◆经方古方◆

基于网络药理学探讨大陷胸汤治疗消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎作用机制

曾程[1]，刘同亭[2]

1. 山东中医药大学第一临床医学院，山东 济南 250031；2. 博鳌超级医院，海南 琼海 571434

［摘要］**目的：**基于网络药理学探讨大陷胸汤治疗消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎的作用机制。**方法：**通过中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）数据库、化学专业数据库、中医药百科全书（ETCM）数据库获取并筛选出大黄、芒硝、甘遂的主要化学成分及其靶点。利用人类基因数据库（GeneCards）、在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM）、DisGeNet、DrugBank数据库获取主要疾病靶点。采用STRING平台进行蛋白质相互作用分析，构建蛋白互作（PPI）网络并挖掘网络中潜在的蛋白质功能模块。利用Metascape平台分析“药物-成分-靶点”及其参与的生物过程及通路，通过Cytoscape3.7.1软件构建“成分-疾病靶点-通路”网络，采用AutoDock Tools 1.5.6进行分子对接验证。**结果：**大陷胸汤治疗消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎的核心活性成分为山柰酚、芦荟大黄素、白皮杉醇、甘遂素A等，核心靶点有磷脂酰肌醇-3-激酶（PIK3CA）、磷脂酰肌醇3-激酶调节亚基α（PIK3R1）、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1（AKT1）、雌激素受体（ESR1）、肿瘤蛋白P53（TP53）等。大陷胸汤治疗消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎的生物学通路主要作用于磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B（PI3K-Akt）信号通路、表皮生长因子受体（EGFR）-酪氨酸激酶抑制剂（TKI）耐药性通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体（AGE-RAGE）信号通路，其功能主要为参与炎症反应、细胞稳态调节及细胞的增殖调控，在促进细胞生长、抑制细胞凋亡方面起重要作用等。分子对接结果显示，大陷胸汤中的核心化合物山柰酚、芦荟大黄素、白皮杉醇等与主要靶点AKT1、ESR1、TP53的结合活性较强。**结论：**大陷胸汤可通过调节PIK3CA、PIK3R1、AKT1等靶点发挥治疗消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎的功效，其作用机制与PI3K-Akt信号通路、EGFR-TKI耐药性通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路密切相关。

［关键词］急性弥漫性腹膜炎；大陷胸汤；网络药理学；分子对接；靶点预测

［中图分类号］R572.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）01-0018-10

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.01.004

Discussion on Mechanism of Daxianxiong Decoction in the Treatment of Acute Diffuse Peritonitis Caused by Gastrointestinal Perforation Based on Network Pharmacology

ZENG Cheng, LIU Tongting

Abstract：Objective： To discuss the mechanism of Daxianxiong Decoction in the treatment of acute diffuse peritonitis caused by gastrointestinal perforation based on network pharmacology. **Methods：** The

［收稿日期］2022-06-03
［修回日期］2022-10-23
［基金项目］省部共建先进技术临床医学研究中心项目（HNXJJS220002）
［作者简介］曾程（1995-），男，在读硕士研究生，E-mail：1103508571@qq.com。
［通信作者］刘同亭（1970-），男，主任医师，博士研究生导师，E-mail：liutongting@163.com。

Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology(TCMSP) database and analysis platform，chemistry database，and Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine(ETCM) database were used to obtain and screen out the main chemical components and their corresponding targets of Rhei Radix et Rhizoma，Natrii Sulfas and Kansui Radix. Main disease targets were retrieved by databases including GeneCards，Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM)，DisGeNet，and DrugBank. STRING platform was used to analyze protein interaction，construct protein-protein interaction(PPI) network and mine potential protein function modules in the network. Metascape platform was applied in the analysis of the "medicine-component-target" network and the biological processes and pathways it involved，the "component-disease target-pathway" network was drawn by Cytoscape 3.7.1 software，and molecular docking was verified by AutoDock Tools 1.5.6. **Results**：The core active components of Daxianxiong Decoction in treating acute diffuse diffuse peritonitis caused by gastrointestinal perforation were kaempferol，aloe-emodin，piceatannol，and kansuinin，horin A. The core targets were phosphatidylinositol-3-kinase(PIK3CA)，phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha(PIK3R1)，serine/threonine protein kinase 1(AKT1)，estrogen receptor (ESR1)，tumor protein P53(TP53)，etc. The biological pathway of Daxianxiong Decoction in the treatment of acute diffuse peritonitis caused by gastrointestinal perforation mainly acted on the phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B(PI3K-Akt) signaling pathway，epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor(EGFR-TKI) medicine resistance pathway，and advanced glycation end products and AGE receptor (AGE-RAGE) signaling pathway of diabetic complications. Its major functions were involving in inflammatory responses and regulating cellular homeostasis and proliferation，and it also plays an important role in stimulating cell growth and inhibiting cell apoptosis. The results of molecular docking showed that kaempferol，aloe-emodin，and piceatannol were the core compounds of Daxianxiong Decoction，which had strong binding activities with the main targets of AKT1，ESR1，and TP53. **Conclusion**：Daxianxiong Decoction can treat acute diffuse peritonitis caused by gastrointestinal perforation by regulating the targets，including PIK3CA，PIK3R1 and AKT1，and its mechanism is closely related to the PI3K-Akt signaling pathway，EGFR-TKI medicine resistance pathway，and AGE-RAGE signaling pathway of diabetic complications.

Keywords：Acute diffuse peritonitis；Daxianxiong Decoction；Network pharmacology；Molecular docking；Target prediction

急性弥漫性腹膜炎是临床常见急腹症，以腹痛、恶心、呕吐及全身症状等为主要临床表现[1]。急性弥漫性腹膜炎多由继发因素引起，其中消化道穿孔是导致急性弥漫性腹膜炎常见原因之一，若未得到及时有效治疗，可迅速转变为脓毒症或感染性休克，甚至引发多器官功能障碍[2-4]。临床上对于消化道穿孔引起的复杂腹腔感染通常采用开腹手术及腹腔镜的处理方法，但存在治疗时间长、并发症较多及术后患者生活质量差等缺点[4]。研究发现手术治疗的同时结合中医药治疗可有效地缓解患者的症状体征，缩短住院治疗时间，同时减少并发症的发生，极大程度上提高患者生活质量[5-6]。急性弥漫性腹膜炎归属于中医厥心痛、厥逆、腹痛等范畴，大陷胸汤有泻热逐水通结之功，广泛应用于急性弥漫性腹膜炎的防治。本研究基于网络药理学探讨大陷胸汤治疗急性弥漫性腹膜炎的作用机制，为进一步阐明大陷胸汤治疗急性弥漫性腹膜炎的药理作用机制提供新思路。

1 材料与方法

1.1 药物成分及靶点筛选 选取中药系统药理学数

据库与分析平台(TCMSP)(https://tcmspw.com/tcmsp.php)、化学专业数据库(http://www.organchem.csdb.cn/scdb/default.asp)、中医药百科全书(ETCM)数据库(http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/Index/),分别以大黄、芒硝、甘遂为主题词检索获取大陷胸汤的活性成分;以口服生物利用度(OB)≥20.00%和类药性(DL)≥0.10为条件进行药代动力学(ADME)活性成分筛选;同时结合已发表文献核查排除的化合物,将与研究主题密切相关的活性化合物予以重新纳入,获得潜在活性化合物。通过PubChem数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)获取潜在活性化合物分子结构图并存储为2DSDF的格式文件。将2DSDF的格式文件导入Swiss Target Prediction数据库(http://www.swisstargetprediction.ch/),设置研究对象为人类基因,筛选出置信度≥0.15的靶点,去除重复值后,导入Uniprot蛋白质数据库(https://www.uniprot.org)统一进行靶点名称的规范化处理,获得药物最终靶点。

1.2 疾病相关靶点筛选 在人类基因(GeneCards)数据库(https://www.genecards.org)、DisGeNet数据库(http://www.disgenet.org)、在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库(http://www.omim.org)、DrugBank数据库(https://www.drugbank.ca/)以"secondary peritonitis""peritonitis""general peritonitis"等相关名词为主题词进行检索,获得疾病的相关靶点,同时结合检索文献对疾病靶点作进一步补充。合并4个疾病数据库靶点并去除重复靶点,可初步得到疾病相关靶点。将获得的疾病靶点导入UniProt蛋白质数据库进行疾病靶点名称规范,获得疾病最终靶点。

1.3 药物成分-疾病相关靶点蛋白质相互作用网络(PPI)构建 将大陷胸汤中药物的活性成分作用靶点与疾病靶点取交集获得交集靶点,进行数据可视化绘制VENN图。将关键靶点上传STRING11.0数据库(https://string-db.org),勾选智人物种,隐藏PPI网络中的无关联节点,分析后最终获得PPI网络。

1.4 基因本体(GO)生物功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将药物与疾病的交集靶点导入Metascape数据库(https://metascape.org)进行GO生物功能分析与KEGG通路富集分析,其中GO生物功能分析包含生物过程(BP)、分子功能(MF)以及细胞成分(CC)3个部分。将GO生物功能分析与KEGG通路富集分析得到数据结果进行可视化,分别绘制出柱状图和气泡图。

1.5 药物成分-疾病靶点-通路网络构建 采用Cytoscape3.7.1构建药物成分-疾病靶点-通路网络图,通过分析活性成分,筛选出相关核心靶点及核心有效活性成分。其中网络拓扑参数主要包括连接度、介度及紧密度等。

1.6 分子对接 通过分析成分与靶点关联网络图,选取图中度值排名前6的靶点与排名靠前的10种核心化合物进行分子对接验证。首先将RCSB数据库(http://www.rcsb.org/pdb)与PubChem数据库下载的靶点蛋白受体结构和化合物配体3D化学结构进行预处理,以pdb格式进行保存;再运用分子对接软件AutoDock Tools 1.5.6对配体进行除水、加氢并计算电荷,对受体进行能量最小化处理、赋予配体原子类型并计算电荷,将处理后配体和受体储存为pdbqt格式,然后开始逐一进行分子对接验证。分子对接结果的评估主要以对接评分的数值筛选出结合活性较好的活性成分与靶点,对接评分小于-4.25 kcal/mol可认为配体与靶点之间具有结合活性;对接评分小于-5.00 kcal/mol表明结合活性较佳;得分小于-7.00 kcal/mol可认为两者之间具有强烈的对接活性[7]。

2 结果

2.1 大陷胸汤的主要活性成分及靶点预测结果 见表1。通过TCMSP、化学专业数据库、ETCM数据库初步获得大陷胸汤化学成分,使用ADME进行筛选后,结合文献检索进行药物成分补充,共获得大陷胸汤有效活性成分70个,其中大黄51个、芒硝1个、甘遂18个,将获得的有效活性成分去重后,最终获得了包括芦荟大黄素、白皮杉醇、山柰酚、甘遂素A等在内的34个药物有效活性成分。把34个有效活性成分的2D结构式运用Swiss Target Prediction数据库进行靶点预测,获取药物作用靶点,将靶点去除重后最终得到160个靶点。

2.2 药物活性成分与靶点网络的构建 见图1。通过Cytoscape 3.7.1绘制的大陷胸汤活性成分与靶点的关系网络图,构建的成分-靶点关联网络存在160个节点与332条关系。

2.3 疾病相关靶点 检索GeneCards、OMIM、DisGeNet、DrugBank 4个疾病靶点数据库分别得到1 361个、11个、8个、18个疾病潜在靶点,去除重

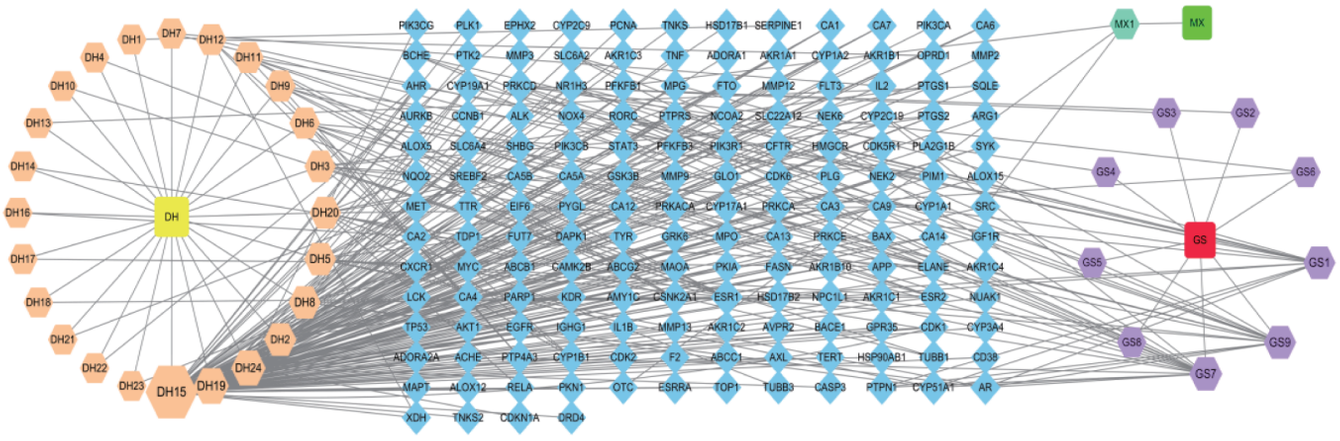
复值后，并将潜在靶点导入 Uniprot 数据库进行基因名称规范，最终获得 1 385 个疾病潜在靶点。

2.4 PPI 网络结果 见图 2、图 3。将大陷胸汤有效活性成分的 160 个靶点与 1 385 个疾病相关靶点取交集，获得 90 个共同靶点，并将数据进行可视化绘制出 VENN 图。将靶点上传到 STRING11.0 平台，获得大陷胸汤相关靶点的 PPI 网络关系。

2.5 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析结果 见图 4、图 5。采用 Metascape 平台对 90 个关键节点分别进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分

表 1 大陷胸汤主要成分

药物	编号	活性成分	中文名称	OB 值	DL 值
大黄	DH1	1-*O*-Galloyl-Glycerol	没食子酸甘油酯	63.21	0.10
大黄	DH2	3,4,5-Trihydroxybenzoic Acid	没食子酸	31.69	0.04
大黄	DH3	5-_(Z)-2-(3-hydroxy-4-methoxy-p)	5-[(Z)-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙烯基]苯-1,3-二醇	76.25	0.15
大黄	DH4	Anthraglycoside B	蒽苷 B	27.06	0.80
大黄	DH5	Beta-sitosterol	β-谷甾醇	36.91	0.75
大黄	DH6	Chrysophanol	大黄酚	18.64	0.21
大黄	DH7	Daucosterol	胡萝卜甾醇	20.18	0.69
大黄	DH8	Daucosterol_qt	胡萝卜甾醇	35.89	0.70
大黄	DH9	Emodin	大黄素	24.40	0.24
大黄	DH10	Emodin-1-*O*-beta-D-glucopyranoside	大黄素 1-*O*-β-D-葡萄糖苷	44.81	0.80
大黄	DH11	Emodinanthrone	大黄素蒽酮	24.72	0.21
大黄	DH12	Eupatin	泽兰黄醇	50.80	0.41
大黄	DH13	Gallic acid-3-*O*-(6′-*O*-galloyl)-glucoside	没食子酸-3-*O*-(6′-*O*-没食子酰)-葡萄糖苷	30.25	0.67
大黄	DH14	Gallic acid-4-*O*-(6′-*O*-galloyl)-glucoside	没食子酸-4-*O*-(6′-*O*-没食子酰)-葡萄糖苷	27.06	0.67
大黄	DH15	Kaempferol	山柰酚	41.88	0.24
大黄	DH16	Physcion	大黄素甲醚	22.29	0.27
大黄	DH17	Physcion-9-*O*-beta-D-glucopyranoside_qt	大黄素甲醚-9-*O*-β-D-葡萄糖苷	20.30	0.30
大黄	DH18	Physciondiglucoside	大连二葡萄糖甙	41.65	0.63
大黄	DH19	Piceatannol	白皮杉醇	72.29	0.13
大黄	DH20	Rhapontigenin	番红花苷	50.00	0.74
大黄	DH21	Rhein	大黄酸	47.07	0.28
大黄	DH22	RheinosideA_qt	大黄酸 A	26.28	0.75
大黄	DH23	Strumaroside	松萝甙	20.78	0.67
大黄	DH24	Aloe-emodin	芦荟大黄素	20.65	0.24
芒硝	MX1	Sodium sulfate decahydrate	十水合硫酸钠		
甘遂	GS1	3S,5R,10S,13R,14R,17R)-17-[(1R)-1,5-dimethyl-4-methylenehexyl]-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,11,12,15,16,17-decahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	钝叶二烯醇	42.37	0.77
甘遂	GS2	20-*O*-(2,3-dimethylbutanoyl)-13-*O*-dodecanoylingenol	20-*O*-(2,3-二甲基丁酰基)-13-*O*-十二烷醇	24.17	0.61
甘遂	GS3	3-*O*-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-*O*-decanoyl ingenol	3-*O*-(2,3-二甲基丁酰基)-13-*O*-癸酰基丁烯醇	24.75	0.71
甘遂	GS4	3-*O*-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-*O*-dodecanoyl-20-deoxyingenol	3-*O*-(2,3-二甲基丁酰基)-13-*O*-十二烷酰基-20-脱氧烯醇	30.82	0.65
甘遂	GS5	3-*O*-(2,3-Dimethylbutanoyl)-13-*O*-dodecanoyl-20-*O*-acetylingenol	3-*O*-(2,3-二甲基丁酰基)-13-*O*-十二烷酰基-20-*O*-炔雌醇	25.44	0.54
甘遂	GS6	3-*O*-benzoyl-13-*O*-dodecanoylingenol	3-*O*-苯甲酰基-13-*O*-十二烷醇	28.74	0.57
甘遂	GS7	Euphol	大戟二烯醇	42.12	0.75
甘遂	GS8	Kansuiphorin A	甘遂素 A	21.67	0.22
甘遂	GS9	Kanziol	甘遂醇	41.65	0.75



注：六边形为药物活性成分，菱形为靶点，面积代表degree值大小；DH代表大黄，MX代表芒硝，GS代表甘遂

图1　活性成分-靶点网络图

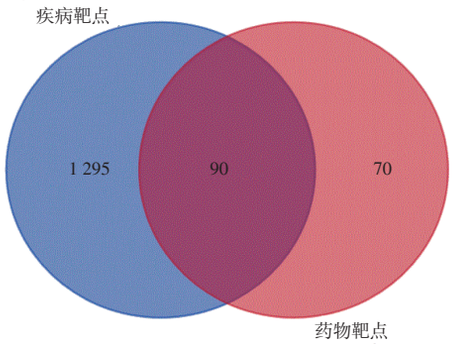


图2　药物－疾病共同靶点VENN图

析，并筛选出 $Log_{10}(P)$值排名前20的结果，并将其进行可视化。将筛选出的KEGG通路结果进行整理并绘制气泡图，将GO分析结果中的BP、CC、MF结果统一绘制成柱形图。富集分析结果显示，大陷胸汤治疗涉及的生物学过程主要为对异种刺激的反应、肽反应、无机物质反应以及对炎症反应的调节作用等；KEGG通路分析结果表明，关键通路主要包括磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B(PI3K-Akt)、表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药性通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)信号通路等。

2.6　药物成分－靶点－通路网络的构建结果　见图6。采用Cytoscape3.7.1软件构建药物成分－靶点－通路网络图，网络存在92个节点，407个相互关系。运用MCODE功能模块分析网络中各成分和靶点的网络拓扑参数。以连接度作为网络拓扑参数核心指标，度值大小代表了网络中与该节点存在关联程度，关联程度越高所参与的生物过程越多，由此判断出大

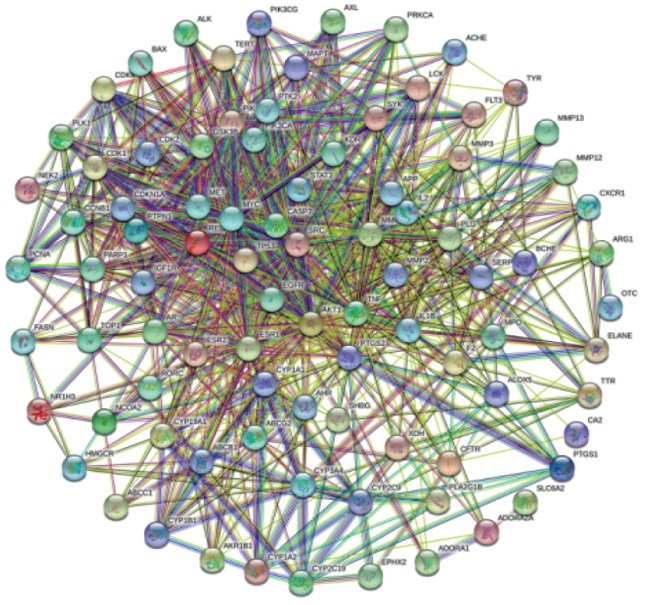
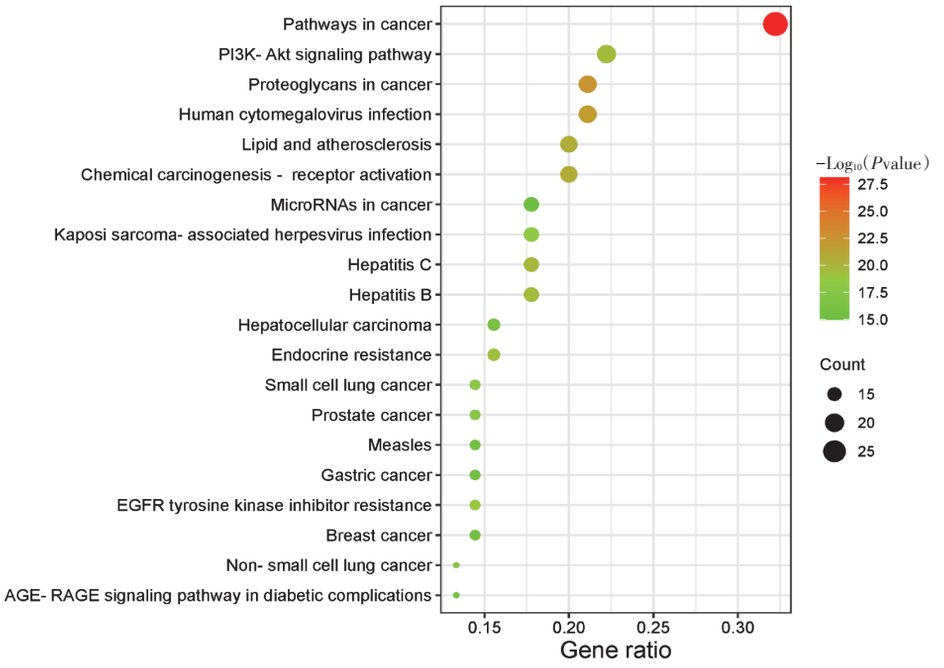


图3　药物－疾病共同靶点PPI网络图

陷胸汤发挥治疗急性弥漫性腹膜炎作用的主要活性成分及核心靶点。网络拓扑学分析结果显示，连接度较高的化合物有山柰酚、芦荟大黄素、白皮杉醇、甘遂素A等。连接度度值靠前的靶点基因有磷脂酰肌醇-3-激酶(PIK3CA)、磷脂酰肌醇3-激酶调节亚基α(PIK3R1)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(AKT1)、雌激素受体(ESR1)、肿瘤蛋白P53(TP53)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1(CDKN1A)、细胞凋亡调节因子(BAX)、表皮生长因子受体(EGFR)、Myc原癌基因蛋白(MYC)、信号转导子和转录激活子3(STAT3)等。

2.7　分子对接验证结果　见图7、图8。将度值排名



注：气泡颜色由红到绿代表 $Log_{10}(P)$从小到大，气泡面积大小代表该通路的基因数量多少，横轴代表该通路基因占总体基因的比率

图 4　KEGG 通路富集分析气泡图

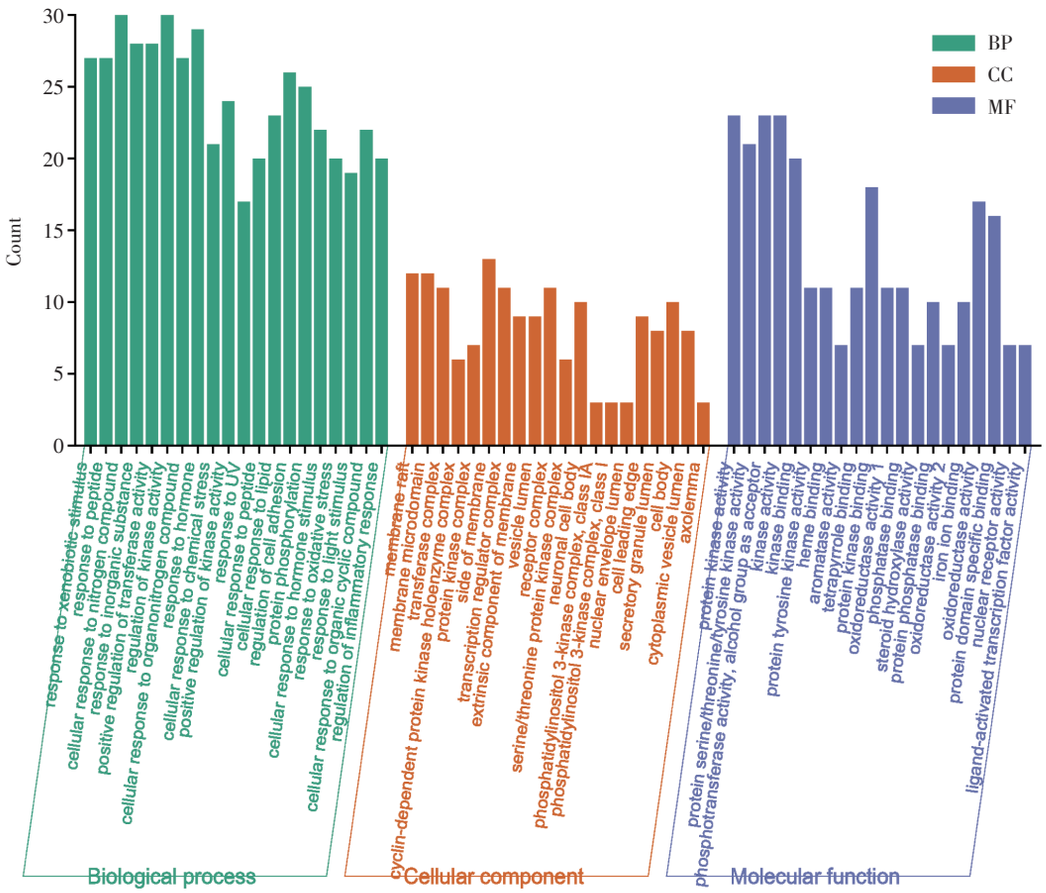
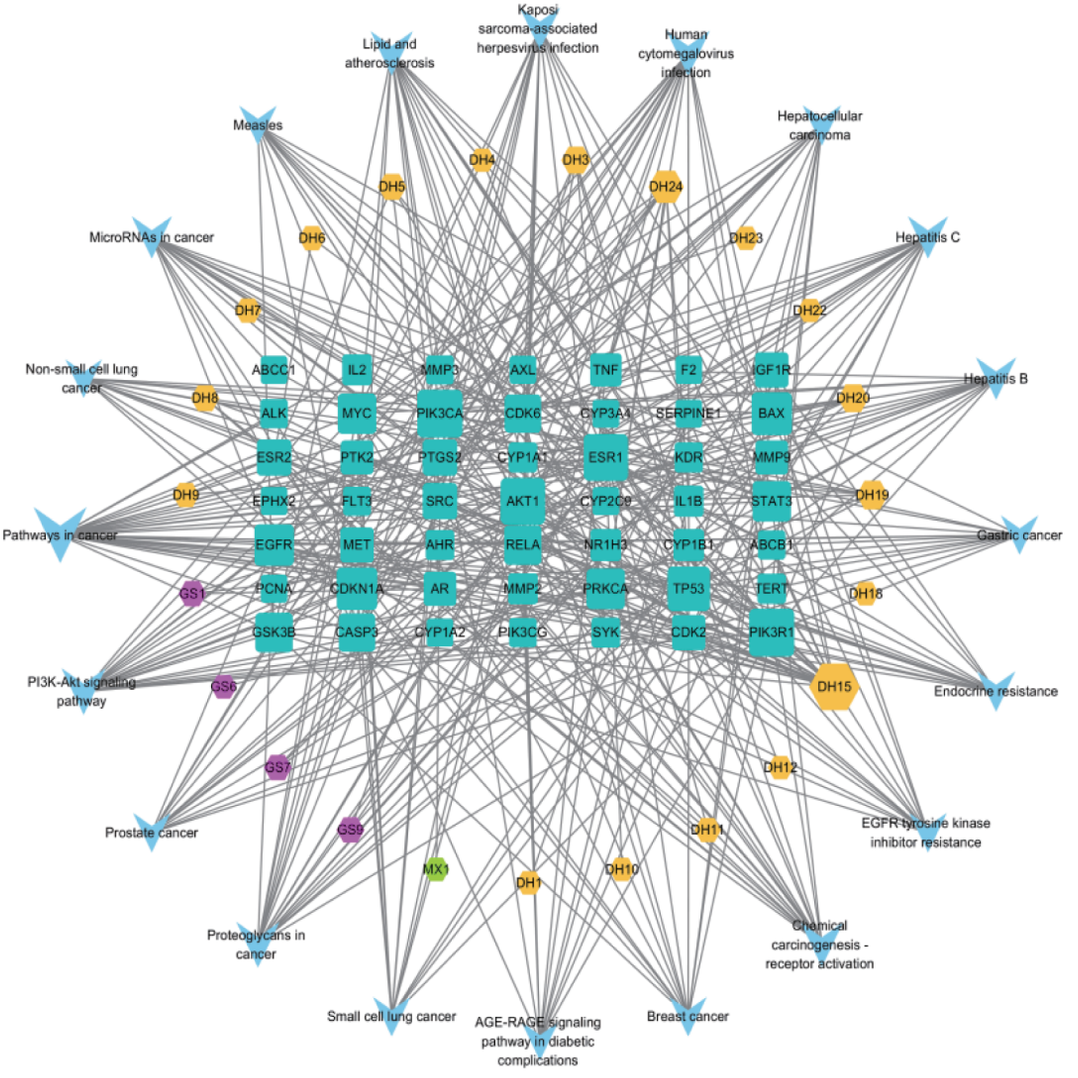


图 5　GO 分析柱形图

靠前的6个核心靶点肿瘤坏死因子(TNF)(PDBID：1EXT)、TP53(PDBID：6UPT)、AKT1(PDBID：2UZS)、ESR1(PDBID：5ACC)、白细胞介素-1β(IL-1β)(PDBID：6Y8I)、胱天蛋白酶3(CASP3)(PDBID：1NME)与排名靠前的10种核心化合物(没食子酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、大黄素蒽酮、β-谷甾醇、大戟二烯醇、白皮杉醇、山柰酚)进行分子对接验证，最终获得60组受体与配体对接的结果。在60组结果中，其中对接评分＜-4.25 kcal/mol的组合共有35组，评分＜-5.00 kcal/mol的有10组。其中对接得分最高的为：CASP3-大戟二烯醇，分值为-5.94 kcal/mol，对接得分最低的为TNF-没食子酸，分值为-1.90 kcal/mol，由此可知筛选出的潜在核心化合物与核心靶点之间可能具有较好的结合活性。

3　讨论

中医认为消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎的病机主要为邪入三焦，以致三焦气化不利，水谷不通，不通则痛，临床常选用泻下之大陷胸汤治疗。大陷胸汤治疗消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎的主要成分有山柰酚、白皮杉醇、芦荟大黄素、甘遂素A等。山柰酚是一种黄酮类化合物，研究发现其有抗炎、抗氧化、抗惊厥以及抗抑郁等多种生物学活性[8]；在细胞层面上被证实能够降低促炎细胞因子的产生，抑制炎性反应[9]。急性弥漫性腹膜



注：不同颜色六边形代表药物不同活性成分，青色正方形代表作用靶点，蓝色V形代表信号通路；节点的面积及颜色透明度其代表其自由度度值大小，节点越大、颜色越深表示连接度度值越高

图6　药物成分-靶点-通路网络图

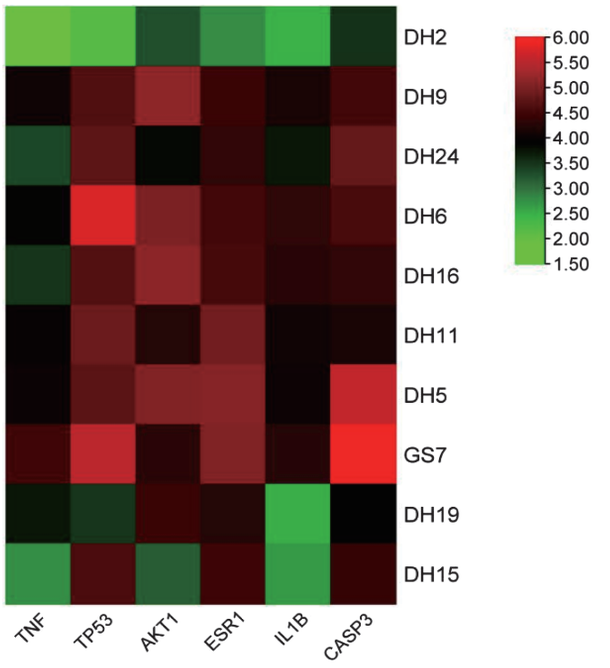


图 7　分子对接结果

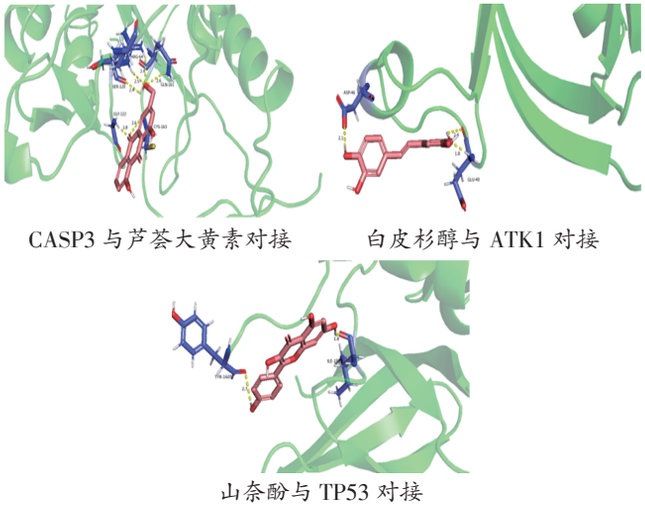


图 8　部分活性成分-靶点分子对接模式图

炎发展过程中炎症反应贯穿始终，通过有效抑制炎性反应可大大缓解疾病进程，提高患者生活质量。研究发现山柰酚还可通过抑制磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK)通路，减少炎性相关蛋白环氧化酶-2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、核转录因子-κB(NF-κB)表达，且增强细胞活力，从而产生抑制炎性反应的作用[10]。白皮杉醇具有抗菌、抗炎、抗氧化、提高免疫调节能力等多种生物学活性，其发挥抗炎作用主要是通过抑制炎性相关蛋白 NF-κB、iNOS 和 COX-2 的表达，减少白细胞介素(IL)-6、TNF-α 等炎症因子释放，抑制中性粒细胞浸润，缓解毛细血管充血水肿，阻止组织坏死等炎症反应[11-13]。现代研究发现芦荟大黄素对临床常见的真菌、厌氧菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌及幽门螺杆菌等具备较强的抑制作用[14-15]。芦荟大黄素发挥抗炎作用主要通过 NF-κB，丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 PI3K-Akt 等多种途径降低炎症因子的产生[16-18]。大黄富含的结合性蒽醌衍生物为泻下的主要活性成分，大黄久煎易促使鞣质类物质的溶出，分解结合性蒽醌衍生物，从而削减泻下作用。而芦荟大黄素作为主要的泻下成分，在治疗消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎中发挥了重要的抑菌及抗炎作用。

由靶点预测和网络分析结果可知，处于靶点网络核心位置的主要为 PIK3CA 和 PIK3R1，故推测其为主要靶点；其次为 AKT1、ESR1、TP53、CDKN1A、BAX、EGFR、MYC、STAT3。这些靶点在大陷胸汤干预消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎的生物过程中可能起关键作用，其中 PIK3CA 主要涉及细胞的生长、存活及增殖等信号级联，通过下游信号 PI3K 介导各种生长因子的细胞信号传导[19-20]。RAC-α 丝氨酸/AKT1 主要通过介导下游底物的丝氨酸和/或苏氨酸磷酸化调节靶组织中的代谢、增殖、细胞存活、生长以及血管的生成[21-24]。ESR1 通过调控真核基因表达，影响细胞增殖和分化。TP53 是凋亡相关基因的转录调节因子，诱导生长停滞或细胞凋亡，其细胞凋亡诱导是通过刺激 BAX 和 FAS 抗原表达或通过抑制 Bcl-2 表达来介导的[25]。凋亡调节剂 BAX 通过促进 CASP3 的活化影响线粒体凋亡进程，从而介导细胞凋亡[26]。EGFR 广泛分布于所有血管上皮细胞，可通过原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RAF)/促分裂原活化蛋白激酶(MEK)/MAPK、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丙酮酸脱氢酶(乙酰转移)激酶同工酶 1(PDK1)/RAC-β 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT2)2 条主要途径发挥干预细胞生长、分化、增殖等作用，其与配体(EGF)特异性结合后可增强血管收缩性，减少出血[27]。此外，分子对接结果显示，大陷胸汤中的主要潜在化合物山柰酚、芦荟大黄素、白皮杉醇等与主要靶点 AKT1、ESR1、TP53 等具有较强的结合活性，从侧面验证了网络预测结果的可靠性，可为后续进一步开展相关中药及成分的

实验筛选设计提供数据支撑。

GO功能富集分析结果表明，生物学进程主要包括对异种刺激的反应、对肽的反应、对无机物质的反应以及对炎症反应的调节作用等，该结果与消化道穿孔引发的复杂腹腔内感染病理过程相一致。KEGG富集分析结果表明，大陷胸汤干预消化道穿孔导致的急性腹膜炎的信号通路主要与异物刺激反应、炎症反应相关。PI3K-Akt信号通路与炎症反应密切相关，而且是富集基因最多的信号通路，故推测PI3K-Akt通路可能是大陷胸汤治疗消化道穿孔导致的急性弥漫性腹膜炎的关键通路之一。研究发现PI3K-Akt通路不仅在促进细胞生长、抑制细胞凋亡方面起重要作用，还参与细胞的增殖调控与各种生长因子在细胞中的信号传导及AKT1的激活[28-29]。在EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路中EGFR作为一种酪氨酸激酶参与调节细胞稳态，影响细胞生长、分化、增殖[27,30]。AGE-RAGE信号通路主要通过激活包括NADPH氧化酶、蛋白激酶C和MAPKs在内的多个细胞内信号通路，降低NF-κB转录，从而抑制促炎细胞因子IL-1、IL-6和TNF-α的表达。分析结果表明消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎相关的生物通路主要与异物刺激、炎症反应相关，提示大陷胸汤可能通过PI3K-Akt信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路、AGE-RAGE信号通路抑制炎性反应，同时通过影响细胞增殖与凋亡调节细胞稳态发挥干预消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎病程进展的作用。

综上所述，大陷胸汤主要活性成分山柰酚、芦荟大黄素、白皮杉醇、甘遂素A等，通过PIK3CA和PIK3R1、AKT1、ESR1、TP53等靶点，作用于PI3K-Akt信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路以及AGE-RAGE信号通路干预消化道穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎，体现了多成分、多靶点、多通路联合作用的特点。

[参考文献]

[1] HOSHINO N，ENDO H，HIDA K，et al. Laparoscopic Surgery for Acute Diffuse Peritonitis Due to Gastrointestinal Perforation：A Nationwide Epidemiologic Study Using the National Clinical Database[J]. Ann Gastroenterol Surg. 2021，6(3)：430-444.

[2] SARTELLI M，CATENA F，ANSALONI L，et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide：the definitive data of the CIAOWstudy[J]. World J Emerg Surg，2014，9：37.

[3] LANGELL J T，MULVIHILL S J. Gastrointestinal perforation and the acute abdomen[J]. Med Clin North Am，2008，92(3)：599-625.

[4] 潘传鹏，余应喜，徐昉. 消化道穿孔所致复杂腹腔感染的ICU诊治研究进展[J]. 中国急救医学，2021，41(2)：176-181.

[5] 王碧峰. 中医药疗法在急性上消化道溃疡穿孔治疗中的应用[J]. 中国中医急症，2013，22(5)：827-828.

[6] 王翠众，沈童，陈德轩，等. 中西医结合加速康复理念在消化道穿孔中的临床应用[J]. 中医临床研究，2019，11(26)：50-52.

[7] HSIN K Y，GHOSH S，KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One，2013，8(12)：e83922.

[8] IMRAN M，RAUF A，SHAH Z A，et al. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol：A comprehensive review[J]. Phytother Res，2019，33(2)：263-275.

[9] NAM S Y，JEONG H J，KIM H M. Kaempferol impedes IL-32-induced monocyte-macrophage differentiation[J]. Chem Biol Interact，2017，274：107-115.

[10] 蔡美云，庄文欣，吕娥，等. 山奈酚通过抑制p38 MAPK通路减轻6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞炎症[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2020，36(7)：583-589.

[11] 王风仙，陈慧茹，解伟，等. 白皮杉醇抗肿瘤作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发，2020，32(5)：893-899.

[12] BREUSS J M，ATANASOV A G，UHRIN P. Resveratrol and Its Effects on the Vascular System[J]. Mol Sci. 2019，20(7)：1523.

[13] 刘芝兰，曾春娇，吴梅青，等. 白藜芦醇与白皮杉醇及赤松素研究进展[J]. 医药导报，2013，32(8)：1043-1049.

[14] AGARWAL S K，SINGH S S，VERMA S，et al. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from Rheum emodi[J]. Ethnopharmacol，2000，72(1-2)：43-46.

[15] 李牧，杜智敏. 芦荟大黄素的药理作用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志，2015，31(9)：765-768.

[16] QUAN Y，GONG L，HE J，et al. Aloe-emodin induces hepatotoxicity by activating NF-κB inflammatory pathway and P53 apoptosis pathway in zebrafish[J]. Toxicol Lett，2019，306：66-79.

[17] HU B，ZHANG H，MENG X，et al. Aloe-emodin from rhubarb(Rheum rhabarbarum) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages[J]. Ethnopharmacol，2014，153：846-853.

[18] DOU F，LIU Y，LIU L，et al. Aloe-emodin ameliorates renal fibro-sis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in vivo and in vitro[J]. Rejuven Res，2019，22(3)：218-229.

[19] THOMAS C C, DEAK M, ALESSI D R, et al. High-resolution structure of the pleckstrin homology domain of protein kinase b/akt bound to phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate[J]. Curr Biol, 2002, 12(14): 1256-1262.

[20] MILBURN C C, DEAK M, KELLY S M, et al. Binding of phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate to the pleckstrin homology domain of protein kinase B induces a conformational change[J]. Biochem, 2003, 375(Pt3): 531-538.

[21] RNNSTRAND L. Signal transduction via the stem cell factor receptor/c-Kit[J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61(19/20): 2535-2548.

[22] NICHOLSON K M, ANDERSON N G. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy[J]. Cell Signal, 2002, 14(5): 381-395.

[23] HERS I, VINCENT E E, TAVARÉ J M. Akt signalling in health and disease[J]. Cell Signal, 2011, 23(10): 1515-1527.

[24] HERON-MILHAVET L, KHOUYA N, FERNANDEZ A, et al. Akt1 and Akt2: differentiating the aktion[J]. Histol Histopathol, 2011, 26(5): 651-662.

[25] BERGAMASCHI D, SAMUELS Y, O'NEIL N J, et al. iASPP oncoprotein is a key inhibitor of p53 conserved from worm to human[J]. Nat Genet, 2003, 33(2): 162-167.

[26] TAN K O, TAN K M, CHAN S L, et al. MAP-1, a novel proapoptotic protein containing a BH3-like motif that associates with Bax through its Bcl-2 homology domains[J]. Biol Chem, 2001, 276(4): 2802-2807.

[27] SHI Y, XU X, ZHANG Q, et al. tRNA synthetase counteracts c-Myc to develop functional vasculature[J]. Elife, 2014, 3: e2349.

[28] BUCHANAN C M, DICKSON J M, LEE W J, et al. Oncogenic mutations of p110α isoform of PI 3-kinase up regulate its protein kinase activity[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71337.

[29] MAHESHWARI S, MILLER M S, O'MEALLY R, et al. Kinetic and structural analyses reveal residues in phosphoinositide 3-kinase α that are critical for catalysis and substrate recognition[J]. Biol Chem, 2017, 292(33): 13541-13550.

[30] KIM J Y, CHO Y E, PARK J H. The Nucleolar Protein GLTSCR2 Is an Upstream Negative Regulator of the Oncogenic Nucleophosmin-MYC Axis[J]. Am J Pathol, 2015, 185(7): 2061-2068.

（责任编辑：冯天保，沈崇坤）