

·博硕园地·

基于网络药理学的二陈汤“异病同治”机制研究

丁珊珊, 康 洁, 黄益清, 陈华琴, 甘慧娟*
(福建中医药大学中医学院, 福建 福州 350122)

摘要: 目的 基于网络药理学探讨二陈汤治疗慢性阻塞性肺炎(COPD)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、多囊卵巢综合征(PCOS)三种不同疾病痰证的内在机制。方法 利用 TCMSP 数据库对二陈汤活性成分和作用靶点进行筛选与预测,用 Cytoscape 3.2.1 软件绘制二陈汤成分-靶点网络;分别在 TTD、DrugBank、PharmGKB 和 GeneCards 4 个数据库筛选、去重,得出 COPD、NAFLD、PCOS 的治疗靶点,与二陈汤的作用靶点进行映射,获取二陈汤治疗三种疾病的共同靶点;利用 String 数据库构建分析二陈汤-疾病共同靶点相互作用网络;最后通过 David 数据库对共同作用靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。结果 经筛选与预测,获得二陈汤的活性成分 110 个和作用靶点 259 个;分别获得 COPD、NAFLD、PCOS 的治疗靶点 1 631 个、411 个、568 个;经靶点映射后,得到 24 个二陈汤治疗的共同靶点;GO 和 KEGG 富集分析得到 204 个生物学过程和 69 条信号通路。结论 二陈汤可通过交互调节 PI3K-AKT、FoxO、HIF-1、MAPK 等信号通路对炎症反应、胰岛素抵抗、糖脂代谢、平滑肌增殖等生物学过程进行调整,从整体和系统的角度探讨了二陈汤“异病同治”的内在机制。

关键词: 二陈汤;异病同治;网络药理;慢性阻塞性肺炎;非酒精性脂肪肝;多囊卵巢综合征

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-338X(2020)06-0051-06

DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtc.012133

二陈汤出自宋代《太平惠民和剂局方》,由半夏、陈皮、茯苓、甘草等药物组成,具有燥湿化痰、理气和中的功效。作为中医经典的化痰方,二陈汤被广泛应用于临床,而且疗效较为显著。包永生等^[1]从文献、临床、药理等方面对二陈汤的研究进展进行了综述,表明二陈汤及其加减方主要用于呼吸系统、消化系统、内分泌系统、神经系统中某些病症痰证的治疗,如慢性阻塞性肺炎(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)等。那么,二陈汤治疗不同疾病痰证的共同之处是什么?即二陈汤实现“异病同治”的物质基础是什么?随着系统生物学和多向药理学概念的深入,研究者们将网络药理学这一新的研究策略引入中医学。网络药理学通过构建中药成分、靶点与疾病之间的相互作用网络,对中药复方的作用机制进行研究,为从整体和系统地解决上述的问题提供了支撑。因此,本文采用网络药理学的方法对二陈汤治疗不同疾病(COPD、NAFLD、PCOS)痰证的靶点作用网络进行生物信息学分析,探讨二陈汤“同病异治”的作用机制。

1 方法

1.1 二陈汤成分收集与筛选 采用中药系统药理学平台^[2](TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>),

收稿日期:2020-08-12

基金项目:福建省高校杰出青年科研人才培养计划项目(2018);国家级大学生创新创业训练计划项目(201810393002);福建中医药大学校级课题(X2019018-平台, X2019019-平台, X2019019)

作者简介:丁珊珊(1987—),女,助理研究员,博士研究生,主要从事中医痰证的生物学基础研究。

通信作者:甘慧娟(1973—),女,教授,博士生导师。

E-mail: 843368506@qq.com

在“herb name”检索框中分别以“半夏”“陈皮”“茯苓”“甘草”为检索词进行检索,收集这 4 味药的化学成分信息。对收集到的化学成分以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选依据,筛选出二陈汤的活性成分。

1.2 二陈汤的作用靶点预测 采用 TCMSP 数据库对筛选出的二陈汤的活性成分进行作用靶点预测,然后利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)中 UniProtKB 检索功能对预测出的作用靶点进行逐一检索,并在检索结果中将物种限定为“human”,对所有预测到的二陈汤作用靶点进行一一对应的基因名称(official gene symbol)转换,获得二陈汤活性成分的作用靶点。

1.3 疾病的治疗靶点获取 分别以“chronic obstructive pulmonary disease”“non-alcoholic fatty liver disease”“polycystic ovary syndrome”为检索词,在 TTD 数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank 数据库(<https://www.drugbank.ca/>)、PharmGKB 数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)和 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)进行检索^[3],得到各个数据库的疾病治疗靶点,并去除重复项,分别获取 COPD、NAFLD、PCOS 三种疾病的治疗靶点。利用 Venny 2.1.0 在线工具绘制韦恩图,将二陈汤的作用靶点与三种疾病的治疗靶点进行映射,获得二陈汤治疗这三种疾病的共同靶点。

1.4 网络的构建与分析 将二陈汤的单味药-成分信息和成分-靶点信息导入 Cytoscape 软件(版本:3.2.1),分别绘制出二陈汤的单味药-成分网络和二陈汤成分-靶点网络,再利用 Cytoscape 软件中的

“Merge”功能,将单味药-成分网络和成分-靶点网络合并成二陈汤成分-靶点网络^[4-5]。将预测、筛选、映射到的二陈汤治疗 COPD、NAFLD、PCOS 三种疾病的共同靶点导入到 String 数据库^[6](<https://string-db.org/>)“multiple proteins”检索框中,物种设置为“homo sapiens”,其他参数为默认设置,构建二陈汤-疾病共同靶点之间的相互作用网络(PPI 网络),并根据相关参数对 PPI 网络进行分析。

1.5 GO 和 KEGG 富集分析 将构建好的 PPI 网络中的核心节点,即共同靶点输入到 David 数据平台^[7](<https://david.ncifcrf.gov/>),选择类型为“official gene symbol”,提交待分析基因列表,在 Background 中设置背景集为“homo sapiens”,选择“Functional Annotation Tool”分析工具,对共同靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。

2 结 果

2.1 二陈汤成分-靶点网络构建 通过 TCMSP 数据库收集、筛选(OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18)出二陈汤活性成分 125 个,其中半夏 13 个、陈皮 5 个、茯苓 15 个、甘草 92 个。对以上活性成分进行靶点预测,剔除未找到作用靶点的活性成分,获得 110 个化合物,其中半夏 12 个、陈皮 5 个、茯苓 6 个、甘草 87 个,见表 1。对所有预测到的作用靶点进行基因名转换后,保留唯一值,共获得到 259 个预测靶点。将筛选、转化后的二陈汤的单味药、活性成分及作用靶点导入 Cytoscape 软件(3.2.1 版本)构建二陈汤成分-靶点网络,见图 1。该网络包含 371 个节点,其中绿色节点为单味药(4 个)、黄色节点为活性成分(110 个)、红色节点为作用靶点(259 个)。

2.2 疾病共同作用靶点获取 通过 TTD、Drug-Bank、PharmGKB 和 GeneCards 数据库检索得到三种疾病治疗靶点,对各个数据库得到的治疗靶点取交集、去重复项后,COPD、NAFLD、PCOS 三种疾病分别获得 1 631 个、411 个、568 个治疗靶点,见表 2。将二陈汤的作用靶点和三种疾病各自获得的治疗靶点分别输入 Venny 2.1.0 在线工具绘制韦恩图,取交集,匹配得到二陈汤治疗 COPD、NAFLD、PCOS 的共同靶点 24 个,包括脂联素(ADIPOQ)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、小窝蛋白 1(CAV1)、CC 基序趋化因子 2(CCL2)、G1/S 特异性细胞周期蛋白 D1(CCND1)、C-反应蛋白(CRP)、细胞色素 P450 3A4(CYP3A4)、前表皮生长因子(EGF)、表皮生长因子受体(EGFR)、雌激素受体(ESR1)、白介素-10(IL-10)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、胰岛素(INS)、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、原癌基因蛋白(MYC)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸肌醇 3-磷酸酶和双特异性蛋白磷酸酶(PTEN)、前列腺素 G/H 合酶 2(PTGS2)、信号转导子和转录激活子 3(STAT3)、肿瘤坏死因子(TNF)、

表 1 二陈汤活性成分

药物	序号	活性成分	OB/%	DL
半夏	1	环(L-酪氨酰基-L-苯丙氨酰基)	46.89	0.27
	2	黄嘌呤核苷	44.72	0.21
	3	豆甾醇	43.83	0.76
	4	黄芩苷	40.12	0.75
	5	10,13-二十碳二烯酸	39.99	0.20
	6	环阿屯醇	38.69	0.78
	7	β -谷甾醇	36.91	0.75
	8	扶桑甾醇氧化物	36.08	0.76
	9	卡维丁	35.64	0.81
	10	黄芩素	33.52	0.21
	11	松柏苷	31.11	0.32
	12	(E)-11-二十烯酸	30.70	0.20
陈皮	1	米橘素	86.90	0.51
	2	川陈皮素	61.67	0.52
	3	柚皮素	59.29	0.21
	4	橙皮素	47.74	0.27
	5	谷甾醇	36.91	0.75
茯苓	1	星鱼甾醇	43.51	0.72
	2	麦角甾醇过氧化物	40.36	0.81
	3	松苓新酸	38.71	0.80
	4	啤酒甾醇	37.96	0.77
	5	常春藤皂苷元	36.91	0.75
	6	16 α -羟基松苓新酸	30.93	0.81
甘草	1	甘草酚	90.78	0.67
	2	甘草吡喃香豆素	80.36	0.65
	3	1-甲氧基莱豆素	69.98	0.64
	4	甘草苷	65.69	0.74
	5	白桦脂酸	55.38	0.78
	6	光甘草定	53.25	0.47
	7	光果甘草酮	52.51	0.50
	8	甘草宁 H	50.10	0.78
	9	甘草宁 B	48.79	0.45
	10	半甘草异黄酮	48.78	0.55

注:甘草仅列出 OB 和 DL 均较高的 10 个活性成分。

肿瘤抗原 p53(TP53)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)。见图 2。

2.3 相互作用网络构建与分析 将 24 个二陈汤治疗 COPD、NAFLD、PCOS 三种疾病的共同靶点输入到 String 数据库,构建出共同靶点的 PPI 网络模型,见图 3。该 PPI 网络包含 24 个节点(即共同作用靶点),246 条节点连接线(连接线表示两个节点之间存在相互作用,粗细代表相互作用关系的强弱)。经计算分析,该网络平均度值为 20.5(度值表示某一个节点与其他节点的连接数,度值越大,连接的节点数越多),其中 VEGFA、TP53、INS、IL-6、TNF、STAT3、PTGS2、MMP-9、MMP-2、CCL2、AKT1、ESR1、EGF、IL-10、PPARG 和 EGFR 等 16 个节点的度值高于平均度值,为该网络的关键靶点。

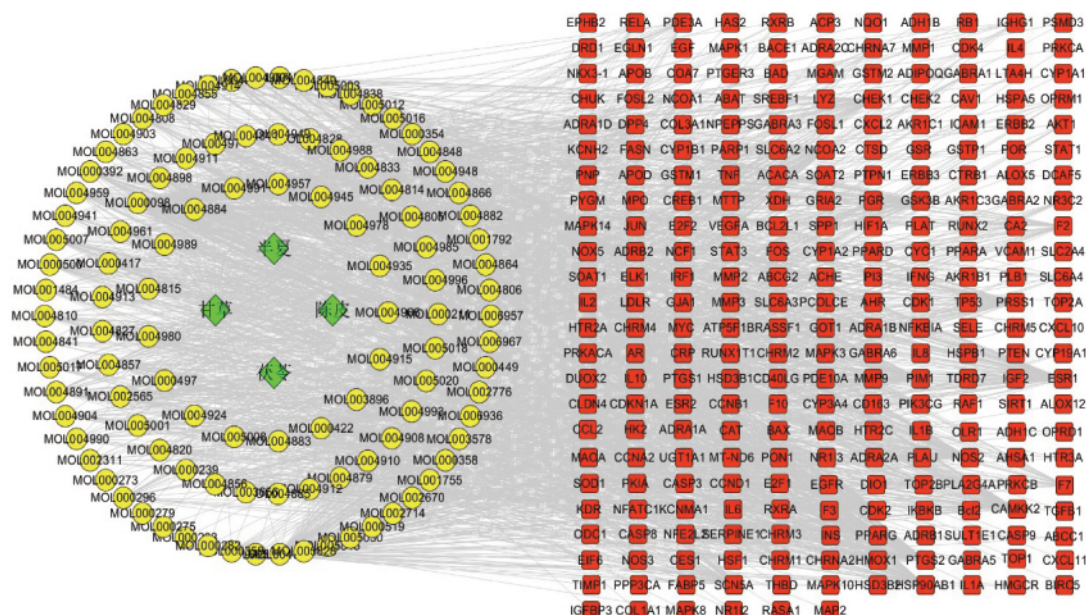


图 1 二陈汤成分-靶点网络图

表 2 三种疾病相关靶点数

疾病	靶点个数				
	TTD	DrugBank	PharmGKB	GeneCards	综合
COPD	64	44	6	1 589	1 631
NAFLD	7	0	0	440	411
PCOS	37	0	6	546	568

2.4 GO 富集分析 通过 David 数据平台对 24 个共同靶点进行 GO 富集分析, 获得 $P < 0.05$ 的 GO 条目 237 个, 其中生物学过程 (biological process, BP) 条目 204 个、细胞学组分 (cellular components, CC) 条目 10 个、分子生物学功能 (molecular function, MF) 条目 23 个, 展示 BP、CC 和 MF 分别富集到的基因数目排名前十的条目, 见图 4。这 24 个共同靶点主要参与 RNA 聚合酶 II 启动子转录调控、基因表达调控、细胞增殖与凋亡调控、转录调控、一氧化氮生物合成、蛋白质磷酸化调控、MAPK 和 ERK 级联、炎症反应、信号转导、血管生成、葡萄糖稳态、衰老等生物学过程。

2.5 KEGG 信号通路富集分析 通过 David 数据平台对 24 个共同靶点进行 KEGG 信号通路富集分析, 根据 $P < 0.05$ 筛选到 69 条信号通路, 列出富集到的基因数目排名前 20 条的信号通路, 见表 3。24 个共同靶点涉及到的信号通路类型主要有信号转导通路 (PI3K-AKT 信号、FoxO 信号、HIF-1 信号、TNF 信号、MAPK 信号、JAK-STAT 信号等)、癌症相关通路 (膀胱癌、子宫内膜癌、小细胞肺癌等)、肝病相关通路 (乙型肝炎、非酒精性脂肪肝) 和胰岛素抵抗等。

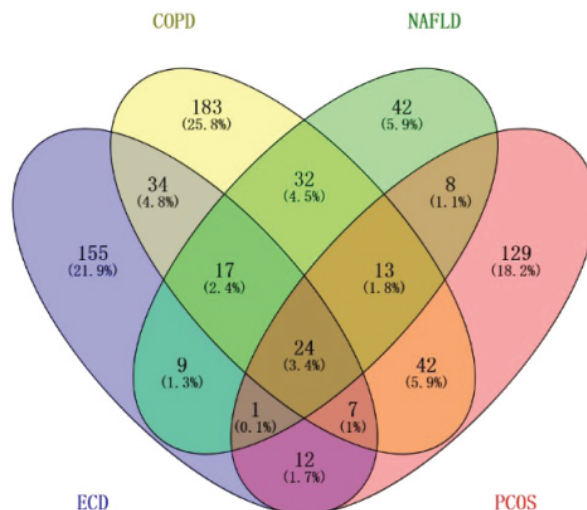


图 2 二陈汤-疾病共同作用靶点韦恩图

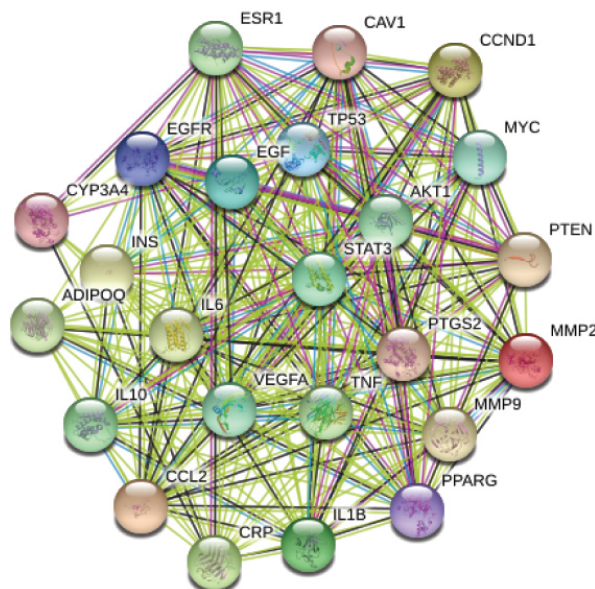
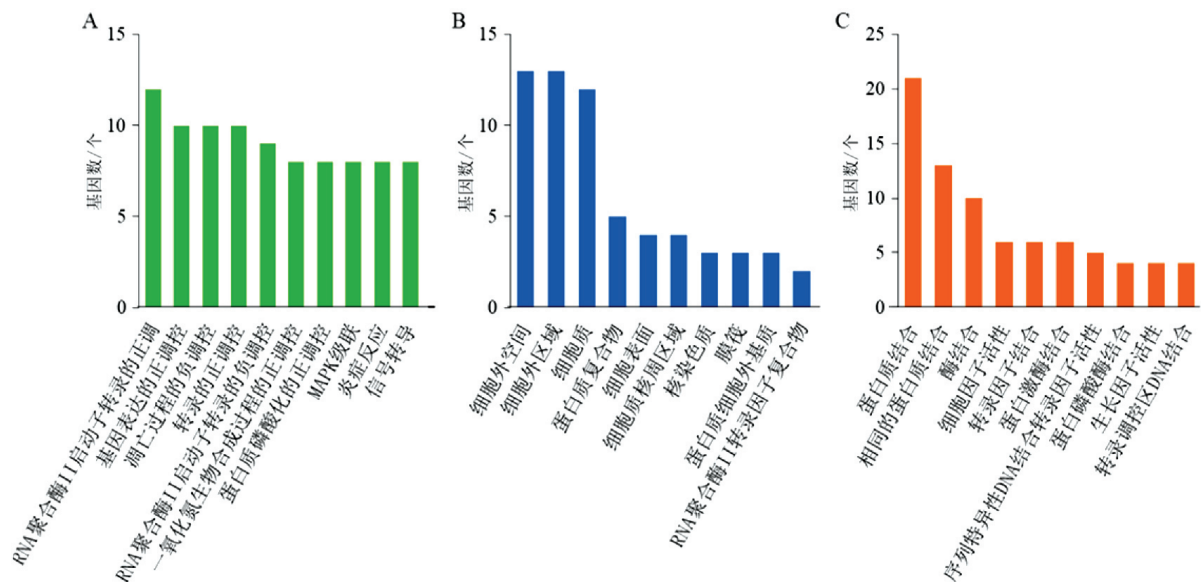


图 3 共同作用靶点 PPI 网络图



注:A 生物学过程;B 细胞组分;C 分子功能。

图 4 共同靶点的 GO 富集分析图

表 3 KEGG 信号通路富集分析结果(前 20)

信号通路	基因数	包含的基因
癌症的通路	14	EGFR,IL6,PTGS2,MMP9,PPARG,TP53,PTEN,MMP2,STAT3,AKT1,CCND1,VEGFA,EGF,MYC
癌症的蛋白聚糖	12	AKT1,EGFR,CAV1,CCND1,TNF,MMP9,VEGFA,TP53,ESR1,MYC,MMP2,STAT3
PI3K-Akt 信号通路	10	AKT1,EGFR,IL6,CCND1,INS,VEGFA,TP53,EGF,PTEN,MYC
FoxO 信号通路	9	AKT1,EGFR,IL6,CCND1,INS,EGF,PTEN,IL10,STAT3
乙型肝炎	9	AKT1,IL6,CCND1,TNF,MMP9,TP53,PTEN,MYC,STAT3
癌症 MicroRNA	9	EGFR,CCND1,PTGS2,MMP9,VEGFA,TP53,PTEN,MYC,STAT3
膀胱癌	8	EGFR,CCND1,MMP9,VEGFA,TP53,EGF,MYC,MMP2
子宫内膜癌	7	AKT1,EGFR,CCND1,TP53,EGF,PTEN,MYC
胰腺癌	7	AKT1,EGFR,CCND1,VEGFA,TP53,EGF,STAT3
前列腺癌	7	AKT1,EGFR,CCND1,INS,TP53,EGF,PTEN
HIF-1 信号通路	7	AKT1,EGFR,IL6,INS,VEGFA,EGF,STAT3
TNF 信号通路	7	AKT1,IL6,TNF,CCL2,PTGS2,MMP9,IL1B
黏着斑	7	AKT1,EGFR,CAV1,CCND1,VEGFA,EGF,PTEN
MAPK 信号通路	7	AKT1,EGFR,TNF,TP53,IL1B,EGF,MYC
胶质瘤	6	AKT1,EGFR,CCND1,TP53,EGF,PTEN
黑色素瘤	6	AKT1,EGFR,CCND1,TP53,EGF,PTEN
小细胞肺癌	6	AKT1,CCND1,PTGS2,TP53,PTEN,MYC
胰岛素抵抗	6	AKT1,IL6,TNF,INS,PTEN,STAT3
JAK-STAT 信号通路	6	AKT1,IL6,CCND1,MYC,IL10,STAT3
非酒精性脂肪肝	6	AKT1,IL6,TNF,INS,IL1B,ADIPOQ

3 讨 论

COPD 是以不可逆的气流受限为特征的慢性呼吸系统炎症性疾病,中医认为 COPD 多以肺、脾、肾虚亏为本,以痰浊、血瘀阻络为标;NAFLD 则是与胰岛素抵抗密切相关的代谢性肝脏损伤,其基本病机是脾失健运、聚湿成痰、痰湿内蕴;而 PCOS 是育龄期妇女多发且具有多因性、表现多态性的一组综合征,主要由脾肾两虚、肝气郁滞、痰湿内阻引起。二陈汤是经典的祛痰祖方,临床上经常被作为基础方用于治疗痰湿证^[8-10]。中医提倡从整体出发,辨证

论治,是临床上“异病同治”的依据。中药复方对证治疗、多成分多靶点的协同作用,是实现“异病同治”的手段。然而,因中药复方的多途径多效应特征,使其作用机制的研究受到挑战。近年来,随着网络药理学的发展,将已知中药活性成分与疾病治疗靶点联系起来,能够从系统的角度探讨中药复方治疗疾病的机制^[11-13]。因此,本文采用网络药理学的方法对二陈汤异病同治 COPD、NAFLD、PCOS 的内在机制进行分析。

本研究对二陈汤中四味中药的活性成分进行

查询、筛选,获得110个化合物,其中半夏12个、陈皮5个、茯苓6个、甘草87个,主要包含黄酮类化合物(黄芩苷、黄芩素、刺芒柄花素、光甘草素、光甘草定、柚皮素、橙皮素、川陈皮素、槲皮素、甘草苷、光甘草定等)、三萜类化合物(松苓新酸、16 α -羟基松苓新酸、常春藤皂苷元、白桦脂酸等)、甾醇类化合物(豆甾醇、 β -谷甾醇、谷甾醇、星鱼甾醇等),这些化合物已被报道具有抗癌、抗炎、抗细菌和抗氧化等生物学活性^[5,14]。这些活性成分共预测、筛选出259个作用靶点,与查询、筛选出的COPD(1 631个)、NAFLD(411个)、PCOS(568个)的疾病治疗靶点匹配得到共同作用靶点24个。

经KEGG信号通路分析富集到PI3K-AKT、FoxO、HIF-1、TNF、MAPK、JAK-STAT、胰岛素抵抗和癌症相关等主要的信号通路。这些信号通路在COPD、NAFLD、PCOS治疗和机制研究中均有报道,且通路之间存在着交互作用。PI3K-AKT信号通路在调节细胞生长、代谢中具有关键作用,被PI3K磷酸化的AKT能够磷酸化很多底物分子,从而调控多种生物学效应。研究表明通过调节PI3K/AKT信号通路,可以减轻胰岛素抵抗,从而治疗和改善NAFLD^[15-16]和PCOS^[17-18],也能够减轻COPD的肺部和全身炎症反应^[19-20]。FoxO作为信号通路下游的关键调控因子,参与调节葡萄糖、甘油三酯和胆固醇稳态等一系列细胞功能,FoxO的失调与NAFLD的发生有关^[21];PCOS患者巨噬细胞中激活TLR4炎症信号通路的FoxO-1磷酸化水平受到AKT的抑制^[22];FoxO3在肺炎反应和抗氧化基因的调控中起关键作用,FoxO3缺乏可导致COPD的发生^[23]。HIF-1是低氧适应的关键决定因素,可以防止NAFLD进展过程中肝脏过度的脂肪积聚^[24];HIF-1 α 在COPD中过表达,可能通过激活EGFR/PI3K/AKT途径上调炎症因子的表达^[25];HIF-1 α 信号通路可能参与了PCOS患者子宫内膜功能障碍的分子机制^[26]。MAPK信号通路跟炎症、凋亡、分化密切相关,研究显示调节MAPK-JNK/P38信号通路可改善高脂饮食诱导的肥胖小鼠的NAFLD,减轻炎症反应^[27],激活PI3K/AKT和抑制MAPK途径降低大鼠模型系统的PCOS病理和胰岛素抵抗^[28],p38MAPK和ERK1/2可以通过增加MAFbx/Atrogin和MuRF1的水平而调节肌肉蛋白的降解和萎缩^[29]。因此,二陈汤可通过交互调节PI3K-AKT、FoxO、HIF-1、MAPK等信号通路对炎症反应、胰岛素抵抗、糖脂代谢、平滑肌增殖等生物学过程进行调整,从而起到化痰理气的功效。

本文采用网络药理学的思路和方法,从整体和系统的角度探讨二陈汤化痰的物质基础及其“异病同治”的内在机制。然而,由于目前中药复方成分信息和生物信息学数据库仍不完善,在一定程度上限制了网络药理学分析的结果,因此对于分析结果需

要进一步的实验验证^[30-31]。

参考文献

- [1] 包永生,谢文英,王俊月. 二陈汤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(23):9-18.
- [2] RU J,LI P,WANG J,et al. TCMSP:a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Chem-inform,2014,6(1):13.
- [3] ZHAO J,YANG J,TIAN S,et al. A survey of web resources and tools for the study of TCM network pharmacology [J]. Quant Biol,2019,7(1):17-29.
- [4] 陈文娜,朱爱松,丛培玮,等. 基于网络药理学的二陈汤治疗冠心病分子机制研究[J]. 中草药,2019,50(2):441-448.
- [5] LEE A Y,PARK W,KANG T W,et al. Network pharmacology-based prediction of active compounds and molecular targets in Yijin-Tang acting on hyperlipidaemia and atherosclerosis [J]. J Ethnopharmacol,2018,221:151-159.
- [6] SZKLARCZYK D,GABLE A L,LYON D,et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. Nucleic Acids Res,2019,47(D1):607-613.
- [7] HUANG D W,SHERMAN B T,TAN Q,et al. DAVID bioinformatics resources:expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists [J]. Nucleic Acids Res,2007,35(Web Server issue):169-175.
- [8] 曹琨. 二陈汤合三子养亲汤治疗慢性阻塞性肺疾病痰湿蕴肺证疗效观察[J]. 中医临床研究,2016,8(27):16-17.
- [9] 范小芬,邓银泉,卢雯雯,等. 中医辨证施治非酒精性脂肪性肝病疗效分析[J]. 西部中医药,2011,24(9):7-10.
- [10] 江丽燕,王枝枝,叶慧君. 桂枝二陈汤联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效及对胰岛素抵抗及血清性激素的影响[J]. 中国中医药科技,2019,26(1):73-74.
- [11] 马重阳,徐甜,张双,等. 基于网络药理学的黄连解毒汤抗缺血性脑卒中机制研究[J]. 中医杂志,2019,60(20):1772-1777.
- [12] 吴丹,高耀,向欢,等. 逍遥散“异病同治”抑郁症和糖尿病的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药,2019,50(8):1818-1827.
- [13] 朱虹宇,李红品,高兴,等. 交泰丸对糖尿病、抑郁和失眠症“异病同治”的网络药理学机制分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20(3):460-467.
- [14] YANG H J,YIM N H,LEE K J,et al. Simultaneous determination of nine bioactive compounds in Yijin-tang via high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry [J]. Integr Med Res,2016,5(2):140-150.
- [15] WANG S,YANG F J,SHANG L C,et al. Puerarin protects against high-fat high-sucrose diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by modulating PARP-1/PI3K/AKT signaling pathway and facilitating mitochondrial homeostasis [J]. Phytother Res,2019,33(9):2347-2359.
- [16] ZHANG Y,HAI J,CAO M,et al. Silibinin ameliorates steatosis and insulin resistance during non-alcoholic fatty liver disease development partly through targeting IRS-1/PI3K/Akt pathway [J]. Int Immunopharmacol,2013,17(3):714-720.
- [17] RYU Y,KIM S W,KIM Y Y,et al. Animal models for human polycystic ovary syndrome (PCOS) focused on the use of indirect hormonal perturbations:A review of the literature [J]. Int J Mol Sci,2019,20(11):2720.
- [18] LI T,MO H,CHEN W,et al. Role of the PI3K-Akt signaling pathway in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [J].

- Reprod Sci, 2017, 24(5): 646-655.
- [19] XIE Y, HE Q, CHEN H, et al. Crocin ameliorates chronic obstructive pulmonary disease-induced depression via PI3K/Akt mediated suppression of inflammation [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 862: 172640.
- [20] SUN X, CHEN L, HE Z. PI3K/Akt-Nrf2 and anti-inflammation effect of macrolides in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(4): 301-304.
- [21] DOMG X C. FOXO transcription factors in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Liver Res, 2017, 1(3): 168-173.
- [22] LI N, WANG X, WANG X, et al. Upregulation of FoxO 1 signaling mediates the proinflammatory cytokine upregulation in the macrophage from polycystic ovary syndrome patients [J]. Clin Lab, 2017, 63(2): 301-311.
- [23] HWANG J W, RAJENDRASOZHAN S, YAO H, et al. FOXO3 deficiency leads to increased susceptibility to cigarette smoke-induced inflammation, airspace enlargement, and chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Immunol, 2011, 187(2): 987-998.
- [24] ARAI T, TANAKA M, GODA N. HIF-1-dependent lipin1 induction prevents excessive lipid accumulation in choline-deficient diet-induced fatty liver [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14230.
- [25] ZHANG H X, YANG J J, ZHANG S A, et al. HIF-1 α promotes inflammatory response of chronic obstructive pulmonary disease by activating EGFR/PI3K/AKT pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(18): 6077-6084.
- [26] WANG F, ZHANG Z, WANG Z, et al. Expression and clinical significance of the HIF-1 α /ET-2 signaling pathway during the development and treatment of polycystic ovary syndrome [J]. J Mol Histol, 2015, 46(2): 173-181.
- [27] SUN H, WANG X, CHEN J, et al. Melatonin improves non-alcoholic fatty liver disease via MAPK-JNK/P38 signaling in high-fat-diet-induced obese mice [J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 202.
- [28] ZHANG N, LIU X, ZHUANG L, et al. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2020, 110: 104544.
- [29] LEMIRE B B, DEBIGARE R, DUBE A, et al. MAPK signaling in the quadriceps of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Appl Physiol, 2012, 113(1): 159-166.
- [30] 蒋文仪, 包艺运, 都广礼. 网络中药药理学研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 122-126.
- [31] 潘杰, 刘德胜, 颜贵明. 数据分析应用于中药谱效关系中的研究进展[J]. 中医药学报, 2018, 46(4): 119-122.

(上接第 47 页)

志病, 往往归因于妖魔鬼怪, 因此陈士铎作为中医医生自然也会碰到不少这一类疾病。这三个门类在现代看来可以归于精神类疾病的范畴, 往往应用抗精神类药物, 在辨证上, 仍是运用脏腑辨证。

对于中妖门, 陈氏依人所见的妖来划分为狐妖、蛇妖、龙以及山魈, 其选方包括断媚汤、逐蛇汤、解鳞丹以及安阴汤, 皆意在针对特定的妖邪之物解其毒, 有时还配合外治法如涂狗血、外阴或阴茎涂擦药物等偏方。

至于中邪门, 陈氏分为五脏论治。中邪的表现皆与所中的脏有关。如中肺可表现为“口出胡言, 或说刀斧砍伤, 或言弓矢射中, 满身疼痛, 呼号不已”^{[1]403}; 中肾可表现为“眼目昏花, 或见妇女之妖烧, 或遇儿童之娇媚, 两目注恋, 彼此调笑”^{[1]404}。方选逐客汤、助肺祛除汤、助金祛邪丹等, 在祛除相应脏腑邪气的同时注意补充脏腑正气。

离魂门主要表现为自觉身分而为二, 可以考虑心肾不交; 若其人还表现为忧心忡忡, 思念某人而不能见, 则应考虑肝郁乘脾, 或为狂症初起, 能知户外之人, 口中骂詈, 方用摄魂汤、归魂饮或竹叶石膏汤, 其中心与肝在治疗中不可忽视。陈士铎在理学《太极图说》的影响下构建了肝脏象理论的新模式, 即命门-水火范式, 提出新的生克关系: “肝之母肾也, 肝之子心也。肝居于心肾之间, 肾亏则无水以生肝, 而肝伤矣。心亏则无液以耗肝, 而肝又伤矣。”强调以肝为中心的肝脏象理论框架^[5]。而心藏魂, 心

为肝之子, 脾为心之子, 肝、脾的异常必然影响心运行气血。

在《辨证录》中, 陈氏对脑病病机的阐释以脏腑辨证为主, 所涉及的脏腑主要与心及心包相关, 按内生五气的病机划分以内湿和内火为主, 心包常常代心受邪, 其他脏腑受邪, 通过五行生克的关系往往最终都会影响到心与心包。另外, 陈氏非常重视类证的鉴别, 这在中风门中尤为明显: 大多中风包含虚损这个病机, 首先需要鉴别的就是真中风还是类中风。在用药方面, 陈氏的辨证思路深得“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”之意, 灵活运用脏腑辨证, 如见子病, 只须补其母, 则子自会充实。其中妖、中邪及离魂虽受封建迷信的影响, 但与现代精神类疾病的范畴较为相似, 为此类疾病的中医治疗起到抛砖引玉之用。

参考文献

- [1] 陈士铎. 辨证录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 36-54, 148-163, 397-399, 420-422.
- [2] 童秋玲, 杨朝阳. 清代医家陈修园和陈士铎治疗中风用药特点比较[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4): 154-156.
- [3] 李霞荣, 汪瀚. 《辨证奇闻》癫痫诊疗思路探微[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(11): 1983-1985.
- [4] 王钰涵, 蔡奕晨, 贾嘉柠, 等. 交通心肾调脾胃, 精足窍启心神清: 浅谈陈士铎治疗呆病经验[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(1): 92-94.
- [5] 王维广, 王莉媛, 李成卫, 等. 陈士铎的肝脏象理论框架分析[J]. 世界中医药, 2015, 10(11): 1672-1674.