

基于网络药理学和分子对接的芪黄通秘软胶囊治疗便秘的作用机制研究^Δ

金政森*, 翟弋焱, 郭思宇, 高艺菲, 陶晓宇, 张景媛, 张繁芹, 陆 珊, 赵若琪, 吴嘉瑞[#] (北京中医药大学中药学院, 北京 100029)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)11-1281-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.001



摘 要 目的:通过网络药理学和分子对接技术,探讨芪黄通秘软胶囊治疗便秘的作用机制。方法:依托中药系统药理学数据库与分析平台、TCM Database@Taiwan 等数据库,检索芪黄通秘软胶囊中 11 味中药的化学成分及其靶点,构建成成分-靶点网络,通过 DrugBank、GeneCards 等数据库检索便秘相关靶点,依托 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络,并利用 DAVID 数据库对关键靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析,使用 R 语言进行结果可视化,将药物关键化学成分与核心靶点导入 AutoDockTools 1.5.7 软件计算其结合能并进行分子对接。结果:共筛选出 124 个化学成分和 113 个疾病靶点,槲皮素、山柰酚等成分在网络中处于关键地位;PPI 网络中度值排序居前 3 位的蛋白分别为蛋白激酶 B1、肿瘤蛋白 p53 和表皮生长因子受体;GO 功能富集分析结果显示,102 个条目中,有 55 个涉及生物过程,31 个涉及分子功能,16 个涉及细胞组分;KEGG 通路富集分析结果显示,115 个通路主要集中在内分泌耐药、丝裂原激活的蛋白激酶信号通路上;分子对接结合能均 < -20.92 kJ/mol。结论:本研究揭示了芪黄通秘软胶囊治疗便秘的部分机制,为深入开展芪黄通秘软胶囊的临床相关研究及应用提供了参考和借鉴。

关键词 网络药理学; 分子对接; 芪黄通秘软胶囊; 便秘

Mechanism of Qihuang Tongmi Soft Capsules in the Treatment of Constipation Based on Network Pharmacology and Molecular Docking^Δ

JIN Zhengsen, ZHAI Yiyan, GUO Siyu, GAO Yifei, TAO Xiaoyu, ZHANG Jingyuan, ZHANG Fanqin, LU Shan, ZHAO Ruoqi, WU Jiarui (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Qihuang Tongmi soft capsules in the treatment of constipation through network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** Based on Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform and TCM Database@Taiwan and other databases, the chemical components and its targets of the 11 traditional Chinese medicines in Qihuang Tongmi soft capsules were retrieved, the component-target network was constructed, the constipation-related targets were retrieved through DrugBank, GeneCards and other databases, the protein-protein interaction (PPI) network was constructed by STRING database, the Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on key targets were conducted by using DAVID database, the results visualization was performed by using R language, the key chemical components and core targets were imported into the AutoDockTools 1.5.7 software to calculate its binding energy and molecular docking. **RESULTS:** A total of 124 chemical components and 113 disease targets were screened out, the quercetin and kaempferol were the key components in the network; the top 3 proteins ranked by degree value in the PPI network were protein kinase B1, tumor protein p53 and epidermal growth factor receptor, respectively. The GO functional enrichment analysis showed that, of the 102 entries, 55 were related to biological processes, 31 were related to molecular functions, and 16 were related to cellular components. KEGG pathways enrichment analysis showed that 115 pathways were mainly

^Δ 基金项目:国家自然科学基金项目 (No. 82074284); 国家中医药传承创新团队子项目 (No. ZYYCXTD-C-202005-10); 中国民族医药学会科研立项项目 (No. 2020MZ298-110101)

* 硕士研究生。研究方向:临床中医学。E-mail:18954171727@163.com

[#] 通信作者:教授。研究方向:临床药物上市后再评价。E-mail:exogamy@163.com

concentrated on endocrine drug-resistance and mitogen-activated protein kinase signaling pathways; all the binding energy of molecular docking were < -20.92 kJ/mol. CONCLUSIONS: This research reveals partial mechanism of Qihuang Tongmi soft capsules in the treatment of constipation, which provides references for the in-depth development of clinical research and application of Qihuang Tongmi soft capsules.

KEYWORDS Network pharmacology; Molecular docking; Qihuang Tongmi soft capsules; Constipation

便秘是指在多种致病因素的作用下,结直肠、肛门结构和功能发生改变的一种疾病,症状表现为排便次数减少、排便量少、粪便干硬,且有排便不尽感^[1]。我国成年人慢性便秘患病率为 10.9%^[2],且人群便秘患病率逐年升高^[3]。短期内,促胃肠动力药物等西医疗法能起到一定效果,但不良反应较多,停药后便秘易复发,而中医治疗便秘在安全性及长期治疗方面具有显著优势^[4]。中医治疗便秘有较为悠久的历史,便秘最早记载于清代沈金鳌所著的《杂病源流犀烛》^[5],认为便秘主要是由饮食所伤、外感邪气、情志不畅等原因引起,病位在大肠。芪黄通秘软胶囊方中以黄芪、当归为君药,补脾肺之气,滋阴养血,润肠通便;以大黄、肉苁蓉、何首乌、黑芝麻、核桃仁、桃仁和决明子为臣药,泻热通肠,滋阴润燥;以枳实、苦杏仁为佐药,消积导滞,下气通便;大黄兼作使药,取其泻热通肠、凉血解毒、推陈致新之功,适用于便秘辨证属虚秘者,有补气、润肠、促排便的作用。网络药理学是人工智能和大数据时代的新兴学科,强调从生物网络的宏观角度出发,探究药物与疾病之间的关联网络,阐释整体作用机制,交叉性、前沿性强^[6];该研究方法通过构建成分-靶点网络,能在一定程度上解释药物各成分与相关靶点的复杂作用关系,特别适用于解释中医药治疗疾病“多成分、多靶点、多通路”的复杂作用机制^[4,7]。本研究采用网络药理学方法结合分子对接技术,探讨芪黄通秘软胶囊治疗便秘的科学内涵,为深入开展芪黄通秘软胶囊临床相关研究及应用提供参考和借鉴。

1 资料与方法

1.1 芪黄通秘软胶囊化学成分的检索

中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)应用系统药理学技术,给出了《中华人民共和国药典》(2010 年版)收录的大部分中草药的分子结构、ADME 参数及作用靶点等重要信息^[8]。本研究依托 TCMSP、TCM Database @ Taiwan (<http://tcm.cmu.edu.tw/zh-tw/>)检索黄芪、何首乌、当归、肉苁蓉、黑芝麻、核桃仁、大黄、决明子、枳实、苦杏仁和桃仁等 11 味中药的化学成分。

1.2 化学成分的筛选及其靶点的预测

在 TCMSP 数据库中,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 为标准进行筛选并预测其靶点;部分化学成分来自 TCM Database @ Taiwan,将其 2D 结构上传至 SwissTargetPrediction 网站(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进行筛选,将筛选所得化学成分上传至 PharmMapper 网站(<http://lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)预测其靶点。

1.3 便秘相关靶点的筛选

便秘相关靶点来自 DrugBank 数据库(<https://go.drugbank.com/>)和 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>),以关键词“constipation”检索上述 2 个数据库中全部靶

点,合并后为便秘相关靶点。

1.4 成分-靶点网络的构建

将药物信息与疾病信息导入 Cytoscape3.9.1 软件(<https://cytoscape.org/>),构建“成分-靶点”网络,并进行网络分析。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

将所得化学成分靶点与疾病靶点取交集,将交集靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),选择打分值 ≥ 0.9 的高置信区间进行 PPI 分析,隐藏游离节点。

1.6 核心靶点的筛选

将所得 PPI 网络导入 Cytoscape 3.9.1 软件,利用 CytoHubba 分析靶点网络,以度值、介数中心性、紧密中心度为标准筛选核心靶点。

1.7 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

利用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对筛选出来的核心靶点进行 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析,并通过 R 软件进行结果可视化。

1.8 分子对接

根据 Cytoscape 网络找出与核心靶点对应的化学成分,小分子受体的 SDF 文件来自 PubChem 数据库,利用 Chem3D 软件将 SDF 文件转化成 PDB 文件,配体 PDB 文件来自 PDB 数据库,将 PDB 结构导入 AutoDockTools 1.5.7 软件。对于配体分子,设置可旋转的键及活动键时需要移动的最少的原子数目;对于受体分子,增加经验电荷,加 H,合并非共享电子对,合并非极性 H,并导出受体、配体 PDBQT 格式文件,计算其结合能。利用 PyMol 软件进行结果可视化。一般来说,结合能 < -20.92 kJ/mol,说明受体与配体具有较好结合活性,对接效果好,结合能 < -29.29 kJ/mol,表明两者之间有强烈的对接活性^[9]。

2 结果

2.1 芪黄通秘软胶囊化学成分的筛选及靶点的预测

通过 TCMSP 数据库共筛选出 117 个活性成分,15 个来自大黄,4 个来自核桃仁,7 个来自黑芝麻,20 个来自黄芪,14 个来自决明子,19 个来自苦杏仁,6 个来自肉苁蓉,23 个来自桃仁,22 个来自枳实,其中有 12 个共有化学成分;通过 Swiss Target Prediction 网站筛选,共得到 7 个何首乌化学成分。经预测,共得到 102 个活性成分对应的 359 个化合物靶点,并将其转换为对应的基因名,有 15 个成分未预测到其靶点。疾病靶点共 112 个。

2.2 芪黄通秘软胶囊成分-靶点网络的构建

芪黄通秘软胶囊“成分-靶点”网络见图 1。图 1 中,橙色菱形节点代表化合物分子,青色矩形节点代表药物靶点,度值

越大,节点形状越大、颜色越深。成分与靶点之间平均度值为4.2,其中蛋白激酶 B(Akt)1、肿瘤蛋白 p53(TP53)、表皮生长因子受体(EGFR)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、雌激素受体(ESR1)与其他 10 个以上化合物有相互作用关系,槲皮素(quercetin)、山柰酚(kaempferol)、木犀草素(luteolin)、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇(7-O-methylisomucronulatol)、刺芒柄花素(formononetin)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、异鼠李素(isorhamnetin)和柚皮素(naringenin)等 33 个化合物可以与 20 个以上的靶点相互作用,并且均具有较高的介数中心性和紧密中心度,提示芪黄通秘软胶囊中多成分、多靶点的药理学共同作用机制。5 个靶点中,Akt1 和 TP53 的度值为 17。33 个化合物中,槲皮素的度值最高,可与 151 个靶点相互作用;其次为山柰酚,与 62 个靶点有相互作用关系。

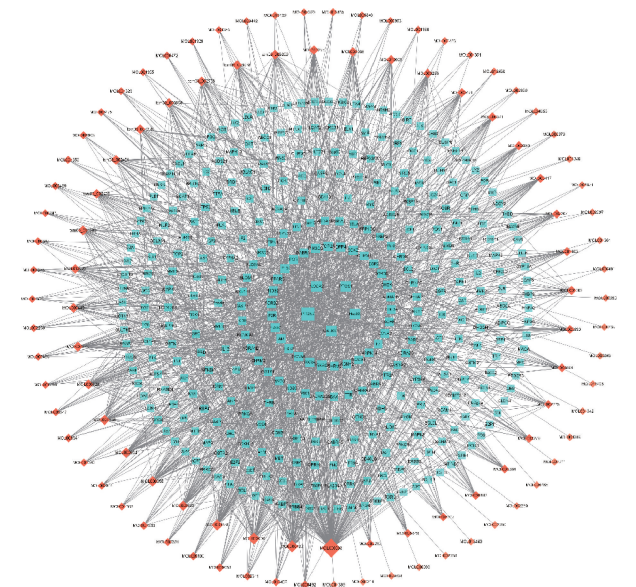


图 1 芪黄通秘软胶囊成分-靶点网络图
Fig 1 Diagram of “component-target” network of Qihuang Tongmi soft capsules

2.3 芪黄通秘软胶囊靶点 PPI 网络的构建

359 个药物靶点与 112 成分靶点相交,得到 48 个交集靶点。利用 STRING 数据库构建了芪黄通秘软胶囊潜在靶点的 PPI 网络图,见图 2。PPI 网络图中共包括 42 个节点和 104 条边,节点表示相关蛋白,边表示蛋白与蛋白之间的相互作用关系,蛋白颜色越深,度值越高,其在网络图中越重要。度值排序居前 5 位的蛋白分别为 Akt1、TP53、EGFR、MMP9、ESR1,与成分-靶点网络分析结果一致。此外,氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、信号转导子和转录激活子 1(STAT1)、酪氨酸激酶受 2(ERBB2)和细胞周期素 D1(CCND1)等蛋白均具有较高的度值、介数中心性和紧密中心度,在网络中具有枢纽作用。

2.4 GO 功能富集分析

依托 DAVID 数据库对 PPI 网络及成分-靶点网络中的 68 个靶点进行 GO 功能富集分析,共得到 414 个条目,根据 FDR<0.01 确定了 102 个条目,表 1 根据 FDR 值列出了部分 GO 条目及基本信息,图 3 展示了 GO 功能富集分析部分结果。

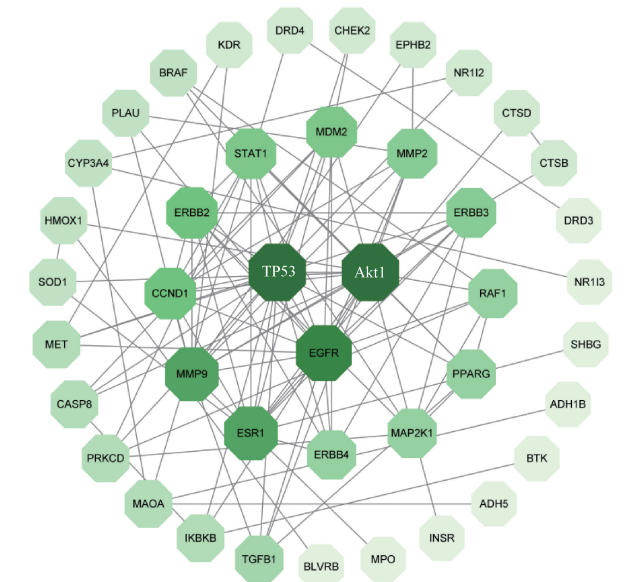


图 2 芪黄通秘软胶囊 PPI 网络图
Fig 2 PPI network diagram of Qihuang Tongmi soft capsules

102 个条目中,有 55 个条目涉及生物过程,主要集中在正调控 RNA 聚合酶 II 启动子的转录(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、信号传导(signal transduction)和蛋白磷酸化(protein phosphorylation)等条目上;31 个条目涉及分子功能,主要集中在蛋白结合(protein binding)、锌离子结合(zinc ion binding)和蛋白激活酶活性(protein kinase activity)等条目上;16 个条目涉及细胞组分,主要集中在质膜(plasma membrane)、大分子复合物(macromolecular complex)和染色质(chromatin)等条目上,提示芪黄通秘软胶囊可能通过影响以上功能达到治疗便秘的目的。

2.5 KEGG 通路富集分析

依托 DAVID 数据库对 PPI 网络及成分-靶点网络中的 68 个靶点进行 KEGG 通路富集分析,共得到 115 个通路,根据 FDR<0.01 确定了 73 个通路,表 2 根据 FDR 值列出了部分 KEGG 通路及基本信息,图 4 展示了 KEGG 通路富集分析部分结果。115 个通路中主要集中在内分泌耐药(Endocrine resistance)、丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路(MAPK signaling pathway)等通路上。

2.6 分子对接结果

使用 AutoDockTools 1.5.7 软件对关键靶点受体及其对应的小分子配体化合物进行分子对接预测,并可视化展示,分子对接结果见图 5。

3 讨论

本研究采用网络药理学方法结合分子对接技术,探讨了芪黄通秘软胶囊治疗便秘的作用机制。在明确了芪黄通秘软胶囊中化学成分及其作用靶点的基础上,构建了成分-靶点网络,分析了化合物、靶点与疾病之间的复杂相互作用关系,解释了芪黄通秘软胶囊治疗便秘“多成分、多靶点、多通路”的复杂作用机制。

表 1 芪黄通秘软胶囊中部分 GO 功能基本信息

Tab 1 Basic information of partial GO function in Qihuang Tongmi soft capsules

功能	编号	名称	基因数	FDR
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0016922	ligand-dependent nuclear receptor binding	10	3.37×10 ⁻¹²
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0042802	identical protein binding	27	6.49×10 ⁻¹¹
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004713	protein tyrosine kinase activity	11	1.10×10 ⁻¹⁰
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004714	transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity	11	1.10×10 ⁻¹⁰
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0019899	enzyme binding	15	3.55×10 ⁻¹⁰
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0045944	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	23	9.09×10 ⁻¹⁰
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0045893	positive regulation of transcription, DNA-templated	18	7.80×10 ⁻⁹
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0033674	positive regulation of kinase activity	9	1.48×10 ⁻⁸
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0000122	negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	19	3.90×10 ⁻⁸
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0018108	peptidyl-tyrosine phosphorylation	10	7.55×10 ⁻⁸
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0007507	heart development	11	1.39×10 ⁻⁷
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0006468	protein phosphorylation	14	2.60×10 ⁻⁷
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0010628	positive regulation of gene expression	14	3.25×10 ⁻⁷
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0004672	protein kinase activity	12	5.37×10 ⁻⁷
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0008270	zinc ion binding	16	9.60×10 ⁻⁷
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0001934	positive regulation of protein phosphorylation	10	1.24×10 ⁻⁶
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0043066	negative regulation of apoptotic process	13	3.23×10 ⁻⁶
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0043065	positive regulation of apoptotic process	11	3.33×10 ⁻⁶
GOTERM_CC_DIRECT	GO:0005634	nucleus	37	4.80×10 ⁻⁶
GOTERM_CC_DIRECT	GO:0005654	nucleoplasm	30	4.80×10 ⁻⁶
GOTERM_CC_DIRECT	GO:0000785	chromatin	16	4.80×10 ⁻⁶
GOTERM_CC_DIRECT	GO:0043235	receptor complex	9	4.80×10 ⁻⁶
GOTERM_MF_DIRECT	GO:0001223	transcription coactivator binding	6	5.81×10 ⁻⁶
GOTERM_BP_DIRECT	GO:0007165	signal transduction	18	5.84×10 ⁻⁶

表 2 芪黄通秘软胶囊中部分 KEGG 通路基本信息

Tab 2 Basic information of partial KEGG pathways in Qihuang Tongmi soft capsules

编号	名称	基因数/个	FDR 值
hsa01522	endocrine resistance	15	8.52×10 ⁻¹⁴
hsa05200	pathways in cancer	25	1.42×10 ⁻¹³
hsa05205	proteoglycans in cancer	18	1.70×10 ⁻¹³
hsa04919	thyroid hormone signaling pathway	14	1.19×10 ⁻¹¹
hsa05215	prostate cancer	13	1.52×10 ⁻¹¹
hsa05219	bladder cancer	10	5.41×10 ⁻¹¹
hsa05212	pancreatic cancer	11	5.80×10 ⁻¹⁰
hsa04915	estrogen signaling pathway	13	6.70×10 ⁻¹⁰
hsa04010	MAPK signaling pathway	15	3.69×10 ⁻⁸
hsa04068	FoxO signaling pathway	11	8.70×10 ⁻⁸
hsa05221	acute myeloid leukemia	9	8.70×10 ⁻⁸
hsa05223	non-small cell lung cancer	9	1.32×10 ⁻⁷
hsa05218	melanoma	9	1.32×10 ⁻⁷
hsa05220	chronic myeloid leukemia	9	1.89×10 ⁻⁷
hsa05224	breast cancer	11	1.91×10 ⁻⁷

槲皮素、山柰酚、木犀草素和柚皮素均属于黄酮类化合物，来源较为广泛，一般具有抗氧化、抗炎、抗感染和抗肿瘤等诸多作用。现代药理学研究结果指出，槲皮素对心血管疾病、糖尿病和肿瘤等病程较缓的疾病有着较好的防治作用，并能通过促进肠道功能恢复、保护肠黏膜、调节肠道水分等起到治疗便秘的作用^[10-11]；有学者筛选分析了中药治疗便秘的临床干预文献并结合网络药理学研究方法，发现槲皮素、山柰酚等化合物是治疗便秘的关键成分^[12]。其他研究结果也表明，槲皮素、山柰酚、木犀草素和柚皮素等化合物在其他中药复方中均是治疗便秘的关键成分^[13-14]。

Akt1 属于 AGC 激酶家族中的成员^[15]。研究结果显示，Akt1 可与棉子低聚糖强结合达到治疗便秘的效果，其过程主

要涉及炎症、免疫和抗氧化^[16]。较多研究结果表明，方剂益气开秘汤，中药黄芪、肉苁蓉中的化学成分均能通过与 Akt1 的结合达到治疗便秘的效果^[14,17-18]。PPARG 是一种配体激活的转录因子，属于核受体超家族，具有抗炎、参与调节脂肪细胞分化及影响动脉粥样硬化形成等功能^[19]。有研究结果指出，刺激 PPARα 可增加 PDZK1 的表达，有可能恢复炎症诱导的肠黏膜上皮损伤并改善其吸收功能^[20]。同时有证据表明，PPARG、Akt1 也是葛根芩连汤用于溃疡性结肠炎治疗的关键靶点^[21]。ESR1 是一种编码雌激素受体 α 的基因，是一个庞大的基因，具有复杂的内在（染色质环境、转录因子和信号通路）和外在（肿瘤微环境、分泌因子）机制，受多种调控元件的调控^[22]。对山楂的一项网络药理学研究结果显示，山楂作用于 MTOR、ESR1 和 PPARG 等靶点，可减少肠道炎症反应，增加肠道运动，减少便秘^[23]。STAT1 是 7 个转录因子家族（STAT1、2、3、4、5a、5b 和 6）的成员，能调节先天和适应性免疫、细胞生长等多种生物事件^[24]。有研究结果表明，炮制后的大戟可以通过下调 STAT1 减轻肠道炎症引起的损伤^[25]。

一项基于数据挖掘和网络药理学的研究结果表明，陈皮、木香等芳香中药可作用于内分泌耐药通路，达到治疗便秘的目的^[26]。有研究结果指出，MAPK 信号通路可改变屏障功能和内脏超敏反应，从而改善肠易激综合征伴随便秘的症状^[27]。内分泌耐药通路和 MAPK 信号通路均是芪黄通秘软胶囊活性成分发挥作用的重要通路。

对于芪黄通秘软胶囊的临床研究，有学者采用随机、双盲双模拟、阳性药平行多对照的多中心研究方法，对 223 例患者服用芪黄通秘软胶囊的疗效和安全性进行评价，有效率>80%且期间未发生不良反应^[28]。有研究结果表明，芪黄通秘软胶

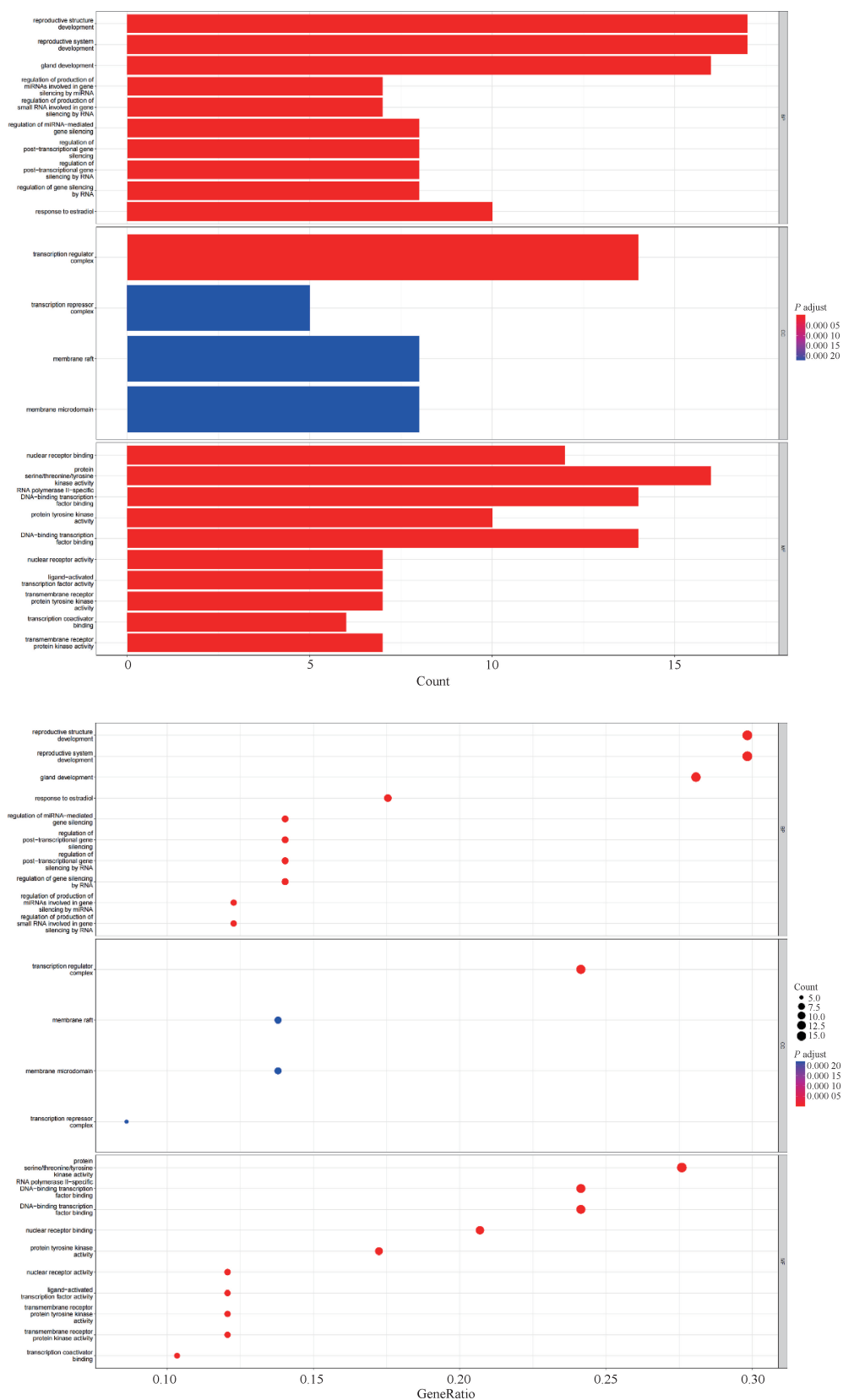


图 3 GO 富集分析图
Fig 3 GO enrichment analysis diagram

囊可以改善 5 项便秘症状指标和 8 项中医证候指标,总有效率为 92.3%^[29]。对 284 例患者的临床观察发现,采用芪黄通秘

软胶囊治疗后,治疗组患者便秘症状的愈显率和有效率均高于对照组,且两组患者均未发生不良反应^[30]。有学者采用开放、

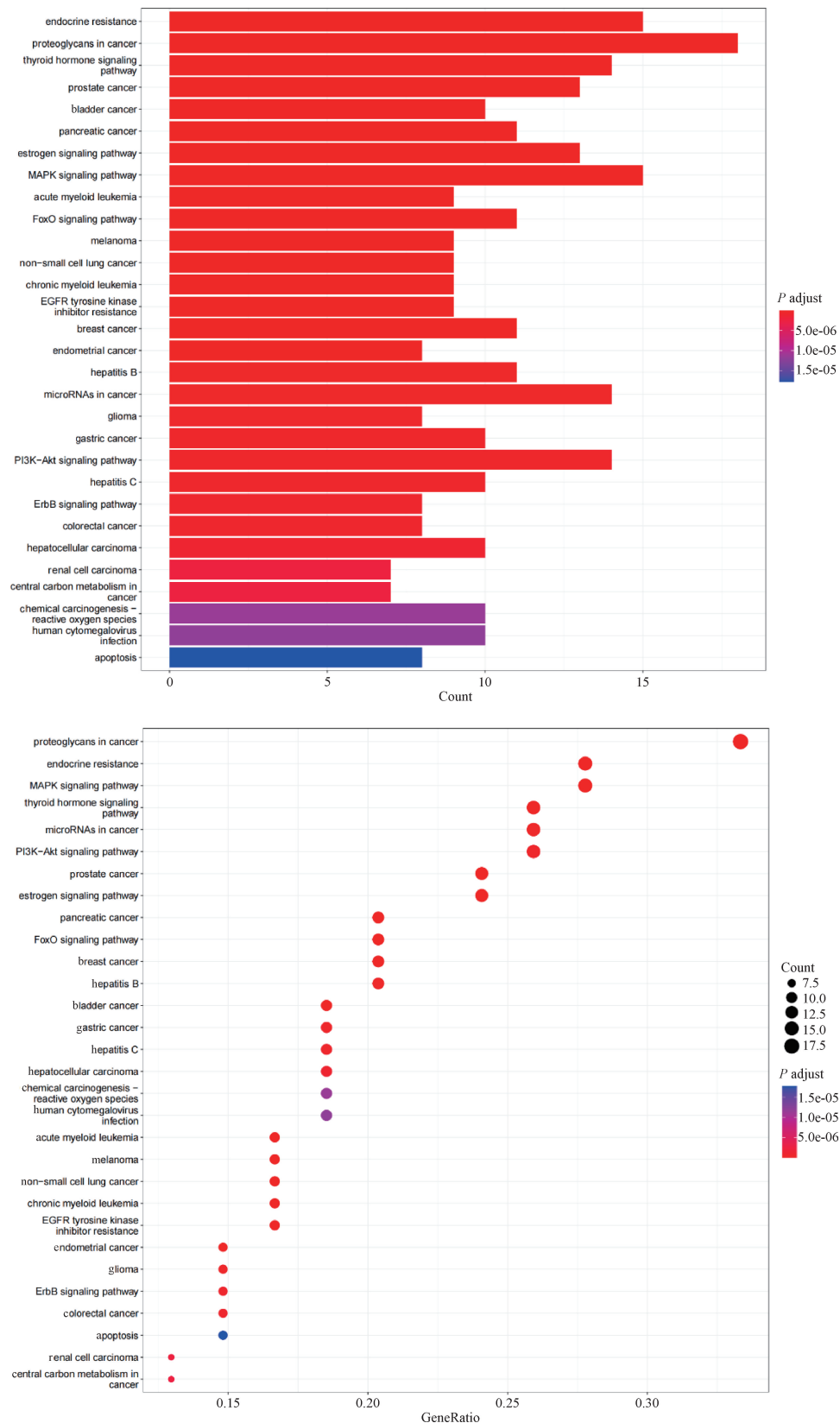
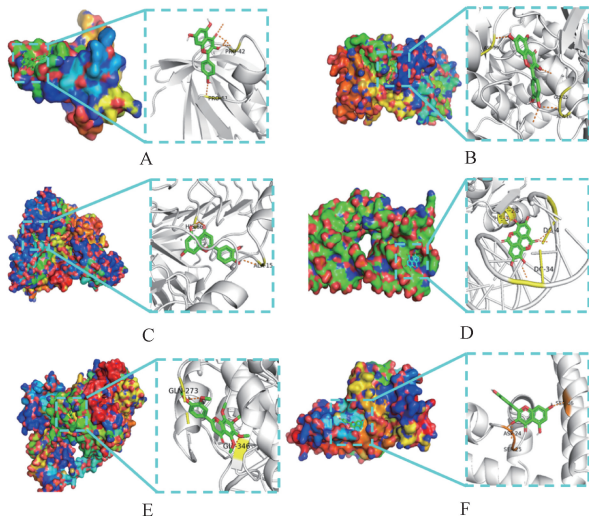


图 4 KEGG 富集分析图

Fig 4 KEGG enrichment analysis diagram

多中心设计,分析 2 400 例功能性便秘患者服用芪黄通秘软胶囊后的症状改善情况,治疗 21 d 后总有效率为 98.8%;54 例不

良事件中,仅 6 例被判为不良反应,不良反应发生率为 0.2%,且均为轻度胃肠道不良反应^[31]。以上研究结果提示,芪黄通



A. 山柰酚与 Akt1 (结合能为-25.52 kJ/mol); B. 槲皮素与 CCND1 (结合能为-38.49 kJ/mol); C. 木犀草素与 ERBB2 (结合能为-38.07 kJ/mol); D. 鞣花酸与 ESR1 (结合能为-34.31 kJ/mol); E. 川陈皮素与 PPAR γ (结合能为-30.54 kJ/mol); F. 山柰酚与 STAT1 (结合能为-26.78 kJ/mol)。

A. kaempferol and Akt1 (with the binding energy is -25.52 kJ/mol);
B. quercetin and CCND1 (with the binding energy is -38.49 kJ/mol);
C. luteolin and ERBB2 (with the binding energy is -38.07 kJ/mol);
D. ellagic and ESR1 (with the binding energy is -34.31 kJ/mol);
E. nobiletin and PPAR γ (with the binding energy is -30.54 kJ/mol);
F. kaempferol and STAT1 (with the binding energy is -26.78 kJ/mol).

图5 核心成分分子对接图

Fig 5 Molecular docking diagram of core component

秘软胶囊在临床上应用是安全、有效的,不良反应发生率低且均为轻微胃肠道不适。

综上所述,本研究采用网络药理学方法和分子对接技术,在系统层面上揭示了芪黄通秘软胶囊治疗便秘的复杂作用机制,为深入开展芪黄通秘软胶囊临床相关研究及应用提供了参考和借鉴。

参考文献

- [1] 中国便秘联谊会,中国医师协会肛肠分会,中国民族医药学会肛肠分会,等. 2017 版便秘的分度与临床策略专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(3): 345-346.
- [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] 袁孟春. 功能性便秘的临床研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(2): 140-143.
- [4] 张艺嘉,余清华,王宇,等. 网络药理学在中医药治疗便秘作用机制的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(10): 52-54.
- [5] 清·沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:287.
- [6] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [7] LUO T T, LU Y, YAN S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: methodology, application and prospective[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(1): 72-80.
- [8] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems

pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.

- [9] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922.
- [10] 陈骁熠,陈樱萌,钟永怡. 槲皮素调节 AQP3 干预慢性传输型便秘的研究[C]//中国营养学会第十三届全国营养科学大会暨全球华人营养科学家大会论文汇编. 北京, 2017-05-22, 2017: 186-187.
- [11] 张晋蔚. 槲皮素通便功能机制研究及松针槲皮素提取工艺的优化研究[D]. 广州:广州医科大学, 2014.
- [12] XU S M, BAI L P, LU J G, et al. Study on medication rules of traditional Chinese medicine in treating constipation through data mining and network pharmacology[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 6733851.
- [13] 褚怡霏,叶健飞,王振宜. 基于网络药理学的济川煎治疗便秘的作用机制研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(1): 70-76.
- [14] 肖长芳,孙颀场,孟令响,等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨益气开秘方治疗便秘的作用靶点及效应机制[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1211-1222.
- [15] 高健勋,何晓,糜桑桑,等. PKB/Akt 激酶小分子抑制剂研究进展[C]//第十七届沈阳科学学术年会论文集. 辽宁沈阳, 2020-10-24, 2020: 189-197.
- [16] LIANG Y X, WANG Y, WEN P, et al. The anti-constipation effects of raffin-oligosaccharide on gut function in mice using neurotransmitter analyses, 16S rRNA sequencing and targeted screening[J]. Molecules, 2022, 27(7): 2235.
- [17] 施敏,刘富林,夏旭婷,等. 基于网络药理学探讨芪黄治疗慢传输型便秘的作用机制[J]. 世界中医药, 2023, 18(15): 2128-2133.
- [18] 范毓慧,赵迪,刘欢乐,等. 基于网络药理学技术的肉苁蓉治疗便秘的分子机制研究[J]. 山西大学学报(自然科学版), 2022, 45(1): 225-236.
- [19] 张敬琪,吴静,胡慧,等. 过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 基因多态性对缺血性脑卒中发生风险影响的前瞻性研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2022, 30(10): 740-744.
- [20] LUO M, YERUVA S, LIU Y J, et al. IL-1 β -induced downregulation of the multifunctional PDZ adaptor PDZK1 is attenuated by ERK inhibition, RXR α , or PPAR α stimulation in enterocytes[J]. Front Physiol, 2017, 8: 61.
- [21] WEI M Q, LI H, LI Q F, et al. Based on network pharmacology to explore the molecular targets and mechanisms of Gegen Qinlian decoction for the treatment of ulcerative colitis[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5217405.
- [22] LUNG D K, REESE R M, ALARID E T. Intrinsic and extrinsic factors governing the transcriptional regulation of *ESR1*[J]. Horm Cancer, 2020, 11(3-4): 129-147.
- [23] PEI H M, WU S K, ZHENG L J, et al. Identification of the active compounds and their mechanisms of medicinal and edible Shanzha based on network pharmacology and molecular docking[J]. J Food Biochem, 2022, 46(1): e14020.

(下转第 1293 页)