

基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗功能性消化不良的用药规律及作用机制

韩海瑞, 赵玲玲, 林伟, 范明明* (黑龙江省中医药科学院, 哈尔滨 150036)

摘要: 目的 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的用药规律及作用机制。方法 在中国知网、万方和维普数据库检索建库至 2021 年 11 月临床治疗 FD 的相关文献, 建立处方数据库。规范中药信息后运用 WPS Office 进行处方用药规律分析, 包括用药频次、四气、五味、归经和功效; 借助古今医案云平台进行聚类分析; 运用 SPSS Modeler 软件进行关联规则分析和复杂网络分析, 得出核心药物; 在 TCMSP 数据库检索核心药物的活性成分及其靶点; 在 OMIM 和 GeneCards 数据库检索 FD 作用靶点; 运用 Venny 取核心药物与 FD 的交集靶点; 运用 Cytoscape 软件制作“疾病-药物-成分-靶点”网络; 利用 String 数据库对交集靶点进行 PPI 分析; 通过 Metascape 数据库对交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。**结果** 共筛选出处方 274 首, 包含 179 味中药。使用频次 ≥ 34 的有 24 味中药, 甘草以 196 次位居第一; 四气中温性药、平性药和寒性药使用频次最高; 五味使用频次前 3 位的分别是辛味药、苦味药和甘味药; 归经以脾经、胃经和肺经为主; 功效中频次最高依次是燥湿化痰、清热解毒和疏肝解郁; 二项关联规则表明白术-茯苓支持度最高, 三项关联规则茯苓-(白术、甘草)支持度最高; 聚类分析得出 3 类聚类方; 复杂网络分析表明甘草、白术、茯苓、党参和柴胡在处方中至关重要; 综合 FD 病机、药物功效和数据挖掘结果筛选甘草、白术和党参为核心药物, 其主要活性成分为木犀草素、芒柄花黄素和黄豆黄素等, 核心靶点为 AR、ESR1、MAPK1、F2、SLC6A4、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 等, 主要信号通路为 PI3K-AKT、AGE-RAGE 和 HIF-1 等。**结论** 核心药物可针对 FD 脾虚气滞的病机健脾益胃、理气导滞, 其余高频药物在配伍中发挥燥湿、化痰、清热、解郁等改善兼症作用。同时其治疗 FD 是通过多靶点、多通路协同交互发生作用。

关键词: 数据挖掘; 网络药理学; 中药; 功能性消化不良; 用药规律; 作用机制

中图分类号: R285.6; R966

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)01-0047-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.01.006

引用本文: 韩海瑞, 赵玲玲, 林伟, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗功能性消化不良的用药规律及作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(1): 47-56.

Study on Medication Rules and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treating Functional Dyspepsia Based on Data Mining and Network Pharmacology

HAN Hairui, ZHAO Lingling, LIN Wei, FAN Mingming* (Heilongjiang College of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study on medication rules and mechanism of traditional Chinese medicine in treating functional dyspepsia(FD) based on data mining and network pharmacology. **METHODS** The relevant literature on clinical treatment of FD from database establishment to November 2021 was searched in CNKI, Wanfang Data and VIP databases to establish prescription database. After standardizing the information of traditional Chinese medicine, WPS Office was used to analyze the prescription medication rules, including medication frequency, four-qi, five-flavor, meridian-tropism and efficacy; cluster analysis with ancient and modern medical records cloud platform; using SPSS Modeler software for association rules analysis and complex network analysis, the core drugs were obtained; search the active ingredients and targets of core drugs in TCMSP database; retrieve FD targets in OMIM and GeneCards databases; venny was used to target the intersection of core drugs and FD; using Cytoscape software to make “disease-drug-component-target” network; PPI analysis of intersection targets using String database; GO and KEGG enrichment analysis of intersection targets were performed by Metascape database. **RESULTS** A total of 274 prescriptions were screened, including 179 herbs. There were 24 Chinese herbs with the frequency of use ≥ 34 , and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma ranked first in 196 times; in the four nature of drugs, the moderate-temperature drugs, mild drugs and cold drugs were most frequently used; the top three of the five flavors were pungent, bitter and sweet herbs; the main meridians were spleen meridian, stomach meridian and lung meridian; the highest frequency of efficacy followed by eliminating

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZHY18-043); 黑龙江省博士后资助经费(LBH-Z18274)

作者简介: 韩海瑞, 男, 硕士生

E-mail: hhr224625@163.com

*通信作者: 范明明, 女, 博士, 教授

E-mail: tougao1209@163.com

dampness and phlegm, clearing heat and removing toxicity, dispersing stagnated liver qi for relieving qi stagnation; two association rules showed that Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Poria support the highest, three association rules Poria-(Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) support the highest; three clusters were obtained by cluster analysis; complex network analysis showed that Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Poria, Codonopsis Radix and Bupleuri Radix were essential in the prescription; based on the pathogenesis, drug efficacy and data mining results of FD, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma and Codonopsis Radix were selected as the core drugs. The main active components were luteolin, formononetin, glycitein and so on. The core targets were AR, ESR1, MAPK1, F2, SLC6A4, IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10. The main signaling pathways were PI3K-AKT, AGE-RAGE and HIF-1, et al. **CONCLUSION** Core drugs can be aimed at the pathogenesis of FD spleen deficiency and qi stagnation, invigorating spleen and benefiting stomach, regulating qi and guiding stagnation, and its high frequency drugs play a role in eliminating dampness and phlegm, clearing heat and relieving depression. At the same time, the treatment of FD is through multi-target, multi-pathway synergistic interaction.

KEYWORDS: data mining; network pharmacology; traditional Chinese medicine; functional dyspepsia; medication rules; mechanism of action

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一组主要表现为上腹部胀痛或灼烧、早饱感、嗝气、食欲不振、呃逆等症状的临床综合征,其发作常呈持续性或反复性,是目前临床常见的功能性胃肠疾病^[1-2]。一项国外研究显示,2 811 名沙特阿拉伯成人有 532 名符合罗马 IV 的 FD 症状标准,患病率高达 18.3%^[3]。一项 2019 年国内某省份农村成人 FD 患病调查情况显示,FD 不仅患病率高且常常合并≥2 种胃肠道疾病,其发生与年龄、性别、生活习惯等因素密切相关^[4]。长期患有本病的患者往往伴有焦虑和抑郁等精神症状^[5]。

中医学是中华文明的一个瑰宝,其凭借着独特的遣方用药理论对 FD 的治疗常获良效。FD 是西医学病名,祖国医学没有诊断与之对应,根据其腹胀、嗝气等临床症状可归纳为“痞满”范畴^[6]。脾虚是本病发病基础,纳运失常致中焦气机阻滞,而出现上腹胀、纳呆、呃逆等一系列症状,发为本病^[7],故治疗以健脾益胃为主,兼理气导滞。本病的经验方众多,各流派、地域秉承各自观念,治疗多具自身特色,缺乏用药共性的规整,让临床工作者无所适从。故本研究基于数据挖掘处方用药规律,得出核心药物,借助网络药理学对药物发挥治疗 FD 作用的机制进行探讨,以为临床工作者及实验研究运用中药治疗 FD 提供理论支撑。

1 资料与方法

1.1 处方数据来源

以“功能性消化不良”“中药”等为主题词在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)和维普网(VIP)进行检索,时间为建库至 2021 年 11 月,其他限定条件为数据库默认,挖掘利用中药治疗功能性消化不良的相关文献。

1.2 文献纳入标准

①明确诊断为 FD;②处方完整记录组成及剂量;③文献类型为临床研究型;④治疗形式限定为中药汤剂内服;⑤疗效明确。

1.3 文献排除标准

①处方组成、剂量未知或不明确;②处方组成相同的文献仅选取 1 次;③以不同形式发表的文献选取 1 篇;④综述、个案报道等文献;⑤治疗方式为针灸、推拿等与汤剂不符的文献。

1.4 处方数据处理及规范

经纳排标准获得中药汤剂方。根据中国药典 2020 年版^[8]和《中华本草》1999 年版^[9]对方里的中药名、性味、归经等进行规范化处理,如“玄胡索”或“元胡”规范为“延胡索”,“白芥子”规范为“芥子”,“代赭石”规范为“赭石”,“川朴”或“川厚朴”规范为“厚朴”。以上步骤均为 2 人同步进行,经由第 3 人核对,确保原始数据准确性。

1.5 处方数据库的建立与用药分析

①运用 WPS Office 2019 建立 274 首中药汤剂方治疗 FD 取得良效的相关信息数据库,并进行处方用药规律分析,包括用药频次、四气、五味、归经和功效;②将 274 首中药汤剂方纳入古今医案云平台(V2.3.5)构建中药汤剂方治疗 FD 的医案库,标准化后加入分析池,进行聚类分析;③运用 SPSS Modeler 软件(V18.3)进行关联规则分析和复杂网络分析。

1.6 网络药理学

1.6.1 核心药物主要活性成分收集 基于 FD 病因病机、药物功效及数据挖掘结果分析提取核心药物,通过中药系统药理学分析平台 TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)分别检索核心

药物的全部化学成分。按照药物口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、类药性指数 ≥ 0.18 对药物有效成分进行筛选。**1.6.2 核心药物及 FD 靶点获取** 筛选完核心药物主要活性成分后,运用 TCMSP 数据库获取对应靶点,借助 UniPort(<https://www.uniprot.org/>)数据库使靶点标准化,得到核心药物主要活性成分的关键作用靶点基因名。以“Functional dyspepsia”为关键词,并以 Relevance score >9 为标准,在 OMIM 数据库 (<http://omim.org/>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)数据库检索 FD 相关作用基因,并删除重复项。

1.6.3 核心药物-疾病交集靶点基因的获取 运用 Venny2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线软件取核心药物经标准化处理后与 FD 筛选后的交集基因,获得的核心药物与疾病交集基因即为核心药物治疗 FD 的潜在作用靶点。

1.6.4 “疾病-药物-成分-靶点”网络及蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络构建 将筛选的核心药物治疗 FD 的关键活性成分和 Venny 图所做的核心药物疾病交集基因导入 Cytoscape 3.8.2 软件(<http://www.Cytoscape.org/>)构建“疾病-药物-成分-靶点”网络,进行制图和分析。并将交集基因导入 String 数据库(<https://string-db.org/>)进行 PPI 分析,数据分析模式设定为“Multiple proteins”,物种限制为“Homo sapiens”,置信度设置 ≥ 0.9 ,导出 PNG 文件。

1.6.5 交集基因 GO 功能和 KEGG 通路富集分析通过 Metascape(<https://metascape.org/>)数据库将交集基因输入“paste a gene list”栏,输入和分析物种都设定为“H.sapiens(23)”,进行定制分析。选择富集分析栏,依次进行 GO 和 KEGG 富集分析,设定阈值 $P<0.01$ 。GO 分析根据 count 值筛选排名前 10 的生物学过程、细胞组分、分子功能条目;KEGG 通路富集分析筛选 count 值排名前 20 的信号通路。采用微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)在线软件处理数据,结果分析通过可视化展示。

2 结果

2.1 原始文献及处方检索结果

在 CNKI、Wanfang Data 和 VIP 初步获得文献 3 762 篇,经纳排标准及严格核对,保留中药汤剂治疗 FD 复方 274 首。

2.2 中药汤剂治疗 FD 数据挖掘结果

2.2.1 中药汤剂治疗 FD 用药频次分析

WPS Office 2019 建立的中药汤剂方治疗 FD 的数据库进行处理,共包含 179 味中药,总使用频次达 2 939 次。对使用频次 ≥ 34 的 24 味中药进行分析,总使用频次为 2 195 次,位列前 3 的中药为甘草、白术和茯苓,达 196, 190, 176 次,结果见表 1。

表 1 中药汤剂治疗 FD 用药频次分析

Tab. 1 Frequency analysis of traditional Chinese medicine decoction in treating FD

序号	中药	频次/次	频率/%	序号	中药	频次/次	频率/%
1	甘草	196	71.90	13	砂仁	74	27.01
2	白术	190	69.34	14	香附	69	25.18
3	茯苓	176	64.23	15	神曲	58	21.17
4	党参	147	53.65	16	麦芽	58	21.17
5	柴胡	146	53.28	17	黄连	53	19.34
6	陈皮	133	48.54	18	山楂	44	16.06
7	半夏	127	46.35	19	干姜	41	14.96
8	白芍	117	42.70	20	黄芩	40	14.60
9	枳壳	112	40.88	21	郁金	39	14.23
10	木香	96	35.04	22	黄芪	35	12.77
11	厚朴	94	34.31	23	鸡内金	35	12.77
12	枳实	80	29.20	24	莱菔子	34	12.41

注:使用频次 ≥ 34 。

Note: Frequency of use ≥ 34 .

2.2.2 中药汤剂治疗 FD 用药性味分析 将 179 味中药按照四气、五味进行总结归纳。四气中温性药使用频次最高,达 1 280 次,其次是平性药和寒性药,分别达 875 次和 741 次;五味中使用频次前 3 位的分别是辛味药、苦味药和甘味药,达 1 502, 1 501, 1 339 次,结果见表 2。

表 2 中药汤剂治疗 FD 用药性味分析

Tab. 2 Analysis of drug nature and flavour of traditional Chinese medicine decoction in treating FD

序号	四气	频次/次	频率/%	序号	五味	频次/次	频率/%
1	温	1 280	43.55	1	辛	1 502	51.11
2	平	875	29.77	2	苦	1 501	51.07
3	寒	741	25.21	3	甘	1 339	45.56
4	热	66	2.24	4	酸	388	13.20
5	凉	26	0.88	5	咸	23	0.78

2.2.3 中药汤剂治疗 FD 用药归经、功效分析 将 179 味中药按照归经、功效进行总结归纳。归经中频次前 3 位的分别是脾经、胃经和肺经,达 2 088, 1 485, 1 192 次;功效中频次最高的是燥湿化痰,达 281 次,其次是清热解毒和疏肝解郁,分别达 242 次和 215 次,结果见表 3。

表3 中药汤剂治疗FD用药归经、功效分析
Tab. 3 Meridian distribution and efficiency analysis of traditional Chinese medicine decoction in treating FD

序号	归经	频次/次	频率/%	序号	功效	频次/次	频率/%
1	脾	2 088	71.04	1	燥湿化痰	281	9.56
2	胃	1 485	50.53	2	清热解毒	242	8.23
3	肺	1 192	40.56	3	疏肝解郁	215	7.32
4	肝	674	22.93	4	理气宽中	201	6.84
5	心	657	22.35	5	补脾益气	197	6.70
6	肾	434	14.77	6	缓急止痛	197	6.70
7	胆	289	9.83	7	祛痰止咳	197	6.70
8	大肠	274	9.32	8	调和诸药	197	6.70
9	三焦	173	5.89	9	固表止汗	191	6.50
10	膀胱	94	3.20	10	燥湿利水	190	6.46
11	小肠	67	2.28	11	健脾益气	190	6.46
12	心包	30	1.02	12	宁心安神	179	6.09

注：功效频次≥179。
Note: Efficacy frequency≥179.

2.2.4 中药汤剂治疗FD用药关联规则分析 运用SPSS Modeler 软件(V18.3)中对中药汤剂治疗FD的高频中药进行组方关联规则分析，二项关联规则(支持度≥12%，置信度≥80%)，三项关联规则(支持度≥30%，置信度≥80%)，按照支持度进行降序排列统计，结果见表4~5。

表4 中药汤剂治疗FD用药二项关联规则分析(支持度≥12%，置信度≥80%)
Tab. 4 Analysis of binomial association rules of traditional Chinese medicine decoction in treating FD(support≥12%, confidence≥80%)

序号	后项-前项	支持度/%	置信度/%
1	白术-茯苓	64.23	85.23
2	白术-党参	53.65	86.40
3	甘草-党参	53.65	80.95
4	甘草-白芍	42.70	87.18
5	白术-木香	35.04	83.34
6	白术-砂仁	27.01	83.78
7	甘草-砂仁	27.01	82.43
8	柴胡-郁金	14.23	87.18
9	白术-黄芪	12.77	88.57
10	甘草-黄芪	12.77	80.00
11	茯苓-莱菔子	12.41	85.30

2.2.5 中药汤剂治疗FD用药聚类分析 通过古今医案云平台，对频次≥34的前24味的中药进行聚类分析，距离类型为欧氏距离，聚类方法为最长距离法。将中药分为3类聚类方，聚1类为木香、砂仁、陈皮和枳壳，聚2类为柴胡、白芍、

党参、甘草、白术和茯苓，聚3类为半夏、厚朴、枳实、香附、麦芽、神曲、山楂、黄连、干姜、黄芩、郁金、黄芪、鸡内金和莱菔子，结果见图1。

表5 中药汤剂治疗FD用药三项关联规则(支持度≥30%，置信度≥80%)
Tab. 5 Analysis of three association rules of traditional Chinese medicine decoction in treating FD(support≥30%, confidence≥80%)

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%
1	茯苓	白术、甘草	53.65	80.95
2	白术	茯苓、甘草	49.64	87.50
3	茯苓	党参、白术	46.35	80.31
4	甘草	党参、白术	46.35	80.31
5	白术	党参、甘草	43.43	85.71
6	白术	党参、茯苓	39.78	93.58
7	甘草	党参、茯苓	39.78	82.57
8	茯苓	柴胡、白术	39.42	81.48
9	茯苓	陈皮、白术	37.59	82.52
10	柴胡	白芍、甘草	37.23	81.37
11	白术	陈皮、茯苓	36.86	84.16
12	白术	柴胡、茯苓	35.77	89.80
13	白术	陈皮、甘草	35.04	80.21
14	甘草	白芍、柴胡	33.94	89.25
15	白术	半夏、茯苓	32.48	82.02
16	甘草	白芍、白术	32.12	87.50
17	茯苓	半夏、白术	32.12	82.95
18	白术	半夏、党参	30.29	80.72

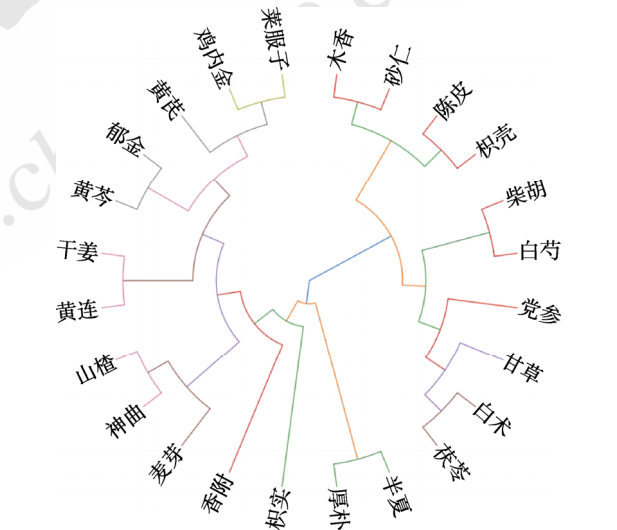


图1 中药汤剂治疗FD用药圆形竖向聚类图
使用频次≥34。
Fig. 1 Circular vertical clustering diagram of traditional Chinese medicine decoction in treating FD
Frequency of use≥34.

2.2.6 中药汤剂治疗FD复杂网络分析 采用SPSS Modeler 软件(V18.3)绘制FD用药的复杂网络图，设置强链接线较粗，按照“链接大小连续变化”显示，34≤链接≤150，结果见图2。

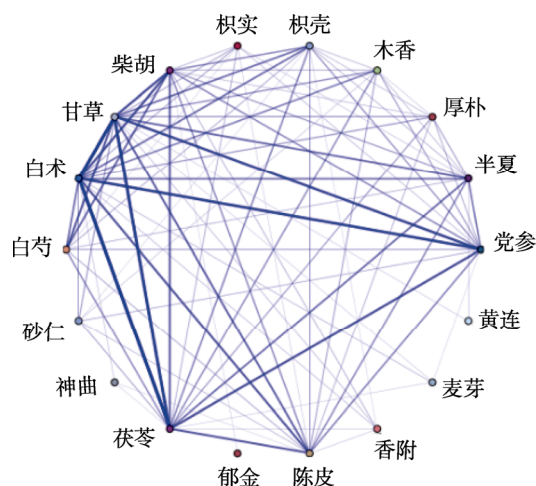


图2 中药汤剂治疗FD用药复杂网络图
Fig. 2 Complex network diagram of traditional Chinese medicine decoction in treating FD

2.3 中药汤剂治疗FD网络药理学结果

2.3.1 核心药物主要活性成分收集结果 FD中医病因病机多为中焦脾胃受损, 胃气壅滞, 白术、党参和甘草为临床治疗脾胃系疾病常用药物组合, 三者联用有健脾益气、行气导滞、顾护脾胃之功, 并结合数据挖掘结果分析, 故而选择此3味药作为治疗FD的核心药物, 进行网络药理学分析。按照口服生物利用度、类药性指数设定值(甘草口服生物利用度 $\geq 60\%$)于TCMSP平台检索到甘草、白术和党参分别有23, 7和21种活性成分。

2.3.2 核心药物及FD靶点获取结果 运用TCMSP数据库获取核心药物主要活性成分的对应靶点, 经UniPort数据库标准化后并去重, 共得到111个靶点基因名。在OMIM和GeneCards数据库共检索到FD靶点基因2549个, 经过FD相关性得分设定, 并删除重复项后共155个基因。

2.3.3 核心药物靶点-疾病交集靶点基因获取结果 Venny2.1在线软件取得111个核心药物靶点与155个FD靶点的交集靶点基因共23个, 获得的核心药物与FD交集基因即为核心药物治疗FD的潜在作用靶点, 结果见图3。

2.3.4 “疾病-药物-成分-靶点”网络及PPI网络构建结果 Cytoscape构建“疾病-药物-成分-靶点”网络图, 该网络图共有148条边和59个节点。由网络图可知, 甘草、白术、党参通过不同成分作用于相同或不同靶点从而发挥治疗FD的作用, 见图4。如甘草所含芒柄花黄素和维斯体素等成分通过作用于F2、AR和NOS3等靶点发挥作用, 白术所含成分3 β -乙酰氧基苍术酮作用于F2、AR和

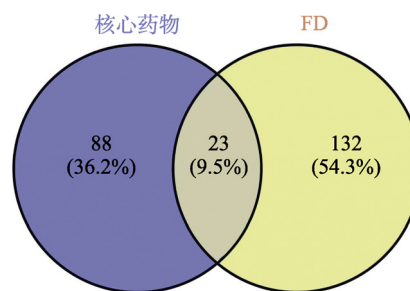


图3 核心药物与FD交集靶点基因韦恩图
Fig. 3 Venny map of intersection target genes between core drugs and FD

NOS3靶点发挥作用, 党参所含木犀草素和黄豆黄素等成分通过作用于F2、AR、NOS3和ESR1等靶点发挥作用, 见表6。将23个交集基因导入String数据库构建PPI网络图, 见图5。网络中有41条边和23个节点, 平均节点度为3.57。根据度(degree)值 ≥ 3 筛选前11位关键蛋白, 见表7。

2.3.5 交集基因GO功能和KEGG通路富集分析结果 通过Metascape数据库筛选出生物学过程2913个, 提示核心靶点主要通过蛋白质磷酸化的正调控、细胞分化负调控和调节激酶活性等生物学过程发挥治疗作用; 细胞组分228个, 主要有膜筏、质膜微区和受体复合物等组分参与调控FD的治疗; 分子功能307个, 发挥信号受体激活剂或调节剂活性、受体配体或细胞因子活性、和细胞因子受体结合等分子功能, 根据count值分别筛选排名前10的条目进行可视化展示, 见图6; KEGG通路富集分析出191条通路, 筛选count值排名前20的信号通路进行可视化分析, 提示核心靶点主要富集在PI3K-AKT、AGE-RAGE和HIF-1等信号通路上, 其对于FD的治疗尤为重要, 见图7。

3 讨论

现代研究表明^[10]FD发病与胃动力异常、内脏超敏反应、肠道菌群紊乱、幽门螺杆菌感染以及精神心理等因素相关, 据其病因临床上采用促进胃肠动力、根除幽门螺杆菌、心理疗法等方式治疗^[11]。虽能取得一定疗效, 但存在医疗费用高、易反复发作、不良反应等不足, 患者寻求进一步优质治疗意愿明显。

中医药凭借其独特的治疗效果, 以人为中心, 辨证论治, 治病必求于本的理念, 近年来愈发得到患者认可。早在《伤寒论》中就有“若心下满而硬痛者, 此为结胸也……但满而不痛者, 此为痞”的论述^[12], 痞满患者常感脘腹胀满、胸中痞塞、饮食乏味, 按压无痛, 中医学将FD纳入这一

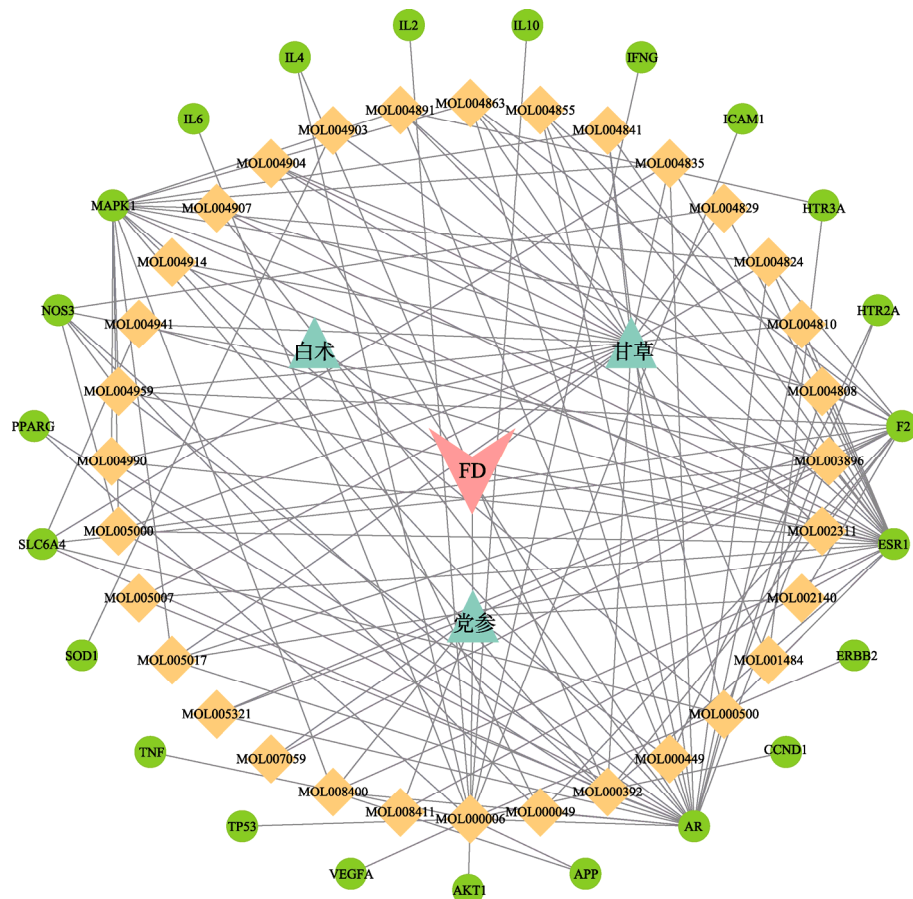


图4 “疾病-药物-成分-靶点”网络图

箭头代表功能性消化不良；三角形代表中药名称；菱形代表药物活性成分；圆形代表药物作用于功能性消化不良的靶点；连线代表各环节作用关系。

Fig. 4 “Disease-Drug-Component-Target” network diagram

Arrow represented functional dyspepsia; triangles represented the name of Chinese medicine; rhombuses represented the active ingredient of the drug; circles represented the target of drugs acting on functional dyspepsia; connections represented the role of each link relationship.

表6 核心药物治疗FD有效成分及其作用靶点

Tab. 6 Effective components and targets of core drugs for treating FD

药物	成分	靶点
甘草	formononetin、vestitol、gancaonin G、glycyrol、glyasperin B、licoricone、licopyranocoumarin、phaseol、glyasperin F、glypallichalcone、licochalcone B、shinpterocarpin、glyzaglabrin、liquiritin、7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin、glyasperins M、glepidotin B、inermine、(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one、(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one、1-methoxyphaseollidin、1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone、3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	F2、AR、NOS3、HTR3A、ESR1、SOD1、MAPK1、SLC6A4、PPARG、IL4
白术	3β-acetoxyatractylone	F2、AR、NOS3
党参	luteolin、glycitein、7-methoxy-2-methyl isoflavone、perlolyrine、frutinone A、3-beta-hydroxymethyltenanthshiquinone、11-hydroxyrankinidine、stigmaterol	F2、AR、NOS3、ESR1、SLC6A4、MAPK1、PPARG、IL4、AKT1、VEGFA、CCND1、IL10、TNF、IL6、TP53、APP、ERBB2、ICAM1、IL2、IFNG、HTR2A

范畴。本病多由外感、内伤、情志、体虚等多种因素致脾胃虚弱，脾失健运而引发，正如《杂病源流犀烛》言：“痞满，脾病也，本由脾气虚……心下痞塞满”^[13]，故其治疗多益气健脾固其本。陈婕^[14]以《中华医典》为数据库挖掘易水、河间流派治疗痞满用药规律，研究发现，证型以脾胃

虚弱证为主，药物功效以补气药、理气药居多。

3.1 FD本虚标实，治以健脾益胃、理气导滞

FD以脾虚气滞为基本病机，脾胃居中焦，为气血生化之源，二者共司饮食水谷在体内的运化、输布^[15]。若脾胃失健运、收纳之本，则外象为上腹部胀闷、食少纳呆、呃逆等症状。179味中药统

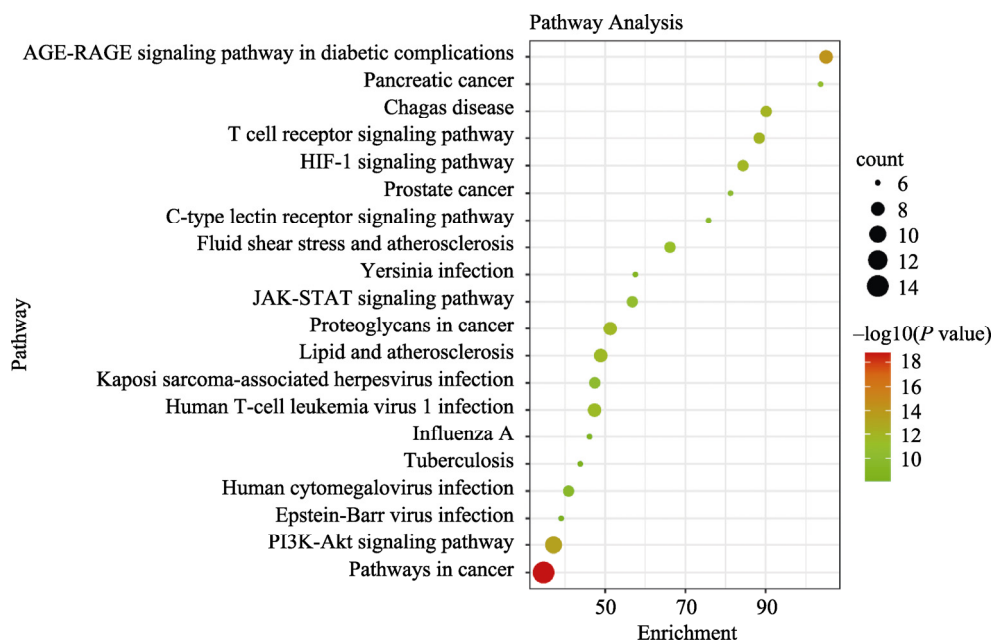


图7 核心药物治疗FD关键靶点KEGG富集分析

Fig. 7 KEGG enrichment analysis of key targets of core drugs for treating FD

等十二经,其中尤以脾经为主。FD病位在脾、胃,涉及肺、肝、心等。五脏六腑是一个有机的整体,在五行上相生相克^[17]。心主血脉,心气充沛助血运全身,脾主运化有赖于心血滋养,脾气虚弱,脾失健运,子病犯母,脾病需心脾同治^[18];脾属土,肺属金,脾土生肺金,脾病及肺,母病及子,故需肺脾同治,即中医学所谓“培土生金”^[19];肝木克脾土,故脾病仍需注意肝木的调治,肝属五脏主藏精气,胆属六腑主传化物,肝胆在生理上相互依存,病理上相互影响^[20],这一点在用药归经频次也可以反映出来。说明FD的治疗既要考虑到脏-脏论治、腑-腑论治,也要兼顾脏-腑论治,达到脏腑同调的目的,这也符合中医学脏腑一体观理论。

3.3 FD病理因素交互错杂,治疗兼顾燥湿、化痰、清热、解郁

FD日久兼夹病理因素较多,包括湿阻、痰结、火郁、瘀血等^[21]。其治疗在抓住主要病机的同时亦要兼顾病理因素的消除,二者缺一不可。在药物功效统计中,燥湿化痰、清热解毒、疏肝解郁位居前3位;关联规则可知,除核心药物外,也存在柴胡-郁金、柴胡-白芍-甘草类关联药物;聚类分析和复杂网络分析中出现陈皮、枳壳、半夏、厚朴、黄连、干姜、黄芩、郁金、黄芪等药物。病理因素为痰、湿时,可在基础方上加陈皮、半夏、枳壳类燥湿化痰;如有热毒时,可选用黄连、

黄芩类清热解毒;如兼夹郁时,可用郁金、柴胡、木香类疏肝解郁、行气止痛^[22],这与数据挖掘分析结果相符合,体现了治疗兼症的重要性。

3.4 核心药物治疗FD展示多靶点、多通路协同交互特性

网络药理学结果显示核心药物甘草、白术、党参治疗FD主要活性成分为木犀草素、芒柄花黄素、黄豆黄素、维斯体素、甘草宁、川芎嗪等,交互作用于AR、ESR1、MAPK1、F2、SLC6A4、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10等关键靶点发挥作用。研究表明^[23],木犀草素可以通过降低IL-6等相关炎症mRNA表达水平,进而减轻细胞凋亡且对肝肾功能无负面影响。芒柄花黄素具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等作用^[24],杨雅静等^[25]通过小鼠实验证实,芒柄花黄素可以提高小鼠血清中IL4含量,从而增强小鼠免疫能力和身体机能。研究表明,黄豆黄素具有雌激素双向调节、抗肿瘤、抗衰老等多种作用^[26]。当体内激素水平不稳定时,黄豆黄素会通过双向调节作用激活ESR1^[27],从而达到控制激素水平稳定的效果。杨桂英等^[28]通过研究得出,功能性胃肠病患者的性激素水平发生明显改变。由此,推测黄豆黄素可能是通过作用于ESR1靶点调控性激素水平,达到治疗FD的效果。KEGG富集富集分析结果显示,核心药物靶点主要富集在PI3K-AKT、AGE-RAGE和HIF-1等信号通路上,PI3K-AKT是胃肠道Cajal间质细胞的下游信号通

路^[29],其参与细胞增殖、分化、凋亡等多个环节,可以改善由胃肠动力紊乱引起的恶心、呕吐、痞满等消化道症状。RAGE 是一种多配体的受体,AGE 作为其配体共同构成 AGE-RAGE 信号通路。研究显示,AGE-RAGE 信号通路可由激活中间信号通路 PI3K-AKT 完成细胞的增殖和克隆^[30]。HIF-1 可调控 VEGF、IL-6 等多种下游靶基因的表达,研究证实,通过上调大鼠胃黏膜 HIF-1 α 的表达,可以促进溃疡愈合^[31]。

4 小结

中药复方因其遣方用药遵循君臣佐使理论的科学性,加之对疾病本身的辨证论治等一系列因素的影响,使其在临床上的应用广泛。然其组方皆含多味中药,单药在整方中发挥作用的机制不甚明确。本研究本着追本溯源的理念,运用数据挖掘技术在三大数据库进行数据整合处理,初步了解中药治疗 FD 的用药规律及其治法治则等。再基于网络药理学对核心药物甘草、白术、党参治疗 FD 进行分子机制的研究,得出木犀草素、芒柄花黄素和黄豆黄素等主要活性成分通过 AR、ESR1、IL-4、IL-6 等靶点作用于 PI3K-AKT、AGE-RAGE 和 HIF-1 等信号通路达到改善 FD 相关胃肠道症状。然而,本研究数据均来源于数据库,存在局限性,有待进一步的实验验证。本研究希望能为临床工作者及实验研究提供理论基础,助力中医药发展。

REFERENCES

- [1] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组[J]. 中成药治疗功能性消化不良临床应用指南(2021 年).中国中西医结合杂志, 2022, 42(1): 5-12.
- [2] FAN M M, HAN H R, LIN W, et al. Effect of Chaizhu Liwei Yin on the expression of p-P38MAPK and NF- κ B p65 in functional dyspepsia rats with the pattern of liver qi stagnation and spleen deficiency[J]. Jilin J Chin Med(吉林中医药), 2021, 41(12): 1631-1635.
- [3] ZACHARAKIS G, AL-GHAMDI S, ALZHRANI J, et al. Effects of the Rome IV criteria to functional dyspepsia symptoms in Saudi Arabia: Epidemiology and clinical practice[J]. Korean J Gastroenterol, 2020, 76(6): 304-313.
- [4] YANG Q, JIANG X S, QIAO W H, et al. Survey on the overlapping prevalence of gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome among rural adults in Shaanxi Province[J]. Chin J Dig(中华消化杂志), 2021, 41(8): 522-527.
- [5] 王伟先. 调中化湿汤治疗功能性消化不良的临床疗效[J]. 名医, 2021(4): 123-124.

- [6] ZHOU B, ZHOU Y F. Experience of ZHOU Yun-Feng in treating functional dyspepsia by stomach-illness Tuina based on brain-gut interaction[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2021, 36(6): 3394-3396.
- [7] WANG L H, WANG F L, LI J, et al. Thought of syndrome differentiation and countermeasures in Chinese medical treatment of functional dyspepsia[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2021, 36(9): 5368-5371.
- [8] 中国药典. 一部[S]. 2020.
- [9] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [10] NI H R, BAO Y X, CHEN M S, et al. Discussion on the mechanism of acupuncture and moxibustion in the treatment of functional dyspepsia based on the theory of brain-gut axis[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2022, 24(3): 137-142.
- [11] FU Y, SHAN G S, YIN A N, et al. Research progress of traditional Chinese and western medicine in treatment of functional dyspepsia[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2021, 39(10): 82-85, 270.
- [12] LIU Y F, YANG G B, WANG W L. Rules of medication for the treatment of distention and fullness by the master of traditional Chinese medicine Mei Guoqiang based on data mining[J]. J Hunan Univ Chin Med(湖南中医药大学学报), 2021, 41(10): 1574-1581.
- [13] YANG M Y, LI S, MA H X. Treatment characteristic on distention and fullness and proved cases by the professor Tingquan Li[J]. Asia Pac Tradit Med(亚太传统医药), 2021, 17(7): 114-116.
- [14] 陈婕. 基于数据挖掘易水学派及河间学派治疗痞满的用药规律研究及比较[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [15] DAI M M, WANG C P, CHENG W L, et al. Lin Caizhi's experience in treating functional dyspepsia[J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2021, 13(20): 72-73.
- [16] ZHU L, NIE W J, SUN Z G. Modern research on the prescription of "acrid opening and bitter downbearing"[J]. J Basic Chin Med(中国中医基础医学杂志), 2021, 27(9): 1522-1524, 1531.
- [17] 于蕊. 基于数据挖掘对中药复方治疗功能性消化不良的用药规律研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [18] WU X P. Study on clinical evaluation and compatibility of Chinese medicine of cardiosplenic concurrent treatment in the treatment for coronary heart disease[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2021.
- [19] HUANG K Y, LI X Q, HAN G X, et al. Meta-analysis of acupoint catgut embedding in the treatment of allergic rhinitis based on the theory of "lung and spleen"[J/OL]. J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ(山东大学耳鼻喉眼学报), [2021-12-30]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1437.R.20211228.1355.002.html>.
- [20] 沈启明. 说肝胆胆与肝胆同治[J]. 肝博士, 2021(6): 50-52.
- [21] YIN X L, TANG X D, WANG F Y, et al. Discussion between the dysfunction of spleen in transportation and the pathogenesis of functional dyspepsia[J]. World Chin Med(世界中医药), 2017, 12(1): 207-210.

- [22] LAI Y L, HE Y Y, WANG J S, et al. Director Deng guicheng's clinical experience in the treatment of functional dyspepsia[J]. World Chin Med(世界中医药), 2018, 13(1): 131-133, 137.
- [23] TAN X. Effects of luteolin on quails and its mitigation of liver and kidney injury induced by inorganic mercury[D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2020.
- [24] MACHADO DUTRA J, ESPITIA P J P, ANDRADE BATISTA R. Formononetin: Biological effects and uses - A review[J]. Food Chem, 2021(359): 129975.
- [25] YANG Y J, PEI Y H, LI L. Effects of formononetin on the immune functions of experimental mice[J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2019, 47(10): 86-88, 100.
- [26] CHAIYASUT C, KUMAR T, TIPDUANGTA P, et al. Isoflavone content and antioxidant activity of Thai fermented soybean and its capsule formulation[J]. AFRICAN J BIOTECHNOLOGY, 2010, 9(26): 4120-4126.
- [27] FENG Y Y. The mechanism of glycitein induced human gastric cancer AGS cells apoptosis[D]. Daqing: Heilongjiang Bayi Agricultural University, 2020.
- [28] 杨桂英, 闫丹措, 王春秋, 等. 功能性胃肠病病人性激素水平改变[C]//第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集, 2019: 130. Doi: 10.26914/c.cnkihy.2019.016315.
- [29] 施敏, 刘富林, 涂琴蓉, 等. 枳术丸汤剂含药血清对大鼠结肠 Cajal 间质细胞增殖及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中成药, 2022, 44(4): 1267-1271.
- [30] TANG K, CHENG Y. AGE/RAGE regulates the epithelial-mesenchymal transition and stemness maintenance of colorectal cancer cells[J]. Tumor(肿瘤), 2017, 37(6): 576-586.
- [31] XU M. The protective effect and mechanism of exogenous IGF-1 regulated expression of HIF-1 α on gastric stress ulcer in rats[D]. Nanjing: Nanjing University, 2015.
- 收稿日期: 2022-01-09
(本文责编: 沈倩)