

# 基于网络药理学探讨疏肝健脾方干预腹泻型肠易激综合症的药理机制

钟 婵<sup>1</sup>, 黄李冰雪<sup>1</sup>, 陈远能<sup>2</sup>, 张 涛<sup>2\*</sup>

(1. 广西中医药大学, 广 西 南 宁 530000; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 广 西 南 宁 530000)

**摘要** 目的: 利用数据挖掘平台和网络可视化工具探讨疏肝健脾方干预腹泻型肠易激综合征(Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome, IBS-D)的网络药理学机制。方法: 挖掘疏肝健脾方活性化合物及有效靶点基本信息, 利用相关软件依次完成化合物-靶点网络的构建和分析、维恩(Venny)分析、蛋白互作(PPI)网络、基因本体论(Gene Ontology, GO)分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路分析。结果: 获得 47 个活性化合物, 123 个有效靶点和 57 个药物-疾病靶点。PPI 网络中关键蛋白有 10 个, 包括 TP53、JUN、MAPK3、MAPK1、HSP90AA1、ESR1、EGFR、VEGFA、RB1、MAPK14。GO 分析中生物过程(Biological Process, BP)共 615 个条目, 细胞组成(Cell Component, CC)共 46 个条目, 分子功能(Molecular Function, MF)共 59 个条目。涉及的主要通路包括 HIF-1 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、Toll-like 受体信号通路、NOD-like 受体信号通路和 NF- $\kappa$ B 信号通路等。结论: 本研究从网络药理学角度深入探讨疏肝健脾方干预 IBS-D 的药用机制, 旨在为实验和临床研究提供新的前景。

**关键词** 疏肝健脾方; 网络药理学; 靶点; 腹泻型肠易激综合征; 作用机制

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1001-4454(2020)04-0951-10

DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.04.032

## Pharmacological Mechanism of Shugan Jianpi Prescription in Treating Diarrhea Irritable Bowel Syndrome based on Network Pharmacology

ZHONG Chan<sup>1</sup>, HUANG Li-bing-xue<sup>1</sup>, CHEN Yuan-neng<sup>2</sup>, ZHANG Tao<sup>2</sup>

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

**Abstract** Objective: To explore the network pharmacological mechanism of Shugan jianpi prescription in the intervention of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) by using data mining platform and network visualization tools. Methods: The basic information of active compounds and effective targets of Shugan jianpi prescription was excavated. The construction and analysis of compound-target network, Venny analysis, protein interaction (PPI) network, gene ontology (Gene Ontology, GO) analysis and Kyoto gene and genome encyclopedia (KEGG) pathway analysis were completed by using related softwares. Results: 47 active compounds, 123 effective targets and 57 drug-disease targets were obtained. There were 10 key proteins in PPI network, including TP53, JUN, MAPK3, MAPK1, HSP90AA1, ESR1, EGFR, VEGFA, RB1, MAPK14. In GO analysis, there were 615 items of biological process, 46 items of cell composition and 59 items of molecular function. The main pathways included HIF-1 signaling pathway, IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, NOD-like receptor signaling pathway and NF- $\kappa$ B signaling pathway. Conclusion: The medicinal mechanism of Shugan jianpi prescription in the intervention of IBS-D is discussed from the perspective of network pharmacology, aiming to provide a new prospect for experimental and clinical research.

**Key words** Shugan jianpi prescription; Network pharmacology; Target; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Mechanism of action

疏肝健脾方由痛泻要方加减而成, 由白术、陈皮、白芍、防风、柴胡、干姜组成, 方中白术苦能燥湿, 甘能补脾, 温能和中; 芍药寒泻肝火, 酸敛逆气, 缓中止痛; 防风辛能散肝, 香能舒脾, 风能胜湿, 为理脾引经要药; 陈皮辛能利气, 炒香尤能燥湿醒脾, 使气行则痛止, 干姜守而不走, 散寒温中, 佐以柴胡, 共奏疏

肝健脾、温中理气止泻之功效。《血证论》云“木之性主于疏泄, 食气入胃, 全赖肝木之气以疏泄之, 而水谷乃化, 设肝之清阳不升, 则不能疏泄水谷, 渗泄中满之证, 在所难免。”说明肠易激综合征 (IBS-D) 多由肝郁脾虚, 土虚木乘, 脾受肝制, 运化失常所致。故中医治疗上多以“疏肝健脾, 理气调肠”为基本大

收稿日期: 2019-07-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460724)

作者简介: 钟婵(1993-), 女, 在读硕士研究生, 专业方向: 消化系统疾病诊治研究; Tel: 15970119638, E-mail: 762099518@qq.com。

\* 通讯作者: 张涛, Tel: 13788403729, E-mail: 327664246@qq.com。

法。本课题组基于中医理论指导,经多项研究证实疏肝健脾方确实具有防治 IBS-D 的效用<sup>[1-3]</sup>。

网络药理学是通过数据平台挖掘中药成分-靶点信息,结合可视化软件构建多层次网络模型,以系统生物学、生物信息学的角度分析并预测靶向疾病的潜在活性成分、关键节点和有关通路的一种新兴网络模式。其多层次、系统性的特点与中药方剂“君、臣、佐、使”的原则相符。本研究采用网络药理学方法探讨疏肝健脾方防治 IBS-D 的药理机制。

### 1 材料与方法

**1.1 疏肝健脾方化合物-靶点的汇集和活性成分的筛选** 在 TCMSP 数据库(<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)中搜索疏肝健脾方所含 6 味中药的成分,包括柴胡、防风、陈皮、干姜、白芍和白术。其化学成分的基本信息涉及分子 ID、名称、口服利用度(Oral bioavailability, OB)、类药性(drug-likeness, DL)和来源中药。设定  $OB \geq 30\%$  和  $DL \geq 0.18$  为筛选阈值,纳入有效活性成分。同时汇集活性成分对应的有效靶点,将纳入的活性化合物和有效靶点进行删除重复值处理,最后以表格形式阐明化合物基本信息。

**1.2 化合物-靶点网络的构建和拓扑分析** 将筛选的活性化合物和有效靶点信息导入 Cytoscape 3.4.0 软件(<http://www.cytoscape.org/>),构建化合物-靶点网络。利用 CytoNCA 插件对该网络进行拓扑分析,以度中心性(degree centrality, DC)、中介中心性(betweenness centrality, BC)、接近中心性(closeness centrality, CC)和特征向量中心性(eigenvector centrality, EC)的值表示重要节点,值越大,节点越大,互作的靶点就越多,说明该网络存在关键节点。输入

关键节点,将重要的靶点和化合物导入 Cytoscape 中完善颜色和节点大小的调整以构建拓扑网络图。

**1.3 维恩分析药物-疾病的互作靶点** 分别在 CTD、GeneCards、OMIM 三个数据平台中检索“肠易激综合征”关键词,集合相应的疾病靶点去重处理后,与疏肝健脾方的 123 个药物靶点一同导入 Venny 2.1.0 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 软件获取互作靶点。

**1.4 建立和分析 PPI 网络** 通过 String 10.0 软件(<http://string-db.org>)分析互作靶点,设置置信度阈值  $>0.9$ ,将筛选的蛋白导入 Cytoscape 中进行可视化处理,并构建 PPI 网络图。

**1.5 GO 分析与通路分析** 采用 Cytoscape 的插件 BiNGO 3.0.3 对目的基因进行 GO 分析,选择“Homo Sapiens”种类,根据校正  $P$  值(Corr  $P$ -value)和 False Discovery Rate(FDR),设定  $P$ -value 值  $<0.01$  筛选相应的 GO 条目绘制功能富集图和条形图。应用 ClueGO 插件绘制信号通路图,以  $P$  值  $<0.01$  作为检验水准,选择前 10 条通路进行分析。

### 2 结果

**2.1 疏肝健脾方化合物-靶点基本信息** 本研究共汇集中药方 6 味全方 873 个化合物,其中柴胡 349 个、防风 173 个、陈皮 63 个、干姜 148 个、白芍 85 个、白术 55 个。根据筛选条件,共获取 53 个有效活性成分,删除重复值后共 47 个(见表 1)。该方成分作用的所有靶点共 618 个,去重后共 123 个。可初步认为纳入的活性化合物和有效靶点有干预 IBS-D 的可能。

**2.2 疏肝健脾方化合物-靶点网络的建立和拓扑分**

表 1 疏肝健脾方化合物基本信息表

分子 ID	名称	口服利用度/%	类药性	来源中药
M1645	linoleyl acetate	42.10	0.20	柴胡
M2776	黄芩苷	40.12	0.75	柴胡
M449	豆甾醇	43.83	0.76	柴胡
M354	异鼠李素	49.60	0.31	柴胡
M4598	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) chromone	31.97	0.59	柴胡
M4609	areapillin	48.96	0.41	柴胡
M13187	萜澄茄苦素	57.13	0.64	柴胡
M4624	longikaurin A	47.72	0.53	柴胡
M4653	(+)-川白芷内酯	46.06	0.66	柴胡
M4718	$\alpha$ -蒎甾醇	42.98	0.76	柴胡
M490	矮牵牛配基	30.05	0.31	柴胡
M98	槲皮素	46.43	0.28	柴胡
M11	(2R,3R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihydro-2H-benzodioxin-9-one	68.83	0.66	防风

续表 1

分子 ID	名称	口服利用度 / %	类药性	来源中药
M11730	11-hydroxy-sec-O-beta-D-glucosylhamaudol qt	50.24	0.27	防风
M11732	川白芷内酯	59.65	0.66	防风
M11737	divaricatacid	87.00	0.32	防风
M11740	divaricatol	31.65	0.38	防风
M1941	欧前胡素	34.55	0.22	防风
M11747	ledebouriellol	32.05	0.51	防风
M11749	珊瑚菜内酯	43.39	0.28	防风
M11753	5-O-Methylvisamminol	37.99	0.25	防风
M2644	phellopterin	40.19	0.28	防风
M173	汉黄芩素	30.68	0.23	防风
M1494	mandenol	42.00	0.19	防风
M1942	氧化前胡素	45.46	0.23	防风
M3588	prangenidin	36.31	0.22	防风
M7514	methyl icosan-11,14-dienoate	39.67	0.23	防风
M13077	decursin	39.27	0.38	防风
M4328	柚皮素	59.29	0.21	陈皮
M5100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one	47.74	0.27	陈皮
M5815	米桔素	86.90	0.51	陈皮
M5828	nobiletin	61.67	0.52	陈皮
M2464	1-Monolinolein	37.18	0.30	干姜
M2501	[(1S)-3-[(E)-but-2-enyl]-2-methyl-4-oxo-1-cyclopent-2-enyl]-(1R,3R)-3-[(E)-3-methoxy-2-methyl-3-oxoprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate	62.52	0.31	干姜
M2514	sexangularetin	62.86	0.30	干姜
M358	$\beta$ -谷甾醇	36.91	0.75	干姜
M359	谷甾醇	36.91	0.75	干姜
M1918	paeoniflorgenone	87.59	0.37	白芍
M1919	(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	白芍
M1924	芍药苷	53.87	0.79	白芍
M211	mairin	55.38	0.78	白芍
M422	山奈酚	41.88	0.24	白芍
M492	(+)-儿茶素	54.83	0.24	白芍
M22	14-acetyl-12-senecioid-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.30	白术
M33	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propylpan-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	白术
M49	3 $\beta$ -acetoxyatractylone	54.07	0.22	白术
M72	8 $\beta$ -乙氧基白术内酯 III	35.95	0.21	白术

析 该网络涉及 170 个节点(47 个化合物、123 个药物靶点)和 520 条边,其中外围节点代表化合物,中央节点表示药物靶点,每条边代表化合物与靶点之间的互作关系(见图 1)。运用 CytoNCA 插件对此网络进行拓扑分析,得出 DC 中位数为 2,EC 中位数为 0.01669217,BC 中位数为 4.45320295,CC 中位数为 0.288736895。符合 DC 值大于 2 倍中位数值即 DC

>4,同时满足 BC>4.45320295,CC>0.288736895 和 EC>0.01669217 的节点被认为是该网络的关键节点(见表 2 和图 2)。表 2 中每个化合物的 DC 均值为 17,大于均值的化合物有 9 个(M98、M422、M173、M354、M449、M358、M5828、M11753、M4328);每个靶点的 DC 均值为 12,大于均值的靶点有 12 个(PTGS2、DPP4、SERPIND1、F7、NCOA2、PTGS1、

HSP90AA1、AR、SCN5A、PRSS1、NOS2、GABRA1) ; 节点的 DC 值越大意味着该节点是整个网络的中枢。从图 2 中看出节点菱形由大变小代表节点的重要性越低,在化合物中,最关键的节点为柴胡中的槲皮素(M98), 交互靶点 71 个; 其次为白芍中的山奈酚(M422), 交互靶点 39 个; 防风中的汉黄芩素(M173) 和柴胡中的异鼠李素(M354) 交互靶点均为 28 个; 柴胡中的豆甾醇(M449) 和干姜中的β-谷甾醇(M358) 交互靶点依次为 27 个和 25 个。在靶点中,最重要的节点是前列腺素内过氧化物合酶 2

(prostaglandin G/H synthase 2,PTGS2), 对应 36 个化合物,其次是二肽基肽酶(Dipeptidyl peptidase 4, DPP4), 对应 20 个,肝素辅助因子(Heparin cofactor 2,SERPIND1)、凝血因子 VII( Coagulation factor VII, F7)、核受体辅活化子(Nuclear receptor coactivator 2,NCOA2)、前列腺素 G/H 合成酶 1( Prostaglandin G/H synthase 1,PTGS1) 均对应 19 个,热休克蛋白 HSP 90-α ( Heat shock protein HSP 90-*alpha*, HSP90AA1) 对应 18 个。说明疏肝健脾方具备多成分、多靶点、多途径的作用优势。

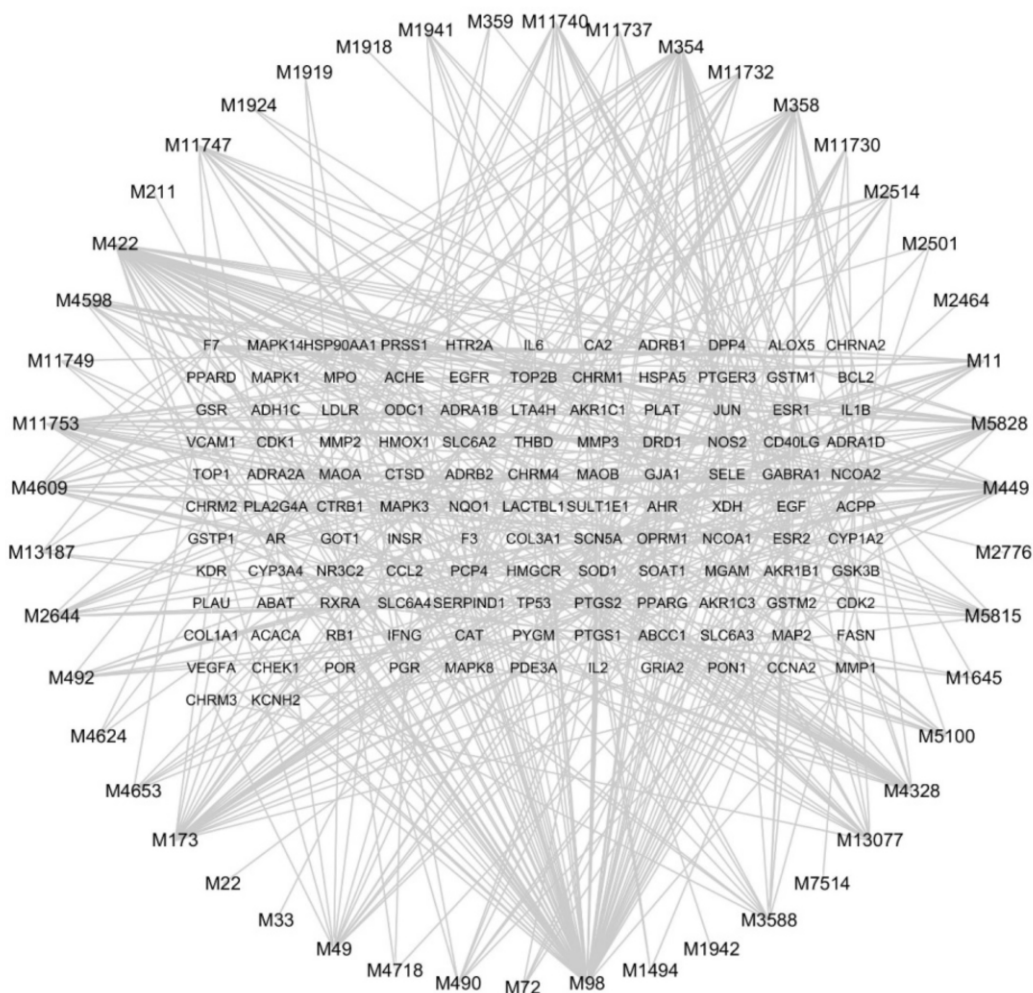


图 1 化合物-靶点网络图

表 2 化合物-靶点拓扑分析

名称	类别	度	特征向量中心性	中介中心性	接近中心性
M98	化合物	71	0. 28059828	11889. 199	0. 5168196
M422	化合物	39	0. 22840229	3596. 833	0. 44125327
PTGS2	靶点	36	0. 26111603	4372. 48	0. 5399361
M173	化合物	28	0. 19013396	1470. 8234	0. 4033413
M354	化合物	28	0. 1968405	2075. 5251	0. 40920097
M449	化合物	27	0. 10929014	3597. 847	0. 4111922
M358	化合物	25	0. 123300985	2632. 6584	0. 40722892

续表 2

名称	类别	度	特征向量中心性	中介中心性	接近中心性
M5828	化合物	25	0.19436862	1102.1786	0.3995272
M11753	化合物	21	0.1577273	784.0646	0.38850576
M4328	化合物	20	0.066848725	3695.6963	0.38321996
DPP4	靶点	20	0.18689086	723.5854	0.4278481
SERPIND1	靶点	19	0.17531787	624.27625	0.4256927
F7	靶点	19	0.1213181	935.08057	0.40142518
NCOA2	靶点	19	0.13446997	1926.7057	0.45799458
PTGS1	靶点	19	0.15684104	2123.8716	0.48424068
HSP90AA1	靶点	18	0.1674446	1296.1807	0.4630137
M11	化合物	16	0.14067516	332.29578	0.37639198
M4609	化合物	15	0.14123361	224.6737	0.3797753
AR	靶点	15	0.16256389	416.3459	0.4152334
M49	化合物	14	0.109804295	317.25885	0.37472284
M13077	化合物	14	0.11383726	490.89575	0.37306842
M11740	化合物	14	0.13250986	160.54478	0.37306842
SCN5A	靶点	14	0.13933706	632.4243	0.43222508
M11747	化合物	13	0.12641649	131.98888	0.37306842
PRSS1	靶点	13	0.13702327	467.27588	0.4033413
NOS2	靶点	13	0.12836203	182.47046	0.35729387
GABRA1	靶点	13	0.12262051	1004.166	0.4366925
M3588	化合物	12	0.11393104	235.47035	0.37142858
TOP2B	靶点	12	0.117882624	220.1823	0.39030024
M4598	化合物	12	0.10887643	137.2927	0.37472284
PCP4	靶点	12	0.11581828	177.07707	0.35729387
ESR1	靶点	12	0.11545281	387.2479	0.35281837
M2644	化合物	10	0.09651973	97.179924	0.36819172
RXRA	靶点	10	0.08781778	409.00458	0.4152334
M492	化合物	9	0.07557896	394.40942	0.36980307
M5815	化合物	9	0.08032708	77.94786	0.36819172
ACHE	靶点	9	0.10381246	228.20567	0.40142518
CDK2	靶点	9	0.08445212	66.00426	0.3243762
CHRM1	靶点	9	0.07275435	243.30742	0.35881105
ADRB2	靶点	9	0.08839602	402.80795	0.41728395
M2514	化合物	8	0.09167973	54.227047	0.3650108
M5100	化合物	8	0.08159915	80.988884	0.36819172
M490	化合物	8	0.07344116	121.03544	0.36819172
ESR2	靶点	8	0.08073188	38.975353	0.31588784
PGR	靶点	8	0.03535982	1113.014	0.3498965
M11732	化合物	7	0.07114093	36.268314	0.36344087
KCNH2	靶点	7	0.06827034	175.72256	0.3939394
PPARG	靶点	7	0.09624489	146.94983	0.39211136
M1941	化合物	6	0.061720602	41.772858	0.36188436
M11730	化合物	6	0.060235523	69.26998	0.36034116
BCL2	靶点	6	0.077326	508.71204	0.42144638
M4653	化合物	6	0.06643188	24.89966	0.36034116
GSK3B	靶点	6	0.06744335	33.527	0.32190475
NCOA1	靶点	6	0.05070769	82.57366	0.3256262

续表 2

名称	类别	度	特征向量中心性	中介中心性	接近中心性
M11737	化合物	5	0.06524786	11.662101	0.35729387
JUN	靶点	5	0.0725507	153.91794	0.39578456
M13187	化合物	5	0.056732446	24.577091	0.36034116
ADRA1B	靶点	5	0.05109086	87.49438	0.35135135
CHRM2	靶点	5	0.042058185	124.40543	0.34560326

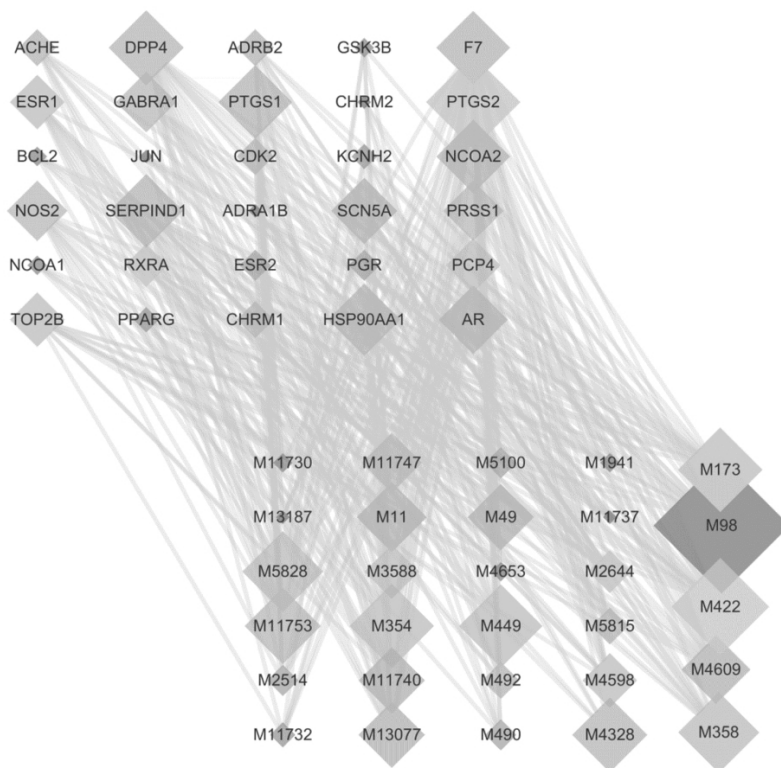


图 2 化合物-靶点拓扑图

2.3 维恩分析药物-疾病靶点 从 3 个疾病数据库中筛选出 IBS-D 靶点共 595 个,应用 Venny2.1.0 软件获得 57 个药物-疾病靶点,建立了药物-疾病的靶标作用关系(见图 3)。

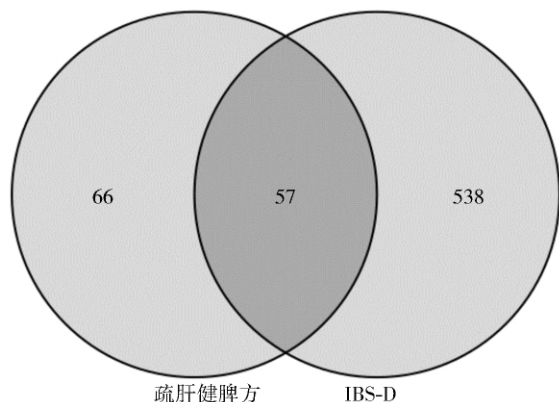


图 3 药物-疾病靶点维恩图

2.4 PPI 网络的构建与分析 基于 String 和 Cytoscape 软件构建疏肝健脾方 PPI 网络(见图 4)。该

图由 57 个蛋白质节点和 125 条边组成,节点的大小和颜色均代表 Degree 值的大小,节点由小变大和由浅变深对应的 Degree 值越大。边的粗细代表 Combine score 值的大小,边越粗 Combine score 值越大。根据 Degree 值的大小排在前十的关键蛋白包括 TP53、JUN、MAPK3、MAPK1、HSP90AA1、ESR1、EGFR、VEGFA、RB1、MAPK14。由此预测疏肝健脾方中的关键蛋白可直接干预 IBS-D 的可能机制。

2.5 GO 分析与 KEGG 通路分析 该网络中 GO-BP 共有 615 个条目,设置  $P$ -value < 0.01 为筛选阈值,取校正  $P$  值前 10 的条目,主要涉及化学刺激反应、应激反应、细胞增殖调控、多细胞生物过程的调节、信号传输、对类固醇激素刺激的反应、细胞凋亡调控、细胞内信号通路、雌激素刺激反应和平滑肌细胞增殖调控(见图 5、图 6)。GO-CC 共有 46 个条目,主要包括细胞外隙、细胞外区域部分、胞浆、细胞质部分、神经元投射、细胞质、肌纤维膜、细胞组分、

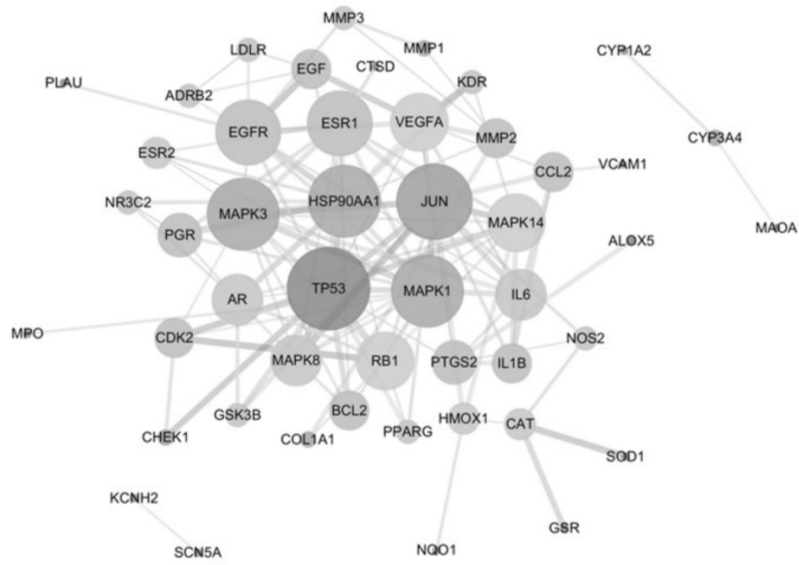


图 4 PPI 网络图

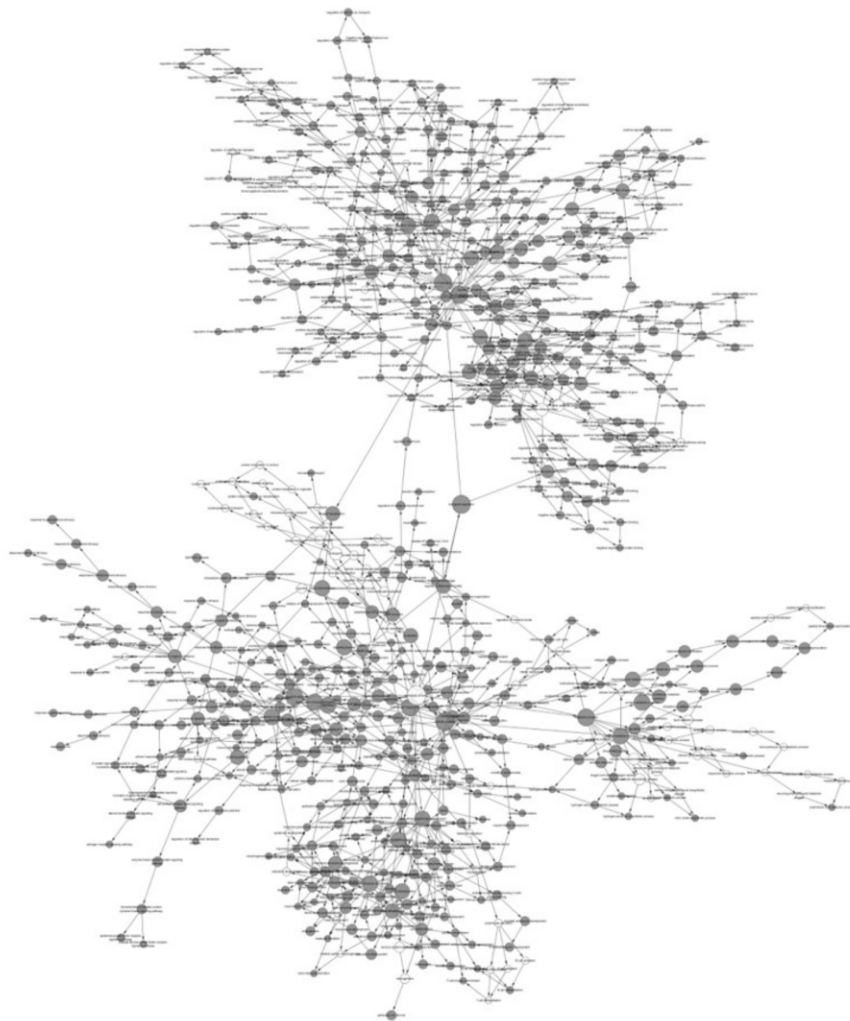


图 5 GO-BP 网络

细胞突起、胞外区(见图 7、图 8)。GO-MF 共有 59 个条目,主要与蛋白质二聚活性、类固醇激素受体活性、配体依赖性核受体活性、受体信号蛋白活性、

MAP 激酶活性、血红素结合、酶结合、四吡咯结合、抗氧化活性、铁离子结合有关(见图 9、图 10)。KEGG 通路图中的节点越大代表该通路干预 IBS-D

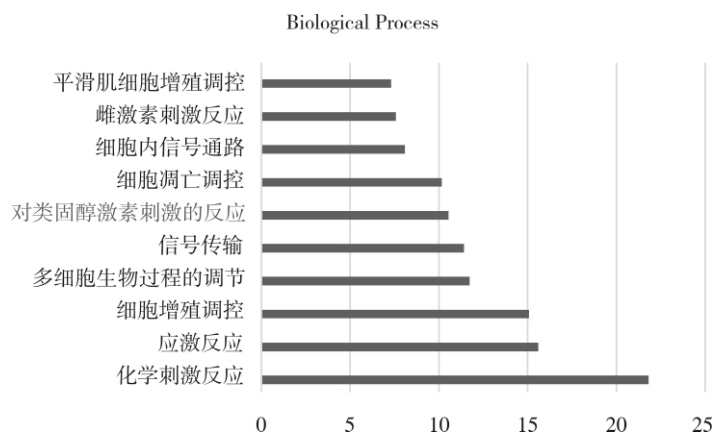


图 6 GO-BP

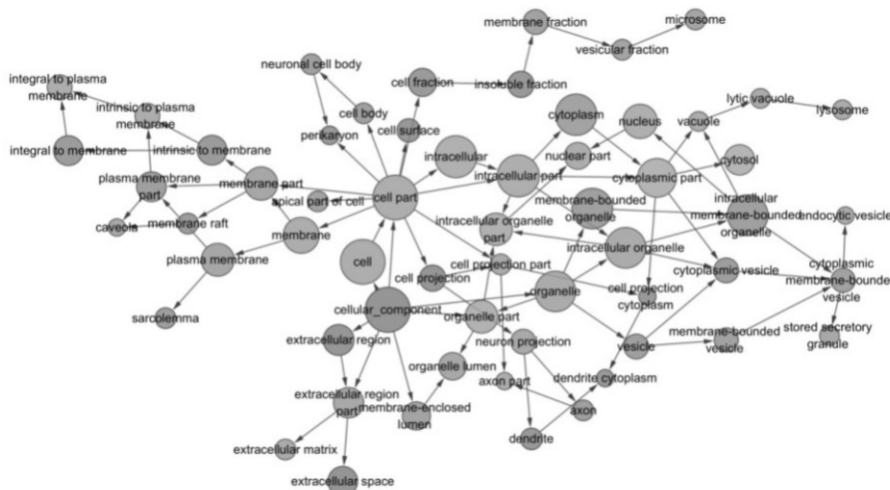


图 7 GO-CC 网络

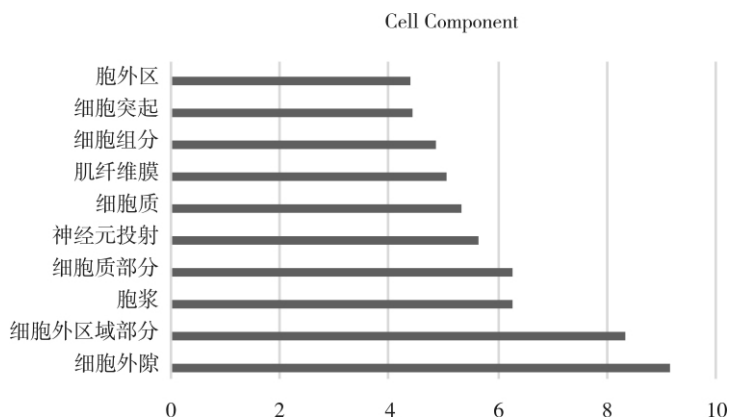


图 8 GO-CC

的可能性越大,主要有 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、Toll-like 受体信号通路、NOD-like 受体信号通路和 NF- $\kappa$ B 信号通路等(见图 11)。故可推断疏肝健脾方通过干预与 IBS-D 密切相关的通路达到治疗疾病的作用。

### 3 讨论

IBS 是受饮食、心理、基因、环境、压力、炎症等多重因素影响的一种肠道功能紊乱性疾病,我国以

腹泻为主型多见。文献报道其病机在于受到炎症因子刺激而改变肠脑轴,导致胃肠运动异常,或损害肠黏膜屏障功能,从而导致相应的 IBS-D 症状<sup>(4,5)</sup>。本研究发现疏肝健脾方中的主要活性成分涉及槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇等,其均有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用。而槲皮素是黄酮类化合物中最重要的化合物之一。实验表明槲皮素对治疗感染后 IBS-D 模型大鼠疗效显著<sup>(6,7)</sup>。Choi 等<sup>(8)</sup>发现  $\beta$ -谷甾醇可抑制 TNF- $\alpha$ 、



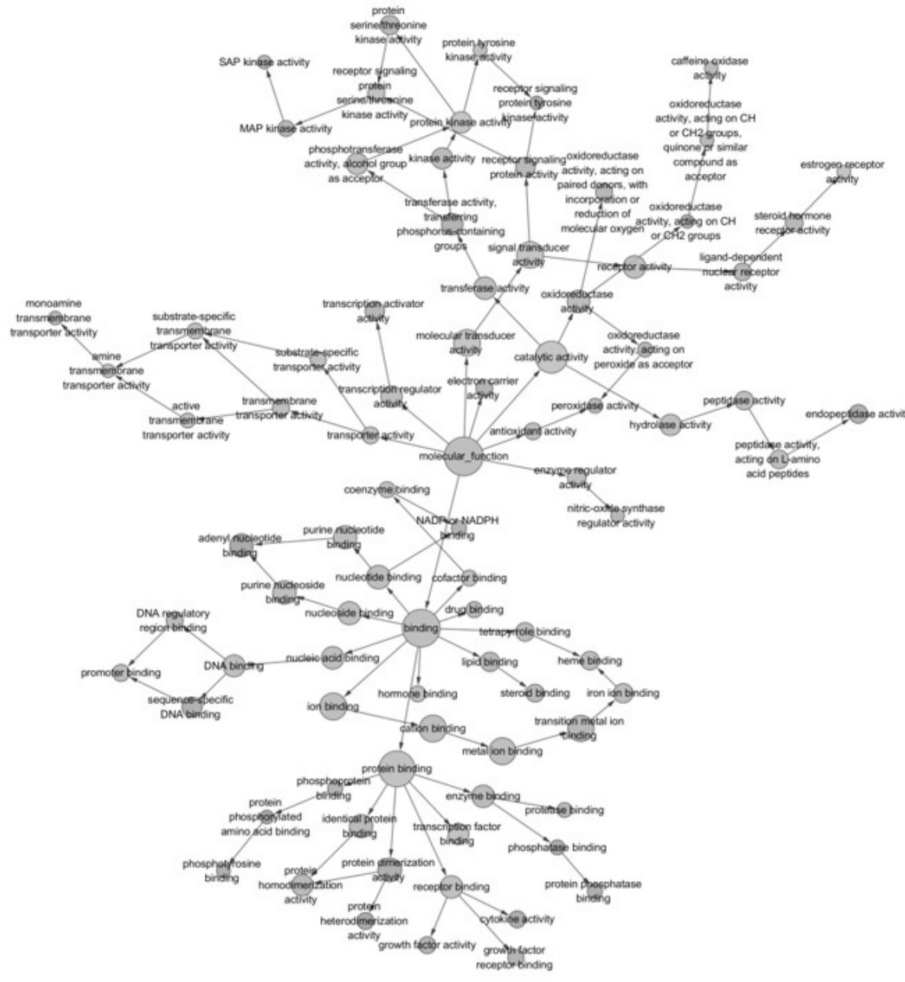


图 9 GO-MF 网络

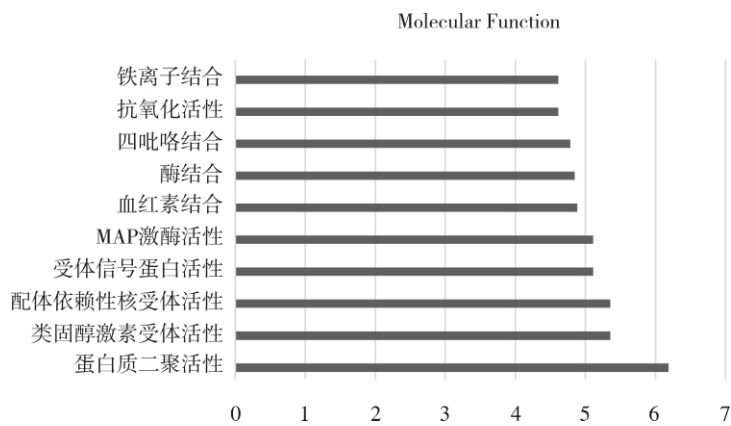


图 10 GO-MF

IL-6 等炎性因子的释放,进而防止肠道黏膜发生损伤。此外 KEGG 通路结果提示靶向作用于 IBS-D 的关键通路主要与 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、Toll-like 受体信号通路、NOD-like 受体信号通路和 NF- $\kappa$ B 信号通路密切相关。Choghakhori 等<sup>(9)</sup>发现 TNF- $\alpha$  和 IL-17 水平的升高与 IBS-D 呈显著正相关,IL-17 通过激活肠上皮肌成纤维细胞中 NF- $\kappa$ B 和 MAP 激酶从而在肠道炎症的发病机制中发挥

重要作用。Darkoh 等<sup>(10)</sup>认为炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  可影响胃肠运动、分泌和再吸收,并增加肠易激综合征患者的肠道敏感性。研究表明,一系列的应激可在体内诱发 IBS-D 的特征性症状,肠黏膜结构虽无严重损伤,但 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路在 IBS-D 动物模型中的表达水平明显升高,且血清中炎症因子 IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$  和 MyD88 的释放也受到抑制<sup>(11)</sup>,提示 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路可能是 IBS-D 的

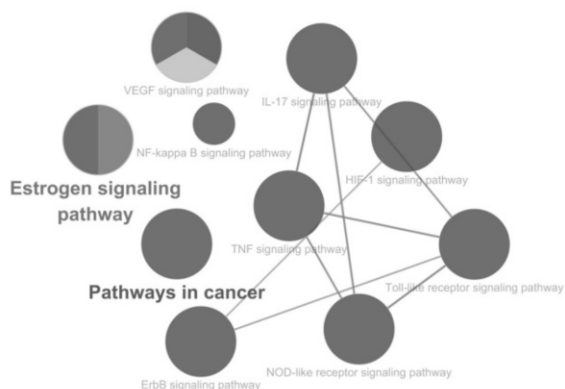


图 11 KEGG 信号通路图

临床治疗靶点。有研究显示 TRAF 和 TNFR 还参与调节核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 Toll 样受体 (TLRs) 级联,在慢性肠道炎症中发挥不同的作用<sup>[12]</sup>。Hughes 等<sup>[13]</sup>证实 IBS-D 患者体内的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症细胞因子水平较高。在 IBS-D 中,TLRs 与病原体相关分子模式(PAMPs)相互作用,引起 MAP 激酶等多种转录因子的激活,并触发促炎性细胞因子的分泌。另外,TLR 信号通路在 MyD88 依赖和 MyD88 非依赖性通路以及 NF- $\kappa$ B 通路的激活中起着关键作用,NF- $\kappa$ B 通路启动细胞因子和趋化因子等炎症介质的产生,从而导致 IBS-D<sup>[14]</sup>。TLRs 在 IBS-D 患者的肠上皮细胞中表达上调<sup>[14]</sup>,这表明上皮细胞在 IBS-D 的宿主免疫相互作用中可能发挥作用。Dlugosz 等<sup>[15]</sup>发现在 IBS-D 患者的结肠活检中 TLR-4 和 TLR-5 的表达增加。研究证实在 IBS-D 患者的结肠上皮细胞中发现 NOD2 水平升高,说明 NOD2 和 NLR 信号通路也参与了 IBS-D 的发病机制<sup>[16]</sup>。已有研究表明,大多数 NLRs 通过 Caspase-1 参与炎症小体的形成,进而诱导 IL-18、IL-1 $\beta$  的表达,从而导致肠道疾病的发生<sup>[11]</sup>。

综上所述,本研究基于网络药理学方法初步预测疏肝健脾方的活性成分、药物靶点及药物-疾病的相关通路,系统揭示了疏肝健脾方主要通过介导 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、Toll-like 受体信号通路、NOD-like 受体信号通路和 NF- $\kappa$ B 信号通路等从而对 IBS-D 产生明显的抗炎、调节免疫、降低内脏敏感性等作用,本研究结果将有望为中医药防治 IBS-D 提供新的依据。

参 考 文 献

[1] 方健松,马媛萍,潘锋,等. 疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征临床及实验研究评述 [J]. 辽宁中医杂志, 2016,43( 10) : 2226-2228.

[2] 马媛萍,黄晓燕,陈远能,等. PKA 依赖 cAMP 信号介导 SP 调节内脏敏感性及疏肝健脾方防治肠易激综合征研究 [J]. 辽宁中医杂志,2017,44( 1) : 180-183,225.

[3] 方健松,马媛萍,刘畅,等. PKA 调控 TRPV1 敏化介导 CGRP 表达探讨疏肝健脾方防治肠易激综合征研究 [J]. 中华中医药学刊,2017,35( 3) : 601-604.

[4] Oshima T, Miwa H. Irritable bowel syndrome: What physicians should know? [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2015, 6( 4) : 467-468.

[5] Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20( 27) : 8886-8897.

[6] 张玉春,左晓,邵云云,等. 槲皮素与 5-氨基水杨酸协同治疗感染后肠易激综合征大鼠的药效机制 [J]. 中国医院药学杂志,2016,36( 23) : 2054-2058.

[7] 黄泓轲,罗健玮,李晓婷,等. 槲皮素与 5-氨基水杨酸协同治疗大鼠感染后肠易激综合征的疗效研究 [J]. 中华医院感染学杂志,2017,27( 22) : 5053-5056.

[8] Choi JN, Choi YH, Lee JM, et al. Anti-inflammatory effects of beta-sitosterol-beta-D-glucoside from *Trachelospermum jasminoides*( Apocynaceae) in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264. 7 murine macrophages [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26( 24) : 2340-2343.

[9] Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, et al. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life [J]. *Cytokine*, 2017, 93: 34-43.

[10] Darkoh C, Comer L, Zewdie G, et al. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. *PLoS One*, 2014, 9( 3) : e93144.

[11] He X, Cui LH, Wang XH, et al. Modulation of inflammation by toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Oncotarget*, 2017, 8( 69) : 113957-113965.

[12] Shen J, Qiao YQ, Ran ZH, et al. Up-regulation and pre-activation of TRAF3 and TRAF5 in inflammatory bowel disease [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10( 2) : 156-163.

[13] Hughes PA, Harrington AM, Castro J, et al. Sensory neuro-immune interactions differ between irritable bowel syndrome subtypes [J]. *Gut*, 2013, 62( 10) : 1456-1465.

[14] Belmonte L, Beutheu Youmba S, Bertiaux-Vandaele N, et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype [J]. *PLoS One*, 2012, 7( 8) : e42777.

[15] Dlugosz A, Zakikhany K, Acevedo N, et al. Increased Expression of toll-like receptors 4, 5, and 9 in small bowel mucosa from patients with irritable bowel syndrome [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9624702.

[16] Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22( 7) : 2219-2241.