

胃食管反流病维医证候分布特点及其治疗核心处方的作用机制预测

阿依努尔·吾买尔江¹ 阿提坎木·瓦合甫¹ 阿不都克力木·苏力坦¹ 阿地拉·吾拉因¹
阿不都热西提·阿不都克力木¹ 古再丽努尔·图尔荪¹ 王佳新² 刘娟² 王雅慧² 艾尼瓦尔·塔力甫^{3*}
1 喀什地区维吾尔医医院 2 新疆医科大学维吾尔医学院 3 新疆维吾尔自治区维吾尔医医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13373

[摘要] 目的: 总结分析维吾尔医药治疗胃食管反流病的证候分布特点, 探究其治疗核心处方的作用机制, 为临床治疗及前期研究提供参考。方法: 回顾性调查2013–2018年自治区维吾尔医院确诊的胃食管反流病患者, 统计四诊信息的频数与频率, 进行聚类分析及处方用药数据挖掘, 并借助网络药理学预测核心处方作用机制。结果: 聚类分析527例患者维医证候及参考专家指南, 得出胃食管反流病维医证候分布特点, 包括咸味黏液质型等5种。经数据挖掘得到121个处方、135味维药, 核心处方为玫瑰花等5味药。网络药理学预测核心药物组中部分化合物作用于EGFR等靶点发挥抗反流作用。讨论: 聚类分析对本病维医证候分型标准化有参考价值, 网络药理学为维医治疗提供新思路。

[关键词] 胃食管反流病; 聚类分析; 数据挖掘; 网络药理学

中图分类号: R322.4+3 文献标识码: A

Distribution characteristics of gastroesophageal reflux disease Prediction of the mechanism of action of the therapeutic core prescription.

Ainur Wumayrjan¹ Atikanmu Wahfu¹ Abdul Keliemu Sulitan¹ Adila Wulain¹ Abdul Reziti Abdul Keliemu¹
Gurelnuur Tursun¹ Jiaxin Wang² Juan Liu² Yahui Wang² Ainwar Talip^{3*}

1 Kashgar Uyghur Medical Hospital

2 Xinjiang Medical University Uyghur Medical College

3 Xinjiang Uyghur Autonomous Region Uyghur Medical Hospital

[Abstract] Objective To summarize and analyze the distribution characteristics of syndromes in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) with Uyghur medicine, and explore the mechanism of action of the core prescription for its treatment, so as to provide reference for clinical treatment and preliminary research. Methods: A retrospective survey was conducted on patients diagnosed with GERD in the Autonomous Region Uyghur Hospital from 2013 to 2018. The frequency and rate of the four diagnostic information (symptoms, signs, tongue manifestations, and pulse conditions) were statistically analyzed. Cluster analysis and data mining of prescription medications were carried out, and network pharmacology was used to predict the mechanism of action of the core prescription for the treatment of this disease. Results: Through cluster analysis of the Uyghur medical syndromes of 527 GERD patients in the real world and reference to expert guidelines, the distribution characteristics of Uyghur medical syndromes of GERD were obtained, including the salty phlegm type, the increased bile type, the light yellow bile type, the astringent phlegm type, and the charred spleen humor type. Through data mining, 121 prescriptions and 135 Uyghur medicines were obtained. The core prescription obtained by the highest frequency of drugs and easy matching was: *Rosa rugosa*+*Sepiella maindroni*+*Amomum tsaoko*+*Myristica fragrans*+*Zingiber officinale*. Network pharmacology predicted that compounds such as machilinol, xanthine, demethoxycapillarisin, quercetin, and chitin in the core drug group might act on targets such as EGFR, TNF, BCL2, and PTGS2, thus exerting an anti-GERD effect. Discussion: Cluster analysis has

certain reference value for the standardization of Uyghur medical syndrome typing of this disease. The research on predicting the mechanism of action of Uyghur medicine in the treatment of GERD by network pharmacology provides new ideas and approaches for the treatment of GERD with Uyghur medicine.

[Key words] Gastroesophageal reflux disease; cluster analysis; and network pharmacology

引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种常见的消化系统疾病,胃食管反流病(GERD)是常见消化系统疾病,胃和十二指肠内容物反流入食道和口腔,引发反流、烧心等症状,全球患病率约13%,在中国发病率逐年上升,影响患者生活质量,成为公共健康问题,其反流性食管炎发病率较高^[1]。GERD发病机制不明,与食管清除能力、黏膜抵抗力下降,食管胃结合部抗反流屏障结构异常,胃排空延迟,心理因素,肥胖及妊娠等有关^[2]。

目前GERD治疗方法多样,但缺乏根治手段。首选质子泵抑制剂等抑酸药物,约30%患者无效,且长期服药有维生素B12及铁缺乏等风险^[3]。抗反流手术及黏膜消融治疗未完全被接受^[4]。维医学作为中医学一部分,有独特理论与诊疗方式,根据辨证论治治疗GERD,在改善症状、减少并发症、降低复发率方面优势显著。GERD属维医“食管肿”范畴,主要病机包括体液质失衡等,食管黏膜损伤与机体免疫相关^[5]。维医通过食疗、成熟剂、清除剂综合调整人体平衡,虽治疗时间长,但疗效好、复发率低。

本研究对自治区维吾尔医医院527例GERD住院患者进行回顾性调查,用Exce和SPSS软件分析维医证型、证候要素、用药规律,挖掘民族医药资源,结合现代网络药理学,推动GERD诊疗科学化、规范化。

1 研究内容与方法

1.1资料来源。从2013年至2018年在维吾尔医院确诊为GERD并且住院治疗7天以上的患者病历资料中收集的符合调查病例标准的连续病例632例。

1.2内容与方法。对2013年至2018年在自治区维吾尔医院确诊为胃食管反流病患者进行回顾性调查,为了让参与者熟悉调查问卷的要求,进行预先培训。调查时收集胃食管反流病患者的证候和体征进行量化、赋值,转化为二值变量,填写量表。例如,如果有咳嗽,则输入“1”,如果没有咳嗽,则输入“0”。

1.3质量控制。参考2020年版《中华人民共和国药典》《中药学》以及《中华本草》对中药名称进行规范。在Microsoft Excel 2020软件上录入方剂信息,二分法用于方剂组成处理,如方剂中存在该药物标注“1”,不存在该药物标注“0”。数据由两名研究人员输入,并由他们反复核对,以确保输入正确。利用Excel软件统计处方药的使用频率,利用IBM SPSS Modeler 18.0的Apriori算法分析核心药物关联规则并对高频药物构建复杂网络图。对频次统计分析结果获得的核心药物进行探讨,并预测核心药物治疗胃食管反流病的作用机制。

1.4成分-靶点网络。借助TCMSP中药系统药理学数据库与分析平台,按口服生物利用度 $OB \geq 30\%$ 、类药性 $DL \geq 0.18$ 的条件,

筛选核心药组关键活性成分与靶点。在GeneCard、DrugBank等疾病靶点数据库中,输入“GERD”并限定种族为人类,以筛选胃食管反流病相关疾病基因,汇总后去除重复数据,对病理靶点标准化处理。运用Cytoscape3.8.2的BisoGent插件,预测药物成分靶点和疾病靶点的蛋白互作网络并取交集。经拓扑学分析,筛选出与核心靶点作用最强的化合物作为核心化合物。将筛选出的核心靶点导入David数据库开展GO、KEGG富集分析,利用R软件实现可视化呈现。

2 结果

2.1胃食管反流证候聚类分析结果。(1)证候聚类分析统计。聚类之后经参照指南、专家讨论筛选并命名证候,第一类为“咸味黏液质型”,含7个证候指标;第二类为“胆液质的增多型”,有6个证候指标;第三类为“浅黄色胆液质型”,有10个证候指标;第四类为“涩味黏液质”,有17个证候指标;第五类为“烧焦脾液质”,有14个证候指标。(2)处方统计分析。筛选出527个治疗胃食管反流病符合要求的处方,去重后得到121个高频方剂,共135味维药,21味高频维药。通过关联规则挖掘得到常用药物组合72个,把支持度设置为20%,置信度 ≥ 0.9 ,最后得到核心药物组合29个,关键核心药物网络和核心药物网络结果如图2所示。根据支持度和置信度,进行关联分析得到高频核心药物组合为5个。关联规则分析的核心药物组合与高频次的药物结果一致包括了前5位高频次药物,具有代表性。药组组合:玫瑰花+海螵蛸+草果+肉豆蔻+干姜。

2.2网络药理学结果。(1)药物活性成分靶点和潜在抗胃食管反流靶点获取。在TCMSP平台上对数据挖掘出的玫瑰花、海螵蛸、草果、肉豆蔻、干姜进行分析,获得38个较好活性成分,去重后得39个。经成分靶点预测并去重,确定1036个靶点数。以“GERD”为关键词在GeneCards数据库搜索疾病相关靶点,筛重合并后得到470个GERD相关靶点。将上述疾病靶点与这五味高频药物的活性成分靶点取交集,最终获得46个交集靶点。(2)蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建。玫瑰花、海螵蛸、草果、肉豆蔻、干姜这五味高频药物的有效成分作用靶点与疾病靶点相交,得到46个共同作用靶点基因,靶蛋白间相互连线196条,平均度值8.52,平均介数0.564。在PPI网络图中,线条粗细代表蛋白质作用强度,节点表示蛋白质,边表示蛋白质间相互作用(见图1)。利用Cytoscape_v3.10.0插件进行网络图拓扑分析并计算平均值,筛选出大于平均度值的靶点作为核心靶点,按度值大小确定前12个靶点为核心靶点(见表1)。(3)通路富集分析。KEGG分析显示,治疗胃食管反流的关键核心药组富集了166个通路,主要集中在前列腺癌、膀胱癌等疾病相关通路,以及磷脂酶D信号通路、HIF-1信号通路等,相关结果绘制成通路气泡图。

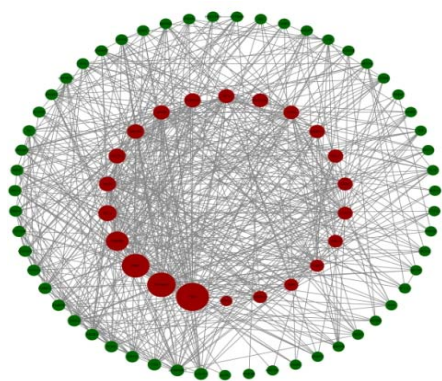


图1 蛋白质-蛋白质相互作用整理网络图

表1 关键核心药组核心抗胃食管反流靶点及拓扑学参数

序号	核心靶点	度	介数	序号	核心靶点	度	介数
1	EGFR	50	0.118117981	7	MAP2K1	34	0.035222731
2	TNF	50	0.135053681	8	BRAF	30	0.027217416
3	BCL2	40	0.039854618	9	MDM2	26	0.019534178
4	PTGS2	38	0.061205289	10	MAP2K2	24	0.015583722
5	CXCL8	36	0.121496233	11	PIK3CA	24	0.005244592
6	TLR4	36	0.093000983	12	PTPN11	24	0.006396965

G0富集分析共发现1361个通路,涵盖GOBP、GOMF、GOCC三个方面。GOBP涉及肽基丝氨酸磷酸化正调控等;GOMF包括相同蛋白质结合等;GOCC涵盖质膜组成部分等。以 $P<0.01$ 为筛选条件,对P值最小的前十条通路进行分析。经“成分-靶点-通路”网络拓扑分析,明确日本槲脂素、黄嘌呤等是发挥关键作用的活性分子。

3 讨论

本研究借助网络药学方法,初步探究硬尖神香草潜在的致肝损伤作用及机制。筛选出其23个活性成分,预测出可能作用的143个靶点。这些成分关联多个生物学过程与信号通路,核心靶点和信号通路的发现,为理解硬尖神香草肝毒性提供新视角。

研究鉴定出的核心靶点如PRKCA、BCL2、JAK2等,与肝损伤潜在关联紧密。PRKCA作为蛋白激酶C,在细胞信号转导中至关重要,在肝脏中,异常的PRKCA活性可影响肝细胞代谢、增殖与凋亡^[6]。硬尖神香草活性成分作用于PRKCA,或干扰其正常信号转导,致使肝细胞功能紊乱引发肝损伤。BCL2是关键的凋亡调节因子,其表达水平改变影响肝细胞生存状态。若硬尖神香草成分干扰BCL2正常功能,可能打破肝细胞凋亡与存活平衡,促使肝损伤发生。JAK2在细胞因子信号转导中起关键作用,肝脏炎症反应时,细胞因子信号转导异常与肝损伤密切相关^[7]。硬尖神香草作用于JAK2,可能干扰细胞因子信号,影响肝脏免疫微环境,损害肝脏。

研究发现涉及的信号通路,如Hepatitis B、AGE-RAGE、EGFR等,也为其潜在致肝损伤提供解释^[8]。Hepatitis B信号通路虽与乙肝病毒感染相关,但其关键分子和调节机制在其他肝损伤

类型中也可能发挥作用。硬尖神香草活性成分或干扰该通路环节,引发肝细胞炎症反应、纤维化等。AGE-RAGE信号通路与氧化应激和炎症反应紧密相关,在肝脏中,其激活会增加活性氧(ROS)产生,引发炎症细胞浸润和肝细胞损伤^[9]。硬尖神香草可能作用于该通路靶点,促使AGE-RAGE通路异常激活,导致肝损伤。EGFR信号通路对肝脏生长、发育和修复意义重大,硬尖神香草若影响其正常功能,可能干扰肝脏细胞正常生长和修复机制,致使肝细胞功能异常和损伤^[10]。

本研究虽借助网络毒理学方法揭示了硬尖神香草致肝损伤的潜在机制,但仍需实验研究进一步验证,后续将聚焦于成分和靶点的细胞实验与动物模型研究。本研究成果对指导硬尖神香草临床安全使用意义重大,为其肝毒性研究提供新见解,也为未来实验研究和临床应用奠定理论基础。

[参考文献]

[1]吴晓玮,郭程昊,杨勤.胃食管反流病的中西医结合治疗进展[J].中国现代医生,2022,60(8):193-196.

[2]A T D, Prakash C G. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease:Diagnosis and Management[J].Journal of neurogastroenterology and motility,2024,30(1):17-28.

[3]肖英莲.胃食管反流病的诊断[J].中国医刊,2023,58(3):236-238.

[4]Julieta A,Daniel S.Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: implications for diagnosis and management [J].Nature reviews.Gastroenterology hepatology,2024.

[5]季锋,汪忠镐.胃食管反流病诊疗进展[J].河南医学研究,2023,32(20):3832-3836.

[6]李欣瑜,刘俊宏,王淼蕾,等.胃食管反流病的中西医诊疗进展[J].实用中医内科杂志,2023,37(2):5-8.

[7]燕晶晶,李颖,于明娟,等.胃食管反流病的诊治研究进展[J].现代中西医结合杂志,2023,32(9):1309-1314.

[8]Wang KY,Chen YW, Wang TN,Hsu WH, Wu IC,Yu FJ,Hu HM,Wu JY, Kuo CH,Lu CY,Wu DC,Su YC.Predictor of slower gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: Survey of an Asian-Pacific cohort. J Gastroenterol Hepatol. 2019 May; 34(5): 837-842.

[9]Singh M,Lee J,Gupta N,et al.Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial[J].Obesity,2013,21:284-290.

[10]Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation.Aliment Pharmacol Ther.2020 Feb;51(4):421-434.

作者简介:

阿依努尔·吾买尔江(1996—),女,新疆阿图什人,喀什地区维吾尔医医院老年医学科住院医师,研究方向:民族医学消化内科。

*通讯作者:

艾尼瓦尔·塔力甫(1973—),男,新疆乌鲁木齐人,自治区维吾尔医医院主任药师,研究方向:天然药物的研究与研发。