

基于网络药理学技术探究四君子汤对肠易激综合征(IBS)的作用机制

吴秋雅, 张安筱, 吴亮*

江苏大学医学院, 江苏 镇江

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

本研究基于网络药理学与分子对接技术, 系统探究四君子汤干预肠易激综合征(IBS)的潜在活性成分、核心靶点及分子机制。通过TCMSP数据库($OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$)筛选四君子汤活性成分及靶点, 联合GeneCards与OMIM获取IBS疾病靶点, 共获149个交集靶点。经Cytoscape与STRING构建网络并进行拓扑分析, 筛选出AKT1、TNF、JUN、BCL2等14个核心靶点。GO与KEGG富集分析表明, 四君子汤主要通过调控免疫应答、神经功能及炎症反应, 干预AGE-RAGE、IL-17、TNF信号通路及脂质代谢相关通路。分子对接结果证实核心成分与关键靶点结合能低、构象稳定。综上, 四君子汤可能通过“多成分-多靶点-多通路”协同调控免疫炎症、神经-免疫交互及代谢网络干预IBS, 为其临床合理应用与后续机制研究提供理论依据。

关键词

网络药理学, 分子对接, 四君子汤, 肠易激综合征, 作用机制

Exploring the Mechanism of Action of Sijunzi Decoction in Irritable Bowel Syndrome (IBS) Based on Network Pharmacology

Qiuya Wu, Anxiao Zhang, Liang Wu*

School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu

Received: April 22, 2026; accepted: May 16, 2026; published: May 26, 2026

Abstract

This study systematically investigates the potential active components, core targets, and molecular mechanisms of Sijunzi Decoction (SJZD) in the intervention of irritable bowel syndrome (IBS) using

*通讯作者。

文章引用: 吴秋雅, 张安筱, 吴亮. 基于网络药理学技术探究四君子汤对肠易激综合征(IBS)的作用机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2350-2360. DOI: 10.12677/acm.2026.1652045

network pharmacology and molecular docking techniques. Active ingredients and their corresponding targets of SJZD were screened from the TCMSP database (with oral bioavailability [OB] $\geq 30\%$ and drug-likeness [DL] ≥ 0.18), while IBS-related disease targets were retrieved from the GeneCards and OMIM databases, yielding 149 intersecting targets. Network construction and topological analysis were performed using Cytoscape and STRING, leading to the identification of 14 core targets, including AKT1, TNF, JUN, and BCL2. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses revealed that SJZD primarily modulates immune responses, neurological functions, and inflammatory reactions by intervening in the AGE-RAGE, IL-17, and TNF signaling pathways, as well as lipid metabolism-related pathways. Molecular docking validated low binding energies and stable conformational interactions between the core components and key targets. In conclusion, Sijunzi Decoction may ameliorate IBS through a synergistic “multi-component, multi-target, multi-pathway” regulatory network involving immune-inflammatory responses, neuro-immune crosstalk, and metabolic processes. These findings provide a theoretical basis for the rational clinical application of SJZD and future mechanistic investigations.

Keywords

Network Pharmacology, Molecular Docking, Sijunzi Decoction, Irritable Bowel Syndrome, Mechanism of Action

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肠易激综合征(IBS)是以腹痛、腹胀伴排便习惯或粪便性状改变为特征的功能性肠病,全球患病率约5%~10% [1]。其发病与“脑-肠轴”功能紊乱、内脏高敏感及肠道微生态失衡密切相关。目前临床治疗多以对症为主,部分患者疗效欠佳且易复发,亟需探索多靶点、整体调节的干预策略[2]。

中医学将 IBS 归属于“腹痛”、“泄泻”等范畴,核心病机为脾胃虚弱、气机升降失常。四君子汤源自《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、甘草组成,为益气健脾经典名方。现代研究表明,该方可有效调节胃肠动力、修复肠黏膜屏障并改善肠道微生态,在脾虚型 IBS 治疗中疗效确切。然而,其“多成分-多靶点-多通路”的协同作用机制尚未在分子层面系统阐明,限制了该方的精准应用与深入开发。

网络药理学与分子对接技术可高效构建“药物-成分-靶点-通路”网络,为解析中药复方复杂机制提供科学依据[3]。本研究基于网络药理学筛选四君子汤治疗 IBS 的潜在活性成分与交集靶点,通过 GO 与 KEGG 富集分析预测核心信号通路[4]。旨在系统揭示四君子汤干预 IBS 的潜在分子机制,为其临床应用、二次开发及后续实验验证提供理论支撑。

2. 材料与方

2.1. 四君子汤活性成分及作用靶点筛选

登录中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcm-sp-e.com/>),以“人参”、“白术”、“茯苓”、“甘草”为关键词检索四君子汤化学成分。以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.18 为阈值筛选潜在活性成分,剔除重复条目后,获取各成分对应的作用靶点。通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)将靶点名称统一转换为标准人类基因符号(Gene Symbol),并限定物种为“Homo sapiens”,构建四君子汤活性成分靶点集。

2.2. 肠易激综合征(IBS)疾病靶点获取

以“*Irritable Bowel Syndrome*”为关键词,分别检索 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)和 TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)数据库获取 IBS 相关疾病靶点。GeneCards 数据库设定 Relevance Score ≥ 10 为筛选阈值。合并三个数据库结果并去除重复项后,经 UniProt 数据库进行基因名标准化处理,获得 IBS 疾病靶点集。利用 Venn 图工具绘制四君子汤成分靶点与 IBS 疾病靶点的交集图,获取交集靶点,即四君子汤干预 IBS 的潜在作用靶点。

2.3. “中药 - 活性成分 - 靶点”网络构建

将筛选得到的活性成分、交集靶点及对应调控关系整理为节点与边数据,导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“四君子汤 - 活性成分 - IBS 靶点”多维网络图。利用内置的 Network Analyzer 插件计算网络拓扑参数,直观展示复方成分与疾病靶点之间的多成分、多靶点协同调控关系。

2.4. 蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)网络构建与分析

将交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),限定物种为“*Homo sapiens*”,设置最低交互置信度(confidence score) >0.9 ,获取蛋白质 - 蛋白质相互作用关系。剔除孤立节点后,将 TSV 格式互作数据导入 Cytoscape 软件进行可视化。应用 CytoNCA 插件进行网络拓扑学分析,以度值(Degree)为核心筛选指标(Degree 值越高表明该蛋白在网络中交互越频繁、枢纽作用越强),对靶点进行排序并筛选核心靶点。

2.5. GO 功能与 KEGG 通路富集分析

将交集靶点导入 DAVID 6.8 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),限定物种为“*Homo sapiens*”,进行基因本体(GO)功能注释与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。以 $P < 0.05$ (或校正后 q 值/FDR < 0.05)为显著性阈值,筛选具有统计学意义的条目。选取 GO 分析中富集程度排名前 10 的生物学过程(BP)、细胞组分(CC)及分子功能(MF)条目,以及 KEGG 分析中显著性排名前 20 的信号通路,利用微生物平台或 R 语言“ggplot2”包绘制柱状图与气泡图,实现数据可视化。

3. 结果

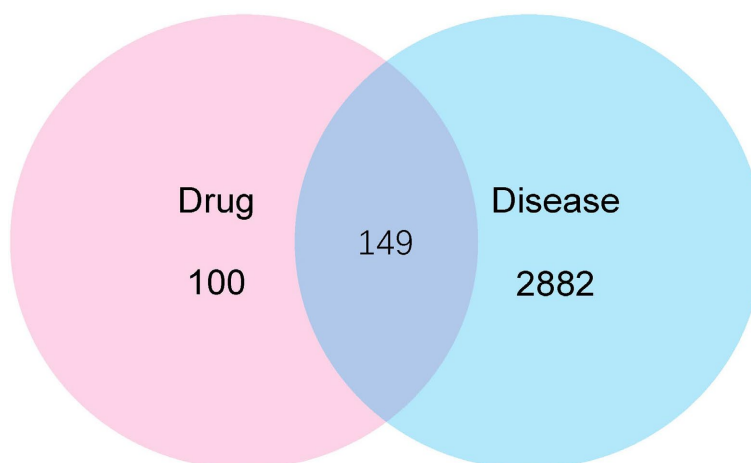
3.1. 药物与疾病靶点筛选及交集确定

基于 TCMS 数据库检索四君子汤(人参、白术、茯苓、甘草)化学成分,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.18 为阈值筛选潜在活性成分,将其对应靶点经 UniProt 数据库标准化为人类基因符号并去重后,共获得药物潜在作用靶点 249 个。同时,以“*Irritable Bowel Syndrome*”为关键词检索 GeneCards 与 OMIM 数据库,合并去重后获取 IBS 疾病靶点 3031 个。利用 Venn 分析对药物与疾病靶点集进行映射(图 1),最终筛选出交集靶点 149 个。该交集靶点集将作为后续构建“药物 - 成分 - 靶点”网络、PPI 互作分析及通路富集研究的核心数据基础。

3.2. “中药 - 活性成分 - 靶点”网络构建与分析

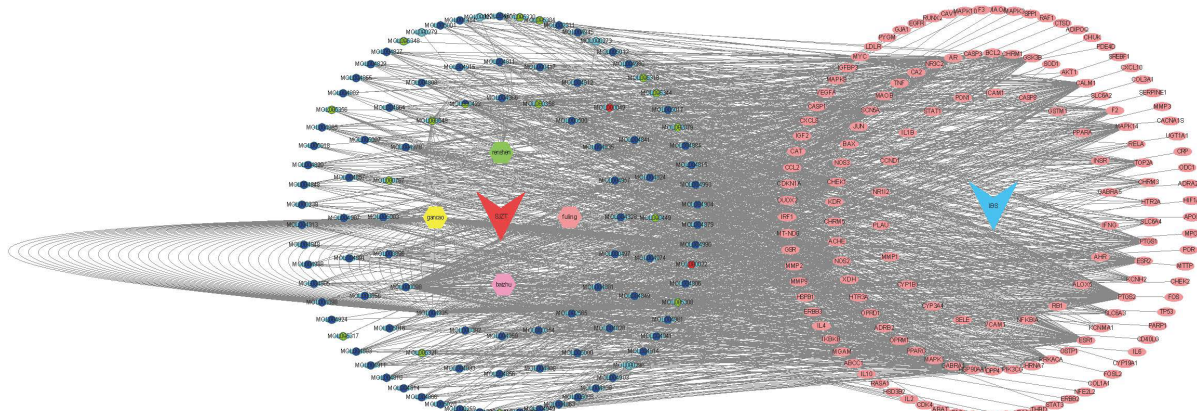
将 149 个交集靶点与四君子汤潜在活性成分导入 Cytoscape 3.9.1 软件,构建“四君子汤 - 活性成分 - 交集靶点”多维调控网络(图 2)。网络拓扑分析显示,该网络由活性成分节点、靶点节点及二者间的调控连线构成,节点大小与连接度(Degree)呈正相关。该网络呈现典型的“多成分 - 多靶点”复杂网络特征,直观揭示了四君子汤通过多种活性成分协同作用于 IBS 多个靶点的整体调控模式,为后续核心靶点与通路挖掘奠定网络基础。将交集靶点导入 STRING 数据库(物种限定为 *Homo sapiens*,最低交互置信度 $>$

0.9), 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。剔除孤立节点后, 获得包含 134 个靶点节点与 460 条相互作用边的 PPI 网络(图 3)。为进一步识别关键调控枢纽, 利用 Cytoscape 内置的 CytoNCA 插件进行网络拓扑学分析。以度值(Degree)为核心评价指标, 结合介数(Betweenness)与接近中心性(Closeness)参数进行综合排序与阈值筛选。经拓扑分析, 最终筛选出 Degree 值排名前 14 的核心靶点, 分别为: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、JUN 原癌基因(JUN)、B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2)、NF- κ B 亚基 (RELA)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、信号传导及转录激活蛋白 3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、雌激素受体 1 (ESR1)、MYC 原癌基因(MYC)、白细胞介素 1 β (IL1 β)、Fos 原癌基因(FOS)及白细胞介素 6 (IL6) (图 4)。上述核心靶点在网络中处于高度连接的中心位置, 提示其在四君子汤干预 IBS 的分子网络中可能发挥关键枢纽作用。



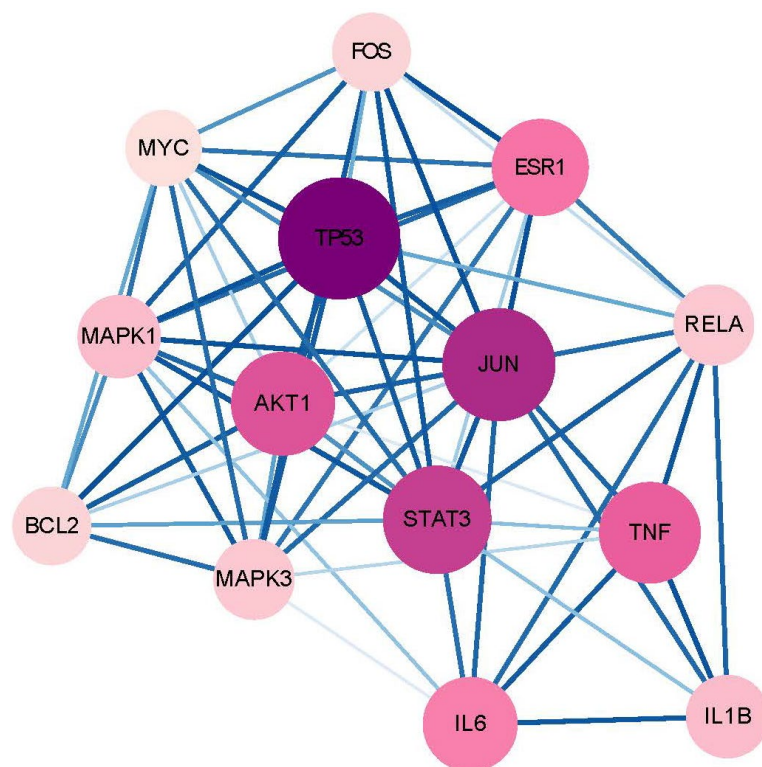
注: 左侧绿色区域为四君子汤潜在作用靶点, 右侧粉色区域为 IBS 相关疾病靶点, 中间重叠区域为两者交集靶点(149 个), 即四君子汤干预 IBS 的潜在共同作用靶点。靶点数据经 TCMSP、GeneCards、OMIM 检索及 UniProt 标准化后映射生成。

Figure 1. Venn diagram of the intersection between the active ingredient targets of Sijunzi Decoction and the disease targets of irritable bowel syndrome (IBS)
图 1. 四君子汤活性成分靶点与肠易激综合征(IBS)疾病靶点交集韦恩图



注: 左侧节点为四君子汤活性成分, 右侧节点为 IBS 交集靶点, 连线表示成分与靶点的潜在调控关系。节点大小与度值(Degree)成正比, 直观展示“多成分-多靶点”协同作用特征。

Figure 2. Regulatory network diagram of “Sijunzi Decoction-active ingredients-intersecting targets”
图 2. “四君子汤-活性成分-交集靶点”调控网络图



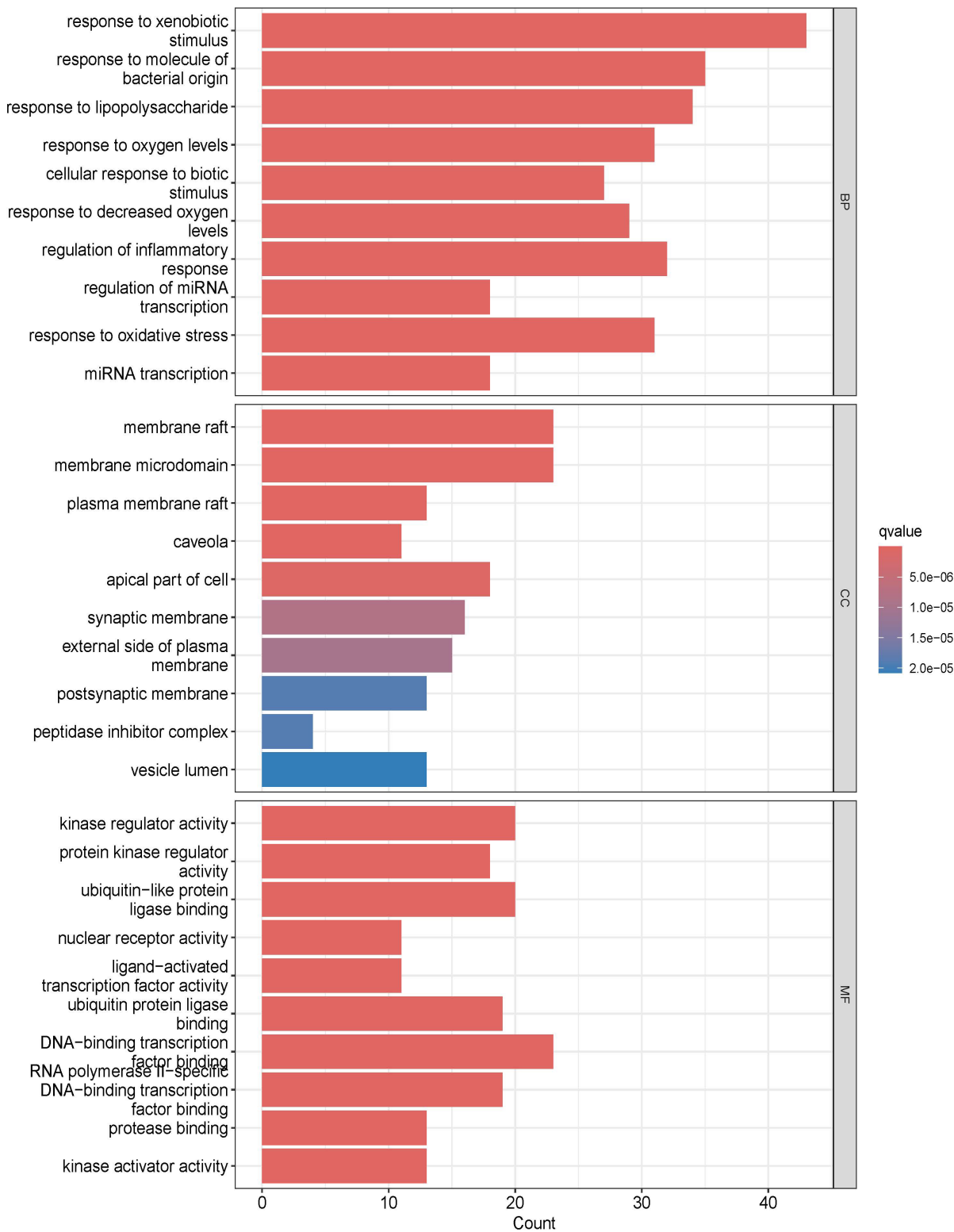
注：经 CytoNCA 拓扑分析筛选出的 14 个核心靶点。节点大小与连接度成正比，连线粗细表示相互作用强度。核心靶点包括 AKT1、TNF、JUN、BCL2、RELA、TP53、STAT3、MAPK3、MAPK1、ESR1、MYC、IL1B、FOS、IL6。

Figure 4. Subnetwork diagram of the top 14 core targets in the PPI network
图 4. PPI 网络核心靶点(top 14)子网络图

结果表明，四君子汤可能通过调节肠道局部炎症微环境、抗氧化应激及表观遗传转录调控，干预 IBS 的病理进程。

KEGG 通路富集分析进一步揭示了交集靶点的信号传导网络($P < 0.05$)，排名前 20 的显著富集通路主要涵盖炎症免疫调节、代谢紊乱及神经-内分泌交互三大类(图 6)。其中，AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路、IL-17 信号通路及 TNF 信号通路的富集程度(GeneRatio)与统计学显著性(q 值)尤为突出。结合 IBS 病理特征，AGE-RAGE 通路的富集提示四君子汤可能通过减轻肠道氧化应激与晚期糖基化终末产物(AGEs)蓄积，修复肠黏膜屏障完整性；脂质代谢与动脉粥样硬化通路的高富集特征，反映该方在调节肠道微循环及脂质代谢稳态中的潜在作用；而 IL-17、TNF、MAPK 及 Th17 细胞分化等免疫炎症通路的显著激活，表明四君子汤可能通过抑制促炎细胞因子级联反应，缓解肠道低度炎症与内脏高敏感状态。核心 KEGG 信号通路可视化网络进一步印证了上述通路的交叉调控节点。

综合 GO 与 KEGG 分析结果，四君子汤干预 IBS 的分子机制呈现典型的“多成分-多靶点-多通路”网络调控特征。其核心作用轴可归纳为“炎症-代谢-免疫-神经”交互网络：一方面通过下调 TLR/NF- κ B、IL-17/TNF 等促炎信号，抑制肠道黏膜过度免疫应答；另一方面通过调节膜微域结构与激酶活性，改善肠上皮屏障功能与神经递质传导，进而修复脑-肠轴功能紊乱。上述富集结果为阐明四君子汤治疗 IBS 的分子机制提供了生物信息学依据，并为后续体内外实验验证明确了核心靶标与通路导向。



注：基于 DAVID 数据库分析， $P < 0.05$ 。纵坐标为富集条目名称，横坐标为富集基因数量(Count)，颜色深浅表示校正 q 值(越红越显著)。BP：生物学过程；CC：细胞组分；MF：分子功能。

Figure 5. Bar chart of GO functional enrichment analysis (BP, CC, MF)

图 5. GO 功能富集分析柱状图(BP、CC、MF)



注：基于 DAVID 数据库分析， $P < 0.05$ 。纵坐标为显著富集通路名称，横坐标为基因比率(GeneRatio)，气泡大小代表富集基因数量，颜色深浅表示校正 q 值。

Figure 6. Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis
图 6. KEGG 通路富集分析气泡图

4. 讨论

本研究基于网络药理学系统预测了四君子汤干预 IBS 的潜在作用网络,初步揭示了该方“多成分-多靶点-多通路”协同调控的分子机制。研究共筛选出 149 个药物-疾病交集靶点,表明四君子汤并非作用于单一病理环节,而是通过多组分协同干预 IBS 复杂的病理网络,这与中药复方整体调节的传统理论高度契合[5]。

PPI 网络拓扑分析识别出 AKT1、TNF、JUN、IL6、STAT3、MAPK1/3 等 14 个核心靶点。现代医学研究表明,IBS 的发病与肠道低度炎症、免疫微环境失衡及肠上皮屏障损伤密切相关[6]。其中, TNF、IL6、IL1B 等促炎因子靶点的富集提示四君子汤可能通过抑制促炎细胞因子级联反应,减轻肠道黏膜免疫过度激活[7]; AKT1、MAPK 家族及 STAT3 等信号枢纽则广泛参与细胞增殖、凋亡调控及肠道屏障完整性维持[8]。这些核心靶点在网络中处于高度连接的中心位置,提示四君子汤可能通过调控“炎症-免疫-屏障”轴,改善 IBS 患者的内脏高敏感性与肠道运动功能紊乱,为后续关键分子靶标的实验验证明确了方向。

GO 与 KEGG 富集分析进一步阐明了核心靶点的生物学功能与信号传导路径。GO 分析显示,交集靶点显著富集于脂多糖反应、炎症调节、氧化应激及膜微区结构等条目; KEGG 通路分析表明, AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路及神经活性配体-受体相互作用通路富集最为显著。结合 IBS 的病理特征,上述通路并非孤立存在,而是构成了一个涉及“免疫-屏障-脑肠轴”的紧密调控网络。四君子汤的多成分可能通过对该网络的“上游触发-中下游级联-系统互作”多级节点进行协同干预,发挥整体疗效:

① 阻断“氧化应激-炎症”的上下游级联放大,发挥协同抗炎作用。AGE-RAGE 信号通路通常作为上游触发机制,其过度激活会诱导细胞内活性氧(ROS)的产生与氧化应激,进而激活 NF- κ B 等转录因子,驱动下游 TNF 和 IL-17 等促炎通路的级联表达。四君子汤的活性成分可能不仅直接抑制中下游 TNF 和 IL-17 的致炎活性,还通过干预上游 AGE-RAGE 通路,从源头阻断局部氧化应激与低度炎症的恶性循环[9]。

② 干预“炎症-脑肠轴”串扰,打破内脏高敏感恶性循环。IBS 的病理核心之一在于肠道局部微炎症与中枢神经系统的异常互作。富集到的“神经活性配体-受体相互作用通路”与 TNF、IL-17 等炎症通路存在密切的网络通讯:外周释放的 TNF- α 等炎性细胞因子可直接敏化肠神经系统(ENS)传入神经纤维,诱发内脏高敏感。四君子汤可能一方面通过抗炎网络消除外周致敏原,另一方面协同调节神经递质及 G 蛋白偶联受体活性,从而改善脑-肠轴的双向信号传导,同步缓解腹痛及伴随的焦虑、抑郁等心身症状[10]。

③ 保护膜微区结构,抵抗炎症介导的屏障损伤。炎症网络(如 TNF 通路)的持续激活是破坏肠上皮细胞紧密连接(TJ)的关键诱因。结合 GO 分析中高度富集的“膜微区(Membrane Microdomain)”条目,四君子汤可能存在一条“结构-功能”协同靶向机制:在抑制炎症因子释放的同时,通过调控脂筏等膜微区及细胞骨架相关蛋白,维持 TJ 蛋白在细胞膜上的正常组装与定位,从而在炎症微环境中最大程度地保护肠黏膜物理屏障,恢复肠道选择性通透功能[11]。

从中医理论与实验证据视角审视,IBS 多归属于“腹痛”“泄泻”范畴,核心病机为脾胃虚弱、运化失司。本研究通过网络药理学预测的靶点与通路,不仅印证了四君子汤“健脾益气”的生物学基础,更在分子层面与既往实验研究形成了有力互证。首先,本研究预测的核心通路,与四君子汤已报道的药理活性高度吻合。预测结果显示的 TNF、IL-17 及 NF- κ B 等炎症相关通路,在多项针对 IBS 大鼠模型的研究中已得到证实。例如,有研究表明四君子汤能显著下调 IBS-D 模型大鼠结肠黏膜中 TNF- α 、IL-6 等促炎

因子的水平,这与本研究中 TNF 信号通路的高富集分值一致[12]。其次,单味药及其核心成分的实验研究为本研究的可靠性提供了微观支撑。本研究发现人参、白术是全方位发挥药效的关键。既往研究证实,人参中的人参皂苷(如 Rb1, Rg1)能通过调节 HPA 轴减轻应激诱发的内脏高敏感,并能抑制 TLR4/NF- κ B 介导的炎症反应,这印证了本研究中关于“脂多糖反应”和“G 蛋白偶联受体”的预测。白术内酯类成分被报道具有显著的肠道屏障保护作用,通过上调 Occludin 等紧密连接蛋白表达来改善肠道通透性,这与本研究富集到的“膜微区结构”及“细胞骨架”条目完美呼应。

值得注意的是,本研究还发现了一些可能被以往忽视的新线索。虽然 AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中研究较多,但在本研究中其富集程度极高。结合近期关于 AGEs(晚期糖基化终末产物)诱导肠道微环境改变及氧化应激在 IBS 发病中作用的研究,提示四君子汤可能通过拮抗 AGE-RAGE 级联反应来阻断肠道慢性低度炎症。这一发现为后续深入探讨四君子汤“健脾”功效的抗氧化应激机制提供了新的切入点。

本研究仍存在一定局限性。首先,网络药理学属于计算预测模型,未考虑中药合煎过程中可能发生的化学成分转化、药效物质基础变化及肠道菌群代谢转化等因素;其次,数据库检索与筛选阈值(如 OB \geq 30%、DL \geq 0.18)可能遗漏部分低生物利用度但具肠道局部高活性的成分;最后,预测的靶点与通路尚需通过细胞实验、动物模型及临床样本进一步验证[13]。未来研究可结合肠道微生物组学、代谢组学及基因编辑技术,深入阐明四君子汤调控“肠-脑轴”与黏膜免疫的具体分子节点[14]。

综上所述,本研究通过网络药理学初步构建了四君子汤干预 IBS 的“成分-靶点-通路”作用网络,揭示了其通过多靶点协同调控炎症免疫反应、修复肠黏膜屏障及调节脑-肠轴功能的核心机制。该研究不仅为四君子汤治疗 IBS 提供了系统的生物信息学预测证据,也为中医药复方现代化研究及 IBS 的精准干预策略提供了新的思路与理论参考。

基金项目

本项目受江苏大学大学生创新项目(X2025102990941)和镇江市脾胃病临床医学研究中心开放课题(SSPW2023-KF09)。

参考文献

- [1] Oka, P., Parr, H., Barberio, B., Black, C.J., Savarino, E.V. and Ford, A.C. (2020) Global Prevalence of Irritable Bowel Syndrome According to Rome III or IV Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 908-917. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30217-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30217-x)
- [2] Ford, A.C., Moayyedi, P., Lacy, B.E., Lembo, A.J., Saito, Y.A., Schiller, L.R., et al. (2014) American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *American Journal of Gastroenterology*, **109**, S2-S26. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187>
- [3] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [4] Hopkins, A.L. (2008) Network Pharmacology: The Next Paradigm in Drug Discovery. *Nature Chemical Biology*, **4**, 682-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- [5] Zhao, L., Zhang, H., Li, N., Chen, J., Xu, H., Wang, Y., et al. (2023) Network Pharmacology, a Promising Approach to Reveal the Pharmacology Mechanism of Chinese Medicine Formula. *Journal of Ethnopharmacology*, **309**, Article 116306. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116306>
- [6] Bassotti, G., Villanacci, V., Crețoiu, D., et al. (2013) Cellular and Molecular Basis of Chronic Constipation: Taking the Functional/Idiopathic Label Out. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 4099-4105. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i26.4099>
- [7] Öhman, L. and Simrén, M. (2010) Pathogenesis of IBS: Role of Inflammation, Immunity and Neuroimmune Interactions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 163-173. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.4>

-
- [8] Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B.G. and Verne, G.N. (2012) Intestinal Barrier Function in Health and Gastrointestinal Disease. *Neurogastroenterology & Motility*, **24**, 503-512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x>
- [9] Kavitha, S.A., Zainab, S., Muthyalaiyah, Y.S., John, C.M. and Arockiasamy, S. (2025) Mechanism and Implications of Advanced Glycation End Products (AGE) and Its Receptor RAGE Axis as Crucial Mediators Linking Inflammation and Obesity. *Molecular Biology Reports*, **52**, Article No. 556. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10632-x>
- [10] Hillestad, E.M.R., van der Meeren, A., Nagaraja, B.H., Bjørsvik, B.R., Haleem, N., Benitez-Paez, A., *et al.* (2022) Gut Bless You: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 412-431. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i4.412>
- [11] Turner, J.R. (2009) Intestinal Mucosal Barrier Function in Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 799-809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>
- [12] Hu, L., Wang, Z., Yao, K., Yang, K., Xu, R., Zhan, X., *et al.* (2026) Microbial Metabolic Profiling Reshapes NF- κ B-Mediated Immune Metabolic Network: A New Mechanism for CRC Development. *Journal of Translational Medicine*, **24**, Article No. 240. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07672-z>
- [13] Zhai, Y., Liu, L., Zhang, F., Chen, X., Wang, H., Zhou, J., *et al.* (2025) Network Pharmacology: A Crucial Approach in Traditional Chinese Medicine Research. *Chinese Medicine*, **20**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-01056-z>
- [14] Vancamelbeke, M. and Vermeire, S. (2017) The Intestinal Barrier: A Fundamental Role in Health and Disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 821-834. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>