

· 数据挖掘 ·

基于整合药理学策略分析小儿扶脾颗粒对 功能性消化不良的精准应用

曼琼¹, 王婷婷², 唐纯玉^{3,4}, 卫军营^{2*}, 唐代凤^{3,4}, 杨洪军²

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;
3. 湖南时代阳光药业股份有限公司, 湖南永州 425007;
4. 湖南省抗感染中药工程技术研究中心, 湖南永州 425007)

[摘要] 通过整合药理学研究策略,预测小儿扶脾颗粒治疗功能性消化不良(FD)的作用靶标和信号通路,探讨其可能的作用机制。通过 DISEASES 和 UniProt 数据库收集疾病靶标信息,利用整合药理学平台预测中药化学成分、靶标、蛋白基因本体(GO)功能、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路,构建小儿扶脾颗粒治疗 FD 的候选靶标关键网络和“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”网络。预测潜在作用靶标 2 882 个,候选靶标通路信息 96 条,预测得到 β -1,4-半乳糖基转移酶(β -1,4-GalT)亚型(B4GALT4,B4GALT2,B4GALT1),磷酸化蛋白激酶 C 亚性 D 型(PRKCD),腺苷酸环化酶 2(ADCY2)等关键靶标。富集得到神经系统、内分泌系统、甲状腺激素信号通路、长时程抑制作用等与 FD 相关的通路,预测小儿扶脾颗粒治疗 FD 是通过调节胃肠激素、抗抑郁、调节神经和内分泌系统来发挥疗效的,为该药物的临床精准应用及定位提供了依据,同时有助于阐明该药物的作用机制。

[关键词] 小儿扶脾颗粒; 整合药理学; 功能性消化不良; 精准医学; 参苓白术散; 胃肠激素; 内分泌系统

[中图分类号] R22;R24;R28;C37;R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)11-0173-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190948

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190116.0946.003.html>

[网络出版时间] 2019-01-17 10:28

Application of Precise Medication of Xiaoe Fupi Granules for Functional Dyspepsia Based Integrated Pharmacological Strategy

MAN Qiong¹, WANG Ting-ting², TANG Chun-yu^{3,4}, WEI Jun-ying^{2*}, TANG Dai-feng^{3,4}, YANG Hong-jun²

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Hunan Time Sun Pharmaceutical Co. Ltd., Yongzhou 425007, China;

4. Hunan Research Center of Anti-infection Chinese Medicine Engineering Technology, Yongzhou 425007, China)

[Abstract] Integrated pharmacological approach was used to predict the target genes and signal pathways of Xiaoe Fupi granules in the treatment of functional dyspepsia (FD), and the possible mechanism was discussed. The disease target information was collected by the DISEASES and UniProt databases, integrated pharmacological platform of traditional Chinese medicine (TCM-IP) was used to predict chemical composition, target, protein gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway, and the networks of candidate target and TCMS-chemical components-core targets-key pathways were constructed. A total of 2 882 potential targets and 96 candidate target pathways were predicted, and β -1, 4-galactosyltransferase (β -1, 4-

[收稿日期] 20181128(016)

[基金项目] 湖南省战略性新兴产业科技攻关类项目(2016GK4050)

[第一作者] 曼琼,在读博士,从事中药、藏族药及其复方的临床应用基础研究,E-mail:gretam@163.com

[通信作者] *卫军营,博士,副研究员,从事基于整合中药多组学策略的中药作用机制及安全性研究,E-mail:13683350075@163.com

GalT) subtypes (B4GALT4, B4GALT2, B4GALT1) and phosphorylated protein kinase C subtype D (PRKCD), adenylate cyclase 2 (ADCY2) and other targets were predicted. Some pathways were enriched, such as nervous system, endocrine system, thyroid hormone signaling pathway, long-term depression and other pathways related to FD. It was predicted that Xiaoe Fupi granules for treating FD by regulating gastrointestinal hormones, anti-depression, and regulating nerves and endocrine system. This study provides a basis for the precise clinical application and positioning of Xiaoe Fupi granules, and helps to clarify the mechanism of this drug.

[Key words] Xiaoe Fupi granules; integrated pharmacology; functional dyspepsia; precise medicine; Shenling Baizhusan; gastrointestinal hormones; endocrine system

中药复方具有多成分、多靶点和多途径发挥效应的特点,但在临床中的精准定位不太明确,这在一定程度上阻碍了中药复方的发展,亟需一种可以精准、系统研究其临床定位的策略。整合药理学策略集化学成分-靶标-疾病-药理作用网络分析于一体,可以系统筛选中药治疗某一疾病的具体化学成分、可能作用靶点以及相关信号通路网络,从而揭示药物与靶标之间相互作用网络的特点,现已应用于中药的作用机制研究、临床精准定位以及质量标志物发现等领域^[1-2]。

功能性消化不良(FD)为儿科临床常见胃肠疾病,目前病因尚不明确,被认为是由多种因素所导致的。当前治疗多用化学药物干预,但常伴有一定不良反应,因此,需要寻找更为安全有效的治疗方法。随着精准医学的发展,实现干预药物的精准应用也已成为发展趋势。小儿扶脾颗粒是经典名方参苓白术散的化裁方,由党参、白术、茯苓、山楂、陈皮和莲子配伍组成,临床用于治疗小儿脾胃气虚、消化不良、体质消瘦等证,对小儿厌食症疗效明显^[3-4]。本课题组前期基于 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 对小儿扶脾颗粒的化学成分进行了系统分析,共鉴定了 84 个化学成分,主要包括黄酮类、糖苷类、酚酸及其酯类等,并根据质量规律和多级质谱裂解规律建立了快速鉴定黄酮类以及多甲氧基黄酮类化合物的方法^[5]。另有研究人员采用 HPLC 指纹图谱分析方法、薄层色谱法、一测多评法等建立了小儿扶脾颗粒不同化学成分的质量标准,为有效控制该药物的质量提供了实验依据^[6-8]。然而该制剂的分子机制和药理作用研究等方面几乎空白,其临床精准应用也还需进一步研究。本实验拟通过整合药理学策略,发现小儿扶脾颗粒治疗 FD 的中药-化学成分-关键药物靶标-通路关联性,发掘其药理作用机制,构建其精准治疗 FD 的研究方法,为小儿扶脾颗粒临床精准应用提供方法支持和理论依据。

1 数据与方法

1.1 小儿扶脾颗粒的组方分析

基于中医基础理论,对小儿消化不良中医病机和小儿扶脾颗粒组方规律进行分析,探讨小儿扶脾颗粒治疗 FD 的科学性。

1.2 小儿扶脾颗粒所含中药化学成分及其靶标的收集 基于整合药理学平台(TCM-IP, <http://www.tcmip.cn/>)的中药材数据库及中药成分数据库,在“中药信息设定”项下检索小儿扶脾颗粒组方各单味中药的名称,即党参、白术、茯苓、山楂、陈皮和莲子。收集各味药所含的化学成分并进行化学成分靶标预测,TCM-IP 可对所含中药化学成分与美国食品药品监督管理局(FDA)上市药物进行相似性打分,相似性分数 > 0.8 (score > 0.8) 的药物靶标即为小儿扶脾颗粒潜在靶标^[9]。

1.3 疾病靶标的检索与收集 在 DISEASES (<https://diseases.jensenlab.org/>)数据库检索消化不良(dyspepsia),得到相关疾病靶标,利用 UniProt (<http://www.uniprot.org/>)数据库检索上述靶标并收集与之对应的人类疾病靶标的基因全称(gene name),基因符号(gene symbol),UniProt ID 和 UniProt name 等信息^[10],录入 TCM-IP 备用。

1.4 中药化学成分-疾病靶标相互作用网络及潜在分子作用网络的构建 将上述疾病靶标信息录入 TCM-IP 进行药物之间共有靶标预测,对药物预测靶标进行基因本体(GO)功能、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。基于上述预测分析结果,构建小儿扶脾颗粒的中药化学成分靶标与 FD 疾病靶标相互作用网络[蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI 网络)],界定 3 个拓扑特征值[节点连接度(degree),节点介度(betweenness),节点紧密度(closeness)]均大于中位数的节点为关键靶标核心节点,显示 degree 值前 100 的靶标生成核心靶标网络,并进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,构建中药-化学成分-关键药物靶标-通路网络。

2 结果

2.1 小儿扶脾颗粒的组方分析

痛、胃痞范畴,由饮食不节、感受外邪、情志失调、劳倦过度等多种因素造成,病位在胃,并与肝脏、脾脏密切相关,基本病机为脾虚气滞、胃失和降^[11]。小儿为纯阳之体,脏腑娇嫩,具有易虚易实、易寒易热、肝常有余、脾常不足等生理病理特点,因此,小儿消化不良的治疗应主要采用健脾和胃等方法^[12]。小儿扶脾颗粒组方中党参补中益气、健脾益胃;白术甘温,补脾益胃、燥湿和中;茯苓健脾宁心渗湿,与党参、白术合用增强调节脾胃之功;莲子助党参健脾益气兼有止泻功效;陈皮苦温,理气消食,增加茯苓、白术健脾功效;山楂消食健胃、行气散瘀、化浊降脂,使补而不滞。全方滋阴养胃、健脾益气,表里兼治,进而对小儿脾胃虚弱、消化不良起到治疗作用^[3]。

2.2 中药化学成分及其靶标的收集与预测 自小儿扶脾颗粒的 6 味中药中共收集到化学成分 219 个,相似性匹配得到预测药物靶标 2 882 个,对预测靶标信息与各单味药归属,得中药-成分-靶标信息,见表 1。对预测疾病靶标进行药物共有靶标分析,组方中除莲子外,其余各药均含有共有疾病靶标,提示各药之间存在协同或拮抗关系。君药党参的共有靶标最多(43%),提示党参与其余各药具有密切协同作用。佐使药陈皮和莲子预测靶标和共有靶标数量均较少,提示两药在组方中可能不占主导地位,见表 2。说明各药的共有靶标数量与其在组方中的配伍原则相吻合。

2.3 中药化学成分的候选靶标预测 基于小儿扶脾颗粒所含中药的 219 个化学成分,预测得到

表 1 小儿扶脾颗粒的中药-成分-靶标基本信息

Table 1 Basic information of TCMS-components-targets of Xiaoe Fupi granules

中药	化学成分数量	预测靶标数量
党参	68	1 237
白术	32	210
茯苓	33	799
山楂	30	572
陈皮	46	43
莲子	10	21

表 2 小儿扶脾颗粒所含中药之间的共有靶标数量

Table 2 Number of common targets between single herbs in Xiaoe Fupi granules

中药	党参	白术	茯苓	山楂	陈皮	莲子
党参	-	39	55	141	12	0
白术	39	-	5	9	7	0
茯苓	55	5	-	67	6	0
山楂	141	9	67	-	15	0
陈皮	12	7	6	15	-	0
莲子	0	0	0	0	0	-

该制剂潜在作用靶标 2 882 个。对候选靶标进行 GO 功能和 KEGG 通路分析,取 P 排名前 10 的功能作为候选靶标功能,见表 3;富集通路信息 96 条,取 P 排名前 10 的通路作为候选靶标通路,取 P 排名前 10 的通路作为候选靶标通路,见表 4。推测小儿扶脾颗粒治疗 FD 多与调节机体能量代谢以及神经系统、内分泌系统有关。

表 3 小儿扶脾颗粒候选靶标的 GO 功能信息

Table 3 GO functional information of candidate targets of Xiaoe Fupi granules

ID	条目	数目/个	P
GO:0070062	细胞外分泌体(extracellular exosome)	259	2.85×10^{-38}
GO:0055114	氧化还原过程(oxidation-reduction process)	103	3.95×10^{-35}
GO:0005829	胞质溶胶(cytosol)	283	1.39×10^{-34}
GO:0005739	线粒体(mitochondrion)	147	3.58×10^{-31}
GO:1901687	谷胱甘肽衍生物生物合成过程(glutathione derivative biosynthetic process)	20	6.06×10^{-26}
GO:0005234	细胞外谷氨酸门控离子通道活性(extracellular-glutamate-gated ion channel activity)	18	1.65×10^{-25}
GO:0006749	谷胱甘肽代谢过程(glutathione metabolic process)	28	7.84×10^{-25}
GO:0006418	蛋白质转化的转运 RNA 氨酰化(tRNA aminoacylation for protein translation)	23	2.75×10^{-23}
GO:0004602	谷胱甘肽过氧化物酶活性(glutathione peroxidase activity)	18	1.95×10^{-22}
GO:0035235	离子型谷氨酸盐受体信号通路(ionotropic glutamate receptor signaling pathway)	19	2.38×10^{-22}

表 4 小儿扶脾颗粒候选靶标的 KEGG 通路信息

Table 4 KEGG pathway information of candidate targets of Xiaoyer Fupi granules

ID	条目	数目/个	P
hsa00480	谷胱甘肽代谢 (glutathione metabolism)	36	1.05×10^{-26}
#	其他氨基酸的代谢 (metabolism of other amino acids)	45	7.00×10^{-20}
#	氨基酸代谢 (amino acid metabolism)	75	2.09×10^{-19}
hsa04080	神经活性配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)	70	2.60×10^{-16}
hsa04724	谷氨酸能突触 (glutamatergic synapse)	41	3.34×10^{-15}
hsa00330	精氨酸和脯氨酸代谢 (arginine and proline metabolism)	28	1.41×10^{-14}
hsa00970	氨基酰-tRNA 生物合成 (aminoacyl-tRNA biosynthesis)	29	5.85×10^{-14}
#	概览 (overview)	45	2.77×10^{-11}
#	神经系统 (nervous system)	88	3.28×10^{-11}
hsa00250	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢 (alanine, aspartate and glutamate metabolism)	17	2.63×10^{-9}

2.4 PPI 网络的构建 通过 TCM-IP 构建小儿扶脾颗粒所含中药化学成分候选靶标与 FD 疾病靶标的 PPI 网络,筛选出潜在的核心靶标 601 个,其中药物预测靶标 318 个,已知疾病靶标 5 个,其他靶标 278 个。取 degree 值排序前 100 的靶点构建候选靶标核心网络,见图 1。图中节点大小与 degree 成正比。节点越大说明节点在网络中的作用越大。图中 degree 值排名前 10 的靶标信息见表 5。说明小儿扶脾颗粒可能通过调节 β -1, 4-半乳糖基转移酶 (B4GALT) 4, 磷酸化蛋白激酶 C 亚性 D 型 (PRKCD), B4GALT2 等关键节点对 FD 起到治疗作用。除此之外,5-羟色胺受体 4 (HTR4) 和组胺受体 H2 (HRH2) 为已知疾病靶标,在药物对 FD 的治疗过程也起到关键调控作用。

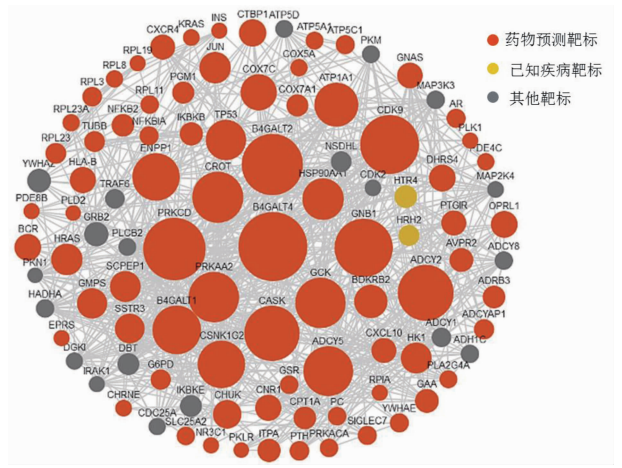


图 1 小儿扶脾颗粒治疗 FD 的候选靶标核心网络

Fig.1 Core network of candidate targets of Xiaoyer Fupi granules for FD

表 5 小儿扶脾颗粒治疗 FD 的候选靶标关键网络拓扑特征参数值

Table 5 Key network topological characteristic parameters of candidate targets of Xiaoyer Fupi granules for FD

候选靶标	degree	closeness	betweenness
B4GALT4	116	0.512	8.028
PRKCD	105	0.491	14.571
B4GALT2	103	0.474	3.459
细胞周期蛋白依赖性激酶 9 (CDK9)	99	0.477	3.145
G 蛋白 β_1 (GNB1)	98	0.444	10.203
腺苷酸环化酶 2 (ADCY2)	94	0.458	3.278
钙/钙调蛋白依赖性丝氨酸蛋白激酶 (CASK)	93	0.474	3.448
过氧化物酶体肉碱酰基转移酶 (CROT)	86	0.468	10.292
腺苷单磷酸活化蛋白激酶 $\alpha 2$ (PRKAA2)	85	0.467	0.756
葡萄糖激酶 (GSK)	85	0.472	5.626

2.5 小儿扶脾颗粒治疗 FD 关键靶标的基因功能和通路分析 针对小儿扶脾颗粒治疗 FD 的关键潜在靶标基因条目进行基因功能分析和通路富集分

析,见表 6,7。

由表 6,7 可知,推测小儿扶脾颗粒治疗 FD 与调节神经系统和内分泌系统有关。

表 6 小儿扶脾颗粒治疗 FD 关键靶标的基因功能信息

Table 6 Genetic functional information of key targets of Xiaer Fupi granules for FD

ID	条目	数目/个	P
GO:0005829	cytosol	299	8.24×10^{-77}
GO:0005524	三磷酸腺苷结合(ATP binding)	134	4.55×10^{-30}
GO:0005515	蛋白质结合(protein binding)	402	1.27×10^{-28}
GO:0042493	药物反应(response to drug)	58	1.43×10^{-27}
GO:0005739	mitochondrion	116	3.00×10^{-27}
GO:0004672	蛋白激酶活性(protein kinase activity)	45	4.99×10^{-26}
GO:0019899	酶结合(enzyme binding)	54	7.59×10^{-25}
GO:0070062	extracellular exosome	183	1.29×10^{-24}
GO:0005737	细胞质(cytoplasm)	263	5.37×10^{-23}
GO:0030168	血小板激活(platelet activation)	32	3.31×10^{-22}

表 7 小儿扶脾颗粒治疗 FD 关键靶标的通路信息

Table 7 Pathway analysis of key targets of Xiaer Fupi granules for FD

ID	条目	数目/个	P
#	nervous system	109	4.34×10^{-26}
#	内分泌系统(endocrine system)	133	2.67×10^{-25}
hsa04919	甲状腺激素信号通路(thyroid hormone signaling pathway)	44	2.04×10^{-19}
hsa04912	促性腺激素释放激素信号通路(GnRH signaling pathway)	38	7.28×10^{-19}
hsa04062	趋化因子信号通路(chemokine signaling pathway)	55	1.97×10^{-18}
hsa04720	长时程增强作用(long-term potentiation)	32	2.28×10^{-18}
hsa05220	慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia)	33	5.52×10^{-18}
hsa04730	长时程抑制作用(long-term depression)	29	6.19×10^{-17}
hsa04540	间隙连接(gap junction)	35	1.18×10^{-16}
#	神经退行性疾病(neurodegenerative diseases)	74	2.40×10^{-16}

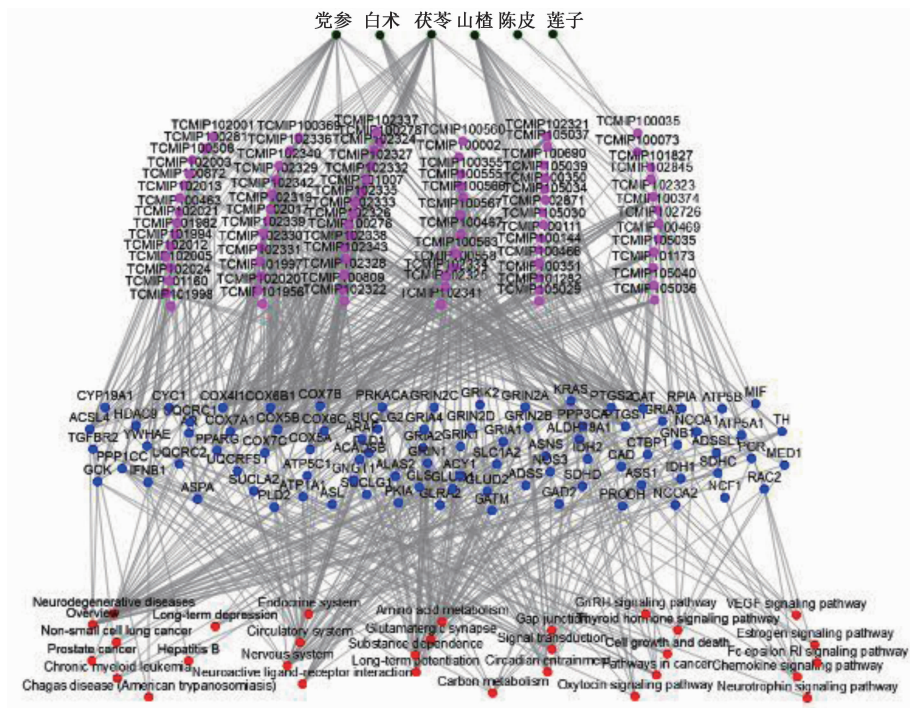
2.6 小儿扶脾颗粒“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”的多维网络分析 基于 TCM-IP 构建小儿扶脾颗粒的“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”多维网络。显示 P 排序前 30 的关键通路,生成“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”网络,见图 2。结果该网络涉及中药化学成分 81 个,分别与 87 个核心靶标相关联。化学成分数量分别为党参 28 个,茯苓 29 个,山楂 21 个,白术 7 个,莲子和陈皮各 2 个。其中胆碱、辛酸、十六酸和月桂酸为党参与茯苓共有;苯丙氨酸、甘氨酸为党参与白术共有;去氢齿孔酸、齿孔酸为茯苓与山楂共有。通路涉及神经系统、内分泌系统、甲状腺激素信号等。通路相关靶标主要集中在环氧合酶家族(COX family),N-甲基-D-天冬氨酸受体家族(NMDA receptor family),苏氨酸蛋白激酶(ARAF),大鼠肉瘤相关的 C3 肉毒素底物 1(RAC1),磷脂酶 D2(PLD2),转录中介体亚基 1(MED1)等,与上述靶标作用的化学成分有核糖、甘露糖、蔗糖、天门冬氨酸盐、荷叶碱、壬酸和亚硫酸等。由图 2 可直观看出,小儿扶脾颗粒可通过多成分、多靶点、多途径对 FD 病理过程不同环节进行调

控,推测小儿扶脾颗粒主要通过调控神经和内分泌系统,调节脑肠肽相关激素水平,从而发挥对 FD 的治疗作用。

3 讨论

近年来,以中药复方为代表的多组分药物在防治疾病过程中起到了重要作用,但由于其成分和协同效应作用复杂,中药复方在临床的精准定位并不明确,这在一定程度上阻碍了中药的现代化发展。TCM-IP 整合了 DrugBank 数据库,在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM),人类表型本体(HPO),新加坡国立大学开发的治疗靶点数据库(TTD)等资源,提供与疾病或症状相关的药物靶标、基因和蛋白信息,通过 KEGG 和 GO 富集分析,进行中药化学成分-疾病靶标-通路预测^[13]。这一整体网络策略与中药整体作用特点十分契合,与中药精准应用的过程一致。

小儿扶脾颗粒来源于参苓白术散,组方针对病因病机,以脾胃为主,兼顾肝肾,健脾而不伤胃,护胃又不碍脾,对小儿脾胃气虚、消化不良、体质消瘦起到良好的治疗作用。该制剂由党参、白术、茯苓、莲子、陈皮、山楂组成。党参、白术、茯苓均为调节脾胃



绿色代表中药;紫色代表成分;蓝色代表关键靶标;红色代表通路

图 2 小儿扶脾颗粒治疗 FD 的“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”网络

Fig. 2 Network of “TCMs-components-core targets-key pathways” of Xiaoer Fupai granules for FD

之要药,对 FD 相关文献进行数据挖掘,最高使用频次的药对为茯苓-白术和党参-茯苓^[14]。倪静^[15]研究发现党参对运动应激大鼠引发的神经-内分泌系统功能紊乱具有调节作用,从而改善大鼠植物性神经功能紊乱和胃黏膜局部缺血等症状。党参还可使小鼠血清胃动素(MTL)增加,通过调节胃肠激素来改善胃肠疾病^[16]。孟萍等^[17]发现白术可通过改善肠内 Cajal 间质细胞,加强其与神经细胞、平滑肌细胞的联系,从而促进肠道蠕动,改善胃肠功能。

本研究借助 TCM-IP,基于小儿扶脾颗粒的 219 种化学成分预测出潜在作用靶标 2 882 个,富集通路信息 96 条,预测 B4GALT4, PRKCD, B4GALT2 等药物预测靶标和 HTR4, HRH2 已知疾病靶标为核心靶标,推测小儿扶脾颗粒治疗消化不良与调节胃肠激素、抗抑郁有关。B4GALT4, B4GALT2 以及 B4GALT1 属于 β -1,4-GalT 亚型,主要催化糖基化反应,参与胚胎发育、神经系统发育、免疫及炎症等反应^[18];其中 B4GALT1 可糖基化调控小肠黏蛋白过表达所致的小鼠肠道菌群转变,对系统炎症和结肠炎有抵抗性^[19]。PRKCD 和 ADCY2 等蛋白表达均与抑郁密切相关^[20]。综上分析,推测小儿扶脾颗粒治疗 FD 与调节胃肠激素和抗抑郁有关。HTR4 是 5-羟色胺(5-HT)受体亚型,促进环磷酸腺苷(cAMP)的产生,激发降钙素基因相关肽和 P 物质

(SP)等胃肠运动、分泌、感觉等活动相关神经递质的释放^[21]。研究显示 HTR4 在 FD 患者十二指肠黏膜活检组织中呈高表达^[22]。目前 CDK9 和 GNB1 对 FD 或者神经系统的调节作用鲜有报道,可后期进行实验验证。

FD 是一种身心疾病,现代研究表明,脑-肠轴通过脑肠肽对肠神经系统和中枢神经系统进行双向调节,改变胃肠道运动、感觉、分泌和免疫功能,维持胃肠道平衡^[23]。脑肠肽分为胃肠激素、胃肠神经肽和神经肽,由内分泌细胞分泌,可直接与相应受体结合发挥效应^[24]。小儿扶脾颗粒治疗 FD 关键靶标基因通路富集在神经系统、内分泌系统、甲状腺激素信号通路和长时程抑制作用,推测小儿扶脾颗粒治疗 FD 与调节神经和内分泌系统有关。这与目前报道的 FD 发病因素及机制一致^[25]。LIU 等^[26]发现 FD 患者血浆和胃黏膜中胃促生长素、血管活性肠肽(VIP)等胃肠激素含量较正常组改变。梁乾坤^[27]研究发现 FD 大鼠脑肠肽 VIP, SP 和 MTL 等分泌明显异常,推测多个脑肠肽分泌异常是 FD 发病的主要原因。朱金照等^[28]发现白术对脑肠肽具有双向调节作用,对 MTL 和 SP 呈兴奋调节,对生长抑素(SS)和 VIP 呈抑制调节作用。大量研究显示,FD 患者常伴有焦虑、抑郁等精神状态,反之,伴有焦虑和抑郁的 FD 患者较一般患者更易出现自主神经功

能受损,进一步影响胃肠运动^[29]。

综上所述,本文利用整合药理学研究策略对小儿扶脾颗粒进行化学成分收集、靶标预测、网络构建和分析等,多维度探讨小儿扶脾颗粒治疗消化不良的可能作用机制,为该制剂的后续临床精准应用研究提供了思路与依据,并为消化不良的临床治疗提供了参考。本研究是基于已有数据及药理学计算机平台进行预测的,后续研究将以本文预测靶标为切入点,对小儿扶脾颗粒组分的具体成分、靶标和通路信息进行细胞或动物试验验证,以揭示该制剂治疗小儿FD的明确机制,为多组分药物精准应用研究提供参考。

[参考文献]

[1] 许海玉,侯文彬,李珂,等.基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(6):1-8.

[2] 章轶立,魏戌,谢雁鸣,等.基于整合药理学策略探究补肾活血法治疗骨质疏松症作用机制-以补肾脂-三七药对为例[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(21):163-169.

[3] 李朝平,黄建良.小儿扶脾颗粒治疗小儿厌食症疗效观察[J].实用医药杂志,2015,32(7):627-628.

[4] 袁杰,胡以信.小儿扶脾颗粒治疗小儿畏食症的疗效观察[J].临床医药实践,2013,22(2):93-94.

[5] 龙红萍,李欣,王婷婷,等.基于UPLC-LTQ-Orbitrap-MS的小儿扶脾颗粒的化学成分研究[J].中草药,2018,49(23):5522-5531.

[6] 管志美,彭艳梅,龚年春,等.小儿扶脾颗粒指纹图谱研究[J].湖南中医杂志,2018,34(11):148-151.

[7] 赵昕,何彦瑶.一测多评法同时测定小儿扶脾颗粒中党参炔苷、柚皮芸香苷、橙皮苷、白术内酯Ⅲ和白术内酯Ⅰ[J].中国药师,2018,21(11):2045-2048.

[8] 黄晓燕,胡亮,丁野,等.小儿扶脾颗粒的质量标准研究[J].海峡药学,2018,30(10):51-54.

[9] 张雯,唐仕欢,张毅,等.基于整合药理学的越鞠丸“异病同治”研究[J].中国中药杂志,2018,43(7):1352-1359.

[10] Shatkay H, Brady S, Wong A. Text as data: using text-based features for proteins representation and for computational prediction of their characteristics [J]. *Methods*, 2015, 74:54-64.

[11] 张声生,赵鲁卿.功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(6):2595-2598.

[12] 田子钰,刘素香,陈常青.中药治疗小儿功能性消化不良的研究进展[J].中草药,2017,48(4):803-807.

[13] 张栎婧,战丽彬.基于整合药理学平台探究参苓白术散治疗2型糖尿病的物质基础和作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(21):157-162.

[14] 田亚欣,王凤云,张娇,等.功能性消化不良的常用方剂及药对规律总结[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(21):182-185.

[15] 倪静.不同运动模型诱发大鼠应激性胃溃疡的实验研究及党参的防治作用[D].西安:陕西师范大学,2007.

[16] 郭军鹏,孟超,刘宏岩.补气中药对小鼠胃肠动力和激素水平的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(11):2920-2921.

[17] 孟萍,尹建康,高晓静,等.白术对慢传输型便秘大鼠结肠组织Cajal间质细胞的影响[J].中医研究,2012,25(9):58-60.

[18] 李淑芬,李希. β -1,4半乳糖基转移酶的生物学功能研究进展[J].生命的化学,2016,36(5):589-595.

[19] Vanhooren V, Vandenbroucke R E, Dewaele S, et al. Mice overexpressing β -1,4-galactosyltransferase I are resistant to TNF-induced inflammation and DSS-induced colitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e79883.

[20] 谢正,李恒芬,刘纪猛.抑郁模型大鼠中枢腺苷酸环化酶、蛋白激酶C的变化及抗抑郁药物的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2010,36(4):225-228.

[21] Mawe G M, Coates M D, Moses P L. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(8):1067-1076.

[22] Witte A B, D'Amato M, Poulsen S S, et al. Duodenal epithelial transport in functional dyspepsia: role of serotonin [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2013, 4(2):28-36.

[23] Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes [J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2016, 13:43.

[24] Sam A H, Troke R C, TAN T M, et al. The role of the gut/brain axis in modulating food intake [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(1):46-56.

[25] Talley N J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(3):444-456.

[26] LIU J, LI F, TANG X D, et al. Xiangsha Liujunzi decoction alleviates the symptoms of functional dyspepsia by regulating brain-gut axis and production of neuropeptides [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, doi:10.1186/s12906-015-0913-z.

[27] 梁乾坤.基于脑肠轴探讨功能性消化不良大鼠胃肠动力及脑肠肽水平[D].兰州:兰州大学,2016.

[28] 朱金照,许其增,王雯,等.中药白术对肝硬化大鼠肠动力及胃肠激素的影响[J].第二军医大学学报,2005,26(11):1307-1308.

[29] Nakada K, Matsushashi N, Joh T, et al. The influence of depression and anxiety status on the therapeutic efficacy of PPI on the GERD and FD symptoms. New insights by the cross-lagged effects model [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5):S467-S468.

[责任编辑 刘德文]