

# 基于网络药理学的白术-白芍配伍治疗肠易激综合征的作用机制研究<sup>△</sup>

严海冬<sup>1\*</sup>, 缪文清<sup>1</sup>, 许巧欣<sup>2,3</sup>, 张志鹏<sup>4#</sup>, 蔡延渠<sup>3,5,6#</sup> (1. 咸宁市中心医院/湖北科技学院第一附属医院胃肠外科二病区, 湖北 咸宁 437000; 2. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006; 3. 广东药科大学新药研发中心, 广东 广州 510006; 4. 湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁 437100; 5. 广东省教育厅现代中药重点实验室, 广东 广州 510006; 6. 国家中医药管理局中药制剂实验室(三级), 广东 广州 510006)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0671-07  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.008

**摘要** 目的:基于网络药理学方法,探讨白术-白芍配伍治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的潜在作用机制。方法:借助中药系统药理学数据库与分析平台检索白术、白芍的化学成分和作用靶点,通过 Uniprot 数据库查询靶点对应的基因,同时通过 GeneCards 数据库、疾病相关的基因与突变位点数据库以及治疗靶标数据库等获得 IBS 疾病靶点。将白术-白芍药对作用靶点基因与疾病靶点进行韦恩交集分析,使用软件 Cytoscape 3.7.2 构建“药对-活性成分-作用靶点”网络,借助 String 数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用分析;同时,使用 Metascape 数据库平台,对基因靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析、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。结果:通过筛选,白术-白芍药对共获得 20 个活性成分,对应 89 个潜在作用靶点;IBS 通过去重后获得 1 774 个疾病靶点,比对后存在 55 个交集靶点。其中,山柰酚、 $\beta$ -乙酰氧基- $\beta$ -谷甾醇、儿茶素、 $\beta$ -乙氧基白术内酯Ⅲ、芍药苷及谷甾醇等 20 个主要活性成分可能通过 AKT1、IL-6、TNF、PTGS2、JUN、CAT 及 CASP3 等 55 个潜在关键靶点作用于 IBS。GO 功能富集分析共得到 GO 条目 47 个( $P \leq 0.01$ ),其中生物过程条目 20 个,细胞组成条目 9 个,分子功能条目 18 个,主要涉及有毒物质应激反应、血液循环、活性氧代谢过程及异源生物应激反应等。KEGG 通路富集分析筛选得到 15 条信号通路( $P \leq 0.01$ ),包括糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、钙信号通路及 HIF-1 信号通路等信号通路。结论:通过网络药理学分析发现,白术-白芍药对中的山柰酚、芍药苷、 $\beta$ -乙氧基白术内酯Ⅲ和  $\beta$ -谷甾醇等潜在活性成分主要通过调节 AGE-RAGE 信号通路、钙离子信号通路等作用机制发挥治疗 IBS 的作用。

**关键词** 白术-白芍;药对;肠易激综合征;网络药理学;作用机制

## Mechanism of Rhizoma Atractylodes Macrocephala in Compatible with Radix Paeoniae Alba in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Based on Network Pharmacology<sup>△</sup>

YAN Haidong<sup>1</sup>, MIAO Wenqing<sup>1</sup>, XU Qiaoxin<sup>2,3</sup>, ZHANG Zhipeng<sup>4</sup>, CAI Yanqu<sup>3,5,6</sup> (1. Ward 2 of Gastrointestinal Surgery, Xianning Central Hospital/the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science And Technology, Hubei Xianning 437000, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Guangzhou 510006, China; 3. Center for New Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Guangzhou 510006, China; 4. College of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Hubei Xianning 437100, China; 5. Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Provincial Education Department of Guangdong, Guangdong Guangzhou 510006, China; 6. Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparations (Level III), State Administration of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510006, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To analyze the potential mechanism of rhizoma atractylodes macrocephala in compatible with radix paeoniae alba in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS) based on network pharmacology. **METHODS:** The Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) was retrieved for the chemical components and effect targets of rhizoma atractylodes macrocephala and radix paeoniae alba, and the genes corresponding to the targets were queried by Uniprot database, the IBS disease targets were obtained

△ 基金项目:湖北省自然科学基金(青年项目)(No. 2018CFB327);湖北科技学院博士启动基金项目(No. 2018-20XB016)

\* 主治医师。研究方向:胃肠外科。E-mail:290712707@qq.com

# 通信作者 1:助理研究员。研究方向:中药新药与中药新剂型新技术。E-mail:yanquc@163.com

# 通信作者 2:副教授。研究方向:纳米递药系统。E-mail:zzplbeckham@foxmail.com

through GeneCards database, disease-related genes and mutation loci database and therapeutic target database. Wayne intersection analysis was performed on drug pair action target genes and disease targets, the Cytoscape 3.7.2 software was adopted to construct a “drug pair-active component-effect target” network and the String database was used to analyze protein-protein interactions. Meanwhile, the gene ontology(GO) functional enrichment analysis and the Kyoto encyclopedia of genes and genomes(KEGG) pathway enrichment analysis were performed by using the Metascape database platform. RESULTS: Through screening, totally 20 kinds of active components corresponding to 89 potential effect targets were obtained from the rhizoma atractylodes macrocephala-radix paeoniae alba pair; 1 774 disease targets were obtained by IBS after de-duplication, and 55 intersecting targets existed after comparison. Among them, 20 kinds of major active components, including kaempferol, 3 $\beta$ -acetoxy,  $\beta$ -sitosterol, catechin, 8 $\beta$ -ethoxy atractylolactone III, paeoniflorin and sitosterol, might act on IBS through 55 potential key targets, including AKT1, IL-6, TNF, PTGS2, JUN, CAT and CASP3. Totally 47 GO items were obtained from GO functional enrichment analysis( $P \leq 0.01$ ), of which 20 items were biological process, 9 items were cell constituent, 18 items were molecular function, mainly involving toxic substance stress response, blood circulation, reactive oxygen metabolic process and xenobiotic stress response. Totally 15 signaling pathways were obtained from KEGG pathway enrichment analysis( $P \leq 0.01$ ), including AGE- RAGE signaling pathway, calcium signaling pathway and HIF-1 signaling pathway in diabetic complications. CONCLUSIONS: The network pharmacological analysis revealed that the potentially active components of rhizoma atractylodes macrocephala-radix paeoniae alba pair including kaempferol, paeoniflorin, 8 $\beta$ -ethoxylated atractylolactone III and  $\beta$ -sitosterol mainly plays the therapeutic role in the treatment of IBS by regulating the AGE-RAGE signaling pathway, calcium signaling pathway and other mechanisms of action.

**KEYWORDS** Rhizoma atractylodes macrocephala-radix paeoniae alba; Drug pair; Irritable bowel syndrome; Network pharmacology; Mechanism

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) 归属于非器质性肠道功能紊乱性疾病,分为腹痛型、便秘型、腹泻型和腹泻便秘交替型,临床常见伴有腹胀、腹痛、排便习惯和(或)大便秘结改变等症状,可持续或间歇发作<sup>[1]</sup>。随着学习、工作和生活等压力的增加,IBS 发病率也呈现出逐年升高的趋势<sup>[2]</sup>。但目前尚无治疗 IBS 的特效药,临床上多是采取对症治疗<sup>[3]</sup>。通过检索中国知网等数据库发现,在特色中医药理论指导下制定的方药在临床治疗 IBS 疾病方面具有较为显著的功效,常见的有宁肠汤<sup>[4]</sup>、白术芍药散<sup>[5]</sup>、四逆散<sup>[6]</sup>、葛根芩连汤<sup>[7]</sup>、附子理中汤<sup>[8]</sup>、补中益气汤<sup>[9]</sup>、柴术宁肠方<sup>[10]</sup>、风芍六君子汤<sup>[11]</sup>、疏肝健脾方<sup>[12]</sup>、升阳益胃汤<sup>[13]</sup>、肠乐胶囊<sup>[14]</sup>以及和胃化湿片<sup>[15]</sup>等。通过分析处方组成发现,白术-白芍配伍是中医临床治疗 IBS 腹痛、泄泻的常用药对,可起到补脾柔肝、扶土抑木之功效,在不同中药处方配伍中均具有十分重要的意义<sup>[16]</sup>。同时检索中国方剂数据库发现,含白术和白芍的方剂共有 1 557 首,在治疗腹痛腹泻、呕吐下痢及肝脾不和方面最为常见且疗效最佳<sup>[17]</sup>。由于目前尚无白术-白芍配伍用于 IBS 的具体研究,因此,有必要对白术-白芍药对的物质基础和作用机制进行更深入的探讨与分析。

网络药理学立足于生物整体系统,进行较为全面的网络分析,通过选取相关信号节点对多靶点药物进行分子设计,强调多途径调节信号通路,更能表现出中药方剂的多靶点、多作用显著特征,目前已尝试用于预测中药组方适用疾病和功效成分<sup>[18-19]</sup>。目前,在常用的数据库中,中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)已收录了 500 多种中药

以及 30 069 多个中药化合物信息;中药综合数据库(traditional Chinese medicines integrated database,TCMID)收录了 47 000 个中药方剂、8 159 种中药及 25 210 个中药化合物等信息;GeneCards 数据库可提供基因及其与疾病间关系等多种信息;治疗靶点数据库(therapeutic target database,TTD)收录了 3 101 个已上市或临床研究阶段药物对应的靶标等信息;蛋白质序列数据库(UniProt)涵盖了 Swissprot、TrEMBL 及 PIR 等 3 大数据库信息,可分为 UniProtKB、UniRef 及 UniParc 3 大模块,拥有最丰富的蛋白质序列信息;String 数据库收录了 5 090 个有机体及 24 584 628 种蛋白质信息,其交互包括直接(物理)关联和间接(功能)关联;Metascape(基因注释分析工具)汇聚了基因本体(gene ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)、UniProt 和 DrugBank 等数据库资源数据,可进行生物过程和通路富集的注释、基因相关的蛋白质网络分析以及相关药物的分析<sup>[20]</sup>。基于以上数据库,本研究拟采用网络药理学分析技术筛选出白术-白芍药对中的潜在活性成分,同时对其作用靶点和作用机制进行预测,阐释白术-白芍配伍在治疗 IBS 中的物质基础和起效机制,为其在临床中的处方配伍应用提供相关的理论参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 白术-白芍药对中相关活性成分及其对应基因靶点的筛选

在 TCMSP 数据库(<http://tcmsp.w.com/tcmsp.php>)、TCMID 数据库(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)等数据库中检索中药“白术”“白芍”化学成分;根据 ADME 原理,口服生物利用度(oral bioavailability,OB)体现了药物进入人体后通

过吸收再分布到脏器,进而发生代谢及最后排泄的整体过程,类药性(drug likeness, DL)体现了成分与已知药物分子的相似性,故以  $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$  为筛选调节,整理、分析和构建白术-白芍药对中关键活性成分的数据库。同时,进一步通过 TCMSP 数据库,逐一收集、统计关键活性成分的潜在蛋白靶点,再利用 UniProt 蛋白质序列数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 校正靶点基因名。

### 1.2 IBS 疾病靶点的收集

以“*Irritable Bowel Syndrome*”为关键词,通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、疾病相关的基因与突变位点数据库(a database of gene-disease associations, DisGeNET, <http://www.disgenet.org/home/>) 和 TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 进行检索,整理、分析和构建 IBS 疾病靶点数据库。

### 1.3 白术-白芍药对治疗 IBS 的靶点交集

借助 Venny 2.1 在线绘制平台 (<http://bioinfo.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 的分析功能,将白术-白芍药对作用靶点与 IBS 疾病靶点进行比对分析,选取交集靶点,整理、分析和构建白术-白芍药对治疗 IBS 靶点的数据库。

### 1.4 “药对-活性成分-作用靶点”网络构建

将白术-白芍药对、活性成分和交集靶点数据整理汇总,在 Cytoscape 3.7.2 软件中导入数据,进一步分析、构建和绘制

“药对-活性成分-作用靶点”的网络关系图。

### 1.5 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络的构建

整理交集靶点蛋白,将其以 GENE SYMBOL 格式上传至 String 数据库 (<https://string-db.org/>),进行 PPI 分析,物种参数设置为“*Homo sapiens*”,在软件 Cytoscape 3.7.2 中导入数据,进一步设置节点大小、颜色(反映连接度值 Degree),通过“Network analyze”功能对网络进行拓扑属性分析,根据 Degree>中位数为条件筛选核心靶点。

### 1.6 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

整理交集靶点,将其导入 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html>),参数条件:设置选择“OFFICE\_GENE\_SYMBOL”,物种限定为“*Homo sapiens*”,背景选择“*Homo sapiens*”,进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,以  $P \leq 0.01$  为条件筛选出白术-白芍药对治疗 IBS 的生物过程及其相关通路。

## 2 结果

### 2.1 白术-白芍药对的主要活性成分

通过数据库检索“白术”“白芍”,共获得 140 个活性成分,其中白术 55 个,白芍 85 个。以  $OB \geq 30\%$  且  $DL \geq 0.18$  进一步筛选出活性较高成分 20 个,其中白术 7 个,白芍 13 个。白术-白芍药对的主要活性成分见表 1(以 OB 由高至低进行排序)。

表 1 白术-白芍药对中活性成分的筛选

Tab 1 Screening of active components of drug pair of rhizoma atractylodes macrocephala and radix paeoniae alba

中药	MOL ID	编号	活性成分	OB/%	DL
白术	MOL000022	Z3	14-acetyl-12-senecioid-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.30
	MOL000020	Z1	12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	62.40	0.22
	MOL000021	Z2	14-acetyl-12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	60.31	0.31
	MOL000049	Z6	3 $\beta$ -acetoxyatractylone	54.07	0.22
	MOL000028	Z4	$\alpha$ -Amyrin	39.51	0.76
MOL000033	Z5	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	
MOL000072	Z7	8 $\beta$ -ethoxy atractylenolide III	35.95	0.21	
白芍	MOL001918	S2	paeoniflorone	87.59	0.37
	MOL001925	S6	paeoniflorin_qt	68.18	0.40
	MOL001928	S7	albiflorin_qt	66.64	0.33
	MOL001910	S1	11alpha,12alpha-epoxy-3beta-23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12beta-olide	64.77	0.38
	MOL000211	S9	Mairin	55.38	0.78
	MOL000492	S13	(+)-catechin	54.83	0.24
	MOL001924	S5	paeoniflorin	53.87	0.79
	MOL001921	S4	Lactiflorin	49.12	0.80
	MOL001919	S3	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53
	MOL000422	S12	kaempferol	41.88	0.24
	MOL000358	S10	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000359	S11	sitosterol	36.91	0.75
	MOL001930	S8	benzoyl paeoniflorin	31.27	0.75

### 2.2 白术-白芍药对治疗 IBS 的主要潜在靶点

通过检索,“白术”“白芍”活性成分对应的作用靶点分别为 18,88 个,合并去重后为 89 个作用靶点。对疾病数据库以“*Irritable bowel syndrome*”为关键词进行检索,分别从 DisGeNET、drugbank、GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库获得 429,139,1 000,485 和 27 个 IBS 的疾病治疗靶点,去重后获得 1 774 个靶点。经比对,白术-白芍药对作用靶点与 IBS 的疾病

靶点存在 55 个交集靶点,主要有 AKT1、白细胞介素(IL)6、TNF、PTGS2、JUN、CAT、CASP3 及 NOS3 等,见图 1。

### 2.3 “药对-活性成分-作用靶点”网络

将白术-白芍药对、活性成分与交集靶点信息通过软件 Cytoscape 3.7.2 构建“药对-活性成分-作用靶点”网络,共包括 77 节点和 108 条边,见图 2。分析结果可知,山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、3 $\beta$ -乙酰氧基苍术酮、儿茶素、8 $\beta$ -乙氧基白术内酯 III、芍药

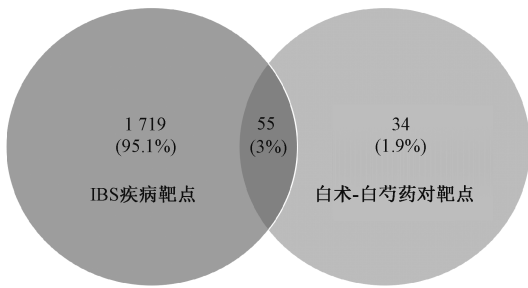


图1 白术-白芍药对作用靶点与 IBS 疾病靶点的韦恩图  
Fig 1 Wayne diagram of target of drug pair of rhizoma atractylodes macrocephala and radix paeoniae alba and disease target of IBS

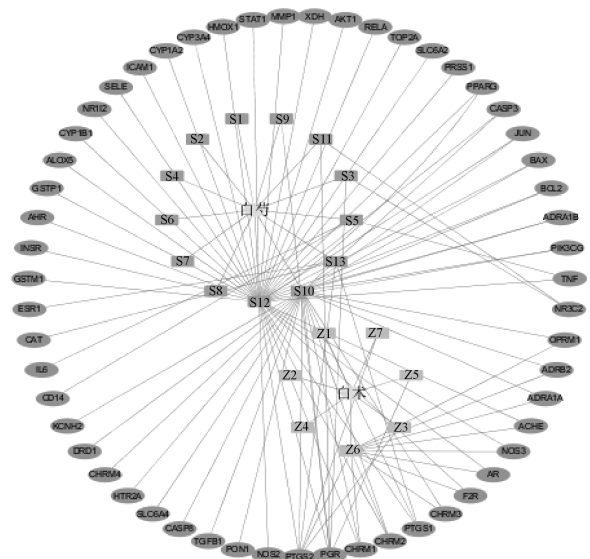


图2 白术-白芍“药对-活性成分-作用靶点”网络  
Fig 2 “Drug pair-active components-effect target” network of drug pair of rhizoma atractylodes macrocephala and radix paeoniae alba

昔及谷甾醇具有最高的度值,作用的靶点数目分别为 62、37、16、12、6、5 及 4。推测其可能是发挥药效的主要活性成分。

#### 2.4 白术-白芍药对治疗 IBS 的关键靶点 PPI 网络

将交集靶点导入 STRING 数据库,获得相关信息后再通过 Cytoscape 3.7.2 软件绘制 PPI 网络。PPI 网络中显示,节点 55 个,边 376 条,平均节点度值 (Degree) 为 13.67;其中, Degree>20 的靶点有 13 个,其 Degree 由高至低排序依次为 AKT1、IL-6、TNF、PTGS2、JUN、CAT、CASP3、NOS3、ESR1、

HMOX1、AHR、PPARG 和 ICAM1,见图 3。

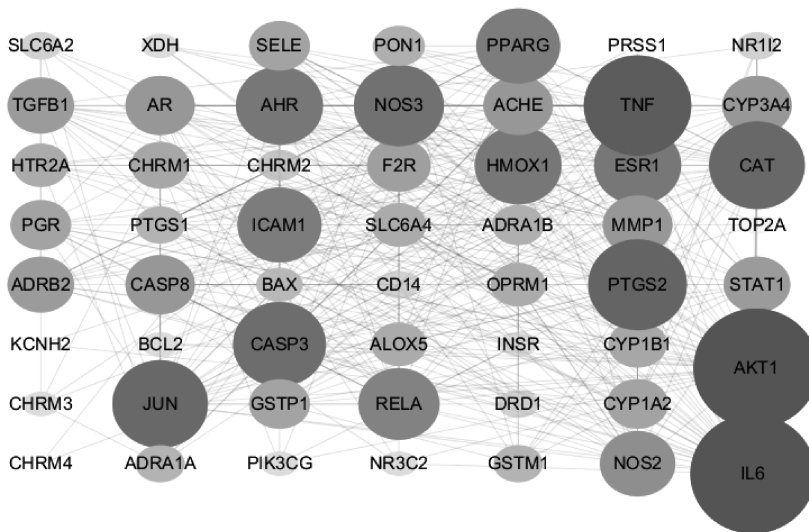


图3 白术-白芍药对关键靶点的蛋白质间相互作用的网络分析

Fig 3 Network analysis of protein-protein interaction of key targets of drug pair of rhizoma atractylodes macrocephala and radix paeoniae alba

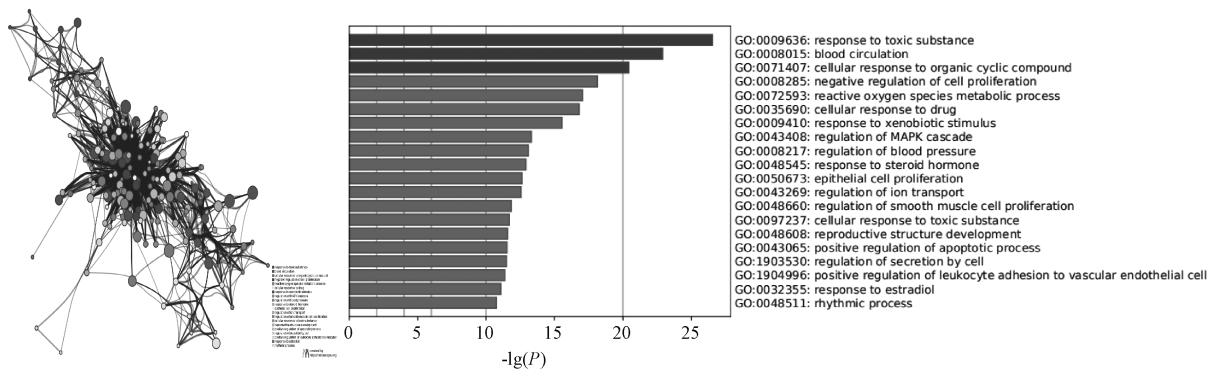
#### 2.5 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

对共同交集靶点基因进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析 ( $P < 0.01$ )。GO 功能富集分析共获得 47 条生物功能显著富集,其中,生物过程 (biological process, BP) 涉及有毒物质、血液循环、有机环状化合物、细胞增殖、活性氧代谢和细胞对氮化合物的反应等;细胞成分 (cell component, CC) 涉及膜筏、突触前膜的组成成分、核包膜、细胞质核周区、受体复合体和血液微粒等;分子功能 (molecular function, MF) 涉及 G 蛋白偶联胺受体活性、蛋白同源二聚活性、血红素结合、核受体活性和铍离

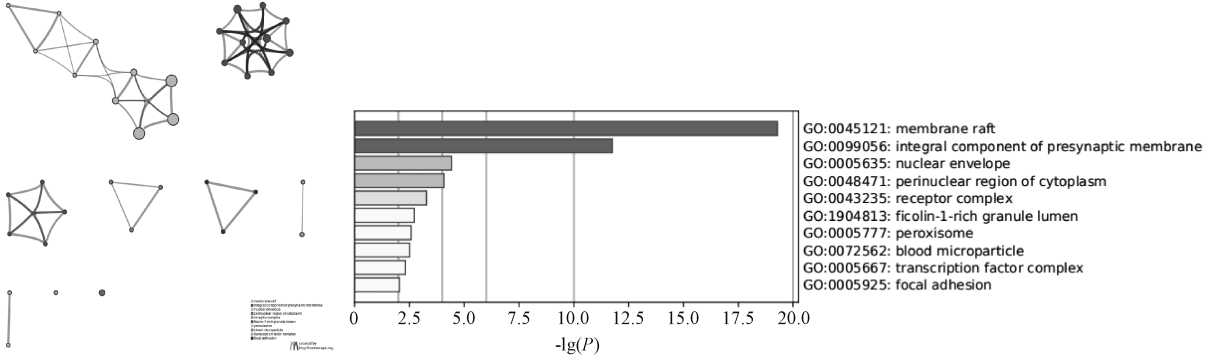
子结合等,见图 4。KEGG 通路富集分析中,主要涉及的信号通路有癌症途径、钙信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、HIF-1 信号通路、雌激素信号通路、铂耐药性以及 cGMP-PKG 信号通路等,见图 5。

### 3 讨论

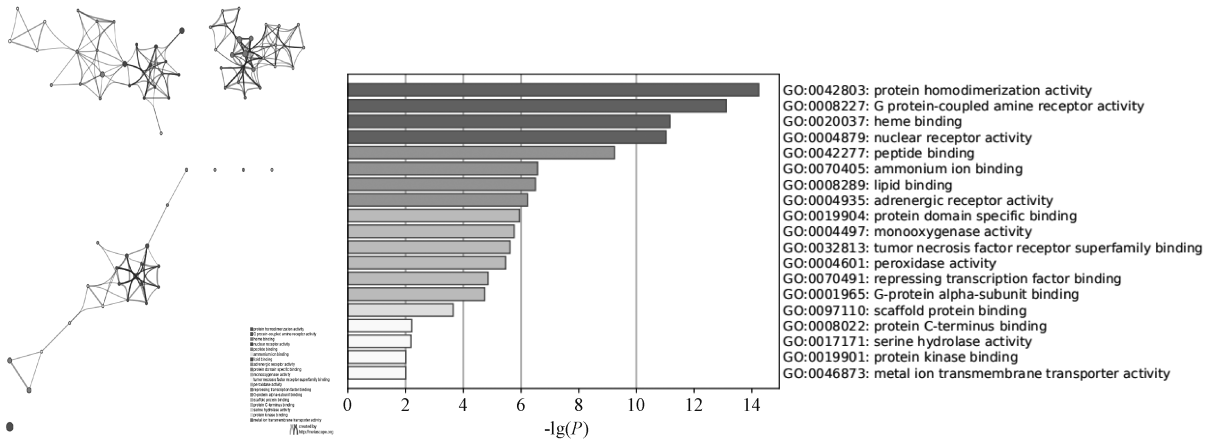
目前,关于 IBS 的具体病因和发病机制仍不明确,认为其可能与遗传因素、饮食因素、精神心理因素、内脏高敏感、脑-肠轴调节异常、胃肠道动力异常、肠道感染与免疫因素和肠道微生物群等有一定关系<sup>[21-22]</sup>。



A



B



C

A. BP; B. CC; C. MF

A. BP; B. CC; C. MF

图 4 白术-白芍药对治疗 IBS 关键靶点的 GO 功能富集分析

### Fig 4 GO functional enrichment analysis on key targets of drug pair of rhizoma atractylodes macrocephala and radix paeoniae alba in the treatment of IBS

本研究通过网络药理学分析,获得白术-白芍药对中山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇、 $\beta$ -乙酰氧基苍术酮及儿茶素等 20 个潜在的关键活性成分,与 IBS 疾病靶点间存在 AKT1、IL-6、TNF、PTGS2、JUN、CAT、CASP3 及 NOS3 等 55 个交集靶点。

其中,AKT1 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的基因编码,可通过磷脂酰肌醇 3 激酶依赖的机制被胞外信号激活<sup>[23]</sup>。刘仕琦等<sup>[24]</sup>发现,七味白术散可通过调节 PI3K/Akt 信号通路上的

IR、IRS-1、PI3K、Akt 蛋白和 mRNA 的表达影响胰岛素分泌,达到治疗糖尿病的作用。IL-6 与炎症反应具有密切关系,有文献报道,IBS 患者的 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平显著升高<sup>[25]</sup>;通过电针治疗足三里,能够使大鼠 IBS 模型的 IL-6 水平降低<sup>[26]</sup>。研究结果发现,白术内酯 III 能够通过抑制一氧化氮的产生,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及血管内皮生长因子活性,发挥抗炎作用<sup>[27]</sup>;山奈酚能够显著抑制 LPS 诱导的人单核细胞 THP-1 的 MAPK 通路

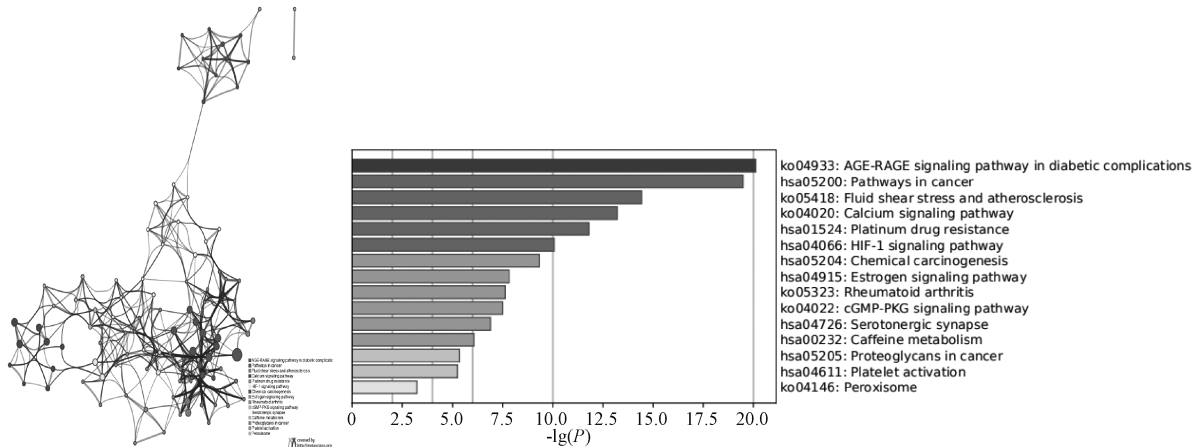


图5 白术-白芍药对治疗IBS关键靶点的KEGG通路富集分析

Fig 5 KEGG pathway enrichment analysis on key targets of drug pair of rhizoma atractylodes macrocephala and radix paeoniae alba in the treatment of IBS

的表达,减少MDC、IP-10和IL-6等炎症因子产生,从而有效消除炎症<sup>[28]</sup>。此外, $\beta$ -谷甾醇与豆甾醇也均可显著抑制IL-10、IL-6等的表达,减少由DSS诱导引起的高炎表达<sup>[29]</sup>。caspase-3是一种蛋白酶M,可参与细胞凋亡、坏死和炎症的信号转导,已发现IBS患者血清中caspase-3、Bax表达增加而Bcl-2减少,可促进神经元凋亡<sup>[30]</sup>。刘绮等<sup>[31]</sup>发现,芍药苷可显著上调佐剂性关节炎大鼠关节滑膜成纤维样滑膜细胞中Bax、caspase-3表达,抑制Bcl-2、IL-8等表达。

IBS患者在临床上存在不同程度的肠道低度炎症、免疫激活、黏膜屏障功能降低。通过KEGG分析发现,白术-白芍药对治疗IBS的信号通路包括糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、动脉粥样硬化信号通路、癌症信号通路、cGMP-PKG信号通路、钙离子信号通路、铂耐药性信号通路、HIF-1信号通路、雌激素信号通路等。其中,AGE-RAGE信号通路是涉及炎症反应的主要调控信号通路之一。RAGE在炎症反应中起促炎症介质的作用,AGEs是RAGE的重要配体,可直接或通过作用其受体RAGE激活MG,诱导其释放大炎症因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ <sup>[32]</sup>。芍药总苷可通过改善类胰蛋白酶引起的肠上皮细胞屏障功能紊乱,降低内脏的高敏感性,有效减缓肠易激的腹泻和腹痛症状,并通过钙离子信号通路发挥对神经细胞的保护或治疗作用<sup>[33]</sup>。白术内酯III可能作用于CRH、转化生长因子 $\beta$ 1、SLC6A4、HTR2A及HTR3A等蛋白分子,通过调节神经或内分泌系统相关通路来影响内脏感觉传递和胃肠功能<sup>[34]</sup>。因此,推测白术-白芍药对可能是通过AGE-RAGE信号通路、钙离子信号通路等途径对IBS发挥治疗作用。

此外,在进一步的机制验证研究中,可先利用分子对接技术进行理论验证,即将白术-白芍药对中的关键活性成分山柰酚、 $3\beta$ -乙酰氧基、 $\beta$ -谷甾醇、儿茶素、 $8\beta$ -乙氧基白术内酯III、芍药苷及谷甾醇等与AKT1、IL-6、TNF、PTGS2、JUN、CAT及CASP3等潜在关键靶点通过autodock 4.2软件进行对接分析,以结合能 $<-5$  kJ/mol为标准评价活性成分与关键靶点间

的结合性,再借助PyMol 2.3.4软件绘制成分与靶点对接模式图,以辅助验证生信分析结果的可靠性。在综合考虑理论分析结果的基础上,可通过致泻法结合束缚法等建立IBS动物(大鼠)模型,采用白术-白芍药对及其有效活性成分(如山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、芍药苷及白术内酯III等)进行药物干预,通过Western-blot技术和Q-PCR技术对其AGE-RAGE信号通路、钙离子信号通路中关键蛋白、基因(AKT1、IL-6、TNF及JUN等)的水平表达变化进行检测,以最终验证预测推论的准确性。

综上所述,本研究通过网络药理学方法探讨了白术-白芍配伍治疗IBS的潜在物质基础和作用机制,理论上推测出白术-白芍药对中山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、 $3\beta$ -乙酰氧基苍术酮及儿茶素等活性成分通过作用于AKT1、IL-6、TNF及CASP3等靶点以调节AGE-RAGE信号通路、钙离子信号通路等而发挥治疗IBS的作用。

### 参考文献

- [1] Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26): 2566-2578.
- [2] Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(2): 133-146.
- [3] Raskov H, Burchard J, Pommergaard HC, et al. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis[J]. Gut Microbes, 2016, 7(5): 365-383.
- [4] 孔莹, 柯启贤. 宁肠汤治疗腹泻型肠易激综合征67例疗效观察[J]. 新中医, 2004, 36(4): 24-25.
- [5] 郑礼娟, 秦昆明, 姚仲青, 等. 白术芍药散治疗肠易激综合征的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(4): 815-819.
- [6] 尹秋凤, 贾鸣. 加味四逆散加减治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(44): 128-129.
- [7] 盛天骄, 耿晓, 孙笑然, 等. 加减葛根苓连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征临床疗效[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(9):

- [8] 马正宏,马先杰,彭丽. 附子理中汤联合西医治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床,2020,20(12):64-65.
- [9] 郭学勤. 补中益气汤在便秘型肠易激综合征中的应用[J]. 实用中西医结合临床,2020,20(11):74-75,108.
- [10] 邱悦,李怡,胡浪,等. 柴术宁肠方对肠易激综合征模型大鼠 5-羟色胺信号系统的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(17):121-125.
- [11] 李柏群,陈绍成,彭腾,等. 风芍六君子汤治疗脾虚腹泄型肠易激综合征的药效学研究[J]. 中成药,2012,34(11):2229-2233.
- [12] 钟婵,黄李冰雪,陈远能,等. 基于网络药理学探讨疏肝健脾方干预腹泄型肠易激综合征的药理机制[J]. 中药材,2020,43(4):951-960.
- [13] 官沛,林天,杨柏,等. 探讨升阳益胃汤加减治疗脾胃虚弱型肠易激综合征的临床疗效[J]. 内蒙古中医药,2020,39(8):53-54.
- [14] 陈艳芬,梁万年,江涛,等. 肠乐胶囊治疗腹泄型肠易激综合征的药效学研究[J]. 中成药,2016,38(3):499-504.
- [15] 丁宇飞,袁文谋,肖勇辉,等. 和胃化湿片治疗腹泄型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2020,14(14):203-205.
- [16] 殷越,李冰艳,历凯,等. 论白术-白芍药对“土中泻木”的配伍研究[J]. 中医药信息,2017,34(6):52-56.
- [17] 张森,秦昆明,郑礼娟,等. 白术-白芍药对不同配比的中医应用数据分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(18):216-219.
- [18] Yuan H, Ma Q, Cui H, et al. How Can Synergism of Traditional Medicines Benefit from Network Pharmacology? [J]. *Molecules*, 2017,22(7):1135.
- [19] 曹旭含,白子兴,孙承颐,等. “乳香-没药”治疗膝骨关节炎网络药理学分析[J]. 中国组织工程研究,2021,25(5):746-753.
- [20] 刘志强,王博龙. 中药网络药理学药效成分筛选与靶标预测的研究进展[J]. 中成药,2019,41(1):171-178.
- [21] Radovanovic-Dinic B, Tesic-Rajkovic S, Grgov S, et al. Irritable bowel syndrome-from etiopathogenesis to therapy [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*,2018,162(1):1-9.
- [22] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年,上海)[J]. 中华消化杂志,2016,36(5):299-312.
- [23] Lee JO, Choi E, Shin KK, et al. Compound k, a ginsenoside metabolite, plays an antiinflammatory role in macrophages by targeting the akt1-mediated signaling pathway [J]. *J Ginseng Res*, 2019,43(1):154-160.
- [24] 刘仕琦,李冀,王艳. 七味白术散对糖尿病小鼠肝脏组织 PI3K/Akt 信号通路的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(20):153-160.
- [25] 王涛,胥谔,张勋,等. 金双歧联合有氧运动对老年腹泄型肠易激综合征患者的效果[J]. 西部医学,2020,32(5):749-752,757.
- [26] 蓝莹,高誉珊,朱文莲,等. 比较电针“合谷”“足三里”穴对 IBS 模型大鼠结肠动力及结肠 M3 受体表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2017,40(12):1044-1049.
- [27] Li CQ, He LC, Jin JQ. Atractylenolide I and a tractylenolide III inhibit lipopolysaccharide-induced TNF alpha and NO production in macrophages [J]. *Phytother Res*,2007,21(4):347-353.
- [28] 张雅雯,邵东燕,师俊玲,等. 山奈酚生物功能研究进展[J]. 生命科学,2017,29(4):400-405.
- [29] 冯思敏,宁可,邵平,等.  $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J]. 中国粮油学报,2018,33(12):80-86,94.
- [30] Fan W, Fei G, Li X, et al. Sera with anti-enteric neuronal antibodies from patients with irritable bowel syndrome promote apoptosis in myenteric neurons of guinea pigs and human SH-Sy5Y cells [J]. *Neurogastroenterol Motil*,2018,30(12):e13457.
- [31] 刘琦,罗霞,罗爽,等. 芍药苷通过抑制 NLRP3 炎症小体治疗溃疡性结肠炎小鼠的研究 [J]. 中药新药与临床药理,2018,29(4):409-414.
- [32] 姜瑞雪,黄密,马作峰,等. 固本健脑方调节健忘大鼠海马组织中 AGEs/RAGE 信号通路的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(1):153-157.
- [33] 孟胜喜,霍清萍. 芍药苷对神经系统的作用及其机制的研究 [J]. 西部中医药,2020,33(4):150-153.
- [34] 缪乐涛,张婧娴,芮俊乾,等. 基于系统药理学探索痛泻要方治疗肠易激综合征的分子机制 [J]. 中国现代中药,2017,19(11):1555-1561.

(收稿日期:2020-10-26)

(上接第 670 页)

- [14] 郭宁宁,栗印军. 不同剂量沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭疗效及安全性的影响 [J]. 山西医药杂志,2021,50(4):543-547.
- [15] 姜阳,董鹏,刘芳,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的有效性及安全性研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志,2020,20(2):3297-3300.
- [16] 唐碧,朱磊,朱明利,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗不同病因慢性心力衰竭患者的临床效果 [J]. 中国医药导报,2020,17(7):160-163.
- [17] 达晶,王文科. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者 Gal-3 和 sST2 的影响 [J]. 检验医学与临床,2020,17(15):2186-2188,2191.
- [18] 贾二娟. 心力衰竭合并肺部感染病人血清 Ang II、ALD、NE 变化及与心功能分级的关系 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(7):980-982.
- [19] 富路,陈叶萍. 慢性心力衰竭患者血中 CgA、BNP 与 NE 水平变化的临床观察 [J]. 心脏杂志,2011,23(3):372-374.
- [20] 刘镇,丁辉. 血清 NE、Ang II、ALD 和慢性心力衰竭并发肺部感染患者心脏功能的相关性研究 [J]. 贵州医药,2019,43(9):1352-1355.

(收稿日期:2021-03-23)