论 著

香砂六君子丸治疗胃轻瘫的活性成分和作用机制

王巧稚[1]，刘校彤[2]，夏朝霞[3]，王　琼[4]
1.西南医科大学 基础医学院（泸州 646000）；2.江阳城建职业学院 医药康养学院（泸州 646100）；3.泸州市人民医院 内分泌科（泸州 646000）；
4.西南医科大学附属中医医院 中葡中医药国际合作中心（泸州 646000）

【摘　要】目的 探索香砂六君子丸的活性成分及其治疗胃轻瘫导致延迟胃排空的可能作用机制。**方法** 通过（traditional chinese medicine systens pharmacology database and analysis platform，TCMSP）和（traditional chinese medicine integrated databasel，TCMID）数据库及相关文献收集香砂六君子丸的活性成分及靶蛋白，通过GeneCards数据库收集胃轻瘫和延迟胃排空的靶点；由以上数据来构建“成分-靶点-通路”和PPI网络图；对结果进行GO和KEGG富集分析，应用分子对接技术进行初步验证。**结果** 筛选出105个有效化合物，可通过调节IL6、CASP3、EGFR等92个潜在靶点发挥作用；涉及TNF、AGE-RAGE等相关信号通路。分子对接结果显示出良好的亲和力。**结论** 在香砂六君子丸中，槲皮素、黄芩素、β-谷甾醇等活性成分，可能是防治胃轻瘫所致的延迟胃排空的物质基础，涉及抗感染和抗凋亡等途径，本研究结果可为后续的相关理论和临床研究提供参考。

【关键词】香砂六君子丸；胃轻瘫；延迟胃排空；网络药理学
【中图分类号】 R285.5；R259　**文献标志码** A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.014

Active ingredients and potential mechanism of Xiangsha Liujun Pill in treating gastroparesis

WANG Qiaozhi[1]，*LIU Xiaotong*[2]，*XIA Zhaoxia*[3]，*WANG Qiong*[4]
1.*School of Basic Medical Sciences，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*；2. *School of Medicine and Rehabilitation，Jiangyang City Construction College，Luzhou 646100，China*；3. *Department of Endocrinology，Luzhou People's Hospital，Luzhou 646000，China*；4. *Sino-Portugal TCM International Cooperation Center，the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*

【Abstract】Objective To study the active ingredients of Xiangsha Liujun Pill and to explore the possible mechanism of delayed gastric emptying caused by gastroparesis based on network pharmacology. **Methods** The active ingredients and target proteins of Xiangsha Liujun Pill were collected through TCMSP，TCMID database and related literatures. The targets of gastroparesis and delayed gastric emptying were collected through the GeneCards database. The “ingredients-targets-pathways” and protein-protein interaction network were constructed from the above data. The results were subject to GO and KEGG pathway enrichment analyses and were preliminarily verified by molecular docking method. **Results** A total of 105 effective compounds were screened out，which played roles by regulating 92 potential targets including interleukin-6，caspase-3，and epidermal growth factor receptor，with tumor necrosis factor，AGE-RAGE，and other related signaling pathways involved. The molecular docking results showed good affinity. **Conclusion** The active ingredients including quercetin，baicalein and β-sitosterol in Xiangsha Liujun Pill may be the material basis for the prevention and treatment of delayed gastric emptying caused by gastroparesis，with anti-infection and anti-apoptosis pathways involved. The study will provide a reference for subsequent related theoretical and clinical studies.

【Key words】Xiangsha Liujunzi Pills；Gastroparesis；Delayed gastric emptying；Network pharmacology

胃轻瘫综合征（gastroparesis syndrome，GS）又称为胃麻痹或者胃无力，是以早饱、腹胀、恶心、发作性干呕体重减轻等为主要症状，以胃排空延缓为特征的症状群。但这一疾病经内镜检查无上消化道的机械性梗阻或肝胆器质性病变[1]。胃轻瘫最常见的病因是糖尿病，糖尿病胃轻瘫（diabetic gastroparesis，DGP）会加重糖代谢的异常，影响药物吸收；胃轻瘫还可继发于手术和感染等疾病；此外，仍有部分病因不明的特发性胃轻瘫[2]。

基金项目：国家自然科学基金（81773896）；泸州市科技局项目[2014-S-48（2/6）]
第一作者简介：王巧稚，副教授，硕士。
通信作者：王　琼，教授，博士。E-mail：luyiwangqiong@163.com、wqimplad@126.com
引用本文：王巧稚，刘校彤，夏朝霞，等.香砂六君子丸治疗胃轻瘫的活性成分和作用机制[J].西南医科大学学报，2022，46（3）：249-255.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.014

由于对GS发病机制的认识尚不明确，西医对于胃轻瘫的治疗主要有：促胃肠动力、控制血糖及维持水电解质平衡等，临床上尚无非常有效的治疗手段。香砂六君子丸是中医治疗DGP的常用方剂之一。香砂六君子丸，源于《古今名医方论》中的方剂香砂六君子汤，其功效为益气健脾，行气和胃。临床上常用于治疗脾胃气虚，痰浊中阻所致的胃痛、腹满腹胀、不思饮食、恶心呕吐、消瘦和乏力等。有研究表明，香砂六君子丸可明显改善DGP患者的临床症状[3]，通过调节激素水平及相关神经促进胃肠蠕动，减轻胃部不适的症状，改善患者胃排空时间[4-5]。但在治疗过程中，香砂六君子丸发挥其药效作用的相关活性物质和机制尚不清楚。

近年来，通过网络药理学构建药物-靶点-疾病之间的复杂网络，分析中药复方所含复杂化学成分和药理作用，从整体性对药效进行评价和分析，并对方剂相关潜在成分及机制进行研究，是探究中药有效成分的一种新思路[6]。本文通过网络药理学方法对该方剂的成分和相关靶点进行分析，探索可能的作用机制，使用分子对接对其进行初步验证，为其临床应用及后期实验研究提供新的思路和依据。

1 数据来源和检索分析方法

1.1 数据的获取

选择GeneCards数据库获取疾病相关信息；通过TCMSP和TCMID数据库获取药物相关的信息[7-8]。整个分析过程中用了Ultra-Edit软件进行脚本编写和处理，Cytoscape3.8.0软件进行网络可视化；STRING数据库进行PPI网络构建和分析；采用Bioconductor数据库和R软件以及Perl软件对结果进行后续处理和分析。

1.2 分析方法

1.2.1 *香砂六君子丸的化学成分数据库的构建*　以“木香、砂仁、半夏、陈皮、人参、炙甘草、白术、茯苓、生姜、大枣”为关键词，基于TCMSP数据库以及用户指南（口服生物利用度≥30%，药物相似性≥0.18）、TCMID数据库和文献获取药物成分以及靶点信息。

1.2.2 *胃轻瘫和延迟胃排空相关靶蛋白的数据获取*　在GeneCards数据库中输入“胃轻瘫（Gastroparesis）”和“延迟胃排空（delayed gastric emptying）”进行检索，下载数据保存为Excel格式。

1.2.3 *香砂六君子丸和胃轻瘫所致延迟胃排空靶蛋白交集的整理*　将药物（香砂六君子丸）与疾病（胃轻瘫和延迟胃排空）相关的靶蛋白，分别整理，形成drug.txt和disease.txt两个文件，在R软件中安装“Venn-Diagram”数据包，用Ultra-Edit软件编辑求交集的脚本并运行，输出两者交集靶蛋白为Drug_Disease.txt，并绘成交集图。

1.2.4 *构建可视化与蛋白互作网络*　基于药物活性成分和靶点之间的关系，构建靶点网络（Protein-protein interaction network，PPInetwork）。使用Cytoscape 3.8.0对结果进行网络可视化，用barplot函数在R软件中绘制核心蛋白靶点图。通过上述操作得到的Drug_Disease.txt，进入STRING数据库后输入所有靶蛋白，选择“Homo sapiens”进行搜索且隐藏孤立靶点，以0.4作为最小相关系数为标准，得到靶点之间的互作关系[9]。并且根据cytoscape中的系数对药物主要活性成分进行筛选。

1.2.5 *GO和KEGG富集分析*　将得到的Drug_Disease.txt，在R中安装“DOSE”、“clusterprofiler”、“pathview”数据包，使用Ultra-Edit编辑GO和KEGG富集分析的脚本。通过R运行后得到GO和KEGG富集分析的结果图和相关数据。

1.2.6 *主要成分分子对接*　对基于香砂六君子丸和胃轻瘫所构建的网络模型中关键的成分与靶点进行分子对接，首先在PDB（https://www.rcsb.org/）数据库中获取主要靶点（IL6、EGFR）的蛋白晶体复合物，再使用PyMOL软件将两者中的水分子、磷酸根及其他非活性相关配体去除，再把原配体从靶蛋白上分离[10]。之后，于PubChem中搜索小分子并保存其结构。将小分子和靶蛋白的3D结构导入Auto Dock vina软件中保存为PDBQT格式，然后将小分子与靶蛋白进行分子对接[11]。

2 结果

2.1 香砂六君子丸-胃轻瘫所致延迟胃排空靶点交集

通过检索及筛选数据库得到活性成分105种，且去重后得到121个药物相关靶点。经GeneCards数据库检索并排除重复靶点后，得到与胃轻瘫和延迟胃排空相关靶点共2 368个。通过求交集绘制Venn图，得到药物与疾病共同靶点92个，见图1。

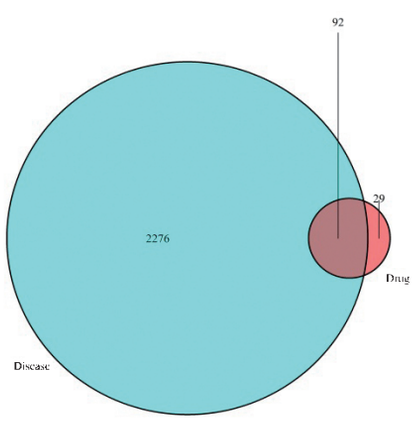


图1　药物与疾病靶点交集Venn图

Figure 1　Venn diagram of intersection of drug and disease targets

2.2 “成分-靶点-通路”网络与PPI网络的构建

2.2.1 *成分-靶点网络分析*　用Cytoscape 3.8.0将中药、主要活性成分、靶蛋白与疾病的关系可视化，如图2所示，蓝色为中药名（香砂六君子丸XSLJZW），红色为

疾病（胃轻瘫 Gastroparesis），紫色显示的是靶点，绿色显示的为活性成分。

2.2.2 PPI结果 通过STRING数据库，将交集后的92个关键蛋白进行可视化，见图3。其中，白蛋白（albumin，ALB）；白细胞介素-6（Interleukin-6，IL-6）；细胞凋亡相关半胱氨酸肽酶（apoptosis-related cysteine peptidase，caspase 3）；表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）；*MYC* 基因（*MYC*）；丝裂原激活蛋白激酶8（MAPK8）；等靶点与较多其他靶点关联，为核心靶点，见图4。

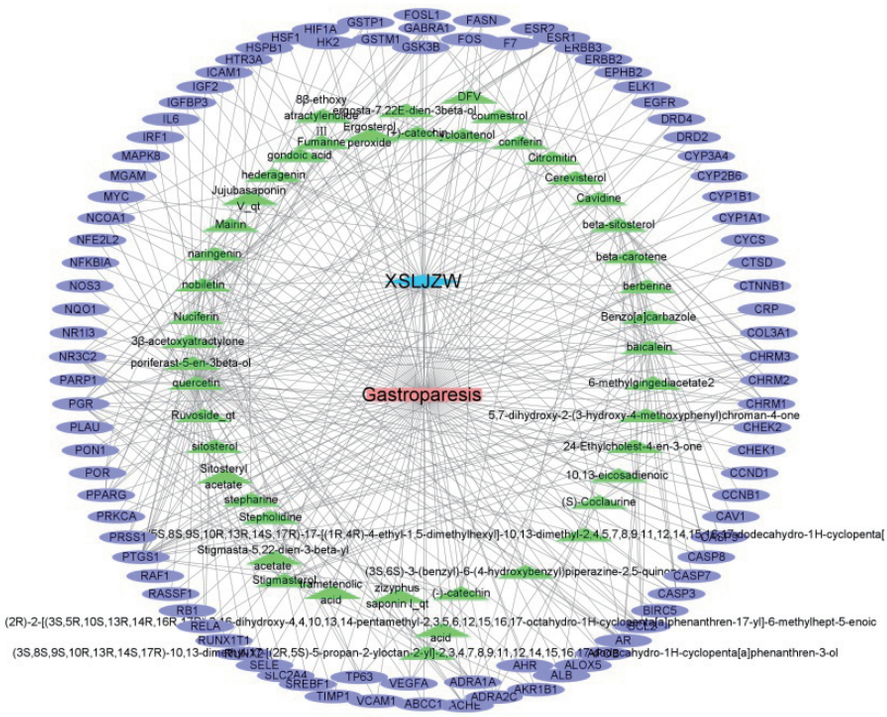


图2 药物成分-靶点网络图

Figure 2 Drug component – targets network diagram

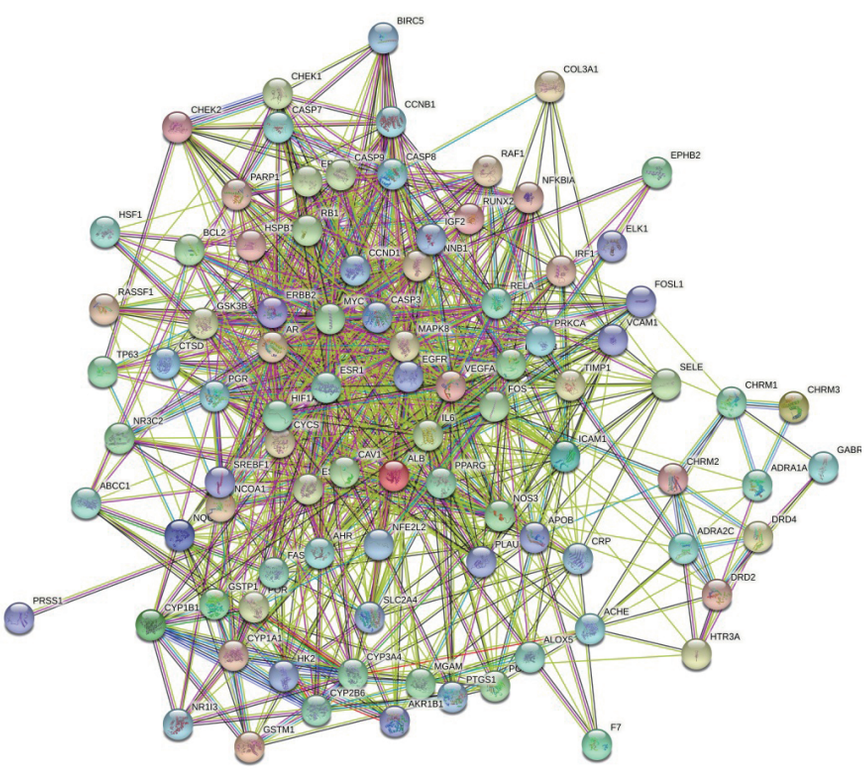


图3 香砂六君子丸与胃轻瘫所致延迟胃排空靶点的PPI结果图

Figure 3 The diagram of PPI network of Xiangsha Liujunzi Pills and Delayed gastric emptying cased by Gastroparesis

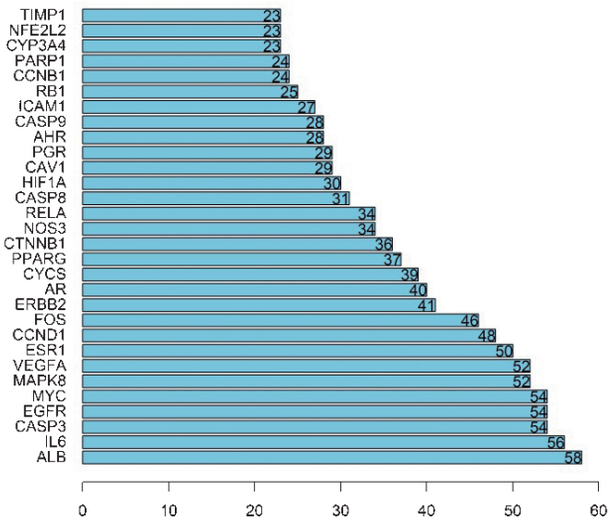


图4 barplot 函数核心蛋白图

Figure 4　The core protein plot of the barplot function

2.3 GO与KEGG的富集分析结果

2.3.1 GO结果 通过富集分析，得到与关键靶蛋白相关的功能共109种。根据相关性分析，香砂六君子丸对胃轻瘫和延迟胃排空的作用主要是通过影响DNA结合转录激活物活性、RNA聚合酶Ⅱ特异性结合、DNA结合转录激活物活性、DNA结合转录因子结合等发挥作用，见图5。

2.3.2 KEGG结果 基于关键蛋白，在Bioconductor数据库中找到相关通路共120条。根据通路中所含的关键蛋白数量和相关性评分，为香砂六君子丸中排名前20的作用于胃轻瘫和延迟胃排空的关键通路，如图6所示，涉及途径和通路有：卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、晚期糖基化终末产物（advanced glycosylation end products，AGEs）-糖基化终末产物受体（receptor of AGEs，RAGE）信号通路、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）信号通路等。

2.4 关键小分子活性物质与主要靶点的分子对接结果

将槲皮素与IL6和EGFR进行分子对接，vina评分的值显示了蛋白质和化合物之间的结合活性，较低的值代表更大的亲和力，对接结果显示出具有良好的亲和力，提示香砂六君子丸治疗胃轻瘫网络模型构建具有较高的准确性，见表1。对接结果可见，槲皮素与IL-6的ARG-30（精氨酸）和ARG-182各形成一个氢键；槲皮素与EGFR的ARG-525、ASN-526（天冬酰胺）、MET-477（甲硫氨酸）各形成一个氢键；黄芩素与IL-6的ARG-179和ARG-182各形成2个氢键；黄芩素与ER的MET-477和LEU-408（亮氨酸）各形成一个氢键；β-谷甾醇与EGFR的CYS-481（半胱氨酸）形成一个氢键，见图7。

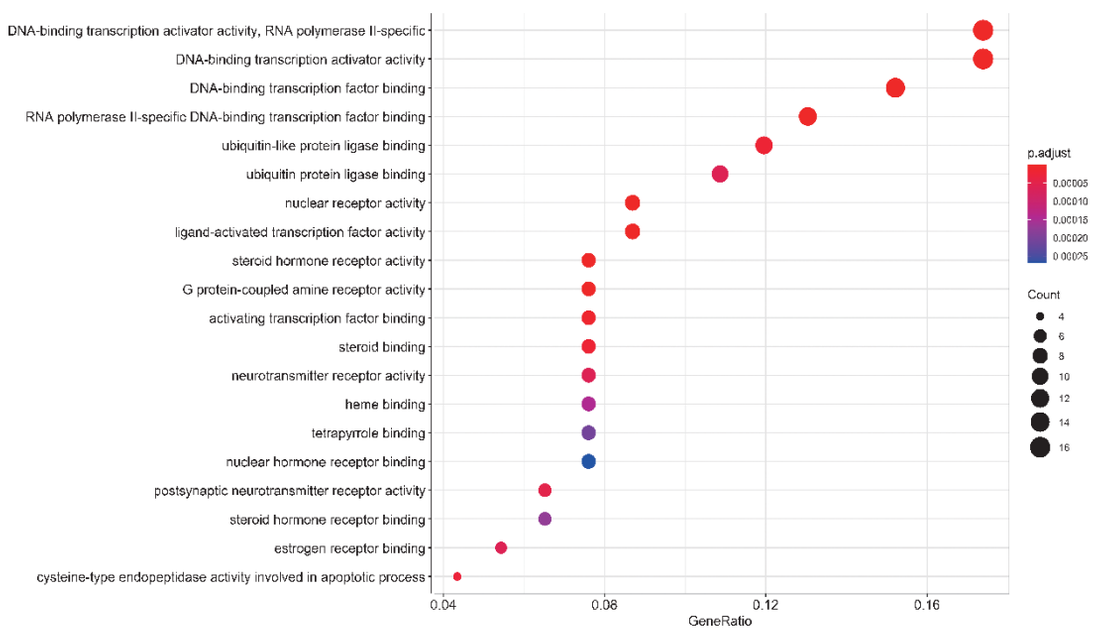


图5 GO分析结果

Figure 5　The result of GO analysis

注：点越大且越红，相关性越高

表1　小分子与主要靶点对接结果

Table 1　Docking results of small molecules with major targets

靶蛋白	蛋白库编号（PDB ID）	原配体	活性位点三维坐标	小分子	结合能（kcal/mol）
IL-6	1ALU	TLA	x=-7.677；y=-12.743；z=0.048	Quercetin（槲皮素）	-4.5
EGFR	6DI3	GJA	x=20.213；y=9.344；z=5.528	Quercetin（槲皮素）	-7.0
IL-6	1ALU	TLA	x=-7.677；y=-12.743；z=0.048	Baicalein（黄芩素）	-5.6
EGFR	6DI3	GJA	x=20.213；y=9.344；z=5.528	Baicalein（黄芩素）	-8.1
EGFR	6DI3	GJA	x=20.213；y=9.344；z=5.528	β-sitosterol（β-谷甾醇）	-7.8

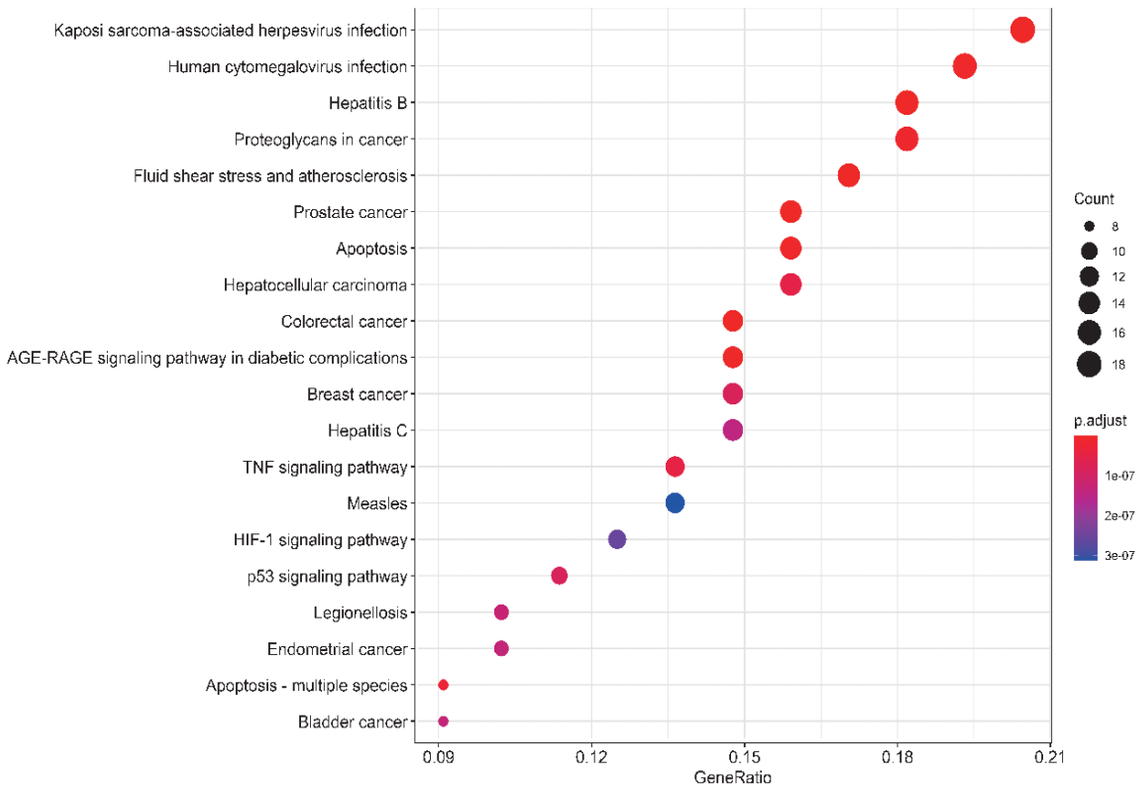


图6 KEGG 分析结果

Figure 6 The result of KEGG analysis

注：点越红且点越大，相关性就越高

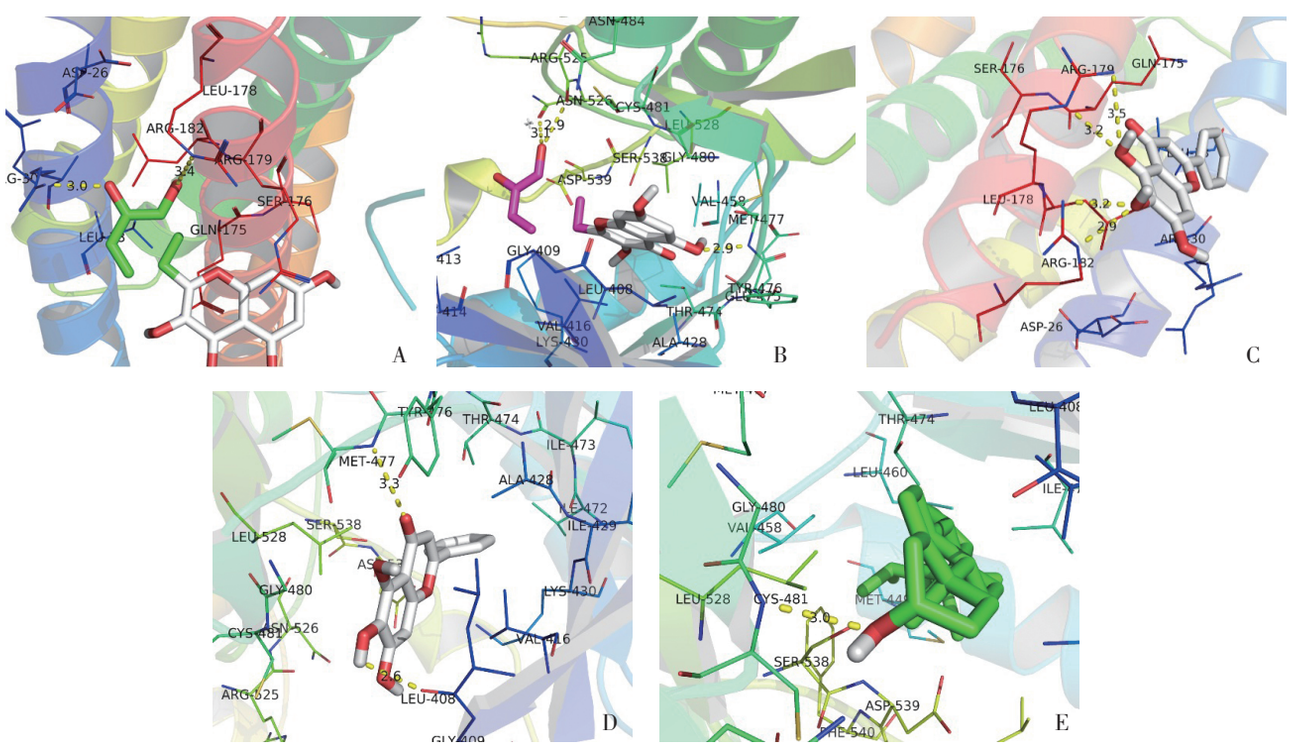


图7 小分子活性物质与靶蛋白对接结果图

Figure 7 Diagrams of Molecular docking results

注：A：IL-6与槲皮素；B：EGFR与槲皮素；C：IL-6与黄芩素；D：EGFR与黄芩素；E：EGFR与β-谷甾醇

3 讨论

香砂六君丸脱胎于传统的香砂六君子汤，其中木香可消食、行气止痛，可用于胸胁脘痛[12]；人参健脾益气、温甘养胃；白术可利水润燥、益胃健脾，助益气推送之力[13]；茯苓健脾渗湿；陈皮祛痰降气；砂仁温中醒脾；半夏止呕祛湿；炙甘草能和中温胃。白术对胃肠道具有双向调节作用，机制可能与肠神经系统传导及分泌，胃肠道的激素分泌或者相互协同作用相关[14]。

由胃窦和小肠上皮G细胞分泌的胃泌素（gastrin，GAS）也在DGP中有一席之地，它的主要功能是：刺激胃酸分泌和胃肠运动，为泌酸区胃黏膜提供营养支持[15-17]。当血糖出现升高时，生长抑素的分泌水平降低，其对GAS分泌的抑制作用减弱，故糖尿病胃轻瘫患者常伴GAS水平增高[16]。目前有研究表明，香砂六君子汤治疗DGP的机制与通过抑制胃动素和胃泌素的分泌从而加快胃肠运动有关[18]。不仅如此，炎症也是DGP患者中导致胃排出延迟的重要原因之一，其中IL-6、IL-10和TNF-α起着至关重要的作用[19-20]。

本次研究获得香砂六君子丸作用于胃轻瘫的对应活性成分共105种，其中有较多潜在靶点的有：槲皮素、乙酰氧基苍术酮、黄芩素等天然黄酮类化合物，以及β-谷甾醇和6-甲基姜辣二醇双乙酸酯（6-methylgingediacetate2）等甾醇类的组分，这些成分具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等作用[21-22]。有研究表明，槲皮素可消除活性氧自由基，降低炎症因子分泌[23-24]，以及改善胰岛素抵抗，增强胰岛素的敏感性[25-26]。黄芩素可以下调炎性因子如IL-6、TNF-α的表达水平，降低细胞内活性氧水平，抑制*P38*的磷酸化及相关通路发挥其抗炎作用，此外，黄芩素对酸化的乙醇诱导的胃损伤显示出保护作用，可以增加胃黏液分泌并且降低胃酸分泌[27-29]。同样的，β-谷甾醇在抑制炎性细胞和炎性因子上也有突出表现，有研究表明其可通过抑制CAS1的产生及MAPK信号通路的活化来产生作用[30]；此外，β-谷甾醇还可以增加胰岛素的分泌和活性，促进脂肪细胞对葡萄糖的吸收，并且还可以促进脂肪溶解，还可以降低C反应蛋白含量，下调血管细胞黏附因子起到抗动脉粥样硬化作用[31-32]。

本文基于网络药理学的方法，筛选出了疾病相关的靶点，选取了有较高系数的IL-6和EGFR与通过网络分析所得的槲皮素、黄芩素以及β-谷甾醇进行分子对接模型验证。分子对接的结果显示：槲皮素和黄芩素与IL-6、EGFR都具有良好的亲和力，β-谷甾醇与EGFR有较好的亲和力。这更加深入地显示出这三种活性成分与靶蛋白之间的紧密作用关系，并且表明本文前述网络药理学分析结果有一定的可靠性。对接的结果提示这些成分可能通过影响EGFR和IL-6的表达来调节胃轻瘫和延迟胃排空的炎症反应。上述分析结果与文献所述的药理学作用及部分通路验证结果一致，进一步的说明了本研究的可靠性。

利用网药分析中药复方治疗胃轻瘫疾病已有相关研究。如用加味桃核承气汤防治[33]，半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫[34]，分析结果显示半夏泻心汤活性成分中对应靶点较多的为槲皮素、汉黄芩素、山奈酚，与本文所分析的活性成分类似。今后可考虑在槲皮素、黄芩素等单一成分上进行深入实验研究。

4 结论

本文通过分析药物与疾病靶点之间的网络关系，有效地揭示了香砂六君子丸治疗胃轻瘫导致延迟胃排空的可能机制。胃轻瘫的主要病因是糖尿病，且与炎症反应相关，根据分析结果，推测该方剂中槲皮素、黄芩素以及β-谷甾醇等活性成分可能作用于ALB、IL-6、CASP3、EGFR、MYC、MAPK8和VRGFA等靶点，涉及有卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染通路、TNF及AGE-RAGE信号通路，虽然网络药理学分析具有一定的局限性，但本文结果还是为进一步探讨潜在机制和优化实验设计提供了重要的参考依据。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] GROVER M，FARRUGIA G，STANGHELLINI V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment[J]. Gut，2019，68(12): 2238-2250.

[2] BHARUCHA AE，KUDVA YC，PRICHARD DO. Diabetic gastroparesis[J]. Endocr Rev，2019，40(5): 1318-1352.

[3] 赵静，万芳竹，崔德芝. 香砂六君子汤治疗糖尿病胃轻瘫系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报，2015，17(8): 161-163.

[4] 冯小可，刘佳莅，王岚，等. 香砂六君丸对糖尿病胃轻瘫大鼠的血清代谢组学研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2015，21(23): 87-91.

[5] 郭剑平，邓犇，刘红生. 香砂六君子汤治疗糖尿病性胃轻瘫48例[J]. 当代医学，2017，23(6): 63-64.

[6] 孙宇洁，付书璠，赵永璐，等. 基于网络药理学和分子对接分析黄芩治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 西南医科大学学报，2021，44(4): 314-324.

[7] LUO TT，LU Y，YAN SK，*et al*. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: methodology，application and prospective[J]. Chin J Integr Med，2020，26(1): 72-80.

[8] WANG NN，ZHU FF，SHEN MX，*et al*. Network pharmacology-based analysis on bioactive anti-diabetic compounds in Potentilla discolor bunge[J]. J Ethnopharmacol，2019，241: 111905.

[9] ATHANASIOS A, CHARALAMPOS V, VASILEIOS T, *et al*. Protein-protein interaction (PPI) network: recent advances in drug discovery[J]. Curr Drug Metab, 2017, 18(1): 5-10.

[10] SONG XQ, ZHANG Y, DAI EQ, *et al*. Mechanism of action of celastrol against rheumatoid arthritis: a network pharmacology analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105725.

[11] TROTT O, OLSON AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. J Comput Chem, 2010, 31(2): 455-461.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-一部[M]. 2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 35-36.

[13] 张朝杰, 杨建宇, 李杨, 等. 道地药材浙白术的研究近况[J]. 光明中医, 2020, 35(19): 3127-3130.

[14] 王晶, 张世洋, 盛永成, 等. 白术治疗胃肠道疾病药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(12): 2854-2858.

[15] 李士英. 加味四逆散对反流性食管炎患者中医证候改善及胃泌素胃动素水平的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(1): 131-133.

[16] TIAN JX, LI M, LIAO JQ, *et al*. Xiangshaliujunzi decoction for the treatment of diabetic gastroparesis: a systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(2): 561-568.

[17] 赵龙, 喻玉, 李丽, 等. 柴芍胃炎颗粒对功能性消化不良模型大鼠血浆胃动素与胃泌素的影响[J]. 泸州医学院学报, 2013, 36(5): 447-450.

[18] 傅克模, 莫耘松, 王永亮. 香砂六君子汤对糖尿病胃轻瘫患者血清胃动素和胃泌素水平的影响及疗效观察[J]. 中国医药导报, 2014, 11(3): 108-110.

[19] 赵先群, 张雪松, 刘晓政, 等. 糖尿病胃轻瘫患者肠道菌群分布及炎症因子水平变化的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(8): 725-728.

[20] 薛芹. 糖尿病胃轻瘫患者肠道菌群分布及炎症因子研究[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(11): 23-25.

[21] 骆明旭, 罗丹, 赵万红. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(17): 12-14.

[22] NIK SALLEH NNH, OTHMAN FA, KAMARUDIN NA, *et al*. The biological activities and therapeutic potentials of baicalein extracted from Oroxylum indicum: a systematic review[J]. Molecules, 2020, 25(23): 5677.

[23] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.

[24] LI Y, YAO JY, HAN CY, *et al*. Quercetin, inflammation and immunity[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 167.

[25] CHEN S, JIANG HM, WU XS, *et al*. Therapeutic effects of quercetin on inflammation, obesity, and type 2 diabetes[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 9340637.

[26] EID HM, HADDAD PS. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms[J]. Curr Med Chem, 2017, 24(4): 355-364.

[27] ZHANG CL, ZHANG S, HE WX, *et al*. Baicalin may alleviate inflammatory infiltration in dextran sodium sulfate-induced chronic ulcerative colitis via inhibiting IL-33 expression[J]. Life Sci, 2017, 186: 125-132.

[28] GE GF, SHI WW, YU CH, *et al*. Baicalein attenuates vinorelbine-induced vascular endothelial cell injury and chemotherapeutic phlebitis in rabbits[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 318: 23-32.

[29] RIBEIRO ARS, DO NASCIMENTO VALENÇA JD, DA SILVA SANTOS J, *et al*. The effects of baicalein on gastric mucosal ulcerations in mice: protective pathways and anti-secretory mechanisms[J]. Chem Biol Interact, 2016, 260: 33-41.

[30] LIAO PC, LAI MH, HSU KP, *et al*. Identification of β-sitosterol as in vitro anti-inflammatory constituent in moringa oleifera[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(41): 10748-10759.

[31] DESAI AJ, DONG MQ, MILLER LJ. Beneficial effects of β-sitosterol on type 1 cholecystokinin receptor dysfunction induced by elevated membrane cholesterol[J]. Clin Nutr, 2016, 35(6): 1374-1379.

[32] PONNULAKSHMI R, SHYAMALADEVI B, VIJAYALAKSHMI P, *et al*. In silico and in vivo analysis to identify the antidiabetic activity of beta sitosterol in adipose tissue of high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic experimental rats[J]. Toxicol Mech Methods, 2019, 29(4): 276-290.

[33] 周海, 吴晓玲, 林明欣, 等. 加味桃核承气汤防治糖尿病胃轻瘫作用机制及网络药理学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 169-177.

[34] 徐婷婷, 崔国良, 冯小可, 等. 基于网络药理学探讨半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫胃排空延迟的作用机制[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2020, 44(5): 7-13.

(2021-03-23 收稿, 2022-03-05 修回)