

基于网络药理学预测栀子大黄汤抗肝损伤的作用机制

赵剑锋¹, 陈 凯²

(1. 江苏省泰兴市中医院 院办, 江苏 泰兴, 225400;

2. 南京医科大学泰州临床医学院/南京医科大学附属泰州人民医院 药学部, 江苏 泰州, 225300)

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨栀子大黄汤防治肝损伤的潜在作用机制。**方法** 从数据库检索栀子大黄汤中每味药材所含的化学成分,对化合物进行初筛;获取栀子大黄汤的潜在作用靶点和肝损伤的治疗靶点,取交集后对成分-靶点的相互作用进行分析,构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络,筛选关键靶点基因;通过基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析确定栀子大黄汤治疗肝损伤的关键作用靶点与作用通路;采用分子对接技术评估关键活性成分与关键靶点的结合活力。**结果** 栀子大黄汤中共有 71 种化合物为潜在活性成分;341 个疾病相关靶点与 138 个化合物靶点取交集,得到 47 个交集靶点,进一步筛选后得到栀子大黄汤治疗肝损伤的 7 个关键靶点基因,包括肿瘤坏死因子(TNF)、血红素加氧酶 1(HMOX1)、白细胞介素-6(IL6)、丝裂原激活蛋白激酶 8(MAPK8)、前列腺素内过氧化物合成酶 2(PTGS2)、热休克蛋白 90 Alpha 家族 A 级成员 1(HSP90AA1)和半胱天冬酶 3(CASP3)。GO 功能富集分析和 KEGG 信号通路富集分析结果显示,栀子大黄汤可降低肝脏脂质过氧化水平,提高抗氧化酶水平,从而发挥抗氧化应激作用,还可抑制 TNF 信号通路发挥抗炎作用。分子对接结果显示,栀子大黄汤中 3 种关键活性成分与关键蛋白(大黄素-TNF、芦荟大黄素-HSP90AA1、黄柏酮-CASP3)的结合活力非常高。**结论** 栀子大黄汤通过抑制氧化应激、炎症反应、肝细胞凋亡等途径发挥治疗肝损伤的效果。

关键词: 栀子大黄汤; 肝损伤; 机制; 网络药理学; 分子对接; 靶点

中图分类号: R 285; R 575 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2022)22-083-07 **DOI:** 10.7619/jcmp.20223057

Mechanism of Zhizi Dahuang Decoction for anti-liver injury based on network pharmacology

ZHAO Jianfeng¹, CHEN Kai²

(1. Hospital Office, Taixing Chinese Medicine Hospital, Taixing, Jiangsu, 225400;

2. Department of Pharmacy, Taizhou School of Clinical Medicine of Nanjing Medical University, Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Taizhou, Jiangsu, 225300)

Abstract: **Objective** To explore the potential mechanism of Zhizi Dahuang Decoction in the prevention and treatment of liver injury based on network pharmacology. **Methods** The chemical constituents of each herb in Zhizi Dahuang Decoction were retrieved from the databases and then subjected to preliminary screening; the potential action targets of Zhizi Dahuang Decoction and the therapeutic targets for liver injury were collected. After taking the intersection, the composition-target interaction was analyzed, the protein-protein interaction (PPI) network was constructed, and the key target genes were screened. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were carried out to determine the key action targets and pathways of Zhizi Dahuang Decoction in the treatment of liver injury. Finally, the binding activity of key constituents to key targets was assessed by molecular docking. **Results** A total of 71 phytochemical components were identified as potential active components from Zhizi Dahuang Decoction. A total of 47 intersection targets were generated after 341 disease-related targets were intersected with 138 compound targets. After further screening, seven key target genes of Zhizi Dahuang Decoction in the treatment of liver injury were obtained, including tumor necrosis factor (TNF), heme oxygenase-1 (HMOX1), interleukin-6 (IL6), mitogen-activated protein kinase 8 (MAPK8), prostaglandin intra peroxidase synthase 2 (PTGS2), and heat shock protein 90 alpha family class A member 1 (HSP90AA1) and Caspase 3 (CASP3). GO and KEGG pathway analysis showed that Zhizi Dahuang Decoction could reduce

the level of lipid peroxidation in the liver and increase the level of antioxidant enzymes, thereby exerting an anti-oxidative stress effect; it could also play an anti-inflammatory effect by inhibiting the TNF signaling pathway. The molecular docking results showed that the three key active components in the Zhizi Dahuang Decoction had a very high binding activity to the key proteins (emodin-TNF, aloe emodin-HSP90AA1, obakunone-CASP3). **Conclusion** Zhizi Dahuang Decoction could exert its medicinal effect on liver injury by inhibiting oxidative stress, inflammatory response and hepatocyte apoptosis.

Key words: Zhizi Dahuang Decoction; liver injury; mechanism; network pharmacology; molecular docking; targets

栀子大黄汤为汉代张仲景所著《金匱要略》中经典名方,由栀子、大黄、枳实和淡豆豉 4 味药材组成。方中栀子、大黄清泄湿热,枳实破气行滞,淡豆豉轻清宣散,诸药相合,共奏清肝利胆、理气退黄之效^[1]。现代药理学研究^[2]表明,栀子大黄汤具有显著的利胆、抗炎活性。目前,栀子大黄汤已被广泛应用于热重湿轻之肝胆疾患或心经郁热者的临床治疗,如新生儿病理性黄疸、黄疸型肝炎等^[3-4]。然而栀子大黄汤的作用机制尚未阐明,加之中药成分复杂,作用靶点和途径较多,故其药效物质基础及作用机制仍需进一步探索。网络药理学的概念于 2007 年由英国学者 Hopkins 提出,其基于系统生物学、药理学、计算分析等多学科理论,多层次探讨药物干预疾病的分子机制。大量研究^[5-7]发现,基于网络药理学方法研究中药的作用机制符合中医药的整体作用特点,且效果准确可靠。本研究基于网络药理学方法筛选栀子大黄汤的活性成分和靶点,构建“药材-活性成分-靶点”网络模式,旨在为进一步阐述栀子大黄汤抗肝损伤的作用机制提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 栀子大黄汤潜在活性成分筛选

通过中药系统药理学分析平台(TCMSP Ver 2.3, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>)、中医药百科全书数据库(ETCM, <http://www.tcmip.cn/ETCM/>)检索栀子、大黄、枳实和淡豆豉化合物,建立栀子大黄汤化学成分数据库。筛选口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18的化合物作为潜在活性成分,并纳入相关文献^[8-9]报道的重要活性成分。

1.2 潜在活性成分相关基因靶标获取

与“药材-活性成分-靶点”网络构建
借助 STITCH DB Ver 5.0 ([http://stitch.](http://stitch.embl.de)

[embl.de](http://stitch.embl.de)) 进行研究,物种设置为“智人”,阈值设置为默认,将有证据验证的靶点基因纳入成分相关靶点,否则剔除。通过 Cytoscape 3.7.0 软件构建“药材-活性成分-靶点”网络,并分析节点和边。

1.3 疾病相关靶点获取

肝损伤相关靶点来源于 GeneCards Ver 5.12.0 (<https://www.genecards.org>) 和 Pharm GKB (<https://www.pharmgkb.org>),检索关键词“liver injury”,其中 GeneCards 数据库选取相关性大于 1 的靶点。将获得的靶点通过 Uniport 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 进行名称标准化。

1.4 药物-疾病靶点网络建设

为了明确栀子大黄汤治疗肝损伤潜在靶点之间的相互作用,将药物成分靶点与疾病靶点进行交集。应用 STRING 平台 (<https://string-db.org>, Ver 11.0) 进行分析,蛋白来源种类设置为“智人”,相互作用阈值设置为默认,获取蛋白-蛋白相互作用(PPI),然后通过 Cytoscape 软件构建 PPI 网络。通过 Cytoscape 软件的 CytoNCA 插件获得 PPI 网络中的自由度中心性(DC)、介度中心性(BC)、接近性中心性(CC)、特征向量中心性(EC)、网络中心性(NC)、局部边连通性(LAC)。筛选标准:指标数值大于中位数,即为关键基因。

1.5 基因通路 with 功能分析

借助 R 语言软件(Ver 4.03)的 clusterprofiler 包将药物与疾病交集的靶标基因名转化成基因 ID,并对栀子大黄汤潜在抗肝损伤靶点进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。以 $q \leq 0.05$ 为阈值,再应用 R 语言软件中的 ggplot 包绘制条形图。

1.6 化合物与靶点相互作用的分子对接

为了阐明潜在化合物与其潜在靶标的相互作用,选择关键靶点基因与活性化合物进行分子对

接。通过 PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 获得所选活性化合物的 SDF 结构,然后通过 ChemBio3D 17.0 获得化合物最低能量的 MOL2 结构。关键靶点基因对应蛋白质的晶体结构来源于 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org>), 优先选择“智人”种属、分辨率大于 2.5 Å、含有活性配体、X 射线晶体结构蛋白质的晶体结构,利用 PyMol 软件进行去水、加氢、调整电荷等预处理。使用 Autodock 4.2 和 AutodockTool 计算所选化合物和目标靶点蛋白之间的结合亲和力。目标靶点蛋白包括细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) (PDB ID: 1P53)、肿瘤坏死因子 (TNF) (PDB ID: 1TNR)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9) (PDB ID: 6ESM) 的 X 射线晶体结构) 和白细胞介素-10 (IL-10) (PDB ID: 2H24)。

2 结果

2.1 活性化合物的筛选与网络构建

通过 TCMSP 和 ETCM 数据库检索栀子、大黄、枳实、淡豆豉化合物,以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq$

0.18 为条件筛选出活性成分 81 个(其中 18 个来自栀子, 21 个来自大黄, 33 个来自枳实, 9 个来自淡豆豉),剔除重复成分 10 个,最终获得 71 个成分。利用 STITCH 数据库共检索到 138 个相关靶点基因,无靶点基因的化合物未被纳入本研究,最终共获得 31 种活性成分,见表 1。利用通过 Cytoscape 软件构建的“药材-活性成分-靶点”网络进行拓扑分析,共有 169 个节点和 460 条对应相互关系的边,见图 1。

2.2 肝损伤相关靶点筛选

检索 GeneCards、PharmGKB 数据库,分别获取肝损伤相关靶点 401、20 个,剔除重复项,校正后最终获得 341 个靶点。

2.3 栀子大黄汤抗肝损伤 PPI 网络构建

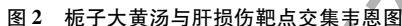
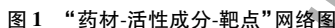
与关键靶点筛选

将 341 个疾病相关靶点与 138 个化合物靶点取交集,得到共同靶点 47 个,见图 2。应用 Cytoscape 软件构建栀子大黄汤药材抗肝损伤的 PPI 网络,靶点-靶点相互作用关系的边共 410 条。

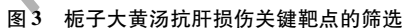
表 1 栀子大黄汤中活性成分的基本信息

编号	化合物成分	OB/%	DL	相对分子质量	来源
MOL002268	大黄酸 (rhein)	47.07	0.28	284.22	大黄
MOL000358	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75	414.72	栀子、大黄
MOL000471	芦荟大黄素 (aloe-emodin)	83.38	0.24	270.24	大黄
MOL000472	大黄素 (emodin)	24.40	0.24	270.24	大黄
MOL000476	大黄素甲醚 (physcion)	22.29	0.27	284.26	大黄
MOL000422	山奈酚 (kaempferol)	41.88	0.24	286.25	栀子、大黄
MOL000492	儿茶素 (catechin)	54.83	0.24	290.29	大黄
MOL001729	大黄酚 (chrysophanol)	18.64	0.21	254.25	大黄
MOL001406	藏花酸 (crocin)	35.30	0.26	328.44	栀子
MOL001941	欧前胡素 (imperatorin)	45.46	0.23	270.30	栀子
MOL004561	苏丹Ⅲ (Sudan Ⅲ)	84.07	0.59	352.42	栀子
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28	302.25	栀子
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	43.83	0.76	412.77	栀子
MOL001506	角鲨烯 (squalene)	33.55	0.42	410.80	栀子
MOL001942	异欧前胡素 (isoimperatorin)	45.46	0.23	270.30	栀子
MOL004557	栀子苷 (geniposide)	14.64	0.44	388.41	栀子
MOL013277	异橙黄酮 (Isosinensetin)	51.15	0.44	372.40	枳实
MOL001803	橙黄酮 (sinensetin)	50.56	0.45	372.37	枳实
MOL013352	黄柏酮 (obacunone)	43.29	0.77	454.51	枳实
MOL002914	黄烷酮 (flavanone)	41.35	0.24	288.27	枳实
MOL004328	柚皮素 (naringenin)	59.29	0.21	272.27	枳实
MOL005828	川皮苷 (nobiletin)	61.67	0.52	402.39	枳实
MOL005849	蜂草苷 (didymin)	38.55	0.24	286.30	枳实
MOL000006	木犀草素 (luteolin)	36.16	0.24	286.25	枳实
MOL007879	四甲氧基木犀草素 (Tetramethoxyluteolin)	43.68	0.37	341.37	枳实
MOL005812	柚皮苷 (naringin)	6.92	0.78	580.59	枳实
MOL011787	黄豆黄素苷 (glycitin)	22.48	0.78	446.41	淡豆豉
MOL000510	鸡豆黄素 A (biochanin A)	25.21	0.24	284.26	淡豆豉
MOL008400	黄豆黄素 (glycitein)	50.48	0.24	284.26	淡豆豉
MOL000390	大豆黄酮 (daidzein)	19.44	0.18	254.24	淡豆豉
MOL000481	染料木黄酮 (genistein)	17.93	0.21	270.24	淡豆豉

OB: 口服生物利用度; DL: 类药性。



GO 功能富集分析结果见图 4, 横轴表示基因富集数目, 纵轴为富集条目, q 值用不同颜色表示, 颜色越深表示差异性越显著。①生物过程 (BP)



根据 KEGG 富集条目绘制前 15 条信号通路的条形图,其中横轴表示富集数目,纵轴表示通路

名称,不同颜色表示不同大小的 q 值,见图 5。结果显示,栀子大黄汤抗肝损伤通路主要与脂质和动脉粥样硬化、百日咳、非酒精性脂肪肝、化学致癌-受体激活、IL-17 信号通路、糖尿病并发症中的

AGE-RAGE 信号通路、流体剪切力与动脉粥样硬化、耶尔森菌感染、恰加斯病、胰岛素抵抗、TNF 信号通路、细胞色素 P450 对外源物质的代谢、化学致癌-活性氧、甾体激素生物合成、酒精性肝病相关。

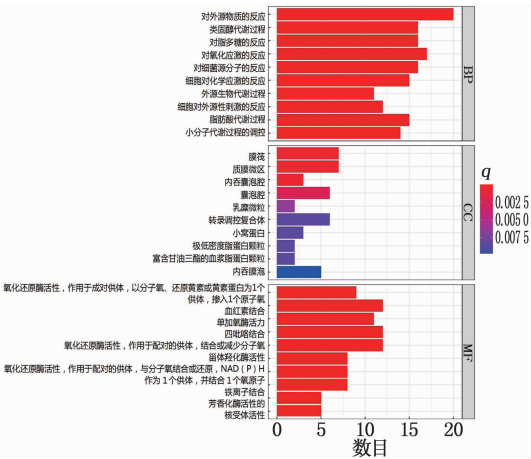


图 4 GO 功能富集分析结果

2.6 分子对接结果

对 PPI 网络中的基因进行 2 次筛选后共获得 7 个关键靶点基因,从 PDB 数据库下载其对应蛋白质的晶体结构,即 TNF (PDB: 7JRA)、HMOX1 (PDB: 3HOK)、IL6 (PDB: 1ALU)、MAPK8 (PDB: 4L7F)、PTGS2 (PDB: 5F1A)、HSP90AA1 (PDB: 2YI7)、CASP3 (PDB: 1RHJ),在此基础上进行关键靶点与活性成分的分子对接。通过结合能评估对接结果,结合能越小表示分子对接效果越好,结合能数值小于 -7 kcal/mol 表示结合活性较好,结合能数值小于 -9 kcal/mol 表示结合活性非常好。分子对接结果显示,大黄素-TNF、芦荟大黄素-HSP90AA1、黄柏酮-CASP3 这 3 组典型分子对接的结合活性均很高,见图 6。借助 PyMol 软件将这 3 组分子对接结果进行可视化,结果见图 7。

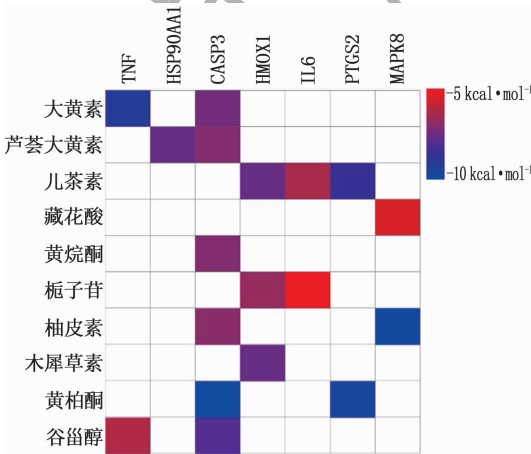


图 6 活性成分-关键靶点的分子对接结果

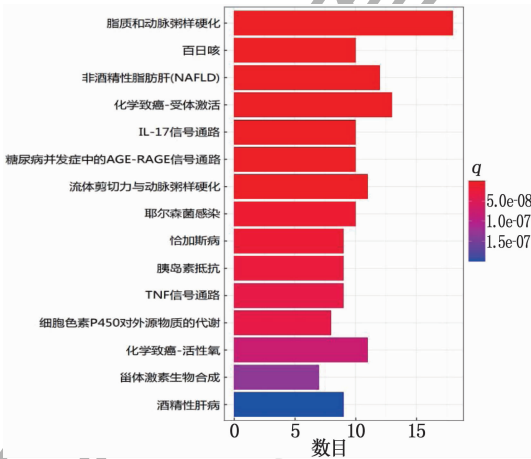


图 5 KEGG 富集分析的前 15 条通路

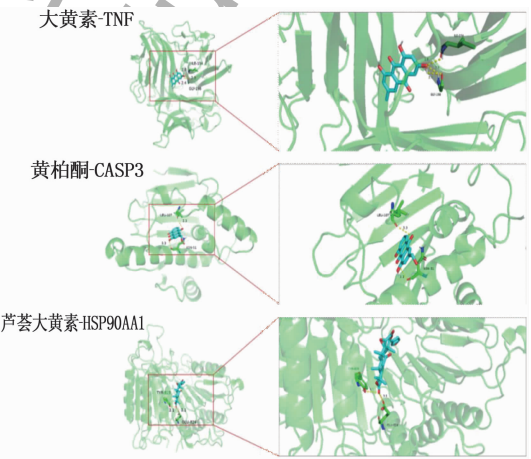


图 7 3 组分子对接结果的可视化图

3 讨论

栀子大黄汤组方出自《金匱要略》,临床应用历史悠久,目前涉及该组方中单味药材的研究已有报道^[10],但关于全方药材及其应用于肝损伤治疗的药效物质基础与作用机制的研究尚很少见。本研究采用网络药理学方法筛选栀子大黄汤的活性成分,基于成分-靶点相互作用分析筛选关键作用靶点,并通过富集分析筛选关键作用通路,最后采用分子对接技术对关键活性成分与关键靶点的结合活性进行验证。结果显示,栀子大黄汤的化学成分复杂,基于数据库检索与 OB、DL 筛选共检出 71 种植物化学成分,其中大部分成分来源于枳实,来源于淡豆豉的成分最少。从化学结构上看,筛选出的潜在活性成分主要为环烯醚萜苷类、蒽醌类、

黄酮类、异黄酮类,与既往研究^[11-13]结论一致。

肝损伤是指在一系列理化因素作用下,肝细胞发生不同程度的肿胀、变性、坏死和凋亡,是各种肝病发生与发展的共有病理特征。肝损伤若不能及时被纠正,将使肝病慢性化,进而导致更严重的肝脏疾病。因此,通过清除自由基、抑制肝细胞凋亡、抑制炎症反应减轻肝组织炎症、修复受损肝细胞,从而缓解肝损伤具有重要意义^[14]。肝损伤可归属于中医学“胁痛”“黄疸”“酒疸”“药毒”“积聚”“臌胀”等范畴^[15],《黄帝内经》亦明确指出,胁痛的发生主要与肝胆病变相关。目前,肝损伤治疗药物大多存在作用途径单一、疗效不足、副作用大等问题,而中医药辨证治疗肝损伤历史悠久,开发潜力巨大,其中栀子大黄汤为代表方之一。近年来,诸多学者将现代科技应用于栀子大黄汤治疗肝损伤的实验研究,并取得了一定进展。刘天凤等^[16]采用 α -萘异硫氰酸酯(ANIT)制备大鼠急性肝内胆胆汁淤积模型,发现乙酸乙酯部位为栀子大黄汤抗肝内胆胆汁淤积的有效部位,能显著改善模型大鼠血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平,并显著改善血清碱性磷酸酶(ALP)、总胆汁酸(TBA)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)和肝组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。李伦等^[17]研究了栀子大黄汤对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的保护作用,发现栀子大黄汤可显著降低血清ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)、MDA水平,提升肝组织SOD活性,减轻肝细胞变形、坏死程度,其药效机制与下调肝组织Bax、Cleaved-Caspase-3表达和上调Bcl-2表达有关。张晓书等^[18]建立体内外酒精性肝损伤模型发现,栀子大黄汤可有效降低模型组大鼠升高的血清ALT、AST和甘油三酯(TG)水平,并降低受损肝组织中MDA含量,提升肝组织SOD活性和谷胱甘肽(GSH)含量,对酒精性肝损伤具有明显的防治作用。

中药复方具有整体性和多样性的特点,可发挥多层次、多环节、多靶点综合作用,所以栀子大黄汤对肝损伤的防治作用可能来源于多重药理作用与分子机制。本研究通过检索并筛选获得341个疾病相关靶点与138个药物潜在靶点,将其交集后得到47个交集靶点,进一步对靶点-靶点进行网络拓扑学分析,筛选出TNF、HMOX1、IL6、MAPK8、PTGS2、HSP90AA1、CASP3为栀子大黄汤治疗肝损伤的关键靶点基因。多种因素会对肝脏

造成损伤,导致肝脏出现炎症,因此抑制炎症是缓解肝损伤的重要途径之一。TNF、IL6、PTGS2是参与炎症反应的关键效应因子,栀子大黄汤可通过降低TNF、IL6、PTGS2等炎症因子水平发挥防治肝损伤的效果。Caspase-3作为Caspase家族成员中执行细胞凋亡的关键酶之一,是细胞凋亡的中枢效应器,可被多种刺激因素激活,经剪切活化成Cleaved-Caspase-3,然后裂解多种蛋白,阻止DNA复制和细胞修复,破坏细胞核整体结构,最终导致细胞凋亡。栀子大黄汤可以抑制Caspase-3活化,减少肝细胞的凋亡,从而缓解肝脏损伤。GO功能分析和KEGG通路分析结果表明,栀子大黄汤可降低肝脏脂质过氧化水平,提高抗氧化酶水平,从而发挥抗氧化应激作用,还可通过抑制TNF信号通路发挥抗炎作用,与相关研究^[13-15]结论一致。此外,分子对接结果表明栀子大黄汤中关键活性成分大黄素、芦荟大黄素、黄柏酮等与关键蛋白TNF、CASP3等的结合活力非常高,进一步确证栀子大黄汤能够通过抑制氧化应激、炎症反应、肝细胞凋亡等途径发挥治疗肝损伤的效果。

参考文献

- [1] 尚焱昌,王付. 经方配伍用药指南[M]. 北京:中国中医药出版社,1998:25-35.
- [2] 许阳贤,杨吉勇,曹锦峰. 栀子大黄汤利胆抗炎作用的实验研究[J]. 江苏中医药,2013,15(9):74-75.
- [3] 陈明丽. 栀子大黄汤加减联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊、蓝光照射治疗新生儿病理性黄疸的效果[J]. 医学信息,2021,34(24):154-156.
- [4] 魏雯佳,王树民,丁娅. 栀子大黄汤合柴胡疏肝散治疗黄疸型肝炎的临床观察[J]. 中国中医药科技,2019,26(4):593-595.
- [5] 杨柳,张王宁,刘月涛,等. 基于网络药理学的黄芪治疗肾病综合征的机制研究[J]. 中草药,2019,50(8):1828-1837.
- [6] 甘丽华,李志敏,何泉,等. 基于分子对接技术与网络药理学分析方法的半夏-黄连药对治疗胃食管反流病的作用机制研究[J]. 实用临床医药杂志,2021,25(21):1-6.
- [7] 覃薇,殷梓辛,华维维,等. 基于网络药理学和分子对接探讨通关藤治疗胃癌的作用机制[J]. 实用临床医药杂志,2022,26(1):1-7,17.
- [8] 褚晓文,韩飞,宋爱华,等. 基于HPLC-FT-ICR MS技术的栀子大黄汤在大鼠胆汁中原形成分及代谢产物的分析鉴定[J]. 沈阳药科大学学报,2019,36(11):998-1010,1040.
- [9] ZHU H, BI K, HAN F, et al. Identification of the absorbed components and metabolites of Zhi-Zi-Da-Huang Decoction in rat plasma by ultra-high performance liquid chromatography

coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 111: 277-287.

[10] 高雨, 朱琦, 陈蕾蕾, 等. 栀子主要有效成分的代谢及毒性研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(2): 254-260.

[11] 屈义虎. 药用大黄成分分析及结合型鞣酐生物转化研究[D]. 汉中: 陕西理工大学, 2019.

[12] 刘李婷, 石菲, 刘叶, 等. 不同豆制品中大豆异黄酮的种类和含量分析[J]. 食品安全导刊, 2022(19): 100-102.

[13] 童培珍, 李国卫, 何嘉莹, 等. 基于指纹图谱和多指标成分含量测定的枳壳与枳实药材质量差异性研究[J]. 中南药学, 2022, 20(4): 898-904.

[14] GADD V L, ALEKSIEVA N, FORBES S J. Epithelial plasticity during liver injury and regeneration[J]. Cell Stem Cell, 2020, 27(4): 557-573.

[15] 唐颖慧, 刘皎皎, 李粉萍, 等. 急性药物性肝损伤患者中医证候要素分布特征探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 8-12.

[16] 刘天凤, 马丽, 李艳婷, 等. 栀子大黄汤抗肝内胆汁淤积有效部位的筛选及其化学成分分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(8): 644-653.

[17] 李伦, 钟伟超, 梁伟海, 等. 栀子大黄汤对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 108-112.

[18] 张晓书, 韩飞, 朱鹤云, 等. 栀子大黄汤抗酒精性肝损伤的体内外实验[J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(7): 565-571.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 82 面)

[2] 张杰, 郑晓草, 曹先伟. 特应性皮炎与肠道微生物组的相关性[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(2): 122-125.

[3] 马欣, 王雪娇, 丁佩军, 等. 中医药调节肠道菌群治疗特应性皮炎研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 257-261.

[4] 彭勇, 李斌, 李锋, 等. 健脾祛风方治疗特应性皮炎 95 例临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(3): 45-47.

[5] WILLIAMS H C, BURNEY P G, HAY R J, *et al.* The U. K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 1994, 131(3): 383-396.

[6] No authors listed. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index[J]. Dermatology, 1993, 186(1): 23-31.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 1-10.

[8] CHEN L P, HUANG X Y, XIAO Y, *et al.* Prevalence and risk factors of atopic dermatitis, psoriasis, acne, and urticaria in China[J]. J Central South Univ Med Sci, 2020, 45(4): 449-455.

[9] 张帆. 辅助性 T 细胞与调节性 T 细胞平衡在特应性皮炎中的作用分析[J]. 辽宁医学杂志, 2021, 35(2): 63-66.

[10] 王斌, 黄功华, 刘新光. DC 介导的 Th2 细胞免疫紊乱在 Th2 细胞免疫紊乱相关过敏性疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(10): 1873-1879.

[11] DUPONTH L, JIANGZ D, DUPONTA W, *et al.* Theintestinalmicrobiomeinhumanhealthanddisease[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2020, 131: 178-197.

[12] CHENG J, RINGEL-KULKA T, HEIKAMP-DE JONG I, *et al.* Discordant temporal development of bacterial Phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children[J]. ISME J, 2016, 10(4): 1002-1014.

[13] RAPIN A, PATTARONI C, MARSLANDB J, *et al.* Microbiota analysis using an illuminaMiSeqplatform to sequence 16S rRNA genes[J]. CurrProtoc Mouse Biol, 2017, 7(2): 100-129.

[14] YATSUNENKO T, REYF E, MANARYM J, *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. Nature, 2012, 486(7402): 222-227.

[15] CRESCIG A, BAWDEN E. Gut microbiome: what we do and don't know[J]. Nutr Clin Pract, 2015, 30(6): 734-746.

[16] PENDERS J, STOBBERINGHE E, VANDEN BRANDTP A, *et al.* The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders[J]. Allergy, 2007, 62(11): 1223-1236.

[17] MELLIL C, DO CARMO-RODRIGUESM S, ARAÙJO-FILHO B, *et al.* Intestinal microbiota and allergic diseases: a systematic review[J]. AllergolImmunopathol (Madr), 2016, 44(2): 177-188.

[18] PETERSENE B M, SKOV L, THYSSENJ P, *et al.* Role of the gut microbiota in atopic dermatitis: asystematic review[J]. Acta DermVenereol, 2019, 99(1): 5-11.

[19] 罗瑞静, 刘杰, 彭勇, 等. 特应性皮炎患儿与正常儿童肠道菌群差异性研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 767-770.

[20] 罗瑞静. 特应性皮炎患儿与正常儿童肠道菌群 Network 网络分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(2): 143-147.

[21] YE S Q, YAN F G, WANG H Y, *et al.* Diversity analysis of gut microbiota between healthy controls and those with atopic dermatitis in a Chinese population[J]. J Dermatol, 2021, 48(2): 158-167.

[22] SONG H, YOO Y, HWANG J, *et al.* Faecalibacteriumprausnitzii sub species-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(3): 852-860.

(本文编辑: 周娟)