

· 方药研究 ·

基于网络药理学探讨陈皮治疗功能性胃肠病的作用机制[※]廖嘉仪¹ 关琴笑^{2▲} 谭城玉²

摘要 目的:基于网络药理学探讨陈皮治疗功能性胃肠病的物质基础与分子作用机制。方法:通过TCMSP、BATMAN-TCM、Drugbank数据库和文献搜索获得陈皮的主要活性成分及靶点;利用GeneCards数据库筛选功能性胃肠病的靶点,整理获得陈皮活性成分-功能性胃肠病的交集靶点,构建化学成分-靶点可视化网络;采用String数据库构建交集靶点蛋白互作(PPI)网络;借助David 6.8数据库对靶点进行GO和KEGG分析。结果:获得12个陈皮活性成分,223个治疗FGIDs的靶点,其中TP53、GRIN2A、HTR2A、PTGS2、SCN5A、NCOA2、JUN、MAPK3等为关键靶点;交集靶点主要分布于质膜,与延迟整流钾通道活性、酶结合、血红素结合、药物结合等分子功能有关,参与缺氧、甲醇、药物反应等生物过程,涉及cAMP信号通路、TNF信号通路、神经活性配体-受体相互作用等信号通路。结论:陈皮中黄酮、挥发油类成分是治疗FGIDs的重要物质基础,组分靶点呈差异化,陈皮对炎症、电压门控钾离子通道、胃肠神经系统的调节作用值得深入研究。

关键词 网络药理学;陈皮;功能性消化不良;靶点;作用机制

功能性胃肠病(Functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组因动力紊乱、内脏高敏感、黏膜免疫功能改变、肠道菌落改变、中枢神经系统异常等引起腹痛、恶心呕吐、腹泻、便秘等临床症状的非器质性疾病^[1]。随着人们生活环境、习惯改变和生活压力增加,其发病率不断升高,严重影响着人们的健康和生活质量。FGIDs归属于中医学“胃脘痛”“嘈杂”“痞满”“返酸”“呕吐”“泄泻”等范畴,其病位在胃、肠,涉及肝、脾、肾三脏。脾胃虚弱、肝失疏泄、情志不畅、脾虚气滞是FGIDs的主要病因^[2-3]。该病通过辨证论治,随症加减用药,注意保健调理,可取得较好的治疗效果。

陈皮(*Citri Reticulatae Pericarpium*)为芸香科(Rutaceae)植物橘(*Citrus reticulata* Blanco)及其栽培变种的成熟果皮,性温,味苦、辛,归肺、脾经,具有理气健脾、燥湿化痰的功效。《本草汇言》云其:“味辛善散,故能开气;味苦开泄,故能行痰;其气温平,善于通达,故

能止呕、止咳,健脾和胃者也。”《本草纲目》称其为“二经气分之药”。在健脾理气、疏肝和胃等组方中,陈皮高频出现^[4]。陈皮具有抗高血脂、抗氧化、调节平滑肌、促消化的作用^[5-7]。基于中药多成分、多靶点和多途径的特点,本文从网络药理学的角度,整体探索陈皮的成分、靶点和通路,为其治疗FGIDs的物质基础和机制研究提供依据。

1 方法

1.1 陈皮化学成分和靶点收集 利用TCMSP数据库(<http://tcmsp.w.com/tcmsp.php>)、BATMAN-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)检索相关文献,收集陈皮的成分信息,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和类药性(drug like, DL)≥0.18为筛选标准,结合文献筛选出活性成分。使用TCMSP、BATMAN-TCM、Drugbank (<https://www.drugbank.ca/>)数据库检索活性成分的蛋白靶点,其中在BATMAN-TCM数据库以Score cut off≥20和P≤0.05选取高可信度的蛋白。经Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行靶蛋白的标准化处理。

1.2 疾病和成分交集靶点收集 在GeneCards数据库(<http://www.genecards.org/>)中,以“Functional

※基金项目 广东省中医药局科研项目(No.20211430);江门市科学技术局医疗卫生科技项目(No.2020YLB038)

▲通信作者 关琴笑,女,中级药师,医学硕士。主要从事中药材及中药制剂质量研究。E-mail:1024050408@qq.com

•作者单位 1.江门市药品检验所(广东 江门 529000);2.江门市五邑中医院(广东 江门 529000)

gastrointestinal disorders”为关键词,整理归纳疾病靶点,并归纳出药物和疾病共有的靶点。

1.3 “陈皮活性成分-靶点-FGIDs”网络构建及分析 利用Cytoscape 3.7.1软件构建可视化网络,直观地反映化学成分和靶点的关系。网络活性成分设置为黄色节点,靶基因为蓝色节点,节点之间连接次数越大,节度值(degree)越大,节点大小根据节度值设置,通过分析节度值和GeneCards数据库中FGIDs相关系数,预测重要成分和靶点。

1.4 蛋白质相互作用网络构建 将交集靶点输入String数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>),物种限定为“Homo sapiens”,相互作用阈值选定为“highest confidence(0.900)”,边(edge)的颜色深浅设置反映关系程度,导出交集靶蛋白相互作用关系网络。通过分析网络的节度值(degree),获得互作网络中的主要靶点。

1.5 功能富集和基因组百科全书通路富集分析 利用David 6.8数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对陈皮治疗FGIDs靶点进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路注释分析。

2 结果

2.1 陈皮活性化合物筛选 数据库共筛选出陈皮86种成分,同时符合OB \geq 30%和DL \geq 0.18的有7个,主要为黄酮类成分。根据文献分析,黄酮类和挥发油为陈皮的两大主要活性成分,黄酮类中橙皮苷、橘皮素含量较高,《中国药典》(2020年版)对两者有最低含量要求;挥发油中柠檬烯、 γ -萜品烯含量最高,邻甲氨基苯

甲酸甲酯为广陈皮的特征性成分^[5-8]。忽略高含量成分和DL值较低的挥发油成分会对网络分析造成的倚倚,故将以上5种成分纳入分析,共筛选出12个活性成分,见表1。

表1 陈皮活性成分信息

分子编码	活性成分名称	OB(%)	DL
MOL005815	二氢川陈皮素(Citromitin)	86.90	0.51
MOL002341	橙皮素(Hesperetin)	70.31	0.27
MOL007930	橙皮苷(Hesperidin)	13.33	0.67
MOL005828	川陈皮素(Nobiletin)	61.67	0.52
MOL004328	柚皮素(Naringenin)	59.29	0.21
MOL001803	甜橙黄酮(Sinensetin)	50.56	0.45
MOL005849	香蜂草苷(Didymin)	38.55	0.24
MOL005814	橘皮素(Tangeretin)	21.38	0.43
MOL003949	邻甲氨基苯甲酸甲酯(Dimethyl anthranilate)	65.87	0.04
MOL000023	柠檬烯(Limonene)	39.84	0.02
MOL000202	γ -萜品烯(γ -Terpinene)	33.02	0.02
MOL000359	谷甾醇(Sitosterol)	36.91	0.75

2.2 陈皮活性成分和FGIDs交集靶点 经整理, GeneCards数据库中FGIDs涉及9293个的疾病靶点,相关性分数范围为0.16~113.51,中位数为4.41。目标活性成分共有280个靶点,其中223个为活性成分和FGIDs的交集靶点,交集率高达79.64%。交集靶点在Genecards数据库中FGIDs相关性分数范围在1.14~54.47,中位数为11.53,87%交集靶点相关性大于4.41,与疾病关系密切。p53肿瘤抑制蛋白(Tumor Protein P53, TP53)等12个交集靶点相关性分数大于30(见表2),为陈皮治疗FGIDs的关键靶点。

表2 高FGIDs相关性分数靶点信息

靶蛋白	靶蛋白英文名称	靶基因	相关性分数	对应成分
p53肿瘤抑制蛋白	Tumor Protein P53	TP53	54.46	川陈皮素
谷氨酸受体N-甲基-D-天冬氨酸受体2A亚型	Glutamate receptor ionotropic, NMDA 2A	GRIN2A	46.25	柠檬烯、 γ -萜品烯
5-羟色胺受体2	5-Hydroxytryptamine Receptor 2A	HTR2A	38.93	橙皮苷
载脂蛋白E	Apolipoprotein E	APOE	38.80	柠檬烯、 γ -萜品烯
凝血酶	Thrombin	F2	36.75	川陈皮素、甜橙黄酮、橘皮素
丝氨酸/苏氨酸激酶1	RAC- α serine/threonine-protein kinase	AKT1	35.77	橙皮素、柚皮素
谷氨酸受体N-甲基-D-天冬氨酸受体1	Glutamate receptor ionotropic, NMDA 1	GRIN1	35.59	邻甲氨基苯甲酸甲酯
SH3和多个锚蛋白重复域蛋白3	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	SHANK3	30.64	柠檬烯、 γ -萜品烯
丝裂原活化蛋白激酶1	Mitogen-activated protein kinase 1	MAPK1	30.50	柚皮素
胰岛素样生长因子1	Insulin Like Growth Factor 1	IGF1	30.50	柠檬烯、 γ -萜品烯
白介素-1 β	Interleukin 1 Beta	IL1B	30.09	柠檬烯、 γ -萜品烯
C反应蛋白	C-Reactive Protein	CRP	30.05	邻甲氨基苯甲酸甲酯

2.3 “陈皮活性成分-靶点-FGIDs”网络构建分析 可视化网络图(见图1)中活性成分平均节度值为33.92, 节度值大于平均节度值的成分为D-柠檬烯、 γ -萜品烯和柚皮素,其节度值分别为86、76、52。靶点平均节度值为1.84,其中前列腺素G/H合酶2(Prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、钠通道蛋白5亚基(Sodium channel protein type 5 subunit alpha, SCN5A)、核受体共激活因子2(Nuclear receptor coactivator 2, NCOA2)等节点较大,是4种及以上成分的共同靶点,FGIDs相关性分数均高于中位数4.41(见表3)。

从网络图中可看出,挥发油类、黄酮类成分和甾醇的靶点有着明显不同。 γ -萜品烯、柠檬烯靶点基本一致;多甲氧基黄酮类的川陈皮素、二氢川陈皮素、甜橙黄酮和橘皮素靶点有一定相似性;柚皮素、橙皮苷和其代谢产物橙皮素靶点相似,聚为一支;谷甾醇和广陈皮特有成分邻甲氨基苯甲酸甲酯靶点与其他成分有着较大差异。上述体现了陈皮不同类型组分通过作用于不同靶点,发挥整体作用,从而治疗FGIDs。

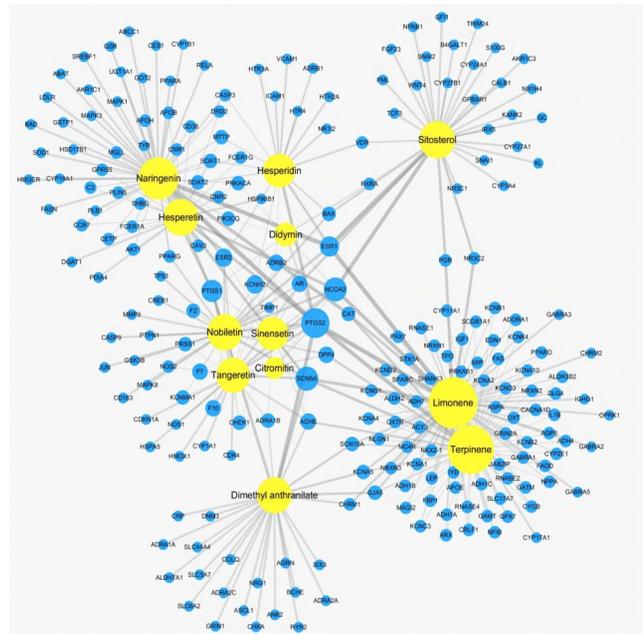


图1 “陈皮活性成分-靶点-FGIDs”可视化网络图

表3 4种及以上陈皮活性成分共同作用靶点信息

靶蛋白	靶蛋白英文名称	靶基因	节度值	疾病相关性分数
前列腺素G/H合酶2	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	11	25.56
钠通道蛋白5亚基	Sodium channel protein type 5 subunit alpha	SCN5A	8	26.77
核受体共激活因子2	Nuclear receptor coactivator 2	NCOA2	8	6.93
前列腺素G/H合酶1	Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	7	14.73
雌激素受体1	Estrogen receptor	ESR1	6	27.37
钾电压门控通道亚家族H成员2	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	KCNH2	5	15.40
雌激素受体2	Estrogen receptor beta	ESR2	5	12.25
凝血因子Xa	Coagulation factor Xa	F10	4	17.29
凝血因子VII	Coagulation factor VII	F7	4	19.52
雄性激素受体	Androgen receptor	AR	4	23.25
人二肽基肽酶-4	Dipeptidyl peptidase IV	DPP4	4	12.14
乙酰胆碱酯酶	Acetylcholinesterase	ACHE	4	16.60
β 2肾上腺素能受体	Beta-2 adrenergic receptor	ADRB2	4	14.92

2.4 靶蛋白互作网络分析 按照设置条件,得到靶蛋白相互作用关系(PPI)网络图,见图2。网络总边数为383,平均节度值为3.43,PPI富集 $P < 1.0e^{-16}$ 。最靠近网络中央区域的靶点与越多靶点相互关联,节度值大于20的靶点包括转录因子AP-1(Transcription factor AP-1, JUN)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、TP53、丝氨酸/苏氨酸激酶1(RAC- α serine/threonine-protein kinase, AKT1)、视黄酸受体RXR- α (Retinoic acid receptor RXR- α , RXRA)、丝裂原活化蛋白激酶1(Mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1),其节度

值分别为24、24、24、23、23、22,主要涉及细胞信息传导、细胞增殖等多种功能。

2.5 靶基因功能分析 以 $P \leq 0.01$ 为截点,靶基因涉及284个生物过程条目,55个细胞组成条目,73个分子功能条目。生物过程涉及缺氧反应、甲醇反应、药物反应、痛觉、血压负调节等;细胞组成涉及质膜、电压门控钾通道复合物、质膜的组成部分、树突、细胞表面等;分子功能涉及延迟整流钾通道活性、酶结合、血红素结合、类固醇激素受体活性、药物结合等。见图3。

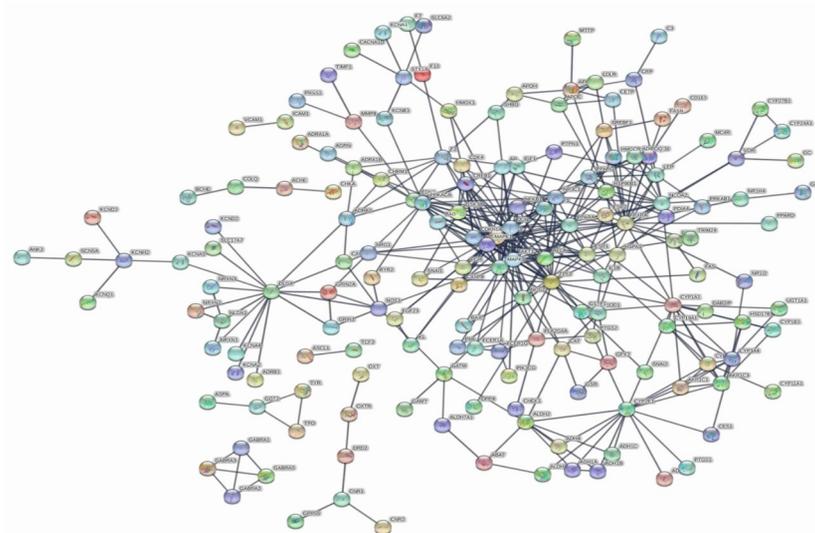


图2 陈皮治疗FGIDs的靶蛋白相互作用关系网络图

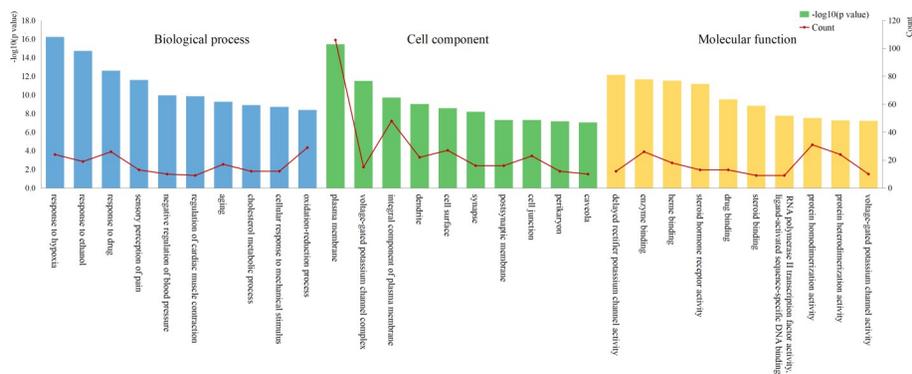


图3 陈皮活性成分治疗FGIDs靶点的GO富集分析图

2.6 靶基因信号通路分析 以 $P \leq 0.01$ 为截点,陈皮治疗FGIDs靶基因涉及85条通路,根据显著性,前15通路为cAMP信号通路、TNF信号通路、神经活性配体-受体相互作用、肿瘤通路、乙型肝炎、卵巢类固醇生成、前列腺癌、非酒精性脂肪肝、细胞色素P450对异种生物代谢、直结肠癌、化合物致癌作用、类固醇激素生物合成、酪氨酸代谢、肺结核、细胞凋亡,见图4。

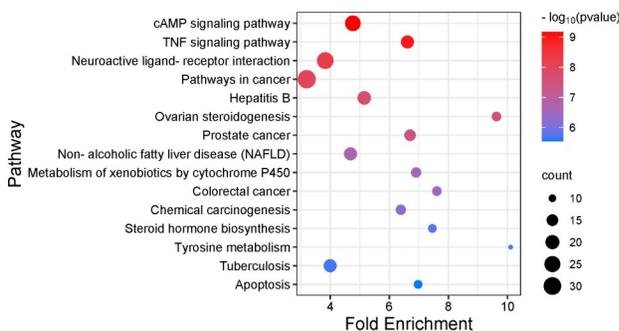


图4 陈皮治疗FGIDs靶点的KEGG富集分析图

3 讨论

中药通过多成分、多靶点、多途径发挥作用,这是中医药的特点,但同时给药理研究和质量探索等带来困难。网络药理学是解决上述问题的新策略之一,可通过整合系统生物学、生物信息学、药理学和中药学多种学科,以海量生物和药物信息为基础,系统地分析中药成分、靶点与疾病的关联性,与中医药的整体观念一致,有助于药物分子机制、质量标志物、临床应用和新药开发研究。

陈皮用于治疗脘腹胀满、食少吐泻的历史悠久。本研究利用多个数据库,筛选得出黄酮类、挥发油类和甾醇多个基础物质,分析了陈皮治疗FGIDs的潜在分子机制。从活性成分-靶点网络图可以看出,柠檬烯、 γ -萜品烯和柚皮素作用于较多靶点,川陈皮素、柠檬烯、 γ -萜品烯、柚皮素和橙皮素作用于FGIDs相关性高的靶点,为治疗FGIDs的重要活性物质。橙皮苷、川陈皮素、柚皮素和橘皮素具有抗炎、抗氧化的作

用,其中以川陈皮素效果较强,而柚皮苷、橙皮苷均可促进胃肠排空^[9-11]。在 2020 年版《中国药典》中,橙皮苷、川陈皮素、橘皮素为陈皮和广陈皮的质量标志物。本研究提示挥发油在治疗 FGIDs 也发挥重要作用。相关研究^[12]亦表明,柠檬烯具有溶解胆固醇、松弛 Oddi 括约肌的作用,对胆囊和 Oddi 括约肌功能障碍的 FGIDs 有一定疗效。因此,以挥发性成分作为陈皮质量控制指标的可行性有待进一步研究。

PTGS2、SCN5A、NCOA2 等为陈皮较多成分的共同靶点。环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)是将花生四烯酸酯转化为炎性介质前列腺素的关键酶,在哺乳动物中有生理型 COX-1 和诱导型 COX-2 两个表型,分别由 PTGS1 和 PTGS2 管家基因编码。COX-1 是生理性生成,可保护胃肠黏膜完整性;COX-2 在炎症发生时由多种细胞因子诱导而来,而在慢性炎症阶段反而有抗炎作用。研究^[11]发现,陈皮能有效减少促炎因子一氧化氮、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6,抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和 COX-2 基因表达,具有良好的抗炎作用。本研究结果显示,陈皮分别有 11 个和 7 个成分作用于 PTGS2 和 PTGS1,提示陈皮对炎症的调控具有动态性、多向性。有 8 个成分作用于 SCN5A, SCN5A 基因编码电压门控 Na⁺通道 NaV1.5 α 亚基,该通道在人胃肠道平滑肌细胞和 Cajal 间质细胞中表达。多项临床研究发现,2%~3% 肠易激综合征患者的 SCN5A 错义突变,而正常组均无发现此现象^[13-15]。NCOA2 是核受体的转录调节因子,影响多种生理过程,包括细胞生长、能量代谢、昼夜节律和进食行为,在调节能量平衡中起关键作用。有研究表明,NCOA2 在胃癌组织中的表达高于正常组织,其表达与年龄、肿瘤大小和远处转移无关,但与性别有关,NCOA2 基因的表达可以激活 Wnt 通路,促进肿瘤增殖和转移^[16]。其他多配体的靶点还包括 ESR1、ESR2、AR、KCNH2、FXa、FVII 等。雌激素与功能性消化不良有关,可松弛食管下端括约肌,抑制胃排空,通过阻滞 H⁺-K⁺-ATP 酶抑制胃液分泌,调节神经递质 5-HT、ACh、Glu 系统等影响精神心理,还对胆囊、结肠有影响^[17]。

除多配体靶点外,更多靶点呈组分差异化,构成综合网络。PPI 网络中核心靶点 JUN、MAPK3、TP53、AKT1、RXRA、MAPK1 的配体均为黄酮类成分,未见挥发油成分,靶点与 FGIDs 相关性分数大,富集于

cAMP 信号通路、TNF 信号通路、癌症通路等。挥发油成分靶点与黄酮类成分靶点的重复率低,结构相似的柠檬烯和 γ -萜品烯的靶点相似,有兴奋性神经递质受体 GRIN2A、GRIN1 和 APOE、SHANK3 等 FGIDs 相关系数大的靶点。广陈皮特有成分邻甲氨基苯甲酸甲酯靶点包括钠依赖性去甲肾上腺素转运体(Sodium-dependent noradrenaline transporter, SLC6A2)、高亲和力胆碱转运蛋白(High affinity choline transporter 1, SLC5A7)、胆碱转运蛋白(Choline transporter-like protein 4, SLC44A4)、胆碱激酶 α (Choline kinase alpha, CHKA)、丁酰胆碱酯酶(BCHE)、锚蛋白-B(Ankyrin-2, ANK2)、ADRA 等特有靶点,多与神经系统有关,可能与道地药材广陈皮效佳有关。研究^[11]发现,柠檬烯促进胃动力的作用明显强于柚皮苷,柚皮苷加速肠蠕动的的作用强于柠檬烯,两者作用于消化系统不同部位的强度不一。结合本研究结果分析,这可能与两者作用靶点差异大有关,也体现了多组分对机体调节的整体性。

胃肠平滑肌具有自动节律性,其收缩紊乱是导致功能性消化不良和肠易激综合征的原因。平滑肌收缩主要由钙离子流入触发,钾通道在调节平滑肌中发挥着重要作用。GO 分析表明,陈皮 106 个靶点富集于质膜,包括 15 个电压门控钾通道复合体靶点,涉及延迟整流钾通道活性分子功能。根据不同的敏感性,延迟整流钾通道分为快速激活和失活、缓慢激活不失活、超快速激活不失活的钾通道,与动作电位后期膜复极、静息电位恢复有关^[18]。处于静息电位时,“K(V)1.2、K(V)1.5、K(V)2.2、K(V)4.3”等钾通道在某些肠段的平滑肌细胞打开,当膜去极化和细胞质钙离子水平增加,电压门控钾通道和钙离子依赖钾通道开放增加,使膜超极化,胃肠平滑肌细胞的兴奋性和收缩性降低^[19]。钾通道激活剂可放松胃肠道平滑肌,可能是 FGIDs 的新治疗选择。延迟整流钾通道还与胃癌缺氧信号调节有关^[18]。

KEGG 结果显示,陈皮治疗 FGIDs 靶点涉及 cAMP 和 TNF 通路、神经活性配体-受体相互作用等信号通路。cAMP 信号通路又称 PKA 系统,与多种细胞过程有关,包括肠易激综合征、功能性消化不良^[20-21]。神经递质、激素、炎症刺激、肾上腺素、去甲肾上腺素等细胞外刺激与细胞相应受体结合后,均可通过调节细胞内第二信使 cAMP 的水平而引起生物学反应。本文发现陈皮与较多炎症、激素、神经系统相关靶点有关,如

PTGS1、PTGS2、ESR1、ESR2、AR,具体的信号传导的级联机制有待进一步研究。TNF信号与炎症、肿瘤有关,十二指肠炎症时TNF- α 等炎症因子升高,激活十二指肠上皮细胞中核转录因子NF- κ B相关信号通路,引起层级反应,使其机械屏障功能受损^[22]。另外,神经功能紊乱和精神心理因素是FGIDs的主要病因,KEGG结果显示陈皮靶点还富集于神经活性配体-受体相互作用通路,如AD、Glu、5-HT和GABA受体等,既有神经抑制性受体,也有神经兴奋性受体。陈皮对肠胃神经系统或脑-肠轴的影响值得关注。

综上,本研究筛选出陈皮的优效化合物,对治疗FGIDs的靶点和信号通路进行初步的探索,为陈皮的进一步分子机制研究提供了方向。

参考文献

- [1]张悦,刘聪,张润涛,等.功能性胃肠疾病的发病机制概述[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(3):402-405.
- [2]贾文君,杜锦辉.中西医在功能性胃肠病的临床应用与进展[J].实用中医内科杂志,2021,35(5):99-102.
- [3]沈会,李吉彦,朱炜楷,等.功能性胃肠病中医临床研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(4):1054-1059.
- [4]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.
- [5]YU X, SUN S, GUO Y, et al. Citri reticulatae pericarpium (chenpi): botany, ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of a frequently used traditional Chinese medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 220:265-282.
- [6]曾威,罗艳,黄可儿,等.广陈皮抗高血脂血症的血清代谢组学研究[J].中药新药与临床药理,2020,31(1):72-79.
- [7]许姗姗,许浚,张笑敏,等.常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析[J].中草药,2018,49(1):35-44.
- [8]国家药典委员会.中国药典(2020年版):一部[M].北京:中国医药科学出版社,2020:199-200.
- [9]谭人千,鞠静,凌江红.橙皮苷促胃肠动力机制研究进展[J].辽宁中医杂志,2018,45(11):2458-2460.
- [10]CHEN X M, TAIT A R, KITTS D D, et al. Flavonoid composition of

orange peel and its association with antioxidant and anti-inflammatory activities [J]. Food Chem, 2017, 218:15-21.

- [11]滕建业.枳壳促进胃动力化学物质组的筛选及作用机理研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2011.
- [12]魏文举,敬永林.复方柠檬烯治疗胆道疾病44例的临床、B超观察结果[J].华西药理学杂志,1987,2(1):55-56.
- [13]SARICA A S, BOR S, ORMAN M N, et al. Frequency of irritable bowel syndrome in patients with brugada syndrome and drug-induced type 1 brugada pattern [J]. Am J Cardiol, 2021, 151:51-56.
- [14]STREGE P R, MAZZONE A, BERNARD C E, et al. Irritable bowel syndrome patients have SCN5A channelopathies that lead to decreased NaV1.5 current and mechanosensitivity [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 314(4):494-503.
- [15]BEYDER A, MAZZONE A, STREGE P R, et al. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel Na V 1.5 (Channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterology, 2014, 146(7):1659-1668.
- [16]LIN Z, YANG F, LU D, et al. Knockdown of NCOA2 inhibits the growth and progression of gastric cancer by affecting the wnt signaling pathway-related protein expression [J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19:1-9.
- [17]王瑞,唐承薇.雌激素与功能性消化不良关系研究进展[J].中国实用内科杂志,2008,28(7):578-579.
- [18]兰梅.延迟整流钾通道在胃癌细胞增殖及缺氧信号调节中的作用[D].沈阳:第四军医大学,2005.
- [19]CURRÒ D. The modulation of potassium channels in the smooth muscle as a therapeutic strategy for disorders of the gastrointestinal tract [J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2016, 104:263-305.
- [20]刘阳.和胃理气方对功能性消化不良大鼠胃肠动力及cAMP/PKA信号通路的影响[D].沈阳:辽宁中医药大学,2021.
- [21]赵鲁卿,常雄飞,张声生.健脾理气方对功能性消化不良大鼠十二指肠MLCK和PGE2-cAMP通路的影响[J].首都医科大学学报,2019,40(3):335-339.
- [22]钟毅,郭红,袁珍珍.肠激宁调控胃肠激素、AQP4和cAMP/PKA通路抗肝郁脾虚证IBS-D大鼠腹泻机制研究[J].按摩与康复医学,2019,10(3):42-45.

(收稿日期:2023-03-06)

(本文编辑:蒋艺芬)