第 39 卷第 5 期

May 2023

2023年5月 HUNAN JOURNAL OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

引用:王天佐.贾越博,陈艺楠.杜元,白光. 基于生物信息学及分子对接探讨胃食管反流病和肠易激综合征重叠症发病机 制及中药组方预测[J]. 湖南中医杂志,2023,39(5):178-188.

基于生物信息学及分子对接探讨胃食管反流病和 肠易激综合征重叠症发病机制及中药组方预测

王天佐1, 贾越博1, 陈艺楠1, 杜 元2. 白 光3

- (1. 辽宁中医药大学研究生学院,辽宁 沈阳,110847;
 - 2. 北京中医药大学,北京,100029;
 - 3. 辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳,110033)

目的:探讨胃食管反流病(GERD)和肠易激综合征(IBS)重叠症的中医病机及病理机制,为中 药组方提供理论引鉴。方法:通过 DisGeNET 数据库和人类基因注释数据库及蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI)网络分析筛选出与 IBS 和 GERD 共同相关的关键靶点,并对其进行基因本体(GO)功能与京都基因与 基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。根据口服生物利用度≥30%、类药性≥0.18、度值筛选出与靶点相 关的候选化合物,对度值排名前3位的靶点与每一种候选化合物两两之间计算分子结合能以验证可靠性。 通过 TCMSP 寻找与候选化合物相关的中药,并筛选出度值≥4 的中药做靶点-化合物-中药网络,对所筛选 出的中药进行药性、归经、功效频数分析。结果:共获得60个关键靶点,G0功能分析显示其与20个生物过 程,13个细胞成分,15个分子功能有关;其中有28个关键靶点可被匹配,共收集到50个候选化合物,度值≥4 的中药有71味:共制作150对分子对接,结果显示,靶点与化合物间结合活性较强,预测准确性较高:中药频 数统计结果显示,可作用到疾病靶点的中药药性多为寒性,药味多苦、甘,多归肝、肺经,功效种类以清热、补 虚为主。结论:本实验通过生物信息学手段和药物规律分析为 GERD 和 IBS 重叠症的中医病机理论和中药 组方治疗引入了现代分子实验层面的数据支持,为中医现代病机及组方理论研究提供了新的切入点。

胃食管反流病和肠易激综合征重叠症;数据挖掘;生物信息学;中药组方预测

「中图分类号]R259.73,R259.74 「文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.05.041

Pathogenesis of the overlapping syndrome of gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome and prediction of traditional Chinese medicine prescription:

A study based on bioinformatics and molecular docking

WANG Tianzuo¹, JIA Yuebo¹, CHEN Yinan¹, DU Yuan², BAI Guang³

- (1. Graduate School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
 - 3. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110033, Liaoning, China)

Objective: To investigate the traditional Chinese medicine (TCM) pathogenesis and pathological mechanism of the overlapping syndrome of gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome

基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研究专项(2019YFC1709601,2019YFC1709602);周学文国医大师传承工作室 建设项目(辽中医函字[2018]76号);辽宁省辽派中医学术经验和技能活态传承项目(辽卫中综合字[2021]19号)

第一作者:王天佐,男,2015 级本硕连读研究生,研究方向:中医内科学

通信作者:白光,男,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医内科学(脾胃病方向),E-mail:lnzyxhkbg@163.com

(IBS), and to provide a reference for TCM prescription. Methods: DisGeNET database, human gene annotation database, and protein-protein interaction network were used to identify the common key targets of IBS and GERD, and gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed. The candidate compounds associated with the targets were identified based on oral bioavailability ≥30%, drug-likeness ≥0.18, and degree value, and molecular binding energy was calculated between each one of the top three targets in terms of degree value and each candidate compound to validate reliability. TCMSP was used to search for TCM drugs associated with the candidate compounds, and a target-compound-TCM drug network was constructed for TCM drugs with a degree value of ≥4, and the TCM drugs obtained were analyzed in terms of drug nature, meridian entry, function, and frequency. Results: A total of 60 key targets were obtained, and GO analysis showed that these targets were associated with 20 biological processes, 13 cellular components, and 15 molecular functions. Among these key targets, 28 were matched to obtain 50 candidate compounds, and there were 71 TCM drugs with a degree value of ≥4. Molecular docking was performed for 150 pairs, and the results showed a relatively strong binding activity between the targets and the compounds, suggesting a relatively high predictive accuracy. The frequency analysis of TCM drugs showed that most TCM drugs acting on disease targets had a cold nature and a bitter or sweet taste and mainly entered the liver and lung meridians, and most drugs had the functions of clearing heat and tonifying deficiency. Conclusion: This experiment introduces data support at the modern molecular experiment level for TCM pathogenesis theory and prescription for the overlapping syndrome of GERD and IBS based on bioinformatics and medication rule, which provides a new breakthrough point for research on modern TCM pathogenesis and prescription theories.

[Keywords] overlapping syndrome of gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome; data mining; bioinformatics; traditional Chinese medicine prescription prediction

胃食管反流病 (Gastroesophageal reflux disease, GERD) 是指在胃中的内容物或胃酸反流进 入食管,并刺激黏膜上皮或神经组织,产生以烧 心、咳嗽为主并常伴随着抑郁、焦虑等表现的一种 疾病[1]。肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)作为功能性胃肠道疾病,主要表现为腹痛与 排便习惯的改变,其根据排便习惯改变的不同特 点分为便秘型、腹泻型、混合型、不定型[2]。 随着 经济水平的提高,生活节奏的加快,GERD与 IBS 发病率快速上升[3-4]。临床 GERD 与 IBS 常共同 发病,有流行病学研究发现,在 GERD 或 IBS 患者 中患有另一种疾病的可能性远大于其他正常人 群[5]。此外,GERD与IBS能加重彼此疾病的严重 程度,IBS 与 GERD 重叠症患者比单纯 GERD 或 IBS 的患者合并精神异常的比例更高,程度更重, 胃肠道症状更严重,生活质量更差[6]。现代疾病 机制研究发现 IBS 和 GERD 具有高度相似的症状 表现和病理机制,均伴随着脑-肠轴的功能失调并 伴有焦虑或抑郁症表现,此外 IBS 与非糜烂性胃 食管反流病都以内脏高敏感为主要病理基础[7-9],

有学者认为 IBS 与 GERD 实则是一种疾病的两种表现形式[10]。

现代中医学认为,IBS 和 GERD 重叠症的病机 以脾虑肝郁为主,并伴随湿热、瘀血等病理产物进 一步阻滞人体气机,致使肺胃之气升降失常,胃气 失降则反酸、烧心,肺与大肠相表里,大肠传导失 司导致排便习惯改变[11-12]。中药治疗 GERD 和 IBS 重叠症疗效显著,毒副作用小,具有天然的经 济优势。中草药是自然界的瑰宝,化合物的宝库, 但正因其成分复杂,处理方法多样,从而衍生出难 以计数的搭配方式。网络药理学采取分析单一复 方、单一成分、单一药对的靶点与疾病靶点之间重 叠关系的方式验证药物疗效的可靠性。但由于中 药种类繁多,难以做到多种复方搭配的疗效验证, 本研究设计逆向寻找疾病靶点所对应的中药种 类,并根据中药的归类分析推测出对疾病有效的 中药的归经、性味、主要功效,最终与中医经典理 论分析框架相结合,总结出疾病可能存在的病机。 这样设计的优点在于可以客观地对针对某类疾病 有效的中药复方组成进行预测和总结,同时能将

上述两种验方方式相结合,提供全新的组方思路, 为现存的病机理论增添新的理论支持。

1 资料与方法

- 1.1 IBS 和 GERD 共同靶点收集 通过检索 Dis-GeNET 数据库(https://www. disgenet. org)和人类基因注释数据库(www. genecards. org),获得与 IBS和 GERD 分别相关的作用靶点,根据 score 值筛选后取交集得到两病共同靶点。
- 1.2 关键靶点富集分析 通过 String 平台(https://string-db.org),以 score≥0.900 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络模型,选取其中度值最高的 60 个靶点作为在共病机制中起到重要作用的的关键靶点。为进一步分析致病机制,对共同靶点进行基因本体(GO)功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。
- 1.3 逆向收集候选中药化合物信息 通过 TCMSP (https://tcmsp-e.com/)数据库检索与关键靶点相关的中药成分,并以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性指数(DL)≥0.18 为条件进行筛选,得到候选化合物相关数据并下载其三维化学结构,为分子对接做准备。
- 1.4 构建靶点-化合物作用网络和分子对接验证可靠性 将关键靶点及候选化合物作为节点,通过Cytoscape 3.6.0 构建关键靶点-化合物相互作用网络模型。选取网络中度值最高的 4 个靶点与所有候选化合物进行分子对接,并通过平均结合能强弱验证靶点-化合物作用关系的可靠性。
- 1.5 逆向收集中药及构建靶点-化合物-中药网络 通过 TCMSP 数据库收集成分中包含候选化合物的 中药,并构建候选化合物-中药网络,取其中度值≥4

的中药再次构建网络,并与靶点-化合物网络进行合并从而构建出靶点-化合物-中药网络。

1.6 中药数据分析及组方预测 通过中药传承计算平台(TCMICS)对靶点-化合物-中药网络中中药的四气、五味、归经、主要功效进行频数分析,预测可能存在的中医药治疗策略。

2 结 果

- 2.1 共同靶点获取结果 检索 DisGeNET 和 Genecards 数据库并进行筛选后得到 GERD 的潜在靶点 780 个,IBS 潜在靶点 791 个,二者的共同靶点 226 个(见图 1)。
- 2.2 富集分析及 PPI 分析结果
- 2.2.1 通过 PPI 分析筛选关键靶点结果 将226个共有靶点导入 String 11.5 数据库,构建 PPI 网络,得到由 147个作用节点、900条边组成的网络图(见图 2)。以 TSV 格式导入 Cytoscape,用"Network Analysis"功能计算各节点度值。选取度值排前 60 位的作用靶点作为关键靶点。
- 2.2.2 GO 功能及 KEGG 通路富集分析结果 GO 功能分析获得 P<0.01、count>3 的生物过程(BP) 20 个,细胞成分(CC)13 个,分子功能(MF)15 个。BP 富集结果主要包括蛋白质磷酸化的正向调控、腺体发育、细胞群增殖的负调控等,MF 富集结果主要涉及受体-配体活性等,主要涉及的 CC 包括囊腔、囊泡腔膜筏、转录抑制复合物等(见图 3)。进行KEGG 信号通路富集分析获取 P<0.01 的信号通路,依据 P 值选取前 20 条通路(见图 4),结果显示IBS 和 GERD 可能共同与磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K-AKT)、转化生长因子-β(TGF-β)等信号通路中的某些致病分子有所关联。

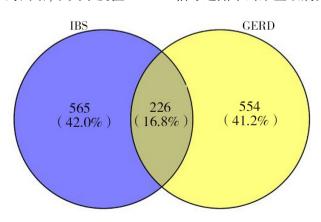


图 1 IBS 与 GERD 靶点交集韦恩图

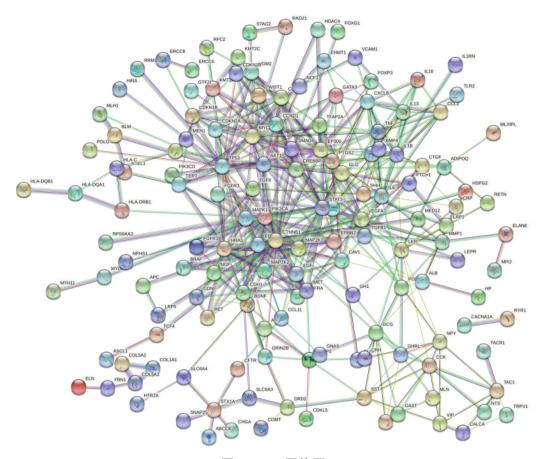


图 2 PPI 网络图

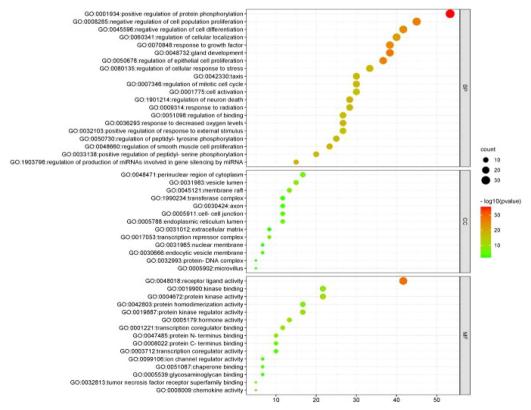


图 3 GO 功能富集分析气泡图

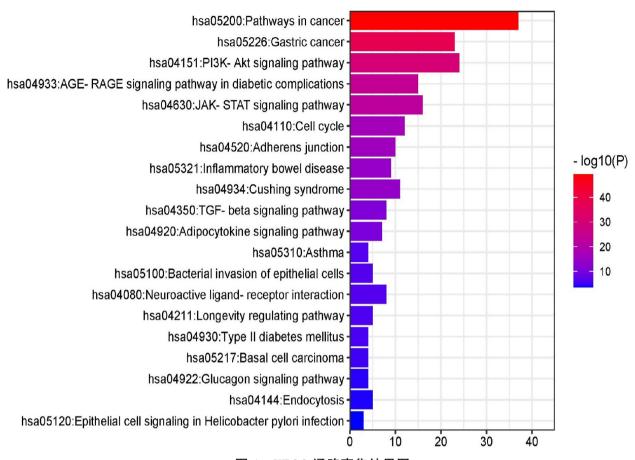


图 4 KEGG 通路富集结果图

2.3 候选化合物匹配结果 通过 TCMSP 数据库 匹配每一个关键靶点相关联的化合物,有 28 个关 键靶点可以在 TCMSP 数据库匹配到中药组分中的 小分子化合物配体(见表 1)。收集与每个靶点匹配的小分子化合物信息,最终得到 50 种有成药意义的候选化合物(见表 2)。

表 1 可匹配到中药成分化合物的关键靶点列表

编号	基因	Uniprot 编号	蛋白名称	度值1	度值2	编号	基因	Uniprot 编号	蛋白名称	度值1	度值2
1	CTNNB1	P35222	Catenin beta-1	27	2	16	ERBB2	P04626	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	11	3
2	TP53	P04637	Cellular tumor antigen p53	27	13	17	MAP2K1	Q02750	Dual specificity mitogen-activated protein	11	1
3	EP300	Q09472	Histone acetyltransferase p300	23	1				kinase kinase 1		
4	MAPK1	P28482	Mitogen-activated protein kinase 1	22	8	18	TGFB1	P01137	Transforming growth factor beta - 1 proprotein	10	3
5	MYC	P01106	Myc proto-oncogene protein	20	5				[Cleaved into:Latency-associated peptide		
6	IL6	P05231	Interleukin-6	19	11	19	CDKN2A	P42771	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	10	2
7	AKT1	P31749	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	16	11	20	EGF	P01133	Pro-epidermal growth factor	9	3
8	TNF	P01375	Tumor necrosis factor	16	17	21	IL4	P05112	Interleukin-4	9	5
9	CCND1	P24385	G1/S-specific cyclin-D1	15	9	22	MET	P08581	Hepatocyte growth factor receptor	9	6
10	VEGFA	P15692	Vascular endothelial growth factor A	15	10	23	MDM2	Q00987	E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2	8	2
11	IL1B	P01584	Interleukin-1 beta	14	7	24	ALB	P02768	Albumin	7	1
12	CDKN1A	P38936	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1	12	12	25	CCL2	P13500	C-C motif chemokine 2	7	1
13	CAV1	003135	Caveolin-1	12	4	26	ADIPOQ	Q15848	Adiponectin	6	1
14	CDH1	P12830	Cadherin-1	12	1	27	NGF	P01138	Beta-nerve growth factor	6	1
					1	28	MMP1	P03956	Interstitial collagenase	6	1
15	CXCL8	P10145	Interleukin-8	11	6						

注:度值1为226个共同靶点在PPI网络中的度值,度值2为其在靶点-化合物作用网络中的度值。

表 2 候	选化合	物列	表
-------	-----	----	---

编号	名称	DL	OB(%)	度值	编号	名称	DL	OB(%)	度值
MOL006821	(-)-epigallocatechin-3-gallate	0.77	55. 09	15	MOL000390	daidzein	0. 19	19. 44	1
MOL000098	quercetin	0. 28	46. 43	14	MOL001700	deoxypodophyllotoxin	0.83	37.75	1
MOL000006	luteolin	0. 25	36. 16	13	MOL012920	sinomenine	0.46	30.98	1
MOL013179	fisetin	0. 24	52.60	10	MOL002928	oroxylin a	0. 23	41.37	1
MOL000173	wogonin	0. 23	30.68	8	MOL000481	genistein	0.21	17. 93	1
MOL003187	triptolide	0.68	51. 29	7	MOL013079	dl-praeruptorin a	0.53	46.46	1
MOL002773	beta-carotene	0.58	37. 18	6	MOL004575	astilbin	0.74	36.46	1
MOL000471	aloe-emodin	0. 24	83. 38	5	MOL002322	isovitexin	0.72	31. 29	1
MOL000546	diosgenin	0.81	80.88	4	MOL001558	sesamin	0.83	56. 55	1
MOL002714	baicalein	0. 21	33. 52	3	MOL007424	artemisinin	0.31	49.88	1
MOL007154	tanshinone iia	0.40	49. 89	3	MOL001710	picropodophyllin	0.86	51.77	1
MOL004328	naringenin	0. 21	59. 29	3	MOL001714	podophyllotoxin	0.86	59. 94	1
MOL005320	arachidonic acid	0. 20	45. 57	3	MOL005344	ginsenoside rh2	0.56	36. 32	1
MOL005944	matrine	0. 25	63.77	3	MOL010919	17-beta-estradiol	0.32	12. 41	1
MOL001592	piperine	0. 23	42. 52	3	MOL003347	hyperforin	0.6	44. 03	1
MOL001002	ellagic acid	0.43	43.06	3	MOL008583	beta-sitosterol	0.81	45.00	1
MOL009135	ellipticine	0. 28	30.82	2	MOL000392	formononetin	0. 21	69.67	1
MOL001689	acacetin	0. 24	34. 97	2	MOL000387	Bifendate	0.67	31. 10	1
MOL005916	irisolidone	0.30	37. 78	2	MOL003605	(E) – 2, 3 – bis $(2$ – keto – 7 – methoxy –	0.71	56.38	1
MOL000497	licochalcone a	0.29	40. 79	2		chromen-8-yl)acrolein			
MOL001924	paeoniflorin	0.79	53.87	2	MOL008456	(3E,4R)-4-(1,3-benzodioxol-5-ylmeth-	0.65	51.78	1
MOL003627	sophocarpine	0. 25	64. 26	2		yl) – 3–[$(3,4,5$ –trimethoxyphenyl) methyl-			
MOL003680	sophoridine	0. 25	60.07	2		idene]oxolan-2-one			
MOL000422	kaempferol	0. 24	41.88	2	MOL008476	hirsutasideB	0.8	40. 21	1
MOL007088	cryptotanshinone	0.40	52. 34	2	MOL010573	benzoyl oxokadsurane	0.68	33. 59	1
MOL002662	rutaecarpine	0.60	40. 30	2	MOL008488	yohimbine	0.81	46. 42	1
MOL005828	nobiletin	0.52	61.67	1					

2.4 靶点-化合物作用网络构建及分子对接验证 结果 以50种化合物和28个关键靶点构建作用网 络(见图5),度值表示该节点所连接边的数量,度值 越大提示在整个网络中的重要性越大。从"表1"中 "度值2"可得知排名前6位的作用靶点分别是肿瘤 坏死因子(TNF)、肿瘤蛋白 P53(TP53)、周期素依 赖性激酶抑制因子 1 (CDKN1A)、白细胞介素 - 6 (IL-6)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、血管 内皮生长因子 A(VEGFA), 分别连接 17、13、12、 11、11、10种化合物,说明这6种靶点可被多种中药 化合物刺激,作为中药作用靶点的可靠性较高,由 表 2 中可知度值排名前 4 位的化合物分别为表没食 子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin-3-gallate]、槲皮素(quercetin)、木犀草素(luteolin)、漆黄 素(fisetin),分别对应 15、14、13、10 种关键靶点,说 明这些化合物对于 IBS 与 GERD 共同相关靶点蛋白

具有较强的结合活性,预示着这 4 种化合物可作为精准治疗的药物成分进一步研究。

为进一步验证靶点-化合物网络的可靠性,以度值最高的3种靶点蛋白与所有50种小分子化合物配体通过autodock vina 做分子对接。结合能是评价配体与受体的结合稳定性的标准,当结合能≤5.0 kcal/mol,则认为分子与靶点有较好的结合活性,结合能≤-7.0 kcal/mol,表示有强烈的结合活性,结合能≤-7.0 kcal/mol,表示有强烈的结合活性。分子对接结果显示(见图6),3个靶点与其已知的配体对接结合能最高的组合分别是CDKN1A-MOL000546、TNF-MOL001558、TP53-MOL008583组合,其结合能分别为-9.6、-7.8、-7.7 kcal/mol,平均结合能达-6.9 kcal/mol,提示 TCMSP 收录的化合物与靶点之间具有较强的结合活性,验证了预测所得到的药靶关系的可靠性。最后对结合能最高的3对分子对接进行可视化操作(见图7)。

2.5 中草药收集结果及构建中药-化合物-靶点 关系网络 通过 TCMSP 数据库平台收集所有与 50 种候选化合物相关联的中药信息,共收集到 384 种中药信息。由于所收集到的中药数量庞大, 为避免干扰并增加预测结果的可靠性,选取其中 度值≥4 的 71 种中药再次构建中药-化合物-靶 点关系网络。如图 8 所示,度值排名≥6 的中药分 别为胡芦巴、木蝴蝶、山豆根、红花、败酱草、鸡血 藤、菊花、苦参、连翘、槐角、八角莲、葛花,度值分 别为 7、7、7、6、6、6、6、6、6、6、6,说明这 8 种中 药可能对 IBS 与 GERD 两种疾病均具有较强的治 疗作用。

2.6 中药性味归经频数分析及组方预测 通过中 药传承计算平台对度值>4的71种中草药进行四气 五味、归经、中药功效的频数分析,结果见图9~12。 四气五味分析结果显示,寒性、苦味的中药出现频 次最高,其次是温性、甘味。药物归经分析结果显示,归肝经的药物最多,肺经、肾经次之。药物功效 分析结果显示,清热类药物占比最高,补虚药次之。 这些结果为今后治疗 IBS 与 GERD 的中药组方提供 了生物信息学方面的数据支持。

3 讨 论

"治病必求于本"是中医学辨证论治体系的核心精神之一,即从整体出发,究其缘由,总结病机,从多方面入手治疗疾病。IBS与GERD虽然病位迥异,症状不一,但病机却有相通之处。本研究首次通过生物信息学手段对现代科学分子层面研究结果进行总结并逆向寻找靶向治疗的中草药,又通过对结果中可信度较高的多种中药进行药性、归经、功效层面的分析。发掘出基于现代医学实验数据支持下的IBS和GERD重叠病的中医病机及西医病理信号通路。

从中医病机方面来看,分析结果中显示 IBS 与 GERD 重叠病中实则肝经受累最重,其次为肺经、肾 经,这与现代中医主流观点一致。杨芸峰等^[13] 认 为,GERD 虽然病位在胃与食管,实为肝失疏泄,脾失健运导致中焦气机郁滞化热,致使肺胃之气不得肃降而表现为反酸等外在症状。马艳等^[14] 认为本

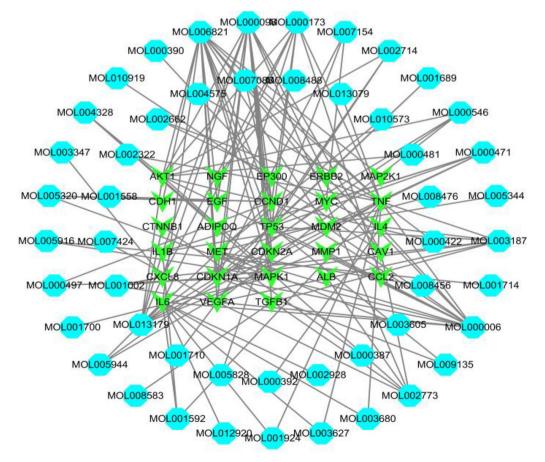
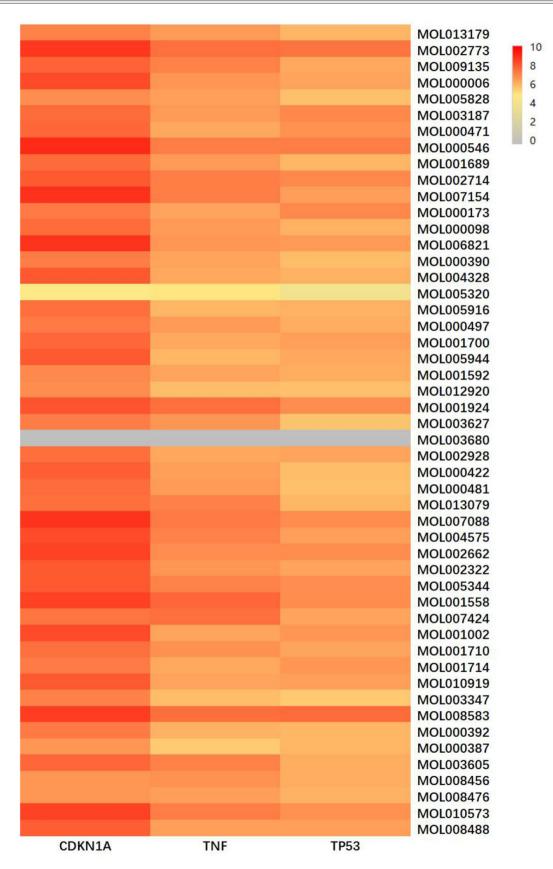


图 5 靶点-化合物作用关系网络



注:MOL003680 与大分子蛋白对接失败结合能记为"0"

图 6 分子对接结果热图



2023 年第 39 卷第 5 期(总第 291 期)

注:自左向右分别为 CDKN1A-MOL000546、TP53-MOL008583、TNF-MOL001558

图 7 分子对接结果

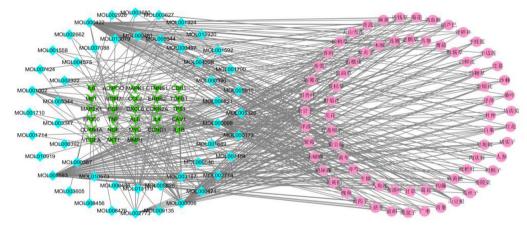
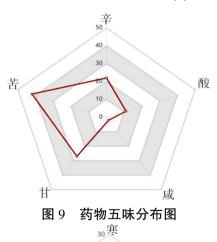


图 8 中药-化合物-靶点关系网络



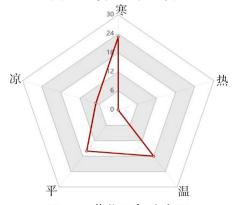


图 10 药物四气分布图



图 11 药物归经分布图 20 药味/味 - 01

图 12 药物功效分布图

病与肝、肺之气机密切相关,其病机是以脾胃虚弱 为根本,肝胃郁热为标,中焦气机逆乱、肺胃之气上 逆而发病。亦有学者认为 GERD 的病机与肾经密 切相关,如谢胜教授认为 GERD 久病的根本在于肾 精不足导致肾失封藏,主张在疏肝理气的同时应配 以填补肾精、收纳肾气的中药[15]。另一方面,在 IBS 的中医研究中,吴红梅[16]和汪晓奕等[17]发现各 型 IBS 的病机是以脾虚为本,肝气郁滞为标,肝脾不 和导致气滞热郁,大肠传导失司所致,这与上述 GERD 的病机相似。也有学者认为肾经的病变最终 导致了 IBS 的发生,如谢晶日教授认为 IBS 以肝乘 于脾,脾土受罚为基本病机,但 IBS 的迁延难愈又致 使病机的主要矛盾转变为脾肾阳虚,故在治疗中常 以温肾暖脾、涩肠止泻为主要治法,效果甚佳[18]。 综上所述,两病具有相似的发病机制,但最终累及 的部位有所不同,所以临床中两病也常以共病形式 出现。

通过频数分析的结果来预测中药治疗此病的 组方原则,发现作用到该病的中药以清热、补虑两 类为主,多为寒性,其次为温、平性,药味苦、甘为 主,多归肝、肺经。这些结果意味着治疗 IBS 及 GERD 重叠病的中药组方以治疗肝、肺两经为主,重 在疏理肝、肺两脏之气机,肝主疏泄、肺与大肠相表 里,两脏气机舒畅则胃气不逆,湿浊得下。木横犯 土,则脾失健运,化生湿浊,湿浊郁而化热,故应先 用清热化湿之寒、苦类药物治其标,加以甘、温、平 之补虚类药物固其脾土。上述预测结果亦有现代 临床观察作为佐证[19-24]。如刁志萍[22]临床上运用 调肝运脾方治疗 IBS 取得了突出效果,该方以味苦、 性微寒、归肝经之白芍和柴胡为君药以疏肝理气, 以味甘、性平、归脾肺经之党参,味甘、性平、归心肺 脾胃经之甘草,及味苦甘、性温之炒白术合用为臣 药,以健脾止泻,其组方原则与本研究分析结果不 谋而合。有研究表明,旋覆代赭汤治疗 GERD 有明 显疗效[24],该方以味苦辛咸、性微温、归肺脾经之旋 覆花和味苦、性寒、归肝胃心经之代赭石为君药,又 加以人参、大枣、炙甘草等甘温之品补益脾胃之虚, 此外生姜、半夏亦归于肺经以化痰散饮、降逆和胃。 这与该研究预测的中药组方原则高度相似,从侧面 验证了该结果的可靠性。

本研究进一步分析探讨 GERD、IBS 两病共同

的病理发病机制发现, PI3K - AKT、AGE - RAGE、 JAK-STAT 等通路可能在此过程中起到了重要作 用。Akt 是一种蛋白激酶,有研究发现在酸性环境 诱导下内皮细胞的 PI3K-AKT 信号通道被激活,并 与细胞存活率呈正相关,这说明 PI3K-AKT 信号通 道的激活可能与黏膜内皮细胞在 GERD 中的保护 机制有关[25]。内脏痛觉高敏感(VH)是指引起内脏 应对刺激的阈值降低,对生理性刺激也会产生强烈 不适感或反应的现象^[26]。VH 是 IBS 与非糜烂性胃 食管反流病(NERD)的主要发病机制。有研究发现 在 VH 模型大鼠中存在 PI3K-AKT 信号通道的高度 激活,并通过抑制该通路后可以减轻 VH 状态[27]。 JAK-STAT 信号通路可以通过调节表面受体或离子 通道表达的方式来激活神经元细胞,促进炎症反应 的发生[28]。现代医学发现 JAK-STAT 还可以参与 到神经胶质细胞的增殖与分化过程中,加强神经突 触可塑性,最终导致 VH,加重 GERD 的症状[29-30]。 TGF-β 广泛参与人体细胞进程。神经生长因子 (NGF)作为人体内广泛存在的一种亲神经性因子, 具有维持和促进感觉神经元生长的作用。其过高 的表达可以诱导神经性疼痛持续状态的发生[31]。 有研究证明 TGF-β 可以调节 NGF 的表达,加快神 经重塑的速度,维持人体对机械或酸刺激的高敏感 状态,这些也可能导致 IBS 及 GERD 的发生[32]。

综上所述,本实验基于生物信息学手段通过数据挖掘分析,为 IBS 及 GERD 的中医病机理论和今后中药组方的引荐提供了分子层面的理论支持,可有效避免人为经验传授所产生的信息偏倚。并且在此基础上该研究所得出的结论与中医传统理论传承下的结论一致,这再次证明了传统中医病机理论的合理性和科学性。该研究有不足的地方:1)在研究前期靶点、化合物、中药寻找的过程中,为避免产生较大的偏倚在每一步骤都采取了最高等级的可信度,并制作了150对不同的分子对接结果证明预测的准确性,但仍有可能遗漏掉一些可能存在的关键元素。2)该研究存在研究时代的局限性,同时该研究结果仍需被具体实验所证明。

参考文献

 VAKIL N, VAN ZANTEN SV, KAHRILAS P, et al. The montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease; A global, evidencebased consensus paper [J]. Z Gastroenterol, 2007.

- 45:1125-1140.
- [2] MORARU IG, MORARU AG, DUMITRACU DL. Irritable bowel syndrome and the small intestinal microflora. What do we know? [J]. Rom J Intern Med, 2015, 53(1):103-107.
- [3] LOVELL RM, FORD AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome; A meta-analysis [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012, 10(7):712-721.
- [4] JUNG HK, HONG SJ, JO YJ, et al. Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease[J]. Korean J Gastroenterol, 2012, 60·195-218.
- [5] 陈阳,肖茹萍,袁媛,等.胃食管反流病与肠易激综合征重叠症研究进展[J]. 医学研究杂志,2017,46(6):186-188.
- [6] HSU CS, LIU TT, WEN SH, et al. Clinical metabolic, and psychological characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease overlap with irritable bowel syndrome [J]. Eur Journal of Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(5):516-522.
- [7] 郑洁,党彤. 肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. 胃肠病学,2015,20(9):571-573.
- [8] JANSSON C, NORDENSTEDT H, WALLANDER M A, et al. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2007, 26(5):683-691.
- [9] 王浩,王少贤.慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性及逍遥散干预机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(24):193-200.
- [10] GASIOROWSKA A, POH CH, FASS R. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) – is it one disease or an overlap of two disorders? [J]. Digestive Diseases and Sciences, 2009, 54(9):1829–1834.
- [11] 张道伟, 禚昌红, 刘维明. 肠易激综合征中医研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(8): 844-846.
- [12] 陈振东,田旭东.胃食管反流病中医病机及中医药治疗研究进展[J].中医研究,2019,32(11):75-78.
- [13] 杨芸峰,朱凌云.对胃食管反流病中医病机及治疗的再认识[J].长春中医药大学学报,2013,29(4);631-632.
- [14] 马艳, 胡蓆宝. 食管康颗粒治疗胃食管反流病的临床研究[J]. 天津中医药, 2013, 30(3): 138-141.
- [15] 梁梦月,覃信.谢胜教授从肾论治胃食管反流病经验[J].亚 太传统医药,2017,13(14):43-45.
- [16] 吴红梅. 肠易激综合征的中医证治探讨[J]. 北京中医药, 2011,30(1):35-36.
- [17] 汪晓奕,林真寿. 林真寿教授从肝脾肾论治肠易激综合征[J]. 吉林中医药,2013,33(11):1091-1092.
- [18] 张杨.谢晶日教授治疗肠易激综合征验案选析[J].中医药信息,2012,29(6):65-66.
- [19] 叶柏,陈静,宁丽琴,等.调肝运脾方治疗腹泻型肠易激综合征临

- 床研究[J]. 南京中医药大学学报,2013,29(4):314-316.
- [20] 王正文. 参苓白术散合附子理中汤治疗肠易激综合征 50 例 疗效观察[J]. 河北中医, 2013, 35(10): 1496-1497.
- [21] 张鹏天,张鹏海,王麦绒,等.健脾益气汤治疗肠易激综合征 60 例临床观察[J].湖南中医杂志,2011,27(5):24-25,82.
- [22] 刁志萍. 调肝运脾方治疗腹泻型肠易激综合征临床效果研究[J]. 基层医学论坛,2018,22(25);3597-3598.
- [23] 徐春凤,刘子达.加味香砂六君子汤合旋覆代赭汤治疗反流性食管炎[J].长春中医药大学学报,2014,30(5);906-907.
- [24] 郑君芙.旋覆代赭汤加减治疗胃食管反流病的临床观察[J].内蒙古中医药,2017,36(6):23.
- [25] RAFIEE PARVANEH, THERIOT MONICA E, NELSON VICTORIA M, et al. Human esophageal microvascular endothelial cells respond to acidic pH stress by PI3K/AKT and p38 MAPK-regulated induction of Hsp70 and Hsp27[J]. American Journal of Physiology, Cell Physiology, 2006, 291(5):931–945.
- [26] GRUNDY D. What activates visceral afferents [J]. Gut, 2004, 53 (suppl 2): ii5-ii8.
- [27] FEI L, WANG Y. MicroRNA-495 reduces visceral sensitivity in mice with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome through suppression of the PI3K/AKT signaling pathway via PKIB[J]. IUBMB Life, 2020, 72(7); 1468-1480.
- [28] O'Malley D, Liston M, Hyland N P, et al. Colonic soluble mediators from the maternal separation model of irritable bowel syndrome activate submucosal neurons via an interleukin-6-dependent mechanism[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2011, 300(2): G241-G252.
- [29] LIN G, ZHANG H, SUN F, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes nerve regeneration by activating the JAK/STAT pathway in schwann cells[J]. Translational and Rology and Urology, 2016, 5(2):167.
- [30] USTAOGLU A, SAWADA A, LEE C, et al. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease; Pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors [J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2021, 320(5); G804–G815.
- [31] OWOLABI J B, RIZKALLA G, TEHIM A, et al. Characterization of antiallodynic actions of ALE-0540, a novel nerve growth factor receptor antagonist, in the rat [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999, 289(3):1271-1276.
- [32] YOKOZEKI Y, UCHIDA K, KAWAKUBO A, et al. TGF-β regulates nerve growth factor expression in a mouse intervertebral disc injury model[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2021, 22(1): 1–10.

(收稿日期:2022-10-28) 「编辑:徐琦]