消食颗粒化学成分鉴定及其治疗功能性消化不良的潜在作用机制研究Δ

余秋香*，李思雨，常　安，冯佳鑫，张　慧#（辽宁中医药大学药学院，辽宁 大连　116600）

中图分类号　R914；R573.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2874-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.11

摘　要　目的　对消食颗粒进行化学成分鉴定，并探讨其治疗功能性消化不良（FD）的潜在作用机制。**方法**　首先采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱对消食颗粒进行成分分析，再利用网络药理学方法筛选消食颗粒治疗FD的潜在作用靶点。利用AutoDock Tools 1.5.6软件对核心成分、靶点进行分子对接。**结果**　从消食颗粒中共鉴定出53种主要化学成分，主要是黄酮类与有机酸类化合物。网络药理学筛选出槲皮素、异鼠李素、山柰酚、芦丁等核心成分与雌激素受体（ESR1）、信号转导与转录激活因子（STAT3）、雄激素受体（AR）、细胞肿瘤抗原（TP53）、乳腺癌组织中缺氧诱导因子1亚基α（HIF1A）、原癌基因酪氨酸蛋白激酶（SRC）6个核心靶点，获得磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）-蛋白激酶B（Akt）、晚期糖基化产物（AGE）-晚期糖基化终末产物受体（RAGE）、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）等主要信号通路。分子对接结果表明，核心成分与核心靶点间具有较好的对接活性。**结论**　消食颗粒可能是通过槲皮素、异鼠李素、山柰酚等活性成分作用于STAT3、HIF1A、SRC等靶点，调节PI3K-Akt、AGE-RAGE、MAPK等信号通路，从而发挥其对FD的治疗作用。

关键词　消食颗粒；化学成分；网络药理学；分子对接；作用机制

Identification of the chemical composition of Xiaoshi granules and study on its potential mechanism of the treatment of functional dyspepsia

YU Qiuxiang, LI Siyu, CHANG An, FENG Jiaxin, ZHANG Hui (School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To identify the chemical composition of Xiaoshi granules, and investigate its potential mechanism of action in the treatment of functional dyspepsia (FD). **METHODS** Firstly, ultra-performance liquid chromatography tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry was used to analyze the composition of the Xiaoshi granules, and then network pharmacology was used to screen the potential targets of the Xiaoshi granules for the treatment of FD. Molecular docking of core components and targets was performed by using AutoDock Tools 1.5.6 software. **RESULTS** A total of 53 major chemical components, mainly flavonoids and organic acids, were identified from Xiaoshi granules. Network pharmacology screened core components such as quercetin, isorhamnetin, kaempferol and rutin, six core targets such as estrogen receptor (ESR1), signal transducer and activator of transcription (STAT3), androgen receptor (AR), cellular tumor antigen (TP53), hypoxia-inducible factor 1 subunit α in breast cancer tissue (HIF1A), proto-oncogene tyrosine protein kinase (SRC), and obtained major signaling pathways such as phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt), advanced glycosylation products (AGE)-receptor for advanced glycosylation end products (RAGE), mitogen-activated protein kinase (MAPK). The molecular docking results showed good docking activity between the core components and the core targets. **CONCLUSIONS** Xiaoshi granules may act on STAT3, HIF1A, SRC and other targets through quercetin, isorhamnetin, kaempferol and other active ingredients to regulate PI3K-Akt, AGE-RAGE, MAPK and other signal pathways, thus exerting its therapeutic effect on FD.

KEYWORDS　Xiaoshi granules; chemical composition; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

功能性消化不良（functional dyspepsia，FD）指被认为起源于胃十二指肠区域的餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛和上腹烧灼感中的1种或多种消化不良症状，是一种异质性疾病，临床较为常见。中医根据临床辨证将FD归属于“痞满”“胃脘痛”“积滞”范畴[1]。中医治则以

Δ **基金项目**　蒙药传统汤散剂剂型改良研究与示范项目（No. 2021SZD0030）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药质量评价与创新药物。E-mail：1293106274@qq.com

通信作者　教授，博士生导师，博士。研究方向：中药质量评价与创新药物。E-mail：syyycs@163.com

健脾和胃、消积导滞为主[2]。消食颗粒是由山楂、乌梅、神曲3味中药精制而成的复方颗粒，临床上用于脾胃气滞、食积内停所致的脘腹胀满、腹泻便溏。本方中山楂、乌梅、神曲3味中药联合使用，具有健脾消食之功，但目前消食颗粒发挥药理作用的物质基础尚不清楚。鉴于此，本研究采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱（UPLC-Q-TOF-MS）技术对消食颗粒进行化学成分分析，然后利用网络药理学及分子对接技术探究其治疗FD的作用靶点，以期为消食颗粒的质量控制及合理利用提供参考依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有：Agilent 1290型UPLC仪、Agilent 6550型三重四极杆高分辨质谱仪（配置Dual AJS ESI离子源）[安捷伦科技（中国）有限公司]、JA 21002型精密电子天平（上海舜宇恒平科学仪器有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

本研究所用的主要药品与试剂有：消食颗粒（吉林吉春制药股份有限公司，批号210110，规格15 g/袋），对照品琥珀酸、柠檬酸、α-亚油酸、L-缬氨酸、苹果酸（成都埃法生物科技有限公司，批号分别为AF20081654、AF200710101、AF20092333、20050253、20051251，纯度均不低于98%），对照品槲皮素、异鼠李素、牡荆素、表儿茶素（中国食品药品检定研究院，批号分别为100081-200907、110860-201109、111687-200602、110878-200102，纯度均不低于98%），对照品儿茶素、山柰酚、熊果酸、木犀草素（上海源叶生物科技有限公司，批号分别为20111218、B21126、B21403、20120521，纯度均不低于98%）。

2 方法

2.1 基于UPLC-Q-TOF-MS技术的消食颗粒化学成分鉴定

2.1.1 混合对照品溶液的制备 分别称取槲皮素、牡荆素、苹果酸、柠檬酸、表儿茶素、山柰酚、异鼠李素、熊果酸、琥珀酸、L-缬氨酸、木犀草素、α-亚油酸、儿茶素对照品适量，加甲醇制成各对照品质量浓度均为20.0 μg/mL的混合对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备 取消食颗粒粉末5.0 g，加60%乙醇制成质量浓度为1.0 g/mL的溶液，超声（频率40 kHz，功率100 W）10 min，过0.22 μm微孔滤膜，收集滤液，即得。

2.1.3 色谱条件 采用Agilent C_{18}色谱柱（50 mm×2.1 mm），以0.1%甲酸水溶液（A）-乙腈（B）为流动相进行梯度洗脱（0～3 min，95% A；3～5 min，95%A→90% A；5～15 min，90%A→80%A；15～25 min，80%A→55%A；25～35 min，55%A→20%A；35～35.5 min，20%A→95%A；35.5～40 min，95%A）；柱温为30 ℃；流速为0.4 mL/min；检测波长为325 nm；进样量为3 μL；分析时间为40 min，柱色谱洗脱液不经分流直接导入质谱系统检测。

2.1.4 质谱条件 采用电喷雾离子源（ESI），在正、负离子模式下检测，二级质谱采集采用Auto MS/MS模式；干燥气体流速为6 L/min，干燥气体温度为250 ℃；毛细管电压为3 500 V，雾化器压力为35 psi，碎裂电压为175 V，二级质谱碰撞电压为15 eV；质谱采集范围为质荷比（m/z）100～3 000。

2.1.5 成分鉴定 将“2.1.1”“2.1.2”项下混合对照品溶液和供试品溶液按照“2.1.3”“2.1.4”项下条件进样分析，获得正、负离子模式下的总离子流图。通过一级和二级质谱信息分析并结合相关文献进行成分鉴定。

2.2 基于网络药理学的消食颗粒治疗FD的潜在作用机制研究

2.2.1 活性成分及其作用靶点的筛选 选取从消食颗粒中鉴定出的化学成分作为目标成分，将其分别输入TCMID数据库（http://www.megabionet.org/tcmid/）、中药分子机制的生物信息分析工具（BATMAN-TCM，http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/）及中药系统药理学分析平台数据库（TCMSP，https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php）中，根据口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%和Lipinski类药五原则筛选活性成分[3]。然后利用UniProt数据库（https://www.uniprot.org/）获取靶点蛋白，去重后即得到消食颗粒活性成分的靶点。

2.2.2 FD相关靶点基因的筛选 以“functional dyspepsia”为关键词在GeneCards数据库（https://www.genecards.org/）、Drugbank数据库（https://go.drugbank.com/）及在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM，https://omim.org/）中进行检索，获取与FD相关的靶点基因。

2.2.3 “药物-成分-靶点”互作网络的构建 利用生物信息学在线数据库作图工具（https://www.bioinformatics.com.cn/），获得成分靶点和疾病靶点交集图。将交集靶点导入STRING数据库（https://cn.string-db.org/）中，获得靶点间相互作用关系并导入Cytoscape 3.9.0软件，构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络，同时计算蛋白之间的度值、介度中心度和接

近中心度，按大于2倍度值中位数的条件筛选核心靶点蛋白。

2.2.4 基因本体功能注释和KEGG通路富集 基于DAVID 6.8数据库（https://david.ncifcrf.gov/）对消食颗粒与FD的交集靶点基因进行基因本体（GO）功能注释和KEGG通路富集分析，限定物种为“Human（人类）”，保留q值（即校正后的P值）小于0.05的富集条目，并按照q值大小进行排序。GO分析选取排名前10位的富集结果进行分析，KEGG分析选取排名前20位的富集结果进行分析。采用微生信在线数据库（https://www.bioinformatics.com.cn/）实现富集分析结果的可视化。

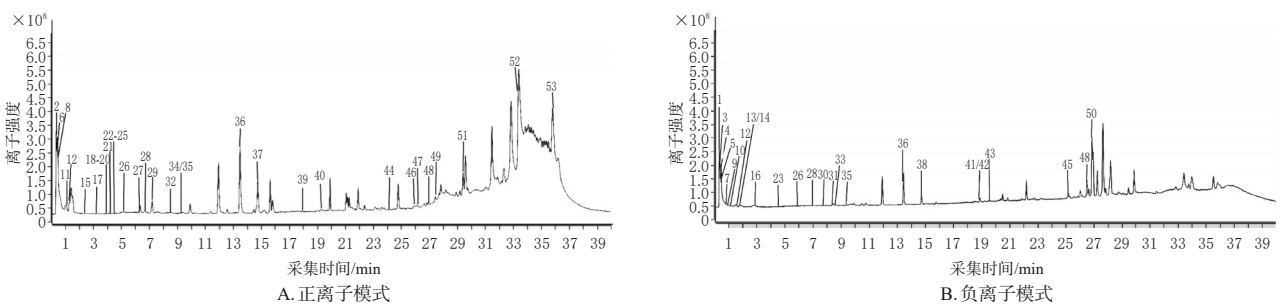
2.3 基于分子对接的消食颗粒治疗FD的靶点蛋白验证

从PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）中下载活性成分的2D结构，保存为“sdf”格式文件，使用chem3D软件将活性成分的2D结构转化为3D，以最小自由能对结构进行优化，然后保存为“Mol2”格式文件，即为小分子配体。从RCSB PDB蛋白质数据库（https://www.rcsb.org/）中下载蛋白受体的3D结构，导入pymol 2.4.0软件进行去水、分离配体处理，保存为“pdb”格式文件，即为蛋白受体。使用AutoDock tools软件确定小分子配体可扭转键，并对蛋白受体进行加氢等处理，然后将小分子配体和蛋白受体均转存为“pbdqt”格式文件，使用AutoDock vina软件将小分子配体和蛋白受体进行分子对接，确定核心靶点与核心成分的结合亲和力。结合能＞－5～－4.25 kcal/mol表示配体小分子与受体蛋白存在一定活性，＞－7～－5 kcal/mol表示具有较好的活性，≤－7 kcal/mol表示具有很好的活性[4]。

3 结果

3.1 消食颗粒化学成分的鉴定结果

从消食颗粒中共鉴定出53种化学成分，主要为黄酮类和有机酸类化合物，详见图1、表1。



注：1～53表示53种主要成分的编号

图1 正、负离子模式下消食颗粒UPLC-Q-TOF-MS检测的总离子流图

表1 消食颗粒化学成分鉴定结果

编号	t_R/min	分子式	m/z（实测值）	m/z（理论值）	误差/（×10⁶）	离子模式	主要碎片离子（m/z）	化合物
1	0.375	$C_4H_4O_4$	115.003 6	115.003 7	0.71	$[M-H]^-$	71.014 0、73.024 0、114.996 0	延胡索酸
2	0.391	$C_5H_{11}NO_2$	118.086 5	118.086 3	−2.09	$[M+H]^+$	53.038 3、54.048 7、72.080 2	L-缬氨酸[a]
3	0.392	$C_4H_6O_5$	133.014 2	133.014 2	0	$[M-H]^-$	72.993 5、89.024 9、113.013 7	苹果酸[a]
4	0.425	$C_6H_8O_6$	175.024 9	175.024 8	0.07	$[M-H]^-$	116.017 0、85.097 3、173.032 1	维生素C
5	0.475	$C_6H_8O_7$	191.019 7	191.024 9	0.14	$[M-H]^-$	111.012 5、129.024 3、173.004 9	柠檬酸[a]
6	0.491	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	268.104 0	268.104 4	0.11	$[M+H]^+$	136.062 3、119.036 0、90.025 0	腺苷[5]
7	0.492	$C_4H_6O_4$	117.019 4	117.019 3	0.27	$[M-H]^-$	73.029 6、99.008 6、116.927 0	琥珀酸[a]
8	0.524	$C_{12}H_{22}O_{11}$	381.079 4	381.079 8	−0.09	$[M+K]^+$	179.055 8、219.042 5、341.108 4	蔗糖
9	0.685	$C_{13}H_{16}O_9$	315.072 1	315.072 2	−0.14	$[M-H]^-$	153.009 9、163.036 3、315.071 2	原儿茶酸-3-*O*-葡萄糖苷
10	1.023	$C_{14}H_{18}O_9$	329.087 8	329.087 3	0.02	$[M-H]^-$	123.041 8、167.034 8、269.058 6	香草酸葡萄苷
11	1.172	$C_7H_{14}O_6$	217.104 8	217.068 5	−0.21	$[M+NA]^+$	175.050 9、127.043 9	奎宁酸
12	1.422	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	203.082 7	203.082 6	−0.48	$[M-H]^-$	159.090 5、184.978 6、201.089 0	L-色氨酸
13	1.439	$C_6H_6O_2$	109.029 5	109.029 5	0	$[M-H]^-$	81.034 9、91.018 3、108.019 3	2-乙酰基呋喃
14	1.522	$C_6H_6O_2$	119.029 5	119.029 5	0	$[M-H]^-$	107.036 8、111.043 1	5-甲基糠醛
15	2.767	$C_8H_8O_4$	169.048 0	169.049 5	0.21	$[M+H]^+$	151.044 0、105.034 5、95.048 3	香草酸
16	2.818	$C_6H_{12}O_6$	179.054 1	179.056 1	0.06	$[M-H]^-$	179.054 1、161.124 1、101.025 4	果糖或葡萄糖
17	3.266	$C_9H_8O_3$	163.039 1	163.039 0	−0.18	$[M+H]^+$	135.044 0、117.033 6、89.038 9、120.081 2	7-羟基香豆素
18	3.349	$C_{16}H_{18}O_9$	377.084 3	377.083 3	0.03	$[M+Na]+$	359.073 3、215.052 2、185.020 9	新绿原酸
19	3.475	$C_{16}H_{18}O_9$	377.084 3	377.083 3	0.03	$[M+Na]+$	359.078 3、215.052 4、185.021 0	绿原酸
20	3.554	$C_{16}H_{18}O_9$	377.084 3	377.083 3	0.03	$[M+Na]+$	359.072 7、215.051 9、185.020 3	隐绿原酸

a：经对照品比对后鉴定

续表1

编号	t_R/min	分子式	*m/z*(实测值)	*m/z*(理论值)	误差/(×10⁶)	离子模式	主要碎片离子(*m/z*)	化合物
21	4.479	$C_{10}H_{10}O_4$	195.063 1	195.065 2	−0.08	$[M+H]^+$	145.032 4、177.055 6、191.057 9	阿魏酸
22	4.744	$C_8H_8O_2$	175.017 9	175.015 6	−1.70	$[M+K]^+$	133.052 4、137.058 7	2-甲基-3-羟基苯甲醛
23	4.745	$C_7H_6O_4$	153.019 3	153.019 3	0	$[M-H]^-$	108.021 8、109.029 4	龙胆酸
24	4.894	$C_8H_8O_3$	153.054 5	153.054 6	0.14	$[M+H]^+$	109.029 7、136.016 6、151.040 1	香兰素
25	5.591	$C_{21}H_{20}O_{10}$	433.131 9	433.112 9	0.05	$[M+H]^+$	433.132 9、271.080 0、345.079 6	异牡荆素[6]
26	6.071	$C_{21}H_{20}O_{10}$	431.097 8	431.098 4	−0.07	$[M-H]^-$	311.056 4、341.066 8、283.061 5、161.024 2	牡荆素[a]
27	6.739	CH_3CH_2COOH	119.035 0	119.035 0	0	$[M+COOH]^+$	75.043 1、71.036 8、106.639 9	丙酸
28	7.037	$C_{15}H_{10}O_6$	287.053 4	285.040 9	−0.13	$[M-H]^-$	151.003 4、159.037 8、257.045 9	山柰酚[a]
29	7.220	$C_{15}H_{10}O_6$	287.053 5	287.055 0	0.05	$[M+H]^+$	153.018 9、241.050 9、257.037 8	木犀草素[a]
30	7.636	$C_{30}H_{48}O_5$	487.305 4	487.342 9	0.15	$[M-H]^-$	373.257 9、377.285 2、393.317 4	3-epi-corosolic acid
31	8.018	$C_7H_6O_3$	137.024 4	137.024 4	0	$[M-H]^-$	93.034 1、97.997 9、111.068 0	对羟基苯甲酸
32	8.483	$C_{26}H_{28}O_{14}$	565.286 4	565.155 2	−0.03	$[M+H]^+$	445.101 7、483.009 8、561.167 9	6-*C*-木糖-8-*C*-葡萄糖芹菜素
33	8.500	$C_{21}H_{20}O_{10}$	431.097 9	431.098 4	−0.07	$[M-H]^-$	185.059 4、255.094 3、287.051 1	染料木苷[7]
34	8.915	$C_{15}H_{14}O_6$	291.084 3	291.086 3	0.05	$[M+H]^+$	123.045 0、147.045 0、165.055 0	表儿茶素[a]
35	8.964	$C_{15}H_{14}O_6$	291.084 0	291.086 3	0.05	$[M+H]^+$	123.044 9、147.045 3、161.060 6	儿茶素[a]
	9.116		289.069 3	289.071 8	−0.13	$[M-H]^-$	123.043 7、217.085 2、179.035 8	
36	13.750	$C_{15}H_{10}O_5$	269.045 5	269.045 5	0	$[M-H]^-$	195.047 3、225.057 1、268.039 3	染料木素
37	14.680	$C_{29}H_{50}O$	453.346 9	453.349 3	0.06	$[M+K]^+$	453.345 3、341.244 7、114.092 5	*β*-谷甾醇
38	14.996	$C_{15}H_{10}O_7$	301.035 4	301.035 4	−0.08	$[M-H]^-$	273.039 8、257.046 1	槲皮素[a]
39	18.069	$C_{16}H_{12}O_6$	301.070 7	301.070 7	0	$[M+H]^+$	107.045 6、257.045 2、272.068 2	鼠李柠檬素
40	19.049	$C_9H_{12}N_2O_6$	245.078 5	245.076 8	0.05	$[M+H]^+$	116.035 2、65.007 1、70.026 1	尿苷
41	19.299	$C_{12}H_{14}O_4$	221.081 9	221.081 9	0	$[M-H]^-$	77.039 5、135.045 2、165.019 4	DEP邻苯二甲酸
42	19.316	$C_{30}H_{46}O_5$	485.334 3	485.327 2	0.10	$[M-H]^-$	451.334 2、425.306 2、485.335 4、377.284 0	euscaphic acid B/C/D
43	19.731	$C_{20}H_{18}O_9$	401.088 1	401.087 8	0.01	$[M-H]^-$	289.087 2、245.142 5、125.263 1	原花青素衍生物[8]
44	24.167	$C_{16}H_{30}O_2$	302.305 9	302.305 4	−0.15	$[M+NH_4]^+$	265.253 7、284.295 4、285.271 1	硬脂酸[9]
45	25.214	$C_{30}H_{26}O_{12}$	577.187 5	577.135 1	0.09	$[M-H]^-$	539.097 3、559.123 8、575.152 4	原花青素B_1
46	25.994	$C_{16}H_{12}O_7$	317.228 5	317.208 5	−0.07	$[M+H]^+$	111.008 7、123.031 8、131.042 8	异鼠李素[a]
47	26.277	$C_{16}H_{12}O_7$	317.228 9	317.208 5	−0.07	$[M+H]^+$	209.033 9、285.037 1、313.058 3	8-甲氧基山柰酚
48	26.875	$C_{18}H_{32}O_2$	279.233 0	279.233 0	0	$[M-H]^-$	217.196 7、245.225 9、277.240 2	α-亚油酸[a]
49	27.127	$C_{27}H_{30}O_{16}$	633.149 3	633.142 6	0.05	$[M+NA]^+$	303.048 6、387.017 0、465.097 9	芦丁
50	27.606	$C_{16}H_{32}O_2$	255.233 2	255.233 0	−0.18	$[M-H]^-$	91.025 4、135.039 2	棕榈酸
51	29.650	$C_4H_6O_6$	149.009 2	149.009 2	0	$[M-H]^-$	72.993 6、87.009 9、148.889 8	酒石酸
52	34.019	$C_{30}H_{48}O_3$	457.352 6	457.353 6	0.05	$[M+H]^+$	439.356 9、411.361 7、393.349 6	熊果酸[a]
53	36.295	$C_{24}H_{40}O_4$	393.299 9	393.299 9	0	$[M+H]^+$	247.294 3、357.674 2、389.292 7	鹅去氧胆酸

3.2 消食颗粒治疗FD的作用机制预测结果

3.2.1 消食颗粒活性成分及其作用靶点的筛选结果 采用TCMSP、TCMID及BATMAN-TCM数据库，在设定的筛选条件下，从消食颗粒中鉴定出的53种主要化学成分中筛选出了23种活性成分（包括槲皮素、山柰酚、异鼠李素等），共获得潜在核心靶点206个。

3.2.2 FD疾病靶点的筛选结果 从GeneCards、Drugbank、OMIM 3个数据库中共筛选出FD疾病靶点2 711个，获得成分-疾病交集靶点蛋白147个，将其作为消食颗粒治疗FD的潜在靶点。

3.2.3 “药物-成分-靶点”互作网络的分析结果 “药物-成分-靶点”互作网络分析结果显示，槲皮素有126条边，山柰酚有50条边，异鼠李素有22条边，芦丁有18条边（边数越多说明与该活性成分相互作用的靶点越多）。通过比较该网络中各成分的度值，筛选出度值排名前7位的活性成分，分别为槲皮素、山柰酚、熊果酸、*β*-谷甾醇、豆甾醇、异鼠李素、芦丁。成分-疾病交集靶点的PPI网络可视化结果（图2）显示，经Cytoscape 3.9.0软件筛选后最终得到6个核心靶点蛋白，分别为雌激素受体（estrogen receptor，ESR1）、雄激素受体（androgen receptor，AR）、信号转导与转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT3）、细胞肿瘤抗原（cellular tumour antigen，TP53）、乳腺癌组织中缺氧诱导因子1亚基α（hypoxia-inducible factor 1 subunit α in breast cancer tissue，HIF1A）、原癌基因酪氨酸蛋白激酶（proto-oncogene tyrosine protein kinase，SRC）。

3.2.4 GO功能注释和KEGG通路富集分析结果 GO功能注释分析结果显示，共获得了623个GO条目，包括330个生物学过程（bioprogress，BP）条目、141个细胞组分（cell components，CC）条目和152个分子功能（molecu-

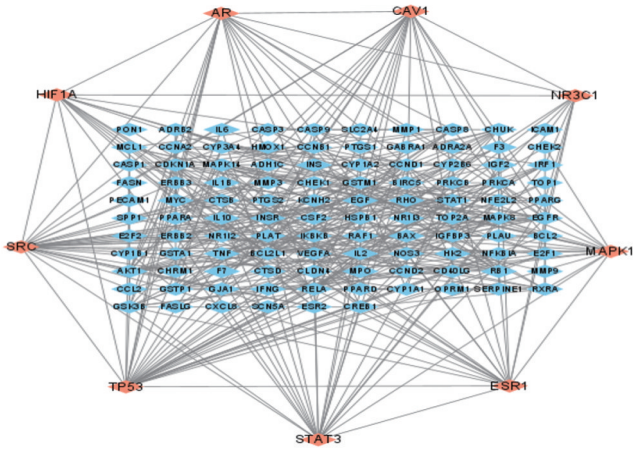


图2　成分-疾病交集靶点的PPI网络可视化图

lar function，MF）条目。BP涉及对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应及对缺氧的反应等；CC涉及细胞膜上的膜筏、膜性结构域及膜区域等；MF主要涉及酶结合蛋白同质二聚体活性、细胞核受体活性及配体激活的转录因子活性等。

KEGG通路富集分析结果显示，共获得173个条目（q值＜0.05），排名靠前的信号通路包括乙型肝炎、流体剪切应力和动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）-蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）及晚期糖基化产物（advanced glycosylation products，AGE）-晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycosylation end products，RAGE）等，除此之外还有一些肿瘤坏死因子及癌症信号通路。

3.2.5　消食颗粒主要活性成分与核心靶点蛋白的分子对接结果　分子对接结果显示，槲皮素、山柰酚、异鼠李素、芦丁、β-谷甾醇与核心靶点ESR1、AR、STAT3、TP53、HIF1A、SRC的结合能均小于－7.0 kcal/mol，表明其结合活性较强。

4　讨论

虽然FD的发病机制尚不完全明确，但现代研究发现，胃肠道运动功能障碍、内脏超敏反应、炎症反应及精神心理因素等均可能导致FD[10－14]。本研究结果表明，槲皮素、山柰酚、熊果酸、β-谷甾醇、豆甾醇、异鼠李素、芦丁等化合物在FD的治疗中可能发挥重要的作用。相关药理研究表明，槲皮素具有双向调节胃肠道平滑肌促进功能性便秘大鼠胃肠动力的作用[15]；豆甾醇可改善脂肪刺激引起内脏高敏感；调节脂肪代谢[16]；熊果酸、β-谷甾醇及异鼠李素可通过减少炎症因子释放发挥抗炎作用，调节机体免疫，进而改善机体损伤[16－18]；芦丁可保护胃黏膜并抑制胃酸分泌，对消化系统疾病有一定的治疗作用；山柰酚不仅具有显著的抗炎活性，而且可显著改善慢性应激抑郁模型大鼠的抑郁样行为，保护神经功能[19]。

通过PPI网络结果分析，最终筛选出6个核心靶点，分别为ESR1、AR、STAT3、TP53、HIF1A、SRC。其中ESR1为FD的主要靶点[20]，可通过抑制胃排空、改变胃动力及节律、抑制胃酸分泌发挥作用；AR在肠道固有层的间充质细胞中表达，发挥抑制细胞增殖的作用，与肠道相关疾病的发生发展密切相关[21]。STAT3主要参与调节炎症免疫反应和胃肠激素分泌从而增强胃肠运动[21]；TP53可使损伤的细胞凋亡，并在消化道疾病中对维持胃肠道黏膜的完整性有着重要作用[22]；SRC作为使消化道疾病发生恶化的作用靶点，常与胃癌的发生、发展密切相关[23]。

GO功能注释分析结果显示，消食颗粒可通过多种生物过程、细胞组成及分子功能对FD进行调控。KEGG通路富集分析结果表明，消食颗粒主要通过多条信号通路发挥治疗FD的作用，其中乙型肝炎、PI3K-Akt、AGE-RAGE、MAPK、癌症等为主要调节信号通路。研究发现，肝功能异常会导致代谢紊乱，而乙型肝炎及丙型肝炎信号通路都会引起肝功能损伤[24]。MAPK信号通路与炎症反应有关，且与很多肝脏疾病均有密切关系，降低其表达可以促进脂肪的代谢，缓解炎症反应[25]。现有研究表明，通过激活PI3K-Akt信号通路，可以抑制胃肠道平滑肌细胞的凋亡[26]。胰岛素是调节代谢的重要激素，糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路对糖脂代谢起着重要的调节作用[27－28]。癌症是一种慢性消耗性疾病，肿瘤的生长引发各种消化酶分泌异常、代谢紊乱，从而导致消化不良的症状。分子对接结果表明，槲皮素、山柰酚、异鼠李素、芦丁、β-谷甾醇与靶点STAT3、HIF1A、SRC等均具有较强的结合活性，提示消食颗粒可能是通过调节这些关键靶点发挥其药理作用的。

综上所述，本文基于UPLC-Q-TOF-MS技术共鉴定出53种消食颗粒的主要化学成分。通过网络药理学和分子对接预测，消食颗粒可能是通过槲皮素、异鼠李素、山柰酚等活性成分作用于STAT3、HIF1A、SRC等靶点，调节PI3K-Akt、AGE-RAGE、MAPK等信号通路，从而发挥其对FD的治疗作用，但后期需进一步结合药理学实验进行验证。

参考文献

[1]　张声生，赵鲁卿.功能性消化不良中医诊疗专家共识意见：2017[J].中华中医药杂志，2017，32(6)：2595-2598.

[2]　苏燕婷，文黛薇，蔡棱柢，等.中医药治疗脾虚气滞型功

能性消化不良的研究进展[J].中医临床研究,2020,12(22):146-148.
[3] 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.
[4] 王延涛,杨智华,陈怡,等.肉苁蓉治疗骨质疏松作用机制的网络药理学研究[J].中国药房,2019,30(5):645-651.
[5] 段吉平,段琼,王铁战,等.基于UPLC-Q-TOF-MS技术的当药化学成分分析[J].中国现代中药,2021,23(7):1182-1189.
[6] 潘广彦,朱传合,乔聚林,等.快速高分离液相色谱/四极杆串联飞行时间质谱分析山楂籽中的主要黄酮成分[J].北京工商大学学报(自然科学版),2012,30(6):52-56.
[7] 郑单单,魏文峰,霍金海,等.基于UPLC-Q-TOF-MS技术的芪风固表颗粒血清药物化学研究[J].中草药,2021,52(3):643-652.
[8] LI C R,HOU X H,XU Y Y,et al. Manual annotation combined with untargeted metabolomics for chemical characterization and discrimination of two major crataegus species based on liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. J Chromatogr A,2020,1612:460628.
[9] 何天雨,王璐,李林,等.基于UPLC-Q-TOF-MS/MS技术的经典名方竹茹汤化学成分鉴定及网络药理学研究[J].中国中药杂志,2022,47(19):5235-5245.
[10] 朱滢,孙超,陈洁,等.功能性消化不良发病机制及治疗的研究进展[J/OL].中华消化病与影像杂志(电子版),2020,10(6):272-278[2022-05-10]. http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7103310257.DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2020.06.008.
[11] 梁玉雕,谭友果,张莎,等.山柰酚对慢性应激抑郁模型老年大鼠抑郁样行为的影响及机制研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(24):4028-4030.
[12] ZHANG S,HUANG J,XIE X Q,et al. Quercetin from *Polygonum capitatum* protects against gastric inflammation and apoptosis associated with *Helicobacter pylori* infection by affecting the levels of p38 MAPK, BCL-2 and BAX[J]. Molecules,2017,22(5):744.
[13] YEON M J, LEE M H, KIM D H, et al. Anti-inflammatory effects of kaempferol on *Helicobacter pylori*-induced inflammation[J]. Biosci Biotechnol Biochem,2019,83(1):166-173.
[14] O'MORAIN C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia[J]. World J Gastroenterol,2006,12(17):2677-2680.
[15] 王惠临,张立平.基于网络药理学探讨四逆散治疗功能性消化不良的作用机制[J].世界中医药,2021,16(10):1507-1513.
[16] 周志远,卢群,刘洋,等.豆甾醇的研究及开发进展[J].中国当代医药,2015,22(24):15-17.
[17] 吴静洁.气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的系统评价及网络药理学研究[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
[18] RAVISHANKAR D,RAJORA A K,GRECO F,et al. Flavonoids as prospective compounds for anti-cancer therapy [J]. Int J Biochem Cell Biol,2013,45(12):2821-2831.
[19] 徐甜,连雅君,李振汉,等.当归-白芍药对治疗溃疡性结肠炎的网络药理学研究[J].中华中医药学刊,2020,38(1):173-176,283.
[20] 陈少龙,刘文新,洪仲玉,等.小剂量激素治疗围绝经期及绝经后妇女功能性消化不良[J].中国现代医生,2010,48(17):57-58,60.
[21] YU X,LI S G,XU Y M,et al. Androgen maintains intestinal homeostasis by inhibiting BMP signaling via intestinal stromal cells[J]. Stem Cell Reports,2020,15(4):912-925.
[22] OLIVIER M,HOLLSTEIN M,HAINAUT P. TP53 mutations in human cancers:origins,consequences,and clinical use[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol,2010,2(1):a001008.
[23] 何晨晨,唐波,董慧,等.Src在胃癌腹腔转移多细胞团簇抗失巢凋亡中的作用[J].第三军医大学学报,2017,39(22):2157-2162.
[24] 罗贝贝,向导,陈佩杰,等.运动通过肝HIF-1α信号途径调节肥胖小鼠能量代谢和菌群结构[C]//第十一届全国体育科学大会论文摘要汇编.南京:第十一届全国体育科学大会,2019:7347-7349.
[25] 刘敏,张艳秋,贾胜琴.急性肾盂肾炎病因及发病机制的研究进展[J].实用医技杂志,2019,26(10):292-1294.
[26] AN X X,LONG C L,DENG X M,et al. Higenamine inhibits apoptosis and maintains survival of gastric smooth muscle cells in diabetic gastroparesis rat model via activating the β_2-AR/PI3K/AKT pathway[J]. Biomedecine Pharmacother,2017,95:710-1717.
[27] 杨超茅,杨志新,马晓玲.AGEs-RAGE信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J].中医学报,2019,34(9):864-1868.
[28] CHENG C L,TANG Y,ZHENG Z D,et al. Advanced glycation end-products activate the renin-angiotensin system through the RAGE/PI3K signaling pathway in podocytes [J]. Clin Invest Med,2012,35(5):282.

(收稿日期:2022-05-16 修回日期:2022-10-12)
(编辑:林 静)