

于系统药理学层面以“大黄-黄连”治疗 胃溃疡为例诠释中医配伍的意义

黎莹¹ 吴承芳¹ 陈保霖¹ 朱永苹^{1,2}

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530011; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530000)

摘要:目的 由于中药“多因、多效、多靶点”的特点,中药治疗疾病的具体原因难以被阐明,以“大黄-黄连”为例基于系统药理学方法从系统水平研究中药成分,一定程度上诠释了中医配伍的意义。**方法** 检索中医系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)并根据口服生物利用度(OB)、药物相似性(DL)筛选出大黄、黄连的有效化学成分并经过DrugBank数据库确认其靶点,挖掘CTD、Genecards数据库筛选与胃溃疡相关的作用靶点,利用Cytoscape3.6.1软件构建“大黄-黄连”药对的蛋白互作网络图、化合物靶点图并通过计算拓扑学参数筛选出“大黄-黄连”药对中关键的作用靶点和化合物;利用David数据库对“大黄-黄连”药对作用靶点进行GO分析和KEGG分析。**结果** 通过筛选得到“大黄-黄连”药对活性成分30个,活性成分靶点100个;作用于胃溃疡的靶点37个;GO分析得到11个生物学过程、5个细胞组成和5个分子功能;KEGG分析得到37条信号通路包括NF- κ B信号通路、HIF-1信号通路、结直肠癌信号通路、破骨细胞分化信号通路、沙门氏菌感染信号通路。**结论** 本研究结果一定程度上诠释了中医配伍的意义,进一步深入揭示其作用机制,为下一步合理用药提供了参考。

关键词: 大黄-黄连; 配伍; 系统药理学; 胃溃疡

中图分类号: R259.731

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2020)02-0154-06

Significance of Compatibility of Chinese Medicine Taking Rhubarb and Coptis chinensis As an Example Based on System Pharmacology

LI Ying¹, WU Chengfang¹, CHEN Baolin¹, ZHU Yongping^{1,2}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi, China;

2. Department of Cardiology, Rukang hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi, China)

Abstract: Objective Due to the characteristics of "multi-cause, multi-effect and multi-target" of traditional Chinese medicine, it is difficult to clarify the specific reasons for the treatment of diseases by traditional Chinese medicine. **Methods:** The TCMSP database and analysis platform were retrieved and the effective chemical constituents of Rhubarb and Coptis chinensis were screened according to oral bioavailability(OB) and drug similarity(DL). The target was confirmed by DrugBank database. The CTD and Genecards databases were excavated to screen out the targets related to gastric ulcer. Cytoscape 3.6.1 software was used to construct the protein interaction network diagram and compound target diagram of Rhubarb-Coptis and screen out the key action targets and compounds of Rhubarb-Coptis by calculating the topological parameters. The GO analysis and KEGG analysis of Rhubarb-Coptis targets were carried out using David database. **Results:** Through screening, 30 active ingredients and 100 active ingredient targets of Rhubarb-Coptis were obtained. Totally 37 active ingredient targets acted on gastric ulcer, 11 biological processes, 5 cell components and 5 molecular functions were obtained by GO analysis. A total of 37 signal pathways were obtained by KEGG analysis, including NF- κ B signal pathway, HIF-1 signal pathway, colorectal cancer signal transduction pathway, osteoclast differentiation signaling pathway and Salmonella infection signal pathway. **Conclusion** The results of this study to some extent explain the significance of TCM compatibility, further reveal its mechanism, and provide a reference for rational drug use in the next step.

Keywords: Rhubarb-Coptis chinensis; compatibility; systemic pharmacology; gastric ulcer

大黄(RHEI RADIX ET RHIZOMA)为蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的干燥根和根茎,具有泻下攻

基金项目: 国家自然科学基金(81560758, 81603550); 广西研究生教育创新计划(YJSP201744)

作者简介: 黎莹(1990-),女,广东深圳人,硕士研究生,研究方向: 消化系统疾病的中西医结合诊治。

通讯作者: 朱永苹(1972-),女,广西合浦人,主任医师,硕士研究生导师,研究方向: 消化系统疾病的中西医结合诊治。

积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄的功效,主要用于实热积滞便秘、肠痈腹痛、湿热痢疾、黄疸尿赤等^[1]。现代药理学研究表明^[2],大黄可以明显增加肠道平滑肌的运动,促进肠道水的分泌、抗氧化及清除氧自由基、以及抗炎等具有较好的作用。黄连(COPTIDIS RHIZOMA)为毛茛科植物黄连、三角叶黄连或云连的干燥根茎。清热燥湿、泻火解毒常用于寒热互结、湿热中阻、痞满呕吐等^[1]。黄连中含有生物碱、木脂素、香豆素、黄酮、萜类、甾体、有机酸、挥发油、多糖等多种化学成分,药理活性广泛,包括降血糖、

抗菌、抗炎、抗肿瘤、调血脂、抗心律失常等^[3]。

胃溃疡是临床医学中常见的消化道疾病,胃溃疡主要是由胃黏膜防御机制失衡和损伤因素引起的,属于消化性溃疡的范畴,严重影响人们的身体健康^[4]。西医治疗胃溃疡目前主要运用质子泵抑制剂、抗幽门螺杆菌药物及抑酸等药物,临床应用效果显著。但是胃溃疡诱发因素多,发病原因复杂,故停药后复发率较高,且存在一系列药物不良反应及幽门螺杆菌的耐药性不断升高等问题^[5]。研究表明^[6],中药在促进溃疡愈合质量提高方面、降低本病的高复发率方面、抗幽门螺杆菌感染有效性方面以及减少西药的不良反应方面具有一定的优势。中药配伍可以充分发挥药物之间的相互作用,最大程度的发挥药物药效^[7]。中药配伍和辨证治疗疾病是最为重要的部分。但是由于中药“多因、多效、多靶点”的特点,利用配伍治疗疾病的原理难以被阐明。本研究利用系统药理学和生物信息学方法以“大黄-黄连”为例解释中药复杂物质基础和作用机制。

1 材料与方法

1.1 “大黄”“黄连”有效化学成分及其靶点的筛选预测

利用药物的口服利用度(Oral bioavailability, OB)^[8]和类药性(Drug-likeness, DL)^[9] ADME/T特性,借助中医系统药理学数据库和分析平台 TCMS (http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php) 检索“大黄”“黄连”两位药的有效化学成分,并经过 DrugBank (https://www.drugbank.ca/) 数据库确认其有效成分的潜在靶点。潜在靶点信息录入 UniProt 数据库 (https://www.uniprot.org/) 中检索,选择物种为“Homo sapiens”,剔除重复、非人与不规范的靶点。

1.2 “大黄”“黄连”化学成分靶点 PPI 网络的构建

STRING 数据库是一个储存已知的和预测的蛋白质相互作用的数据库,包含蛋白间直接的和间接的相互作用,并对每个蛋白相互作用信息的评价赋值,分值越高,蛋白相互作用置信度越高^[10]。为了体现靶点蛋白在系统上的作用,将“大黄”“黄连”潜在靶点信息上传 STRING 10.5 在线软件 (http://string-db.org),限定研究物种为“Homo sapiens”,获得蛋白互作网络图,保存为 TSV 格式。从而得出蛋白互作信息。将从 STRING 数据库导出的文件导入 Cytoscape 3.6.1 (http://www.Cytoscape.org/) 软件进行可视化分析,并利用 Network Analyzer 工具进行拓扑学网络分析。进一步设置以 Degree 值大小体现颜色与节点大小,边的颜色粗细反映 Combined score 大小,最终获得蛋白质相互作用网络。

1.3 “大黄”“黄连”化合物靶点图的构建

Cytoscape 是一个开放源码的生物信息分析软件,其核心架构是网络,每个节点(node)是基因、蛋白质或分子,而节点与节点之间的连接(edge)则代表着这些生物分子之间的相互作用^[11]。选取“大黄”“黄连”每个有效化合物的潜在靶点,将化合物及靶点信息导入 Cytoscape 3.6.1 软件进行可视化分析处理,计算其拓扑学参数并构建化合物-靶点网络。

1.4 胃溃疡相关靶点的筛选

分别在 CTD (http://ctd.mdibl.org/)、GeneCards (https://www.genecards.org/) 数据库检索胃溃疡的相关靶点,按相关度进行排序并进行筛选查重最后得到 342 个与胃溃疡相关的靶点。并利用 Venny 2.1 (http://bioinfop.

cnb.csic.es/tools/venny/index.html) 工具进行对比分析。

1.5 生物信息学 GO 分析及信号通路富集分析

利用 David 数据库 (https://david.ncifcrf.gov/) 上传“大黄”“黄连”对胃溃疡的作用靶点,进行 GO 的生物学过程(Biological Process, BP)、细胞组成(Cellular Component, CC)、分子功能(Molecular Function, MF) 功能富集分析;同时利用 David 数据库利用 KEGG 信号通路分析,综合预测“大黄”“黄连”与胃溃疡关键靶点的生物学特性及调控通路。并且利用计算公式 ($RichFather = \frac{\text{目标基因集中属于该通路的基因数量}}{\text{背景基因集中该通路所有基因数量}}$) 计算出富集因子,并绘制气泡图。

2 结果

2.1 “大黄”“黄连”有效成分筛选

共搜集化合物 140 个,其中大黄 92 个,黄连 48 个。经 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 筛选得到大黄 16 个,其中包括大黄素苷(Physciondiglucoside)、大黄酸(rhein)、决明内酯(Toralactone)等。黄连 14 个,其中包括黄连素(berberine)、麻黄碱(epiberberine)、棕榈素 A (Palmidin A) 各个活性成分的 OB 和 DL 值,见表 1。

表 1 “大黄”“黄连”化学成分

Mol ID	分子名称	OB (%)	DL	中药
MOL002235	EUPATIN	50.80	0.41	大黄
MOL002251	Mutatochrome	48.64	0.61	大黄
MOL002259	Physciondiglucoside	41.65	0.63	大黄
MOL002260	Procyanidin B-5 3'-O-gallate	31.99	0.32	大黄
MOL002268	rhein	47.07	0.28	大黄
MOL002276	Senoside E_qt	50.69	0.61	大黄
MOL002280	Torachryson-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	大黄
MOL002281	Toralactone	46.46	0.24	大黄
MOL002288	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.8	大黄
MOL002293	Senoside D_qt	61.06	0.61	大黄
MOL002297	Daucosterol_qt	35.89	0.7	大黄
MOL002303	palmidin A	32.45	0.65	大黄
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	大黄
MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	大黄
MOL000554	gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside	30.25	0.67	大黄
MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24	大黄
MOL001454	berberine	36.86	0.78	黄连
MOL013352	Obacunone	43.29	0.77	黄连
MOL002894	berberubine	35.74	0.73	黄连
MOL002897	epiberberine	43.09	0.78	黄连
MOL002903	(R)-Canadine	55.37	0.77	黄连
MOL002904	Berlambine	36.68	0.82	黄连
MOL002907	Corchoroside A_qt	104.95	0.78	黄连
MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19	黄连
MOL000762	Palmidin A	35.36	0.65	黄连
MOL000785	palmatine	64.6	0.65	黄连
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	黄连
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	黄连
MOL002668	Worenine	45.83	0.87	黄连
MOL008647	Moupinamide	86.71	0.26	黄连

2.2 “大黄”“黄连”化学成分潜在靶点预测及相互作用

利用 Drugbank 数据库结合 Uniprot 数据库确认及转换,最终共得到 100 个靶点,其中包括 JUN(转录因子 AP-1)、TP53、IL6(白细胞介素-6受体 α 亚基)、VEGFA(血管内皮生长因子 A)、EGF(表皮生长因子)等。经拓扑学参数计算(见表 2)网络中的网络度(degree)越大,说明“大黄”“黄连”通过该靶点治疗疾病的可能性越大。并利用 Cytoscape 3.6.1 软件构建“大黄”“黄连”蛋白互作网络图,插页 XIX 图 1。Cytoscape 是一个开放源码的生物信息分析软件,其核心架构是网络,每个节点(node)是基因、蛋白质或分子,而节点与节点之间的连接(edge)则代表着这些生物分子之间的相互作用^[11]。将化合物及靶点信息导入 Cytoscape 3.6.1 软件进行可视化分析处理,计算其拓扑学参数并构建化合物-靶点网络,见插页 XIX 图 2。

表 2 “大黄”“黄连”化学成分潜在靶点的拓扑学参数

Target	ASPL	BC	CC	CC	Degree
JUN	1.908	0.185	0.524	0.344	31
TP53	1.977	0.191	0.506	0.362	27
IL6	2.034	0.054	0.492	0.433	27
VEGFA	2.034	0.047	0.492	0.419	27
EGF	1.954	0.126	0.512	0.363	25
MAPK1	2.103	0.038	0.475	0.435	24
TNF	2.115	0.031	0.473	0.464	24
IL1B	2.092	0.055	0.478	0.495	21
PTGS2	2.115	0.072	0.473	0.521	20
BCL2	2.195	0.029	0.455	0.516	18
CCL2	2.207	0.009	0.453	0.647	18
PPARG	2.230	0.073	0.448	0.426	17
EGFR	2.115	0.061	0.473	0.485	17
ESR1	2.253	0.050	0.444	0.390	17
MMP2	2.264	0.049	0.442	0.610	15
HMOX1	2.276	0.057	0.439	0.516	14
MMP1	2.310	0.017	0.433	0.769	13
IFNG	2.529	0.001	0.395	0.745	11
IL2	2.402	0.001	0.416	0.836	11
RB1	2.356	0.009	0.424	0.622	10
F3	2.828	0.006	0.354	0.444	10
VCAM1	2.644	0.002	0.378	0.756	10
CHRM1	2.517	0.113	0.397	0.500	9
ADRB2	2.437	0.102	0.410	0.250	9
CHRM2	2.575	0.069	0.388	0.389	9
HTR2C	3.207	0.038	0.312	0.528	9
MMP3	2.609	0.007	0.383	0.778	9
AR	2.391	0.005	0.418	0.639	9
CDK2	2.540	0.005	0.394	0.694	9
SELE	2.632	0.001	0.380	0.861	9
HTR2A	3.402	0.011	0.294	0.607	8
NOS2	2.471	0.006	0.405	0.714	8
PGR	2.529	0.003	0.395	0.714	8
CYP3A4	3.552	0.046	0.282	0.333	7
CALM2	2.701	0.041	0.370	0.143	7
CYP1A2	3.425	0.029	0.292	0.333	7
PTGER3	2.828	0.027	0.354	0.524	7
NCOA2	2.954	0.006	0.339	0.238	7
ADRA1B	3.230	0.003	0.310	0.810	7
CDK1	2.575	0.003	0.388	0.667	7

PLAU	2.586	0.001	0.387	0.714	7
INSR	2.609	0.015	0.383	0.400	6
ADRA1D	3.425	0	0.292	1	6
CHRM5	3.425	0	0.292	1	6
CHRM3	3.425	0	0.292	1	6
GSTP1	2.770	0.078	0.361	0.600	5
GJA1	2.609	0.028	0.383	0.600	5
KDR	2.552	0.012	0.392	0.600	5
CHEK1	2.897	0.011	0.345	0.500	5
PTGS1	2.862	0.004	0.349	0.400	5
GSTM1	3.563	0.004	0.281	0.600	5
THBD	2.770	0.004	0.361	0.400	5
ESR2	2.621	0.002	0.382	0.700	5
MPO	2.724	0.001	0.367	0.700	5
ADRA2C	3.414	0	0.293	1	5
CHRM4	3.414	0	0.293	1	5
OPRD1	3.414	0	0.293	1	5
OPRM1	3.414	0	0.293	1	5

2.3 胃溃疡相关靶点数据构建及比对分析

在 CTD、Genecards 数据库中查询,发现经合并数据库法查询共筛选出靶点有 342 个,与大黄、黄连药对潜在靶点有 37 个重合。通过 Venny2.1 软件构建韦恩图进行比对分析,见插页 XIX 图 3。大黄、黄连药对作用于胃溃疡的潜在靶点占对比总靶点的 9.1%。

2.4 大黄、黄连药对主要活性成分对胃溃疡潜在作用靶点的生物信息学分析

利用 David 数据库进行 GO 分析的结果富集出 11 个生物学过程,其中包括氧化还原过程(oxidation-reduction process)、异源代谢过程(xenobiotic metabolic process)、细胞迁移的正向调节(positive regulation of cell migration)等。蛋白质磷酸化是细胞生长和发育、信号转导和代谢等细胞内过程的重要构成因素。5 个细胞组成其中包括细胞外空间(extracellular space)、细胞外基质(extracellular matrix)、细胞外区(extracellular region)、细胞表面(cell surface)、分泌颗粒(secretory granule)和 5 个分子功能其中包括酶结合(enzyme binding)、蛋白质同质二聚作用(protein homodimerization activity)、同蛋白结合(identical protein binding)、血红素结合(heme binding)、丝氨酸型肽链内切酶活性(serine-type endopeptidase activity)。具体分类见插页 XX 图 4。KEGG 分析得到 37 条信号通路,其中包括 NF- κ B 信号通路、HIF-1 信号通路、结直肠癌信号通路、破骨细胞分化信号通路、沙门氏菌感染信号通路等,见插页 XX 图 5。

3 讨论

中药复方多组分、多成分、多药效的特点使得中药配伍成为一个复杂的组方系统^[12]。因此中药配伍难以在分子层面被阐明。本研究基于系统药理学手段,通过对大黄、黄连药对成分、靶点、GO 及 KEGG 信号通路构建综合网络进行分析,发现不同成分之间存在多靶点协同作用,呈现出配伍多成分、多靶点、整合调节作用特点,基于拓扑学参数分析更进一步揭示核心化合物及关键靶点和通路。

在化合物靶点网络中,部分关键化合物分子对胃溃疡的治疗有着较为重要的作用。实验研究表明^[13],大黄水提物能促进食积模型小鼠胃排空及肠推进,并能升高血清中 MTL、GAS 水平。大黄素可以降低 GES-1 细胞内 p-

JNK、Bax 蛋白表达并增加 Bcl-2 蛋白表达, 大黄素可通过促增殖、抗凋亡减轻氯吡格雷诱导 GES-1 细胞损伤^[14]。李备等^[15] 在实验中发现黄连及其生物碱可以通过抑制胃酸分泌、提高胃黏膜屏障功能、改善胃黏膜血流供应、调节植物神经系统功能、抑制致炎因子的产生、抗 HP 和抗脂质过氧化等有关从而对胃粘膜具有保护作用, 因此黄连及其生物碱是治疗消化性溃疡和急、慢性胃炎的一种极有潜力的药物。陈宁南等^[16] 在研究中发现小檗碱可通过抗炎、增加细胞活力和抗凋亡来减轻幽门螺杆菌诱导的 GES-1 细胞损伤。

在大黄、黄连药对与胃溃疡的 37 个潜在靶点, 其中包括 SOD1(超氧化物歧化酶)是在细胞内产生并对生物系统有毒的自由基与胆固醇生物合成过程、炎症反应、神经元凋亡有关^[17]。TNF(肿瘤坏死因子)是与 TNFRSF1A/TNFR1 和 TNFRSF1B/TNFR2 结合的细胞因子。在某些条件下它可以刺激细胞增殖并诱导细胞分化。通过抑制胰岛素诱导的 IRS1 酪氨酸磷酸化和胰岛素诱导的葡萄糖摄取来诱导脂肪细胞中的胰岛素抗性。诱导脂肪细胞中 GKAP42 蛋白降解, 这是 TNF 诱导的胰岛素抗性的部分原因。现代药理学研究表明 TNF- α 可增强其保护胃黏膜损伤的作用^[18]。NOS2(一氧化氮合酶)可以产生一氧化氮(NO), 其是在整个身体中具有多种功能的信使分子^[19-20]。在巨噬细胞中, NO 可以介导杀菌作用, 参与炎症反应的细胞因子产生的调节^[21]。在 GO 及通路网络构建中, 共有 21 个显著 GO 功能注释及 37 条信号转导通路被富集。多个靶点具有相似的生物学过程, 并存在多靶点协同作用的特性。在 KEGG 分析中, NF- κ B 信号通路广泛参与机体的感染、免疫及凋亡进程, 被认为在慢性炎症转变为癌症的进程中具有重要作用。幽门螺杆菌感染能显著促进 NF- κ B 信号通路相关蛋白 p65 蛋白的表达, 幽门螺杆菌刺激显著促进了控制胃上皮细胞的自噬与凋亡^[22]。缪亚军等^[23] MAPK 和 NF- κ B 被激活后导致 I κ B 蛋白磷酸化, NF- κ B 得到释放, 进入细胞核与靶基因启动子/增强子上的特异性的 - κ B 位点结合, 激活并促进二聚体 p50/p65 活化, 激活后可密切参与凋亡基因的转录调控及细胞凋亡的过程。MAPK 和 NF- κ B 的过度表达可以加速紫杉醇和顺铂诱导幽门螺杆菌胃癌细胞的凋亡过程。

综上所述, 本研究通过系统药理学、生物信息学技术, 在分子层面上分析了大黄、黄连药对在治疗胃溃疡中的分子生物学机制, 得出了大黄、黄连药对治疗胃溃疡可能的潜在靶点, 为进一步理解药物有效成分-靶点-疾病相互作用机制提供重要信息, 也针对中药多因、多效、多靶点因此难以分析的问题在分子层面上提供了机制研究的思路。但是本研究仅基于系统药理学层面对大黄、黄连药对治疗胃溃疡进行了初步研究, 尚未投入实验进行验证且中药可能通过外泌体调节、小分子多肽、肠道菌群间接进行调节, 因此本研究尚有一定的局限性尚需进一步完善。

参考文献

[1] 周文慧, 王栋平, 倪瑶, 等. 中医药治疗胃溃疡的特色[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(19): 3795-3800.
[2] 刘晗, 高云. 大黄素药理作用的分子机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(12): 1552-1555.
[3] 盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4919-4927.

[4] 潘洪旭. 研究胃溃疡的内科治疗[J]. 中国医药指南, 2013, 11(6): 103-104.
[5] 周文慧, 王栋平, 倪瑶, 等. 中医药治疗胃溃疡的特色[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(19): 3795-3800.
[6] 张秋平. 消化性溃疡中医证候分布研究[D]. 石家庄: 河北大学, 2015.
[7] 王路坤. 中药配伍与辩证用药体会中西医结合[J]. 心血管病电子杂志, 2016, 4(11): 135-136.
[8] X. XU, W. ZHANG, C. HUANG, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
[9] W. TAO, X. XU, X. WANG, et al. Network pharmacology - based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 1-10.
[10] 刘鑫旭, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的生脉散作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 219-226.
[11] 霍梦琪, 张燕玲, 郑世超, 等. 基于共表达蛋白相互作用网络探讨川芎嗪治疗冠心病的机制[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(12): 989-997.
[12] 元咏梅, 王小龙. 中药复方配伍在中药临床药理学中的应用[J]. 现代中医药, 2018, 38(3): 106-108.
[13] 卞理, 龚志华. 大黄水提物对食积症模型小鼠胃肠运动及血清胃动素、胃泌素水平的影响[J]. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(5): 20-23.
[14] 邓志燕, 万强. 大黄素对氯吡格雷损伤人胃黏膜上皮细胞的保护作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1301-1304.
[15] 李备, 周岐新. 黄连抗消化性溃疡的药理学研究进展[J]. 中国药房, 2005, 26(14): 1107-1109.
[16] 陈宁南, 万强. 小檗碱减轻幽门螺杆菌诱导的人胃黏膜上皮细胞损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(12): 2283-2286, 2292.
[17] B. DE FELICE, M. SANTILLO, R. SERU, et al. Modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase gene expression by CuZn superoxide dismutase in human fibroblasts and HepG2 cells[J]. Gene Expr, 2004, 12(1): 29-38.
[18] 王婷婷, 钟凌云. 不同姜汁制黄连抑制胃黏膜损伤方面的机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12): 18-22.
[19] A. HOKARI, M. ZENIYA, H. ESUMI. Cloning and functional expression of human inducible nitric oxide synthase (NOS) cDNA from a glioblastoma cell line A-172[J]. J Biochem, 1994, 116(3): 575-581.
[20] F. H. GUO, H. R. DE RAEVE, T. W. RICE, et al. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(17): 7809-7813.
[21] K. VUOLTEENAHO, A. KOSKINEN, M. KUKKONEN, et al. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage - mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production[J]. Mediators Inflamm, 2009, 2009: 345838.
[22] 沈书旭. 幽门螺杆菌通过 NF- κ B 信号通路调控胃上皮细胞自噬及凋亡的机制研究[J]. 安徽医药, 2018, 22(6): 1058-1063.
[23] 缪亚军, 杨莉. 紫杉醇联合顺铂调控 MAPK/NF- κ B 信号治疗幽门螺杆菌胃癌机制的研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(4): 706-710.

于系统药理学层面以"大黄-黄连"治疗胃溃疡为例诠释中医配伍的意义

(正文见154-157页)

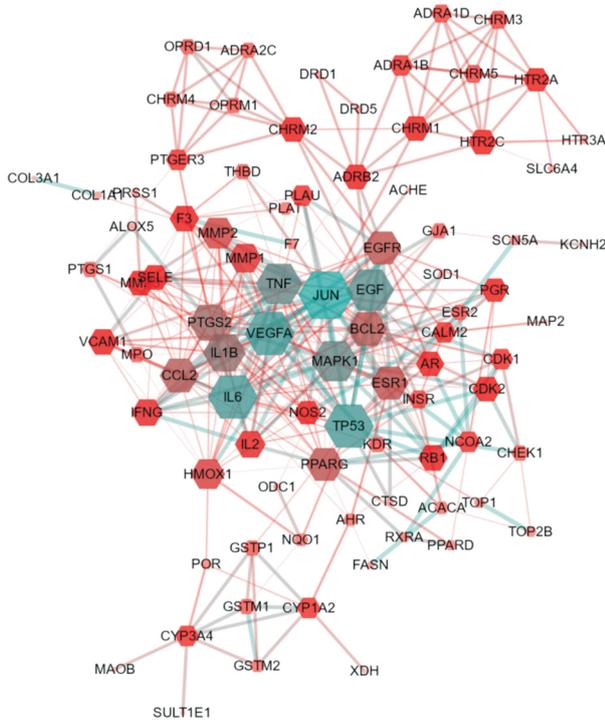


图1 “大黄”“黄连”的蛋白互作网络

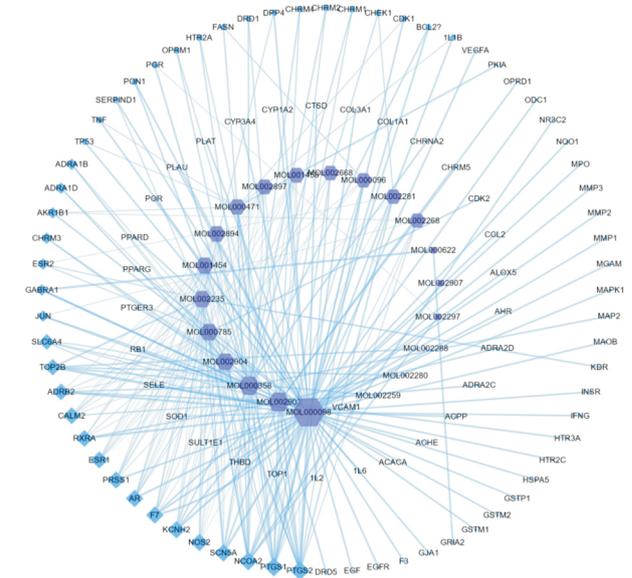


图2 化合物成分-作用靶点网络图

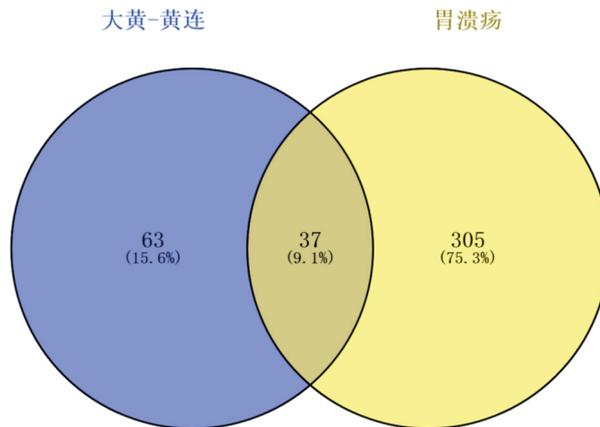


图3 大黄、黄连药对与胃溃疡相关靶点的对比分析韦恩图

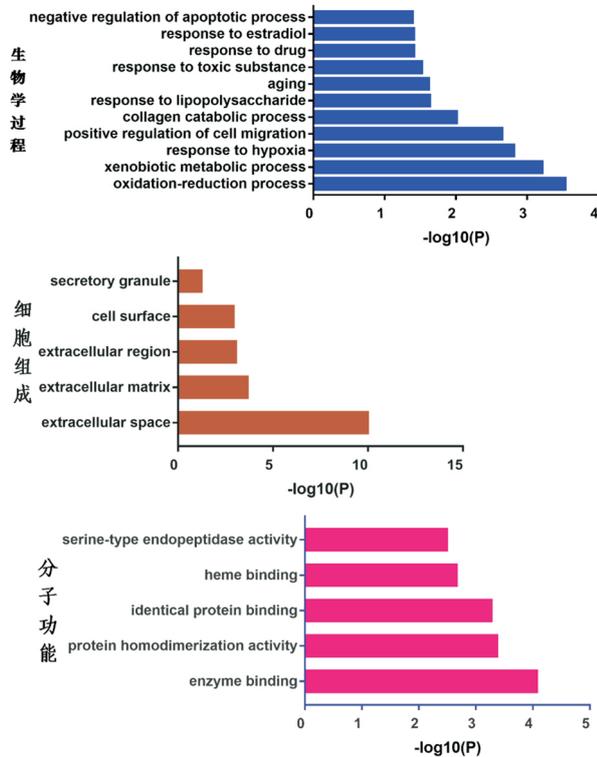


图 4 大黄、黄连药对主要活性成分对胃溃疡潜在作用靶点的 GO 分析

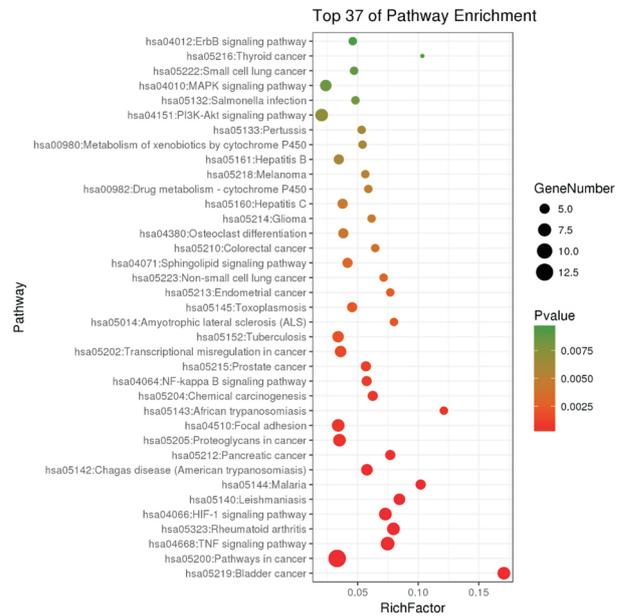


图 5 大黄、黄连药对主要活性成分对胃溃疡潜在作用靶点的 KEGG 分析

响应面法-中心复合法试验优选炒牡丹皮炮制工艺

(正文见 65-68 页)

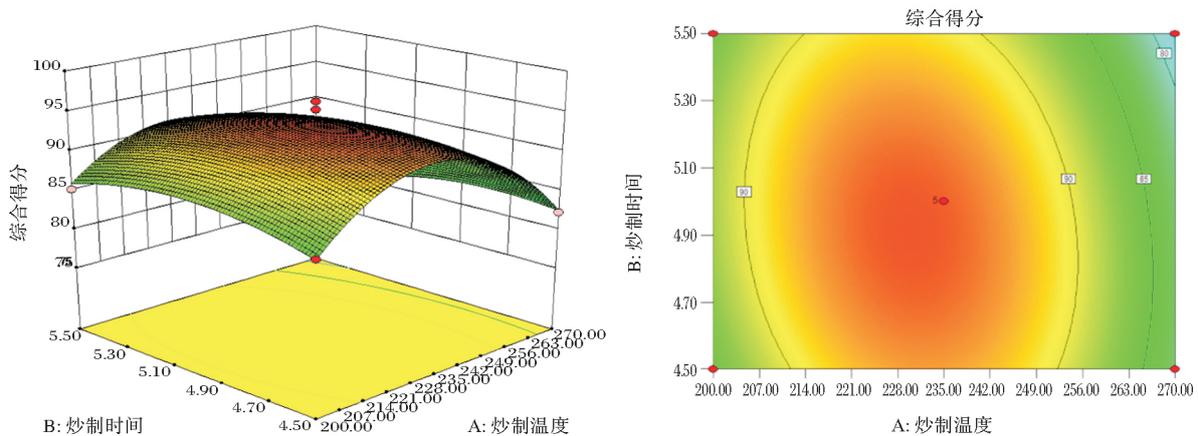


图 4 炒制时间和炒制温度的响应面和等高线