

基于网络药理学探讨半夏泻心汤治疗消化不良的作用机制

黄 冲

(广东省人民医院南海医院, 广东 佛山 528200)

[摘要] 目的:运用网络药理学方法研究半夏泻心汤治疗消化不良的作用机制。方法:运用 TCMSp 数据库获取半夏泻心汤有效成分及预测药物作用靶点,运用毒性与基因比较数据库(CTD 数据库)获取消化不良疾病基因,运用 STRING 在线工具构建蛋白互相作用网络,使用 Cytoscape 软件进行蛋白网络可视化处理,使用 DAVID 工具进行 GO 及 KEGG 信号通路分析,运用 cytoHubba、MCode 插件筛选关键基因。结果:半夏泻心汤靶点与消化不良疾病的交集基因共 147 个,功能涉及药物反应、一氧化氮合成、血管收缩、神经激素受体等方面,KEGG 信号通路分析结果显示交集基因富集于与神经系统密切相关的神经活性配体-受体互作通路、胆碱能、5-羟色胺能、多巴胺能突触,及与胃肠动力密切相关的钙信号、cAMP 信号、cGMP-PKG 信号通路。筛选得 DRD2、ADRA2C、ADRA2A、CXCL8、CHRM4、OPRM1、OPRD1、PTGER3、ADRA2B、DRD4、CHRM2 共 11 个关键靶点基因,这些基因或蛋白与神经递质和受体、胃肠动力和感觉密切相关。结论:半夏泻心汤治疗消化不良是多靶点、多通路的复杂过程,其机制与调节神经递质、胃肠动力等相关通路有关。

[关键词] 半夏泻心汤;消化不良;网络药理学;基因;作用机制

[中图分类号] R289.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2021)02-0130-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2021.02.004

Mechanism of Banxia Xiexin Decoction in Treating Dyspepsia Based on Network Pharmacology

HUANG Chong

(Nanhai Hospital, Guangdong Provincial People's Hospital, Foshan 528200, China)

Abstract Objective: To study the mechanism of Banxia Xiexin Decoction (半夏泻心汤) in treating dyspepsia by using network pharmacology method. **Methods:** The active components of Banxia Xiexin Decoction and predicted target of medicinals were obtained from TCMSp database, and dyspepsia disease genes were obtained from CTD database. The STRING online tool was used to construct the protein interaction network, the Cytoscape software was used for protein network visualization, the DAVID tool was used for GO and KEGG signal pathway analysis, and the cytoHubba and MCode plug-ins were used to find out the key genes. **Results:** There were 147 intersection genes in dyspepsia, related to drug reaction, NO synthesis, vasoconstriction, and neurohormonal receptors, etc. The results of KEGG signaling pathway showed that the intersection genes were enriched in neuroactive ligands, cholinergic, serotonergic, dopaminergic synapses, and calcium signaling, cAMP signaling, cGMP-PKG signaling pathways, which are closely related to gastrointestinal motility. A total of 11 key target genes, DRD2, ADRA2C, ADRA2A, CXCL8, CHRM4, OPRM1, OPRD1, PTGER3, ADRA2B, DRD4, and CHRM2, were found. These genes or proteins are closely related to

[收稿日期] 2019-08-27

[作者简介] 黄冲(1987-),男,广东高州人,医学本科,主治医师,主要从事中医康复工作。邮箱:854261929@qq.com。

neurotransmitters and receptors, gastrointestinal motility and sensation. **Conclusion:** The mechanism of Banxia Xiexin Decoction in the treatment of dyspepsia is a complex process with multiple targets and multiple pathways, and its mechanism may be regulating neurotransmitters, gastrointestinal motility and other related pathways.

Keywords Banxia Xiexin Decoction; dyspepsia; network pharmacology; gene; action mechanism

半夏泻心汤出自东汉张仲景《伤寒论》，是治疗以上腹胀满为主要表现的消化不良最常用的方剂之一。现代研究表明，半夏泻心汤治疗功能性消化不良、慢性浅表性或萎缩性胃炎具有显著的临床疗效^[1-2]。已有较多学者对半夏泻心汤治疗慢性胃病的机制进行研究，结果显示半夏泻心汤具有增强根除幽门螺杆菌的作用，调节胃肠动力、抑制炎症因子及阻断胃“炎-癌”转化的发生等作用^[3-4]，但这些研究大多只对单一的蛋白、基因或信号通路进行研究，具有一定局限性。网络药理学是新兴的中药复方研究方法，能对中药复方复杂的作用机制进行整体研究。本研究运用网络药理学技术探索半夏泻心汤治疗消化不良的作用机制，报道如下。

1 资料与方法

1.1 半夏泻心汤靶点预测

半夏泻心汤组成与主要化学成分及药物作用靶点预测使用 TCMSp 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)，根据 ADME 算法，取口服利用度 $\geq 30\%$ ，分子相似性 ≥ 0.18 的有效成分进行靶点预测分析。

1.2 消化不良疾病靶点预测

消化不良疾病基因通过检索数据库 CTD (<http://ctdbase.org>) 获得，取相关性大于 15 的基因用于分析。

1.3 中药-作用靶点-疾病互作网络构建

将从 TCMSp 数据库获得的药物靶点基因和 CTD 数据库获得的疾病基因取交集，将交集基因导入 STRING (<https://string-db.org/>) 在线工具构建蛋白互作 (PPI) 网络。将“中药成分-作用靶点”以及“蛋白(基因)相互作用”数据导入 Cytoscape 3.7.1 软件中进行互作网络可视化。

1.4 基因本体 (GO) 分析

使用 DAVID 在线工具 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 GO 分析。将药物作用靶点和消化不良疾病靶点的交集输入 DAVID 中进行 GO 富集分析，取 P 值大于 0.05 的功能进行分析。

1.5 信号转导通路分析

使用 DAVID 在线工具进行信号转导通路分析。将药物作用靶点和消化不良疾病靶点的交集输入 DAVID 中，使用 KEGG 数据库数据进行信号转导通

路富集分析。

1.6 关键基因筛选

使用 Cytoscape 软件中的 cytoHubba 及 MCODE 插件进行关键基因筛选。综合 cytoHubba 插件 MCC 评分排名前 30 的基因以及 MCODE 获得的聚类中得分排名前 3 的基因，取交集获得半夏泻心汤作用的关键基因。

2 结果

2.1 中药-疾病靶基因预测结果

共获得半夏泻心汤作用靶基因 264 个，消化不良疾病相关基因 1877 个，取交集共得到交集基因 147 个。

2.2 GO 分析结果

对 147 个中药靶-疾病交集基因进行 GO 分析，取 $FDR < 0.05$ 且排名前 10 的基因功能，见表 1。GO 分析结果显示，半夏泻心汤对药物反应、一氧化氮生物合成、血管收缩等生物功能，类固醇激素受体活性、肾上腺素结合、类固醇结合、G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性等分子功能均有广泛调节作用。

2.3 信号转导通路分析结果

对 147 个中药靶-疾病交集基因进行 KEGG 分析，取 $FDR < 0.05$ ，并剔除完全无关的信号通路，共获得相关信号通路 17 个，见表 2。

KEGG 分析结果显示，半夏泻心汤治疗消化不良涉及的信号通路主要分为 3 类，分别是与神经系统密切相关的神经活性配体-受体相互作用通路、胆碱能突触、5-羟色胺能突触、多巴胺能突触，与胃肠动力密切相关的钙信号通路、cAMP 信号通路、cGMP-PKG 信号通路，以及与癌症相关的信号通路，如癌症的途径、癌症中的蛋白多糖、细胞凋亡、PI3K-Akt 信号通路等。此外，还有雌激素信号通路等其他重要信号通路。

2.4 半夏泻心汤作用的关键基因

运用 Cytoscape 软件构建“半夏泻心汤靶-消化不良疾病”交集基因的互作网络。运用 cytoHubba 插件的 MCC 算法对网络中基因的重要性进行计分，取排名前 30 的基因作为主要基因，并运用 MCODE 对关键基因进行聚类，共获得 3 个聚类，见图 1。按

表 1 半夏泻心汤靶-疾病交集基因前 10 GO 分析结果

类别	ID	名称	FDR
生物功能	GO:0042493	对药物的反应	1.26E-22
	GO:0007568	衰老	3.89E-13
	GO:0001666	对缺氧的反应	7.77E-13
	GO:0045429	一氧化氮生物合成过程的正调节	1.07E-10
	GO:0045471	对乙醇的反应	5.55E-10
	GO:0045944	来自 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调节	6.51E-10
	GO:0071880	腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路	3.10E-09
	GO:0045907	血管收缩的正调节	8.60E-09
	GO:0045893	转录的正调节, DNA 模板化	2.51E-08
	GO:0008284	细胞增殖的正调节	1.52E-07
细胞功能	GO:0005615	细胞外空间	1.95E-08
	GO:0005886	质膜	1.18E-07
	GO:0005887	质膜的组成部分	5.22E-06
	GO:0005901	小窝	5.90E-05
	GO:0045121	膜筏	1.24E-04
	GO:0043679	轴突末端	1.27E-04
	GO:0005829	细胞质	1.54E-04
	GO:0005783	内质网	3.24E-03
	GO:0043005	神经元投射	4.05E-03
	GO:0009986	细胞表面	8.75E-03
分子功能	GO:0008144	药物结合	2.55E-18
	GO:0019899	酶结合	4.91E-18
	GO:0003707	类固醇激素受体活性	5.95E-11
	GO:0042803	蛋白质同源二聚化活性	8.98E-10
	GO:0046982	蛋白质异二聚化活性	2.16E-09
	GO:0004879	RNA 聚合酶 II 转录因子活性, 配体激活的序列特异性 DNA 结合	2.22E-08
	GO:0042802	相同的蛋白质结合	3.38E-05
	GO:0051379	肾上腺素结合	1.12E-04
	GO:0005496	类固醇结合	1.34E-04
	GO:0016907	G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性	2.60E-04

照 MCC 算法得分从高到低, 标记为红色到黄色。

MCODE 算法获得的 3 个聚类中, MCODE 得分第 1 的聚类 MCC 评分亦为最高, 故认为聚类 1 中的 11 个基因为半夏泻心汤作用的关键基因, 分别为 DRD2、ADRA2C、ADRA2A、CXCL8、CHRM4、OPRM1、OPRD1、PTGER3、ADRA2B、DRD4、CHRM2, 这些基因主要属于神经活性配体-受体相互作用通路和 cGMP-PKG 信号通路。对半夏泻心汤有效成分和关键基因构建互作网络, 见图 2。

3 讨论

半夏泻心汤出自《伤寒论》, 原文“但满而不痛者, 此为痞, 柴胡不中与之, 宜半夏泻心汤”记载了其用于“但满而不痛”的痞满证, 首开“辛开苦降”治法

先河, 是治疗以上腹胀满为主要表现的消化不良常用的方剂之一。

本研究首先对半夏泻心汤作用的靶基因和消化不良疾病基因进行了 GO 和 KEGG 信号通路分析, GO 分析结果显示, 半夏泻心汤对药物反应、一氧化氮生物合成、血管收缩等生物功能, 类固醇激素受体活性、肾上腺素结合、类固醇结合、G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性等分子功能均有广泛的调节作用。KEGG 分析结果表明, 半夏泻心汤主要对胃肠感觉、动力等相关信号通路起调节作用。胆碱能系统可通过调节乙酰胆碱等神经递质, 使胃肠平滑肌细胞产生动作电位, 激活平滑肌细胞内的钙离子信号通路, 使肌球蛋白和肌动蛋白产生相对运动发生收缩^[5],

表 2 半夏泻心汤标靶-疾病交集基因 KEGG 分析结果

名称	基因数目	FDR
hsa05200:癌症的通路	35	1.04E-10
hsa04080:神经活性配体-受体相互作用	27	2.30E-08
hsa04020:钙信号通路	21	2.89E-07
hsa04668:TNF 信号通路	15	2.30E-05
hsa04024:cAMP 信号通路	19	6.68E-05
hsa04915:雌激素信号通路	14	7.32E-05
hsa04022:cGMP-PKG 信号通路	17	8.66E-05
hsa04621:NOD 样受体信号通路	10	0.00155167
hsa04725:胆碱能突触	13	0.00207085
hsa04726:5-羟色胺能突触	13	0.00207085
hsa05205:癌症中的蛋白多糖	17	0.00220357
hsa04210:细胞凋亡	10	0.00375805
hsa04151:PI3K-Akt 信号通路	22	0.00431816
hsa04660:T 细胞受体信号通路	12	0.00483568
hsa04728:多巴胺能突触	13	0.00935629
hsa04068:FoxO 信号通路	13	0.01501743
hsa04010:MAPK 信号通路	17	0.04431265

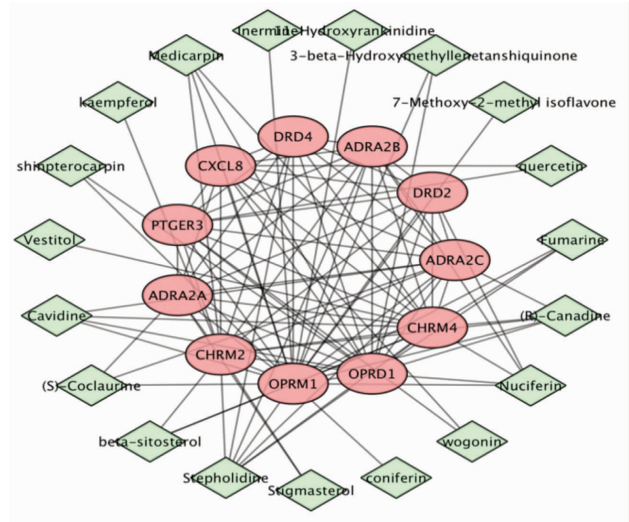


图 2 半夏泻心汤有效成分和关键基因互作网络图

的 5-羟色胺,刺激肠道末梢神经上的 5-羟色胺受体,引起胃肠道感觉异常。多巴胺受体和阿片受体受到抑制时,则具有促胃动力的效果。这些均是调节胃肠动力和感觉的重要受体。

综上所述,半夏泻心汤治疗消化不良的机制是多靶点、多通路的复杂过程,其机制可能与调节神经递质和平滑肌收缩,改善胃肠内脏敏感、中枢感觉异常和胃肠动力障碍等有关。基于网络药理学研究结果,可进一步开展多靶点、多通路的药理学验证,为深入阐明半夏泻心汤作用机制提供新思路。

[参考文献]

- [1] 崔国宁,刘喜平,王磊,等. 半夏泻心汤治疗胃肠道疾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(6):1-4.
- [2] 李杰,贾壮壮. 半夏泻心汤临床应用研究进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(2):185-188.
- [3] 沈卫标,章宝娟. 半夏泻心汤抗幽门螺杆菌的实验研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志,2013,21(10):552-554.
- [4] 倪瑶,吕文良,李娟梅,等. 半夏泻心汤治疗消化系统疾病作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(9):89-94.
- [5] SCHUSTER M M,CROWELL M D,KOCH K L. Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease[M]. PMPH-USA,2002:2691-2692.
- [6] 李海雷,沈洪. 内脏高敏性在功能性消化不良发生中的机制[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(8):1039-1040.
- [7] 朱梦霞,黄群,王芳,等. 女性功能性消化不良患者血清褪黑素和雌激素水平的变化[J]. 世界华人消化杂志,2015,23(19):3038-3044.
- [8] 廉德元,曹淑丽. 妇女更年期伴发功能性消化不良 38 例临床分析[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(18):146.

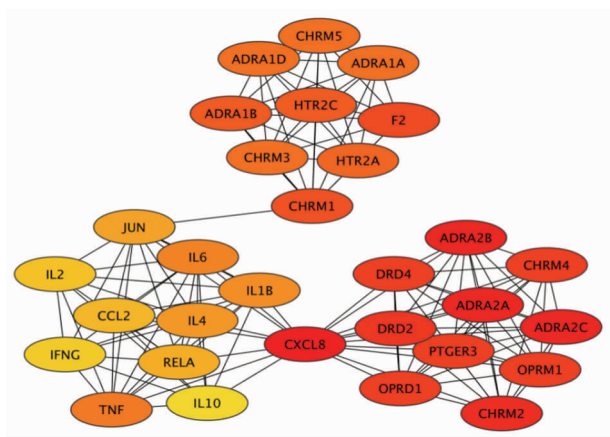


图 1 半夏泻心汤标靶-疾病交集基因关键聚类图

而 cGMP-PKG 信号通路则是平滑肌细胞收缩的重要调控通路。此外,5-羟色胺系统、多巴胺系统与内脏敏感、中枢感觉密切相关^[6],雌激素通路与女性,尤其是更年期女性消化不良的发生有关^[7-8]。这些通路广泛涉及已知的消化不良发病机制,如胃排空障碍、胃内脏高敏感、中枢感觉异常等,半夏泻心汤可能通过调节上述信号通路改善胃排空和内脏高敏感等起到治疗作用。

本文运用网络算法,筛选出半夏泻心汤作用的 11 个关键基因,主要为胆碱能受体、α 肾上腺素受体、多巴胺受体、阿片类受体和前列腺素 E 受体。其中胆碱能、α 肾上腺素可通过调节肠道 EC 细胞释放