

基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制^Δ

宗 阳^{1*}, 孙明明², 乐音子², 颜 帅^{2,3#}(1. 苏州市中医医院吴门医派研究院, 江苏 苏州 215009; 2. 苏州市中医医院肛肠科, 江苏 苏州 215009; 3. 南京中医药大学药学院, 南京 210023)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1798-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.17

摘要 目的:探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘(STC)的作用机制。方法:借助中药系统药理学分析平台(TCMSP)检索中药白术、枳实的化学成分和作用靶点,通过UniProt、HCBI和PubMed等数据库查询靶点对应的基因,进而运用Cytoscape 3.2.1软件构建化合物-靶点(基因)网络、蛋白相互作用核心网络(PPICN)筛选出核心靶点,最后通过DAVID数据库进行基因本体(GO)功能富集分析和基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析研究其作用机制。结果:共筛选出了26个活性化合物,其中化合物-靶点(基因)网络包含21个活性化合物和相应靶点142个,核心靶点涉及前列腺素内过氧化物合酶1(PTGS1)、PTGS2等。PPICN包含302个蛋白,关键蛋白涉及融合基因NTRK1、帕金森基因PARK2、抑癌基因TP53等。GO功能富集分析得到GO条目741个($P<0.05$),其中生物过程条目457个、分子功能条目131个、与细胞组成相关的条目153个。KEGG通路富集筛选得到106条信号通路($P<0.05$),涉及EB病毒感染通路、病毒致癌作用通路、丝裂原活化蛋白激酶通路等。结论:白术-枳实药对通过多靶点、多通路来治疗STC,这为进一步深入探讨其作用的物质基础以及作用机制提供了参考。

关键词 白术-枳实药对;慢性传输型便秘;网络药理学;靶点;基因;信号通路

Study on the Mechanism of *Atractylodes macrocephala*-*Citrus aurantium* Couplet Medicine on Slow Transit Constipation Based on Network Pharmacology

ZONG Yang¹, SUN Mingming², YUE Yinzi², YAN Shuai^{2,3} (1. Institute of Women Medical School, Suzhou Hospital of TCM, Jiangsu Suzhou 215009, China; 2. Dept. of Anorectal, Suzhou Hospital of TCM, Jiangsu Suzhou 215009, China; 3. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the mechanism of *Atractylodes macrocephala*-*Citrus aurantium* couplet medicine on slow transit constipation (STC). METHODS: With the aid of traditional Chinese medicine system pharmacology platform (TCMSP), chemical components and targets of *A. macrocephala* and *C. aurantium* were retrieved. The target genes were queried through UniProt, HCBI and PubMed databases. Cytoscape 3.2.1 software was used to establish compound-targets (genes) networks and protein-protein interaction core network (PPICN) so as to screen key target. The mechanism of its action was studied through gene ontology (GO) function enrichment analysis by DAVID database and based on the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. RESULTS: A total of 26 active compounds were screened. The compound-targets (genes) network contained 21 active compounds and 142 corresponding targets; key targets involved PTGS1, PTGS2, etc. PPICN contained 302 proteins, and key proteins involved fusion gene NTRK1, parkinson gene PARK2, antioncogene TP53, etc. The analysis of GO function enrichment obtained 741 Go item ($P<0.05$), including 457 biological process items, 131 molecular function items and 153 cell composition related items. There were 106 signal pathways ($P<0.05$) in the KEGG pathway enrichment screening, involving EB virus infection pathway, viral carcinogenesis pathway, MAPK pathway and so on. CONCLUSIONS: *A. macrocephala*-*C. aurantium* couplet medicine treat STC through multiple target and multiple pathway. It provides reference for further study of their material basis and mechanism of action.

KEYWORDS *Atractylodes macrocephala*-*Citrus aurantium* couplet medicine; Slow transit constipation; Network pharmacology; Target; Gene; Signaling Pathway

Δ 基金项目:中国博士后科学基金资助项目(No.2017M620220);江苏省中医药科技项目(No.YB2017061);江苏省中药药效与安全性评价重点实验室资助项目(No.JKLPE201819);苏州市2017年度第十九批产业技术创新专项(民生科技)项目(No.SYS201775);苏州市中医医院院级科技计划项目(No.YQN2017003、YQN2017004)

* 中医师, 硕士。研究方向:中药化学与分析。电话:0512-65222220。E-mail:1181835152@qq.com

通信作者:主治中医师, 博士。研究方向:中医药防治便秘及术后腹腔粘连的研究。电话:0512-67872806。E-mail:p1m0kn74123@163.com

慢性传输型便秘(Slow transit constipation, STC)是一种多发病,于1986年首次提出,是指由于大肠功能紊乱、传导失常而导致的排便周期延长和排便困难,属慢性、原发性、功能性、结肠性和传输缓慢性便秘^[1]。但其发病机制和病因目前尚不清楚,可能与胃肠激素水平紊乱、胃肠动力不足、Cajal间质细胞(ICC)数量及形态变

化、肠神经系统(ENS)递质含量、肠道菌群失衡等有关^[2-5]。随着饮食结构的变化,生活节奏的加快以及人类精神心理等因素的影响,STC的发病率显著升高。临床上主要采用缓泻剂和促动力剂、生物反馈和手术等方法对STC进行治疗,但治疗满意度不高,且副作用大,严重影响了人们的生活质量。

白术为菊科植物白术的根茎,自古以来就被誉为“健脾补气第一要药”,对脾胃系统的大部分疾病(包括功能性便秘)都能起到一定的治疗作用,临床上多用生白术治疗STC,疗效显著^[6]。枳实为芸香科酸橙及其变种甜橙的干燥幼果,主要用于治疗积滞内停、痞满胀痛、大便不通等症状^[7]。白术-枳实药对治疗胃肠运动功能障碍性疾病已有上千年历史,最早见于《金匮要略》中的枳术汤,两药配伍,有健脾理气通滞之功^[8-9]。现代药理学研究表明,白术-枳实药对在促进胃肠动力方面明显优于单味药组^[10]。与西医相比,中医强调整体思想,辨证论治。网络药理学是基于系统生物学的理论,从而对生物系统进行网络分析,选取特定信号节点(Nodes)进行多靶点药物分子设计的新学科。网络药理学强调对信号通路的多途径调节,提高药物的治疗效果,降低毒副作用,从而提高新药临床试验的成功率,节省药物的研发费用。鉴于网络药理学可通过对多种复杂网络及多水平相互连接的分析来阐述中药多成分、多靶点、多通路的潜在的作用机制^[11-12],笔者拟通过应用网络药理学分析白术-枳实药对治疗STC的作用机制,为白术-枳实药对治疗STC提供细胞和分子层面的参考。

1 资料与方法

1.1 白术、枳实成分查询

借助中药系统药理学分析平台^[13](TCMSP,网址为<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>),以“白术”“枳实”为关键词检索白术、枳实的化学成分。

1.2 活性化合物及靶标蛋白的筛选

口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)是药物吸收、分布、代谢、排泄(ADME)中最重要的药理学参数之一,其表示口服药物的有效成分或活性基被吸收到达体循环并被吸收的速度与程度,OB值越高通常表示药物的生物活性分子的类药性(Drug likeness, DL)越好^[14-15]。因此,借助TCMSP数据平台,筛选出自术、枳实化合物中符合 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.15$ 的化学成分作为活性成分及相关靶标蛋白。

1.3 靶标蛋白基因名的确定及化合物-靶点(基因)网络的构建

借助UniProt、NCBI和PubMed等数据库查询靶标蛋白对应的基因名,并用Cytoscape 3.2.1(网址为<http://www.cytoscape.org/>)软件构建化合物-靶点(基因)网络,分析化合物和靶点间的度(Degree)值。

1.4 蛋白相互作用的构建及其核心网络的筛选

蛋白相互作用核心网络(Protein-protein interaction

core network, PPICN)是指从生物化学、信号转导和遗传网络的角度研究化合物与疾病相关蛋白分子之间的相关性^[16]。为了进一步了解白术-枳实靶点和疾病靶点在蛋白水平上的作用机制,本研究将筛选到的靶点上传至在线网站STRING 10.5(网址为<https://string-db.org>)上,获取蛋白相互作用的关系,进而将得到的数据导入Cytoscape 3.2.1软件筛选化合物与疾病之间的共有核心基因,进而得到PPICN图。

1.5 核心靶点的通路分析

为了进一步了解上述筛选出的核心基因的功能以及在信号通路中的作用,将筛选得到的白术-枳实配伍治疗功能性便秘靶点导入DAVID数据库^[17](网址为<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>),通过输入靶基因名称列表并限定物种为人,将所有靶基因名称校正为其官方名称(Official gene symbol),经上述数据库检索和转化操作,设定阈值 $P < 0.05$,进行基因本体(GO)功能富集分析和基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,并用在线绘图网站Omishare Tools(网址为<http://www.omishare.com/tools/index.php/>)将其结果可视化。

2 结果

2.1 活性成分及靶标蛋白的筛选结果

通过TCMSP检索到白术、枳实中共有化合物240个,其中110个来自白术,130个来自枳实。以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.15$ 为标准,筛选出活性化合物26个,其中7个来自白术,19个来自枳实,白术、枳实中含有的26个活性化合物的基本信息见表1。

2.2 化合物-靶点(基因)网络图的构建结果

白术-枳实药对化合物-靶点(基因)网络图见图1(图中菱形节点代表白术的化合物分子,方形节点代表枳实的化合物分子,圆形节点代表药物靶点,每条边则表示化合物分子与靶点之间的相互作用关系,节点的大小与节点的Degree值呈正比)。

由图1可知,化合物-靶点(基因)网络图中共包括163个节点(21个化合物节点、142个靶点节点)和335条边,表1的26个活性化合物中有5个未参与网络构建。在网络中,一个节点的Degree值表示网络中与节点相连的路线的条数。根据网络的拓扑学性质筛选Degree值较大的节点进行分析,这些连接化合物或靶点较多的节点在整个网络中起到枢纽的作用,可能是关键的化合物或者靶点。在该网络中,每个化合物平均与16个靶点相互作用,每个靶点平均与2.35个化合物相互作用,因此白术-枳实药对中存在一个化合物与多个靶点之间的相互作用,同时也存在不同化合物共同作用于同一个靶点的现象,这体现了中药多成分与多靶点之间共同作用的机制。从化合物的角度,有57%的化合物的作用靶点 ≥ 10 个,其中作用靶点 ≥ 25 个的化合物有5个;Degree值排名前5位的化合物分别是M23、M19、M21、M24、M8,分别能与57、36、34、31、28个靶点蛋白发生相互作用。

从靶点的角度, Degree 值排名前 2 位的是前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 和 PTGS1, 分别能与 16、11 个化

表 1 白术、枳实中 26 个活性化合物的基本信息

Tab 1 Basic information of 26 active compounds in *A. macrocephala* and *C. aurantium*

中药	编号	化学成分	中文名	OB, %	DL
白术	M1	atractylenolide III	白术内酯 III	68.11	0.17
	M2	14-acetyl-12-senecioid-2E, 8Z, 10E-atractylentriol	14-乙酰基-12-千里光酰基-8-反式白术三醇	63.37	0.30
	M3	12-senecioid-2E, 8E, 10E-atractylentriol	12-千里光酰基-8-反式白术三醇	62.40	0.22
	M4	14-acetyl-12-senecioid-2E, 8E, 10E-atractylentriol	14-乙酰基-12-千里光酰基-8-顺式白术三醇	60.31	0.31
	M5	3β-acetoxyatractylene	3β-乙酰氧基苍术酮	54.07	0.22
	M6	atractylenolide I	白术内酯 I	37.37	0.15
	M7	8β-ethoxy atractylenolide III	8β-乙氧基白术内酯-III	35.95	0.21
枳实	M8	prangenin hydrate	白芷属脑	72.63	0.29
	M9	neohesperidin	新橙皮苷	71.17	0.27
	M10	poncimarin	枸橼苦素	63.62	0.35
	M11	isoponcimarin	异枸橼苦素	63.28	0.31
	M12	nobiletin	川陈皮素	61.67	0.52
	M13	naringenin	柚皮素	59.29	0.21
	M14	isosinensetin	异橙黄酮	51.15	0.44
	M15	4-[(2S, 3R)-5-[(E)-3-hydroxyprop-1-enyl]-7-methoxy-3-methylol-2, 3-dihydrobenzofuran-2-yl]-2-m-ethoxy-phenol	去氢二松柏醇	50.76	0.39
	M16	sinensetin	甜橙素	50.56	0.45
	M17	5, 7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ch-roman-4-one	橙皮素	47.74	0.27
	M18	tetramethoxyluteolin	3, 4, 5, 7-四甲氧基黄酮	43.68	0.37
	M19	prangenin	独活素	43.60	0.29
	M20	obacunone	黄柏酮	43.29	0.77
	M21	eriodictiol (flavanone)	圣草酚	41.35	0.24
	M22	5, 7, 4'-Trimethylapigenin	5, 7, 4'-三甲氧基黄酮	39.83	0.30
	M23	didymin	香蜂草苷	38.55	0.24
	M24	luteolin	木犀草素	36.16	0.25
	M25	ammidin	欧前胡素	34.55	0.22
	M26	(Z)-caryophyllene	石竹烯	30.29	0.19

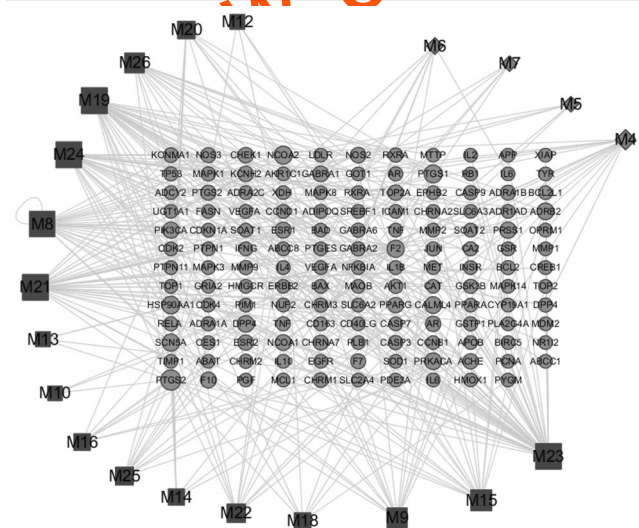


图 1 白术、枳实药对化合物-靶点(基因)网络图

Fig 1 Network diagram of the compound-targets (genes) of *A. macrocephala* and *C. aurantium* couplet medicine

合物发生相互作用。

2.3 靶标蛋白基因名的确定及 PPICN 的构建结果

白术-枳实药对与 STC 的 PPICN 图见图 2 (图中节点表示蛋白, 每条边则表示蛋白与蛋白之间的相互作用关系)。

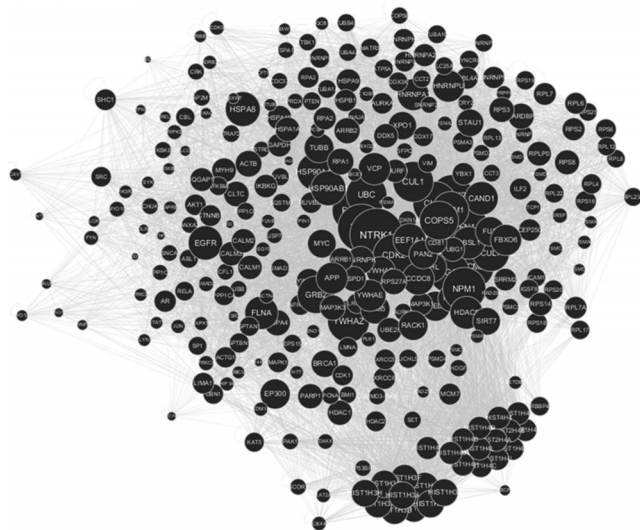


图 2 白术-枳实药对与 STC 的 PPICN 图

Fig 2 PPICN of *A. macrocephala* and *C. aurantium* couplet medicine to STC

由图 2 可知, 图中共包含 302 个节点, 9816 条边, 其中, Degree 值大于 100 的节点占到 38.74%, Degree 值排名前 5 位的节点是融合基因 NTRK1、帕金森基因 PARK2、抑癌基因 TP53、APP、EGFR。

2.4 核心靶点的通路分析结果

DAVID 中 GO 功能富集分析得到 GO 条目 741 个 ($P < 0.05$), 其中生物过程 (BP) 条目 457 个, 分子功能 (CC) 条目 131 个, 细胞组成 (MF) 相关的条目 153 个。KEGG 通路富集筛选得到 106 条信号通路 ($P < 0.05$), 涉及 EB 病毒感染通路、病毒致癌作用通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路等, 白术-枳实药对治疗 STC 核心靶点 KEGG 富集分析的前 30 条通路图见图 3。

3 讨论

现代药理学研究表明, 白术主要含有挥发油、内酯类化合物、多糖、苷类等^[18], 具有免疫调节、利尿、抗菌消炎等作用, 对神经系统、消化系统也有一定作用, 还能调节免疫功能^[19]。枳实主要含有挥发油、生物碱类和黄酮类等^[20], 具有调节胃肠动力、抗氧化、消炎镇痛等作用, 临床上多用于消化系统、心血管系统等疾病的治疗^[21]。两药配伍, 一升一降, 一走一守, 一急一缓, 相互制约, 相互为用, 助其升清降浊之枢机, 以达补而不滞、消不伤正、健脾强胃、消食化积、消痞除满之功^[22]。

从化合物-靶点(基因)网络可以看出, 白术-枳实药对对白芷属脑、独活素、圣草酚、香蜂草苷和木犀草素等成分与靶点 PTGS1 和 PTGS2 的关系最为密切。PTGS 又叫环氧合酶 (Cyclooxygenase, COX), 是生物体内前列

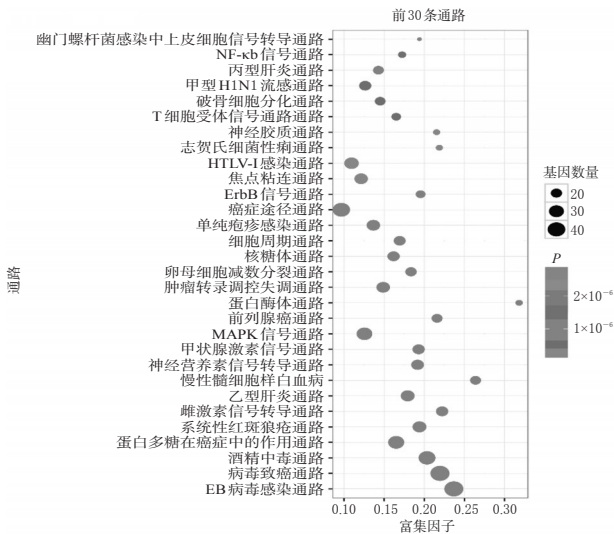


图3 白术-枳实药对治疗STC核心靶点KEGG富集分析的前30条通路图

Fig 3 Top 30 pathways of key target KEGG enrichment analysis of *A. macrocephala*-*C. aurantium* couplet medicine to STC

腺素合成起始步骤的关键酶,是生物活性脂类调节物包括前列腺素、血栓烷素和前列环素等各家族的前体。PTGS存在两种同工酶^[23]:结构型(PGCS1、COX-1)和诱导型(PGCS2、COX-2),两者在表达水平、基因调控和分子特性上都有极显著的区别。Shi XZ等^[24]报道COX-2参与了梗阻后肠运动功能障碍的发生。在结肠不完全机械性肠梗阻大鼠模型上发现,梗阻近端扩张的肠环行平滑肌收缩活性显著降低,COX-2 mRNA和蛋白的表达显著上调;在拉伸试验中体外肠平滑肌条和培养平滑肌细胞也出现了COX-2的表达水平升高;并且应用COX-2选择性抑制剂NS-398可恢复肠平滑肌条和培养平滑肌细胞的收缩性;而且,COX-2基因缺陷小鼠梗阻后肠运动功能降低的程度显著减弱。白术-枳实药对是否通过调节COX从而治疗STC需要进一步实验验证,但这也为后期研究提供了方向。

综上所述,本研究应用网络药理学方法对白术-枳实药对的化学成分、作用靶点和治疗STC的作用机制进行了探索性研究。研究结果初步验证了该药对的基本药理学作用和相关机制,并为进一步深入探讨作用机制奠定了良好基础。从KEGG通路分析结果可以看出,白术-枳实药对可以通过调节EB病毒感染通路、病毒致癌作用通路、MAPK通路等来治疗STC,虽然与目前研究最多的干细胞因子(SCF)/SCF受体(c-Kit)^[25]、一氧化氮(NO)/环磷酸鸟苷(cGMP)/丝氨酸蛋白激酶(PKG)^[26]、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)/GFR α 1/神经细胞黏附因子(NCAM)^[27]、Ca²⁺/钙调蛋白(CaM)/激球蛋白轻链激酶(MLCK)^[28]、磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)^[29]等典型的治疗STC信号通路不大相同,但说明了白术-枳实药对治疗STC是以多靶点、多通路的形式来发挥作用的。鉴于网

络药理学的局限性,课题组后期将围绕物质基础-药效学评价-通路验证等开展实验研究,进一步为白术-枳实药对治疗STC以及后期的药物开发提供理论和实验依据。

参考文献

- [1] DINNING PG, DI LORENZO C. Colonic dysmotility in constipation[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(1):89-101.
- [2] LING J, ZHANG W, XU B. Experimental study of Bisacodyl in the treatment of slow transit constipation model rats [J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2016, 19(12): 1365-1369.
- [3] KNOWLES CH, FARRRUGIA G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(1):43-57.
- [4] 王品,张有成.慢传输型便秘的病因及发病机制研究进展[J].*现代生物医学进展*, 2012, 12(30):5994-5996.
- [5] ZHAO Y, YU YB. Intestinal microbiota and chronic constipation[J]. *Springerplus*, 2016.DOI: 10.1186/s40064-016-2811-1.
- [6] 赵刚,姜亚欣,迟玉花.白术治疗慢传输型便秘的研究进展[J].*青岛大学医学院学报*, 2017, 53(1):124-126.
- [7] 黄爱华,迟玉广,曾元儿,等.枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响[J].*中药新药与临床药理*, 2012, 23(6):612-615.
- [8] 李冀,孙琳林,柴剑波.浅谈李东垣对枳术丸的运用[J].*福建中医药*, 2005, 36(6):50-51.
- [9] 陈雯雯,周峰峰,朱莹.枳术药对临床配伍运用[J].*吉林中医药*, 2015, 35(12):1275-1277.
- [10] 李冀,刘蔚雯,肖洪彬,等.枳术汤治疗功能性消化不良的配伍研究[J].*中华中医药学刊*, 2007, 25(2):199-202.
- [11] 冯燕燕,谢媛媛,汪艳平,等.基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制[J].*药理学学报*, 2017, 52(4):2666-2670.
- [12] 唐策,文检,杨娟,等.藏药翼首草抗炎风湿性关节炎活性成分靶点的网络药理学研究[J].*中国药房*, 2017, 28(19):556-562.
- [13] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1):13-18.
- [14] AHMED SS, RAMAKRISHNAN V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: optimal descriptors for oral bioavailability prediction[J]. *PLoS One*, 2012.DOI: 10.1371/journal.pone.0040654.
- [15] URSU O, RAYAN A, GOLDBLUM A, et al. Understanding drug-likeness[J]. *Wires Comput Mol Sci*, 2011, 1(5): 760-781.
- [16] 刘鑫旭,吴嘉瑞,张丹,等.基于网络药理学的参附汤作用机制分析[J].*中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16):211-218.
- [17] 李晓燕,董姝,魏滨,等.六味地黄汤中药成分-靶标-疾病网络分析及效应机制预测[J].*中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5):189-195.
- [18] 杨娥,钟艳梅,冯毅凡.白术化学成分和药理作用的研究进展[J].*广东药学院学报*, 2012, 28(2):218-221.

Box-Behnken 响应面法优化荜茇总生物碱的提取工艺研究^Δ

杨家强^{1*}, 车万莉², 彭红艳¹, 王 维¹(1.遵义医学院药学院, 贵州 遵义 563000; 2.遵义市第二人民医院药剂科, 贵州 遵义 563000)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1802-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.18

摘要 目的:优化荜茇总生物碱的提取工艺,为荜茇的深入开发和综合利用提供参考。方法:以总生物碱(指标性成分为胡椒碱)的提取率为考察指标,药材粉碎度、液料比、提取时间、提取次数为考察因素,采用单因素试验和 Box-Behnken 响应面法优化荜茇总生物碱的提取工艺,并进行3次(荜茇用量分别为1.00、10.00、100.00 g)验证试验。结果:最优提取工艺为粉碎度90目,加入32倍量的无水乙醇提取3次,每次提取170 min。最优工艺条件下,在荜茇用量为1.00、10.00、100.00 g时荜茇总生物碱的提取率分别为5.015、5.028、5.041 mg/g,与预测值5.025 mg/g的相对误差分别为0.20%、0.06%、0.26%,差异较小。结论:本研究优选的荜茇总生物碱的提取工艺合理、稳定、可行。

关键词 荜茇;总生物碱;Box-Behnken 响应面法;提取率;提取工艺

Study on the Optimization of Extraction Technology of Total Alkaloids from *Piper longum* by Box-Behnken Response Surface Methodology

YANG Jiaqiang¹, CHE Wanli², PENG Hongyan¹, WANG Wei¹(1.School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563000, China; 2.Dept. of Pharmacy, Zunyi Second People's Hospital, Guizhou Zunyi 563000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the extraction technology of total alkaloids from *Piper longum*, and to provide reference for deep development and comprehensive utilization of *P. longum*. METHODS: With the extraction rates of total alkaloids (the target component for piperine) as reference index, using comminution degree of medicinal materials, liquid-solid ratio, extraction time and extraction times as factors, single factor test and Box-Behnken response surface methodology were adopted to optimize the extraction technology of total alkaloids from *P. longum*. The validation tests were conducted for 3 times (the amounts of *P. longum* were 1.00, 10.00, 100.00 g). RESULTS: The optimal extraction technology was that comminution degree of 90 mesh, 32-fold absolute ethanol, extracting for 3 times, lasting for 170 min each time. Under optimal technology, the extraction rates of

- [19] 凌宗全.白术化学成分及药理作用研究进展[J].内蒙古中医药,2013,32(35):105-106.
- [20] 王红勋.枳实与枳壳的现代药理与临床应用研究[J].中国卫生标准管理,2014,5(16):39-40.
- [21] 张霄潇,李正勇,马玉玲,等.中药枳实的研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(2):185-190.
- [22] 吕景山.施今墨对药[M].3版.北京:人民军医出版社,2005:158.
- [23] 田亚汀,张玉平,田小菲,等.环氧化酶在肠道运动功能障碍中的作用[J].中国老年学杂志,2015,35(4):1124-1127.
- [24] SHI XZ, LIN YM, POWELL DW, et al. Pathophysiology of motility dysfunction in bowel obstruction: role of stretch-induced COX-2[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(1):G99-G108.
- [25] JIN J, LI Y, WANG Y, et al. SCF/C-KIT signaling modulates tryptase expression in acute myeloid leukemia cells [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(6):750-757.
- [26] LEE S, GIM H, SHIM JH, et al. The traditional herbal medicine, Ge-Gen-Tang, inhibits pacemaker potentials by nitric oxide /cGMP dependent ATP-sensitive K(+) channels in cultured interstitial cells of Cajal from mouse small intestine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015.DOI: 10.1016/j.jep.2015.05.025.
- [27] FAN YH, XU GP, FENG W. Effects of zhizhu tongbian decoction on the colon ink propelling rate, GDNF, and NOS mRNA expression in rats with slow transit constipation[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2012, 32(4):486-489.
- [28] 陈斌.开胃进食汤超微配方颗粒调节胃肠动力作用的临床及实验研究[D].长沙:湖南中医药大学,2007.
- [29] 李旻昊,张国志,袁梅,等.慢传输型便秘大鼠胃肠组织中PI3K/AKT/eNOS信号通路相关标志物的表达变化及意义[J].山东医药,2015,55(19):27-29.

Δ 基金项目:贵州省科技厅国际科技合作计划项目(No.黔科合外G字[2014]7013号);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(No.QZyy-2014-088)

* 教授, 硕士。研究方向: 新药研究与开发。电话: 0851-28609461。E-mail: yjqcn@126.com

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-09)
(编辑:林 静)