

# 基于整合药理学分析丁香柿蒂汤降逆止呃的分子机制

丁芳芳<sup>1</sup>, 彭修娟<sup>1</sup>, 唐文强<sup>1</sup>, 张瑞瑞<sup>1</sup>, 刘峰<sup>1,2\*</sup>

(1. 陕西国际商贸学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西步长制药有限公司, 西安 710075)

**[摘要]** **目的:**探讨经典名方丁香柿蒂汤降逆止呃的分子作用机制,为该方的后续研究与开发具有提供参考。**方法:**利用中药整合药理学平台,从多成分、多靶标的维度揭示丁香柿蒂汤降逆止呃的潜在分子机制。**结果:**丁香柿蒂汤降逆止呃作用主要与89个化学成分相关,共有靶标1个[大麻素受体1(CNR1)],CNR1一方面通过抑制 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA),多巴胺和5-羟色胺(5-HT)的释放而抑制呃逆的发生;另一方面,CNR1激活可抑制胃肠动力、延迟胃排空,推测可能是通过脑-肠轴发挥调节胃肠运动的作用。同时,丁香柿蒂汤降逆止呃作用可能与神经系统、核苷酸代谢相关。**结论:**丁香柿蒂汤可能是通过影响神经递质的释放、线粒体能量代谢等调节胃肠运动,基于多靶标、多通路共同干预实现其降逆止呃的作用。

**[关键词]** 经典名方; 丁香柿蒂汤; 整合药理学; 呃逆; 作用机制; 神经系统; 核苷酸代谢

**[中图分类号]** R22;R24;R28;C37;R256.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)03-0100-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20182307

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180911.1052.005.html>

**[网络出版时间]** 2018-9-12 11:22

## Analysis of Molecular Mechanism of Dingxiang Shiditang for Hiccup and Vomit Based on Integrated Pharmacology

DING Fang-fang<sup>1</sup>, PENG Xiu-juan<sup>1</sup>, TANG Wen-qiang<sup>1</sup>, ZHANG Rui-rui<sup>1</sup>, LIU Feng<sup>1,2\*</sup>

(1. Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xianyang 712046, China;

2. Shaanxi Buchang Pharmaceutical Co. Ltd., Xi'an 710075, China)

**[Abstract]** **Objective:** The classical formula of Dingxiang Shiditang can be used for hiccup and vomit which caused by many reasons, its molecular mechanism of this formula was investigated. **Method:** Based on the integrated pharmacology platform of traditional Chinese medicine, the potential molecular mechanism of Dingxiang Shiditang was revealed from the dimensions of multi-components and multi-targets. **Result:** There were 89 compounds related to hiccup and vomit of Dingxiang Shiditang, and there was 1 common target [cannabinoid receptor 1 (CNR1)]. On the one hand, CNR1 could inhibit the occurrence of hiccup and vomit by inhibiting the release of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), dopamine, 5-hydroxytryptamine (5-HT); on the other hand, CNR1 could inhibit gastrointestinal motility and delay gastric emptying, and it was speculated that CNR1 may play a role in regulating gastrointestinal motility through brain-gut axis. Meanwhile, the mechanism of Dingxiang Shiditang may be related to nucleotide metabolism and nervous system. **Conclusion:** Dingxiang Shiditang may regulate gastrointestinal motility by affecting the release of neurotransmitters, mitochondrial energy metabolism, and achieve its effect on hiccup and vomit based on the joint intervention of multiple targets and multiple pathways.

**[Key words]** classical formula; Dingxiang Shiditang; integrated pharmacology; hiccup; mechanism of action; nervous system; nucleotide metabolism

**[收稿日期]** 20180307(017)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721005-004-007);陕西省高等教育学会高等教育科学研究项目(XGH17236)

**[第一作者]** 丁芳芳, 硕士, 讲师, 从事中药药效学研究, E-mail: dingfangfang2004@163.com

**[通信作者]** \* 刘峰, 博士, 主任药师, 从事中药药剂学研究, Tel: 029-33694603, E-mail: liufeng1720@163.com

整合药理学是研究多成分药物与机体相互作用及其整合规律和作用原理的一门学科,是药理学、中药学、化学、药代动力学和计算机科学等多学科融合的交叉学科<sup>[1]</sup>。中药整合药理学平台(TCMIP, <http://www.tcmip.cn/>)有中药方剂、中药材、中药成分、疾病靶标 4 个数据库,具有靶标预测、网络构建、网络分析和可视化等功能,可用于经典名方“多成分-潜在作用靶标-疾病靶标-PPI(蛋白质-蛋白质相互作用信息)网络”的多维网络关联性研究,为经典名方开发面临的关键科学问题提供参考,例如基于功效关联的质量控制、基于分子网络的临床适应症优选等<sup>[2-4]</sup>。丁香柿蒂汤属经典名方,首载于《症因脉治》卷二,为明代医家秦景明所创,该方由丁香、柿蒂、生姜、人参 4 味中药组成,具有温中补气、降逆止呃的功效,用于治疗呃逆不止<sup>[5]</sup>。方中丁香辛温芳香,为治疗胃寒呃逆之要药,为君药。柿蒂味苦性平,善降胃气;生姜味辛性温,长于止呕,二药助君为臣。人参味甘性温,补虚养胃,出任佐药。四药相伍,主次分明,互助和合,共收降逆止呃、温中益气之功<sup>[6]</sup>。目前临床研究结果表明该方治疗呃逆效果显著<sup>[7-9]</sup>,但该方的活性成分辨识、分子机制和药理作用研究等方面几乎空白。本研究利用 TCMIP 探讨丁香柿蒂汤治疗呃逆的有效成分和分子机制,为该复方的质量控制和临床定位提供科学依据。

## 1 材料与方法

**1.1 丁香柿蒂汤的化学成分分析** 在 TCMIP 中建立任务列表,在“中药信息”项中添加“丁香”“柿蒂”“人参”“生姜”4 味中药,搜集“中药成分数据库”中收录的化学成分,进而可建立丁香柿蒂汤的化学成分数据库。

**1.2 候选靶标来源及靶标预测** 在“疾病靶标信息”项以英文“vomit(呃逆)”为关键词检索,收集疾病靶标数据库中治疗呃逆的已知靶点。然后在“中药靶标预测”中选择相似性分数  $\text{score} \geq 0.8$  的化学成分靶标为丁香柿蒂汤的潜在靶标。TCMIP 是采用二维结构进行相似性比对,以 Tanimoto 系数定义的相似度计量方法,与美国食品药品监督管理局(FDA)上市药物的化学结构进行比对<sup>[10-11]</sup>。

**1.3 PPI** 丁香柿蒂汤的潜在靶标与呃逆疾病靶标 PPI 通过 TCMIP 直接获得,该平台主要整合了 Reactome, HAPPI, HPRD, OPHID, InAct, PDZBase, MINT, DIP 等数据库中的 PPI<sup>[12]</sup>。

**1.4 靶标网络构建与通路富集分析** TCMIP 网络分析模块针对丁香柿蒂汤的潜在靶标与呃逆疾病靶

标间的 PPI, 计算网络特征值,以节点连接度(degree)的 2 倍中位数为卡值,取中药靶标-疾病基因作为网络核心节点(hubs);并以 degree,节点紧密度(closeness)和节点介度(betweenness)的中位数为卡值,取同时满足 3 个卡值的节点,作为丁香柿蒂汤降逆止呃的关键靶标网络<sup>[13]</sup>。TCMIP 对京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路数据库和基因本体(GO)数据库进行资源整合,直接提取蛋白质的分子功能或靶标基因及所参与的生物学反应、通路。通过相应的富集计算,针对丁香柿蒂汤的关键潜在靶标进行通路分析和基因功能分析,最终将 *P* 排名靠前的通路显示出来,该方法可进一步挖掘丁香柿蒂汤治疗呃逆的关键网络靶标,进而构建可视化的“中药方剂-中药-化学成分-核心靶标-关键通路-疾病关键病理环节”多层次网络关联图,明确复方的作用机制。

## 2 结果与讨论

**2.1 基于文献挖掘的丁香柿蒂汤降逆止呃的研究现状分析** 以 CNKI 为数据来源,检索条件为主题=丁香柿蒂汤或者篇名=丁香柿蒂汤。共检索到文献 86 篇,研究前 15 的主题分布。结果发现与疾病相关的主题出现频次依次为脾胃病出现 26 篇(占 30.2%),顽固性呃逆 26 篇(占 30.2%),胃气上逆 4 篇(占 4.7%)。丁香柿蒂汤治疗呃逆皆因胃气虚寒和胃失和降所致。根据虚者补之、寒者温之、逆者降之的治法,治当降逆止呃、温中益气。通过文献分析,当前丁香柿蒂汤治疗呃逆疗效确切且多为临床观察研究,很少涉及活性成分辨识和分子机制研究。

**2.2 丁香柿蒂汤中所含化学成分及靶标预测** 通过 TCMIP 数据库,收集得到丁香柿蒂汤所含 4 味中药共 314 种化学成分,其中丁香 22 个,人参 158 个,生姜 127 个,柿蒂 7 个;丁香柿蒂汤共有 2 376 对“成分-靶标”对信息,其中丁香、人参、生姜、柿蒂作用的潜在靶标数量分别为 82, 2 000, 257, 37 个。通过分析单味中药两两之间的共有靶标,得丁香柿蒂汤中单味中药间的共有靶标,见表 1。结果发现 4 味中药之间均有不同数目的共有靶标,说明彼此之间可能存在某些协同或拮抗作用;其中人参与其他 3 味中药之间共有靶标最多,暗示佐药人参能协助君药(丁香)和臣药(柿蒂、生姜)发挥较强的协同作用。

对丁香柿蒂汤潜在靶标进行基因功能和通路富集分析,见表 2, 3。结果发现丁香柿蒂汤涉及的基因功能多与线粒体有氧呼吸过程相关。主要作用

表 1 丁香柿蒂汤中单味中药之间的共有靶标分析

Table 1 Common targets between every two herbs in Dingxiang Shiditang

中药(成分靶标数目)	人参(876)	丁香(54)	生姜(133)	柿蒂(36)
人参(876)	-	42	16	36
丁香(54)	42	-	3	29
生姜(133)	16	3	-	6
柿蒂(36)	36	29	6	-

通路为氨基酸代谢(amino acid metabolism), 碳水

化合物代谢(carbohydrate metabolism), 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等。中医理论认为呃逆的病位在膈, 病变关键脏腑为胃, 产生呃逆的主要病机为胃气上逆动膈, 胃气即推动和调控整个胃肠道的运动, 包含使饮食物消化及精微物质吸收传输和糟粕下排的两类不同运动趋向<sup>[14]</sup>, 而整个胃肠道的运动与机体能量代谢是密不可分的, 推测丁香柿蒂汤是通过影响线粒体活性, 影响机体能量代谢, 调节胃气, 保证胃肠功能正常, 进而体现出本方温中益气的功效。

表 2 丁香柿蒂汤候选靶标的功能信息

Table 2 Functional information of candidate targets of Dingxiang Shiditang

基因	数目/个	P
oxidation-reduction process(氧化还原过程)	173	$7.34 \times 10^{-78}$
mitochondrion(线粒体)	238	$2.87 \times 10^{-69}$
mitochondrial matrix(线粒体基质)	115	$8.48 \times 10^{-62}$
cytosol(胞质溶胶)	397	$3.64 \times 10^{-57}$
mitochondrial electron transport, NADH to ubiquinone(线粒体电子传递, 还原型辅酶 I 到辅酶 Q)	45	$2.71 \times 10^{-52}$
NADH dehydrogenase(ubiquinone) activity [NADH 脱氢酶(辅酶 Q) 活性]	44	$4.09 \times 10^{-52}$
extracellular exosome(胞外体)	340	$2.34 \times 10^{-50}$
mitochondrial respiratory chain complex I(线粒体呼吸链复合物 I)	44	$4.32 \times 10^{-50}$
mitochondrial inner membrane(线粒体内膜)	112	$7.56 \times 10^{-46}$
mitochondrial respiratory chain complex I assembly(线粒体呼吸链复合物 I 组装体)	42	$1.10 \times 10^{-38}$
NAD binding(辅酶 I 结合)	31	$7.84 \times 10^{-33}$
response to drug(药物反应)	79	$9.92 \times 10^{-30}$
electron carrier activity(电子载体)	42	$3.71 \times 10^{-29}$
glutathione derivative biosynthetic process(谷胱甘肽衍生物生物合成过程)	20	$1.48 \times 10^{-23}$
ATP binding(三磷酸腺苷结合)	178	$1.79 \times 10^{-23}$
extracellular-glutamate-gated ion channel activity(细胞外谷氨酸门控离子通道活性)	18	$2.38 \times 10^{-23}$
myelin sheath(髓鞘)	46	$1.23 \times 10^{-22}$
tricarboxylic acid cycle(三羧酸循环)	22	$2.30 \times 10^{-22}$
glutathione metabolic process(谷胱甘肽代谢过程)	27	$2.49 \times 10^{-20}$
glutathione peroxidase activity(谷胱甘肽过氧化物酶活性)	18	$2.69 \times 10^{-20}$

### 2.3 丁香柿蒂汤降逆止呃的核心靶标网络、基因功能和通路富集分析

2.3.1 丁香柿蒂汤降逆止呃的核心靶标网络 通过 TCMIP 数据库构建丁香柿蒂汤治疗呃逆的关键靶标与相关作用网络, 筛选出潜在核心靶标 349 个, 1 个共有靶标(CNR1, 大麻素受体 1)。根据 degree 排序仅显示排名前 100 的靶点, 得到丁香柿蒂汤治疗呃逆的候选靶标网络, 见图 1, 图中节点的大小与 degree 成正比。其中共有靶标 CNR1 为 G 蛋白偶联

受体, 多分布于大脑的额叶皮质、感觉和运动区、脑桥、延髓和边缘系统, 多定位于神经末梢突出前膜, 调节神经递质如多巴胺,  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA), 5-羟色胺(5-HT)及谷氨酸的释放<sup>[15-17]</sup>。有研究表明 CNR1 在整个胃肠道也有分布, 大部分位于肠道神经系统的黏膜下神经丛, 这代表了大麻素在胃肠道作用的主要位点, 诸多研究证明 CNR1 参与了胃肠运动的生理性调节<sup>[18-19]</sup>, 如 Pertwee<sup>[20]</sup> 研究表明 CNR1 激活可通过抑制收缩递质如乙酰胆碱的

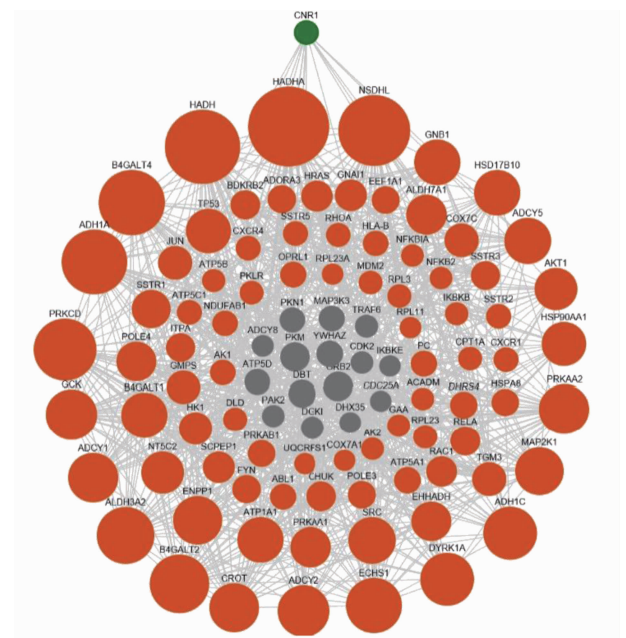
表 3 丁香柿蒂汤候选靶标的通路

Table 3 Pathways of candidate targets of Dingxiang Shiditang

通路	数目/个	P
amino acid metabolism	123	$1.15 \times 10^{-43}$
overview(概览)	86	$6.58 \times 10^{-35}$
carbohydrate metabolism	122	$1.93 \times 10^{-33}$
NAFLD	77	$4.69 \times 10^{-32}$
metabolism of other amino acids(其他氨基酸代谢)	64	$6.99 \times 10^{-32}$
Alzheimer's disease(阿尔茨海默氏病)	81	$1.88 \times 10^{-31}$
Parkinson's disease(帕金森病)	71	$1.17 \times 10^{-28}$
carbon metabolism(碳代谢)	57	$1.77 \times 10^{-25}$
oxidative phosphorylation(氧化磷酸化)	64	$6.20 \times 10^{-25}$
energy metabolism(能量代谢)	71	$7.03 \times 10^{-25}$
glutathione metabolism(谷胱甘肽代谢)	38	$8.29 \times 10^{-25}$
Huntington's disease(亨廷顿病)	74	$7.24 \times 10^{-23}$
endocrine and metabolic diseases(内分泌和代谢性疾病)	85	$5.53 \times 10^{-22}$
propanoate metabolism(丙酸代谢)	27	$1.54 \times 10^{-20}$
neurodegenerative diseases(神经退行性疾病)	104	$2.58 \times 10^{-20}$
pyruvate metabolism(丙酮酸盐代谢)	30	$5.99 \times 10^{-19}$
glycolysis/gluconeogenesis(糖酵解/糖异生)	38	$9.67 \times 10^{-19}$
xenobiotics biodegradation and metabolism(外源物质的生物降解与代谢)	48	$5.58 \times 10^{-17}$
valine, leucine and isoleucine degradation(缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解)	29	$7.34 \times 10^{-17}$
metabolism of xenobiotics by cytochrome(细胞色素对外源化合物的代谢)	38	$1.83 \times 10^{-16}$

释放,而抑制胃肠动力、延迟胃排空、抑制肠蠕动,这与脑-肠轴理论中,胃肠神经系统通过神经递质的传递来调节胃肠道活动的观点一致。图 1 中 degree 排名靠前的作用靶标有羟烷基辅酶 A 脱氢酶  $\alpha$  亚基 (HADHA),羟烷基辅酶 A 脱氢酶 (HADH),类固醇脱氢酶样蛋白 (NSDHL),乙醇脱氢酶 1A (ADH1A) 等。现代医学证明胃肠运动障碍性疾病多由胃肠运动功能失调,能量供应不足导致胃排空时间延长所致<sup>[21]</sup>。而线粒体是真核细胞能量转换的主要场所,是细胞生产 ATP 的主要地点<sup>[22]</sup>,HADHA 为线粒体三功能体蛋白的一个重要亚基,参与并完成催化脂肪酸  $\beta$ -氧化, HADH 则参与线粒体三羧酸循环过程,最终产生能量,使线粒体功能增强、细胞动能增强,进而使相应组织的运动能力增强。

**2.3.2 丁香柿蒂汤降逆止呃的基因功能及通路信息分析** 通过富集计算,针对丁香柿蒂汤的关键潜在靶标,将 P 排名靠前的通路显示出来,丁香柿蒂汤药物靶标与疾病靶标的基因功能信息见表 4。结果发现其基因功能涉及的有线粒体、胞外体、酶结合等多个条目。丁香柿蒂汤降逆止呃关键靶标通路



红色. 潜在药物靶点 (putative drug target); 绿色. 共用靶点 (common target); 灰色. 其他 (others)

图 1 丁香柿蒂汤治疗呃逆的候选靶标网络

Fig. 1 Network of candidate targets of Dingxiang Shiditang for hiccup and vomit

信息见表 5,主要有内分泌系统、嘌呤代谢、趋化因子信号通路等。有研究表明呃逆的发病机制与神经递质多巴胺,5-HT,GABA 等的调节有关<sup>[23-25]</sup>,同时呃逆具有完整的反射弧,发生的反射弧有传入神经、中枢、传出神经,中枢病变是引起顽固性呃逆的众多原因之一<sup>[26]</sup>。孙卫国<sup>[27]</sup>根据多年临床实践经验发现,丁香柿蒂汤能很好地治疗腹部手术后由于周围神经受到刺激而产生的呃逆。何海涛等<sup>[28-29]</sup>研究认为嘌呤核苷酸补偿能提高大鼠脑组织中多巴胺

和去甲肾上腺素的水平。人参对中枢神经系统具有双向调节作用,可使大鼠海马谷氨酸、天冬氨酸含量下降,也可调节神经递质的释放、增加神经营养因子的表达<sup>[30-32]</sup>。生姜能明显降低大鼠海马组织半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3,对脑缺血具有一定的保护作用,作用机制可能与抑制神经细胞凋亡相关蛋白有关<sup>[33]</sup>,也能降低大鼠脑组织谷氨酸水平<sup>[34]</sup>。推测丁香柿蒂汤治疗呃逆可能与神经系统、核苷酸代谢相关。

表 4 丁香柿蒂汤治疗呃逆的关键靶标基因功能信息

Table 4 Functional information of key target genes of Dingxiang Shiditang for hiccup and vomit

基因	数目/个	<i>P</i>
cytosol	325	$7.49 \times 10^{-90}$
mitochondrion	144	$6.59 \times 10^{-43}$
ATP binding	147	$1.34 \times 10^{-35}$
extracellular exosome	206	$1.12 \times 10^{-32}$
enzyme binding(酶结合)	63	$8.00 \times 10^{-32}$
protein binding(蛋白结合)	418	$2.22 \times 10^{-29}$
mitochondrial matrix	61	$3.82 \times 10^{-29}$
myelin sheath	42	$4.66 \times 10^{-28}$
protein kinase activity(蛋白激酶活性)	45	$2.83 \times 10^{-25}$
focal adhesion(黏着斑)	59	$4.27 \times 10^{-23}$
cytoplasm(细胞质)	267	$2.42 \times 10^{-21}$
mitochondrial inner membrane	58	$1.13 \times 10^{-20}$
protein serine/threonine kinase activity(蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性)	50	$2.78 \times 10^{-19}$
response to ethanol(乙醇反应)	30	$5.03 \times 10^{-19}$
identical protein binding(相同蛋白结合)	67	$1.51 \times 10^{-18}$
peptidyl-serine phosphorylation(肽基丝氨酸磷酸化)	29	$1.15 \times 10^{-17}$
protein kinase binding(蛋白激酶结合)	50	$4.15 \times 10^{-17}$
membrane	130	$6.55 \times 10^{-17}$
NAD binding	17	$6.71 \times 10^{-16}$
viral process(病毒发病过程)	41	$2.61 \times 10^{-15}$

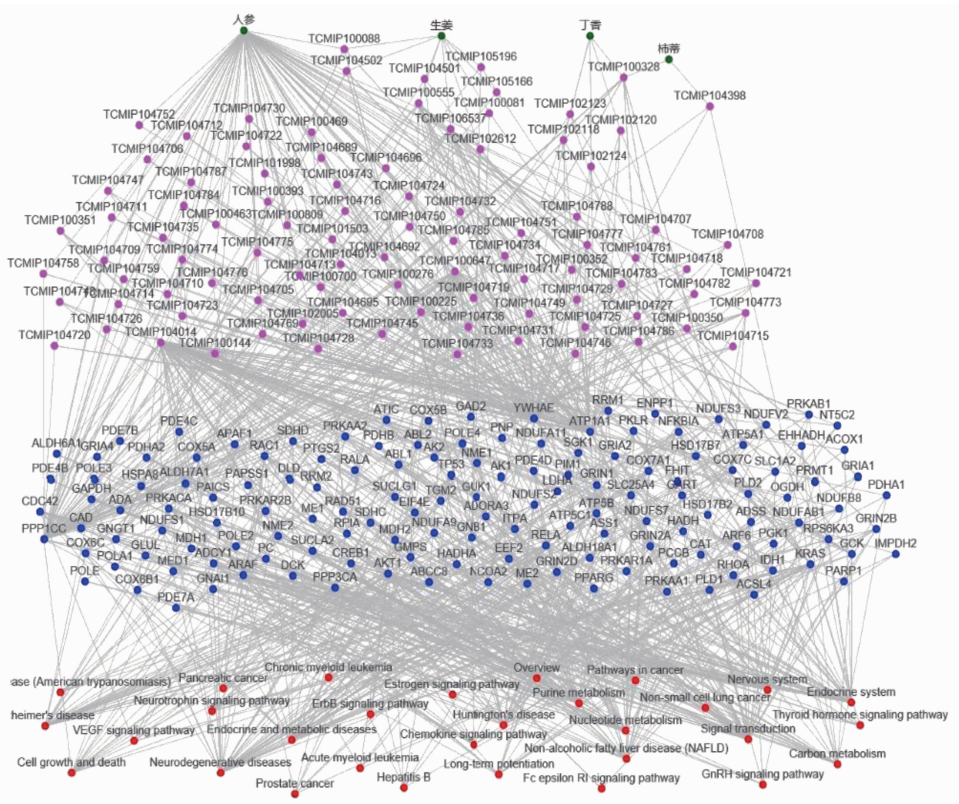
2.4 丁香柿蒂汤降逆止呃的“核心成分-关键靶标-主要通路”多维网络分析 见图 2,该网络分为 4 层,可以观察到丁香柿蒂汤的核心靶标共计 141 个,其降逆止呃作用主要与 89 个化学成分相关,其中丁香 5 个,分别为水杨酸甲酯、异黄杞苷和 *O*-去甲基异甲基丁香色原酮、鼠李素、齐墩果酸;柿蒂 2 个,分别为番茄烯、齐墩果酸;其中齐墩果酸为二者共有成分。生姜 9 个,分别为谷氨酸,正丁醚,Δ3-薄荷烯,(*Z,Z*)-α-金合欢烯,姜烯,天冬氨酸,α-异松油烯,β-金合欢烯和 β-甜没药烯;人参 76 个,其主要为人参

皂苷类,其中 β-金合欢烯,β-甜没药烯为人参和生姜共有成分。有研究表明丁香柿蒂汤可降低小鼠小肠上段紧张性,缩短胃排空时间,是该方降逆止呃的可能药理学作用之一<sup>[35]</sup>。谢金东等<sup>[36]</sup>研究也发现丁香柿蒂汤及其拆方对小鼠离体小肠收缩具有抑制效应。柿蒂中的糖苷类或一些带有极性基团的大分子物质是通过抑制膈肌收缩作用而起到降胃气的作用<sup>[37]</sup>。西医认为胃炎、神经官能症、胃扩张、肝损伤等病证均能造成呃逆,而齐墩果酸对前列腺素及环核苷酸亦有明显作用,具有免疫抑制作用、抗炎及

表 5 丁香柿蒂汤治疗呃逆的关键靶标通路信息

Table 5 Information of key target pathways of Dingxiang Shiditang for hiccup and vomit

通路	靶点数/个	P
endocrine system(内分泌系统)	138	$6.92 \times 10^{-26}$
purine metabolism(嘌呤代谢)	59	$9.66 \times 10^{-23}$
chemokine signaling pathway(趋化因子信号通路)	60	$3.78 \times 10^{-21}$
nucleotide metabolism(核苷酸代谢)	62	$4.27 \times 10^{-21}$
chronic myeloid leukemia(慢性髓细胞白血病)	36	$1.89 \times 10^{-20}$
neurodegenerative diseases	82	$9.48 \times 10^{-20}$
prostate cancer(前列腺癌)	39	$9.82 \times 10^{-20}$
nervous system(神经系统)	98	$2.60 \times 10^{-18}$
estrogen signaling pathway(雌激素信号转导通路)	39	$1.39 \times 10^{-17}$
overview	52	$2.12 \times 10^{-17}$
neurotrophin signaling pathway(神经生长因子信号转导通路)	42	$8.03 \times 10^{-17}$
carbon metabolism	39	$1.48 \times 10^{-16}$
pancreatic cancer(胰腺癌)	30	$5.47 \times 10^{-16}$
pathways in cancer(癌症通路)	73	$6.95 \times 10^{-16}$
hepatitis B(乙型肝炎)	45	$1.52 \times 10^{-15}$
GnRH signaling pathway(促性腺激素释放激素信号转导通路)	35	$1.68 \times 10^{-15}$
thyroid hormone signaling pathway(甲状腺激素信号通路)	40	$2.22 \times 10^{-15}$
non-small cell lung cancer(非小细胞性肺癌)	27	$2.58 \times 10^{-15}$
Fc epsilon RI signaling pathway(免疫球蛋白 E 高亲和力受体信号通路)	30	$3.99 \times 10^{-15}$
cell growth and death(细胞生长与死亡)	68	$5.79 \times 10^{-15}$



绿色. 中药; 紫色. 成分; 蓝色. 关键药靶; 红色. 通路

图 2 丁香柿蒂汤治疗呃逆“核心成分-关键靶标-主要通路”的多维网络关系

Fig.2 Multidimensional network relationship of “core compounds-key targets-main pathways” of Dingxiang Shiditang for hiccup and vomit

保肝护肝的作用<sup>[38-39]</sup>。另有研究表明齐墩果酸能刺激人正常胚肺成纤维细胞(MRC-5)的增殖,达到快速修复胃黏膜的作用,增强胃的防御机制<sup>[40]</sup>。

丁香具有温中益气的功效,能使胃黏膜充血、促进胃液分泌、排除肠道气体,并具有温中散寒、降逆止呃的作用<sup>[41]</sup>;丁香超微粉能显著抑制离体大鼠空肠自发收缩活动,进而表现出肠推进抑制和止呕的药理特点<sup>[42]</sup>;丁香挥发油、水煎液对盐酸所致胃黏膜损伤、番泻叶引起的大肠性腹泻具有抑制作用<sup>[43-44]</sup>。丁香挥发油、水煎液可使寒症大鼠脑内神经递质 5-HT 含量减少,去甲肾上腺素、多巴胺、环磷酸腺苷的含量增加<sup>[45-46]</sup>,由此发挥丁香温中散寒的药理作用。另外,人参皂苷是通过增强机体免疫力、促进胃肠蠕动<sup>[47]</sup>来发挥补虚养胃的功效。生姜可能通过作用于 5-HT 受体和 M3 胆碱受体从而起到抗呕吐作用,生姜中含有的活性物质既能阻断 5-HT<sub>3</sub>受体,也能直接作用于胃肠道的 M3 胆碱受体,从而发挥其止吐功效<sup>[48]</sup>,有研究表明<sup>[49]</sup>生姜中的姜烯有抑制呕吐中枢的作用。

### 3 结论

丁香柿蒂汤在临床上治疗呃逆效果显著,本文借助网络药理学技术手段,从多成分、多靶标角度揭示了该方对呃逆治疗潜在的分子机制,结果表明丁香柿蒂汤降逆止呃作用主要与 89 个化学成分相关,其中丁香 5 个,柿蒂 2 个,生姜 9 个,人参 76 个,其中齐墩果酸为丁香和柿蒂的共有成分, $\beta$ -金合欢烯和  $\beta$ -甜没药烯为人参和生姜的共有成分。对丁香柿蒂汤降逆止呃的核心靶标筛选后发现其共有靶标为 CNR1, CNR1 一方面通过抑制 GABA,多巴胺,5-HT 的释放而抑制呃逆的发生;另一方面, CNR1 激活可抑制胃肠动力、延迟胃排空,推测可能是通过脑-肠轴发挥调节胃肠运动的作用。丁香柿蒂汤降逆止呃的间接作用靶标如 HADHA, HADH 等是通过参与线粒体能量代谢来影响胃肠运动功能的,基因功能及通路信息分析表明其降逆止呃作用可能与核苷酸代谢、神经系统相关。本研究基于 TCMIP 进行预测,可为丁香柿蒂汤治疗呃逆的相关研究提供一定的参考,但该方降逆止呃的作用机制仍需要通过进一步的实验研究进行验证。

#### 【参考文献】

[1] 许海玉,杨洪军. 整合药理学:中药现代研究新模式[J]. 中国中药杂志,2014,39(3):357-362.  
[2] 许海玉,刘振明,杨洪军,等. 中药整合药理学计算平

台的开发与应用[J]. 中国中药杂志,2017,42(18):3633-3638.

[3] 许海玉,黄璐琦,卢鹏,等. 基于体内 ADME 过程和网络药理学的中药现代研究思路[J]. 中国中药杂志,2012,37(2):142-145.  
[4] 韦明婵,林江,莫明月,等. 网络方剂学特征的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(11):218-224.  
[5] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:10.  
[6] 温长路. 实用方剂歌诀[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:11.  
[7] 耿明. 丁香柿蒂汤治疗肿瘤致顽固性呃逆的临床效果分析[J]. 中国医药指南,2017,15(5):195-196.  
[8] 闻彬. 丁香柿蒂汤、穴位注射联合多潘立酮治疗肿瘤致顽固性呃逆随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(11):120-121.  
[9] 秦岭,闫宏建,王艳,等. 丁香柿蒂汤治疗顽固呃逆 66 例[J]. 陕西中医,2013,34(7):875-876.  
[10] 薛潇春,胡晋红. 网络药理学的方法与应用进展[J]. 药学实践杂志,2015,33(5):401-405.  
[11] ZHANG Y Q, GUO Q Y, LI Q Y, et al. Main active constituent identification in Guanxinjing capsule, a traditional Chinese medicine, for the treatment of coronary heart disease complicated with depression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, doi: 10.1038/aps. 2017. 117.  
[12] ZHANG Y Q, MAO X, SU J, et al. A network pharmacology based strategy deciphers the underlying molecular mechanisms of Qixuehe capsule in the treatment of menstrual disorders [J]. Chin Med, 2017, doi:10.1186/s13020-017-0145-x.  
[13] YU G, ZHANG Y, REN W, et al. Network pharmacology-based identification of key pharmacological pathways of Yin-Huang-Qing-Fei capsule acting on chronic bronchitis [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 12:85-94.  
[14] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:131-132.  
[15] 陆永利,刘长金,李从德. 大麻素在神经系统中的作用[J]. 生理科学进展,2008,39(2):179-181.  
[16] Musumeci A, Cristofori L, Bricolo A. Persistent hiccup as presenting symptom in medulla oblongata cavernoma: a case report and review of the literature [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2000, 102(1):13-17.  
[17] 顾佩菲,吴春福. 内源性大麻素样物质的可能作用机制[J]. 中国药理学通报,2003,19(11):1223-1226.  
[18] Landi M, Croci T, Rinaldi-camona M, et al. Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors [J]. Eur J

- Pharmacol, 2002, 450(1): 77-83.
- [19] Nicola M, Izza A A, Aiessia L, et al. The endocannabinoid system and the molecular basis of paralytic ileus in mice [J]. FASEB J, 2002, 16(14): 1973-1975.
- [20] Pertwee R G. Cannabinoid and the gastrointestinal tract [J]. Gut, 2001, 48(6): 859-867.
- [21] 宋晓冬, 划讷安, 孙丰润, 等. 中药胃肠舒对胃肠平滑肌细胞 ATP 生成的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(30): 3159-3162.
- [22] HUANG M, Camara A K, Stowe D F, et al. Mitochondrial inner membrane electrophysiology assessed by rhodamine-123 transport and fluorescence [J]. Ann Biomed Eng, 2007, 35(7): 1276-1285.
- [23] Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, et al. Analysis of factors associated with hiccups based on the Japanese Adverse Drug Event Report database [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172057.
- [24] Nausheen F, Mohsin H, Lakhan S E. Neurotransmitters in hiccups [J]. Springerplus, 2016, doi: 10.1186/s40064-016-3034-3.
- [25] 李振洲, 郎森阳. 呃逆与脑血管病 [J]. 国际脑血管病杂志, 2004, 12(3): 198-200.
- [26] 金晓仙, 高畅. 顽固性呃逆研究进展 [J]. 河南中医, 2014, 34(5): 987-989.
- [27] 孙卫国. 丁香柿蒂汤治疗腹部手术后并发顽固性呃逆疗效观察 [J]. 中医学报, 2010, 9(5): 941-942.
- [28] 何海涛, 孙婷, 崔佳乐, 等. 嘌呤核苷酸补偿对吗啡依赖大鼠嘌呤核苷酸分解代谢的影响 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(8): 1081-1083.
- [29] 何海涛, 李鸿梅, 李昆, 等. 嘌呤核苷酸补偿对海洛因依赖大鼠脑中嘌呤核苷酸含量的影响及机制研究 [J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(11): 1512-1514.
- [30] 吴海芬, 朱春辉, 郭建友. 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 对抑郁症模型大鼠行为学及海马氨基酸的影响 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3117-3121.
- [31] 黄倩, 楚世峰, 连晓媛, 等. 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 的抗抑郁作用及其作用机制 [J]. 神经药理学报, 2013, 3(1): 1-11.
- [32] 毛晶晶, 张彤, 王冰, 等. 20(S)-原人参二醇的药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 274-277.
- [33] 贾士奇, 王军, 张红霞, 等. 生姜对局灶性脑缺血大鼠海马神经细胞凋亡及相关蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 163-166.
- [34] 王军, 黄启福, 刘惠霞, 等. 生姜水提物对全脑缺血再灌注大鼠脑组织氨基酸递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 184-187.
- [35] 吴培俊. 丁香柿蒂汤对功能性消化不良患者胃运动功能影响的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2011, 18(1): 9.
- [36] 谢金东, 涂春香, 陈继承, 等. 丁香柿蒂汤及其拆方对小鼠离体小肠收缩活动的影响 [J]. 福建中医学院学报, 2010, 20(4): 36-37.
- [37] 赵庆华. 柿蒂提取物抑制大鼠离体膈肌收缩的作用机制及其有效部位的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2005.
- [38] 任骏. 齐墩果酸对前列腺素及环核苷酸的影响 [J]. 中国药理学通报, 1991, 7(3): 179-181.
- [39] 张晓凯. 柿蒂活性成分的研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- [40] Sanchez M, Theoduloz C, Schmeda-Hirschmann G, et al. Gastroprotective and ulcer-healing activity of oleanolic acid derivatives: *in vitro-in vivo* relationships [J]. Life Sci, 2006, 79(14): 1349-1356.
- [41] 胡洪波, 钱长苏. 丁香柿蒂在呃逆中的应用 [J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(1): 84.
- [42] 洪天国, 钟海岩, 黄光胜, 等. 丁香超微粉对离体大鼠肠活动影响的量效关系研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2647-2648.
- [43] 赵怀舟. 丁香郁金配伍应用的理论探讨及其对小鼠胃排空影响的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2004.
- [44] 贾颖, 赵怀舟, 王红梅, 等. 丁香配伍郁金对小鼠胃排空影响的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(11): 2647-2648.
- [45] 黄燕琼, 秦华珍, 李世阳, 等. 丁香 3 种提取物对寒证大鼠脑内神经递质及环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 153-155.
- [46] 秦华珍, 李世阳, 黄燕琼, 等. 干姜、高良姜、丁香 3 种提取物对寒证大鼠交感神经-肾上腺机能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14): 124-127.
- [47] 宋齐. 人参化学成分和药理作用研究进展 [J]. 人参研究, 2017, 29(2): 47-54.
- [48] 何平平, 钟凌云. 干姜、生姜及其炮制辅料姜汁的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 219-223.
- [49] Matsuki M. Mechanisms of cytotoxic drug-induced emesis and its prevention [J]. Yakugaku Zasshi, 1996, 116(9): 710-718.

[责任编辑 刘德文]