

基于网络药理学和分子对接技术探究大承气汤治疗便秘作用机制

李欣凝¹, 黄楠楠^{1*}, 王立运¹, 宋健平²

¹黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年4月7日; 录用日期: 2025年5月19日; 发布日期: 2025年5月30日

摘要

目的: 运用网络药理和分子对接技术探究大承气汤治疗便秘的有效成分、作用靶点、信号通路及分子机制。方法: 运用TCMSP数据库遴选大承气汤中的有效成分、作用靶点; 通过GeneCards、OMIM、TTD、DrugBank数据库以“constipation”为检索词进行搜集得到便秘相关靶点; 利用Cytoscape 3.10.0软件构建“药物成分-潜在作用靶点”网络关系图; 再导入String数据库生成靶点蛋白质互作关系图。本研究采用Metascape对核心作用靶点开展功能标注分析, 即基因本体及京都基因与基因组百科全书通路富集分析。同时, 运用Autodock分子对接技术模拟配体-受体相互作用, 从分子层面验证活性成分与关键靶蛋白的结合稳定性与亲和力。结果: 获得大承气汤治疗便秘的相关活性成分有木犀草素、柚皮素、 β -谷甾醇、川陈皮素等。核心靶点有RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)、Cellular tumor antigen p53 (肿瘤蛋白p53)、Tumor necrosis factor (肿瘤坏死因子)、Epidermal growth factor receptor (表皮生长因子受体)、Interleukin-6 (白细胞介素-6)等。GO富集分析共得生物学过程(BP) 323条、细胞组成(CC) 101条、分子功能(MF) 144条, KEGG通路有205条。分子对接结果表明, 大承气汤有效成分与其作用靶点稳定结合。结论: 大承气汤是通过多条通路、多种成分、多个靶点治疗便秘。

关键词

大承气汤, 便秘, 网络药理学, 分子对接技术

Investigating the Mechanism of Action of Dachengqi Decoction in the Treatment of Constipation Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Xinning Li¹, Nannan Huang^{1*}, Liyun Wang¹, Jianping Song²

*通讯作者。

文章引用: 李欣凝, 黄楠楠, 王立运, 宋健平. 基于网络药理学和分子对接技术探究大承气汤治疗便秘作用机制[J]. 中医学, 2025, 14(5): 2319-2331. DOI: 10.12677/tcm.2025.145344

Abstract

Objective: Investigating the active ingredients, targets, signalling pathways and molecular mechanisms of Dachengqi Decoction for the curing of constipation by using network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The TCMSP database was utilised to select the main effective Chinese medicines and targets in Dachengqi Decoction for the treatment of constipation; GeneCards, OMIM, TTD, and DrugBank databases were used to obtain constipation-related targets by using the search term “constipation”; Cytoscape 3.10.0 database was used to construct a network diagram of “drug components-potential targets”, and then imported into the String database to generate a network diagram of target-protein interfaces. In this study, the Metascape bioinformatics system was used to annotate the core targets, comprising gene ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment. Meanwhile, Autodock molecular docking technology was applied to simulate ligand-receptor interactions to verify the binding stability and affinity of the active ingredient with key target proteins at the molecular level. **Results:** Some relevant active ingredients of Dachengqi Decoction for the treatment of constipation were obtained, including lignans, naringenin, β -sitosterol, and chuan chenpianin. The core targets were RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase), Cellular tumor antigen p53 (tumour protein p53), and Tumor necrosis factor (TNF), Epidermal growth factor receptor (EGFR), Interleukin-6 (IL-6), etc. The GO enrichment analysis yielded a total of 323 biological processes (BP), 101 cellular components (CC), 144 molecular functions (MF), and 205 KEGG pathways. The findings of molecular docking showed that the active ingredients of Dachengqi Decoction were stably bound to their targets. **Conclusion:** Dachengqi Decoction treats constipation through multiple multiple pathways, multiple composition and multiple targets.

Keywords

Dachengqi Decoction, Constipation, Network Pharmacology, Molecular Docking Technology

Copyright © 2025 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

随着人们的生活日渐丰富，无节奏无规律的饮食习惯日益严重，消化道健康产品市场规模正在逐年扩大。未来数年，国际胃肠保健产品市场将呈现稳定上升趋势。这为通肠穴位贴等相关产品提供了巨大的市场空间，为患者提供新的治疗选择。

从中医的角度来讲“下法”是中医“汗、和、下、消、吐、清、温、补”八大法之一，泻下法是通过促进机体排泄功能，使蓄积于体内的病理产物(包括热邪、寒凝、水饮及血瘀等)经由二便排出的治疗策略。该治法主要适用于里实证候，其作用途径包括但不限于：(1) 清除阳明腑实热结；(2) 温化寒凝积滞；(3) 涤荡痰饮水湿；(4) 祛除脉络瘀阻。临床应用时需严格遵循“其下者，引而竭之”的治疗原则，根据病邪性质选用相应方药，如大承气汤泻热通便，大黄附子汤温里攻下等，具体包括寒下，温下，润下，逐水等

治法。《素问·阴阳应象大论》中“其下者，引而竭之……其实者，散而泻之”为其提供了理论基础[1]。而真正将下法引入临床治疗并流传后世广泛传播的乃是《伤寒论》[2]，《伤寒论》记载有“阳明病，谵语有潮热，反不能食者，胃中必有燥屎五六枚也。若能食者，但硬耳。宜大承气汤下之”、“阳明病，脉迟，虽汗出不恶寒者……手足濇然汗出者，此大便已硬也，大承气汤主之。”各代医家对大承气汤的作用病种证型进行了总结，可以用来治疗各种热性病引起的腹痛腹胀、大便秘结、惊痫嗔狂，神昏高热等疾患[3]。

大承气汤的组方组成：大承气汤中有两组互为药对的君臣药——硝黄及枳朴。大黄作为君药，主清泄积热，清洁肠腑，芒硝味咸、苦，性寒，润燥软坚散结故作臣药，大黄得芒硝峻下热结之力倍增；但内热久滞，腑气不通，速下受阻，重用厚朴为另一君药，枳实厚朴相伍破气消痰，下气消痞，两组君臣相伍，相得益彰，使塞得以通、热即得泄、阴始能存[4]。

本研究基于整合生物信息学技术，采用网络药理学与分子对接相结合的研究策略，系统解析大承气汤干预便秘的分子机制。通过网络拓扑分析技术构建多维度互作网络模型，重点揭示“化学组分-潜在靶标-代谢通路-病理表型”之间的复杂调控关系；同时运用基于结构生物学的分子对接技术，通过计算配体-受体结合自由能及构象稳定性，实现活性化合物与关键靶点的精准识别与相互作用预测[5]。该研究模式不仅为阐释经典方剂的多靶点协同作用机制提供科学依据，更对推动中药复方现代化研究范式创新及新型制剂开发具有重要方法论价值。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料

本研究采用表格形式对网络药理学与分子对接技术所涉及的多元在线数据库及分析平台进行系统性归纳整合，如表 1 所示。

Table 1. Websites used in the experiment
表 1. 实验所用网站

数据库	网址
TCMSP	https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php
Uiprot	https://www.uniprot.org
DrugBank 数据库	https://go.drugbank.com/
TTD 数据库	https://db.idrblab.net/ttd/
OMIM 数据库	https://omim.org/
GeneCard 数据库	https://www.genecards.org/
韦恩图	https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/
STRING 数据库	https://cn.string-db.org/
Cytoscape 3.10.0 软件	https://cytoscape.org/
Metascape	http://metascape.org
微生信	http://www.bioinformatics.com.cn/
Pubchem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
PDB 数据库	https://www.rcsb.org/

2.2. 大承气汤有效化合物成分及相关靶点筛选

由于大承气汤其组方特征体现为双重协同药对结构，遵循传统方剂配伍原则，以“大黄-芒硝”构成泻热通便的君药配伍体系，与“厚朴-枳实”形成的行气除满臣药配伍体系形成协同增效关系。所以我们选取大黄、枳实、厚朴利用中药系统药理学数据库(TCMSP)，以口服生物利用度(OB) ≥ 30%且类药

性(DL) ≥ 0.18 为遴选因素进行筛查, 获得大承气汤中大黄、枳实、厚朴 3 味中药的有效化合物及对应的靶点, 筛选后在 Uniprot 蛋白质数据库中将化合物作用的蛋白质靶点转化成规范的基因标识符, 将这三种中药的靶点进行组合, 删去并集, 最终得到药物的作用成分靶点。

由于芒硝为硫酸盐类矿物, 所以中药系统药理学数据库(TCMSP)未查到芒硝的有效化合物及对应的靶点。在应用芒硝上不同医家有不同之处。如王焘指出“承气汤旧用芒硝, 余以有毒” [6], 故往往去芒硝, 送药后仍不可下, 后才缓加芒硝一两, 或用姜汁送下等方法代替芒硝以达泻下。孙思邈则以为芒硝具有去积生新的作用, 故重用芒硝, 以专注退热泄气之用。王焘则认为芒硝性苦寒, 恐伤胃阴, 故弃, 而孙思邈专注其“逐六腑积聚”之用。启发后世医家医者, 可根据病情的严重程度, 适当增减芒硝的剂量。或可采取他法帮助通下[7]。综上所述本文对芒硝暂不做讨论。

2.3. 便秘相关靶点筛选

分别利用 GeneCard 数据库、OMIM 数据库、治疗靶点 TTD 数据库和 DrugBank 数据库, 以“constipation”检索各数据库中以“便秘”为检索词的相关文献, 提取其中涉及的潜在作用靶点。通过数据整合方法, 对从不同来源获得的靶标信息进行合并处理, 建立综合靶点数据集, 删除重复靶点得到便秘的作用靶点。

2.4. 药物与疾病公有靶点的甄别以及绘制互作网络

利用在线韦恩图将活性成分和疾病相关靶点进行整合, 绘制韦恩图, 获取共同靶点的名称及数量。

2.5. 蛋白互作网络的构建

通过 String 数据库, 以“Multipleproteins”、“homosapiens”、“combinedscore > 0.4”为筛选条件, 构建 PPI 网络模型。将从 String 网站导出的蛋白互作图的 TSV 文件导入 Cytoscape3.10.0, 进行数据分析, 根据 degree 值进行一定筛选, 从交互网络中甄别出具有拓扑重要性的中心关键节点。

2.6. GO 富集分析和 KEGG

将获得的药物与疾病的共有相关靶点导入到 Metascape 网站中, 选择物种为人类, 并以最小重叠为 3, $P > 0.01$, 最小丰富度 1.5 为筛选条件进行富集分析, 应用微生信平台进行可视化。

2.7. 分子对接技术验证

在 Pubchem 中查找关键靶点的 2D 结构, 采用 Chem3D 18.0 软件对化合物分子进行构象优化, 通过分子力学力场计算实现能量最小化, 最终生成三维空间结构并以 Tripos mol2 文件格式存储。使用 OpenBabel 3.1.1 将关键靶点转化为 pdb 格式文件。最后利用 AutoDockTools (ADT)加氢、定义可扭转键, 输出 pdbqt 格式备用。首先通过 Uniprot 知识库平台, 以疾病标志性基因为查询条件, 检索并提取相应的蛋白质唯一标识符。本研究通过 PDB 数据库下载目标蛋白的结构数据, 选用分辨率符合要求的构象作为研究对象。采用 Pymol 分子图形系统对获取的蛋白结构进行预处理, 包括但不限于: 清除结晶水分子、去除复合物中的原始配体分子以及分离受体亚基等操作。在 ADT 中对处理的蛋白加氢, 所有经过预处理的分子结构文件最终以 AutoDock 专用的 PDBQT 格式存档, 该格式完整保留了原子坐标、电荷分布及可旋转键等关键对接参数信息。由于蛋白活性口袋准确位置未知, 因此采用盲对接方式, 在 ADT 工作界面设置对接口袋大小, 尽可能包裹整个蛋白催化位点, 从而保证小分子配体与之充分对接。再运行 Vina 对分子与靶点的最低结合能进行分析检验, 最终采用 Pymol 分子可视化系统对分析结果进行图形化呈现, 生成符合出版要求的高分辨率三维结构示意图。

3. 结果

3.1. 大承气汤有效活性成分及对应靶点

通过 TCMSp 数据库, 以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为遴选门槛, 生成大承气汤生效活性成分, 符合筛选条件的有效成分共 31 个, 可以在 TCMSp 网站预测靶点的活性成分共 26 个, 包括大黄 7 个, 枳实 17 个, 厚朴 2 个, 如表 2。将三味药合并去重后得到活性成分对应靶点 114 个。

Table 2. Active ingredients of Dachengqi Decoction
表 2. 大承气汤的有效成分

MOL ID	名称	OB/%	DL	来源
MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	大黄
MOL002235	EUPATIN	50.8	0.41	大黄
MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24	大黄
MOL002268	rhein	47.07	0.28	大黄
MOL002281	Toralactone	46.46	0.24	大黄
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	大黄
MOL002297	Daucosterol_qt	35.89	0.7	大黄
MOL005970	Eucalyptol	60.62	0.32	厚朴
MOL005980	Neohesperidin	57.44	0.27	厚朴
MOL013277	Isosinensetin	51.15	0.44	枳实
MOL013279	5,7,4'-Trimethylapigenin	39.83	0.3	枳实
MOL013430	Prangenin	43.6	0.29	枳实
MOL013435	poncimarín	63.62	0.35	枳实
MOL013436	isoponcimarín	63.28	0.31	枳实
MOL013437	6-Methoxy auraptén	31.24	0.3	枳实
MOL001798	neohesperidin_qt	71.17	0.27	枳实
MOL001803	Sinensetin	50.56	0.45	枳实
MOL001941	Ammidin	34.55	0.22	枳实
MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24	枳实
MOL004328	naringenin	59.29	0.21	枳实
MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	47.74	0.27	枳实
MOL005828	nobiletin	61.67	0.52	枳实
MOL005849	didymin	38.55	0.24	枳实
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	枳实
MOL007879	Tetramethoxyluteolin	43.68	0.37	枳实
MOL009053	4-[(2S,3R)-5-[(E)-3-hydroxyprop-1-enyl]-7-methoxy-3-5-methylol-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-2-methoxy-phenol	50.76	0.39	枳实

3.2. 大承气汤治疗便秘的潜在靶点

从 GeneCards、OMIM、TTD、DrugBank 4 个数据库中, 获取便秘的主要靶点分别为 8669、200、11、47 个, 去掉相同靶点后取并集, 仍余 8694 个, 如图 1。首先通过药理学方法鉴定大承气汤中的药效物质基础, 并预测其潜在作用靶标; 同时从疾病相关数据库中获取病理过程的关键调控靶点。随后, 运用集合论方法对上述两组靶点数据集进行交集运算, 从而确定该方剂治疗疾病的潜在关键作用靶标。结果大承气汤作用于便秘的潜在靶点对应 102 个, 本研究通过韦恩分析发现, 共同靶标占全部潜在作用靶点的 1.2% ($n = 102/8500$), 该结果通过四圆交集图示直观呈现, 见图 2。

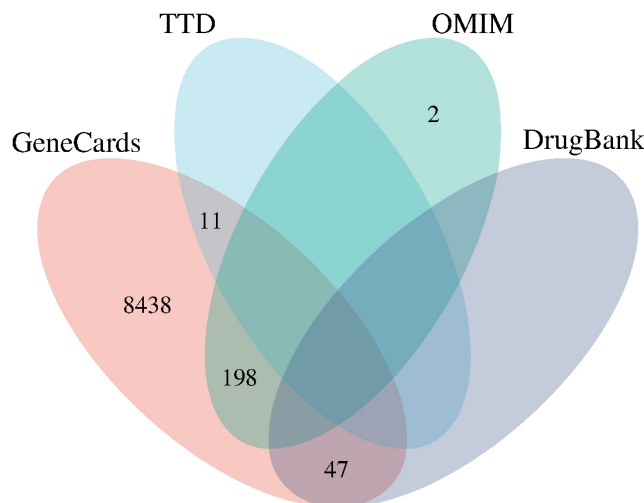


Figure 1. Targets related to constipation
图 1. 便秘相关的靶点

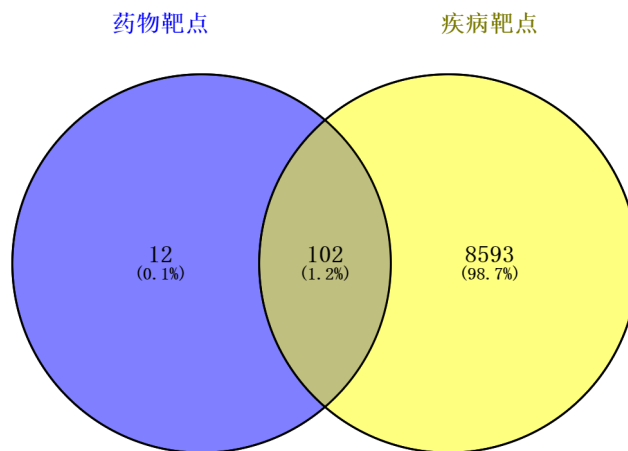


Figure 2. Targets of the therapeutic effect of Dachengqi Decoction on constipation
图 2. 大承气汤治疗便秘作用的靶点

3.3. 生成“药物 - 有效成分 - 疾病靶点”网络图

本研究采用 Cytoscape3.10.0 构建了多层次互作网络，系统展示中药复方活性组分与疾病相关靶标之间的复杂关联。该网络模型包含三个主要元素层次：(1) 大承气汤组方药材；(2) 经 ADME 筛选的活性化合物；(3) 通过生物信息学分析鉴定的疾病相关分子靶点。网络拓扑结构采用力导向布局算法(Force-directed layout)优化，节点大小与 Betweenness Centrality 值成正比，边权重反映相互作用强度，见图 3。这个网络由 143 个结点，297 条边组成，得出同一个疾病靶点分别可以对应多种的活性成分，且不同的靶点也可关联用同种活性成分，大承气汤治疗便秘具有多个靶点、多种生效成分特点。运用该软件对药物主要作用活性成分进行拆解分析，根据 degree 值的中位数进行甄别和确定，将 degree 大于 6 作为筛选活性成分的条件，得到 13 个活性成分，分别是：luteolin(木犀草素)、naringenin(柚皮素)、beta-sitosterol(β-谷甾醇)、nobiletin(川陈皮素)、aloe-emodin(芦荟大黄素)、Eucalyptol(桉叶油醇)、Tetramethoxyluteolin(木犀草素四甲醚)、Sinensetin(甜橙黄酮)、Eupatin、Isosinensetin(异橙黄酮)、didymin(香风草甙)、6-Methoxy auraptene(6-甲氧基葡萄内酯)、(-)-catechin((-)-儿茶素)、Torallactone(决明内酯)。

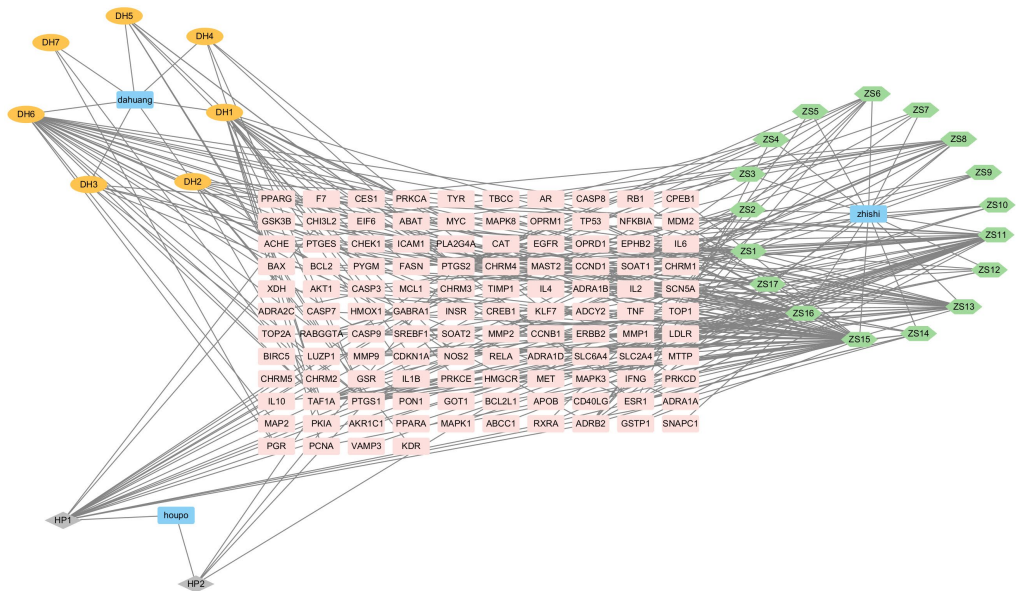


Figure 3. Network diagram of drug-active ingredient-disease targets
图 3. 药物 - 有效成分 - 疾病靶点网络图

3.4. PPI 网络绘制及中心作用蛋白靶点筛选

将大承气汤的中心作用靶点与便秘病种的靶点进行交集分析,得到的 102 个共同靶点导入数据库中,选择最低互助评分为 0.4,摒弃游离点,得到 99 个节点和 1419 条边,见图 4。将所得到的 PPI 网络文件导入 Cytoscape,进行分析处理,将 degree > 120 作为筛选条件,得到大承气汤治疗便秘的核心靶点 11 个,degree 值从高到低如表 3 所示。

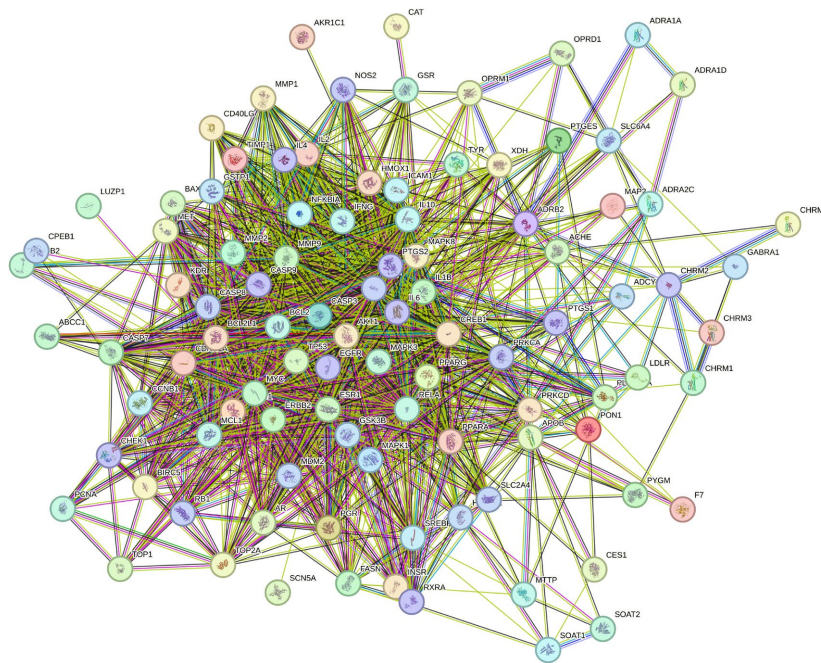


Figure 4. PPI network diagram of proteins in Decoction Decoction
图 4. 大承气汤蛋白 PPI 网络图

Table 3. Core target proteins of Dachengqi Decoction in the treatment of constipation
表 3. 大承气汤治疗便秘的核心靶点蛋白

NO.	基因	Degree 值
1	AKT1	140
2	TP53	134
3	TNF	132
4	EGFR	130
5	IL6	130
6	CASP3	126
7	IL1B	126
8	BCL2	122
9	MYC	122
10	PTGS2	122
11	ESR1	122

3.5. 关键靶点的 GO 功能富集分析和 KEGG 通路解析

本研究选取经系统鉴定的 102 个药物与疾病共同作用靶标，利用 Metascape 生物信息学分析平台开展多层次功能注释研究。在基因本体富集分析中，从三个维度对靶标功能特征进行系统解析：(1) 生物学过程维度鉴定显著相关通路 323 项；(2) 细胞组分层面定位 101 个关键亚细胞结构；(3) 分子功能范畴识别 144 种重要活性特征。进一步通过京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析，共获得 205 条显著富集的代谢及信号转导途径($P < 0.01$, $FDR < 0.05$)。借助微生信平台对 GO 富集显著的前十条进行可视化，见图 5，对 KEGG 通路解析进行可视化处理，见图 6。

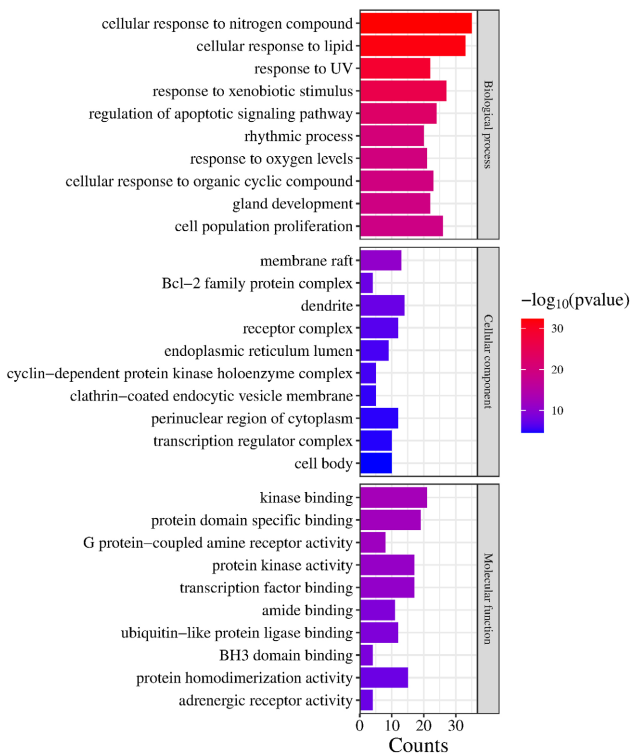


Figure 5. GO enrichment analysis
图 5. GO 富集分析

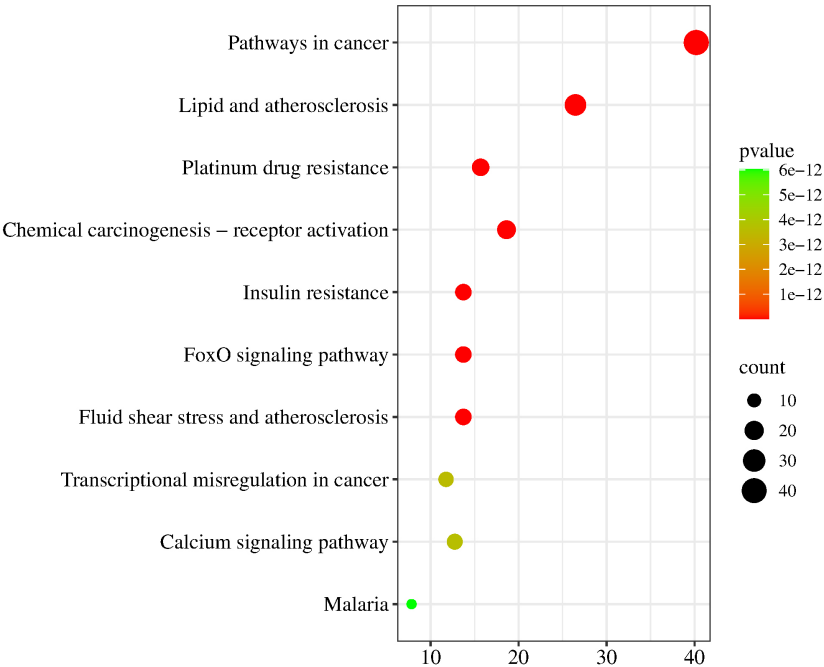


Figure 6. KEGG enrichment analysis
图 6. KEGG 富集分析

3.6. 分子对接技术

使用 AutoDock Vina 程序进行分子对接研究，探讨大承气汤活性成分与其治疗便秘核心靶点的作用机制。其中核心靶点 TNF(肿瘤坏死因子)，是根据大黄中成分 aloe-emodin 经 TCMSP 数据库预测的靶点，经验证，靶点预测过程无误。在 Uniprot 数据库检索 TNF 发现，TNF 为多种细胞因子的统称，包括 TNF10、TNF11、TNF12、TNF13、TNF14、TNF15、TNF18 等，因未找到充足的中外文献支撑，有待后续研究，本文暂不做讨论。基于网络拓扑分析结果，本研究选取网络中心性指标(degree 值)较高的关键调控因子(包括 AKT1、TP53、EGFR 和 IL6 等)与方剂中具有良好构象柔性的活性化合物(如木犀草素、柚皮素、β-谷甾醇及川陈皮素)开展分子相互作用研究。具体而言，采用计算机辅助药物设计技术，对上述筛选获得的配体-受体组合进行系统的分子对接模拟，以评估其结合潜能。对接结合能如表 4 所示。分子对接结束后选取最合适对接构象，通过 Pymol 分子对接软件进行可视化分析，这里仅展示关键基因 AKT1 与活性成分木犀草素、柚皮素、β-谷甾醇、川陈皮素对接 3D 图，见图 7~10。所有的可视化分析结果与对接结合能联合显示，大承气汤中活性成分与各核心靶点有较好的结合活性，提示木犀草素、柚皮素、β-谷甾醇、川陈皮素与上述靶点相互作用较大可能为大承气汤治疗便秘的重要机制。

Table 4. Binding energies between core active ingredients of Dachengqi Decoction for treating constipation and their targets

表 4. 大承气汤治疗便秘核心有效成分与靶点结合能

靶点	结合能(KJ/mol)			
	木犀草素	柚皮素	β-谷甾醇	川陈皮素
AKT1	-8.2	-7.9	-7.8	-6.7
TP53	-8.5	-8.1	-7.2	-6.6
EGFR	-8.3	-7.4	-7.9	-6.6
IL6	-6.6	-7.0	-6.1	-5.3

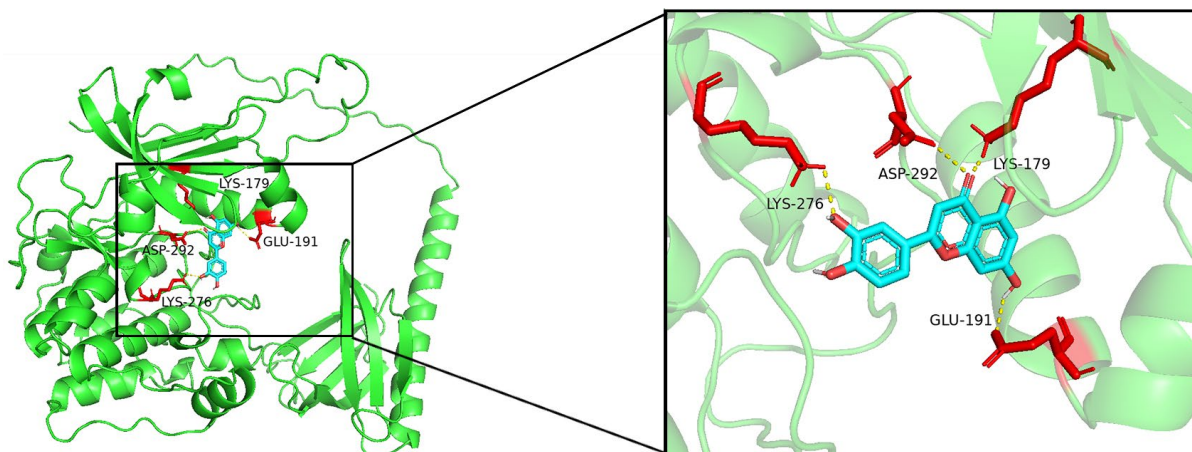


Figure 7. 3D docking diagram of AKT1 and luteolin
图 7. AKT1 与木犀草素对接 3D 图

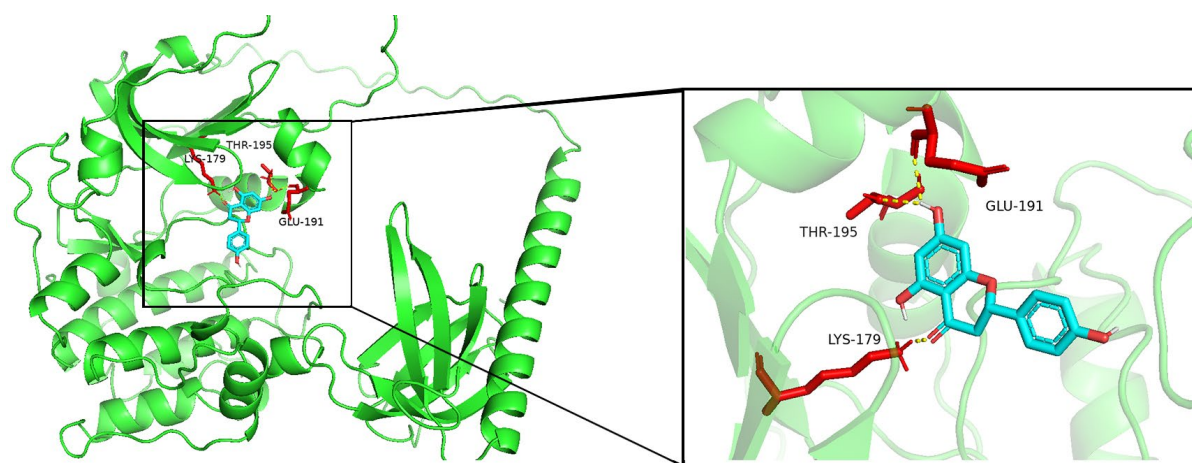


Figure 8. 3D docking diagram of AKT1 and naringenin
图 8. AKT1 与柚皮素对接 3D 图

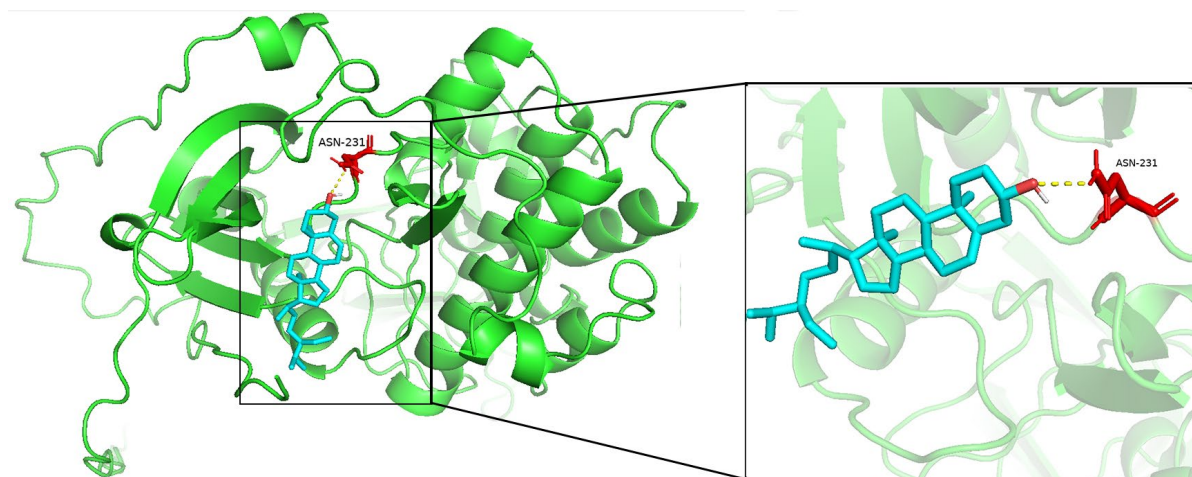


Figure 9. 3D docking diagram of AKT1 and β -sitosterol
图 9. AKT1 与 β -谷甾醇对接 3D 图

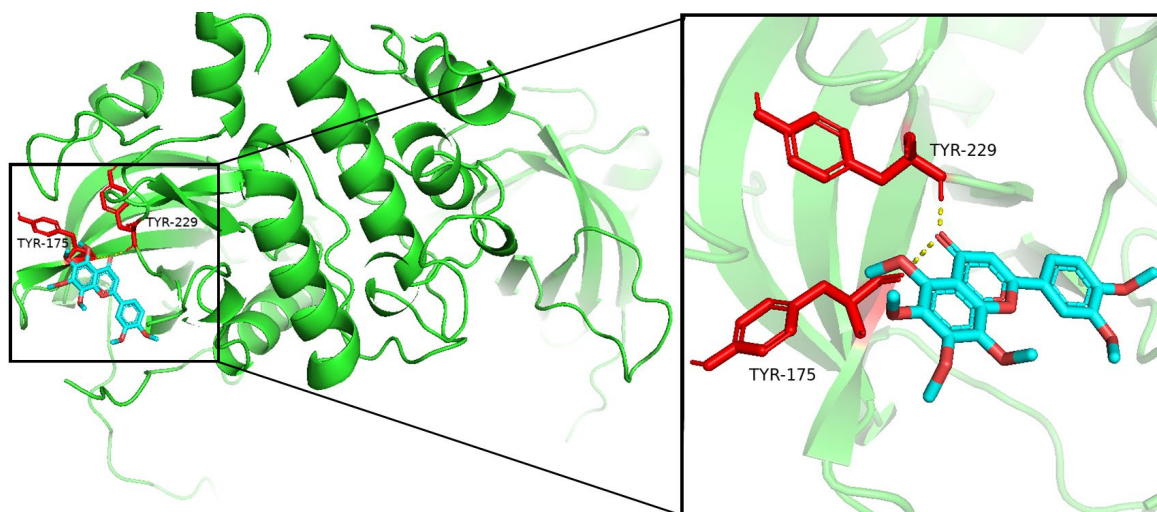


Figure 10. 3D docking diagram of AKT1 and nobiletin

图 10. AKT1 与川陈皮素对接 3D 图

4. 讨论

根据《伤寒论》记载，大承气汤是一种常用的治疗便秘的方剂，其主要功效在于强力清除体内郁热。在临床实践中，该方剂广泛应用于阳明腑实证的治疗，特别是针对因实热积滞所导致的便秘症状。根据祖国医学经典论著，便秘的发生既受内在体质影响，也与外界环境、饮食习惯等因素密切相关。该病多为实证，阳明热盛，热聚肠腑，日久化燥伤阴，阴液亏虚，导致便秘[8]。其病理机制主要涉及大肠传导功能的异常，同时还与肺、脾胃、肾等多个脏腑的运化失常密切相关。常见证型包括气血不足、脾肾阳气虚弱、阴液精血亏虚等，体现了整体观念下的辨证特点。根据历代医家总结以及现代临床实践表明，大承气汤对实热积滞型便秘疗效显著，但治疗机制及作用机理尚待阐明。故本研究通过各中药数据库，对药物中作用成分，疾病靶点进行分析探究，从而发现作用成分与疾病靶点之间相互关系，为大承气汤治疗便秘的应用提供理论依据。

本研究通过网络筛选，得到大承气汤存在 102 个活性成分，其中关键成分为木犀草素、柚皮素、 β -谷甾醇、川陈皮素。

研究发现，木犀草素作为植物源黄酮化合物，通过调控 L 型钙通道介导的肠道平滑肌收缩节律，同时下调平滑肌细胞内 Akt 蛋白磷酸化程度，阻滞 PI3K/Akt 信号转导通路的活化进程，从而有效遏制平滑肌过度增殖，以达到治疗功能性便秘的目的[9]。

研究表明，柚皮苷能够影响血液中消化系统代谢物质的含量，其改善排便困难的潜在作用途径，可能涉及提升 IOP 诱导便秘模型小鼠肠道 Cajal 间质细胞数量及水通道蛋白 3(AQP3)的表达水平[10]。柚皮素通过靶向调控胃肠道起搏细胞(Cajal 间质细胞, ICCs)的电生理活动发挥促肠动力作用。研究显示，其可活化钙依赖性钾通道，并依赖 cGMP/NO 信号通路减弱 ICCs 的自发电位强度，进而优化肠道收缩节律。在药物诱导的便秘动物模型中，该成分能够增强 ICCs 特异性标记物(如 c-kit、干细胞因子及一氧化氮合酶)与水分转运蛋白 AQP3 的生物合成，从而加速肠内容物运输。此外，柚皮素还可通过开启 ATP 敏感型钾通道促使肠道肌层舒张，缓解病理性痉挛，对肠功能紊乱相关的排便困难具有改善效应[11]。

β -谷甾醇能够显著增强脂肪细胞对葡萄糖的摄取能力，驱动前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞转化，并激活脂质分解过程。该成分促进脂解效应的分子机制，可能通过干扰阻碍 AKT 激酶和 PI3K 信号通路的生物活性来实现[12]。

慢性便秘常伴随肠道低度炎症。研究发现,川陈皮素通过降低促炎因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6)的表达,抑制 MAPK 信号通路(如 ERK、JNK、p38)和 NF- κ B 的激活,减轻肠道炎症反应。这种抗炎作用有助于恢复肠黏膜屏障功能,改善肠道内稳态[13]。因此木犀草素、柚皮素、 β -谷甾醇、川陈皮素极大可能为治疗便秘的关键有效成分,为临床新药的研发提供了理论基础。

PPI 网络显示,大承气汤中有效化合物成分可能是通过 AKT1、TP53、EGFR、TNF、IL6 等关键靶点起作用。AKT1 是 PI3K/AKT 通路关键因子,调控细胞增殖代谢和以及凋亡,治疗便秘疾病机制为调控肠道动力——通过激活 mTOR 通路调控平滑肌能量代谢与收缩能力,大承气汤活性成分(如大黄酸)抑制 AKT1 过度活化,缓解异常痉挛并恢复节律性收缩。作为 c-kit/SCF 受体信号系统的关键下游效应器,PI3K/AKT 信号转导级联反应能够响应多种物理化学刺激而被激活。该通路通过其分支调控特性,可选择性启动不同的信号传递网络,从而广泛参与包括程序性细胞死亡调控、细胞运动性调节以及新生血管形成等核心生命活动的精细调控[14]。

TP53 作为关键性肿瘤抑制因子,通过调控细胞增殖周期管理、遗传损伤修复及程序性死亡维持肠道稳态。其功能异常可能通过以下机制参与便秘病理过程如肠黏膜屏障稳态破坏:TP53 失活会干扰肠上皮细胞程序性死亡,下调紧密连接结构蛋白(如 ZO-1、occludin)表达,导致肠腔渗透性升高,诱发炎症相关性肠动力障碍[15];现有研究尚未明确揭示大承气汤直接靶向 TP53 的作用,但其活性成分(如大黄酸)通过拮抗 NF- κ B 信号传导缓解肠道炎症,可能对 TP53 下游的凋亡修复通路产生潜在调节效应[16]。

表皮生长因子受体(EGFR)属于酪氨酸激酶类别,在细胞生长调控、组织分化及上皮修复过程中发挥关键作用。该受体在肠道功能紊乱中的潜在作用路径涉及以下两个方面:首先,通过刺激肠黏膜上皮再生能力,修复炎症或物理性损伤引发的屏障缺损,从而改善因毒素渗透导致的肠道运动异常;其次,其信号传导系统借助 PI3K/AKT 代谢途径影响肠道肌层能量转换过程,进而调控平滑肌的节律性收缩。研究显示,传统方剂大承气汤内含的活性成分厚朴酚具有调控 EGFR 异常激活的特性,可能通过遏制过度炎症反应维护黏膜稳态[17]。

TNF 作为前炎症介质,在长期排便障碍中与肠道亚临床炎症状态密切相关。作为重要的炎症调节因子,TNF- α 通过上调表达水平,能够显著增强肠道上皮细胞间紧密连接结构的完整性。这一生物学效应主要表现为促进 occludin、claudin 等连接蛋白的合成与组装,从而有效维护肠黏膜屏障功能,降低病原体及有害物质的通透性[18]。

IL-6 是介导免疫与炎症的关键因子,其作用包括:① 抑制肠道运动——通过激活 JAK/STAT3 通路减少肠神经元乙酰胆碱释放,降低平滑肌收缩能力[19];② 介导菌群失调—IL-6 水平升高与肠道厚壁菌门异常增殖相关,加剧便秘[20]。

通过 KEGG 富集分析可知,以上关键靶点作用于便秘有多条途径,主要包癌症通路、脂质稳态和控制炎症的信号通路、铂类耐药性、胰岛素抵抗、PI3K/Akt/FoxO 轴、机械力信号与血管病变、钙离子信号通路、疟疾等信号通路。基于分子对接技术的模拟研究表明,大承气汤中的活性组分与筛选获得的核心靶点之间存在显著的结合亲和力。深层次揭示大承气汤有效成分能在体内稳定的发挥其应有作用及特性。本研究表明,大承气汤在治疗便秘时,表现出多组成、多靶点和多途径的作用特点。

参考文献

- [1] 赵进喜,贾海忠,张立山,等. 仲景“下法”,意在逐邪;因势利导,辨证为先[J]. 环球中医药,2017,10(3): 306-310.
- [2] 南京中医药大学,编著. 伤寒论[M]. 上海:上海科学技术出版社,2018.
- [3] 何伦,顿宝生. 常用类方鉴别运用(十二) [J]. 陕西中医,1984,5(12): 33-34.
- [4] 李冀. 方剂学[M]. 第2版. 北京:中国中医药出版社,2016: 111-114.

- [5] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [6] 王焘. 外台秘要方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 184, 194.
- [7] 陶凌辉, 陈明显, 傅睿, 等. 大承气汤的源流及历代应用探究[J]. 中医文献杂志, 2022, 40(6): 39-42.
- [8] 张蕊, 杨宗亮, 胡响当. 大承气汤辨治痔术后阳明腑实证便秘验案[J]. 光明中医, 2024, 39(23): 4804-4806.
- [9] Yang, M., Zhou, Y., Wan, L., Ye, J., Lu, H., Huang, X., *et al.* (2020) Luteolin Suppresses Colonic Smooth Muscle Motility via Inhibiting L-Type Calcium Channel Currents in Mice. *General Physiology and Biophysics*, **39**, 49-58. https://doi.org/10.4149/gpb_2019045
- [10] 康蕾, 梁磊, 洪关婷, 等. 基于网络药理学及分子对接方法探析厚朴三物汤治疗便秘的机制研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 335-341.
- [11] 陈孟瑶, 乐音子, 颜帅. 柚皮素治疗消化系统疾病的药理作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(13): 4622-4632.
- [12] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [13] 杨静帆, 李敏艳, 秦燕勤, 等. 川陈皮素的药理活性研究进展[J]. 中医学报, 2023, 38(4): 719-725.
- [14] 郭伟, 彭琛, 王一坤, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中医药治疗食管癌的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-20. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251292>, 2025-04-03.
- [15] 宋德琴, 黄雪婷, 杜冉, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨香连丸治疗腹泻作用机制[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2025, 49(1): 38-43.
- [16] 胡溪, 冯立, 高智, 等. 大黄素调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路对慢性肾功能衰竭大鼠肠道菌群结构的影响[J/OL]. 中国医院药学杂志: 1-9. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20241129.1751.006.html>, 2025-04-03.
- [17] 孙芙蓉, 孙雪梅, 隋秀林, 等. 基于“态靶辨证”理论探究乌梅丸加味方在表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌导致相关性腹泻中的作用[J]. 中国民间疗法, 2025, 33(1): 124-128.
- [18] 陈婷玉, 方凤贞. 参芪薏苡仁粥介导 Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路调控化疗后大鼠血清白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 及肠道紧密连接蛋白的机制研究[J]. 中医临床研究, 2022, 14(20): 9-12.
- [19] Siveen, K.S., Sikka, S., Surana, R., Dai, X., Zhang, J., Kumar, A.P., *et al.* (2014) Targeting the STAT3 Signaling Pathway in Cancer: Role of Synthetic and Natural Inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1845**, 136-154. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.12.005>
- [20] 李子玉, 袁洋. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分布与血清 TNF- α 、IL-6 水平的相关性[J]. 中国肛肠病杂志, 2024, 44(8): 44-46.