

姜小雨,汪海东,郭金杰,等. 基于网络药理学探究加味白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的潜在机制[J]. 山西农业科学, 2025, 53(6): 166-175.

JIANG X Y, WANG H D, GUO J J, et al. Evaluation of the potential mechanism of supplemented pulsatilla decoction in the treatment of ulcerative colitis by network pharmacology analysis[J]. Journal of Shanxi Agricultural Sciences, 2025, 53(6): 166-175.

doi:10.26942/j.cnki.issn.1002-2481.2025.06.20

基于网络药理学探究加味白头翁汤 治疗溃疡性结肠炎的潜在机制

姜小雨,汪海东,郭金杰,陈桂珍,左守军,栗亮亮,宋鹏涛,

刘 虎,董海聚,刘 芳,代宏宇

(河南农业大学 动物医学院,河南 郑州 450046)

摘 要:为探究加味白头翁汤(SPD)治疗溃疡性结肠炎(UC)的潜在机制,采用网络药理学方法,从TCMSP、PubChem、Swiss Target Prediction和UniProt数据库筛选SPD的化学成分及作用靶点;利用Geencards、Disgenet及Ctd数据库获取UC相关靶点,通过比较分析确定SPD治疗UC的潜在作用靶点。进一步通过STRING、Cytoscape 3.8.2及DAVID进行靶点互作、网络构建和富集分析。结果显示,SPD含60种活性成分,匹配411个药物靶点;从3个数据库中分别筛选出5 027、1 460、18 098个UC相关靶点;经比较分析后,获得975个交集靶点可作为UC疾病靶点,进一步筛选确定SPD治疗UC的潜在靶点43个。STRING分析结果显示,Alb、IL-6、TNF、Caspase3、Egf、IL-10、Mmp9、Trp53、Ifng和MAPK14等为核心靶点;Cytoscape分析结果表明,槲皮素和木犀草素可能是SPD治疗UC的关键活性成分。GO富集分析结果显示,SPD通过调控基因表达等生物过程发挥作用;KEGG富集分析结果表明,SPD对UC的治疗作用涉及炎症肠炎、HIF-1信号通路、TNF信号通路及MAPK信号通路等。综上,SPD可能通过槲皮素、木犀草素作用于核心靶点,调控相关信号通路治疗UC。文章系统解析SPD治疗UC的成分—靶点—通路网络,明确了加味白头翁汤与原方的协同机制以及其核心成分、靶点及通路的特异性关联。

关键词:网络药理学方法;加味白头翁汤;溃疡性结肠炎;靶点;通路网络

中图分类号:S853.74 文献标识码:A 文章编号:1002-2481(2025)06-0166-10

Evaluation of the Potential Mechanism of Supplemented Pulsatilla Decoction in the Treatment of Ulcerative Colitis by Network Pharmacology Analysis

JIANG Xiaoyu, WANG Haidong, GUO Jinjie, CHEN Guizhen, ZUO Shoujun, LI Liangliang,

SONG Pengtao, LIU Hu, DONG Haiju, LIU Fang, DAI Hongyu

(College of Veterinary Medicine, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: To investigate the potential mechanism of supplemented pulsatilla decoction (SPD) in the treatment of ulcerative colitis (UC), in this study, a network pharmacology approach was employed. The chemical components and corresponding targets of SPD were screened from the TCMSP, PubChem, Swiss Target Prediction, and UniProt databases. UC-related targets were obtained from the GeneCards, DisGeNET, and Ctd databases, and the potential therapeutic targets of SPD for UC were identified through comparative analysis. Further analyses, including target interaction analysis, network construction, and enrichment analysis, were conducted using STRING, Cytoscape 3.8.2, and DAVID. The results showed that SPD contained 60 active components, which matched 411 drug targets. A total of 5 027, 1 460, and 18 098 UC-related targets were screened from the three databases, respectively. Through comparative analysis, 975 intersecting targets were identified as UC

收稿日期:2025-07-16

基金项目:“十四五”国家重点研发计划子课题(2023YFD1801304-8);河南省高等学校重点科研项目(24A230010)

作者简介:姜小雨,在读硕士,研究方向:奶牛乳房炎、炎症反应及调控机制,E-mail:jiangxiaoyu010504@163.com

通信作者:代宏宇,讲师,博士,硕士生导师,主要从事奶牛乳房炎、炎症反应及调控研究,E-mail:hongyud@henan.edu.cn

disease targets, and 43 potential targets of SPD for UC treatment were further screened and determined. STRING analysis revealed that *Alb*, *IL-6*, *TNF*, *Caspase3*, *Egf*, *IL-10*, *Mmp9*, *Trp53*, *Ifng*, and *MAPK14* were core targets. Cytoscape analysis indicated that quercetin and luteolin might be the key active components of SPD in treating UC. GO enrichment analysis demonstrated that SPD exerted its effects by regulating the biological processes such as gene expression. KEGG analysis suggested that the therapeutic effect of SPD on UC involved inflammatory bowel disease, the HIF-1 signaling pathway, the TNF signaling pathway, and the MAPK signaling pathway, among others. In conclusion, SPD probably treated UC by acting on the core targets through quercetin and luteolin, thereby regulating related signaling pathways. In this article, the component-target-pathway network of SPD in UC treatment was systematically analyzed, the synergistic mechanism between SPD and the original decoction was clarified, and the specific associations between core components, targets, and pathways was identified.

Keywords: network pharmacology method; supplemented pulsatilla decoction; ulcerative colitis; target; pathway network

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,以病程较长、复发率高为特点,临床表现为腹泻、腹痛,严重时出现血便^[1]。其病理特征为结肠黏膜层和黏膜下层的连续性炎症,多始于直肠,逐渐蔓延至全结肠^[2]。近年来,UC的发病率持续攀升,已成为常见的肠道疾病^[3]。目前,临床治疗UC的主要药物存在依从性差、副作用显著等问题,严重时甚至危及生命^[4]。因此,探索安全有效且副作用小的治疗方案,对人类健康以及动物健康均具有重要意义。中药因具备改善机体状态、调节免疫功能、毒副作用小等优点,在疾病防治中应用广泛^[5]。白头翁汤作为治疗UC的经典复方,已在动物试验和临床应用中证实了其疗效^[6],其主要通过调节肠道免疫环境、改善肠道微生态、保护黏膜屏障功能等机制发挥作用^[7],其主要成分白头翁皂苷可通过抑制IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等促炎因子水平,减轻葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的UC损伤^[8]。高彦明等^[9]、雷彪等^[10]和陈艾丽等^[11]通过观察白头翁汤治疗大肠湿热型UC患者病例,发现白头翁汤对大肠湿热型UC有较好的治疗效果。然而,单一白头翁汤目前存在药效起效慢的问题,在应对复杂病理状态(如肠道屏障严重受损、免疫失衡持续存在)时,应用仍有局限^[12]。从作用机制来看,单一白头翁汤(核心成分如白头翁皂苷以抗炎为主)虽能调控TNF信号通路及部分促炎因子^[13],但难以覆盖肠道屏障损伤—免疫失衡—局部缺氧的复杂病理链条^[14]。马齿苋作为兼具多种生物活性的中药,具有抗菌、抗炎、抗氧化、调节肠道稳态等作用^[15-16],其含有的马齿苋多糖(POP)可通过调节肠道稳态缓解DSS诱导的UC病理症状^[17],提取物还能在结肠炎小鼠模型中发挥免疫调节作用^[18]。但单一马齿苋(核心

成分如槲皮素、木犀草素以抗氧化、免疫调节为主)虽可调节肠道稳态与免疫,却在抑制急性炎症放大、改善肠黏膜缺氧微环境方面作用较弱,导致其在重症UC或慢性复发期的疗效不佳^[19]。

从中医理论看,《景岳全书·痢疾》中记载UC属痢疾、肠澼范畴,核心病机为湿热蕴结肠道,气血壅滞,脉络受损。白头翁汤中,白头翁清热解毒、凉血止痢为君,黄连、黄柏清热燥湿为臣,秦皮收涩止痢为佐使,共同发挥清湿热、止痢痛的疗效,但针对湿热久羁、肠络损伤的重症UC,其凉血止血、修复肠络的疗效稍逊。马齿苋性味酸寒,归肝、大肠经,《本草纲目》载其具有散血消肿,利肠滑胎,解毒通淋的功效,既能助君药增强清热解毒之功,又能通过酸敛特性止血护络,契合UC湿热痢兼见便血的病机特点^[20]。马齿苋与白头翁汤(清热解毒、凉血止痢)^[21]配伍,符合“君臣佐使”理论中“佐药助君、增效减毒”的原则,可增强清利肠道湿热的的作用,形成清湿热—止痢痛—护肠络的协同作用链,契合UC湿热痢的病机治疗原则^[22]。

白头翁和马齿苋的核心成分功效各有侧重,或因清热凉血有余而利湿不足,或因利湿止痢尚可而清热凉血欠缺,均无法形成抗炎—抗氧化—屏障修复的协同效应,难以全面应对UC的多环节病理机制。相比之下,加味白头翁汤(Supplemented pulsatilla decoction, SPD)通过白头翁汤与马齿苋的配伍,可弥补单一方剂的缺陷,形成更全面的治疗体系。但二者配伍后的协同作用机制尚未明确。

本研究在经典白头翁汤基础上加入马齿苋形成加味白头翁汤,通过网络药理学筛选其治疗UC的核心成分—潜在靶点—通路,旨在为中药复方“君臣佐使”配伍的现代生物学阐释提供参考,并为

SPD 治疗 UC 的临床应用奠定理论基础。

1 材料和方法

1.1 SPD 活性成分及靶点预测

在 TCMSP 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 中分别输入马齿苋、白头翁、黄连、黄柏、秦皮进行检索,以口服生物利用度(Oral bio-availability, OB) $\geq 30\%$ 和药物相似性(Drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件筛选化学成分及对应蛋白靶点;对满足上述筛选条件但无对应靶点的成分使用 PubChem 网站 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 对其进行结构查找,根据结构式使用 Swiss target prediction 网站 (<http://swisstargetprediction.ch/>) 进行靶点预测,使用 UniProt 网站 (<https://uniprot.org/>) 将各化学成分靶点匹配其对应基因名称,使蛋白质靶点信息标准化。

1.2 溃疡性结肠炎疾病靶点及药物—疾病交集靶点获取

利用 Geencards (<http://www.genecards.org/>)、Disgenet (<https://www.disgenet.org/search>) 及 Ctd (<http://ctdbase.org/>) 数据库,以“Ulcerative colitis”为关键词分别对其所收纳的疾病靶点进行查找,将各数据库得到的疾病相关基因通过 Venn 2.1.0 软件进行构图,获取交集靶点作为该疾病的靶点。以同样的方法使用 Venn 2.1.0 对药物预测潜在靶点与疾病相关靶点取交集,获得 SPD 对 UC 的潜在作用靶点。

1.3 交集靶点互作关系构建

将交集靶点输入到 STRING 网站 (<https://cn.string-db.org/>) 中的 Multiple proteins 选项中,进行各蛋白互作紧密程度分析,物种设置为 *Mus musculus*,最低相互作用阈值设为高置信度 High confidence(0.7),即获得蛋白互作关系图,结果以 TSV

格式导出并进行分析计算,提取网络中得分较高的节点,取前 10 个互作频次最高的靶点为关键作用靶点,在微生信平台 (https://www.bioinformatics.com.cn/plot_basic_cluster_heatmap_plot_024) 对关键靶点进行作图分析。

1.4 中药调控网络及蛋白质相互作用网络构建

将加味白头翁 SPD 的主要活性成分与潜在靶点导入 Cytoscape 3.8.2 软件中,基于介数中心性、接近中心性、度中心性和特征向量中心性等网络参数分析该网络的拓扑,并绘制中药—活性成分—潜在靶点网络图。

1.5 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

在 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>) 网站内输入交集靶点,选择标识符 OFFICIAL-GENE-SYMBOL,物种选择 *Mus musculus*,提交获得功能分析工具,下载 GO 和 KEGG 通路进行富集分析。根据基因富集度分析,在微生信平台内构建 KEGG 气泡图和 GO 富集分析图。

2 结果与分析

2.1 SPD 活性成分和交集靶点分析

在 OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18 和小鼠为对象的条件下,5 种 SPD 成分在 TCMSP 数据库中共检索出 75 种成分,其中,马齿苋 10 种、白头翁 11 种、黄连 14 种、黄柏 37 种、秦皮 3 种。去除重复项后获得 60 种活性成分(表 1)。这些成分在 TCMSP 数据库共匹配到 411 个药物靶点,其中,马齿苋 222 个、白头翁 332 个、黄连 286 个、黄柏 380 个、秦皮 12 个。然后使用 Geencards、Disgenet 及 Ctd 数据库分别富集到 5 027、1 460、18 098 个疾病靶点,通过比较分析,获得 975 个交集靶点作为疾病靶点(图 1-A)。再取疾病靶点与 SPD 靶点交集,共获得 43 个靶点(图 1-B),即为 SPD 治疗 UC 的潜在靶点。

表 1 加味白头翁汤活性成分的基本信息

Tab.1 Basic information of active ingredients of SPD

药物 Medicine	成分编号 Component ID	活性成分 Active ingredient	药物 Medicine	成分编号 Component ID	活性成分 Active ingredient
马齿苋 <i>P. oleracea L.</i>	MOL001439	花生四烯酸		MOL000422	山奈酚
	MOL006662	异甜菜苷		MOL000358	β -谷甾醇
	MOL006657	异甜菜色素		MOL000098	槲皮素
	MOL005100	5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)色满-4-酮		MOL000006	木犀草素
	MOL003578	环阿屯醇	白头翁 <i>Purslane chinensis</i>	MOL001971	白头翁皂苷
MOL002773	β -胡萝卜素		MOL001973	谷甾醇乙酸酯	
			MOL001978	金黄紫柳亭	

续表1 加味白头翁汤活性成分的基本信息

Tab.1(Continued) Basic information of active ingredients of SPD
续表

药物 Medicine	成分编号 Component ID	活性成分 Active ingredient	药物 Medicine	成分编号 Component ID	活性成分 Active ingredient
白头翁 <i>Purslane chinensis</i>	MOL001979	Lan	黄柏	MOL006413	黄柏呈
	MOL001984	3 β ,23-二羟基-羽扇-20(29)-烯-28-O- α -L-鼠李吡喃糖基-(1 \rightarrow 4)- β -D-吡喃葡萄糖基(1 \rightarrow 6)- β -D-吡喃葡萄糖苷	<i>Phello-dendron amurense</i>	MOL002641	Phellavin
	MOL001985	ZINC01615307		MOL001131	黄柏苷
	MOL001987	β -谷甾醇		MOL000762	掌叶大黄
	MOL000211	白桦脂酸		MOL000785	巴马汀
	MOL000354	异鼠李素		MOL013352	奥巴库酮
	MOL000358	β -谷甾醇		MOL002660	尼罗替星
	MOL000449	豆甾醇		MOL006401	Melianone
黄连 <i>Coptis chinensis</i>	MOL001454	小檗碱		MOL000622	木兰二内酯
	MOL013352	奥巴库酮		MOL002659	KihadaninA
	MOL002894	小檗红碱		MOL002636	KihadalactoneA
	MOL002897	表小檗碱		MOL000790	异紫堇杷明碱
	MOL002903	R-卡楠定(R)-		MOL002673	鬃毛酮
	MOL002904	氧化小檗碱		MOL002672	猴头菌素H
	MOL002907	黄麻苷A		MOL000787	富马碱
	MOL000622	木兰二内酯		MOL002656	二氢尼罗替星
	MOL000762	掌叶大黄		MOL006392	二氢尼罗替星
	MOL000785	巴马汀		MOL002652	Δ 7-脱氢槐胺
	MOL000098	槲皮素		MOL002643	Δ 7-豆甾烯醇
	MOL001458	黄连碱		MOL002651	脱氢丹参酮
	MOL002668	吴茱萸次碱		MOL001458	脱氢丹参酮
	MOL008647	阿魏酰酪胺		MOL002666	白屈菜红碱
黄柏 <i>Phello-dendron amurense</i>	MOL002668	吴茱萸次碱		MOL002670	Cavidine
	MOL006422	塔里芬定		MOL002671	CandletoxinA
	MOL000449	豆甾醇		MOL005438	菜油甾醇
	MOL002663	茵芋碱		MOL000358	β -谷甾醇
	MOL002662	吴茱萸碱		MOL001454	小檗碱
	MOL000098	槲皮素		MOL001455	(S)-卡楠定
	MOL001771	海绵甾醇5-烯-3 β -醇	秦皮 <i>Fraxini cortex</i>	MOL002894	小檗红碱
	MOL002644	栓翅芹素		MOL000358	β -谷甾醇
	MOL002663	茵芋碱		MOL006709	AIDS214634
				MOL006710	8-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-7-羟基-6-甲氧基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

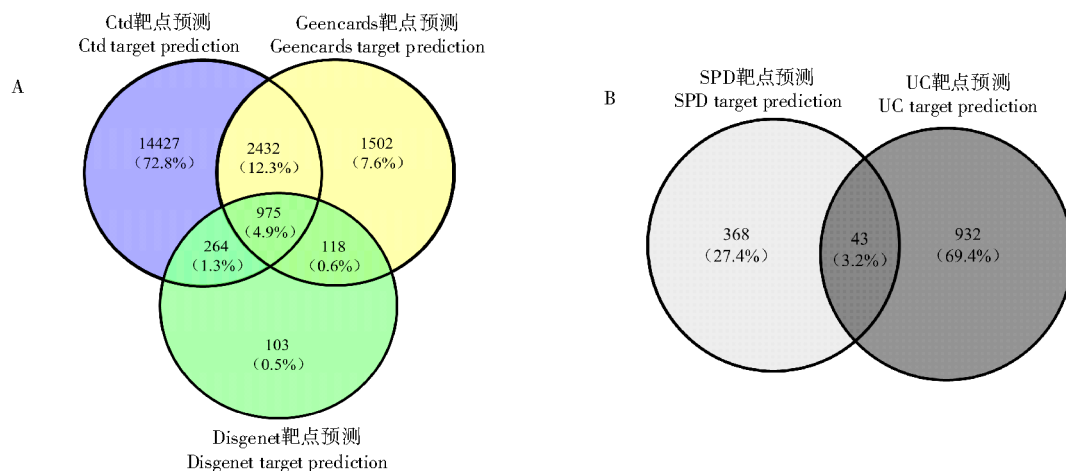


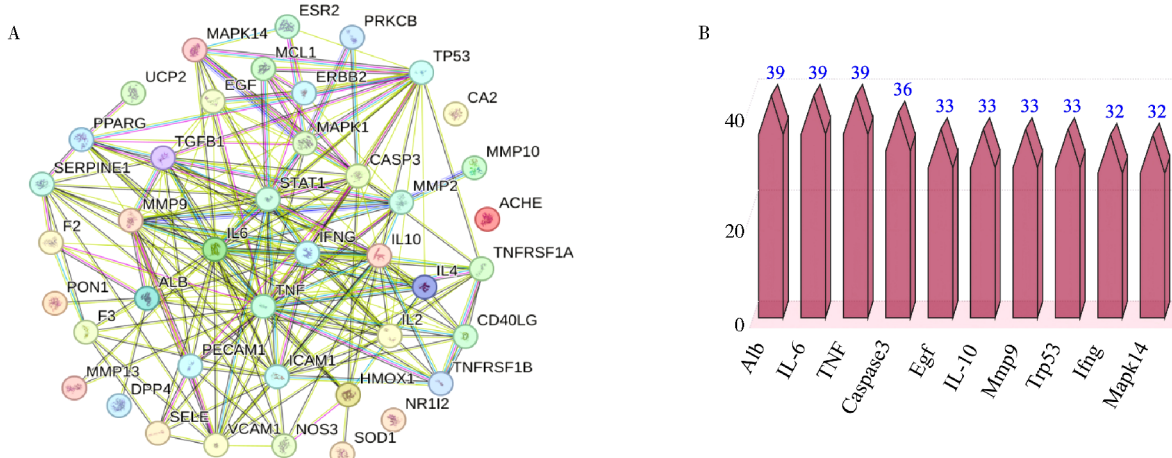
图1 不同数据库预测靶点的比较分析

Fig.1 Comparative analysis of predicted targets across different databases

2.2 交集靶点互作关系及核心靶点筛选

将交集靶点导入 STRING 进行蛋白质互作网络分析(图 2-A),将结果导出后,取互动频次最

高的前 10 个蛋白,筛选出 SPD 治疗 UC 的核心靶点为:Alb、IL-6、TNF、Caspase3、Egf、IL-10、Mmp9、Trp53、Ifng 和 MAPK14(图 2-B)。



A. 蛋白质互作网络分析(连接成分越多表明作用范围越广,成分间连线越多表明联系越紧密);B. 排名前 10 的靶点蛋白及其互动频次

A. Analysis of protein-protein interaction network(The more connecting components indicated a wider range of action, and the more connections between components indicated the closer the connection); B. The top 10 target proteins and their interaction frequencies

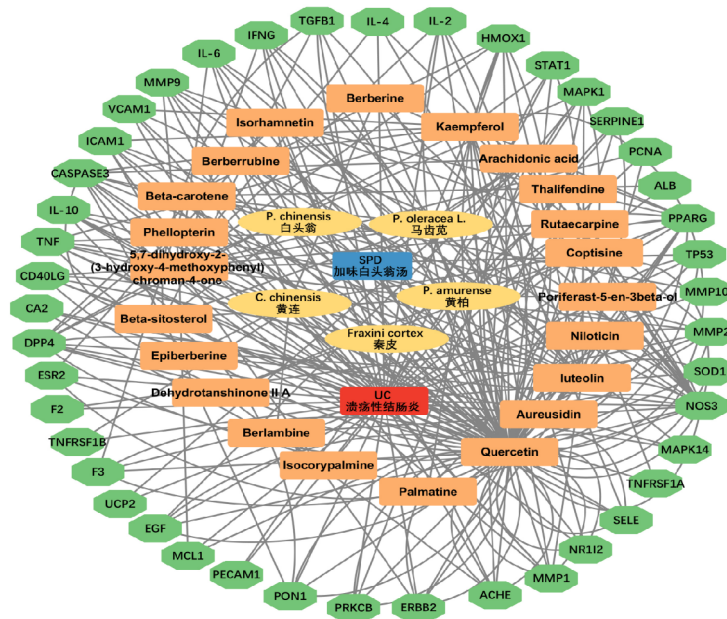
图 2 SPD 治疗 UC 的核心靶点

Fig.2 Core targets of SPD in the treatment of UC

2.3 SPD 与 UC 交集靶点互作关系

将药物与疾病的交集靶点和药物的活性成分导入 Cytoscape 软件,构建 SPD 与 UC 之间的成分—靶

点—通路网络(图 3)。其中,槲皮素(Quercetin)和木犀草素(Luteolin)具有最高的连接性,其度数值分别为 30 和 20,可能在治疗 UC 中发挥关键作用。



绿色 .SPD-UC 交集靶点;橙色 . 药物活性成分;蓝色 .SPD;红色 .UC;黄色 .SPD 组方

Green. SPD-UC intersection target; Orange. Active pharmaceutical ingredient; Blue. SPD; Red. UC; Yellow. SPD formula

图 3 中药—活性成分—潜在靶点网络

Fig.3 Traditional Chinese medicine-active ingredient-potential target network

2.4 GO和KEGG富集分析

为了进一步研究SPD抗UC作用的机制,使用DAVID网站进行GO功能和KEGG通路分析。选取 P 值最小的前10个GO条目从生物过程(Biological process, BP)、细胞成分(Cellular component, CC)和分子功能(Molecular function, MF)3个方面进行分析(图4)。在BP项目中,SPD的抗UC作用主要集中在基因表达正调控、对药物的反应、细

胞凋亡过程的正、负调控、细胞凋亡过程、DNA模板化、衰老、细胞增殖调控和蛋白质磷酸化的调控。MF项目主要包括蛋白结合、金属离子结合、酶结合、锌离子结合、细胞因子活性、大分子配合物结合、水解酶活性、蛋白质同源二聚体活性和蛋白酶的结合。CC项目主要包括细胞外、细胞质、细胞核、线粒体等,表明药物治疗的途径能在膜表面、胞质内、细胞核及线粒体等多个部位进行。

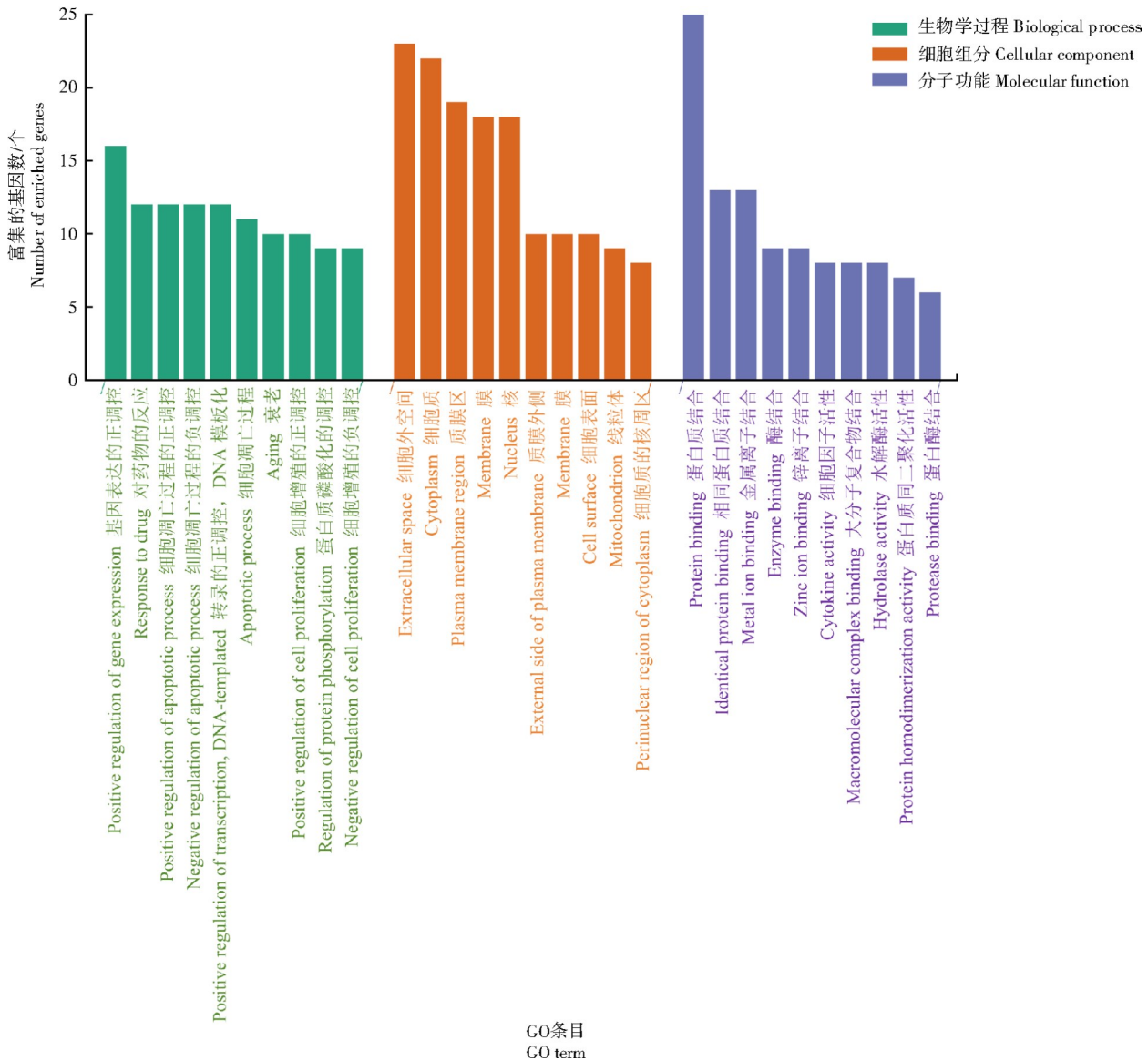
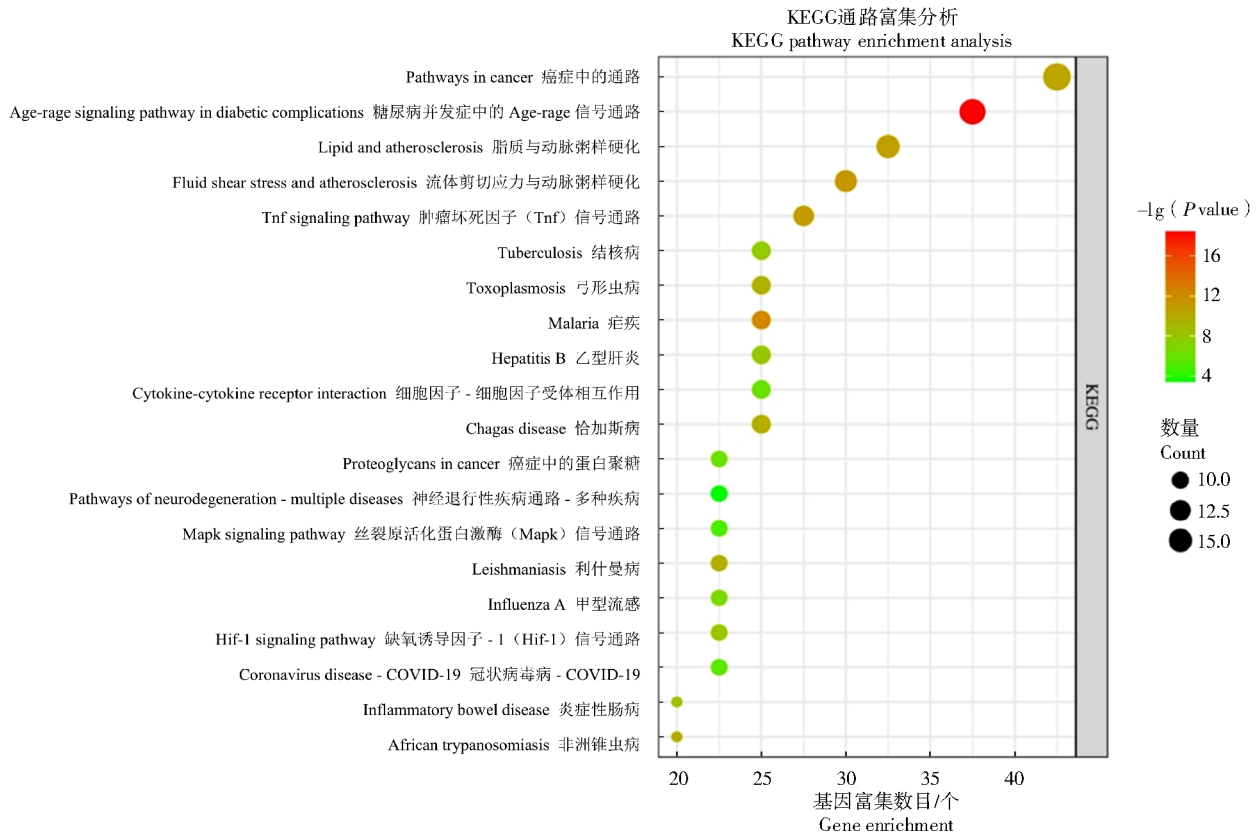


图4 GO富集分析

Fig.4 GO enrichment analysis

KEGG途径分析中选取前20个通路进行分析,结果发现(图5),与UC有关的通路主要包括癌症通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、脂质与动脉粥样硬化、疟疾、锥虫病、弓形虫

病、乙肝、结核病、炎性肠病、HIF-1信号通路、TNF信号通路、Mark信号通路等。其中,炎性相关通路TNF、Mark得到富集,表明其可能在SPD治疗UC中发挥重要作用。



节点大小表示汇聚到此路径的基因数目(节点越大,富集的基因数目越多);节点颜色表示P值大小(绿色到红色表示P值从大到小)
Node size. The number of genes that converged to this path(the larger the node was, the greater the number of genes was enriched);
Node color. P-value size(green to red meant p-value from large to small)

图5 KEGG富集分析

Fig.5 KEGG enrichment analysis

3 结论与讨论

溃疡性结肠炎是炎症性肠病的一种,目前尚无特效的治疗手段,只能通过缓解症状来改善生活质量。因此,探究能有效治疗UC的药物对于临床治疗来说是当务之急。网络药理学技术是基于疾病—药物—交集靶点—相关通路的方式进行研究,其可揭示药物在治疗疾病中涉及的可能靶点及靶点间的互作关系,从而为解决医学上复杂疾病和新药的探索提供理论支持^[23]。本研究利用网络药理学技术初步分析了加味白头翁汤治疗UC的潜在机制,揭示了SPD通过多靶点协同调控UC的优势。

SPD是一种重要复方,具有多靶点治疗的特点,而UC的发生也受多种因素的调节。本研究利用网络药理学药物和疾病靶点交互作用分析,预测出了10种SPD和UC交互作用的核心靶点Alb、IL-6、TNF、Caspase3、Egf、IL-10、Mmp9、Trp53、

Ifng和MAPK14。Alb是反映肠道吸收功能和营养状态的关键指标^[24]。古丽不斯旦·吾守尔等^[23]通过收集UC患者和健康体检者病例,发现UC患者因结肠黏膜损伤导致Alb合成减少,且并发营养不良,其水平与疾病活动度负相关。本研究发现,SPD对UC诱导的Alb水平变化具有调节作用,表明SPD可能有助于缓解UC患者全身营养失衡的状态,其机制可能与白头翁汤修复黏膜屏障^[25]和马齿苋调节肠道稳态^[26]有关。IL-6、TNF作为促炎因子网络的核心,在UC活动期显著升高^[27-28]。张锦鹏等^[29]也通过对代谢性、肿瘤等多种疾病的研究发现,IL-6、TNF可通过激活NF-κB等通路放大炎症反应。MAPK14在细胞信号传导中具有重要作用,其可参与炎症、衰老、分化、细胞凋亡、增殖等多种生物学过程^[30]。ZHENG等^[31]通过研究中医疗治UC的机制发现,治疗UC的经典方剂如清肝利肠汤和左金丸可以通过调节MAPK等信号通路缓解UC导致的结肠损伤。本研究发现,SPD可

调节 UC 引起的 MAPK14 表达的变化,其机制可能与槲皮素抑制 MAPK 通路活性相关^[32]。Ifng 是 Th1 型免疫应答的核心细胞因子,FOUAD 等^[33]通过乙酸诱导小鼠 UC 模型,发现维格列汀(Vilda)可以通过降低 Ifng 在 UC 中过度表达调节免疫失衡,缓解 UC 症状。本研究发现,SPD 可调节 UC 引起的 Ifng 表达变化,其机制可能与马齿苋中木犀草素调节 Th1/Th2 平衡的作用相关^[34]。IL-10 是一种抗炎因子,具有维持肠道免疫平衡的作用^[35],这种平衡是缓解 UC 肠道稳态紊乱的关键。袁力等^[36]研究发现,木犀草素可通过上调 IL-10 水平缓解葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导小鼠溃疡性结肠炎。本研究发现,SPD 可调节 UC 引起 IL-10 表达的变化,这种调节作用可能与 SPD 中活性成分木犀草素的免疫调节作用相关。Caspase3 是细胞凋亡的执行蛋白,王倩等^[37]研究发现,其过度激活会导致 UC 患者结肠黏膜上皮细胞异常死亡,导致肠黏膜修复障碍^[37];Egf 是上皮修复的关键因子,WANG 等^[38]研究发现,贻贝类黏附的热敏水凝胶可通过巨噬细胞极化增强 Egf 对 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的 UC 大鼠结肠黏膜屏障的非纤维化修复作用。Caspase3 和 Egf 的平衡调控是黏膜愈合的关键。本研究发现,SPD 对 Caspase3 和 Egf 有潜在的调节作用,且 GO 富集分析结果也显示,SPD 对细胞凋亡过程有潜在的调节作用,表明 SPD 可能通过调节 UC 诱发的黏膜“破坏>修复”的病理失衡状态,改善 UC 导致的结肠黏膜损伤。Mmp9 是一种基质金属蛋白酶,薛永举^[14]研究发现,Mmp9 过度激活时会通过降解结肠黏膜基质破坏 UC 患者的结肠黏膜屏障发挥作用。本研究发现,SPD 对 Mmp9 有潜在的调节作用。Trp53 是小鼠体内与人类 Tp53 基因相对应的同源基因,具有重要的肿瘤抑制功能。TANG 等^[39]通过基因工程小鼠构建人类结直肠癌(CRC)模型,比较了常见的人类癌,发现 Trp53 功能异常可能参与 UC 向结肠癌转变。本研究发现,SPD 对 Trp53 有潜在的调节作用。上述靶点共同构成 UC 病理链炎症发作—细胞异常死亡—肠道屏障受损的核心^[40]。本研究发现,SPD 对上述靶点具有调控作用,这既体现了 SPD 对 UC 发生关键环节的精准干预,又符合中药整体调节的特点。

本研究通过网络药理学发现,槲皮素和木犀草素是 SPD 的核心活性成分,与其他核心靶点交

互频次最高,这些活性成分是复方优势的物质基础。李钦等^[41]通过醋酸诱导大鼠 UC 模型发现,槲皮苷通过降低结肠黏膜 MDA 及 MPO 水平减轻 UC 损伤。李越^[42]通过 DSS 诱导的小鼠 UC 模型,发现木犀草素通过抑制 TNF- α 、IL-6 等促炎因子表达和上调 IL-10 表达,增强免疫保护作用,从而缓解 UC 损伤。槲皮素强大的抗氧化能力^[43]与木犀草素的免疫调节功能^[44]在 SPD 中通过协同作用于 TNF、MAPK 等靶点,形成抗氧化—抗炎的协同网络,弥补了单纯白头翁汤(侧重抗炎)或马齿苋(侧重免疫调节)的局限性。白头翁汤虽能调控 TNF 通路^[13],但对氧化应激的干预较弱;马齿苋虽含槲皮素等抗氧化成分^[17],却在抑制急性炎症放大方面作用有限^[19]。表明槲皮素和木犀草素可能是 SPD 对 UC 潜在治疗作用的核心成分。

为进一步分析 SPD 调控 UC 的潜在机制,本研究进行了 KEGG 富集分析,结果显示,SPD 可调控 UC 引起的 TNF- α 、MAPK 及 HIF-1 信号通路的变化。其中,TNF 通路是 UC 炎症放大的核心通路^[45],ZHANG 等^[46]通过葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠 UC 模型,发现白头翁橄榄烷型皂苷可以通过抑制 TNF- α 信号通路减少下游炎症因子释放,从而改善体内肠上皮细胞屏障和肠道菌群来缓解 UC 症状。WANG 等^[47]通过 DSS 诱导的小鼠 UC 模型,发现 Harvey 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物沉默(HRas 沉默)可以抑制 MAPK 通路活化,恢复 UC 中的 Treg/Th17 细胞平衡,减轻 UC 黏膜损伤。HIF-1 是低氧适应和病理反应中一个特异的中介因子。胡来明等^[48]通过测定 UC 患者和健康体检者结肠组织中 HIF-1 α 、iNOS 的表达及与疾病活动性的关系,发现 Hif-1 α 、iNOS 的表达与 UC 患者疾病活动度呈正相关。本研究发现,SPD 可调控 UC 引起的 TNF- α 、MAPK 及 HIF-1 信号通路的变化,表明 SPD 可通过调控炎症、免疫、氧化应激等多种生物过程调节 UC 症状。

本研究利用网络药理学技术系统解析了 SPD 治疗 UC 的多成分—多靶点—多通路潜在机制。SPD 可能主要是通过槲皮素、木犀草素,作用于 Alb、IL-6、TNF、Caspase3、Egf、IL-10、Mmp9、Trp53、Ifng 和 MAPK14 等关键靶点调控 TNF- α 、MAPK 及 HIF-1 等多个信号通路来对 UC 进行治疗。但网络药理学结果仅为预测,仍需进一步试验验证。

参考文献:

- [1] LI F, YANG Y P, GE J L, et al. Multi-omics revealed the mechanisms of *Codonopsis pilosula* aqueous extract in improving UC through blocking abnormal activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 319: 117220.
- [2] GE Y Y, LI Y, GONG J F, et al. Mesenteric organ lymphatics and inflammatory bowel disease[J]. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 2018, 218: 199-204.
- [3] HUANG F R, LAI J S, QIAN L X, et al. Differentiation of UCMSCs into insulin secreting islet-like clusters by trypsin through TGF-beta signaling pathway[J]. Differentiation, 2024, 135: 100744.
- [4] ZHANG Y, LI W W, WANG Y, et al. Investigation of the material basis and mechanism of Lizhong decoction in ameliorating ulcerative colitis based on spectrum-effect relationship and network pharmacology[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 323: 117666.
- [5] ZHANG C, JIANG M, LU A P. Considerations of traditional Chinese medicine as adjunct therapy in the management of ulcerative colitis[J]. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2013, 44(3): 274-283.
- [6] 周敬, 冯爽, 冯亚莉, 等. 槲皮素酯类衍生物研究进展[J]. 化学通报, 2023, 86(10): 1240-1249.
- ZHOU J, FENG S, FENG Y L, et al. Research progress in quercetin ester derivatives[J]. Chemistry, 2023, 86(10): 1240-1249.
- [7] 李云从, 刘星星. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(2): 267-271.
- LI Y C, LIU X X. Research progress on the mechanism of *Pulsatilla* decoction in the treatment of ulcerative colitis[J]. Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong, 2022, 51(2): 267-271.
- [8] LI Z X, SONG Y G, XU W Z, et al. *Pulsatilla chinensis* saponins improve SCFAs regulating GPR43-NLRP3 signaling pathway in the treatment of ulcerative colitis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 308: 116215.
- [9] 高彦明. 白头翁汤加减治疗湿热型溃疡性结肠炎临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(6): 902-903.
- GAO Y M. Clinical observation on modified Baitouweng decoction in the treatment of dampness-heat ulcerative colitis[J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2019, 34(6): 902-903.
- [10] 雷彪, 冯文哲, 石鹏, 等. 白头翁汤加减治疗轻中度溃疡性结肠炎急性发作临床观察[J]. 中国临床研究, 2020, 33(12): 1681-1683.
- LEI B, FENG W Z, SHI P, et al. Baitouweng decoction in the treatment of acute active stage of mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2020, 33(12): 1681-1683.
- [11] 陈艾丽, 普文静. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎大肠湿热型的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(12): 44-46.
- CHEN A L, PU W J. Clinical observation of *Pulsatilla* decoction in treating ulcerative colitis with damp-heat type of large intestine[J]. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2020, 41(12): 44-46.
- [12] 刘翠翠, 崔西, 柳芹芹, 等. 白头翁汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J]. 中医药导报, 2025, 31(5): 166-171.
- LIU C C, CUI X, LIU Q Q, et al. Research progress on the mechanism of Baitouweng Tang and its modified formulas in the treatment of ulcerative colitis[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2025, 31(5): 166-171.
- [13] HU K F, JIANG X J, ZHANG J P, et al. Effect of *Pulsatilla* decoction on vulvovaginal candidiasis in mice. Evidences for its mechanisms of action[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155515.
- [14] 薛永举. 溃疡性结肠炎中 MMP-2, -9 水平与肠黏膜通透性的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- XUE Y J. Study on MMP-2, -9 levels and intestinal mucosal permeability in ulcerative colitis[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2014.
- [15] LI K, XIA T S, JIANG Y P, et al. A review on ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and potential uses of *Portulaca oleracea* L.[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 319: 117211.
- [16] LI Y X, XIAO L G, YAN H, et al. Nutritional values, bioactive compounds and health benefits of purslane (*Portulaca oleracea* L.): a comprehensive review[J]. Food Science and Human Wellness, 2024, 13(5): 2480-2501.
- [17] NING K, SHI C, CHI Y Y, et al. *Portulaca oleracea* L. polysaccharide alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating intestinal homeostasis[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 256(Pt2): 128375.
- [18] ALFWUAIRES M A, ALGEFARE A I, AFKAR E, et al. Immunomodulatory assessment of *Portulaca oleracea* L. extract in a mouse model of colitis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 143: 112148.
- [19] LUN J C, LIU M J, ZHANG W B, et al. Influence of purslane extract on immuno-antioxidant status, intestinal barrier, and microbiota of chicks after experimental infection with *Escherichia coli* O78[J]. Poultry Science, 2025, 104(6): 105106.
- [20] CHEN D, YAO J N, LIU T, et al. Research and application of *Portulaca oleracea* in pharmaceutical area[J]. Chinese Herbal Medicines, 2019, 11(2): 150-159.
- [21] 林琦峰, 董若兰, 钟志艳, 等. 《伤寒论》方治疗缓解期溃疡性结肠炎的思路[J]. 中西医结合研究, 2022, 14(2): 122-124.
- LIN Q F, DONG R L, ZHONG Z Y, et al. Thinking of treatise on febrile diseases in treating ulcerative colitis in remission period[J]. Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2022, 14(2): 122-124.
- [22] LIU Y S, LI X, CHEN C, et al. Exploration of compatibility rules and discovery of active ingredients in TCM formulas by network pharmacology[J]. Chinese Herbal Medicines, 2024, 16(4): 572-588.
- [23] 古丽不斯坦·吾守尔, 商建, 李瑾. C 反应蛋白、白蛋白及其比值与溃疡性结肠炎疾病活动度的相关性分析[J]. 医学新知, 2021, 31(5): 336-341.
- GULBUSDAN W, SHANG J, LI J. Study on the correlation between C-reactive protein, albumin and C-reactive protein/albumin ratio with disease activity of ulcerative colitis[J]. New Medicine, 2021, 31(5): 336-341.
- [24] 黄雯瑾, 潘凌云, 高鑫芯, 等. 肠道菌群对知母皂苷 A-III 的代谢及其药效的影响[J]. 药学报, 2024, 59(8): 2372-2380.
- HUANG W J, PAN L Y, GAO X X, et al. Impacts of gut microbiota on metabolism and efficacy of timosaponin A-III [J].

- Acta Pharmaceutica Sinica, 2024, 59(8): 2372-2380.
- [25] NIU C, HU X L, YUAN Z W, et al. *Pulsatilla* decoction improves DSS-induced colitis *via* modulation of fecal-bacteria-related short-chain fatty acids and intestinal barrier integrity[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 300: 115741.
- [26] LI Z, CHU T J, SUN X, et al. Polyphenols-rich *Portulaca oleracea* L. (purslane) alleviates ulcerative colitis through restoring the intestinal barrier, gut microbiota and metabolites[J]. Food Chemistry, 2025, 468: 142391.
- [27] 王少鑫, 浦江, 刘超群, 等. 炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-4 在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(1): 104-106.
- WANG S X, PU J, LIU C Q, et al. Expression and clinical significance of cytokine TNF- α , IL-6 and IL-4 in ulcerative colitis[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2015, 24(1): 104-106.
- [28] CHAABAN L, KOBEISSI L, PAUL N, et al. Lower mortality risk with combination therapy with anti-tnf therapy and thiopurine compared to thiopurine alone in elderly patients with uc[J]. Gastroenterology, 2024, 166(3): S113-S114.
- [29] 张锦鹏, 王颖典, 任华建, 等. IL-6 在相关疾病中作用机制的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(2): 196-201.
- ZHANG J P, WANG H D, REN H J, et al. Research progress on the mechanism of IL-6 in related diseases[J]. Journal of Medical Research & Combat Trauma Care, 2023, 36(2): 196-201.
- [30] LIU F R, WANG J Q, SUN Z H, et al. Rehmannioside A alleviates renal inflammation and fibrosis in hypertensive nephropathy *via* AT1R/MAPK14/IL-17 signaling pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2025, 776: 152237.
- [31] ZHENG S H, XUE T Y, WANG B, et al. Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: the mechanisms of signaling pathway regulations[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2022, 50(7): 1781-1798.
- [32] ZU G X, SUN K Y, LI L, et al. Mechanism of quercetin therapeutic targets for Alzheimer disease and type 2 diabetes mellitus[J]. Scientific Reports, 2021, 11: 22959.
- [33] FOUAD M R, SALAMA R M, ZAKI H F, et al. Vildagliptin attenuates acetic acid-induced colitis in rats *via* targeting PI3K/Akt/NF κ B, Nrf2 and CREB signaling pathways and the expression of lncRNA IFNG-AS1 and miR-146a[J]. International Immunopharmacology, 2021, 92: 107354.
- [34] LAI M Y, SUN S X, ZUO T W, et al. Sanfeng Tongqiao Dripping Pills alleviate House Dust Mite-induced allergic rhinitis in mice by inhibiting Th2 differentiation and repairing the nasal epithelial barrier[J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155899.
- [35] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M L, GARCÍA-SÁNCHEZ V, VILLAR-PASTOR C M, et al. Role of serum cytokine profile in ulcerative colitis assessment[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2012, 18(10): 1864-1871.
- [36] 袁力, 纪建华, 李敏艳. 木犀草素调节 SIRT3/AMPK/mTOR 信号通路对溃疡性结肠炎小鼠 Th17/Treg 免疫平衡的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(7): 1144-1153.
- YUAN L, JI J H, LI M Y. Effect of luteolin on Th17/Treg immune balance in mice with ulcerative colitis by regulating SIRT3/AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Natural Product Research and Development, 2023, 35(7): 1144-1153.
- [37] 王倩, 吕永慧, 周丽梅, 等. Bcl-2 与 Caspase-3 在溃疡性结肠炎中的表达与意义[J]. 天津医药, 2013, 41(9): 849-851.
- WANG Q, LV Y H, ZHOU L M, et al. Expressions of bcl-2 and caspase-3 in ulcerative colitis[J]. Tianjin Medical Journal, 2013, 41(9): 849-851.
- [38] WANG L F, XU J W, XUE P P, et al. Thermo-sensitive hydrogel with mussel-inspired adhesion enhanced the non-fibrotic repair effect of EGF on colonic mucosa barrier of TNBS-induced ulcerative colitis rats through macrophage polarizing[J]. Chemical Engineering Journal, 2021, 416: 129221.
- [39] TANG J Y, FENG Y, KUICK R, et al. Trp53 null and R270H mutant alleles have comparable effects in regulating invasion, metastasis, and gene expression in mouse colon tumorigenesis[J]. Laboratory Investigation, 2019, 99(10): 1454-1469.
- [40] QIAN X X. Non-coding transcribed ultraconserved region uc.290 in colon mucosa promotes intestinal fibrosis in chronic active ulcerative colitis[J]. Digestive and Liver Disease, 2024, 56(10): 1698-1704.
- [41] 李钦, 郑晓亮, 陈爱君, 等. 槲皮苷防治溃疡性结肠炎的药效学研究[J]. 中国现代应用药理学, 2009, 26(3): 180-184.
- LI Q, ZHENG X L, CHEN A J, et al. Protective effect of quercitrin against ulcerative colitis in rat[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2009, 26(3): 180-184.
- [42] 李越. 木犀草素对葡聚硫酸钠诱导的小鼠实验性结肠炎的防治作用[D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- LI Y. Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[D]. Wuhan: Wuhan University, 2017.
- [43] XU D, HU M J, WANG Y Q, et al. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application[J]. Molecules, 2019, 24(6): 1123.
- [44] LI X, BAI Y, ZHOU J W, et al. Luteolin targets peroxiredoxin 2 to augment T-cell-mediated cytotoxicity and suppress lung adenocarcinoma progression[J]. European Journal of Pharmacology, 2025, 1004: 177984.
- [45] RABEEAH S, HALLAK Y O, ABU-RUMAILEH M, et al. Comparative efficacy of vedolizumab versus ustekinumab in uc patients after anti-tnf therapy failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2025, 168(3): S11-S12.
- [46] ZHANG Z G, XU W F, XU L X, et al. Discovery, preliminary structure-activity relationship, and evaluation of oleanane-type saponins from *Pulsatilla chinensis* for the treatment of ulcerative colitis[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2023, 66(5): 3635-3647.
- [47] WANG S W, SU W H, WU X H, et al. Restoring Treg/Th17 cell balance in ulcerative colitis through HRas silencing and MAPK pathway inhibition[J]. International Immunopharmacology, 2024, 130: 111608.
- [48] 胡来明, 许春梅. HIF-1 α 、iNOS 在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(6): 433-436.
- HU L M, XU C M. Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in ulcerative colitis (UC) [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008, 17(6): 433-436