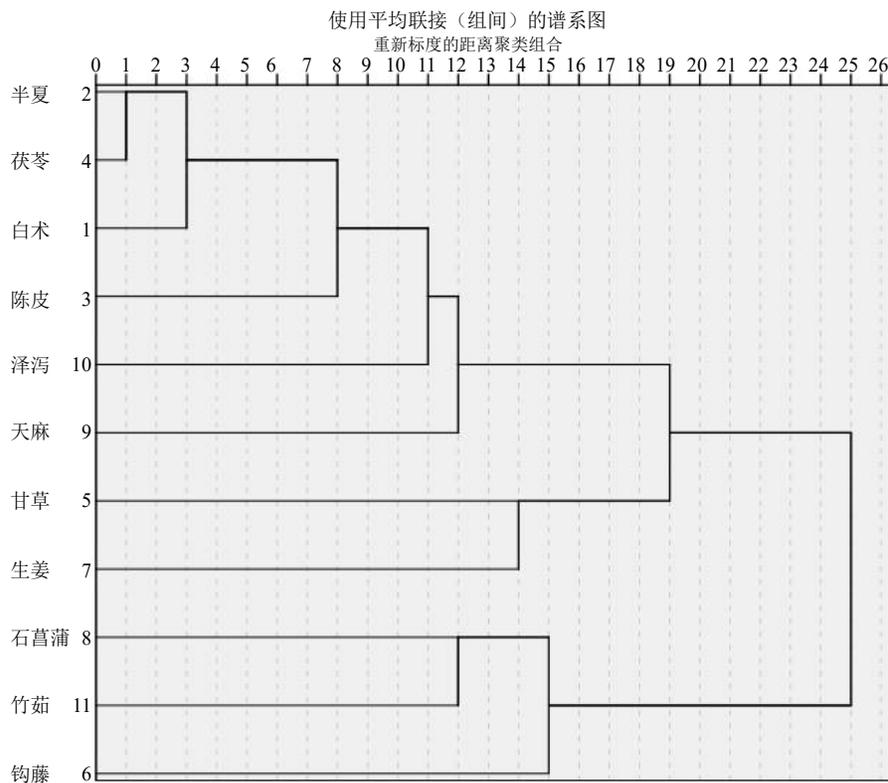


图 2 中药聚类分析结果

Fig. 2 Cluster analysis results of traditional Chinese medicine

2.2 网络药理学结果

2.2.1 中药活性成分及靶点筛选 根据筛选条件，共筛选出活性成分 49 个，其中半夏 13 个、茯苓 15

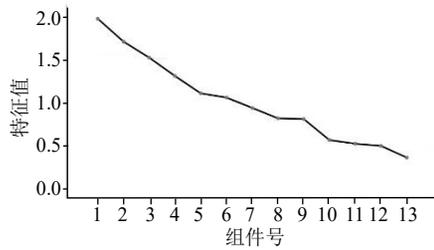


图 3 碎石图
Fig. 3 Gravel diagram

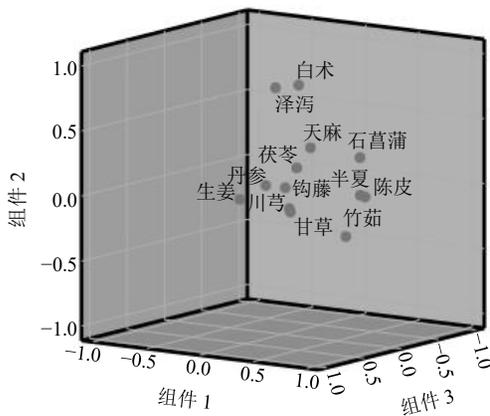


图 4 中药因子分析结果

Fig. 4 Factor analysis results of traditional Chinese medicine

个、白术 7 个、泽泻 10 个和陈皮 5 个，包含 1 个共同的活性成分为谷甾醇（泽泻与陈皮共有）。经过整理，获取活性成分作用靶点 98 个。

2.2.2 疾病靶点筛选 获取疾病靶点 GeneCards 数据库 141 个、OMIM 数据库 545 个、CTD 数据库 7 793 个，整合去重后共 8 342 个。

2.2.3 交集靶点筛选 将活性成分作用靶点和疾病靶点取交集，得到交集靶点 61 个（图 5）。

2.2.4 PPI 网络构建及分析 根据筛选条件，将 61 个交集靶点导入，得到 PPI 网络（图 6），根据 degree 值从大到小排列，发现位于前 5 的靶点是 ESR1、TP53、HIF1A、Fos 原癌基因（Fos proto-oncogene, FOS）和 RELA 原癌基因（RELA proto-oncogene,

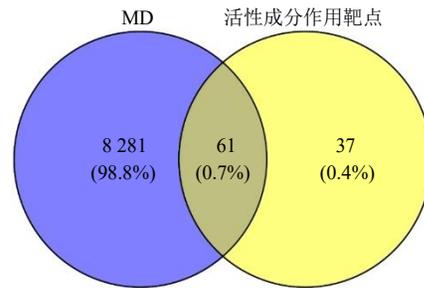


图 5 MD 与核心方活性成分作用靶点交集靶点韦恩图
Fig. 5 Venn diagram of intersection target of MD and active ingredient in core formula

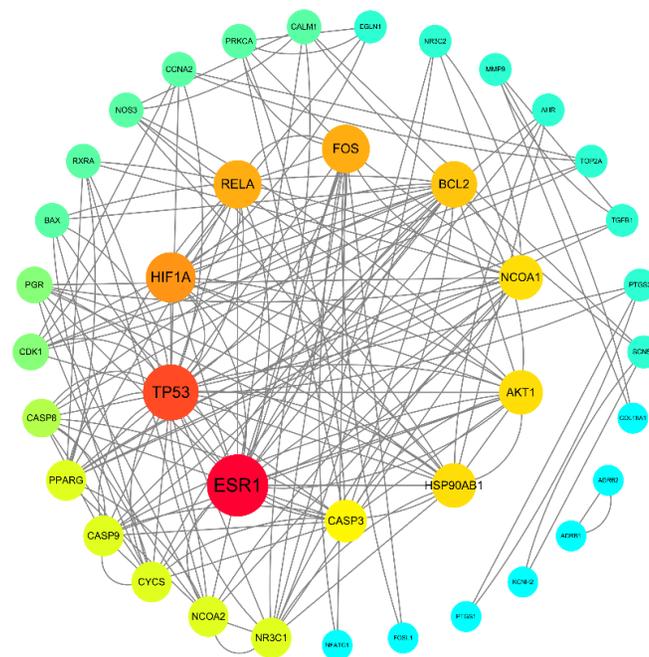


图 6 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 6 PPI network diagram of intersection targets

RELA)。

2.2.5 GO 和 KEGG 富集分析 经过 GO 和 KEGG 分析并根据校正 *P* 值和 count 值进行排序取前 10 绘制气泡图。GO 分析共得到 BP: 303 个, 主要富集在对异种刺激的反应、对信号转导的调控和对细胞转录、增殖和凋亡的调控; CC: 53 个, 主要富集在细胞核的核质、染色质, 细胞质的大分子复合体、线粒体、外泌体等功能位置; MF: 91 个, 主要富集在与蛋白质、酶、锌离子的结合和转录因子、RNA

聚合酶 II 转录因子、RNA 聚合酶 II 核心启动子等与 DNA 的特异性结合 (图 7)。KEGG 通路富集分析得到 129 条通路, 核心方作用于 MD 的通路众多, 包括癌症中通路、脂质与动脉粥样硬化、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、人类免疫缺陷病毒 1 型感染等, 主要富集在 cAMP、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等信号通路 (图 8)。

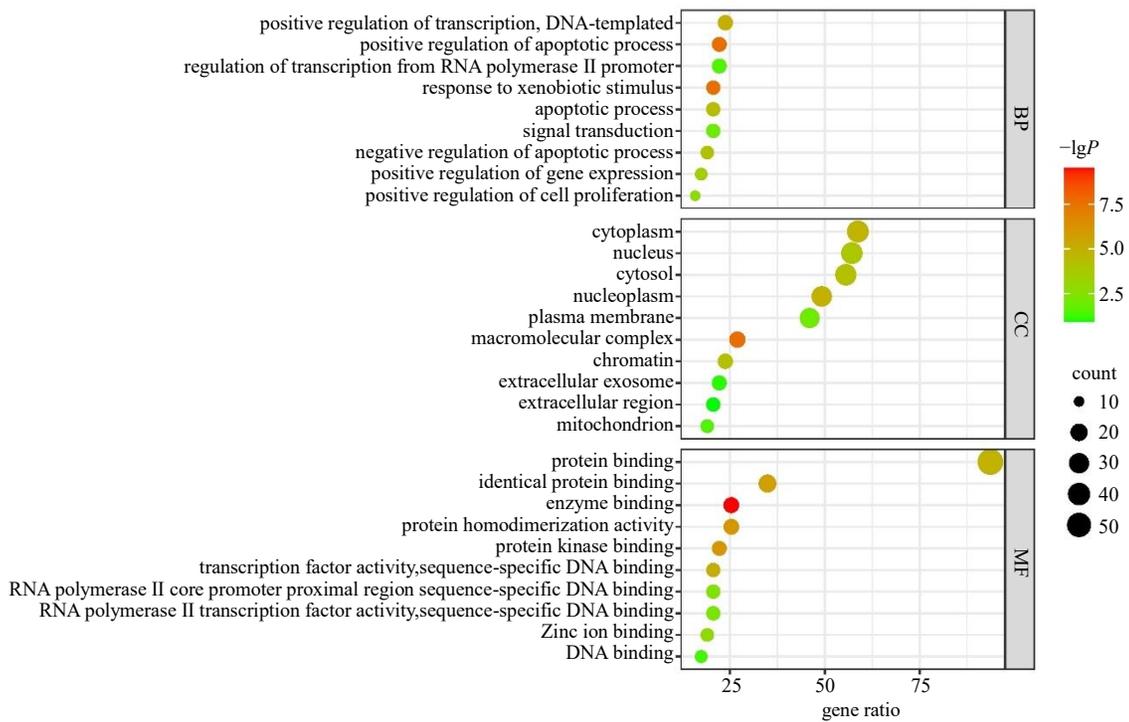


图 7 GO 富集分析

Fig. 7 GO enrichment analysis

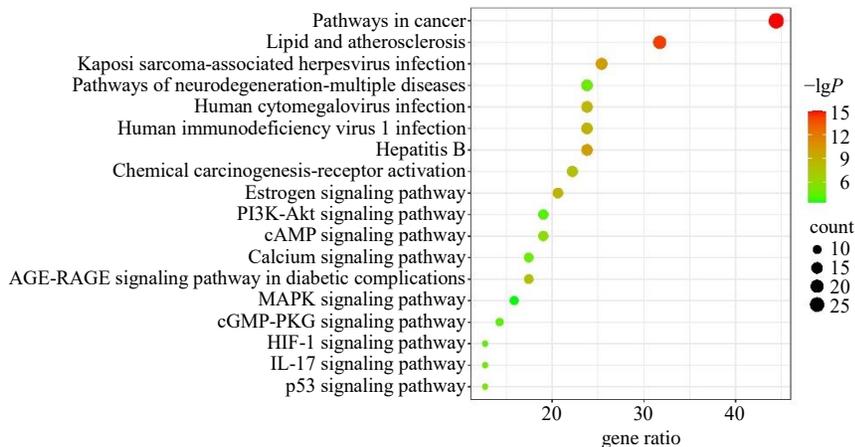


图 8 KEGG 富集分析

Fig. 8 KEGG enrichment analysis

2.2.6 “中药-活性成分-靶点-疾病”网络构建 将5种药物、31种活性成分（已排除无对应作用靶点的活性成分）、61个交集靶点和疾病导入，并进行美化得到“中药-活性成分-靶点-疾病”网络图（图9），该

网络包含121个节点和422条边。将数据导出分析，根据 degree 值进行从大到小排序，发现排名靠前的药物活性成分有黄芩素、β-谷甾醇、卡维丁等（表5），涉及核心方中5种中药，但以半夏最多、最重要。

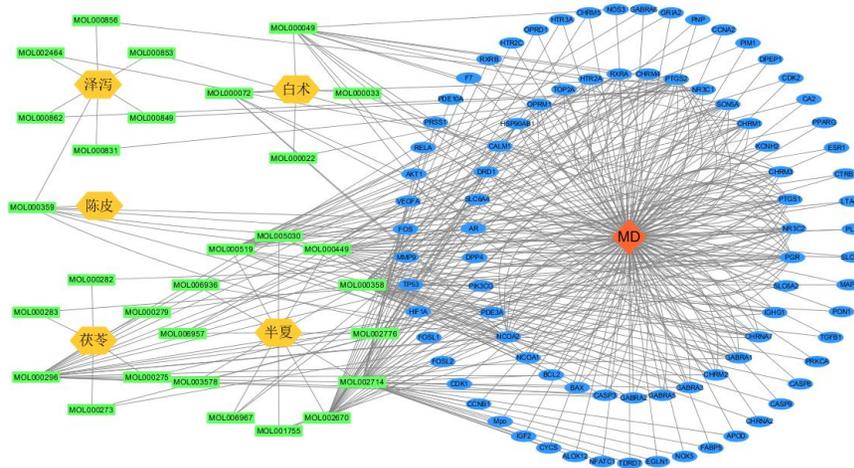


图9 “中药-活性成分-靶点-疾病”网络图

Fig. 9 Network of “traditional Chinese medicine-active ingredient-target-disease”

表5 “中药-活性成分-靶点-疾病”网络中 degree 值排名前10的药物

Table 5 Top 10 drugs in terms of degree in “traditional Chinese medicine-active ingredient-target-disease” network

序号	degree	Mol ID	化合物名称	中药来源
1	36	MOL002714	黄芩素 (baicalein)	半夏
2	33	MOL000358	β-谷甾醇 (β-sitosterol)	半夏
3	23	MOL002670	卡维丁 (cavidine)	半夏
4	22	MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	半夏
5	20	MOL000519	松柏苷 (coniferin)	半夏
6	19	MOL000296	常春藤皂苷元 (hederagenin)	茯苓
7	13	MOL000049	3β-乙酰氧基苍术酮 (3β-acetoxyatractylone)	白术
8	8	MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	泽泻、陈皮
9	6	MOL000072	8β-乙氧基苍术内酯III (8β-ethoxy atractylenolide III)	白术
10	4	MOL006957	抗真菌环二肽[(3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)piperazine-2,5-quinone]	半夏

2.3 分子对接结果

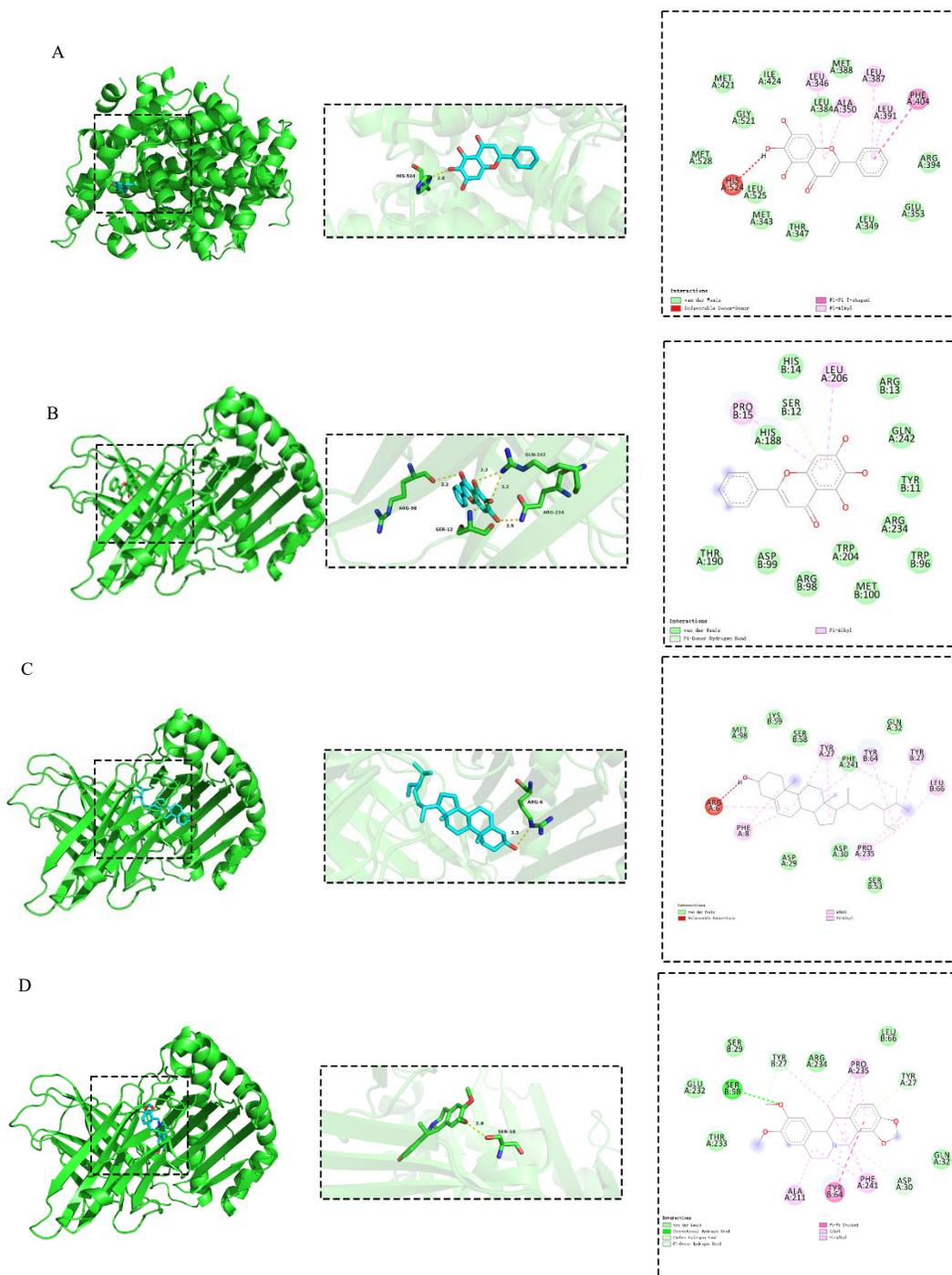
选取 PPI 网络中排名前3的靶点 (ESR1、TP53、HIF1A) 和“中药-活性成分-靶点-疾病”网络中排名前3的活性成分 (黄芩素、β-谷甾醇、卡维丁) 进行分子对接验证。使用 PDB 数据库下载靶点蛋白，编号分别为 6CBZ、6VR1 和 1H2K，使用 PubChem 数据库下载活性成分，PubChem CID 分别为 5281605、222284、193148。各靶点与成分的结合能均小于 -5 kcal/mol (1 kcal=4.3 kJ) 如表6所示。说明各靶点与成分结合良好，其中结合能较低的有 HIF1A 与 β-谷甾醇、HIF1A 与卡

表6 靶点与活性成分分子对接结合能

Table 6 Docking binding energies of target and active ingredient molecules

受体	结合能/(kcal·mol ⁻¹)		
	黄芩素	β-谷甾醇	卡维丁
ESR1	-7.6	-6.7	-7.2
TP53	-8.2	-7.4	-7.5
HIF1A	-8.2	-9.1	-9.2

维丁、HIF1A 与黄芩素、TP53 与黄芩素等。选取结合能最低的4个组合进行可视化处理，得到2D与3D图像（图10）。



A-TP53 与黄芩素； B-HIF1A 与黄芩素； C-HIF1A 与β-谷甾醇； D-HIF1A 与卡维丁。

A-TP53 with baicalein; B-HIF1A with baicalein; C-HIF1A with beta-sitosterol; D-HIF1A with cavidine.

图 10 分子对接可视化结果

Fig. 10 Visualization results of molecular docking

2.4 核心成分对大鼠耳蜗组织 *ESR1*、*TP53* 和 *HIF1A* 的 mRNA 表达的影响

与正常组相比，模型组大鼠耳蜗组织中 *ESR1*、*TP53* 和 *HIF1A* 的 mRNA 表达量明显上调 ($P < 0.01$)。与模型组相比，黄芩素组、卡维丁组和倍他司汀组大鼠组织中 *HIF1A* 的

mRNA 表达量明显下调 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组相比，黄芩素组、卡维丁组和倍他司汀组大鼠组织中 *TP53* 的 mRNA 表达量明显下调 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组相比，黄芩素组、卡维丁组和倍他司汀组大鼠组织中 *ESR1* 的 mRNA 表达量明显下调 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

mRNA 表达量明显下调 ($P < 0.01$ 、 0.05)。见图 11。
2.5 核心成分对大鼠耳蜗组织 ESR1、TP53 和 HIF1A 的蛋白表达的影响

与正常组相比,模型组大鼠耳蜗组织中 ESR1、

TP53 和 HIF1A 蛋白表达明显上调 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组相比,黄芩素组、卡维丁组和倍他司汀组大鼠耳蜗组织中 ESR1、TP53 和 HIF1A 蛋白表达明显下调 ($P < 0.05$),见表 7 和图 12。

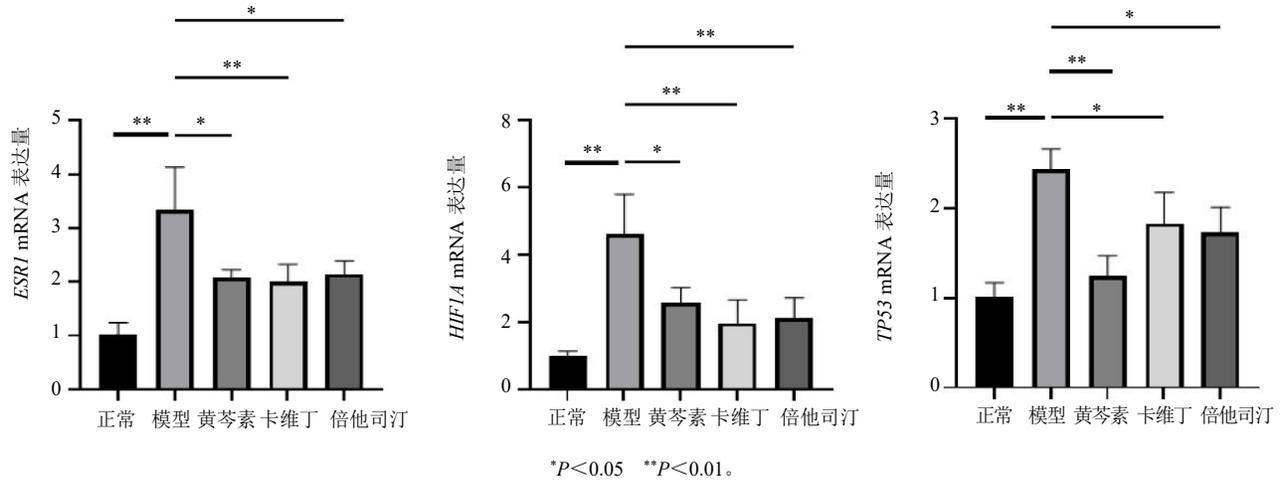


图 11 核心成分对大鼠耳蜗组织 ESR1、TP53、HIF1A 的 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 11 Effect of core components on mRNA expression of ESR1, TP53 and HIF1A ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 7 大鼠耳蜗组织 ESR1、TP53 和 HIF1A 的蛋白表达量 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 7 Protein expression of ESR1, TP53 and HIF1A in rat cochlear tissues ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	蛋白相对表达量		
		ESR1	TP53	HIF1A
正常	—	0.34 ± 0.03	0.32 ± 0.06	0.41 ± 0.05
模型	—	0.73 ± 0.01*	0.88 ± 0.04**	0.76 ± 0.04*
黄芩素	20	0.51 ± 0.04#	0.49 ± 0.03#	0.43 ± 0.01#
卡维丁	5	0.53 ± 0.03#	0.42 ± 0.02#	0.46 ± 0.03#
倍他司汀	3.78	0.48 ± 0.02#	0.41 ± 0.03#	0.58 ± 0.05#

与正常组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。
 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs normal group; # $P < 0.05$ vs model group.

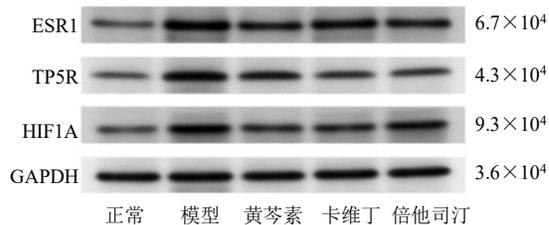


图 12 大鼠耳蜗组织中 ESR1、TP53 和 HIF1A 蛋白表达水平
 Fig. 12 Protein expression of ESR1, TP53 and HIF1A in cochlear tissue of rat

2.6 核心成分对大鼠耳蜗 cAMP 信号通路相关蛋白表达的影响

结果如图 13 和表 8 所示,与对照组比较,模

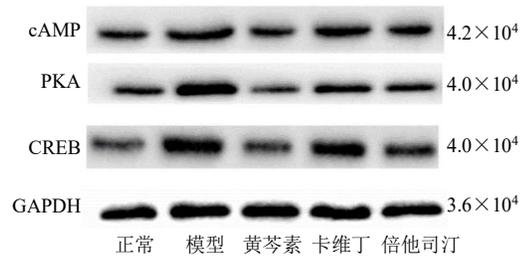


图 13 大鼠耳蜗组织中 cAMP 通路相关蛋白表达水平
 Fig. 13 Related protein expression of cAMP pathway in cochlear tissue of rat

表 8 大鼠耳蜗组织中 cAMP 通路相关蛋白表达量 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 8 Expression levels of cAMP pathway-related proteins in rat cochlear tissues ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	蛋白相对表达量		
		cAMP	PKA	CREB
正常	—	0.38 ± 0.03	0.32 ± 0.04	0.37 ± 0.01
模型	—	0.66 ± 0.03*	0.71 ± 0.05*	0.74 ± 0.06*
黄芩素	20	0.42 ± 0.02#	0.49 ± 0.04#	0.68 ± 0.05
卡维丁	5	0.44 ± 0.03#	0.40 ± 0.03#	0.66 ± 0.02
倍他司汀	3.78	0.41 ± 0.01#	0.33 ± 0.03#	0.58 ± 0.04

与正常组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。
 * $P < 0.05$ vs normal group; # $P < 0.05$ vs model group.

型组大鼠耳蜗组织中 cAMP、PKA 和 CREB 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较,黄

芩素组、卡维丁组和倍他司汀组大鼠耳蜗组织中 cAMP 和 PKA 蛋白表达明显下调 ($P < 0.05$), 而对 CREB 蛋白影响不明显。

3 讨论

MD 属于中医“耳眩晕”病, 是因耳窍病变引起的以头晕目眩、如坐舟车、天旋地转为主要临床特点的耳病, 对应中医古籍中“眩冒”“风眩”“真眩晕”等论述^[15]。根据病因和临床表现不同, 常将其分为风邪外袭、肝风内动、痰浊中阻、阳虚水泛、肾精亏虚、脾气虚弱等证型。从病因上来说, MD 的发病不离“风”“火”“痰”“虚”“瘀”等因素, 常相兼为患。除了免疫反应学说、内耳缺血学说等发病机制, 内淋巴管机械性阻塞与内淋巴吸收障碍导致膜迷路积水, 属于水液代谢障碍范畴, 即产生了痰饮等病理产物, 随着三因变化或与其他邪气相兼, 又可演变出寒痰、痰浊、风痰、痰火、痰瘀等^[16]。研究显示, MD 患者中辨证为痰湿中阻、痰浊中阻、痰湿夹瘀等证型的病例最多^[17]。因此, 从痰治疗 MD 尤为重要, 朱丹溪提出“无痰不作眩”, 刘河间提出从“痰火”治眩, 皆为要法。

基于 MD 的特点, 本研究从痰论治 MD 的用药规律。结果显示, 常用药物包括半夏、茯苓、白术、泽泻、甘草、陈皮、天麻、生姜、石菖蒲、钩藤等, 用药总体以健脾燥湿化痰和息风豁痰开窍为主。从组方分析, 上述药物主要包含小半夏汤、半夏白术天麻汤、泽泻汤、二陈汤等经典方剂, 小半夏汤化饮止呕, 为“治呕祖方”; 半夏白术天麻汤息风化痰、健脾祛湿; 泽泻汤健脾化饮、降逆止眩; 二陈汤燥湿化痰、理气和中, 以上各方涉及祛湿化痰、止呕定眩之功, 符合 MD 的治法。从归经分析, 以肝、脾、肺经为主, “脾为生痰之源, 肺为贮痰之器”, 脾为至阴之脏, 通于长夏之气, 易受长夏湿邪所扰, “诸湿肿满, 皆属于脾”, 而脾的生理功能为运化水液, 肺的生理功能为通调水道, 运化通调失常则会导致水液停聚, 从而变生湿、饮、痰等诸多病理产物。“诸风掉眩, 皆属于肝”, 肝主风, 风火皆可致眩, 而风为百病之长, 易夹其他邪气治病, 如风痰之类, 在临床上也有用“风药”治疗 MD^[18]。从药性分析, 以性平、温为主, 《金匱要略》提出治疗痰饮病当以温药和之, “痰为阴邪, 非温不化”, 温药可以振奋阳气、通调水道, 既可以杜绝生痰之源, 又可以疏通驱邪之道, 而“和之”是指用药不可过于温燥或温补, 因此常用性平之药, 驱邪而不伤正。

从药味分析, 以甘、苦、辛为主, 辛能发散, 苦能燥湿, 二者辛开苦降以治标实。《金匱要略》指出: “肝之病, 补用酸, 助用焦苦, 益用甘味之药调之”, 李杲指出“补脾必用甘味”, 甘能补虚, 而痰饮之生成常因肺脾肾不足, 因此治以甘味能补不足以治本。从关联规则分析来看, 半夏→茯苓、半夏→白术、陈皮→半夏、陈皮+茯苓→半夏排名靠前, 为最重要的药物组合, 而聚类分析得到 2 类重要的药物, 综合来看, 最重要的核心药物组合为半夏、茯苓、白术、泽泻、陈皮。

将核心方进行网络药理学分析, 结果显示, 在“中药-成分-靶点-疾病”网络图中, 重要的活性成分包括黄芩素、 β -谷甾醇、卡维丁等。黄芩素是一种具有多种生物活性功能的黄酮类化合物, 包括抗氧化应激、抗炎反应、神经保护作用等^[19]。 β -谷甾醇是一种植物类固醇, 属于四环三萜类化合物, 具有调节血脂、抗氧化、减少炎症反应、免疫调节和镇痛等多种生物活性^[20-21]。卡维丁是一种异喹啉类生物碱, 属于季铵碱类化合物, 对于炎症反应、氧化应激及病毒感染等具有明显的抑制作用^[22-23]。研究发现, MD 患者中伴有自身免疫性疾病的患者人数更多, 且眩晕的时间和耳鸣症状的出现也与免疫因素相关, 而 MD 患者内耳淋巴液分析也可以发现抗原-抗体复合物和 γ -干扰素等炎症因子^[24]。各种炎症疾病或病毒感染引起的变态反应损伤和炎症损伤是导致 MD 的重要因素^[25]。本研究发现的活性成分多具有免疫调节与抗炎反应的作用, 可以作为潜在治疗药物进一步开发与探索。PPI 网络分析表明, 核心的靶点包括 ESR1、TP53、HIF1A 等, KEGG 富集分析发现, 核心的通路包括 cAMP、雌激素、PI3K-Akt 等信号通路。ESR1 为雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 基因, 是雌激素信号通路中的重要靶点之一。雌激素与核内 ER 结合, 诱导靶基因表达并刺激 ER 信号传导^[26]。当前研究表明, ESR1 与肝细胞癌^[27]、终末期肾病^[28]、乳腺癌等疾病有关, ESR1 突变引起雌激素受体活性的变化, 导致激素治疗耐药性的产生^[29]。目前暂未有 ESR1 与 MD 的相关报道, 其作用机制还有待探索。TP53 是 cAMP 信号通路中的关键基因之一, TP53 是重要的抑癌基因, 对预防肿瘤至关重要, 可以调节与细胞凋亡、代谢、DNA 修复和细胞周期停滞相关基因的表达^[30]。MD 的眩晕症状的分子机制研究表明, cAMP 内耳液稳态中充当着重要信使^[31-32]。多项动

物实验发现,电针和泽泻汤均可以改善膜迷路积水来治疗 MD,且使血浆中 cAMP 含量降低^[33-35]。因此,中医药介导 cAMP 信号通路在 MD 的治疗中有着广阔的发展前景。是引起缺氧激活反应的重要因子,可以在不同缺氧条件下激活 TP53 的作用^[36]。PI3K/Akt 信号通路作为一种经典信号传导途径,与氧化应激、免疫反应、炎症反应及细胞增殖凋亡等因素有关^[37]。研究表明,核转录因子- κ B 是 PI3K/Akt 信号通路下游重要的靶点,被激活后可以诱导其他基因表达而产生大量的炎症因子,诱导炎症反应加重^[38]。而炎症反应也参与 MD 的发病,因此通过 PI3K/Akt 信号通路抑制炎症反应而缓解 MD 的症状也是治疗的潜在靶点。

本研究进行了大鼠实验验证,结果表明黄芩素、卡维丁可以明显降低 MD 大鼠耳蜗组织中 ESR1、TP53、HIF1A 基因的 mRNA 和蛋白的表达,以及明显下调关键通路中 cAMP 和 PKA 蛋白表达。

综上,本研究通过检索基于“无痰不作眩”理论治疗 MD 的相关文献,发现现代医家多从痰饮、痰湿、痰浊、风痰、痰火、痰瘀等角度进行辨证施治,常用半夏、茯苓、白术、泽泻、陈皮等药物,进一步使用网络药理学方法,发现以上药物主要通过黄芩素、 β -谷甾醇、卡维丁等活性成分作用于 ESR1、TP53、HIF1A 等靶点和 cAMP、雌激素、PI3K-Akt 等信号通路,可能发挥其抗炎、抑制免疫反应和调节内耳水液循环作用来防治 MD。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 梅尼埃病诊断和治疗指南(2017) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(3): 167-172.

[2] Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, et al. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018, 135(1S): S29-S32.

[3] 李姝娜, Pyykk I, 张青, 等. 鼓室内注射药物治疗梅尼埃病国际专家共识(全译文) [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(7): 487-491.

[4] Scarpa A, Cassandro C, De Luca P, et al. Therapeutic role of intravenous glycerol for Meniere's disease. Preliminary results [J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(4): 102498.

[5] 王晶晶, 吴子明, 张迪, 等. 药物治疗梅尼埃病有效性及安全性的系统评价/Meta 分析再评价 [J]. 中华耳科

学杂志, 2022, 20(1): 46-54.

[6] 吴子戩, 王鑫, 张莹, 等. 中医药治疗耳眩晕梅尼埃病优势探讨及研究评述 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21): 196-203.

[7] 杨小龙, 司国民. 基于“四位一体”经方理论探讨真武汤治疗梅尼埃病 [J]. 环球中医药, 2022, 15(12): 2436-2439.

[8] 李天聪, 冷辉. 基于“痰饮致眩”理论探析梅尼埃病的因机证治 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(12): 88-91.

[9] 吴洁, 邓华亮, 谭智敏. 从风火寒湿燥五气辨治梅尼埃病 [J]. 环球中医药, 2020, 13(4): 675-677.

[10] 梁春艳, 李为民. 李鲤治疗梅尼埃病的经验 [J]. 光明中医, 2000, 15(4): 25-27.

[11] 王娜, 李旻, 王静, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 及脂蛋白(a)与梅尼埃病关系的研究 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2021, 29(1): 54-58.

[12] 苑述刚, 樊巧玲, 阮时宝, 等. 建立标准梅尼埃病膜迷路积水豚鼠模型方法实验研究 [J]. 中医学报, 2010, 25(6): 1124-1126.

[13] Lee B, Sur B, Park J, et al. Chronic administration of baicalein decreases depression-like behavior induced by repeated restraint stress in rats [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013, 17(5): 393-403.

[14] Wang T, Zhao L J, Li P, et al. Hepatoprotective effects and mechanisms of dehydrocavidine in rats with carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(1): 76-84.

[15] 高新颜. 中西医结合新病名“耳眩晕”的衍生与确立 [J]. 中华医史杂志, 2020, 50(5): 286-289.

[16] 何玉瑶, 钟利群. 从一气周流理论浅析梅尼埃病证治 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(36): 4044-4048.

[17] 刘福贵, 刘玲, 方洁. 梅尼埃病中医证型及证素分布规律文献研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(4): 475-480.

[18] 邱凯玲, 石磊, 马飞, 等. 孙海波风药治疗梅尼埃病 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(1): 105-107.

[19] Jadhav R, Kulkarni Y A. Effects of baicalein with memantine on aluminium chloride-induced neurotoxicity in Wistar rats [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1034620.

[20] 陈跃平, 谢婷, 张昊, 等. β -谷甾醇的生理功能及其在动物生产中的应用研究进展 [J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 2721-2731.

[21] 肖志彬, 贾韩学, 刘小雷. β -谷甾醇药理活性的研究现状 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(8): 66-68.

[22] 常生, 刘志惠, 韩娜, 等. 东北延胡索块茎中的生物碱及其抗肿瘤活性研究 [J]. 中成药, 2022, 44(11): 3507-3513.

[23] 赵赫, 董云芳, 何玉瑶, 等. 基于网络药理学与分子对

- 接技术探究加味泽泻汤治疗梅尼埃病的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(6): 1019-1029.
- [24] 陈与丰, 陈建新, 王雅蕾, 等. 泽泻汤治疗梅尼埃病作用机制的网络药理学探讨 [J]. 世界中医药, 2021, 16(7): 1060-1066.
- [25] 戴硕, 何晓, 唐旭霞. 梅尼埃病发病机制及中西医诊治研究进展 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2023, 31(1): 75-80.
- [26] Marla S, Mortlock S, Houshdaran S, *et al.* Genetic risk factors for endometriosis near estrogen receptor 1 and coexpression of genes in this region in endometrium [J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(1): gaaa082.
- [27] 陆进, 安韶光, 马俊杰, 等. hsa-miR-106b-5p 调控 ESR1 表达对肝细胞癌患者生存预后的意义 [J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(5): 27-34.
- [28] 马思佳, 范娇, 潘知玉, 等. 加味苏连温胆汤治疗终末期肾病作用机制的生物信息学研究 [J]. 广西医学, 2022, 44(17): 2010-2016.
- [29] Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, *et al.* A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6834.
- [30] El-Arabey A A, Alkhalil S S, Al-Shouli S T, *et al.* Revisiting macrophages in ovarian cancer microenvironment: Development, function and interaction [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(5): 142.
- [31] Drescher M J, Khan K M, Hatfield J S, *et al.* Immunohistochemical localization of adenylyl cyclase isoforms in the lateral wall of the rat cochlea [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000, 76(2): 289-298.
- [32] Maekawa C, Kitahara T, Kizawa K, *et al.* Expression and translocation of aquaporin-2 in the endolymphatic sac in patients with Meniere's disease [J]. *J Neuroendocrinol*, 2010, 22(11): 1157-1164.
- [33] 蒋丽元, 史莹莹, 叶恬恬. 不同频率电针对内淋巴积水豚鼠耳蜗形态及血浆 cAMP、AQP2 的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(2): 191-197.
- [34] 史莹莹, 蒋丽元, 叶恬恬, 等. 电针对膜迷路积水豚鼠耳蜗形态及血浆 cAMP、AQP2 的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 175-178.
- [35] 边秀娟, 苑述刚, 阮时宝, 等. 泽泻汤对梅尼埃病豚鼠模型膜迷路积水的治疗作用及其机制研究 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(22): 1-4.
- [36] 薛婷婷, 陶雨晨, 徐皓, 等. miR-155/HIF-1 α /p53 对骨髓增生异常综合征调控机制的研究 [J]. 医学研究杂志, 2023, 52(4): 171-174.
- [37] Yao D B, Dong M, Dai C L, *et al.* Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(10): 1595-1602.
- [38] 李多, 彭昭, 张泽天, 等. 复方黄柏液通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路逆转大鼠溃疡性结肠炎 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2241-2244.

[责任编辑 潘明佳]