

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.23.008

基于网络药理学探讨隔山消积颗粒治疗功能性消化不良的物质基础及作用机制*

潘大波¹, 姜德文¹, 龙治峰¹, 李小飘¹, 王小霞¹, 何文生^{2△}

(1. 黔东南民族职业技术学院, 贵州 凯里 556001; 2. 重庆市大足区人民医院, 重庆 402360)

摘要:目的 探讨苗药复方隔山消积颗粒治疗功能性消化不良(FD)的物质基础及作用机制。方法 通过文献检索隔山消积颗粒的化学成分,采用 ADMETlab 2.0 软件筛选活性成分;运用 SwissTargetPrediction 数据库预测其作用靶标,并与 GenCLIP3 数据库和 GeneCards 数据库获得的 FD 相关靶标叠合,获取治疗 FD 的靶标。构建药味-活性成分-靶标相互作用网络,筛选关键活性成分和靶标。采用 String 数据库获得靶标-靶标相互作用网络,运用 David 数据库对靶标进行 GO 聚类分析和 KEGG 通路富集分析。采用分子对接技术考察活性成分与靶标间的结合亲和力和作用模式。结果 筛选 105 个苗药复方隔山消积颗粒活性成分,作用于 293 个 FD 相关靶标。药味-活性成分-靶标相互作用网络分析筛选出度值大于中介值(12.364 5)的关键活性成分 70 个和关键靶标 61 个。GO 聚类分析显示,关键作用靶标主要参与信号转导、凋亡过程的负调控、蛋白质结合、ATP 结合等生物过程;KEGG 通路富集分析结果显示,上述靶标主要通过调控逆行内源性大麻素信号、胆碱能突触、花生四烯酸代谢和 TRP 通道的炎性介质调节等通路。分子对接结果表明,隔山消积颗粒活性成分与 FD 关键靶标有较强亲和力。结论 苗药复方隔山消积颗粒的潜在活性成分为告达亭、芫花素、开德苷元、罗索他明、汉黄芩素和加加米宁等,通过调控胃肠动力障碍、脑-肠轴功能紊乱和精神心理因素等相关通路治疗 FD。

关键词: 苗药复方;隔山消积颗粒;功能性消化不良;网络药理学;分子对接

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)23-0032-08

Material Basis and Mechanism of Geshan Xiaoji Granules in the Treatment of Functional Dyspepsia Based on Network Pharmacology

PAN Dabo¹, JIANG Dewen¹, LONG Zhifeng¹, LI Xiaopiao¹, WANG Xiaoxia¹, HE Wensheng²

(1. Qiandongnan National Polytechnic, Kaili, Guizhou, China 556001; 2. The People's Hospital of Dazu District, Chongqing, China 402360)

Abstract: Objective To investigate the material basis and mechanism of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules in the treatment of functional dyspepsia (FD). **Methods** The chemical ingredients of Geshan Xiaoji Granules were searched by studies, and the active ingredients were screened by the ADMETlab 2.0 software. The action targets of active ingredients were predicted by the SwissTargetPrediction database, and the FD-related targets obtained from the GenCLIP3 and GeneCards databases were overlapped with the above the action targets of active ingredients to obtain the targets in the treatment of FD. The drugs-active ingredients-targets interaction network was constructed to screen the key active ingredients and targets. The targets-targets interaction network was obtained by the String database, and the gene ontology (GO) clustering analysis and the Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of the targets were conducted by the David database. The binding affinity and action mode between the active ingredients and the targets were investigated by the molecular docking technology. **Results** A total of 105 active ingredients of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules were screened, which acted on 293 FD-related targets. A total of 70 key active ingredients and 61 key targets with a degree greater than the betweenness (12.364 5) were screened by the drugs-active ingredients-targets interaction network. The results of GO clustering analysis showed that the key targets were mainly involved in the biological processes such as signal transduction, negative regulation of apoptosis process, protein binding and ATP binding. The results of KEGG pathway enrichment analysis showed that the above targets mainly regulated the pathways such as retrograde endocannabinoid signaling, cholinergic synapse, arachidonic acid metabolism and inflammatory mediator regulation of TRP channels. The results of molecular docking showed that the active ingredients of Geshan Xiaoji Granules had strong affinity with the key targets of FD. **Conclusion** The potential active ingredients of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules are caudatin, genkwanin, kidjolanin, rostratamine, wogonin and gagamine, which can treat FD by regulating related pathways such as gastrointestinal motility disorder, brain-gut axis dysfunction and psychosocial factors.

Key words: Miao medicine compound; Geshan Xiaoji Granules; functional dyspepsia; network pharmacology; molecular docking

*基金项目:贵州省科技计划项目[黔科合支撑[2020]4Y087号];贵州省黔东南州科技计划项目[黔东南科合J字[2019]052号,黔东南科合J字[2020]011号]。

第一作者:潘大波,男,博士研究生,副教授,研究方向为中药活性成分与药物设计,(电子信箱)pandabo05@163.com。

△通信作者:何文生,男,大学本科,主任药师,研究方向为中药化学与药事管理学,(电子信箱)346809650@qq.com。

功能性消化不良(FD)是常见的功能性胃肠道疾病,多表现为早饱、上腹痛等^[1],在普通人群中的发病率为5%~20%^[2]。FD发病机制复杂,病程较长,易反复发作,严重影响患者的生活质量^[3]。中医认为,FD与“胃脘痛”“胃痞”“胃满”的临床症状相似。中医治疗FD临床疗效显著,中药较缓和,长期服药毒副作用小,患者临床症状改善明显^[4]。目前,用于治疗FD的中药方剂有三仁汤、半夏泻心汤、复方藏茴香和枳实消痞丸等。苗药复方隔山消积颗粒(以下简称苗药复方)由隔山消和马兰草2味苗药配伍。方中,隔山消具有补肝肾、强筋骨、益精血、健脾消食、解毒疗疮功效;马兰草又名鱼鳅串、路边菊等,有理气、消食、清利湿热之功效,用于治疗胃脘胀痛、痢疾、水泻、尿路感染等。本研究中采用网络药理学和分子对接技术,从苗药复方多成分、多靶标的视角阐明其治疗FD的物质基础与作用机制,为后续研究提供理论基础。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 活性成分筛选

通过SciFinder、中国知网、万方、维普数据库检索获取苗药复方中隔山消、马兰草的化学成分。隔山消 *Cynanchum wilfordii* 是萝藦科鹅绒藤属植物,其基源植物有耳叶牛皮消 *Cynanchum auriculatum* Royle ex Weight.、隔山牛皮消 *Cynanchum wilfordii* (Maxim.) Hemsl 和戟叶牛皮消 *Cynanchum bungei*,且隔山消与传统中药白首乌的主要来源一致,故以“隔山消”“*Cynanchum wilfordii*”“耳叶牛皮消”“隔山牛皮消”“戟叶牛皮消”“白首乌”为关键词检索获取隔山消的化学成分;马兰草为马兰 *Kalimeris indica* (L.) Sch - Bip 的干燥全草,故以“马兰”“*Kalimeris indica*”“马兰草”为关键词检索获取马兰草的化学成分。运用ADMETlab 2.0软件(<https://admetmesh.scbdd.com/>)^[5]在线预测其化学成分的性质,选取人体肠道吸收(HIA)在0~3且符合Lipinski Rule($MW \leq 500$, $\log P \leq 5$, $Hacc \leq 10$, $Hdon \leq 5$,满足3个及以上条件)的化学成分作为苗药复方的活性成分。

1.2 活性成分靶标预测及FD疾病靶标

采用基于配体的靶标预测在线服务器SwissTargetPrediction^[6]预测苗药复方活性成分的作用靶标。以“Functional dyspepsia”作为关键词,分别在GenCLIP 3数据库(<http://ci.smu.edu.cn/genclip3/analysis.php>)^[7]和GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)^[8]检索收集靶标,合并去重后运用Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)校正整合,获得FD相关靶标。将FD疾病靶标与苗药复方活性成分作用靶标进行叠合,获得苗药复方活性成分治疗FD的靶标。

1.3 药味-活性成分-治疗FD靶标相互作用网络

将获得的苗药复方活性成分治疗FD的靶标映射

到相应活性成分中,获得活性成分与其对应治疗FD靶标信息。采用Cytoscape 3.8软件^[9]构建苗药复方药味-活性成分-靶标相互作用网络,运用插件CentiScaPe2.2分析,提取网络中度值大于中介值的节点作为关键节点,即苗药复方治疗FD的关键活性成分及关键作用靶标。

1.4 关键靶标-靶标相互作用网络构建

将获得的苗药复方治疗FD的关键作用靶标导入String 11.5数据库(<https://string-db.org/>)^[10],预测靶标与靶标间的相互作用,选取有证据的相互作用进行分析。运用Cytoscape 3.8软件进行可视化显示。

1.5 关键靶标GO聚类分析和KEGG通路富集分析

将获得苗药复方治疗FD的关键作用靶标导入David 6.8数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)^[11]进行GO聚类分析和KEGG通路富集分析。选取同时 ≥ 4 个基因且 $P < 0.05$ 的项目进行分析。

1.6 分子对接

选取度值排名靠前的苗药复方治疗FD的关键作用靶标,运用Autodock vina软件^[12]将苗药复方活性成分对接到上述靶标中,考察活性成分与靶标的结合亲和力和作用模式,对接打分热图用TBtools^[13]显示。

2 结果

2.1 活性成分及其作用靶标

通过文献检索,收集到隔山消和马兰草的化学成分分别为116个和114个。隔山消的化学成分主要为C21甾苷类、多糖类、苯酚类等,马兰草的化学成分主要为黄酮类、酚酸类、三萜类、挥发油等。采用Chemdraw 2015软件绘制上述化学成分的结构并用ADMETlab 2.0软件在线预测其性质,选取HIA在0~3且符合Lipinski Rule($MW \leq 500$, $\log P \leq 5$, $Hacc \leq 10$, $Hdon \leq 5$,满足3个及以上条件)的化合物。符合条件的隔山消和马兰草的化学成分分别有35个和71个,其中1个活性成分(β -谷甾醇)相同,即得到105个苗药复方活性成分。

采用SwissTargetPrediction数据库预测其作用靶标,4个化学成分(Diallyl carbonate, cynabungolide, coniferyl alcohol和3,7,11-trimethyl-1,6-dodecadien-3,10,11-triol)未预测到靶标,共作用于821个靶标,即101个化学成分作用于821个靶标。

2.2 FD相关靶标

运用“Functional dyspepsia”作为关键词在GenCLIP 3数据库中检索到127个靶标、GeneCard数据库中大于Relevance score中介值(2.87)的靶标1267个,Uniprot数据库标准化且去重后得到FD相关靶标1304个。将FD相关靶标与苗药复方活性成分预测靶标叠合,得到共有靶标293个(图1),即293个靶标可能是苗药复方治疗FD的作用靶标。

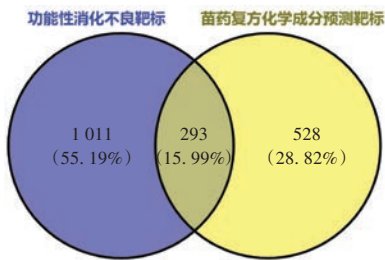


图 1 苗药复方活性成分预测靶标与 FD 相关靶标韦恩图
Fig.1 Venn diagram of predicted targets of active ingredients of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules and FD - related targets

2.3 药味 - 活性成分 - 靶标相互作用网络

将 2.2 项下的共有靶标映射到 100 个活性成分(其中 1 个活性成分未找到),即苗药复方的 100 个活性成分通过作用于 293 个靶标发挥治疗 FD 作用。获得由 2 442 条边、395 个节点(其中,药味 2 个、活性成分 100 个、靶标 293 个)组成的苗药复方药味 - 活性成分 - 靶标相互作用网络。

度值不低于 40 的活性成分有 20 个(表 1),其中来源于隔山消 8 个、马兰草 12 个。度值排名前 10 的化学成分有 12 - *O* - ikemaoyl - 20 - dihydro - lineolon、告达亨、芫花素、开德昔元、罗索他明、汉黄芩素、千层纸素 A、山柰酚 - 7 - 葡萄糖苷、methyl *trans* - ferulate 和加加米宁。

表 1 度值不低于 40 的活性成分

Tab. 1 Active ingredients with a degree ≥ 40							
序号	化学名	度值	中药	序号	化学名	度值	中药
1	12 - <i>O</i> - ikemaoyl - 20 - dihydro - lineolon	59	隔山消	11	7,4' - dihydrox - yiso - flavone (7,4' - 二羟基异黄酮)	48	马兰草
2	caudatin (告达亭)	56	隔山消	12	quercetin (槲皮素)	48	马兰草
3	genkwanin (芫花素)	54	马兰草	13	kaempferol (山柰酚)	47	马兰草
4	kidjolanin (开德昔元)	53	隔山消	14	cautatin 3 - <i>O</i> - β - <i>D</i> - digitoxo - pyranosid (告达亭 3 - <i>O</i> - β - <i>D</i> - 吡喃洋地黄毒糖苷)	45	隔山消
5	rostratamine (罗索他明)	53	隔山消	15	wilfoside A (隔山消昔 A)	45	隔山消
6	wogonin (汉黄芩素)	53	马兰草	16	cynabungone A	43	隔山消
7	oroxylin A (千层纸素 A)	50	马兰草	17	aurantiamide acetate (金色酰胺醇)	43	马兰草
8	kaempferol - 7 - <i>O</i> - β - <i>D</i> - glucopyranoside (山柰酚 - 7 - 葡萄糖苷)	50	马兰草	18	physcion (大黄素甲醚)	42	马兰草
9	methyl <i>trans</i> - ferulate	50	马兰草	19	neoechinulin A	42	马兰草
10	gagamine (加加米宁)	49	隔山消	20	dibutylphthalate (邻苯二甲酸二丁酯)	40	马兰草

度值不低于 22 的靶标有 20 个(表 2),度值排名前 10 的靶标为细胞色素 P450 19A1(CYP19A1)、雄激素受体(AR)、碳酸酐酶 II(CA2)、雌激素受体 β (ESR2)、睾丸特异性雄激素结合蛋白(SHBG)、雌激素受体 α (ESR1)、HMG - CoA 还原酶(HMGCR)、花生四烯酸 5 - 脂肪氧化酶(ALOX5)、聚[ADP - 核糖]聚合酶 - 1(PARP1)和乙酰胆碱酯酶(ACHE)。选取度值大于中价值(12.3645)的节点作为关键节点,提取关键节点间的相互作用网络(图 2),共 2 个药味、70 个化学成分、61 个靶标和 125 1 条边。

表 2 度值不低于 22 的靶标

Tab.2 Targets with a degree ≥ 22					
序号	基因	靶标	Uniprot ID	PDB ID	度值
1	CYP19A1	cytochrome P450 19A1	P11511	3S79	47
2	AR	androgen Receptor	P10275	3B5R	44
3	CA2	carbonic anhydrase II	P00918	1CIL	41
4	ESR2	estrogen receptor beta	Q92731	3OLL	41
5	SHBG	testis - specific androgen - binding protein	P04278	1D2S	37
6	ESR1	estrogen receptor alpha	P03372	3CBP	33
7	HMGCR	HMG - CoA reductase	P04035	2R4F	30
8	ALOX5	arachidonate 5 - lipoxygenase	P09917	3V99	30
9	PARP1	poly [ADP - ribose] polymerase - 1	P09874	7AAC	28
10	ACHE	acetylcholinesterase	P22303		28
11	PTGS2	cyclooxygenase - 2(COX - 2)	P35354	5IKV	26
12	CES2	carboxylesterase 2	O00748		26
13	PTGS1	cyclooxygenase - 1(COX - 1)	P23219		26
14	CYP17A1	cytochrome P450 17A1	P05093		25
15	PTPN2	t - cell protein - tyrosine phosphatase	P17706		24
16	TERT	telomerase reverse transcriptase	O14746		23
17	NR3C1	glucocorticoid receptor	P04150		23
18	GSK3 β	glycogen synthase kinase - 3 beta	P49841		23
19	FAAH	anandamide amidohydrolase	O00519		22
20	NOS2	nitric oxide synthase 2, inducible	P35228		22

2.4 靶标 - 靶标相互作用网络

将 61 个关键靶标导入 Srtng 数据库,用 Centoscape 3.8 软件绘制靶标 - 靶标相互作用网络(图 3)。度值大于 20 的靶标有 17 个,排名靠前的有表皮生长因子受体(EGFR)、酪氨酸蛋白激酶(SRC)和环加氧酶 2(PTGS2)等。

2.5 靶标功能 GO 聚类分析和 KEGG 通路富集分析

将从苗药复方药味 - 化学成分 - 靶标相互作用网络提取的 61 个关键靶标导入 David 数据库进行 GO 功能聚类 and KEGG 通路富集分析,满足 ≥ 4 个基因且 $P < 0.05$ 的细胞组成(CC)、生物过程(BP)和分子功能(MF)的分别得到 18,74,35 条项目。CC 主要集中在 nucleus(核)和 nucleoplasm(核质)等,BP 主要集中在 signal transduction

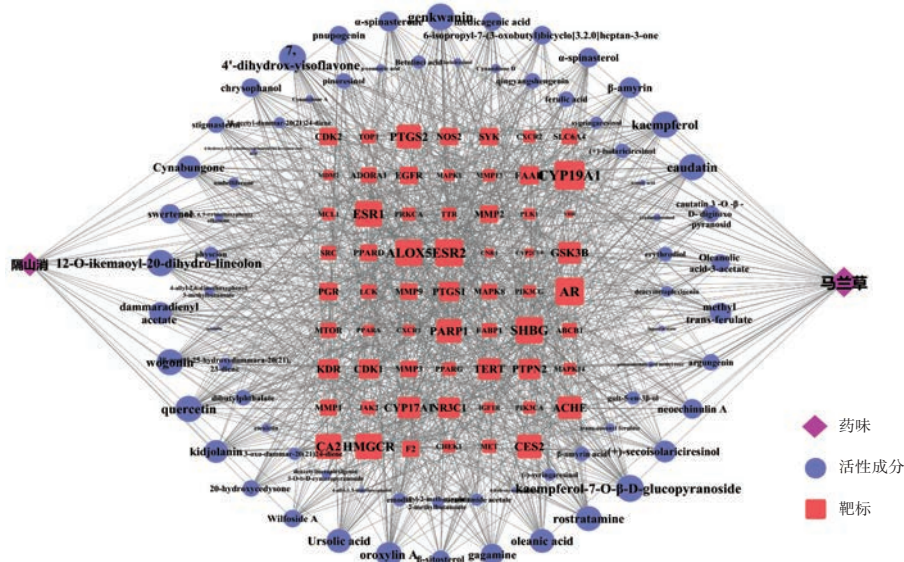


图 2 苗药复方隔山消颗粒药味 – 活性成分 – 靶标相互作用网络

Fig. 2 Drugs – active ingredients – targets interaction network of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules

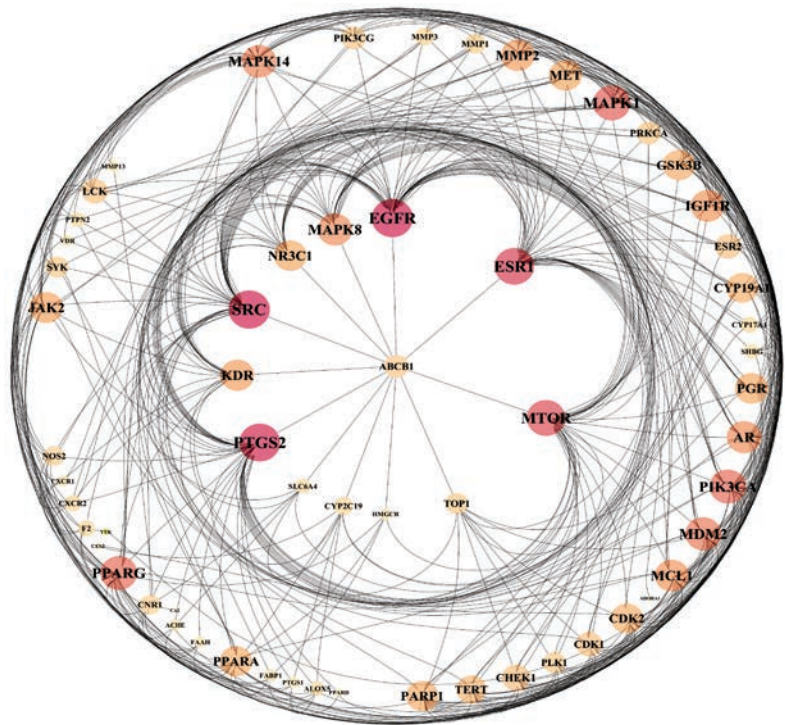


图 3 靶标 – 靶标相互作用网络

Fig. 3 Targets – targets interaction network

(信号转导)和 negative regulation of apoptotic process(凋亡过程的负调控)等, MF 主要集中在 protein binding(蛋白质结合)和 ATP binding(ATP 结合)等, 苗药复方关键作用靶标的 GO 聚类分析见图 4。提示苗药复方活性成分通过作用于细胞核、细胞核质及细胞膜等影响能量代谢、蛋白结合等, 调控信号转导和蛋白质磷酸化等, 达到治疗 FD 的目的。

满足 ≥ 4 个基因且 $P < 0.05$ 的 KEGG 通路有 85 条, 其中与 FD 相关的靶标调控的通路为 Fc γ R 介导的吞噬作用(Fc gamma R – mediated phagocytosis)、逆行内源

性大麻素信号(retrograde endocannabinoid signaling)、胆碱能突触(cholinergic synapse)、Toll 样受体信号通路(toll – like receptor signaling pathway)、自然杀伤细胞介导的细胞毒性(natural killer cell mediated cytotoxicity)、TRP 通道的炎性介质调节(inflammatory mediator regulation of TRP channels)和花生四烯酸代谢(arachidonic acid metabolism)等。苗药治疗 FD 的 KEGG 通路富集分析结果见图 5。

2.6 分子对接分析

选取苗药复方药味 – 活性成分 – 靶标相互作用网

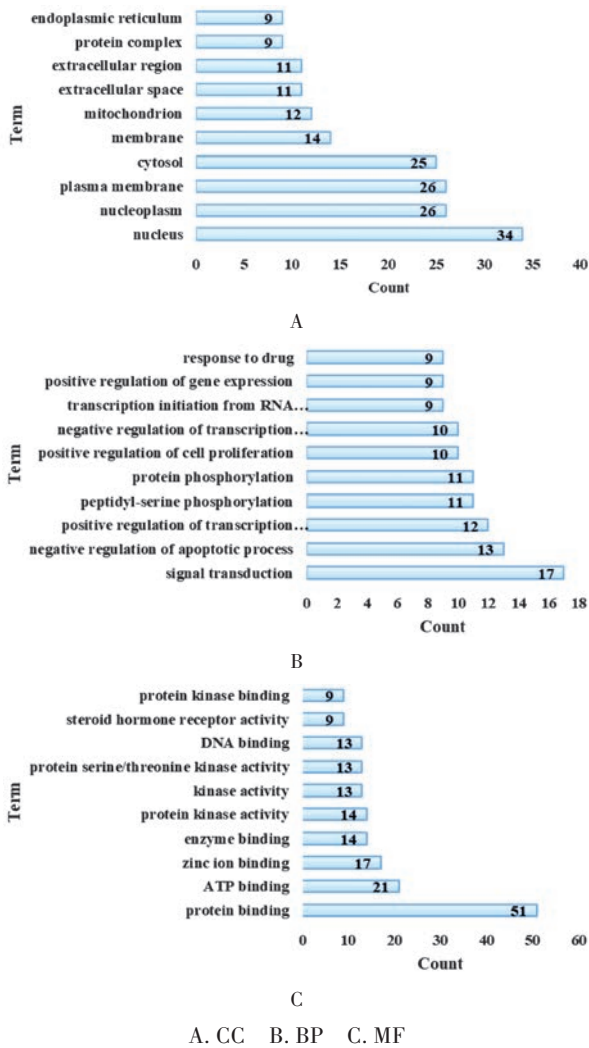


图 4 苗药复方关键作用靶标的 GO 聚类分析
A. CC B. BP C. MF

Fig. 4 GO clustering analysis of key targets of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules

络中靶标度值较大,且与目前研究发现FD的发病因素关系较大的靶标CA2,HMGCR,ALOX5,PTGS2,ACHE作为受体(表3),将苗药复方活性成分作为配体对接到受体中,分子对接打分热图见图6。

表3 分子对接的FD相关的靶标蛋白

Tab. 3 FD-related target proteins in the molecular docking				
序号	基因	靶标	Uniprot ID	PDB ID
1	CA2	Carbonic anhydrase II	P00918	1CIL
2	HMGCR	HMG-CoA reductase	P04035	2R4F
3	ALOX5	Arachidonate 5-lipoxygenase	P09917	3V99
4	ACHE	Acetylcholinesterase	P22303	4M0E
5	PTGS2	Cyclooxygenase-2	P35354	5IKV

对接打分低于-8.0 kcal/mol的活性成分-靶标作用有119对,其中打分最好的是活性成分cynandione E(白首乌酮E)与ACHE间的作用,为-11.4 kcal/mol。为进一步探讨靶标与活性成分的相互作用模式,分别

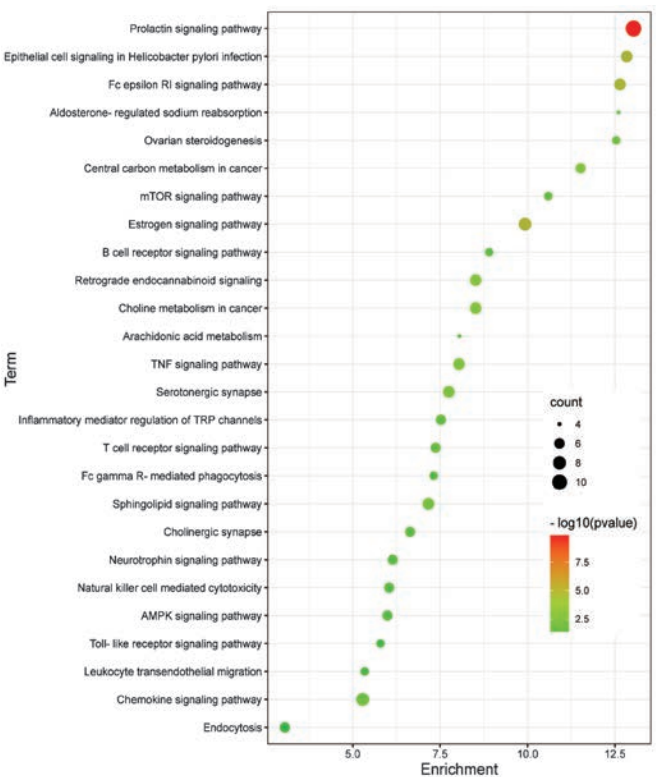


图 5 苗药复方治疗FD的 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules in the treatment of FD

选取每个靶标与活性成分打分最优的组合进行分析(图7)。

与CA2结合最好的活性成分为加加米宁,对接打分为-9.3 kcal/mol。加加米宁(gagamine)与CA2和THR200形成1个氢键、ASN62侧链氨基形成2个氢键、ASN67侧链羰基形成2个氢键,共5个氢键,与HIS64和HIS94形成 $\pi-\pi$ 堆积作用(图7A)。在HMG-CoA还原酶体系中,与青阳参苷元(qingyangshengenin)对接打分为-8.8 kcal/mol。由于青阳参苷元含有羟基较多,与HMG-CoA形成很强的极性相互作用,共存在11个氢键(图7B)。 α -香树脂醇(α -amyrin)嵌入ALOX5口袋中,与ASN554形成2个氢键(图7C)。cynandione E与ACHE的对接打分为-11.4 kcal/mol。cynandione E占据ACHE的2个活性空腔,且在2个空腔均与ACHE有氢键作用,即与SER293,PHE295,TYR341,THR75形成5个氢键(图7D)。大黄酚(chrysophanol)很好嵌入PTGS2活性口袋中,与SER530和TYR355形成2个氢键(图7E)。

3 讨论

研究表明,FD的发病原因包括胃肠动力障碍、内脏高敏感性、脑-肠轴功能紊乱、精神心理因素、十二指肠黏膜屏障受损、低度炎症和肠道菌群失调等。苗药复方由苗族常用药隔山消和马兰草配伍,采用水煎煮制备而成,具有消积行气功效,用于脾胃气滞所致的食积

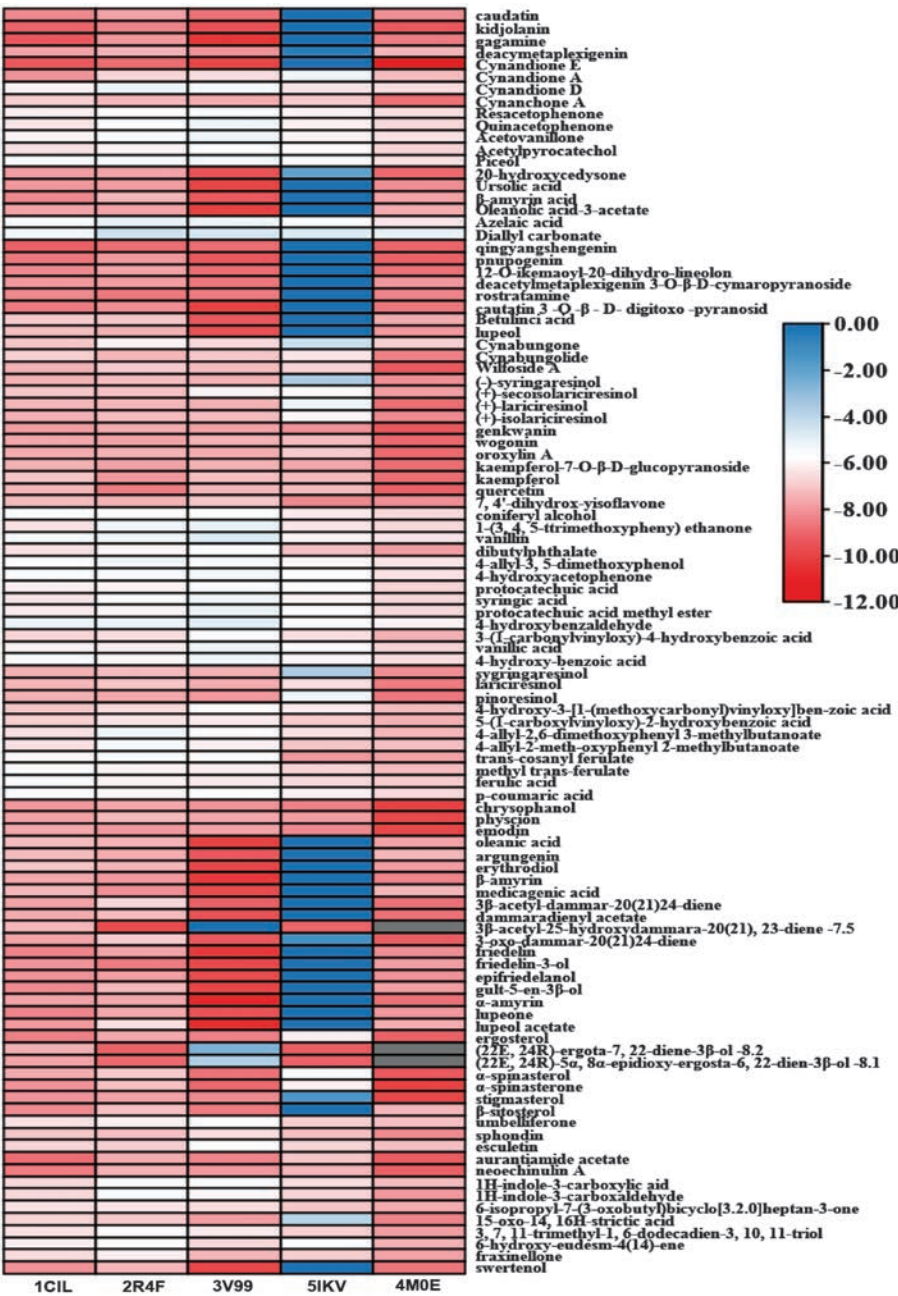


图6 苗药复方活性成分分子对接打分热图

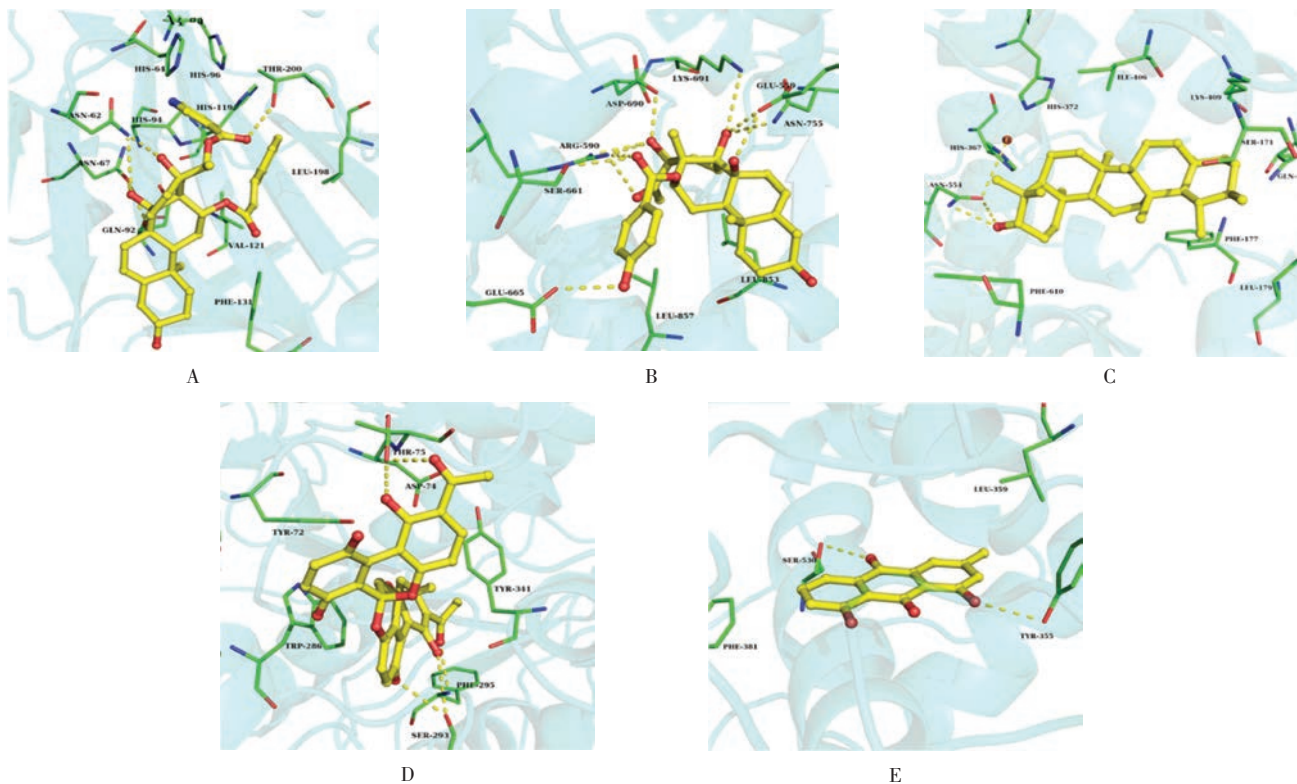
Fig. 6 Heat map of the molecular docking scoring of active ingredients of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules

内停、脘腹胀痛等。

本研究结果显示,苗药复方隔山消积颗粒中有 100 个活性成分与 FD 相关的 293 个靶标作用。上述靶标主要集中在 AR, ESR2, ESR1, CA2, HMGR, ALOX5, ACHE 等。其中,AR 能通过调控 Bmp 分泌,调控 Wnt 信号而控制肠干细胞增殖^[14];ESR1 和 ESR2 与胃食管反流病、食管癌、消化性溃疡、胃癌、炎性肠病、肠易激综合征和结肠癌的发生关系密切^[15];CA2 主要分布在胃肠道、肾远曲小管等,与消化系统炎症相关^[16];HMGR 抑制剂对幽门螺杆菌诱导的胃炎模型小鼠具有抗炎作用^[17];ALOX5 是花生四烯酸合成白三烯的关键酶,产物白三烯与炎症疾病密切相关,包括胃炎、哮喘等^[18];

ACHE 抑制剂阿考替胺能通过抑制 ACHE 的活性来增强胃肌肉收缩,提高胃动力^[19]。选择性 PTGS2 抑制剂不影响胃十二指肠黏膜,同时具有与非选择性非甾体抗炎药(NSAID)相似的抗炎和镇痛功效^[20]。上述靶标主要调控幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导、胆碱能突触、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路和花生四烯酸代谢等通路,涉及炎症、脑-肠轴功能紊乱、精神心理因素等,与 FD 的发生、发展密切相关。

由表 1 可知,苗药复方活性成分-靶标相互作用网络获得度值大于 40 的 20 个活性成分有告达亭、开德昔元、加加米宁、汉黄芩素、neoechinulin A 和大黄素甲醚。其中,告达亭在隔山消的含量为 $(1.354 \pm 0.609) \mu\text{g} / \text{g}$ ^[21],从



A. CA2_gagamine B. HMGR_qingyangshengenin C. ALOX5_α - amylin D. ACHE_cynandione E. PTGS2_chrysophanol

图7 苗药复方活性成分与靶标作用分子对接模式

A. CA2_gagamine B. HMGR_qingyangshengenin C. ALOX5_α - amylin D. ACHE_cynandione E. PTGS2_chrysophanol

Fig.7 Molecular docking mode of the active ingredients of Miao medicine compound Geshan Xiaoji Granules and targets

5.7 kg耳叶牛皮消中可提取80 mg告达亭、32 mg开德昔元和50 mg加加米宁^[22]；从20 kg马兰全草中可提取汉黄芩素22 mg、千层纸素A 6 mg、7,4'-二羟基异黄酮10 mg^[23]；从15 kg马兰全草中可提取芫花素22 mg、aurantiamide金色酰胺醇10.5 mg、neoechinulin A 16.3 mg、邻苯二甲酸二丁酯5.6 mg、大黄素甲醚53.4 mg^[24-26]；从11 kg马兰中可提取山柰酚-7-葡萄糖苷3.31 ng、methyl trans-ferulate 3.8 mg、槲皮素6.3 mg、山柰酚5.7 mg^[27]。在隔山消或马兰草中的含量较大，均超过1 mg/kg，可能是苗药复方的特异性成分。

隔山消中的C21甾苷类活性成分在治疗FD中起着关键作用。白首乌提取物能调控Toll样受体4/骨髓分化因子88/核转录因子 κ B(TLR4/MyD88/NF- κ B)信号通路，抑制炎症反应^[28]。C21甾苷类成分能上调核因子E2相关因子2(Nrf2)和血红素氧合酶-1(HO-1)，抑制H₂O₂诱导的氧化损伤和炎症反应，其中告达亭能减轻肝中的炎症症状，下调白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素1 β (IL-1 β)和单核细胞趋化因子的表达^[29]。加加米宁抑制脂质过氧化物的形成，具抗氧化性^[30]，且抑制5-脂肪氧化酶的半数抑制率(IC₅₀)为26 μ mol/L。千层纸素A通过保护肠黏膜和改变肠道微生物群来缓解结肠炎^[31]。马兰草中的汉黄芩素激活Nrf2，促进抗氧

化酶包括醌氧化还原酶-1(NQO-1)、谷胱甘肽硫转移酶(GST)、HO-1、超氧化物歧化酶1(SOD1)和超氧化物歧化酶2(SOD2)在肝细胞中的表达，并抑制NF- κ B调节的促炎信号传导，即通过激活Nrf2的同时改善氧化应激和炎症反应^[32]。槲皮素可抑制ERK和p38MAPK的磷酸化，稳定NF- κ B/I κ B而阻止I κ B的脱落，抑制下游IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NO/iNOS的表达，降低炎症因子的水平，同时能抑制COX-2的表达^[33]。Cynandione A通过调控 α 7-nAChR依赖性IL-10/ β -内啡肽信号通路抑制神经性疼痛^[34]。隔山消颗粒的活性成分通过作用于胃肠道炎症相关靶点IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、5-脂肪氧化酶，ESR2，ESR1，CA2，AR，HMGR和ALOX5等，促进胃动力靶点和神经调控靶点ACHE等，通过调控炎症信号通道TLR4/MyD88/NF- κ B、脑-肠轴功能紊乱、胃肠动力障碍和精神心理因素等相关通路达到治疗FD的作用。

参考文献

- [1] ENCK P, AZPIROZ F, BOECKXSTAENS G, et al. Functional dyspepsia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17081.
- [2] MASUY I, VAN OUDENHOVE L, TACK J. Review article: treatment options for functional dyspepsia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(9): 1134-1172.
- [3] 牛然, 魏玮, 孙晓红, 等. 功能性消化不良的中医现代

- 临床研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 109 – 112.
- [4] 赵义雄, 唐春娥, 田振华. 苗药隔山消治疗胃肠疾病的研究进展——附隔山消颗粒的开发与应用[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 18(7): 70 – 71.
- [5] XIONG G, WU Z, YI J, et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49 (W1): W5 – W14.
- [6] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357 – W364.
- [7] WANG JH, ZHAO LF, WANG HF, et al. GenCLiP 3: mining human genes' functions and regulatory networks from PubMed based on co-occurrences and natural language processing[J]. *Bioinformatics*, 2019, 36(6): 1973 – 1975.
- [8] REBHAN M, CHALIFA – CASPI V, PRILUSKY J, et al. GeneCards: a novel functional genomics compendium with automated data mining and query reformulation support[J]. *Bioinformatics*, 1998, 14(8): 656 – 664.
- [9] OTASEK D, MORRIS JH, BOUÇAS J, et al. Cytoscape Automation: empowering workflow – based network analysis [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 185 – 185.
- [10] SZKLARCZYK D, MORRIS JH, COOK H, et al. The STRING database in 2017: quality – controlled protein – protein association networks, made broadly accessible[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362 – D368.
- [11] JIAO X, SHERMAN BT, HUANG DW, et al. DAVID – WS: a stateful web service to facilitate gene / protein list analysis[J]. *Bioinformatics*, 2012, 28(13): 1805 – 1806.
- [12] TROTT O, OLSON AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455 – 461.
- [13] CHEN CJ, CHEN H, ZHANG Y, et al. TBtools: An integrative toolkit developed for interactive analyses of big biological data[J]. *Mol Plant*, 2020, 13(8): 1194 – 1202.
- [14] YU X, LI SG, XU YD, et al. Androgen maintains intestinal homeostasis by inhibiting BMP signaling via intestinal stromal cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2020, 15(4): 912 – 925.
- [15] 庄云英, 张海燕, 曾清芳. 雌激素及其受体在胃肠道疾病中的作用[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(6): 816 – 818.
- [16] 曹景莹, 杨文字, 周宇, 等. 碳酸酐酶与消化系统疾病关系的研究进展[J]. 海南医学, 2018, 29(11): 1568 – 1570.
- [17] YAMATO M, WATANABE T, HIGUCHI K, et al. Anti – inflammatory effects of pravastatin on *Helicobacter pylori* – induced gastritis in mice[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(10): 2833 – 2839.
- [18] TODA K, TSUKAYAMA I, NAGASAKI Y, et al. Red – kernel rice proanthocyanidin inhibits arachidonate 5 – lipoxygenase and decreases psoriasis – like skin inflammation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 689: 108307 – 108307.
- [19] MATSUSHITA M, MASAOKA T, SUZUKI H. Emerging treatments in neurogastroenterology: acotiamide, a novel treatment option for functional dyspepsia [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(5): 631 – 638.
- [20] HAWKEY CJ, SKELLY MM. Gastrointestinal safety of selective COX – 2 inhibitors [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(12): 1077 – 1089.
- [21] 秦兰, 孙佳, 刘春花, 等. UPLC – ESI – MS / MS法测定苗药隔山消中8个成分含量[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(8): 886 – 892.
- [22] 单磊. 耳叶牛皮消化学成分和活性研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2008.
- [23] 季鹏, 王国凯, 刘劲松, 等. 马兰中的五个酚性化合物[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(2): 212 – 214.
- [24] 张聪俔. 马兰抗流感病毒活性成分研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2013.
- [25] 王国凯, 刘劲松, 张聪俔, 等. 马兰化学成分研究[J]. 中药材, 2015, 38(1): 81 – 84.
- [26] 王刚, 王国凯, 刘劲松, 等. 马兰化学成分研究[J]. 中药材, 2010, 33(4): 551 – 554.
- [27] LIN CF, SHEN CC, CHEN CC, et al. Phenolic derivatives from *Aster indicus* [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(19): 2450 – 2454.
- [28] DING YF, PENG ZX, DING L, et al. Baishouw extract suppresses the development of hepatocellular carcinoma via TLR4 / MyD88 / NF – κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 389.
- [29] SONG J, DING WB, LIU BJ, et al. Anticancer effect of caudatin in diethylnitrosamine – induced hepatocarcinogenesis in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 697 – 706.
- [30] LEE DU, SHIN US, HUH K. Inhibitory effects of gagaminine, a steroidal alkaloid from *Cynanchum wilfordi*, on lipid peroxidation and aldehyde oxidase activity [J]. *Planta Med*, 1996, 62(6): 485 – 487.
- [31] BAI DS, SUN TF, ZHAO JW, et al. Oroxylin A maintains the colonic mucus barrier to reduce disease susceptibility by reconstituting a dietary fiber – deprived gut microbiota [J]. *Cancer Letters*, 2021, 515: 73 – 85.
- [32] DAI JM, GUO WN, TAN YZ, et al. Wogonin alleviates liver injury in sepsis through Nrf2 – mediated NF – κ B signalling suppression [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5782 – 5798.
- [33] 郭长征, 冯洋飞, 毛胜勇. 槲皮素的药理作用机制及其在奶牛生产中的应用[J]. 动物营养学报, 2017, 29(1): 42 – 49.
- [34] HAN QQ, YIN M, WANG ZY, et al. Cynandione A alleviates neuropathic pain through $\alpha 7$ – nAChR – dependent IL – 10 / β – Endorphin signaling complexes [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 614450 – 614450.

(收稿日期: 2021 – 12 – 01; 修回日期: 2022 – 08 – 20)