

桑白皮-地骨皮药对治疗便秘的数据挖掘及作用机制研究

张庆玲¹, 刘仕琦², 付 殷², 张亚江³, 李 冀^{2*}

1. 黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619

摘要: **目的** 阐明桑白皮-地骨皮治疗便秘的配伍特点、应用规律并进行药效研究。**方法** 检索含桑白皮-地骨皮治疗便秘的方剂信息, 运用 Excel、SPSS Modeler 等工具对该药对的剂量、功效、配比进行关联规则与可视化分析。采用网络药理学探讨该药对治疗便秘的潜在作用靶点及机制, 并进行药效实验验证。**结果** 最终筛选得含桑白皮-地骨皮药对 106 首方剂, 剂量桑白皮以 9 g 最多, 地骨皮以 15 g 最多; 涉及泻肺平喘、泻热导滞、润肠通便等 14 种功效。配比以 1:1、0.6:1 为主。网络药理学分析得到桑白皮-地骨皮有效成分 17 个, 成分和疾病交集靶点 61 个, 主要核心靶点为白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、蛋白激酶 B1 (protein kinase B, AKT1) 等。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集表明该药对治疗便秘的相关通路为磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 (protein kinase B, AKT) 信号通路等。分子对接结果提示, 活性成分槲皮素、山柰酚等与靶点蛋白结合活性较强。动物实验表明, 桑白皮-地骨皮各剂量组的大鼠粪便含水量均升高, 首粒黑便排出时间均缩短, 肠道推进率均加快, 差异具统计学意义。桑白皮-地骨皮药对可减少大鼠结肠组织炎症细胞浸润, 增多杯状细胞; 血清中 P 物质 (substance P, SP)、胃动素 (motilin, MTL)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、AKT1、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS2) 含量增加, 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)、IL-6 含量减少, 差异具统计学意义。**结论** 桑白皮-地骨皮功效以泻肺平喘、泻热导滞、润肠通便为主, 不同配伍比例可增强或减弱其功效, 桑白皮-地骨皮具有治疗便秘的作用。

关键词: 桑白皮-地骨皮; 药对; 便秘; 网络药理学; 槲皮素; 山柰酚; 剂量

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)10-3614-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.019

Data mining and mechanisms of *Mori Cortex-Lycii Cortex* herb pair in treatment of constipation

ZHANG Qingling¹, LIU Shiqi², FU Yin², ZHANG Yajiang³, LI Ji²

1. The First Clinical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. College of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

3. College of Chinese Medicine and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

Abstract: Objective To elucidate the compatibility characteristics, application patterns, and pharmacological efficacy of the Sangbaipi (*Mori Cortex*)-Digupi (*Lycii Cortex*) medicinal pair in the treating of constipation. **Methods** Formulas containing *Mori Cortex-Lycii Cortex* for constipation treatment were systematically retrieved. Tools such as Excel and SPSS Modeler were utilized to perform association rule mining and visualization analyses on the dosage, efficacy, and ratio of the medicinal pair. Network pharmacology approaches were employed to investigate potential therapeutic targets and mechanisms of the medicinal pair in constipation treatment, followed by experimental verification for drug efficacy. **Results** A total of 106 formulas were screened, with the most frequent dosages being 9 g for *Mori Cortex* and 15 g for *Lycii Cortex*. The formulas demonstrated 14 types of efficacy,

收稿日期: 2025-01-23

基金项目: 国家中医药管理局李冀名老中医专家传承工作室项目 (2014); 国家中医药管理局李冀全国名中医传承工作室项目 (2022); 2023 年黑龙江省中医药科研项目: 基于“肺肠同治”的泻白散对肺炎模型大鼠肠道菌群的调控机制 (20230830225018); 2022 年度黑龙江省卫生健康委科技计划: 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨泻白散治疗幼龄大鼠肺炎模型的作用机制 (20221313050712)

作者简介: 张庆玲 (1993—), 女, 博士研究生, 研究方向为方剂学理论及配伍规律研究。E-mail: zhangqinglingtcm@163.com

***通信作者:** 李 冀 (1960—), 男, 博士, 博士生导师, 教授, 研究方向为方剂学理论及配伍规律研究。

including clearing lung heat, relieving cough and asthma, and promoting bowel movements. The primary compatibility ratios of the medicinal pair were 1 : 1 and 0.6 : 1. Network pharmacology analysis identified 17 active components and 61 overlapping targets between the components and diseases, with core targets including interleukin-6 (IL-6) and protein kinase B1 (AKT1). Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis revealed that the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT signaling pathway was significantly associated with the therapeutic effects of the medicinal pair. Molecular docking results indicated strong binding affinities between active components (e.g., quercetin and kaempferol) and target proteins. Animal experiments demonstrated that all dosage groups of the *Mori Cortex-Lycii Cortex* pair significantly increased fecal water content, reduced the time to expel the first black stool, and accelerated intestinal propulsion rates. The differences are statistically significant. Additionally, the medicinal pair reduced inflammatory cell infiltration in colon tissue and increased goblet cell counts. Post-treatment serum levels of substance P (SP), motilin (MTL), 5-hydroxytryptamine (5-HT), AKT1, and prostaglandin-endoperoxide synthase (PTGS2) were significantly elevated, while levels of vasoactive intestinal peptide (VIP) and IL-6 were reduced, and the difference was statistically significant. **Conclusion** The *Mori Cortex-Lycii Cortex* medicinal pair primarily exerts therapeutic effects by clearing lung heat, relieving cough and asthma, purging heat and removing stagnation and promoting bowel movements. Different compatibility ratios can modulate its efficacy, demonstrating its potential as an effective treatment for constipation.

Key words: *Mori Cortex-Lycii Cortex*; herb pair; constipation; network pharmacology; quercetin; kaempferol; dose

便秘是以排大便周期延长,或周期不长但粪质干结、排便艰难,或粪质不硬,虽有便意,但便出不畅为主要临床表现的一种病证^[1]。长期的便秘不仅会导致患者生活质量下降,同时容易诱发心脑血管疾病、反复胃肠道疾病等^[2]。中医药治疗本病经验丰富且疗效良好。中医临床认为该病多因饮食、情志、体虚及外邪等致大肠传导失常而成。便秘可分为实秘、虚秘 2 类。实秘多因肠腑燥热、肝脾气滞、阴寒内盛。虚秘多因肺脾气虚、血液亏虚、阴津不足、阳气虚衰^[1]。中医药能明显改善便秘患者的临床症状,且安全、有效,具有明显优势^[3]。

桑白皮-地骨皮作为药对使用广泛,其代表性方剂首推北宋钱乙《小儿药证直诀》中的泻白散。书中记载其方药组成为“地骨皮、桑白皮炒,各一两;甘草炙,一钱。”泻白散常用于治疗肺热咳喘证,尤擅治正气未伤,伏火不甚者。桑白皮入肺经,清肺中实火,兼泻肺中水汽,其性甘寒,用于治疗肺热喘咳、痰多而黄者;又能下气行水、通调水道,用于治疗水肿属于皮水者。地骨皮入肺、肾、肝经,入肺以清肺降火,达肾而凉血清骨除蒸,用于治疗阴虚发热、骨蒸潮热、盗汗等症;又治肺热咳喘,兼有午后发热、舌红苔黄、脉细数者;还可治血热妄行及内热消渴之证。利用桑白皮甘寒性降的特点,与地骨皮合用在临床上可用于治疗久咳、便秘等疾病。根据传统中医归经理论,肺与大肠相表里,而便秘通常是由于肺热移肠导致的。桑白皮-地骨皮药对既可以泻肺热,又可以去大肠火。临床上常以桑白皮-地骨皮药对或泻白散方剂加用青蒿、桑叶、杏仁、黄芩等用于便秘的治疗,疗效确切^[4-6]。

本研究旨在对方剂数据库中含桑白皮-地骨皮治疗便秘的方剂数据进行挖掘,对桑白皮-地骨皮剂量范围、配比、功效等相关性进行分析,探讨桑白皮-地骨皮治疗便秘的配伍规律,并通过网络药理学及动物实验对该药对治疗便秘的作用机制进行外延分析,为其临床使用提供更多参考。

1 数据挖掘分析

1.1 数据来源及筛选

以“桑白皮”(或桑皮、白桑皮、桑根皮、桑根白皮、蜜桑皮、双皮、双白皮、炙桑皮、根皮、桑桑皮)、“地骨皮”(或地骨、枸杞根皮、红榴根皮、枸杞皮、杞根、枸杞根、山杞子根)、“便秘”(或口燥不大便、大便干燥、大便秘结、便闭、便干)为检索词在华柄方剂大数据 2.0(数据挖掘版)(<http://www.huabeing.com/>)、药智数据库(<https://www.yaozh.com/>)、中国知网、维普、万方数据库进行检索,收集含桑白皮-地骨皮治疗便秘的方剂。在此基础上,剔除异名同药方剂及桑白皮、地骨皮剂量与配比未知的药方,纳入剂型为汤剂,给药途径为口服的方剂。

1.2 中药名称规范

参照《中国药典》2020 年版一部、“十四五”《中药学》教材,对上述收集到的古今方剂的中药药名进行统一和“漂洗”,如针对一药多名,将“黄耆、生黄芪、黄芪”统一为“黄芪”,“生草节、甘草节、甘草”统一为“甘草”等。

1.3 方剂功效归纳

参考“十四五”《中药学》《方剂学》和《中医内科学》教材中的功效分类标准,运用关键词映射

法对收集到的方剂功效进行归纳,如功效主治中含有“咳嗽气喘、喘息、哮喘”等词语时,归纳为“泻肺平喘”。功效主治中含有“口燥不大便、大便干燥、大便秘结、便秘、便干”等词语,兼“面红身热、舌红苔黄、脉滑数”等一派热象时归纳为“泻热导滞,润肠通便”;兼“便而不爽、胸胁苦满、脉弦”等气滞之象时归纳为“顺气导滞,降逆通便”;兼“潮热盗汗、舌红少苔、脉细数”等阴虚之象时归纳为“滋阴通便”。功效主治中含有“虚劳客热、骨蒸、五心烦热”等词语时,归纳为“清虚热”。

1.4 剂量与配比

按照中医处方用药计量单位改革后,1 斤=16 两=500 g,进行剂量换算^[7],小数部分不计。

1.5 数据录入与统计分析

参照《中医方剂大辞典》,按照方剂序号、方名、朝代、出处、组成、剂量、配比及功效主治等项,建立标准化数据库。运用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件对桑白皮、地骨皮剂量范围、配比与方剂功效进行关联规则可视化分析。

2 网络药理学分析

2.1 活性成分作用靶点与疾病靶点的获取

基于 TCMSP 数据库(<https://tcmsp.com/tcmsp.php>)筛选出桑白皮-地骨皮的活性成分及作用靶点,以 PubChem ID 查找活性成分的 Canonical SMILES 结构,导入 Swiss Target Prediction 数据库。利用 Gene Card (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 数据库,以“constipation”为关键词进行检索,获取疾病相关靶点。

2.2 核心靶点筛选及药物-成分-疾病-靶点网络构建

采用 Venny 2.1 将桑白皮-地骨皮药对成分靶点与疾病靶点取交集。将交集靶点上传至 String 数据库,所得信息导入 Cytoscape 3.9.1 软件,绘制蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络及药物-成分-疾病-靶点网络。

2.3 通路富集分析

基于 DAVID 数据库进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,并利用微生信在线数据分析平台对结果进行可视化处理。

2.4 分子对接

通过 TCMSP 数据库、PDB 数据库下载核心活性成分、关键靶点的结构,结合 PyMol 软件、Auto

Dock Tools 1.5.7 软件进行预处理,运用 Auto Dock Vina 1.1.2 软件进行分子对接。选择结合能小于-8 kcal/mol (1 kcal=4.2 kJ)的结果用 PyMOL 软件进行可视化处理。

3 药效实验验证

3.1 药品与仪器

桑白皮(批号 221101,山西新晋元中药科技有限公司)、地骨皮(批号 24030301,河北名珠药业有限公司),以上药材经山西中医药大学谭金燕博士鉴定为正品,符合《中国药典》2020 年版标准。盐酸洛哌丁胺(批号 C16520492,上海麦克林生化科技股份有限公司);枸橼酸莫沙必利片(批号 210720,亚宝药业集团股份有限公司);活性炭粉(批号 C14663688,上海麦克林生化科技股份有限公司);阿拉伯胶水溶液(10%,批号 021114400,北京迈瑞达科技有限公司);苏木素-伊红(HE)染液(批号 BP0211,湖北百奥斯生物科技有限公司);阿利新蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染色试剂盒(湖北百奥斯生物科技有限公司);血清 P 物质(substance P, SP)、胃动素(motilin, MTL)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(批号分别为 202407、202408、202409、202410,上海科兴商贸有限公司);白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS2)、蛋白激酶 B1(protein kinase B, AKT1) ELISA 试剂盒[批号分别为 F3066-A、F0016-RB、F21445-B,凡科维(上海)科技有限公司]。

PH-070A 型干燥箱(上海-恒科学仪器有限公司),TAJJI-IE 型小动物麻醉机(深圳市瑞沃德生命科技有限公司),TSJ-SD 型脱水机(常州市中威电子仪器有限公司),BMJ-A 型包埋机(常州市中威电子仪器有限公司),58444 型组织包埋框(福建启盛实验设备科技有限公司),Shandon Finesse 325 病理切片机(赛默飞世尔科技有限公司),JB-L5 型冻台(武汉俊杰电子有限公司),PHY-III 型组织摊片机(常州市中威电子仪器有限公司),BP0510 型防脱载玻片(湖北百奥斯生物科技有限公司),CX-31 型正置显微镜(奥林巴斯有限公司),NanoZoomer®S360 成像系统(日本滨松光子学株式会社),Multiskan FC 酶标仪(赛默飞世尔上海仪器有限公司),HC-2518 型中科中佳高速离心机(广东

佛衡仪器有限公司), Kylin-bell 其林贝尔旋涡混合器(上海金畔生物科技有限公司)。

3.2 动物分组与给药

SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 180~220 g, 购自斯贝福(北京)生物技术有限公司, 许可证号 SCXF(京)2024-0001。动物实验获得山西中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号 AWE202204294)。随机分为空白组、模型组、阳性药组(枸橼酸莫沙必利片)、桑白皮-地骨皮高剂量组(MCLC-H)、中剂量组(MCLC-M)、低剂量组(MCLC-L), 每组 6 只。

适应性喂养 1 周后, 除空白组外(注射等体积生理盐水), 其余各组大鼠均于背部 sc 盐酸洛哌丁胺溶液(3 mL/kg, 连续 1 周)诱导便秘模型。造模的同时, 各组每天 ig 给予相应药物(中剂量按人的临床剂量, 根据体表面积进行换算为 6 g/kg, 以中剂量为基线, 高剂量 12 g/kg, 低剂量 3 g/kg), 阳性药根据说明书参考成人用量, 换算成大鼠给药剂量为 1.5 mg/kg。1 次/d, 连续 14 d。

3.3 指标检测

3.3.1 粪便含水量 将第 0、7、14、21 天收集到的大鼠 24 h 新鲜粪便, 于 75 °C 烘箱中干燥 24 h。计算粪便含水量。

粪便含水量 = 湿质量与干质量之差/湿质量

3.3.2 首粒黑便时间 每组随机选取 3 只大鼠, 单独放入代谢笼中, ig 2 mL 10%活性炭, 记录每只大鼠 ig 时间, 观察并记录每只大鼠第 1 粒黑便排出时间。

3.3.3 肠道推进率 每组随机选取 3 只大鼠, 末次给药后各组大鼠禁食不禁水 12 h, ig 2 mL 10%活性炭溶液, 20 min 后麻醉, 取幽门到盲肠段小肠, 测定肠道推进率。

肠道推进率 = 活性炭推进距离/小肠总长度

3.3.4 病理学观察 每组随机选取 3 只大鼠, 麻醉后取回盲瓣后的结肠组织, 石蜡包埋切片后进行 HE 染色评估病理学变化, AB-PAS 染色评估杯状细胞黏液分泌情况。

3.3.5 血清便秘相关因子含量 末次给药后各组大鼠禁食不禁水 12 h, 腹主动脉取血, 离心机(33000×g) 4 °C、3000 r/min 离心 20 min, 取上清分装, 于-80 °C 低温保存。采用 ELISA 试剂盒测定大鼠血清中 VIP、SP、MTL、5-HT、IL-6、AKT1、PTGS2 水平。

3.3.6 统计分析 采用 SPSS 27.0 软件进行数据分

析, GraphPad10.1.2 软件进行绘图。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 以 $P < 0.05$ 作为差异具有统计学意义的判定标准。

4 结果

4.1 数据挖掘分析结果

4.1.1 方剂信息数据统计结果 收集筛选得到 106 首方剂, 对其朝代、出处、功效等信息进行梳理, 代表性方剂信息见表 1。

4.1.2 方剂功效统计 对 106 首方剂涉及到的功效进行频数统计, 见表 2, 包含 14 种功效。此类方剂功效主要集中于泻肺平喘、泻热导滞、润肠通便、滋阴通便, 占比 65.8%。

4.1.3 剂量分布及与功效关系 筛选出的 106 首方剂中有明确剂量的有 80 首, 统计发现, 桑白皮 9 g 剂量范围频数最高, 占比 36.25%, 其次是 15 g 占比 20.00%。地骨皮 15 g 剂量范围频数最高, 占比 38.75%, 其次是 10~12 g 占比 26.25%。结果见表 3。

运用 SPSS Modeler 软件分别建立桑白皮、地骨皮剂量范围与功效网络图, 结果见图 1、2。如图 1 所示, 桑白皮 9 g 剂量范围与泻肺平喘、泻热导滞、润肠通便功效呈现强关联; 3 g 剂量范围与顺气导滞、降逆通便功效呈现中等程度关联; 桑白皮 ≥ 30 g 剂量范围与滋阴通便、清虚热功效呈现中等程度关联。如图 2 所示, 地骨皮 15 g 剂量范围与泻肺平喘、泻热导滞、润肠通便功效均呈现强关联, 与滋阴通便、清虚热呈现中等强度关联; 10~12 g 剂量范围与泻肺平喘、泻热导滞、润肠通便功效均呈现强关联。桑白皮、地骨皮均显示泻肺平喘与泻热导滞、滋阴通便功效间呈现强关联, 泻肺平喘与滋阴通便、清虚热功效间呈现中等程度关联。

4.1.4 配比分布及与功效关系 对筛选所得方剂中桑白皮、地骨皮用量配比进行统计, 见表 4。结果显示, 桑白皮-地骨皮药对共包含 12 种配比, 对其进行频数统计, 发现频数最高的配比为 1:1, 占比 46.25%; 其次是 0.6:1, 占比 17.5%。

运用 SPSS Modeler 软件建立桑白皮-地骨皮药对配比与功效网络图, 结果见图 3。桑白皮-地骨皮药对配比 1:1 与泻肺平喘、润肠通便、泻热导滞、清虚热、滋阴通便功效呈现强关联, 与清肺降火、益气润肠功效呈现中等强度关联。配比 0.6:1 与泻肺平喘、润肠通便、泻热导滞功效呈现强关联。

表 1 桑白皮-地骨皮治疗便秘的代表方剂

Table 1 Representative prescriptions of <i>Mori Cortex-Lycii Cortex</i> (MCLC) in treatment of constipation		
方剂	出处	功能主治
紫菀汤	宋《三因极一病证方论》	肺虚感热，咳嗽喘满，自汗衄血，肩背脊重，血便注下
泻白散	宋《济生方》	肺脏实热，心胸壅闷，咳嗽烦喘，大便不利
秘传降气汤	宋《太平惠民和济局方》	男子妇人上热下虚之疾，腰脚无力，大便秘涩，里急后重，脐腹冷痛
当归地黄汤加减	金《宣明论》	月经先期属血热者，症见血量多色紫、便秘
人参保肺汤	金《宣明论方》	咳喘日久，复感风热，气喘痰黏，骨蒸潮热，大便秘结，舌红赤，脉滑数
阳病开关散	元 永类铃方》	骨蒸劳瘵阳病，手足烦疼，口干舌疮，小便黄赤，大便难，或兼一二虚证
枳桔泻白散	明《症因脉治》	肝气壅盛，心腹胀满，胁肋刺痛，气秘便结，脉左关沉实
家秘泻白散	明《症因脉治》	实火刑金，肺热喘咳，唇焦便赤
荆芥柴胡散	明《鸡峰普济方》	时发寒热，体倦气短，不思饮食，小便赤涩，大便或秘，面色萎黄
半夏厚朴汤加减	明《直指附遗》	大便黏滞不爽，脘腹胀满，口干黏，乏力，舌暗红，苔薄黄腻，脉弦细滑
清胃膏	清《理瀹骈文》	胃中血不足，燥火用事，或大便难，或亦及肺燥、肾热、挟肝火者
羚羊泻白散	清《麻疹阐注》	麻疹后喘急属实，气壮胸满，身热便闭而无汗者
百部桑地汤	现《湖南省中医单方验方精选》	痰中带血，潮热盗汗，两颧发赤，体瘦，大便干燥，舌红苔少，脉细数
桑白皮骨皮粳米汤	现《湖南省中医单方验方精选》	风疹，症见皮肤发痒，口燥不大便
沙参麦冬汤（《温病条辨》）加减	现《中医临床诊疗指南释义》	常证咳喘持久，时有低热，手足心热，面色潮红，盗汗，便秘，小便黄少，舌红少津，苔少或花剥，脉细数
三仁汤（《温病条辨》）加减	现《中医临床诊疗指南释义》	眼内涩痛，白睛赤脉，病程持久难愈；可伴有口黏或口臭，便秘不爽，溲赤而短；舌苔黄腻，脉濡数
肺热咳嗽方	现《段富津医案精编》	咳嗽，午后身热，痰少咽痛，鼻流浊涕，食少便干，舌微红苔白，脉细数
肝火犯肺咳嗽方	现《国医大师专科专病用方经验》	阵发性咳嗽气急，痰少而黏稠，痰中带血，伴肋胀不舒，性情急躁，口干口苦，大便秘结，舌红苔黄，脉弦数者
祛风散	现《类编朱氏集验方》	一切风热上攻，眼目赤肿羞明，大小便秘涩，心胸满闷
消荨汤	现《首批国家级名老中医效方精选》	风疹块成粟粒状丘疹，瘙痒难忍，搔抓成片，便秘，身热，口渴，脉数
朱良春经验方	现《国医大师专科专病用方经验》	咳嗽痰黄或黏，不易咳出，发热口渴，大便或干，舌质红或偏红、暗微紫，边有瘀点，苔薄黄或黄腻，脉滑数
生津益肺汤加减	现《国医大师专科专病用方经验》	干咳无痰或痰少难咳，咽痒声哑，盗汗颧红，口干，便干，舌红少苔者
清金化痰汤加减	现《中国糖尿病医方精选》	发热汗出，口渴，咳痰黄稠，喘急面红，烦热口干，便秘溲赤，舌干苔黄，脉滑数

表 2 桑白皮-地骨皮方剂功效频数统计
Table 2 Statistics of efficacy frequency of MCLC prescription

功效	频数	占比/%	功效	频数	占比/%
泻肺平喘	51	22.7	顺气导滞	9	4.0
泻热导滞	39	17.3	降逆通便	9	4.0
润肠通便	39	17.3	利水消肿	6	2.7
滋阴通便	19	8.4	宣肺透疹	4	1.8
清虚热	18	8.0	温阳通便	2	0.9
清肺降火	15	6.7	凉血	2	0.9
益气润肠	11	4.9	养血润燥	1	0.4

表 3 桑白皮、地骨皮剂量频数统计
Table 3 Dose frequency statistics of MCLC

桑白皮剂 量范围/g	频数	占比/%	地骨皮剂 量范围/g	频数	占比/%
3	10	12.50	3	2	2.50
6	5	6.25	6	5	6.25
9	29	36.25	9	11	13.75
12	6	7.50	10~12	21	26.25
15	16	20.00	15	31	38.75
≥30	14	17.50	≥30	10	12.50

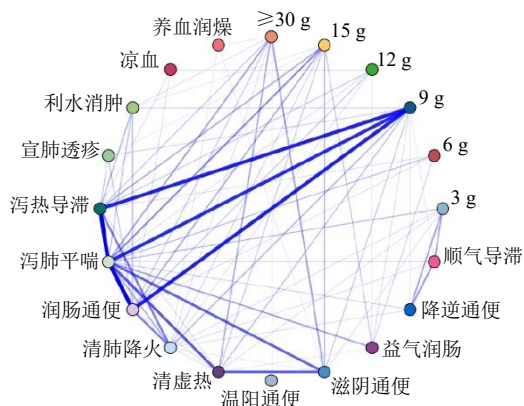


图 1 桑白皮剂量范围与功效关联网络

Fig. 1 Association network of dose range and efficacy of *Mori Cortex*

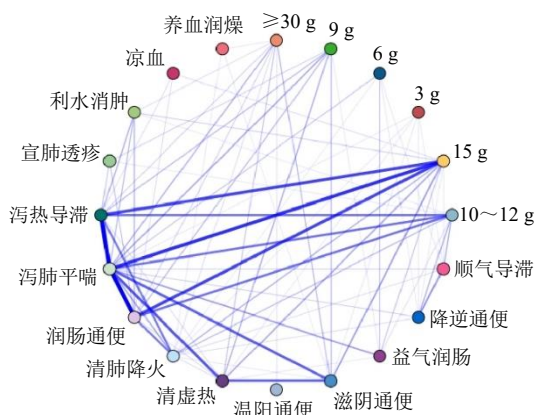


图 2 地骨皮剂量范围与功效关联网络

Fig. 2 Association network of dose range and efficacy of *Lycii Cortex*

表 4 桑白皮-地骨皮配比频数统计

Table 4 Frequency statistics of ratio of MCLC

桑白皮-骨皮	频数	占比/%	桑白皮-地骨皮	频数	占比/%
1 : 1	37	46.25	0.5 : 1	3	3.75
0.6 : 1	14	17.50	0.8 : 1	2	2.50
2 : 1	6	7.50	0.75 : 1	2	2.50
0.3 : 1	6	7.50	3.33 : 1	1	1.25
0.9 : 1	4	5.00	2.5 : 1	1	1.25
1.5 : 1	3	3.75	0.2 : 1	1	1.25

4.2 网络药理学结果

4.2.1 核心靶点筛选和药物-成分-靶点-疾病网络构建 检索得到桑白皮-地骨皮所含化合物共 17 个, 其中桑白皮 12 个, 地骨皮 5 个。桑白皮有效成分作用靶点 117 个, 地骨皮有效成分作用靶点 121

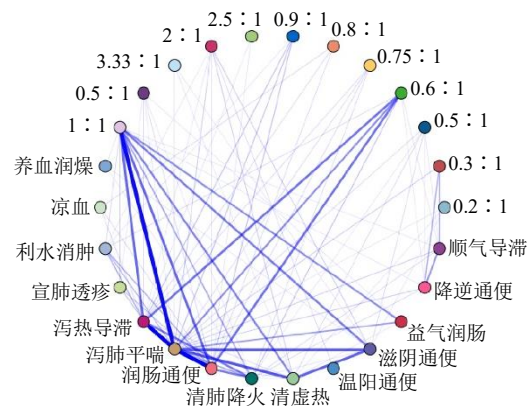


图 3 桑白皮-地骨皮剂量配比与功效关联网络

Fig. 3 Association network of dose ratio and efficacy of *MCLC*

个, 将二者合并、除去重复项后共得到 187 个靶点。在 Geen Cards 数据库共筛选得到疾病靶点 1 600 个。将疾病靶点与桑白皮-地骨皮药物成分靶点取交集获得 61 个共同靶点, 如图 4 所示。

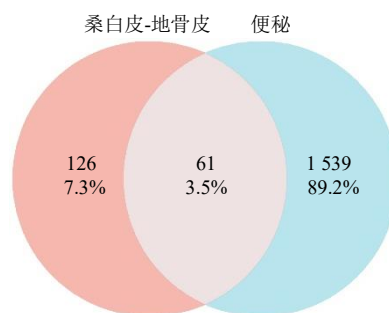


图 4 “药物成分-便秘”靶点韦恩图

Fig. 4 Venn diagram of “drug ingredients-constipation” targets

运用 Cytoscape 3.9.1 构建药物-成分-靶点-疾病网络。如图 5 所示, 绿色代表药物, 红色代表药物的化学成分, 紫色代表交集靶点。度 (degree) 值排名靠前的活性成分有槲皮素 (quercetin)、山柰酚 (kaempferol)、3,5,7-三羟基-2-(3-羟基苯基)色原酮 [3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)chromone]、常春藤皂苷元 (hederagenin)、天仙子胺 (hyoscyamine)、金合欢素 (acacetin) 等。

运用 STRING 在线平台对交集靶点进行 PPI 网络分析, 通过 Cytoscape 对 20 个核心靶点 PPI 数据进行可视化分析, 如图 6 所示, 根据度值选择排名前 7 的核心靶点, 依次为 IL-6、AKT1、PTGS2、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor,

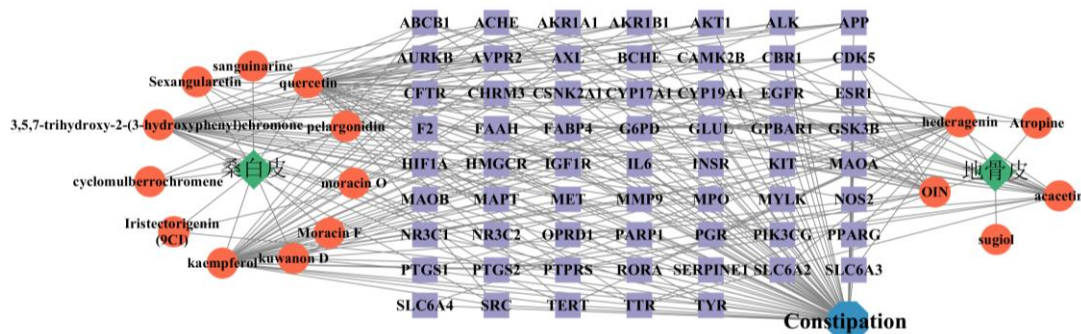


图 5 “桑白皮-地骨皮-有效成分-靶点-便秘”网络

Fig. 5 “MCLC-active ingredients-target-constipation” network

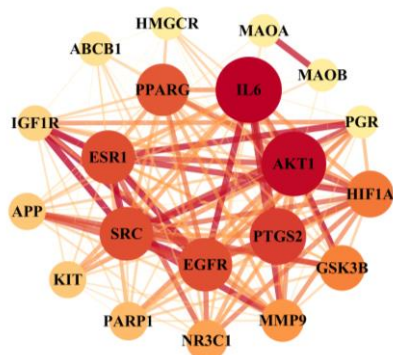


图 6 “桑白皮-地骨皮有效成分-便秘”靶点 PPI 网络

Fig. 6 PPI network of “MCLC active ingredients-constipation” targets

EGFR)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase, SRC)、雌激素受体(estrogen receptor 1, ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG)。

4.2.2 KEGG 富集通路分析 借助 DAVID 数据库, 将桑白皮-地骨皮作用于便秘的 61 个靶蛋白进行

GO 及 KEGG 通路分析, 并通过微生信进行可视化分析, 见图 7。GO 富集分析可知桑白皮-地骨皮治疗便秘主要体现在生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。BP 包括多细胞生物体发育(multicellular organism development)、表皮生长因子受体信号通路(EGFR signaling pathway)及磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶(protein kinase B, AKT)信号转导的正调控(positive regulation of PI3K/AKT signal transduction); CC 包括质膜(plasma membrane)、受体复合物(receptor complex)和细胞质(cytosol); MF 包括磷脂酰肌醇 3-激酶结合(phosphatidylinositol 3-kinase binding)、蛋白激酶活性(protein tyrosine kinase activity)和蛋白激酶活性(protein kinase activity)。KEGG 通路富集分析可知桑白皮-地骨皮治疗便秘的相关通路包括缺氧反应因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)信号通路、酪氨酸激酶抑制剂、5-羟色胺、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,

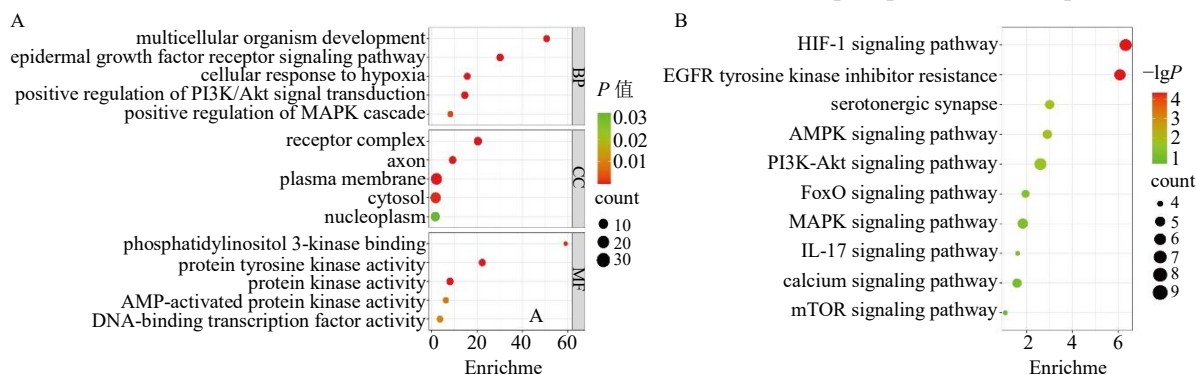


图 7 桑白皮-地骨皮治疗便秘靶点的 GO (A) 及 KEGG (B) 富集分析

Fig. 7 GO (A) and KEGG (B) enrichment analysis of targets of MCLC in treatment of constipation

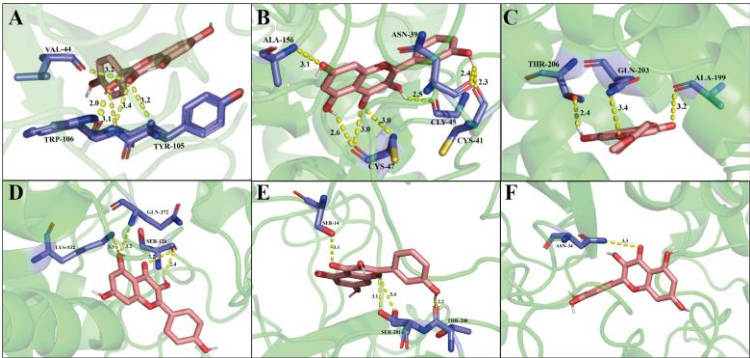
AMPK) 信号通路、PI3K-AKT 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 信号通路等。

4.2.3 分子对接验证 选择 PPI 分析度值前 4 的靶点蛋白与度值排名靠前的槲皮素、山柰酚、3,5,7-

三羟基-2-(3-羟基苯基)色原酮、常春藤皂苷元、天仙子胺、金合欢素 6 个成分进行分子对接, 结果见表 5。结合能越低分子间结合越稳固, 选择结合能小于-8 kcal/mol 的分子对接结果进行可视化处理, 见图 8。

表 5 分子对接结合能 (重复 3 次)

靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)					
	槲皮素	山柰酚	3,5,7-三羟基-2-(3-羟基苯基)色原酮	常春藤皂苷元	天仙子胺	金合欢素
IL-6	-6.3/-6.0/-5.9	-6.2/-6.0/-5.9	-6.3/-6.2/-6.2	-6.6/-6.5/-6.3	-5.8/-5.6/-5.6	-6.2/-6.1/-6.1
AKT1	-6.7/-6.6/-6.2	-6.5/-6.2/-6.0	-6.8/-6.7/-6.4	-6.3/-6.2/-5.9	-5.3/-5.2/-4.9	-6.5/-6.4/-6.0
PTGS2	-8.3/-8.2/-8.0	-8.6/-8.2/-8.2	-9.0/-8.9/-8.7	-7.3/-6.7/-6.6	-6.3/-6.2/-6.2	-8.7/-8.7/-8.7
EGFR	-6.7/-6.5/-6.4	-10.1/-8.9/-8.2	-8.5/-8.0/-8.0	-7.5/-7.2/-6.9	-6.3/-6.0/-6.0	-7.8/-7.4/-7.2



A-表皮生长因子受体-山柰酚; B-前列腺素内过氧化物合酶 2-3,5,7-三羟基-2-(3-羟基苯基)色原酮; C-前列腺素内过氧化物合酶 2-金合欢素; D-前列腺素内过氧化物合酶 2-山柰酚; E-表皮生长因子受体-3,5,7-三羟基-2-(3-羟基苯基)色原酮; F-前列腺素内过氧化物合酶 2-槲皮素。
 A-EGFR-kaempferol; B-PTGS2-3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)chromone; C-PTGS2-acacetin; D-PTGS2-kaempferol; E-EGFR-3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)chromone; F-PTGS2-quercetin.

图 8 主要活性成分与关键靶点分子对接结果

Fig. 8 Molecular docking results of main active components and key targets

4.3 药效实验结果

4.3.1 桑白皮-地骨皮对便秘大鼠的影响 如图 9 所示, 与空白组相比, 模型组大鼠粪便含水量显著下降 ($P<0.01$), 首粒黑便排出时间显著延长 ($P<0.01$), 肠道推进率显著下降 ($P<0.01$), 表明造模

成功且较为稳定。与模型组比较, 桑白皮-地骨皮各剂量组及阳性药组大鼠粪便含水量均显著升高 ($P<0.01$), 首粒黑便排出时间均显著缩短 ($P<0.01$), 肠道推进率均显著加快 ($P<0.01$)。表明桑白皮-地骨皮可改善大鼠便秘的情况。

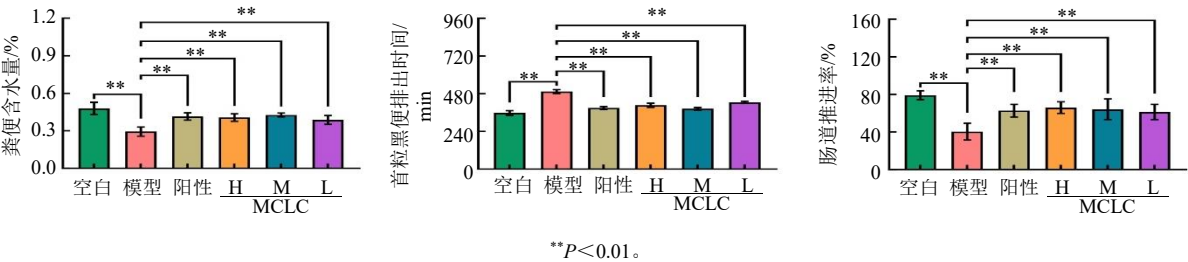


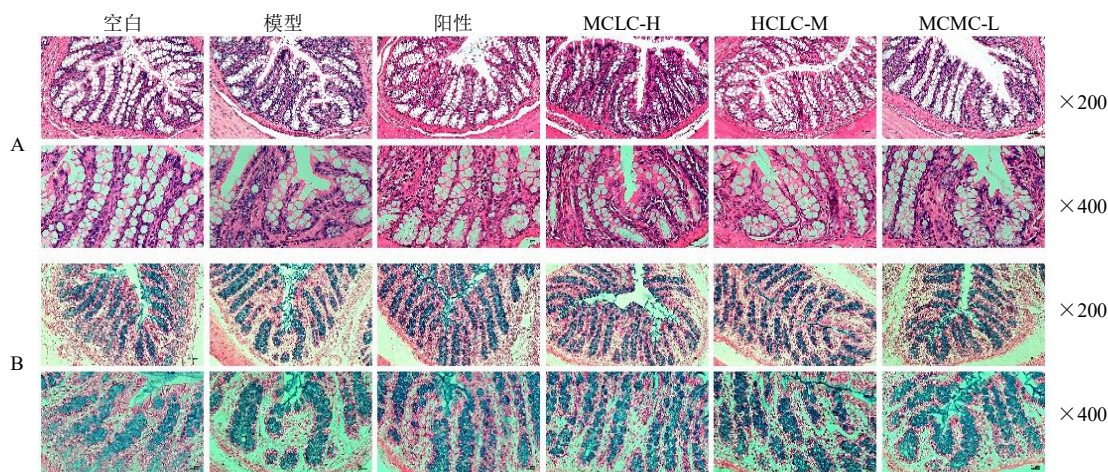
图 9 各组大鼠粪便含水量、首粒黑便排出时间、肠道推进率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 9 Fecal water content, first black stool discharge time and intestinal propulsion rate of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

4.3.2 桑白皮-地骨皮对便秘大鼠病理学改变的影响 如图 10-A 所示,与空白组相比,模型组大鼠结肠组织固有层腺体排列杂乱,黏膜层有大量炎症细胞浸润;与模型组相比,桑白皮-地骨皮各剂量组及阳性药组大鼠结肠组织固有层腺体排列整齐,黏膜层炎症细胞浸润现象减

少。如图 10-B 所示。与空白相比,模型组大鼠结肠组织黏液分泌减少;与模型组相比,桑白皮-地骨皮各剂量组及阳性药组大鼠结肠组织黏液分泌增加。

4.3.3 桑白皮-地骨皮对便秘大鼠血清中相关因子的影响 如图 11 所示,与空白组相比,模型组

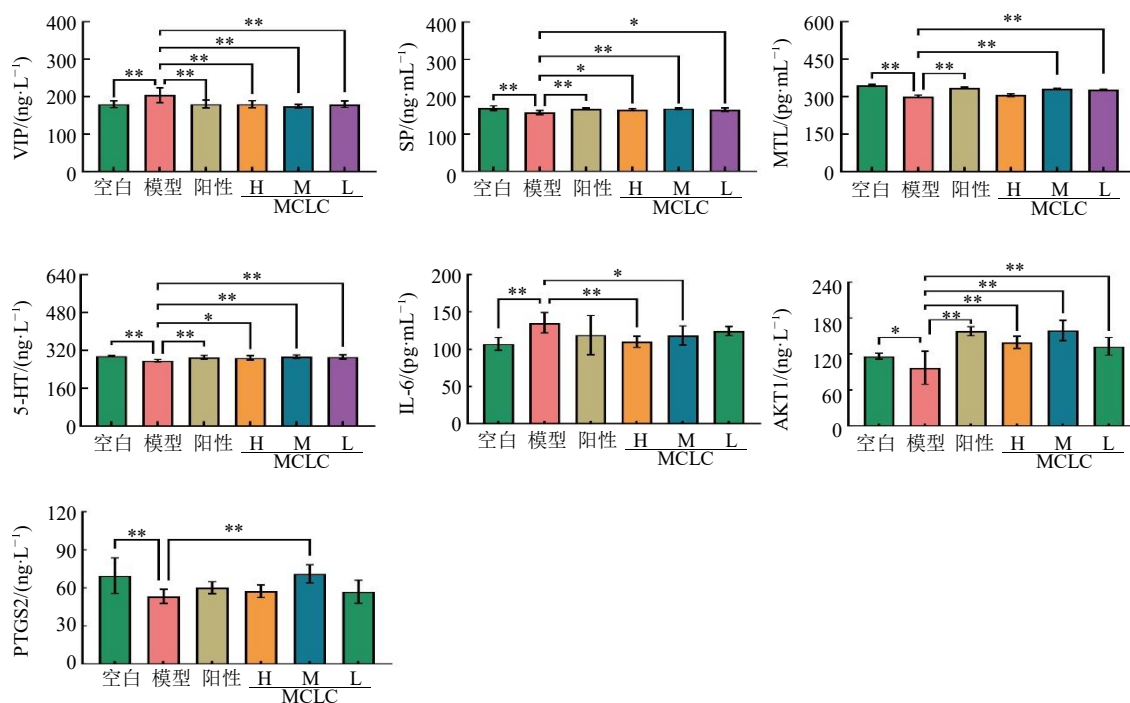


A-结肠 HE 染色; B-结肠 AB-PAS 染色。

A-colon HE staining; B-colon AB-PAS staining.

图 10 各组大鼠结肠组织病理学观察

Fig. 10 Pathological observation of colon tissue in rats of each group



* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

图 11 各组大鼠血清中 VIP、SP、MTL、5-HT、IL-6、AKT1、PTGS2 含量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 11 Content comparison on VIP, SP, MTL, 5-HT, IL-6, AKT1 and PTGS2 in serum of rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

大鼠血清中 VIP、IL-6 含量显著升高 ($P<0.01$), SP、MTL、5-HT、AKT1、PTGS2 的含量均显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01), 提示造模成功。经桑白皮-地骨皮治疗后, 与模型组相比, 桑白皮-地骨皮各剂量组 VIP 含量显著降低 ($P<0.01$), SP、5-HT、AKT1 含量显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01); 桑白皮-地骨皮中、低剂量组 MTL 含量显著升高 ($P<0.01$); 桑白皮-地骨皮中、高剂量组 IL-6 含量显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 桑白皮-地骨皮中剂量组 PTGS2 含量显著升高 ($P<0.01$)。表明桑白皮-地骨皮对便秘大鼠血清中相关因子具有显著的回调作用。

5 讨论

桑白皮-地骨皮药对出自于宋代钱乙《小儿药证直诀》中的泻白散, 用以治肺热咳嗽、甚则气喘、皮肤蒸热, 或发热、午后尤甚, 舌红苔黄、脉细数^[8]。明代张景岳在《景岳全书》中曾提到, 泻白散用以治肺火、大肠火、喘急之病证。肺气上逆使上焦郁热, 治节不利壅甚为喘, 肺中伏火外蒸为虚热, 桑白皮泻肺中实火, 地骨皮降肾中虚火, 二药合用可泻肺气之有余、清肺中之浮火, 以达平喘、清虚热之效; 手太阴经络大肠, 足阳明经络肺, 若上焦壅滞、肺失肃降则大肠之气亦不下降而致大便不畅, 桑白皮-地骨皮泻肺中壅阻之邪, 气机条达, 以升为降则大便通畅; 肺为水之上源, 肺气宣发无碍, 余脏气化正常, 提壶揭盖可消水肿。

桑白皮多用 9 g, 地骨皮多用 15 g; 配比 0.6:1 时, 桑白皮-地骨皮药对以清泻肺热为主, 以升为降, 用以治疗肺热咳嗽兼热秘; 配比 1:1 时, 桑白皮-地骨皮药对清泻肺中实热时又防热太过而伤阴, 用以治疗肺热咳嗽兼热秘或阴虚秘之证。可见在一定剂量范围内, 药效与药量成正比, 造成不同药效的原因与不同药物进行不同比例的配伍有关, 临床中可以根据实际需要, 选择不同剂量、不同配比的桑白皮-地骨皮以达疗效。

网络药理学表明桑白皮-地骨皮治疗便秘的主要活性成分有槲皮素、山柰酚等。槲皮素可恢复抗生素破坏后的小鼠肠道微生物群^[9-10], 可增加小鼠结肠内容物中的乳杆菌和双歧杆菌的数量, 并且能够升高血清乳酸并降低肠道 pH 值, 酸性的肠道环境能刺激肠蠕动改善便秘症状^[11]。有研究表明槲皮素可以显著增加结肠慢性传输型便秘模型大鼠的排粪量^[12]。山柰酚能够减轻炎症介质肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 造成的细胞损伤, 改善肠

道稳态^[13], 且山柰酚具有抑制肠道炎症、改善肠道屏障、调节高脂饮食小鼠的肠道菌群的作用^[14]。

桑白皮-地骨皮治疗便秘的核心靶点有 IL-6、AKT1、PTGS2 等。IL-6 是一种关键的促炎因子, 与多种疾病的发生发展密切相关。研究表明, IL-6 在肠道炎症反应中起重要作用, 其水平升高可导致肠道黏膜屏障功能受损和肠道运动功能障碍, 从而引发便秘^[15]。桑白皮-地骨皮药对中的活性成分(如槲皮素和山柰酚)具有显著的抗炎作用, 可能通过抑制 IL-6 的表达, 减轻肠道炎症反应, 改善肠道运动功能, 从而缓解便秘症状。AKT1 是 PI3K/AKT 信号通路的核心分子, 参与调控细胞增殖、凋亡和代谢等多种生物学过程。研究发现, PI3K/AKT 信号通路的激活可促进肠道平滑肌细胞的增殖和收缩功能, 而 AKT1 的磷酸化水平在便秘大鼠模型的结肠组织中显著上调, 提示其与便秘的发生密切相关^[16-17]。桑白皮-地骨皮药对可能通过调控 PI3K/AKT 信号通路, 增强肠道平滑肌的收缩能力, 促进肠道蠕动, 从而改善便秘。此外, PTGS2 是前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 合成的关键酶, 在调节肠道运动和炎症反应中起重要作用。研究表明, PTGS2 通过促进 PGE₂ 的生成, 可增强肠道平滑肌的收缩和肠道分泌功能, 从而促进排便^[18]。桑白皮-地骨皮药对中的活性成分可能通过调控 PTGS2 的表达, 增加 PGE₂ 的水平, 改善肠道运动和分泌功能, 进而缓解便秘。

桑白皮-地骨皮治疗便秘的主要通路为 PI3K-AKT 信号通路、MAPK 信号通路、酪氨酸激酶抑制剂等。PI3K/AKT 是抗凋亡、增殖信号通路, PI3K 激活后可与 AKT 结合并促进 AKT 磷酸化。PI3K/AKT 下游分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 及叉头盒蛋白 1 与便秘关系密切, 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号来调控 Cajal 间质细胞 (ICCs) 自噬, 从而恢复肠道功能, 而通过激活沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator factor 2-related enzyme 1, SIRT1)/叉头盒蛋白 1 信号通路, 可以缓解便秘小鼠结肠的病理损伤。结合 GO 富集分析可知, 药物有效成分可能与质膜上的表皮生长因子受体结合, 通过 PI3K/AKT 信号转导的正调控, 持续激活 PI3K-AKT 来发挥治疗便秘的作用。既往研究表明, 可以通过 MAPK 信号促进 ICCs 增值, 对慢性传输型便秘有显著改善作用^[19]。

VIP、SP、MTL 是调控胃肠功能的重要激素,主要参与调节胃肠运动。VIP 分布在胃肠道黏膜以及壁神经丛内,可松弛胃肠平滑肌,减少腺体分泌,减慢胃肠蠕动^[20-22]。若其水平增高可导致慢性便秘^[23]。SP 作用于外周 T 细胞上的胃肠道受体,能促进肠道水和电解质分泌,减少其转运,刺激肠道运动增加^[20-22]。当其含量处于低水平时可导致便秘^[24]。MTL 多分布于十二指肠的黏膜内,可影响胃肠道运动功能,促进肠道蠕动,增加胃肠道腺体分泌^[20-22]。若其异常降低,易发生便秘^[25]。5-HT 是一种由胃肠黏膜分泌的神经递质,与 5-羟色胺受体 4 (5-hydroxytryptamine receptor 4, 5-HT4R) 结合可促进细胞分泌、蠕动,同时可对神经元进行作用,进而调节肠道分泌和蠕动。桑白皮-地骨皮治疗后 IL-6 含量降低,说明其能够有效抑制炎症反应,减轻炎症对肠道组织的损伤,恢复肠道的正常生理环境,为肠道功能的恢复创造有利条件。AKT1 作为 PI3K-AKT 信号通路中的关键蛋白,其含量的增加可能意味着 PI3K-AKT 信号通路被激活,其激活或许能够促进肠道上皮细胞的修复与更新,增强肠道平滑肌的收缩能力^[26],从而改善便秘症状。PTGS2 含量的上升可能促进了前列腺素的合成,进而对肠道的生理功能产生积极影响,如增强肠道蠕动、促进肠道分泌^[27],这与桑白皮-地骨皮改善便秘大鼠肠道功能的结果相契合。血清结果提示桑白皮-地骨皮可能从细胞信号传导、炎症调控以及生理活性物质合成等多个层面,改善便秘大鼠的肠道功能。

与以往相关研究相比,本研究不仅从肠道功能和组织形态学角度,还深入到分子水平进行探讨,更全面地揭示了桑白皮-地骨皮治疗便秘的作用机制。然而,本研究也存在一定局限性,如仅在大鼠模型上进行实验,未在人体进行临床试验;实验周期相对较短,长期效果有待进一步研究;未对数据挖掘结果进行有针对性的验证;桑白皮-地骨皮具体化学成分的作用机制尚未完全明确。后续将结合药效学实验进行相应的关联性分析,筛选潜在的质量标志物进行针对性的质控研究,为作用机制的深入研究提供物质基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 207-210.

- [2] 杨直, 吴晨曦, 高静, 等. 中国成年人慢性便秘患病率的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(16): 2092-2097.
- [3] 刘睿婷, 樊薛津, 金博文, 等. 中药治疗不同证候慢传输型便秘的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(23): 8269-8277.
- [4] 劳慧敏, 王亚慧. 基于“肺与大肠相表里”理论运用中药膏方治疗儿童功能性便秘应用浅析 [J]. 中国肛肠病杂志, 2024, 44(5): 77-80.
- [5] 王海俊, 周鸿云, 赵琼, 等. 泻白散加味治疗小儿肺热型便秘临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(4): 330-333.
- [6] 李倩, 井夫杰. 中医治疗小儿功能性便秘的临床研究进展 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(5): 766-769.
- [7] 郭晶磊, 杨永清. 从中国古代大小衡制透视中医古方药物衡值的演变 [J]. 科学技术哲学研究, 2019, 36(4): 88-93.
- [8] 吕景山. 施今墨对药 [M]. 第 4 版. 北京: 人民军医出版社, 2013: 30-365.
- [9] Batiha G E, Beshbishy A M, Ikram M, et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin [J]. *Foods*, 2020, 9(3): 374.
- [10] Shi T L, Bian X Y, Yao Z X, et al. Quercetin improves gut dysbiosis in antibiotic-treated mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(9): 8003-8013.
- [11] 高松林, 韦柳婷, 覃雁, 等. 专利中药复方治疗功能性便秘的用药规律及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 796-805.
- [12] Cui M Y, Li Y, Zheng T T, et al. Efficacy and molecular mechanism of quercetin on constipation induced by berberine via regulating gut microbiota [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6228.
- [13] Qu Y F, Li X Y, Xu F Y, et al. Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring gut microbiota and inhibiting the LPS-TLR4-NF- κ B axis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679897.
- [14] Bian Y F, Lei J Q, Zhong J, et al. Kaempferol reduces obesity, prevents intestinal inflammation, and modulates gut microbiota in high-fat diet mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 99: 108840.
- [15] Singh G, Dixit I, Kalman D, et al. A novel herbal composition alleviates functional constipation, reduces gastrointestinal transit time, and improves bowel function in adults: A double-blind, randomized clinical study [J]. *J Am Nutr Assoc*, 2024, 43(6): 553-566.
- [16] Liang Y X, Wang Y, Wen P, et al. The anti-constipation effects of raffinose-oligosaccharide on gut function in mice

- using neurotransmitter analyses, 16S rRNA sequencing and targeted screening [J]. *Molecules*, 2022, 27(7): 2235.
- [17] Kang J, Yang X, Sui N. Therapeutic mechanism of Zhishi Decoction regulating P38/MAPK signaling pathway on functional constipation (FC) [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2025, doi: 10.2174/0113862073332162241126105559.
- [18] Hu Y F, Gao X Y, Zhao Y, *et al.* Flavonoids in *Amomum tsaoko* Crevost et Lemarie ameliorate loperamide-induced constipation in mice by regulating gut microbiota and related metabolites [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7191.
- [19] 陈思敏, 陈泰宇, 张智彬, 等. 基于 MAPK 信号探讨增液汤调节慢传输型便秘大鼠 Cajal 间质细胞增殖与凋亡的作用机制研究 [J]. *中药材*, 2023, 46(9): 2324-2329.
- [20] Black C J, Drossman D A, Talley N J, *et al.* Functional gastrointestinal disorders: Advances in understanding and management [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1664-1674.
- [21] Sun L J, Li J N, Nie Y Z. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk [J]. *Chin Med J*, 2020, 133(7): 826-833.
- [22] 韦熔煌, 蒙华莹, 李超, 等. 中医药调节胃肠激素水平防治功能性胃肠病的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(1): 160-164.
- [23] 吴本升, 王晓鹏, 孙明明, 等. 基于慢传输型便秘大鼠结肠 ICC 及 AQP3 变化的温阳益气方改善便秘的作用机制探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(10): 2360-2365.
- [24] Zhang S H, Tian D M, Xia Z X, *et al.* Chang-Kang-Fang alleviates diarrhea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) through inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 330: 118236.
- [25] 张秋艳, 任钧国, 宋国超, 等. 芪黄通秘软胶囊治疗功能性便秘的作用机制研究 [J]. *中药药理与临床* 2025, 41(2): 21-26.
- [26] Chen J M, Li M, Chen R, *et al.* Gegen Qinlian standard decoction alleviated irinotecan-induced diarrhea via PI3K/AKT/NF- κ B axis by network pharmacology prediction and experimental validation combination [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 46.
- [27] Ju W J, Zhao Z K, Chen S L, *et al.* Buzhongyiqi decoction protects against loperamide-induced constipation by regulating the arachidonic acid pathway in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 423.

[责任编辑 潘明佳]