

· 实验研究 ·

基于网络药理学及分子对接探讨四磨汤治疗 功能性消化不良的作用机制

黄李冰雪¹ 张涛² 钟婵¹ 敖先伟¹ 陈远能²

(1 广西中医药大学, 南宁 530000; 2 广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁 530000)

[摘要] 目的: 基于网络药理学的方法对四磨汤的有效作用靶点进行预测, 探讨其多成分、多靶点、多通路治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的药理学作用机制。方法: 借助中药系统药理学分析平台(TCMSP)、CTD、DISEASES等数据库及Swiss Target Prediction反向分子对接服务器预测四磨汤的有效成分及治疗FD的作用靶点。借助STRING数据库构建PPI网络, 分析获得核心作用靶点; 将核心作用靶点与有效成分进行分子对接并验证; 利用DAVID对有效作用靶点进行(gene ontology, GO)功能及(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。结果: 从四磨汤中筛选出26个有效化合物, 33个与FD有关的作用靶点, 且分子对接结果显示有效化合物与作用靶点有很强的结合能力。GO及KEGG分析显示, 作用靶点参与细胞增殖、氧化还原、血管生成及收缩等多种生物学过程, 调节神经活性、肿瘤途径、炎症性通路、血管内皮生长因子信号通路等。结论: 四磨汤通过调节炎症反应、神经活性及PI3K/Akt信号通路等相关过程发挥防治FD的作用。

[关键词] 四磨汤; 网络药理学; 功能性消化不良; 分子对接

[中图分类号] R285; R932 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2020)06-0662-08

Mechanism of Simo Decoction for treatment of functional dyspepsia based on network pharmacology and molecular docking

HUANG Li-bing-xue¹ ZHANG Tao² ZHONG Chan¹ AO Xian-wei¹ CHEN Yuan-neng²

(1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China; 2 Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

[Abstract] **Objective:** To predict the effective targets of Simo Decoction and discuss the pharmacological mechanism of its multi-component, multi-target and multi-pathway for the treatment of functional dyspepsia (FD) based on the method of network pharmacology. **Methods:** TCMSP, CTD, DISEASES database and Swiss Target Prediction reverse molecular docking server were used to predict the effective components of Simo Decoction and the therapeutic targets of functional dyspepsia. STRING database was used to construct the PPI network and obtain the core role target; molecular docking was performed on the core role target and effective components and verified. DAVID was used to analyze the effective action target for gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) related pathway enrichment analysis. **Results:** Twenty-six effective compounds were selected from Simo Decoction and 33 effective targets related to functional dyspepsia. The results of molecular docking showed that the effective compounds had strong binding ability with the targets. Functional enrichment of GO and KEGG analysis showed that the targets were involved in cell proliferation, oxidation-reduction, angiogenesis and contraction and other biological processes, and regulated neuroactive ligand-receptor interaction, pathways in cancer, HIF-1 signaling pathway, VEGF signaling pathway and so on. **Conclusion:** Simo Decoction plays a role in

[基金项目] 国家自然科学基金(81360531); 广西一流学科建设重点项目(2018XK81); 广西中医药大学2019年研究生教育创新计划项目(YCSY21090032)

[作者简介] 黄李冰雪, 女, 硕士研究生, 主要从事消化系统疾病诊治研究。E-mail: 794034801@qq.com。

[通讯作者] 陈远能, 男, 硕士生导师, 教授, 主要从事消化系统疾病诊治的研究。E-mail: cyn60668@aliyun.com。



the prevention and treatment of FD by regulating inflammatory response and neuroactive transduction pathway.

[Key words] Simo Decoction; network pharmacology; functional dyspepsia; molecular docking

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是最常见的胃肠道功能性疾病之一,主要症状是餐后饱胀、早饱感、上腹胀痛、上腹灼热感等,其发病率占一般人群的15%^[1]。目前,FD已被提出的发病机制包括胃肠动力异常、内脏高敏感性、低度黏膜炎症和肠神经、肌肉或Cajal间质细胞的改变;但是其根本病因及药物治疗的机制尚不明确^[2]。临床多以西药干预为主,但大部分患者仍表现为易复发、疗效不显著等情况。近年来,中医药在我国胃肠道疾病的防治领域中占领一席之地,优势在于不良反应小、症状改善明显、不易复发等。中医学上认为,FD应当归属于“痞满”、“嘈杂”等范畴^[3],其病位在胃,涉及肝、脾,病机为肝失疏泄、脾失运化:主要因外邪、饮食、情志失调等导致肝失疏泄;脾、胃气机受阻,气滞不通,不通则发为胀痛。四磨汤出自《剂生方》,由木香、枳壳、槟榔及乌药4味药组成,具有疏肝和胃、顺气降逆、消积止痛的作用。据以往的临床资料显示,四磨汤对FD具有显著的疗效,但是由于中药多成分、多靶点协同作用的特点,导致四磨汤发挥作用的机制和物质基础不清,并且传统的实验方法难以系统、全面地检测其确切的作用机制。网络药理学是一种以疾病、基因、蛋白靶点和药物相互作用网络为基础,集系统生物学、蛋白组学和计算生物学于一体的系统分析方法,最早由Hopkins提出^[4]。它可以从整体的角度来揭示药物作用的机制,具有整体性、协同性和动态性等特点^[5]。这些特点与中医药的整体理论相一致。因此,本文借助网络药理学来剖析四磨汤防治FD的作用机制。

材料与方法

1 四磨汤有效化合物的筛选

四磨汤由槟榔、枳壳、木香、乌药4味药组成,采用TCMSP平台(中药系统药理学分析平台, <http://lsp.nwu.edu.cn/>)检索4味中药的主要化学成分,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为依据^[6]筛选可能入血的有效成分,并进行整理。同时,利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)对有效成分进行确证,得到其相对应2D, 3D结构式及SMILES。

2 四磨汤化合物潜在靶点反向预测及“化合物-靶点”图的构建

将PubChem数据库中获得的有效化合物SMILES导入Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)中进行反向分子对接,将Organism设置为Homo Sapiens,检索化合物对应的可能靶点,整理并删除重复项。将有效化合物与其对应靶点数据导入Cytoscape 3.7.0软件(<http://www.cytoscape.org/>)构建“化合物-靶点”图并进行拓扑分析,根据Degree值及介数中心性(betweenness centrality)筛选关键化合物。

3 功能性消化不良靶点及四磨汤治疗该疾病作用靶点的筛选

利用DISEASES数据库(<https://diseases.jensenlab.org/Search>)、CTD数据库(<https://ctd-base.org/>)及GeneCards数据库(<https://www.GeneCards.org/>)检索“dyspepsia”获取相关靶点,根据Z-score, relevance score及inference score筛选得分较高、相关性较大的靶点,共得到442个FD靶点。再与四磨汤有效化合物的对应靶点进行Venny 2.1(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)分析,最终获得四磨汤治疗FD的作用靶点,并以Venn图的形式展现药物靶点与疾病靶点存在33个交集靶点。

4 PPI网络的构建及分析

将四磨汤治疗FD的作用靶点导入STRING 10.5数据库(<http://string-db.org>)进行分析,再利用Cytoscape构建PPI网络并进行拓扑分析,根据degree值和接近中心性筛选核心作用靶点。

5 分子对接分析有效化合物与关键蛋白的结合作用

利用PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)查询“4”项下的核心作用靶点的PDB ID,导入System Dock Web Site(<http://systemsdock.unit.oist.jp/id-dp/home/index>)分析对接服务器,通过与有效化合物的分子对接和对接得分的分析来预测和评价有效成分与靶点的结合活性。Docking score值越大表示有效成分与靶点结合能力较强,从而反映出预测结果的可靠性。

6 基因本体论及通路分析

将四磨汤治疗FD的作用靶点上传至David 6.8

数据库(<https://david.ncicrf.gov/>),以 Homo Sapiens 为研究对象,进行基因本体(gene ontology, GO) 功能分析,包括生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF) 和细胞成分(cellular component, CC) 分析;同时进行基因组百科全书(KEGG) 通路富集分析,得到四磨汤治疗 FD 的主要作用通路,并通过 Omicshare 软件对富集分析结果进行可视化处理。

结 果

1 四磨汤的主要化学成分收集及靶点预测

在 TCMSP 平台以槟榔(arecae semen)、枳壳

(aurantii fructus)、木香(aucklandiae radix)、乌药(linderiae radix) 为关键词,共搜索到 303 个相关化合物。根据药动学和其代谢特性(ADME) 对化合物进行筛选,以 $OB \geq 30\%$ 及 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,筛得槟榔化合物 8 个、枳壳化合物 5 个、木香化合物 6 个、乌药化合物 9 个,共 28 个化合物,去重后共得到 26 个有效化合物(见表 1)。将这 26 个有效化合物导入 PubChem 数据库进行确证,并得到其对应的 2D 3D 结构式及 SMILES。将获得的 SMILES 导入反向分子对接服务器 Swiss Target Prediction,每个化合物共获得 15 个预测靶点,整理全部靶点并删除重复项。

表 1 26 个有效化合物基本信息

化合物编码	化合物名称	OB/%	DL	来源
MOL010482	WLN: 6OVR BVO6	43.74	0.24	槟榔
MOL010485	EPA	45.66	0.21	槟榔
MOL010489	resivit	30.84	0.27	槟榔
MOL001749	ZINC03860434	43.59	0.35	槟榔
MOL002032	DNOP	40.59	0.4	槟榔
MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracosane-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42	槟榔
MOL000004	procyanidin B1	67.87	0.66	槟榔
MOL000073	ent-epicatechin	48.96	0.24	槟榔
MOL010495	6,7-dimethoxy-2-(2-phenylethyl) chromone	31.93	0.3	乌药
MOL010496	DMPEC	32.38	0.39	乌药
MOL010907	norboldine	40.92	0.46	乌药
MOL010913	C09495	77.09	0.25	乌药
MOL010916	nubigenol	42.55	0.19	乌药
MOL010917	boldine	31.18	0.51	乌药
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	乌药
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	乌药
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	乌药
MOL010813	benzo[a]carbazole	35.22	0.22	木香
MOL010828	cynaropicrin	67.5	0.38	木香
MOL010839	lappadilactone	38.56	0.73	木香
MOL000211	mairin	55.38	0.78	木香
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	木香
MOL013381	marmin	38.23	0.31	枳壳
MOL002341	hesperetin	70.31	0.27	枳壳
MOL004328	naringenin	59.29	0.21	枳壳
MOL005828	nobiletin	61.67	0.52	枳壳

2 “化合物-靶点”图的构建及拓扑分析

将 26 个化合物与对应靶点数据导入 Cytoscape

3.7.0 软件构建化合物-靶点网络(见图 1)。化

物-靶点图由 192 个节点(26 个化合物节点和 166 个靶点节点)和 390 条边组成,其中矩形代表靶点、三角形代表化合物。图 1 中四磨汤多个化合物对应相

同靶点、多个靶点同时也对应相同化合物,由此可见 四磨汤多成分、多靶点的特点。接着 利用 Cytoscape 中的 Network Analysis 进一步对化合物-靶点图进行拓扑学分析 根据网络节点的 Degree 和介数中心性大小筛选出关键有效化合物(原花青素、β-

谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、诺比林、橙皮素、柚皮素、表儿茶素)及核心靶点(MAPT ,TDP1 ,SLC6A2 ,PTGS1 ,AR ,PTGS2 ,OPRM1 ,OPRD1 ,OPRK1 ,OPRL1 ,ALOX5 ,CA1) 认为这些化合物及靶点在整个网络中起到桥梁作用。

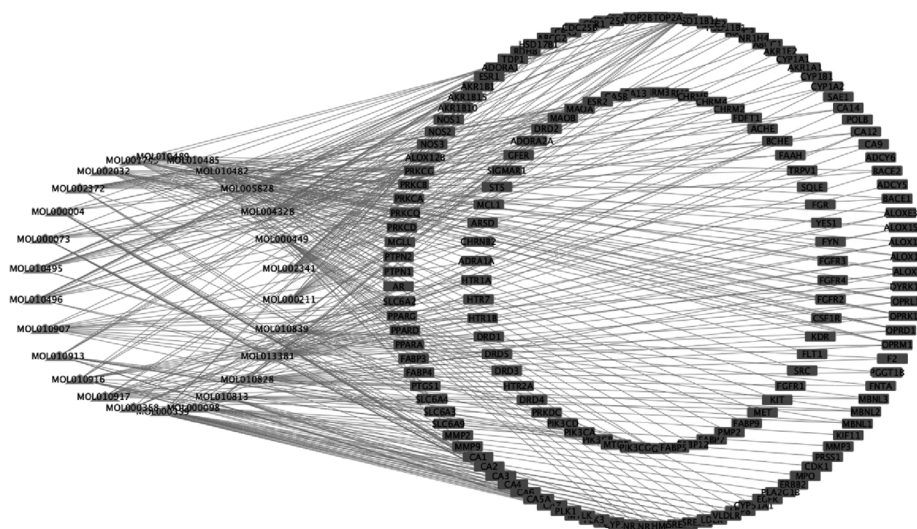


图1 四磨汤化合物-靶点网络

3 四磨汤对功能性消化不良作用靶点的预测及相互作用分析

将四磨汤有效化合物对应的 166 个药物靶点、消化不良对应的 442 个靶点进行分析并以 Venn 图形式进行可视化处理 得到 33 个交集靶点(见图 2)。

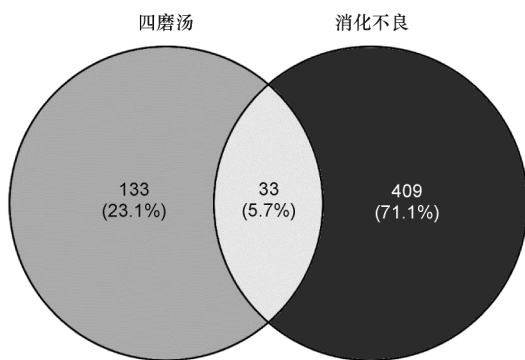


图2 药物与疾病靶点 Venn 图

将 33 个交集靶点导入 STRING 数据库,设置置信度 > 0.400,剔除孤立的靶点蛋白,获取蛋白互作信息,并进一步导入 Cytoscape 软件进行网络拓扑学分析得到四磨汤对功能性消化不良作用靶点蛋白互作网络(见图 3)。该网络由 33 个节点和 136 边组

成 经网络拓扑学分析可知,节点平均 Degree 为 8.242 42,大于平均 Degree 的节点有 14 个;节点平均介数中心性为 0.032 56,大于平均介数中心性的节点有 12 个。根据网络节点的 Degree 和介数中心性筛选出靠前的核心作用靶点,包括 PTGS2 ,SRC ,EGFR ,MMP9 ,MMP2 ,NOS3 ,MPO ,PPARG ,AR ,ERBB2 等,认为这些核心作用靶点在网络中起到关键性作用。

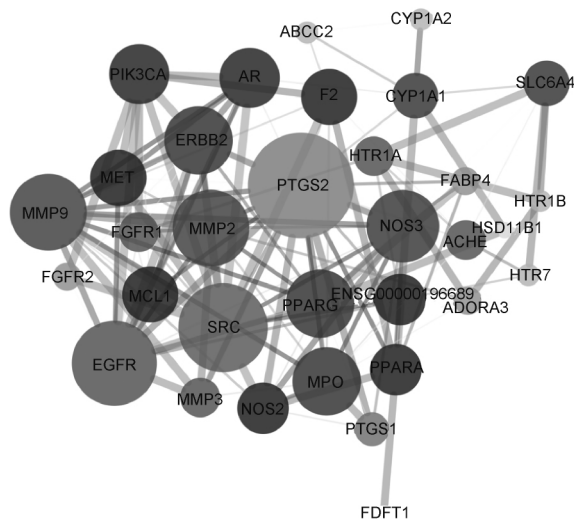


图3 蛋白互作网络图

4 分子对接

一个节点具有高 Degree 值和高介数中心性,意味着其在整个网络中具有关键核心作用。本研究选取 PPI 网络中 Degree 值和介数中心性排名前 5 的核心作用靶点 PTGS2、SRC、EGFR、MMP9、MMP2 与 26 个有效化合物进行分子对接。其对接结果如图 4 所示。横坐标表示 Docking score 评分,纵坐标表示 PTGS2、SRC、EGFR、MMP9、MMP2 这 5 个代表靶点分别与有效化合物对应的数目。Docking score 值在 4.25 以上认为有效化合物分子与靶点的结合具有一定的活性,而 >7 说明有效化合物分子与靶点结合有很强的稳定性及活性^[7]。由图 4 可知 Docking score 值 >7 的有效化合物中,PTGS2 有 7 个、SRC 有 7 个、EGFR 有 8 个、MMP9 有 8 个、MMP2 有 9 个。本结果验证了预测的可靠性,也为后续药物疗效和安全性的预测奠定了基础。

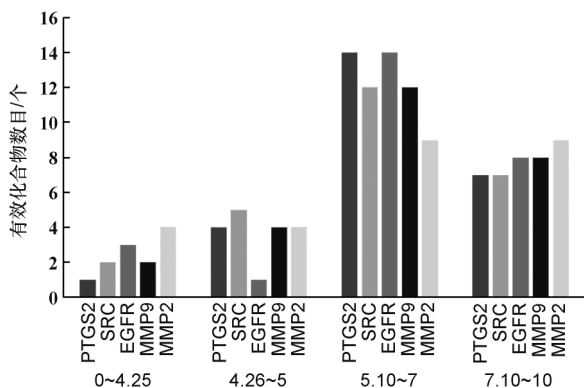


图 4 靶点与四磨汤有效成分的分子对接结果

5 GO 功能富集分析及 KEGG 通路分析

利用 David 数据库对四磨汤有效作用靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析。根据 Benjamini 校正法, PValue < 0.01 确定了 23 个 GO 条目, 分别列出生物过程、分子功能、细胞成分对应的条目 (见图 5~7)。其中,生物过程中在细胞增殖、血管生成及收缩、氧化还原、氧化应激、磷脂酰肌醇磷酸化、ERBB2 信号通路等方面靶点富集较集中; 分子功能中与血红素结合、酶结合、蛋白磷酸酶结合、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶及酪氨酸激酶活性调节等相关性最大; 细胞成分中在质膜、细胞器膜、内质网膜、细胞质核周区、小窝等靶点富集相对集中。通过 KEGG 分析四磨汤治疗 FD 作用靶点的通路分

布,如图 8 所示。其中富集作用靶点最多且较为显著的通路包括: pathways in cancer, proteoglycans in cancer, PI3K-Akt signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction, ras signaling pathway, Rap1 signaling pathway, estrogen signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, ErbB signaling pathway 等,涉及肿瘤、炎症、代谢、血管生成、神经活性调节、信号转导等。

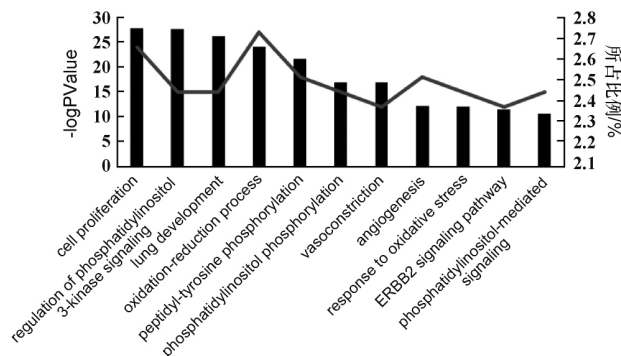


图 5 生物过程富集分析

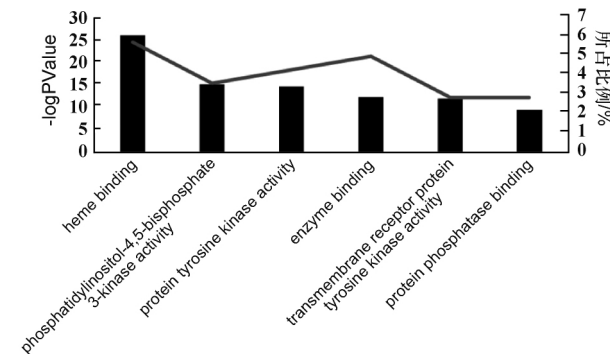


图 6 分子功能富集分析

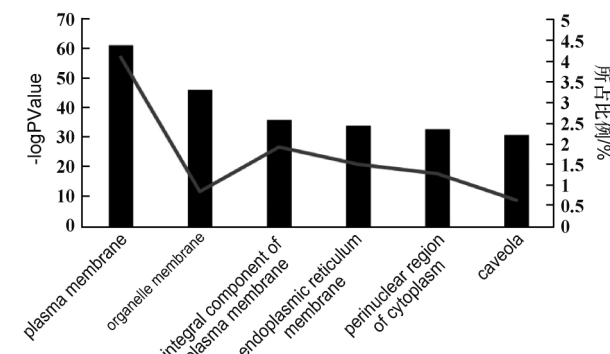


图 7 细胞组成富集分析

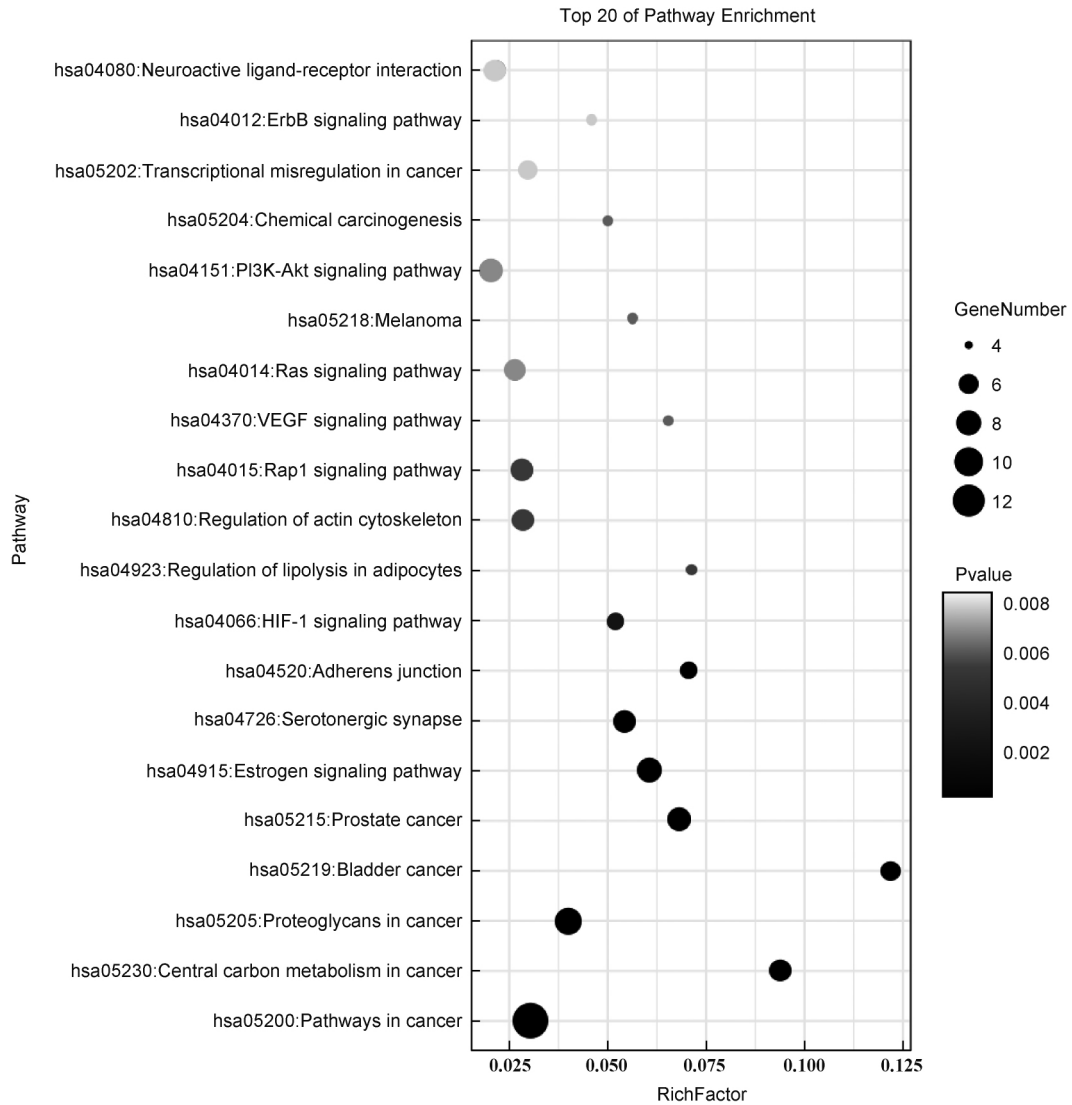


图8 四磨汤治疗功能性消化不良的 KEGG 通路富集

讨论

中医历代文献里并没有明确的提出 FD 的病名,只有对其相关症状的描述,如胃脘痛、胀满等。FD 的病症与肝、脾、心关系密切^[8]。肝性喜条达、恶抑郁,易为情志所伤,肝之郁达是重要致病条件之一;脾主升清,胃主降浊,脾胃位于中焦,为气机斡旋的枢纽,同时受制于肝气的调节,若肝失条达,疏泄失常,脾土壅滞,脾胃之病由生;心主神志,五脏六腑之大主,心属火,肝属木,为肝之子,肝失疏泄,气机郁滞,日久化火,则热扰心神。现代人多因不良的饮食习惯、高压力快节奏的工作生活而损脾胃,并易产生焦虑抑郁等负面情绪而致肝失条达、脾失运化、气机阻滞、心失所养。治疗原则应

以疏肝健脾、和胃降逆、理气止痛为主。四磨汤中,木香为君药,行气健脾、疏肝利胆,善行脾胃之滞气,具有行气止痛、温中和胃之功效;枳壳、槟榔为臣药,枳壳行气宽中而消胀,槟榔行气导滞以除满;乌药为佐药,能调肝、顺气、开郁;诸药合用,共奏疏肝和胃、顺气降逆、消积止痛之效^[9]。并且针对四磨汤的现代药理学研究表明^[10-11]枳壳中含有挥发油及黄酮类化合物,具有促进胃排空、小肠蠕动的的作用;木香可增加血液中胆囊收缩素或胃动素的水平,促进胆囊收缩,调节胃肠运动;乌药中的一些成分可通过作用于神经系统来调节胃肠运动;槟榔可增加腺体分泌程度,起到调经解郁、增强胃肠道蠕动的效果;全方对胃肠运动均具有一定的促进作用。

本研究借助网络药理学和生物信息学,系统性地对四磨汤治疗FD的作用机制进行了探讨。根据有效化合物-靶点网络分析,筛选得到关键有效化合物:原花青素、 β -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、诺比林、橙皮素、柚皮素、表儿茶素等。这些关键化合物通过作用于33个靶点产生对FD的治疗效果。其中,槲皮素可作用于6个靶点,在治疗FD中发挥较为广泛的作用。研究证实槲皮素是一类具有多种生物活性的黄酮类化合物,能通过肌球蛋白的磷酸化程度和 Mg^{2+} -ATP酶活性调节胃肠道平滑肌的功能,同时也能起到抗炎、抗癌、神经保护和抗过敏的作用^[12]。另一关键化合物橙皮素可作用于4个靶点。橙皮素具有显著的抗炎、神经保护的作用^[13];还可通过拮抗5-HT受体来调节胃肠道蠕动改善呃逆、恶心、呕吐等胃肠道症状^[14]。根据研究结果获得的治疗靶点蛋白网络可知,四磨汤治疗FD的各作用靶点之间存在复杂的相互关系,这表明四磨汤治疗FD的作用机制复杂多样,不仅是某个有效化合物作用于某个靶点产生的,还有靶点之间的相互影响。分子对接结果显示,四磨汤有效化合物与核心作用靶点之间结合稳固,说明本研究数据及结果准确度较高,在此基础上进行网络分析具有较高的置信度和参考价值。结合分子对接结果与治疗靶点蛋白互作网络图,本研究认为PTGS2、SRC、EGFR、MMP9、MMP2为核心治疗靶点,可被多个有效化合物作用,并对多个靶点产生相互影响,进而发挥多方面、多途径的综合治疗效果。其中,PTGS2易受细胞因炎症因子、缺氧等因素而高表达,从而抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、抑制免疫监视、促进血管生成等多种生物学活性^[15]。因此,本研究认为四磨汤能通过作用于PTGS2发挥抗细胞增殖、促进细胞凋亡及免疫监视而控制FD的作用。MMP-9和MMP-2是基质金属蛋白酶基因家族(MMPs)的成员,能够分解和重组细胞外基质,参与胚胎的发育等过程^[16]。Lee等^[17]研究发现MMP-2和MMP-9导致细胞外基质的蛋白水解,然后调节细胞生长中的信号通路,促进血管生成,最终诱导一系列细胞异常增殖反应。因此,本研究认为,四磨汤能通过减少MMP-2和MMP-9的表达维持胃黏膜细胞的代谢平衡。

为了进一步说明四磨汤如何通过这些靶点产生作用,本研究做了GO功能及KEGG通路富集分析,发现四磨汤参与细胞增殖、血管生成及收缩、氧化还原、磷脂酰肌醇磷酸化、ERBB2信号通路、蛋白磷酸

酶结合、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶及酪氨酸激酶活性的调节等。KEGG分析显示四磨汤治疗FD涉及肿瘤的蛋白多糖及中心碳代谢、雌激素信号转导、HIF-1信号通路、Rap1信号通路、与血管生成相关的VEGF信号通路、与自噬相关的PI3K-Akt信号通路、ErbB信号通路、神经活性配体-受体相互作用等多种通路。PI3K/Akt通路是将膜受体信号传递给细胞的重要途径,在正常细胞增殖、分化、凋亡等细胞生理功能中起着重要的调节作用。有研究显示^[18]可通过激活 β -2-AR/PI3K/Akt通路,抑制胃肠平滑肌细胞凋亡,以维持胃肠平滑肌细胞的存活。同时,PI3K/Akt通路也可通过增加初级传入神经元中神经肽和钠通道的产生来调节感觉超敏反应,并增加脊髓谷氨酸受体离子通道的活性,从而促进脊髓中枢敏化^[19]。Shen等^[20]研究显示,结肠传入神经元可激活PI3K/Akt通路调节TRPV1蛋白的合成,从而介导内脏高敏感神经元兴奋性。

综上所述,本文利用网络药理学的方法,初步证实了四磨汤治疗FD潜在的药理学作用机制。这种基于“疾病-基因-靶点-网络”相互作用的研究方法,更全面地揭示了中药方的网络特性,与单靶点药物相比,多靶点药物共同作用具有更好的临床疗效和更小的不良反应。中药及其复方具有多成分、多靶点、多环节干预疾病的优势,这必将为未来新药的研发提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] TACK J, VAN DEN HOUTE K, CARBONE F. The unfulfilled promise of prokinetics for functional dyspepsia/postprandial distress syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(2): 204-206.
- [2] KOUTOURATSAS T, KALLI T, KARAMANOLIS G, et al. Contribution of ghrelin to functional gastrointestinal disorders' pathogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(5): 539-551.
- [3] 于青松, 姚朋华. 功能性消化不良中医证候特点分析[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(4): 51.
- [4] HOPKINS AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [5] FANG J, LIU C, WANG Q, et al. In silico polypharmacology of natural products[J]. *Brief Bioinform*, 2018, 19(6): 1153-1171.
- [6] XU X, ZHANG W, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [7] HSIN KY, 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.
- [8] 吴晓芳, 甘国兴, 李劲平, 等. 疏肝健脾活血方对肝郁脾虚证FD大鼠血浆脑肠肽的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(2): 214-217.



- [9] 强春梅,马晓鹏,闫海莲,等. 四磨汤口服液治疗小儿功能性消化不良临床效果观察[J]. 药物评价研究,2017,40(12): 1773-1776.
- [10] 李红,曾祥东. 四磨汤对肝脾不和型功能性消化不良患者胃肠激素水平的影响[J]. 中医临床研究,2018,10(26): 36-37.
- [11] 陈益萍. 四磨汤联合金双歧治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(28): 13-14.
- [12] BULE M, ABDURAHMAN A, NIKFAR S, et al. Antidiabetic effect of quercetin: a systematic review and meta-analysis of animal studies[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 494-502.
- [13] KONG LN, LIN X, HUANG C, et al. Hesperetin derivative-12 (HDND-12) regulates macrophage polarization by modulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(2): 122-130.
- [14] REIGSTAD CS, LINDEN DR, SZURSZEWSKI JH, et al. Correlated gene expression encoding serotonin (5-HT) receptor 4 and 5-HT transporter in proximal colonic segments of mice across different colonization states and sexes[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(9): 1443-1448.
- [15] 刘春琳. PTGS2 基因单核苷酸多态性与肝细胞癌临床病理特征及预后关系研究[D]. 广西: 广西医科大学, 2013.
- [16] LIU Y, XIAO Y, LIU J, et al. Copper-induced reduction in myocardial fibrosis is associated with increased matrix metalloproteins in a rat model of cardiac hypertrophy [J]. *Metallomics*, 2018, 10(1): 201-208.
- [17] LEE CY, YANG SF, WANG PH, et al. Antimetastatic effects of Terminalia catappa leaf extracts on cervical cancer through the inhibition of matrix metalloprotein-9 and MAPK pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(1): 60-66.
- [18] AN X, LONG C, DENG X, et al. Higenamine inhibits apoptosis and maintains survival of gastric smooth muscle cells in diabetic gastroparesis rat model via activating the beta2-AR/PI3K/AKT pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1710-1717.
- [19] LIANG L, FAN L, TAO B, et al. Protein kinase B/Akt is required for complete Freund's adjuvant-induced upregulation of Nav1.7 and Nav1.8 in primary sensory neurons [J]. *J Pain*, 2013, 14(6): 638-647.
- [20] SHEN S, AL-THUMAIRY HW, HASHMI F, et al. Regulation of transient receptor potential cation channel subfamily V1 protein synthesis by the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in colonic hypersensitivity [J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 104-115.

编辑: 赵文锐/接受日期: 2019-10-12