

引用:徐敏嫦,陈转良,梁俊杰,陈航海,汤瑞珠,蓝燕红.基于网络药理学、分子模拟和体外实验探讨厚朴七物汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].中医导报,2025,31(12):34-40.

基于网络药理学、分子模拟和体外实验 探讨厚朴七物汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制*

徐敏嫦¹,陈转良¹,梁俊杰¹,陈航海²,汤瑞珠¹,蓝燕红¹

(1.南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院),广东 东莞 523059;

2.深圳市计量质量检测研究院食品快检与核查事业部,广东 深圳 518055)

[摘要] 目的:采用网络药理学、分子模拟技术及体外实验验证厚朴七物汤治疗溃疡性结肠炎(UC)的分子机制。方法:通过TCMSP数据库获取厚朴七物汤化学成分及靶点,GEO数据库筛选UC差异基因,取二者交集。通过STRING数据库构建靶点互作网络,应用R语言及Cytoscape进行KEGG与GO通路富集分析,构建“中药-成分-疾病-靶点-通路”网络。采用AutoDock对主要活性成分与关键靶点进行分子对接分析。构建UC相关细胞模型,验证有效成分对TNF- α 促进肠炎的干预作用。结果:筛选获得厚朴七物汤与UC共有靶点120个,进一步筛选出7个关键靶点:CD36、IFNG、IL1B、IL6、PPARG、PTGS2、TNF,主要富集于炎症相关及PPARG核受体代谢通路。分子对接和CETSA实验显示,熊果酸(Ursolic acid)与TNF- α 稳定结合。体外实验证实,熊果酸能显著减弱TNF- α 对肠道屏障的破坏作用,上调紧密连接蛋白ZO-1和E-cadherin表达,增强肠上皮细胞跨膜电阻。结论:厚朴七物汤治疗UC主要通过调控TNF- α 等多个炎症通路及上调屏障蛋白发挥作用,熊果酸可能是其主要活性成分。

[关键词] 溃疡性结肠炎;厚朴七物汤;网络药理学;分子模拟;作用机制

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)12-0034-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.006

Exploring the Mechanism of Huopo Qiwu Decoction (厚朴七物汤) in Treating Ulcerative Colitis Based on Network Pharmacology, Molecular Simulation, and In Vitro Experiments

XU Minchang¹, CHEN Zhuangen¹, LIANG Junjie¹, CHEN Hanghai², TANG Ruizhu¹, LAN Yanhong¹

(1.The Tenth Affiliated Hospital, Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan Guangdong 523059, China; 2.Food Rapid Inspection and Verification Division, Shenzhen Academy of Metrology & Quality Inspection, Shenzhen Guangdong 518055, China)

[Abstract] Objective: To investigate the molecular mechanism of Huopo Qiwu decoction (HPQWD) in treating ulcerative colitis(UC) using network pharmacology, molecular simulation techniques, and in vitro validation. Methods: Chemical components and targets of HPQWD were obtained from the TCMSP database, and UC-related differential genes were screened from the GEO database. The intersection targets were identified. Target-target interaction networks were constructed using the STRING database. KEGG pathway and GO enrichment analyses were performed using R language and Cytoscape to establish the "herb-component-disease-target-pathway" network. AutoDock was employed for molecular docking analysis between active components and key targets. UC-related cell models were constructed to verify the intervention effects of active components on TNF- α -induced colitis. Results: A total of 120 common targets between HPQWD and UC were identified, from which seven

*基金项目:蓝燕红东莞市名中医传承工作室建设项目

通信作者:蓝燕红,女,主任中医师,研究方向为临床药理学与医院药学

key targets were further screened, including CD36, IFNG, IL1B, IL6, PPARG, PTGS2 and TNF. These targets were primarily enriched in inflammation-related pathways and PPARG nuclear receptor metabolic pathways. Molecular docking and CETSA experiments demonstrated that ursolic acid stably bound to TNF- α . In vitro experiments confirmed that ursolic acid significantly attenuated TNF- α -induced intestinal barrier disruption, upregulated tight junction proteins ZO-1 and E-cadherin expression, and enhanced transepithelial electrical resistance in intestinal epithelial cells. Conclusion: HPQWD exerts its therapeutic effect on UC primarily by regulating multiple inflammatory pathways including TNF- α signaling and upregulating barrier proteins. Ursolic acid may be a key active component in this formula.

[Keywords] ulcerative colitis; Houpo Qiwu decoction; network pharmacology; molecular simulation; mechanism

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因复杂、难以根治的慢性炎症性肠病,起病于直肠黏膜,可逐渐扩展至结肠和直肠黏膜层^[1]。其临床特征为反复发作的腹痛、黏液血便、直肠出血、便急等,伴有体质量减轻、发热等全身症状^[2]。目前UC病因尚未完全阐明,其发病机制涉及遗传、环境、免疫等多种因素。根据Truelove和Witts标准,UC可分为轻度、中度、重度和暴发性四级,治疗目标在于控制炎症、缓解症状并维持无类固醇缓解状态^[3-4]。临床上,西医主要采用氨基水杨酸类药物、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂控制炎症,严重者需手术治疗^[5-6]。然而,长期西药治疗常引发药物不良反应、耐药性增加等问题,且手术治疗可能导致术后并发症和生活质量下降。中医药治疗UC具有整体调理、辨证施治和副作用少等优势,已成为临床重要治疗手段。

UC属中医学“久痢”“肠澼”“下血”等范畴,病位在肠,以脾虚为本,湿热、热毒、血瘀等实邪为标^[7]。中华中西医结合学会专家共识将UC分为8种证型(湿热蕴结、热毒炽盛、浊毒内积、脾虚湿困、寒热错杂、肝郁脾虚、瘀阻肠络及脾肾阳虚)^[8],针对不同证型采取相应治疗方法,体现中医个体化治疗的优势。厚朴七物汤源自东汉张仲景《金匮要略》,原文记载:“病腹满,发热十日,脉浮而数,饮食如故,厚朴七物汤主之。”方由厚朴、甘草、大黄、大枣、枳实、桂枝、生姜7味药组成,具有解肌散寒、理气和胃、通腑泻浊之功效^[9-11]。现代药理研究表明,该方具有调节肠道菌群、抑制炎症反应、增强肠屏障等作用,在多种消化系统疾病治疗中取得显著疗效^[10,12-13]。蓝浙婷等^[14]发现厚朴七物汤加味方能明显改善患者临床症状,增强肠道屏障功能并减轻炎症反应。李广林^[15]研究表明,加味厚朴七物汤治疗腹部术后早期炎症性肠梗阻效果显著,能明显缩短治疗时间。

然而,厚朴七物汤对UC的确切疗效及作用机制尚未系统阐明。随着网络药理学和分子模拟技术发展,通过计算生物学方法解析中药复方多成分、多靶点、多通路作用机制已成为可能,为中医药现代化研究提供了新思路。本研究旨在结合网络药理学预测、分子模拟技术和体外实验验证,系统探讨厚朴七物汤治疗UC的分子机制,为其临床应用提供科学依据,并为UC的个体化治疗策略提供参考。

1 材料

1.1 细胞 Caco2细胞购于中国科学院上海生科院细胞资源

中心,在37℃下,含有5%CO₂的培养箱中培养。

1.2 主要试剂 熊果酸(Ursolic acid, MCE公司,批号:HY-N0140);TNF- α (MCE公司,批号:HY-P7058);二甲基亚砜(DMSO, Beyotime公司,批号:ST038);DMEM高糖培养基(江苏凯基生物科技股份有限公司,批号:KGL1206-500);RIPA裂解液(美国Thermo Fisher Scientific公司,批号:89901);PVDF膜(诺唯赞生物科技股份有限公司,批号:E801-01);BCA蛋白定量检测试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司,批号:23225);化学发光液(上海天能生命科学有限公司,180-5001);ZO-1抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:21773-1-AP);E-cadherin抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:20874-1-AP); β -actin抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:20536-1-AP);TNF- α 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:17590-1-AP);DAPI(Beyotime,批号:C1002);荧光二抗(美国Thermo Fisher Scientific公司,批号:S32356)。

1.3 主要仪器 二氧化碳培养箱(美国Thermo Fisher Scientific公司,型号:Forma311, Herather-m™);上皮细胞电压电阻仪(北京金工鸿泰科技有限公司,型号:RE1600);莱卡共聚焦显微镜(德国Leica Microsystems公司,型号:Zeiss LSM 880)。

2 方法

2.1 网络药理学及分子模拟

2.1.1 厚朴七物汤与UC作用靶点的筛选 通过TCMSP数据库并参考相关文献获取厚朴七物汤(厚朴,甘草,大黄,大枣,枳实,桂枝,生姜)的活性成分及作用靶点,筛选条件为口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 ^[16]。获得的靶点通过Uniprot数据中reviewed (Swiss-Prot) and Human进行规范化。从GEO数据库下载UC数据集GSE128682^[17],通过R语言DESeq2包进行差异分析,以adjust. pvalue < 0.05 , $|\log_2FC| > 1$ 为差异基因,获取UC相关病理靶点。最后,利用生信在线工具(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>),将各个数据库中厚朴七物汤靶点与UC相关靶点进行Venn图映射,获得厚朴七物汤与UC的交集靶点。

2.1.2 交集靶点PPI网络的构建及关键靶点筛选 将交集靶点导入STRING (Version 12.0)数据库构建蛋白-蛋白相互作用网络,种属选择“Homo sapiens”,置信度设为0.9,得到靶点相互作用PPI网络图。通过Cytoscape软件解析网络拓扑信息,筛选关键作用靶点。

2.1.3 关键靶点GO和KEGG通路富集分析 应用R语言(4.3.1)中的“ClusterProfiler”“org.Hs.eg.Db”“GOplot”等R包对关键靶点进行基因本体GO和KEGG通路富集分析(p value cutoff=0.05, q value Cutoff=0.05),并生成气泡图、网络图和圈图进行可视化分析。

2.1.4 关键靶点的分子对接 从TCMSP数据库获取关键靶点对应成分结构,从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)和Alpha Fold数据库获取靶点蛋白(CD36、IFNG、IL1B、IL6、PPARG、PTGS2、TNF)结构。利用Chem Bio3D Draw优化化合物三维结构,通过Autodock Vina和MGLTools 1.5.6处理蛋白质(加氢、Gasteiger电荷、合并非极性氢),保存为pdbqt格式。分子对接结合能<-5 kcal/mol视为具有良好结合活性。

2.1.5 药物蛋白分子动力学模拟 选择结合最佳的成分-蛋白复合物进行分子动力学模拟。使用Discovery Studio或pymol软件提取成分和蛋白结构。通过RESP计算原子部分电荷,使用GAFF力场进行原子类型指认,生成分子拓扑文件。蛋白结构采用amber14sb_parmbsc1力场和TIP3P水模型。将复合物置于水分子中构建溶剂化体系,添加抗衡离子中和体系电荷。进行能量最小化,在恒温恒压条件下进行50 ns平衡模拟和60 ns生产模拟。通过RMSD分析复合物稳定性,使用MM/PBSA或MM/GBSA方法计算结合自由能。

2.2 细胞实验

2.2.1 CETS实验 Caco2细胞培养至对数生长期,分别使用DMSO和熊果酸(0~50 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞24 h。PBS洗涤后,将细胞重悬于PBS中并分为不同温度组(如37 $^{\circ}\text{C}$ 、40 $^{\circ}\text{C}$ 、43 $^{\circ}\text{C}$ 、46 $^{\circ}\text{C}$ 、49 $^{\circ}\text{C}$ 、52 $^{\circ}\text{C}$ 、55 $^{\circ}\text{C}$ 、58 $^{\circ}\text{C}$ 、61 $^{\circ}\text{C}$ 、64 $^{\circ}\text{C}$)进行梯度加热。迅速将细胞置冰上冷却并裂解细胞,离心去除细胞碎片,收集上清液中的蛋白质样品。蛋白质浓度通过BCA法或Bradford法进行定量,将提取的蛋白质样品与适当的SDS-PAGE样品缓冲液混合,进行SDS-PAGE电泳分离。

2.2.2 细胞肠道屏障蛋白表达水平 Caco2细胞培养至对数生长期(37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2),分别用TNF- α (100 ng/mL)、TNF- α +熊果酸(25 $\mu\text{mol/L}$, 50 $\mu\text{mol/L}$)处理24 h后收集细胞。使用RIPA裂解液在4 $^{\circ}\text{C}$ 下裂解细胞30 min。随后,以12 000 $\times g$ 离心10 min,收集上清液。将样品上样至10% SDS-PAGE凝胶中进行分离后,该膜分别与ZO-1一抗(1:1 000)、E-cadherin一抗(1:1 000)和 β -actin一抗(1:1 000)一起在4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜,次日加入相应二抗(室温,1 h)。

2.2.3 肠道屏障免疫荧光 Caco2细胞分别用TNF- α (100 ng/mL)、TNF- α +熊果酸(25 $\mu\text{mol/L}$, 50 $\mu\text{mol/L}$)处理24 h后,用PBS洗涤细胞,使用4%多聚甲醛固定细胞15 min。固定后,再次用PBS洗涤,加入0.2% Triton X-100进行透化10 min。接着,用5%BSA封闭室温孵育1 h,随后加入ZO-1一抗(1:200)在4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜,次日加入相应二抗(室温,1 h)。DAPI染色细胞核,荧光显微镜观察ZO-1的定位和表达。

2.2.4 细胞跨膜电阻 Caco2细胞养至80%~90%汇合形成上皮细胞单层,分别用TNF- α (100 ng/mL)、TNF- α +熊果酸(25 $\mu\text{mol/L}$, 50 $\mu\text{mol/L}$)处理24 h。使用电阻计测量细胞单层的跨膜电阻(TEER),每组至少测量3次,记录每组的跨膜电阻值变化,反映药物处理后细胞屏障功能的改变。

3 结 果

3.1 网络药理学及分子模拟结果

3.1.1 厚朴七物汤与UC共同作用靶点筛选 通过GEO数据共收集到3 156个UC相关疾病基因,通过TCMSP数据库检索药物靶点,去除重复项后经 Uniprot数据库矫正分别得到531个厚朴七物汤靶点,通过在线生信工具获得120个交集靶点。(见图1)

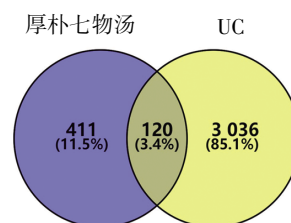


图1 厚朴七物汤与UC交集靶点的韦恩图

3.1.2 共同作用靶点的蛋白互作网络 应用STRING数据库收集这120个靶点功能相关的蛋白-蛋白相互作用网络,构建厚朴七物汤与UC共同靶点及其功能相关蛋白相互作用网络。(见图2)

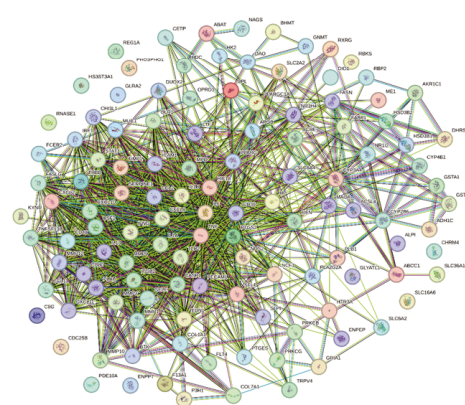


图2 厚朴七物汤与UC交集靶点互作网络图

3.1.3 关键靶点筛选 基于Cytoscape v-3.10.0进行网络拓扑分析,通过Degree、Betweenness Centrality、Closeness Centrality及Average Shortest Path Length 4个度量参数^[18]筛选药物作用的关键靶点,每个参数各选取前12靶点进行交集分析,得到7个关键靶点:CD36、IFNG、IL1B、IL6、PPARG、PTGS2、TNF。(见图3)

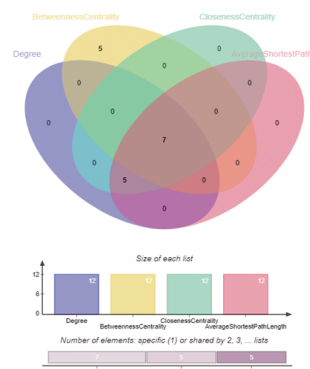


图3 厚朴七物汤药物作用的关键靶点

3.1.4 关键靶点的GO基因本体和KEGG通路富集分析 对7个关键靶点进行基因本体富集分析和KEGG通路富集分析,结果展示GO星状图和KEGG网络图及星状图,厚朴七物汤的主

要靶点(TNF、IL6、IL1B、PTGS2等)在网络中表现为核心节点,提示其可能通过调节IL-17信号通路等炎症通路发挥治疗UC的作用。(见图4)

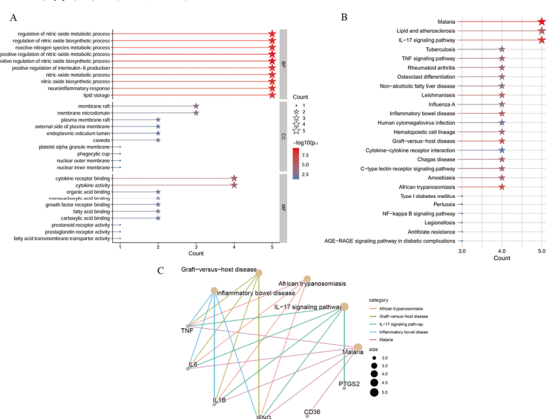


图4 厚朴七物汤与UC交集靶点富集分析

3.1.5 厚朴七物汤作用靶点及通路网络图 通过Cytoscape构建药物-靶点-通路-生物过程-细胞组分-分子功能-结肠炎网络图,结果显示厚朴七物汤可通过调控多靶点(如PTGS2、TNF、IL6)影响炎症通路、生物过程(炎症与氧化氮代谢)、细胞组分(膜相关结构)及分子功能(细胞因子活性),发挥治疗结肠炎的作用。(见图5)

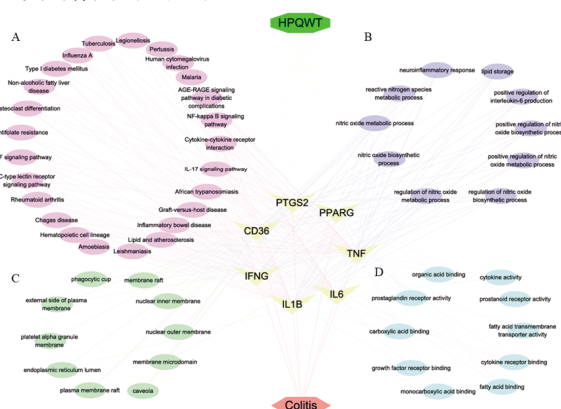


图5 药物-靶点-疾病网络图

3.1.6 主要成分与差异蛋白分子对接 通过PDB数据库和Alpha Fold数据库获取关键靶点相关的蛋白结构,与厚朴七物汤活性成分进行分子对接,结果通过pymol(version 2.3)以及LigPlus展示。选取厚朴七物汤预测出含有核心靶点的活性成分进行一一对接,选取结合能TOP5的成分与靶点绘制热图见图6,详细信息见表1。

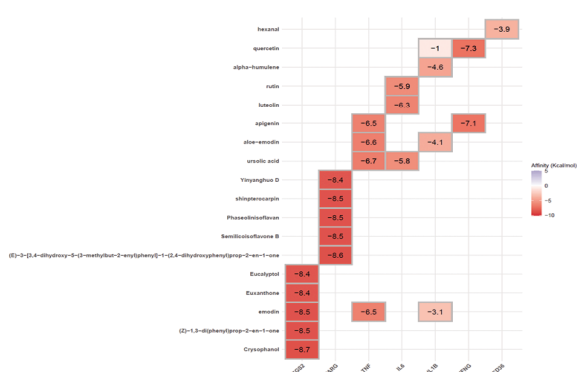
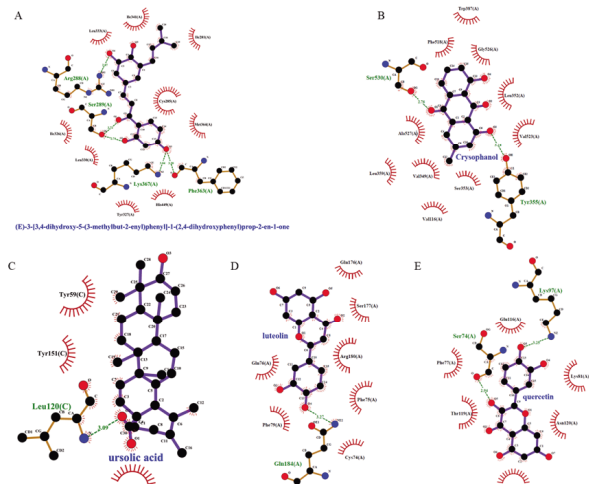


图6 分子对接结合能热图

进一步,取每个靶点与化合物的结合能(同时结合能小于-5 kcal/mol)最强的化合物与靶点进行对接结果展示。分子对接结果显示,PTGS2与Crysophanol的结合能为-8.7 kcal/mol;PPARG与(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one的结合能为-8.6 kcal/mol;TNF与熊果酸的结合能为-6.7 kcal/mol;IL-6与Luteolin的结合能为-6.3 kcal/mol;IFNG与Quercetin的结合能为-7.3 kcal/mol。(见图7)



注:A为PPARG和(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one;B为PTGS2和Crysophanol;C为TNF和熊果酸;D为IL-6和Luteolin;E为IFNG和Quercetin。

图7 分子对接图

3.1.7 分子动力学模拟 在分子对接的结合能中,熊果酸作为一个有效成分,与TNF的结合亲和力较强,显示出明显的负自由能(-6.7 kcal/mol),而TNF-α作为肠炎中的重要促炎症因子,与熊果酸的强结合可能有助于抑制炎症反应。在分子动力学模拟中,熊果酸与TNF的结合表现出较为稳定的结合模式(~0.1 nm),表明其可能具有较强的结合稳定性。(见图8)

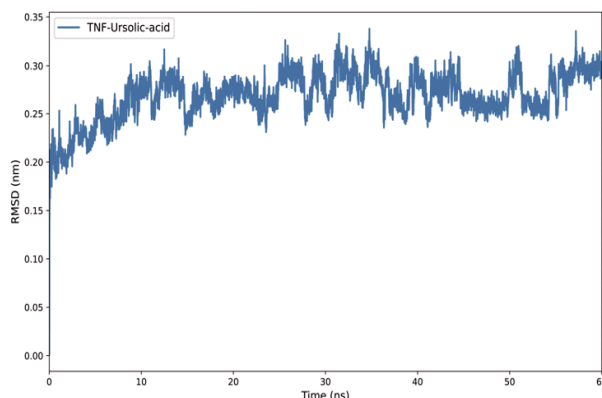


图8 熊果酸和TNF-α的分子动力学模拟均方根偏差

3.2 细胞实验结果

3.2.1 CETSA实验验证熊果酸与TNF-α的结合 CETSA实验进一步验证了熊果酸在37~64℃下与TNF-α的结合作用,且在0~50 μmol/L浓度下与TNF-α呈现更稳定结合,具有剂量依赖性。(见图9~10)

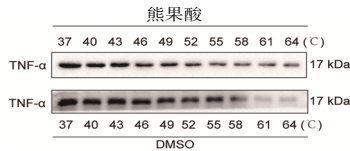


图 9 熊果酸在 37~64 °C 下与 TNF-α 的结合情况

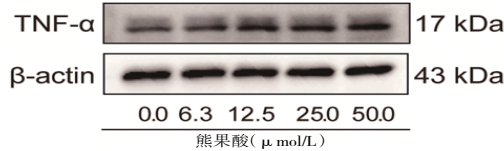


图 10 熊果酸在 0~50 μmol/L 浓度下与 TNF-α 的结合情况

3.2.2 Western blotting 实验验证熊果酸增强肠道屏障保护作用 结果显示,熊果酸处理能显著上调肠道屏障蛋白ZO-1 以及E-cadherin 的表达,尤其是在高浓度处理组中更为明显。(见图11)

3.2.3 跨膜电阻(TEER)实验验证熊果酸增强肠道屏障保护作用 TEER测试表明,TNF-α 处理组的跨膜电阻显著低于对照组,表明TNF-α 处理导致细胞屏障功能的破坏。而熊果酸处理后跨膜电阻显著提高,表明熊果酸能够减弱熊果酸对肠屏障的破坏。(见图12)

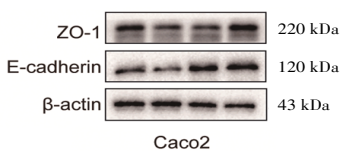


图 11 熊果酸对 TNF-α 处理的 ZO-1 和 E-cadherin

蛋白的影响

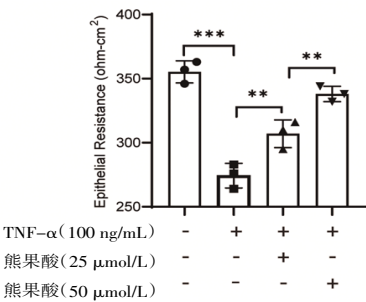


图 12 熊果酸对 TNF-α 处理结肠上皮细胞 Caco2 的跨膜电
 阻值影响

表 1 厚朴七物汤关键靶点与活性成分分子对接

MOL编号	靶点	结合能/(kcal/mol)	成分英文名称	成分中文名称	来源
MOL000511	TNF	-6.7	ursolic acid	熊果酸	甘草
MOL000511	TNF	-6.7	ursolic acid	熊果酸	大枣
MOL000471	TNF	-6.6	aloe-emodin	芦荟大黄素	大黄
MOL000008	TNF	-6.5	apigenin	芹菜素	枳实
MOL000472	TNF	-6.5	emodin	大黄素	大黄
MOL000098	IFNG	-7.3	quercetin	槲皮素	甘草
MOL000098	IFNG	-7.3	quercetin	槲皮素	大枣
MOL000008	IFNG	-7.1	apigenin	芹菜素	枳实
MOL000024	IL1B	-4.6	alpha-humulene	α-石竹烯	厚朴
MOL000471	IL1B	-4.1	aloe-emodin	芦荟大黄素	大黄
MOL000472	IL1B	-3.1	emodin	大黄素	大黄
MOL000098	IL1B	-1.0	quercetin	槲皮素	大枣
MOL000098	IL1B	-1.0	quercetin	槲皮素	甘草
MOL000006	IL6	-6.3	luteolin	木犀草素	枳实
MOL000415	IL6	-5.9	rutin	芦丁	甘草
MOL000415	IL6	-5.9	rutin	芦丁	大枣
MOL000511	IL6	-5.8	ursolic acid	熊果酸	大枣
MOL000511	IL6	-5.8	ursolic acid	熊果酸	甘草
MOL000666	CD36	-3.9	hexanal	己醛	生姜
MOL000666	CD36	-3.9	hexanal	己醛	桂枝
MOL001729	PTGS2	-8.7	Crysophanol	大黄酚	大黄
MOL000472	PTGS2	-8.5	emodin	大黄素	大黄
MOL002213	PTGS2	-8.5	(Z)-1,3-di(phenyl)prop-2-en-1-one	(Z)-1,3 -二苯基- 2 -丙烯- 1 -酮(顺式 - 1,3 -二苯基丙烯酮)	桂枝
MOL003358	PTGS2	-8.4	Euxanthone	优咕吨酮	生姜
MOL005970	PTGS2	-8.4	Eucalyptol	桉树脑	厚朴
MOL004898	PPARG	-8.6	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	(E)-3-[3,4-二羟基-5-(3-甲基-2-丁基) 苯基]-1-(2,4-二羟基苯基)-2-丙烯-1- 酮	甘草
MOL004827	PPARG	-8.5	Semilicoisoflavone B	半甘草异黄酮 B	甘草
MOL004833	PPARG	-8.5	Phaseolinisoflavan	菜豆异黄酮	甘草
MOL004891	PPARG	-8.5	shinpterocarpin	新翼果苷	甘草
MOL004385	PPARG	-8.4	Yinyanghuo D	淫羊藿素 D	甘草

3.2.4 免疫荧光染色实验验证熊果酸增强肠道屏障保护作用 熊果酸能够增强ZO-1的表达,恢复细胞屏障的完整性。这些结果表明,熊果酸能减弱TNF- α 对肠道屏障的破坏,可能成为治疗结肠炎的潜在候选药物。(见图13)

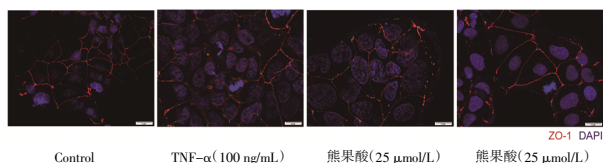


图13 结肠上皮细胞模型中肠屏障蛋白ZO-1的免疫荧光图 (×400)

4 讨论

近几十年来,UC全球发病率显著上升,尤其在发展中国家,环境因素、饮食结构变化和工业化进程加速促使其发病人群和区域不断扩展^[19]。UC病情复杂、个体差异明显,推动了个体化治疗策略的发展需求。中医药通过辨证论治、整体调理的特色优势,在UC治疗中展现出独特价值,逐渐获得国际认可^[20-21]。

本研究通过网络药理学方法系统解析了厚朴七物汤治疗UC的分子机制。结果显示,厚朴七物汤的有效成分主要通过调控炎症反应、调节免疫、调控一氧化氮代谢和保护肠道屏障功能等多个生物学过程发挥治疗作用。UC发病机制与免疫调节失常密切相关,异常活化的IL-17、IL-6及TNF信号通路导致肠黏膜损伤^[22-23],而过度的炎症反应和细胞因子释放进一步加剧病情进展^[24]。另外,肠黏膜炎症会导致一氧化氮合酶(尤其是iNOS)过度表达^[25],升高的一氧化氮不仅直接损伤肠道上皮细胞,还通过与超氧化物反应生成有害的过氧亚硝酸盐,加剧肠道的氧化应激和炎症反应,从而使病情恶化^[26-27]。厚朴七物汤的作用靶点与这些UC关键病理环节高度吻合,体现了中药复方多靶点、多环节协同调节的整体优势。

分子对接分析进一步证实了厚朴七物汤活性成分与关键靶点的结合能力,特别是在调控TNF- α 、PTGS2、IFNG、IL-1、IL-6等促炎因子和PPARG核受体代谢通路方面,显示出显著潜力。这些促炎因子在UC患者中显著升高,通过激活炎症细胞和促进炎症介质释放参与肠黏膜损伤过程^[28-30]。IFNG通过激活JAK-STAT信号通路破坏肠道屏障完整性^[31-32],临床上JAK抑制剂(如托法替尼、巴瑞替尼)在UC治疗中已显示良好疗效^[33-34]。另外,TNF- α 和PPARG相关信号通路在UC中发挥了促炎、肠道屏障破坏和免疫调节作用^[35-36]。本研究提示厚朴七物汤可能部分通过类似机制发挥作用。

体外实验验证表明,厚朴七物汤中的熊果酸能稳定结合TNF- α ,减弱其促炎作用,上调ZO-1和E-cadherin表达,维护肠屏障完整性。这与既往报道的熊果酸在多种炎症性疾病中的抗炎、抗氧化作用一致^[37-38],提示熊果酸可能是厚朴七物汤治疗UC的主要活性成分之一。从中医理论来看,这一发现与厚朴七物汤清热解毒、化湿消滞、健脾益气的传统功效相符,为传统功效理论提供了现代科学依据。

近年来,临床研究已报道厚朴七物汤在胃肠疾病中的多方面应用,揭示了其在恢复胃肠功能、改善患者临床症状、增强肠屏障功能及减轻炎症反应等方面的重要作用,但其具体机制尚不明确^[14]。基于此,本研究表明,厚朴七物汤能通过修

复肠黏膜屏障和抑制炎症反应来改善UC症状,表明其有望成为治疗UC的重要选择。

本研究仍存在一定局限性:首先,中药配伍过程中各成分间可能存在复杂的协同或拮抗作用,而本研究未能完全模拟这种相互作用;其次,UC证型复杂多样,且不同证型患者对厚朴七物汤的治疗反应可能存在差异,未来研究应着重探讨针对特定证型的个体化用药策略,如湿热蕴结型和脾虚湿困型UC患者的差异化治疗方案;最后,体外实验难以完全模拟体内环境的复杂性,后续研究应结合动物模型和临床观察进一步验证。

综上所述,本研究通过整合网络药理学、分子模拟技术和体外实验,初步揭示了厚朴七物汤治疗UC的多靶点作用机制,为其临床应用提供科学依据。厚朴七物汤可调控多条炎症信号通路和保护肠道屏障功能,体现了中医方剂的整体调节优势。未来研究应进一步探索其在不同证型UC患者中的差异化应用,推动中医药在炎症性肠病防治中的精准化、现代化进程。

参考文献

- [1] LE BERRE C, HONAP S, PEYRIN-BIROULET L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023, 402(10401):571-584.
- [2] EISENSTEIN M. Ulcerative colitis: Towards remission[J]. Nature, 2018, 563(7730):S33.
- [3] VOELKER R. What is ulcerative colitis[J]. JAMA, 2024, 331(8):716.
- [4] KUCHARZIK T, KOLETZKO S, KANNENGIESSER K, et al. Ulcerative colitis—diagnostic and therapeutic algorithms[J]. Dtsch Arztebl Int, 2020, 117(33-34):564-574.
- [5] Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):73.
- [6] SACHAR D B. Ulcerative colitis: Dead or alive [J]. Ann Intern Med, 2015, 163(4):316-317.
- [7] 王建成,齐洪军,郭洁洁.溃疡性结肠炎的中医药治疗研究进展[J].实用中医内科杂志, 2024, 38(2):106-109.
- [8] 中国中西医结合学会.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志, 2023, 43(1):5-11.
- [9] 段翰文,郭晓东.厚朴三物汤与厚朴七物汤在“腹满”病中的药理研究[J].中医临床研究, 2022, 14(1):50-52.
- [10] 王怀轩.厚朴七物汤加减治疗功能性消化不良62例[J].中国社区医师(综合版), 2007, 9(20):87.
- [11] 梁炜琦,姜元安.先论病后辨证分析厚朴七物汤之临床运用[J].环球中医药, 2021, 14(5):870-872.
- [12] 王学勤.厚朴七物汤加减治疗胃反流性食管炎60例疗效观察[J].云南中医中药杂志, 2016, 37(12):62-63.
- [13] 李孔就,李孔益.厚朴七物汤加减治疗功能性消化不良62例[J].新中医, 2002, 34(9):62-63.
- [14] 蓝浙婷,胡军.厚朴七物汤加味治疗腹部手术后早期炎性肠梗阻的临床观察[J].中国中医药科技, 2024, 31(3):479-481.
- [15] 李广林.加味厚朴七物汤治疗腹部术后早期炎性肠梗阻

- 64例[J].陕西中医学院学报,2011,34(2):52-53.
- [16] LI R, WU K, LI Y, et al. Integrative pharmacological mechanism of vitamin C combined with glycyrrhizic acid against COVID-19: Findings of bioinformatics analyses[J]. Brief Bioinform,2021,22(2):1161-1174.
- [17] FENTON C G, TAMAN H, FLORHOLMEN J, et al. Transcriptional signatures that define ulcerative colitis in remission[J]. Inflamm Bowel Dis,2021,27(1):94-105.
- [18] ALAM M S, SULTANA A, SUN H Y, et al. Bioinformatics and network-based screening and discovery of potential molecular targets and small molecular drugs for breast cancer[J]. Front Pharmacol,2022,13:942126.
- [19] SHEHAB M, ALRASHED F, ALSAYEGH A, et al. Comparative efficacy of biologics and small molecule in ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2025,23(2):250-262.
- [20] 蓝舒雯.基于数据挖掘研究中医药治疗溃疡性结肠炎活动期的组方规律及用药特点[D].福州:福建中医药大学,2023.
- [21] 葛鹏志,李经纬,赵海梅,等.基于文献计量学及可视化技术的中医药治疗溃疡性结肠炎研究现状及热点分析[J].中医临床研究,2024,16(16):136-143.
- [22] YUN X M, FANG Y L, LV C J, et al. Inhibition of the activation of $\gamma\delta$ T17 cells through PPAR γ -PTEN/Akt/GSK3 β /NFAT pathway contributes to the anti-colitis effect of madecassic acid[J]. Cell Death Dis,2020,11(9):752.
- [23] DINALLO V, DI FUSCO D, DI GRAZIA A, et al. The deubiquitinating enzyme OTUD5 sustains inflammatory cytokine response in inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis,2022,16(1):122-132.
- [24] GAJENDRAN M, LOGANATHAN P, JIMENEZ G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis[J]. Dis Mon,2019,65(12):100851.
- [25] AMIRSHAHROKHI K, IMANI M. Levetiracetam attenuates experimental ulcerative colitis through promoting Nrf2/HO-1 antioxidant and inhibiting NF- κ B, proinflammatory cytokines and iNOS/NO pathways[J]. Int Immunopharmacol,2023,119:110165.
- [26] AVDAGIĆ N, ZAĆIRAGIĆ A, BABIĆ N, et al. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease[J]. Bosn J Basic Med Sci,2013,13(1):5-9.
- [27] STETTNER N, ROSEN C, BERNSHTEIN B, et al. Induction of nitric-oxide metabolism in enterocytes alleviates colitis and inflammation-associated colon cancer [J]. Cell Rep,2018,23(7):1962-1976.
- [28] SEGAL J P, LEBLANC J F, HART A L. Ulcerative colitis: An update[J]. Clin Med,2021,21(2):135-139.
- [29] CHEN M L, SUNDRUD M S. Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases[J]. Inflamm Bowel Dis,2016,22(5):1157-1167.
- [30] NAKASE H, SATO N, MIZUNO N, et al. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis[J]. Autoimmun Rev,2022,21(3):103017.
- [31] MACIAG G, HANSEN S L, KRIZIC K, et al. JAK/STAT signaling promotes the emergence of unique cell states in ulcerative colitis[J]. Stem Cell Reports,2024,19(8):1172-1188.
- [32] CORDES F, LENKER E, WEINHAGE T, et al. Impaired IFN- γ -dependent STAT3 activation is associated with dysregulation of regulatory and inflammatory signaling in monocytes of ulcerative colitis patients [J]. Inflamm Bowel Dis,2021,27(6):887-901.
- [33] CORDES F, FOELL D, DING J N, et al. Differential regulation of JAK/STAT-signaling in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol,2020,26(28):4055-4075.
- [34] SALAS A, HERNANDEZ-ROCHA C, DUIJVESTIEN M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2020,17(6):323-337.
- [35] LI Y, YAN F F, XIANG J, et al. Identification and experimental validation of immune-related gene PPARG is involved in ulcerative colitis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2024,1870(7):167300.
- [36] RUIZ CASTRO P A, YEPISKOPOSYAN H, GUBIAN S, et al. Systems biology approach highlights mechanistic differences between Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Sci Rep,2021,11(1):11519.
- [37] CHOUDHARY R, KUMAR P, SHUKLA S K, et al. Synthesis and potential anti-inflammatory response of indole and amide derivatives of ursolic acid in LPS-induced RAW 264.7 cells and systemic inflammation mice model: Insights into iNOS, COX2 and NF- κ B[J]. Bioorg Chem,2025,155:108091.
- [38] SUN A, LI Y F, MIAO Y, et al. Research on the mechanism of Ursolic acid for treating Parkinson's disease by network pharmacology and experimental verification[J]. Heliyon,2024,10(14):e34113.

(收稿日期:2025-05-28 编辑:罗英姣)