

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 6 月 8 日 第 31 卷 第 11 期 (Volume 31 Number 11)



11 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

文献综述

- 431 新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望
田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李煜

基础研究

- 438 血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值
郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿
- 446 附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究
苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉

临床实践

- 456 术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能
吴伶俐, 汤莉
- 464 瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究
张兆辉, 庄轶超, 杨文宪
- 470 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响
胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌

消 息

- 455 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
463 《世界华人消化杂志》栏目设置
469 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

刘文天, 教授, 主任医师, 博士生导师, 天津医科大学总医院消化科, 中华医学会肠外肠内营养学会委员, 中华医学会消化疾病学分会第八届常务委员, 中国介入医师协会消化内镜分会委员, 中国消化医师协会天津市分会副会长, 中华医学会消化内镜学分会食管学组委员, 《中华消化杂志》编委, 《世界华人消化杂志》编委. 承担天津市市科委重点科研项目, 天津市卫计委重点科研项目, 获得天津市科技进步三等奖, 国家专利1项. 开展消化道早期肿瘤诊治及肿瘤表观遗传学方面的研究.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



REVIEW

- 431 Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy
Tian JG, Liu XP, Zhang BQ, Zhang JP, Sun GB, Li M

BASIC RESEARCH

- 438 Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia
Guo GH, Zhang JJ, Ye SY, Ying XQ
- 446 Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis
Su M, Qian C, Zhang Z, Jiang SY, Li J, Li YH, Zhou H

CLINICAL PRACTICE

- 456 Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF- α , and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors
Wu LL, Tang L
- 464 Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis
Zhang ZH, Zhuang YC, Yang WX
- 470 Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels
Hu SN, Zhu SY, Wei YB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 11 June 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究

苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉

苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉, 湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心 湖南省长沙市 410000

苏敏, 主管技师, 研究方向为消化疾病医学检验.

基金项目: 湖南省教育厅优秀青年项目, No. 20B435.

作者贡献分布: 苏敏负责此次研究设计及文章撰写; 钱纯、张贞、姜思宇、李菁负责研究具体操作; 李云豪负责文章制图与排版; 周辉负责研究质控及统筹.

通讯作者: 周辉, 主管技师, 410000, 湖南省长沙市雨花区韶山中路95号, 湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心. zyfyjianyan@163.com

收稿日期: 2023-04-18

修回日期: 2023-05-04

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-06-08

Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis

Min Su, Chun Qian, Zhen Zhang, Si-Yu Jiang, Jing Li, Yun-Hao Li, Hui Zhou

Min Su, Chun Qian, Zhen Zhang, Si-Yu Jiang, Jing Li, Yun-Hao Li, Hui Zhou, Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: Excellent Youth Project of Department of Education of Hunan Province, No. 20B435.

Corresponding author: Hui Zhou, Chief Technician, Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, No. 95 Shaoshan Middle Road, Yuhua District, Changsha 410000, Hunan Province, China. zyfyjianyan@163.com

Received: 2023-04-18

Revised: 2023-05-04

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-06-08

Abstract

BACKGROUND

Conventional tuberculosis chemotherapy regimens used in clinical practice have significant side effects when treating intestinal tuberculosis (ITB). Fuzi Lizhong pills are a traditional Chinese medicine commonly used to treat ITB. Studying its exact mechanism of action can help further the research on the treatment of ITB.

AIM

To study the mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of ITB based on network pharmacology.

METHODS

The active components of five main medicinal materials of Fuzi Lizhong pills were screened from the TCMSP database, and the effective component-related targets were collected from the TCMSP and Drugbank databases. The targets related to ITB were collected from the Genecards database. Through the Venny2.1.0 online website, the overlapping targets of drug active components and disease targets were selected as potential therapeutic targets for the treatment of ITB. Cytoscape3.9.1 software was used to construct a network of "drug-active ingredients-targets-disease". The protein-protein interaction (PPI) network of drug potential therapeutic targets was constructed in the online database String. Then, the topology and visualization were analyzed with Cytoscape3.9.1 software, and the core targets were further selected. The potential therapeutic targets were analyzed by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and Gene Ontology (GO) enrichment analyses using the "clusterProfiler" package in R 4.1.2.

RESULTS

A total of 108 active drug components of Fuzi Lizhong pills, 254 drug action targets, and 2579 disease targets were screened from the public database. A total of 134

potential therapeutic targets and 10 core targets (AKT1, IL-6, TP53, VEGFA, IL1B, JUN, CASP3, PTGS2, PPARG, and MAPK3) were selected. GO and KEGG enrichment analyses suggested that the biological mechanism of Fuzi Lizhong pills for the treatment of ITB may be related to cellular oxidative stress, immune regulation involving cytokines, and functional pathways including the IL-17 signal pathway, oxidative stress pathway, and so on.

CONCLUSION

The mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of ITB is related to oxidative stress and immune regulation of cytokines.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal tuberculosis; Fuzi Lizhong pills; Network pharmacology; Cytokines

Citation: Su M, Qian C, Zhang Z, Jiang SY, Li J, Li YH, Zhou H. Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 446-455
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/446.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.446>

摘要

背景

临床上常规结核化疗方案治疗肠结核副作用较大。附子理中丸是一种传统的治疗肠结核的中药。研究其具体的生物学作用机制有助于肠结核的治疗的进一步研究。

目的

基于网络药理学研究附子理中丸治疗肠结核的作用机制。

方法

在TCMSP数据库中分别筛选附子理中丸5种主要药材的有效活性成分,并从TCMSP及Drugbank数据库中收集有效成分的作用靶点;在Genecards数据库收集肠结核相关的疾病靶点;通过Venny 2.1.0在线网站取药物活性成分作用靶点与疾病靶点的重叠靶点作为药物治疗肠结核的潜在治疗靶点;使用Cytoscape 3.9.1软件构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络;在String在线数据库中构建药物潜在治疗靶点的蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络,并通过Cytoscape 3.9.1软件进行拓扑学及可视化分析,进一步选取核心作用靶点;使用R4.1.2软件中的“clusterProfiler”程序包对潜在药物作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析。

结果

从公共数据库中一共收集了附子理中丸活性药物成分共108种,药物作用靶点254个,疾病靶点2579个;筛选出的药物潜在治疗靶点一共134个,核心靶点10个(AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3);GO和KEGG富集分析提示附子理中丸治疗肠结核的生物学机制可能与细胞氧化应激、细胞因子参与的免疫调节相关,可能参与的功能通路包括白介素17信号通路、氧化应激通路等。

结论

附子理中丸治疗肠结核的作用机制与氧化应激、细胞因子参与的炎症或免疫调节相关,为日后的临床或基础研究提供了研究方向。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠结核; 附子理中丸; 网络药理学; 细胞因子

核心提要: 本研究基于网络药理学分析,构建了附子理中丸与肠结核蛋白互作网络,并筛选出附子理中丸作用于肠结核的10个核心靶点,通过京都基因和基因组百科全书富集分析和基因本体论分析发现了治疗作用机制与氧化应激、细胞因子参与的炎症或免疫调节相关。

文献来源: 苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉. 附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(11): 446-455

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/446.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.446>

0 引言

肠结核是由结核分枝杆菌引起的一类常见肺外结核病。结核病是全球第三大致死性疾病,尤其好发于发展中国家^[1]。在全球范围内,肺外结核病占总结核病的20%,而肠结核占有所有肺外结核的10%^[2]。肠结核的临床表现主要是腹痛腹泻、腹部包块等,且治疗预后较差,常常引发肠狭窄、梗阻、穿孔出血等危及生命的并发症^[2,3]。类似传统的抗肺结核化疗方案虽能缓解症状,但具体的治疗方案及疗程国际上仍无明确标准^[4,5]。而且长时间的使用抗结核化疗药物可引发不同程度的药物不良反应^[6]。随着祖国医学的日益发展,越来越多的中医疗法或中药方剂在治疗肠结核上展现出了较好的疗效,长时间使用也不会出现严重的药物不良反应^[7,8]。

附子理中丸是中医上常用于肠结核治疗的一种药物。据《本草纲目》记载,附子理中丸可以治疗“痈疮肿毒、腹中积滞、结核气痛、风寒痹痛”等症。东汉

张仲景所著《金匱要略》中提及附子理中丸可用于治疗“痰迷、寒结、满闷、疝瘕、腹中有热气、气滞疼痛”。一项现代临床研究表明^[9], 附子理中丸联合抗结核药物治疗肠结核的疗效显著优于单纯应用抗结核药物。但因为中药成分繁多, 具体的药物作用机制极其复杂, 目前尚无明确的研究能够解释附子理中丸治疗肠结核的作用机制。为此, 本研究将基于网络药理学初步探索附子理中丸在肠结核治疗上的生物学作用机制, 为未来的临床或基础研究奠定理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 公共数据集: 附子理中丸相关药物活性成分及作用靶蛋白下载自中药系统药理学数据库(TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>), 肠结核的相关疾病靶点下载自Genecards数据库(<https://www.genecards.org/>)。

1.1.2 分析软件: 本研究所使用的数据分析均由基于R Studio平台的R4.1.2软件完成。

1.2 方法

1.2.1 药物活性成分及靶点筛选: 应用TCMSP数据库分别检索附子理中丸中附子、干姜、党参、白术、甘草的有效成分。口服生物利用度(oral bioavailability, OB)是指药物被人体循环吸收的速度和程度。类药物(drug-like, DL)性质反映了具有特定官能团或包含相同或相似物理特征的药物的性质。以口服OB $\geq 30\%$ 、类药性DL ≥ 0.18 为条件筛选5中配方的药物活性成分。然后获取TCMSP及Drugbank数据库(<https://go.drugbank.com/>)中药物成分的作用靶蛋白质, 并去除没有作用靶蛋白质的活性成分。然后利用UniProt数据库(<http://www.uniprot.org/uploadlists/>), 将物种限定为“Homo sapiens”后把获取的靶蛋白质转换为统一的基因名称。

1.2.2 肠结核靶点筛选: Genecards数据库是一个提供基因组、蛋白质组、转录、遗传和功能方面的所有已知人类基因的平台。在Genecards数据库中以关键词“intestinal tuberculosis”进行搜索, 收集肠结核相关的疾病靶点。

1.2.3 “成分-靶点-疾病”网络的构建: 将Genecards数据库中检索到的肠结核靶点与附子理中丸的活性成分作用靶点通过Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)取交集, 得到重叠的基因靶点, 视为药物潜在作用于肠结核的靶点。最后, 在Cytoscape 3.9.1中构建“药物-活性成分-重叠靶点-疾病”网络图。

1.2.4 蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络

的构建: 为了确定附子理中丸的潜在作用于肠结核的靶点以及它们之间的相互作用, 将选择的靶点导入到STRING网络平台(<https://cn.string-db.org/>)中, 构建蛋白质-PPI网络。蛋白质类型设置为“Homo sapiens”, 置信度设置为中等(0.400)。利用CytoNCA插件进行网络拓扑学分析, 并根据连接度(degree)大小对潜在作用靶点排序, 筛选出degree值前10的靶点作为附子理中丸治疗于肠结核的核心靶点, 并构建核心靶点关系图。

1.2.5 生物学功能富集分析: 为了进一步探索筛选出来的药物潜在作用靶点的相关生物学功能及功能通路, 使用R4.1.2软件中的“clusterProfiler”程序包对潜在作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析, 其中GO分析包括生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)分析。以 $P < 0.05$ 为标准, 由小到大排序选择 P 值前30的KEGG功能通路和GO分析中前10的MF、CC、BP过程, 然后使用“ggplot2”程序包进行可视化分析。

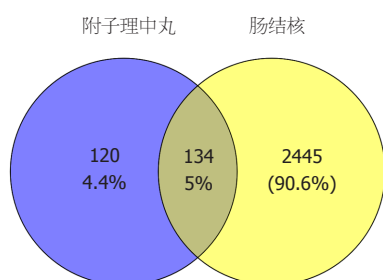
统计学处理 采用R4.1.2软件进行数据统计分析, 采用单因素方差分析组间差异, 组间两两比较用最小显著性差异法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 附子理中丸药物活性成分及靶点的获取 在TCMSP数据库中经OB及DL值筛选并去除没有对应靶点的活性成分, 最终共纳入108种药物活性成分, 包括附子5种, 党参14种, 白术3种, 干姜4种, 甘草85种。值得注意的是, 谷甾醇(sitosterol)同时存在于附子、干姜和甘草中, 7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-Methoxy-2-methyl isoflavone)在党参和甘草中也均存在。最后从TCMSP及Drugbank数据库中获取上述活性成分的相关靶蛋白质, 经UniProt数据库转换为基因名, 最终获得附子理中丸的药物作用靶点一共254个。

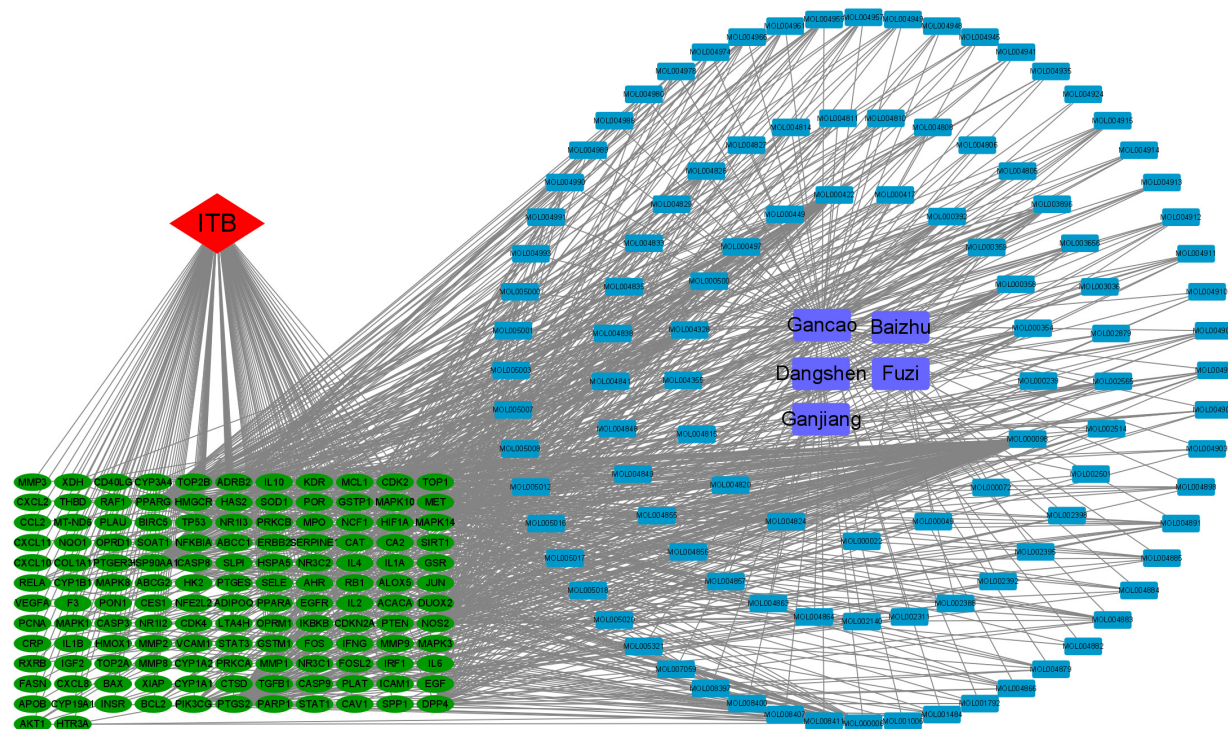
2.2 肠结核相关靶点的获取 从Genecards数据库中以“intestinal tuberculosis”为关键词直接获取肠结核相关疾病靶基因一共2579个。然后利用Venny 2.1.0在线网站取附子理中丸的药物作用靶点与肠结核疾病靶点的重叠部分基因, 如图1所示。最终获得134个重叠基因, 并被视作附子理中丸治疗肠结核的潜在作用靶点。

2.3 “药物-活性成分-靶点-疾病”网络的构建 为了探索附子理中丸的活性成分、肠结核与潜在作用靶点的作用关系, 通过Cytoscape软件进行了“药物-活性成分-靶点-疾病”网络的可视化分析。如图2所示。通过Network



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 附子理中丸活性成分与肠结核相关靶点的韦恩图。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 “药物-活性成分-靶点-疾病” 交互网络图。

Analyser计算, 一共有248个节点, 1041条边, 节点平均连接性为8.218, 网络密度为0.017, 说明了附子理中丸各成分对肠结核治疗是一个复杂的联合作用机制。

2.4 PPI网络及核心靶点网络的构建 附子理中丸潜在作用于肠结核的134个靶点构成的PPI网络如图3所示, 去除一个与其他的靶点均为构成联系的基因(MT-ND6), 一共有133个节点, 5334条边。Network Analyser计算得出节点平均连接性、聚类系数和平均节点degree值分别为40.105、0.666、39.8。degree值反映了每个节点在网络中与其他节点的关联程度, 一定程度上代表了节点在整个网络的重要性。图3中, 颜色越红, 大小越大的节点代表节点的degree值越大, 其中degree ≥ 100 的节点有49个。图4A展示了degree值前30的靶点。最后选取degree值前10的靶点作为附子理中丸作用于肠结核的核心靶点, 包括

AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3。图4B展示了10个核心靶点的蛋白质互作关系。

2.5 GO和KEGG富集分析 GO和KEGG富集分析用于探索附子理中丸对肠结核的潜在生物学作用机制。以 $P < 0.05$ 为标准筛选出了GO及KEGG分析细胞成分或生物学过程的结果, 并以P值由低到高进行排序。图5分别展示了GO分析中P值前10的BP、CC、MF结果。可以发现生物过程主要包括细胞氧化应激、活性氧调节与异物刺激反应等, 细胞成分主要包括膜筏、膜微域、转录调节复合体等, 分子功能主要包括细胞因子活性、结合细胞因子、结合转录因子等。如图6所示, KEGG富集结果提示了附子理中丸可能作用于肠结核的具体生物学通路。P值前30的KEGG富集分析条目主要涵盖了白细

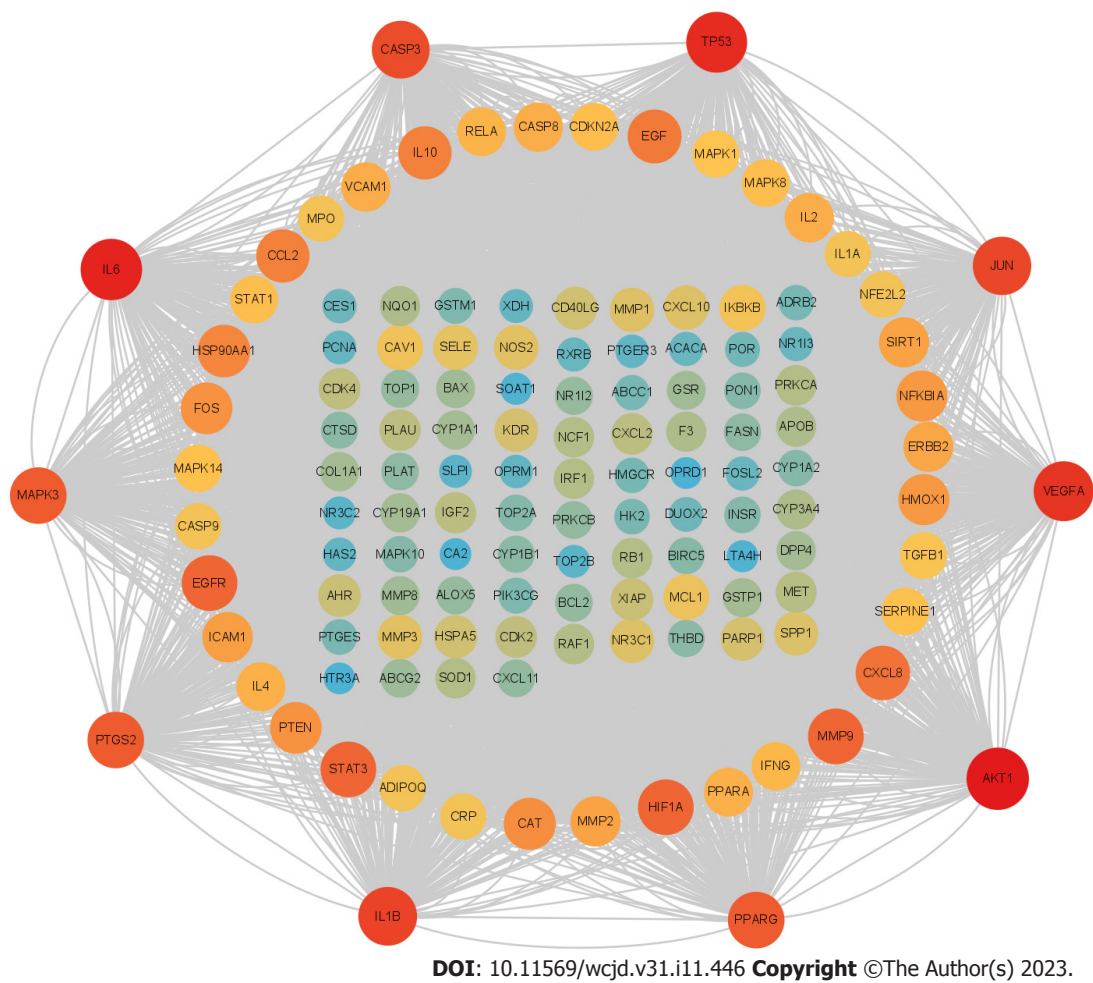


图 3 附子理中丸-肠结核-潜在作用靶点(交集基因)蛋白互作网络.

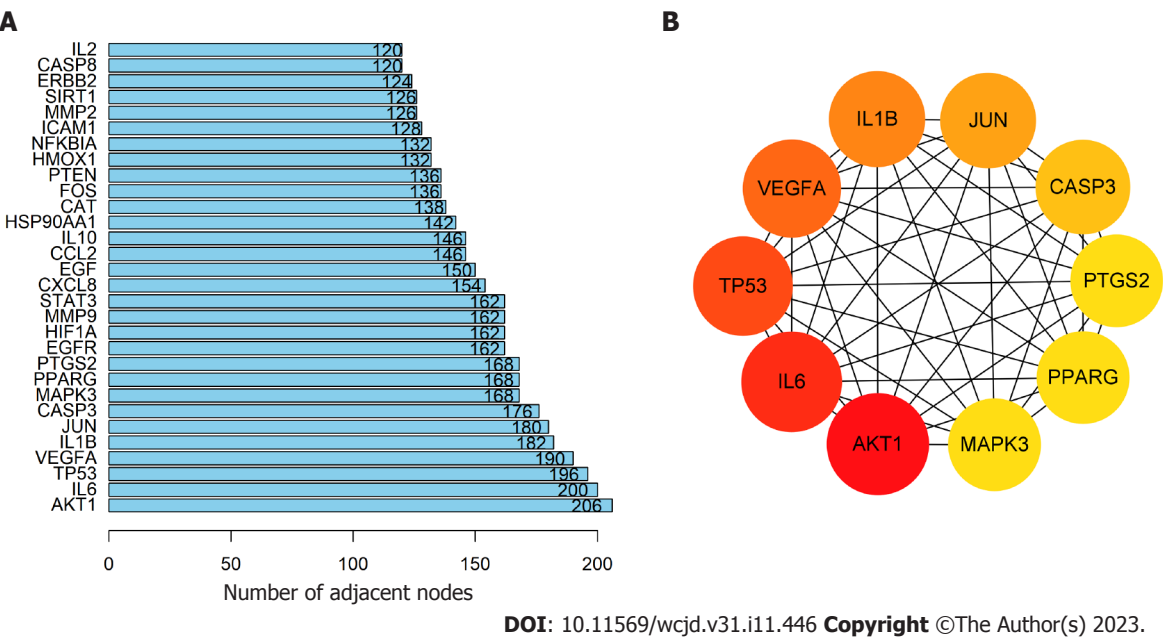
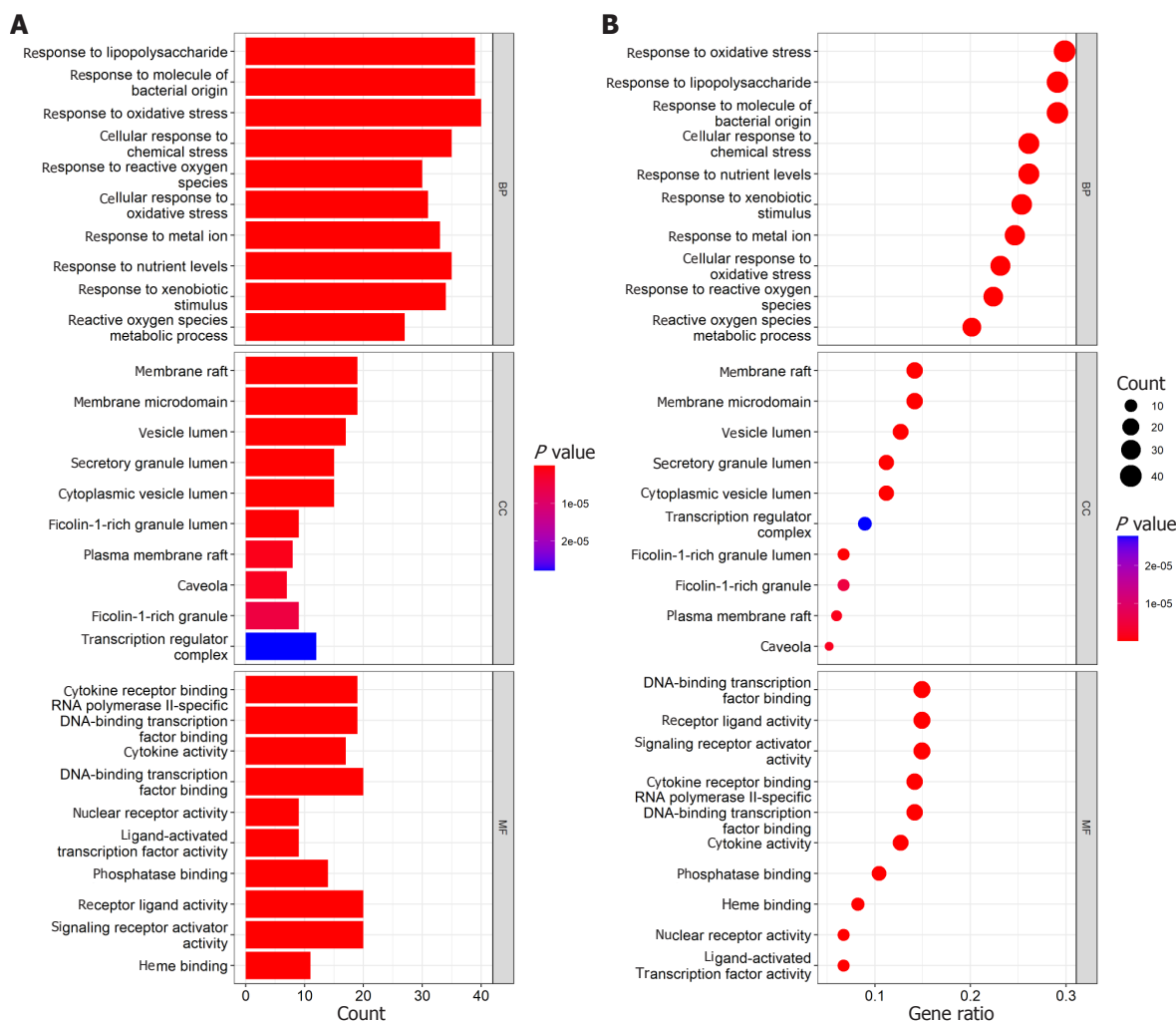


图 4 附子理中丸-肠结核-潜在作用靶点degree值分析. A: Degree值前30的潜在作用靶点; B 核心靶点(degree值前10)的蛋白互作网络图.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 GO功能分析. A: 直方图; B: 气泡图. BP: 生物过程; CC: 细胞成分; MF: 分子功能; GO: 基因本体论.

胞介素(interleukin, IL)-17信号通路、氧化应激、TNF信号通路等. 同时, 如图7所示, 通过R 4.1.2软件可视化进一步分析了IL-17信号通路的靶点调节关系, 可以发现IL-17参与了多条CD4+T细胞的细胞因子相关的免疫调节.

3 讨论

中药成分繁多, 药物作用机制复杂, 为了更好提高中药的疾病疗效, 药物的生物学作用机制研究极其重要. 本研究基于网络药理学探索了附子理中丸治疗肠结核的作用机制和生物学过程. 筛选了来源于开放数据库中的药物作用于肠结核的潜在作用靶点. 通过构建PPI网络及拓扑学分析, 明确了10种附子理中丸治疗肠结核的核心靶点, 并分析了靶点间的作用关系. 最后通过GO及KEGG富集分析发现了附子理中丸可能治疗肠结核的多个生物学过程和功能通路, 证明了附子理中丸治疗肠结核是有明确的生物学调控机制.

254个药物作用靶点和2579个疾病相关靶基因筛选的134个重叠基因是附子理中丸治疗肠结核的潜在作用靶点. 最终根据PPI分析的degree值前10的潜在作用靶点, 可被认为是附子理中丸作用于肠结核的核心靶点, 包括AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3. 了解其参与的生物学过程对于肠结核治疗作用机制具有重要意义. 作为degree值最高的靶点基因AKT1, 既往研究表明结核分枝杆菌的Rv1987蛋白可通过激活PI3K/AKT1/mTOR信号通路诱导巨噬细胞M2极化从而降低巨噬细胞的杀菌能力^[10]. IL-6、IL1B参与了结核病的机体自身免疫调节^[11-13]. 同时有研究表明IL-6、JUN和TP53与转录因子一起可以调节免疫反应, 其功能主要包括细胞外区域活化和感染过程中的蛋白质结合^[14]. VEGFA被证明与肺外结核细菌传播密切相关. CASP3与细胞凋亡密切相关, 有报道也指出在结核患者血清中CASP3高表达以及参与组织炎症反应的调节^[15,16]. PTGS2又名环氧合酶2, 目前也

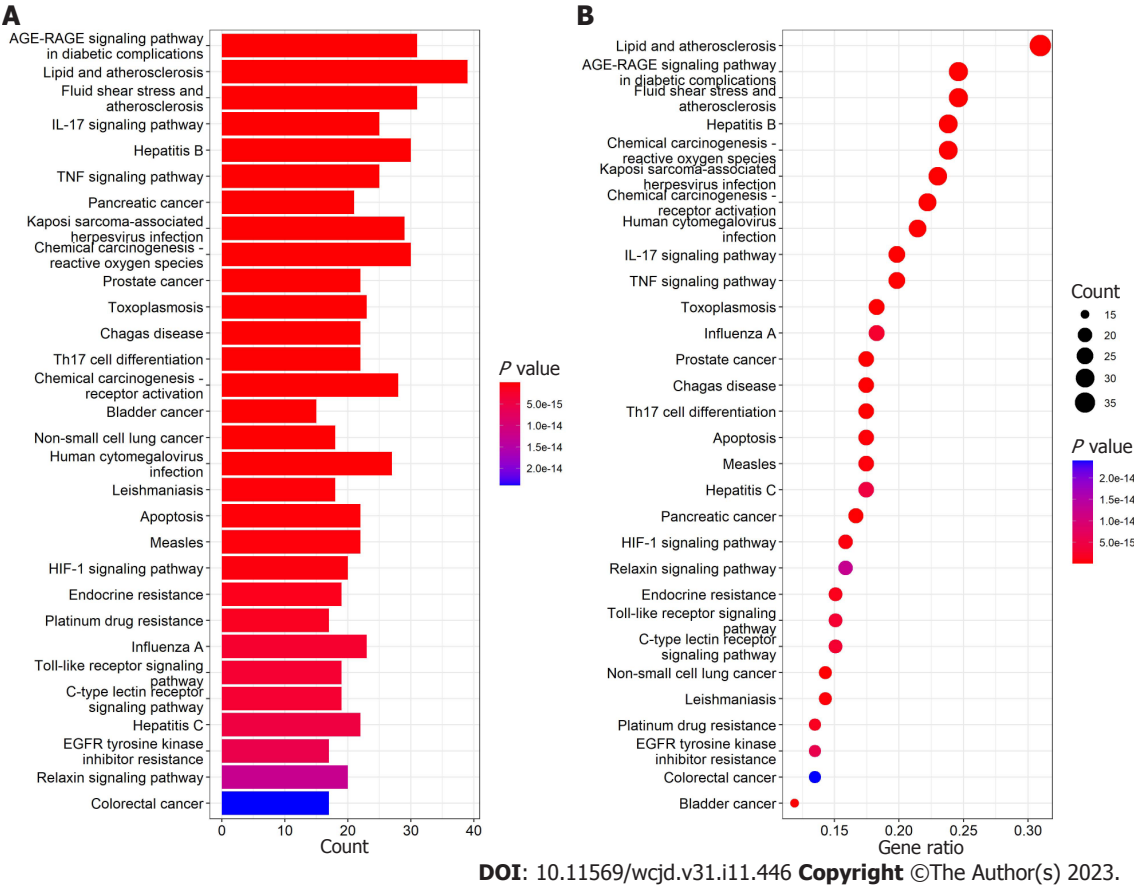


图 6 KEGG富集分析. A: 直方图; B: 气泡图. KEGG: 京都基因和基因组百科全书.

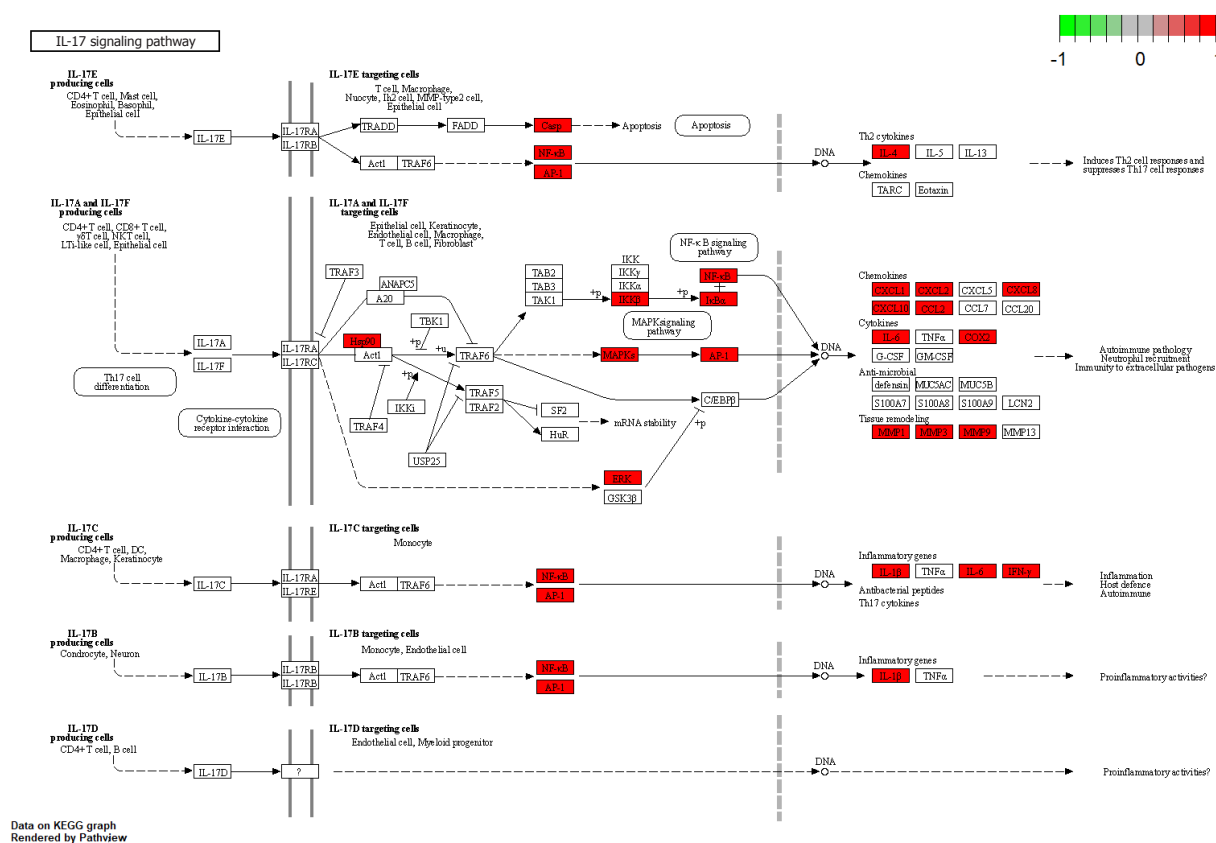
有不少研究报道了辅助环氧合酶2抑制剂治疗结核病效果良好^[17,18], 其中雷公藤甲素被证明能够促进细胞因子IL-6的表达, 但降低了结核感染的巨噬细胞中PTGS2的表达^[19]. 传统的抗结核药物利福平能够减少mRNA和蛋白质水平上对PPARG的诱导^[20]. 同时, 既往的报道亦有指出在由于MAPK1/3信号通路的缺陷, IL17A无法增强自噬从而加重结核感染炎症反应^[21]. 上述结论均说明了从附子理中丸潜在作用靶点筛选出的核心靶点均在肠结核的炎症或免疫调节上有着重要作用, 可以成为未来精准基因治疗的重要研究目标.

在GO和KEGG富集分析探索附子理中丸可能参与肠结核功能调节的通路研究中, 最终发现多个与肠结核治疗相关的生物过程. 其中多条GO分析条目均指出药物参与的生物过程可能与细胞氧化及活性氧相关, 分子功能与细胞因子的免疫调控作用密切相关. 既往的研究也指出活性氧在调控结核病发病机制中起着重要作用. 巨噬细胞激活可产生活性氧直接杀死驻留的细菌^[22]. 也有研究证明了氧化应激参与结核炎症反应调控的作用^[23,24]. KEGG富集分析指出了多条生物学通路, 其中也包括了细胞氧化应激通路, 证实了附子理中丸通过氧化应激通路调节结核炎症反应从而治疗肠

结核的作用. 另外, 也有大量的靶点富集于IL-17信号通路, 以前的研究也证明了IL-17可以增强细胞自噬来控制结核杆菌的炎症反应^[21]. 另外也有相关研究证明了IL-17相关通路与肠粘膜的免疫机制相关^[24]. 在KEGG可视化IL-17相关通路图中也发现了IL-17可以介导CD4+T细胞参与多条信号通路, 联合IL-6、PTGS2等核心靶点发挥免疫调节作用. 所以上述结果均说明了附子理中丸治疗肠结核的作用机制与氧化应激、细胞因子参与的免疫调节相关.

4 结论

综上所述, 本研究基于网络药理学研究了以附子、党参、白术、干姜、甘草为主要成分的附子理中丸治疗肠结核的生物学调控机制. 筛选出了药物潜在治疗作用的靶点, 并通过PPI分析选出了10个核心作用靶点. 既往的研究证明核心靶点均在肠结核的炎症或免疫调节上有着重要作用, 最后通过功能富集分析证明了附子理中丸通过细胞氧化及细胞因子介导的免疫调节发挥了治疗肠结核的作用, 并发现了IL-17信号通路在治疗上的重要价值. 因此本研究证明了附子理中丸在治疗肠结核中具有明确的炎症或免疫功能调控作用, 为日后的进一步



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i11.446 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 7 IL-17信号通路图. 红色的基因是本研究涉及到的靶点. IL-17: 白细胞介素17.

临床或基础研究奠定了理论基础。

文章亮点

实验背景

肠结核是一种常见肺外结核病。临床上肠结核的治疗效果不佳,长期使用抗结核化疗药物可引发药物不良反应。随着中医治疗的发展,越来越多的中药方剂在治疗肠结核上展现出了较好的疗效。附子理中丸是一种经典的中药方剂,了解其治疗肠结核的作用机制有利于中医治疗肠结核的发展。

实验动机

探索附子理中丸治疗肠结核的作用机制, 利于临床应用.

实验目标

利用网络药理学研究附子理中丸治疗肠结核的作用机制

实验方法

使用TCMSP及Drugbank数据库获取附子理中丸中有

效成分和作用靶蛋白质。利用Genecards数据库收集肠结核相关的疾病靶点。对肠结核靶点与附子理中丸的活性成分作用靶点取交集,得到重叠的基因靶点,视为药物潜在作用于肠结核的靶点。将筛选出的靶点导入STRING网络平台中,构建蛋白质-蛋白质互作网络,并进行网络拓扑学分析。筛选出的连接度(degree)值前10的靶点可被视作附子理中丸治疗于肠结核的核心靶点。对潜在作用靶点进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析和基因本体论(Gene Ontology, GO)分析探索附子理中丸治疗肠结核的潜在生物学机制。

实验结果

本研究共获取了108种药物活性成分, 254个药物作用靶点和2579个疾病相关靶基因。最终筛选出的附子理中丸在肠结核治疗中的10个核心作用靶点, 包括AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、PPARG、MAPK3。GO分析和KEGG富集分析展示的生物学过程主要包括细胞氧化应激、活性氧调节与异物刺激反应等免疫调节过程, 参与的生物学通路有白细胞介素(interleukin, IL)-17信号通路、氧化应激、TNF信号

通路等。所有的结果均证明附子理中丸治疗肠结核的作用机制均与炎症或免疫调节有关。

实验结论

通过网络药理学综合分析, 发现了附子理中丸在肠结核治疗中发挥作用的10个关键基因, 并在后续分析中发现了附子理中丸通过细胞氧化及细胞因子介导的免疫调节发挥了治疗肠结核的作用, 其中IL-17信号通路、氧化应激通路在未来的研究中值得进一步探索。

展望前景

本研究基于网络药理学分析了附子理中丸治疗肠结核的作用机制, 筛选了药物核心治疗靶点, 提供了附子理中丸治疗肠结核的生物学证据。为未来进一步的细胞学或者动物模型验证药物生物学功能奠定了基础。

5 参考文献

- Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Ravigliione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 3-16 [PMID: 23460002 DOI: 10.1055/s-0032-1333467]
- Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ, Rahadiani N, Renestein E, Suwanti SWT, Anggraini YW. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 89 [PMID: 35227196 DOI: 10.1186/s12876-022-02171-7]
- Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181-2186 [PMID: 12907818 DOI: 10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD]
- Choi EH, Coyle WJ. Gastrointestinal Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2016; 4 [PMID: 28084201 DOI: 10.1128/microbiolspec]
- Gupta A, Pratap Mouli V, Mohta S, Kante B, Kalaivani M, Madhu D, Sahu P, Kumar S, Sharma R, Sahni P, Das P, Gupta SD, Makharia G, Kedia S, Ahuja V. Antitubercular Therapy Given to Differentiate Crohn's Disease From Intestinal Tuberculosis Predisposes to Stricture Formation. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 1611-1618 [PMID: 32369567 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa091]
- 张晨晨, 余美玲, 谭卫国, 巫株华, 魏文静. 常规抗结核化疗对肠道菌群的影响. *实用医学杂志* 2022; 38: 678-684 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.06.006]
- 范伟芳, 尹良胜. 美沙拉嗪联合参苓白术散治疗肠结核的疗效探讨. *中国现代医生* 2019; 57: 26-28+33 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2019.03.008]
- 高敏. 健脾活血中药联合抗结核化疗方案治疗肠结核疗效及对T淋巴细胞亚群、肠黏膜屏障功能的影响. *现代中西医结合杂志* 2018; 27: 308-311 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.03.024]
- 吕瑞萍. 中西医结合治疗肠结核临床疗效观察. *中国社区医师(医学专业)* 2013; 15: 241 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2013.06.219]
- Sha S, Shi Y, Tang Y, Jia L, Han X, Liu Y, Li X, Ma Y. Mycobacterium tuberculosis Rv1987 protein induces M2 polarization of macrophages through activating the PI3K/Akt1/mTOR signaling pathway. *Immunol Cell Biol* 2021; 99: 570-585 [PMID: 33469941 DOI: 10.1111/imcb.12436]
- Pugazhendhi S, Jayakanthan K, Pulimood AB, Ramakrishna BS. Cytokine gene expression in intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 662-668 [PMID: 23575333 DOI: 10.5588/ijtld.12.0600]
- Goovaerts O, Jennes W, Massinga-Loembé M, Ceulemans

- A, Worodria W, Mayanja-Kizza H, Colebunders R, Kestens L; TB-IRIS Study Group. LPS-binding protein and IL-6 mark paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients. *PLoS One* 2013; 8: e81856 [PMID: 24312369 DOI: 10.1371/journal.pone.0081856]
- Huang QP, Liao N, Zhao H, Chen ML, Xie ZF. Lack of Association Between the IL1B (-511 and +3954), IL1RN VNTR Polymorphisms and Tuberculosis Risk: A Meta-analysis. *Lung* 2015; 193: 985-992 [PMID: 26330006 DOI: 10.1007/s00408-015-9796-5]
- Yuan G, Bai Y, Zhang Y, Xu G. Data Mining Mycobacterium tuberculosis Pathogenic Gene Transcription Factors and Their Regulatory Network Nodes. *Int J Genomics* 2018; 2018: 3079730 [PMID: 29725597 DOI: 10.1155/2018/3079730]
- Zhang M, Zhou YY, Zhang YL. High Expression of TLR2 in the serum of patients with tuberculosis and lung cancer, and can promote the progression of lung cancer. *Math Biosci Eng* 2019; 17: 1959-1972 [PMID: 32233518 DOI: 10.3934/mbe.2020104]
- Feng Y, Li M, Yangzhong X, Zhang X, Zu A, Hou Y, Li L, Sun S. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *J Physiol Biochem* 2022; 78: 721-737 [PMID: 35819638 DOI: 10.1007/s13105-022-00909-1]
- Jøntvedt Jørgensen M, Nore KG, Aass HCD, Layre E, Nigou J, Mortensen R, Tasken K, Kvale D, Jenum S, Tonby K, Dyrholm-Riise AM. Plasma LOX-Products and Monocyte Signaling Is Reduced by Adjunctive Cyclooxygenase-2 Inhibitor in a Phase I Clinical Trial of Tuberculosis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 669623 [PMID: 34307194 DOI: 10.3389/fcimb.2021.669623]
- Jenum S, Tonby K, Rueegg CS, Rühwald M, Kristiansen MP, Bang P, Olsen IC, Sellæg K, Røstad K, Mustafa T, Taskén K, Kvale D, Mortensen R, Dyrholm-Riise AM. A Phase I/II randomized trial of H56:IC31 vaccination and adjunctive cyclooxygenase-2-inhibitor treatment in tuberculosis patients. *Nat Commun* 2021; 12: 6774 [PMID: 34811370 DOI: 10.1038/s41467-021-27029-6]
- Tamgue O, Chia JE, Brombacher F. Triptolide Modulates the Expression of Inflammation-Associated lncRNA-PACER and lincRNA-p21 in Mycobacterium tuberculosis-Infected Monocyte-Derived Macrophages. *Front Pharmacol* 2021; 12: 618462 [PMID: 33912039 DOI: 10.3389/fphar.2021.618462]
- Gao T, Lai M, Zhu X, Ren S, Yin Y, Wang Z, Liu Z, Zuo Z, Hou Y, Pi J, Chen Y. Rifampicin impairs adipogenesis by suppressing NRF2-ARE activity in mice fed a high-fat diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021; 413: 115393 [PMID: 33412187 DOI: 10.1016/j.taap.2020.115393]
- Tateosian NL, Pellegrini JM, Amiano NO, Rolandelli A, Casco N, Palmero DJ, Colombo MI, García VE. IL17A augments autophagy in Mycobacterium tuberculosis-infected monocytes from patients with active tuberculosis in association with the severity of the disease. *Autophagy* 2017; 13: 1191-1204 [PMID: 28581888 DOI: 10.1080/15548627.2017.1320636]
- Rauf A, Sohail MF, Sarwar HS, Naveed S, Batool S, Amin U, Ali I, Saleem W, Razzaq S, Rehman M, Shahnaz G. Tuberculosis Resistance and Nanoparticles: Combating the Dual Role of Reactive Oxygen Species in Macrophages for Tuberculosis Management. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2020; 37: 161-182 [PMID: 32865904 DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2020029870]
- Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Nogueira B, Akrami KM, Andrade BB. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. *Antioxid Redox Signal* 2021; 34: 471-485 [PMID: 32559410 DOI: 10.1089/ars.2020.8124]
- Yu ZQ, Wang WF, Dai YC, Chen XC, Chen JY. Interleukin-22

receptor 1 is expressed in multinucleated giant cells: A study on intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol*

2019; 25: 2473-2488 [PMID: 31171891 DOI: 10.3748/wjg.v25.i20.2473]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

