

## 橘皮汤降逆止呕作用机制的网络药理学分析

马颖<sup>1</sup>, 陈琛<sup>1</sup>, 郑雅<sup>1</sup>, 刘志强<sup>2</sup>, 易增兴<sup>1</sup>, 王博龙<sup>1</sup>(1. 宜春学院, 江西 宜春 336000; 2. 鹤壁职业技术学院, 河南 鹤壁 458000)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学研究橘皮汤治疗呕吐的作用机制。**方法** 利用 TCMSp 数据库、DTPS 靶点预测系统, 以及 Genecard、DisGeNET、TTD 疾病数据库, 筛选橘皮汤治疗呕吐的活性成分及其靶点, 并借助 Cytoscape 软件构建药物-活性成分-靶点网络; 应用 STRING 平台构建靶蛋白相互作用(PPI)网络; 通过 BioGPS 数据库对潜在靶点进行组织器官定位分析; 利用 DAVID 平台和 Omicshare 数据库对潜在靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。**结果** 共获得橙皮素、川陈皮素、柠檬烯、辛弗林、6-姜酚、姜烯、姜酮等 24 个橘皮汤活性成分, 以及 5-羟色胺受体、胆碱能受体、组胺受体、多巴胺受体、GABA 受体等 158 个止呕靶点; 涉及神经元的组成、神经元投射、原生质膜的组成、突触膜、突触膜固有成分、突触后膜固有成分等生物过程及细胞组成; 主要调控多巴胺能神经突触、5-羟色胺能神经突触、胆碱能突触、GABA 能神经突触等信号通路。**结论** 橘皮汤能够多成分、多靶点、多器官、多通路降逆止呕, 从对症和对因两个方面协同作用。

**关键词:** 橘皮汤; 降逆止呕; 靶点; 蛋白互作; 信号通路; 网络药理学

**中图分类号:** R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)02-0226-08

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.02.011

### Network Pharmacology Analysis on the Mechanism of Adjusting Reversed Flow of *Qi* and Prevent Vomiting by *Jupi* Decoction

MA Ying<sup>1</sup>, CHEN Chen<sup>1</sup>, ZHENG Ya<sup>1</sup>, LIU Zhiqiang<sup>2</sup>, YI Zengxing<sup>1</sup>, WANG Bolong<sup>1</sup>(1. Yichun University, Yichun 336000 Jiangxi, China; 2. Hebi Vocational and Technical College, Hebi 458000 Henan, China)

**Abstract:** **Objective** The mechanism of *Jupi* decoction in treating vomiting was studied based on network pharmacology. **Methods** The TCMSp, DTPS target prediction system, Genecard, DisGeNET and TTD database were used to screen the active ingredients and targets of *Jupi* decoction for treating vomiting, and Cytoscape software was applied to construct the network of drug-active ingredients-targets. The STRING platform was used to construct protein-protein interaction network; and BioGPS database was used for organ location analysis of the targets. With the help of DAVID platform and Omicshare database, the GO and KEGG enrichment analysis of targets were carried out. **Results** Twenty-four main active components including hesperidin, nobiletin, limonene, synephrine, 6-gingerol, zingiberene, zingerone and 158 antiemetic targets, such as 5-hydroxytryptamine receptor, cholinergic receptor, histamine receptor, dopamine receptor and GABA receptor, were obtained; involving the composition of neurons, neuronal projection, composition of protoplasmic membrane, synaptic membrane, intrinsic components of synaptic membrane, intrinsic components of postsynaptic membrane and other biological processes and cell composition; regulating signaling pathways included Dopaminergic synapse, 5-hydroxytryptamine synapse, cholinergic synapse, GABAergic synapse. **Conclusion** *Jupi* decoction has multiple components, which have multiple targets, targeting multiple organs and multiple pathways, to adjust reversed flow of *qi* and prevent vomiting, from the two aspects on symptom and cause of vomiting, to synergistically exert the antiemetic effect.

**Keywords:** *Jupi* decoction; adjust reversed flow of *qi* and prevent vomiting; target; protein-protein interaction; signal pathway; network pharmacology

收稿日期: 2019-12-21

作者简介: 马颖, 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学、药理学研究。Email: 1832516974@qq.com。通信作者: 王博龙, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 药物临床前药理研究及临床有效性与安全性评价。Email: wblong77@126.com。

橘皮汤为汉代张仲景的行滞止呕经典名方,《金匱要略》中记载:“干呕哕,手足厥者,橘皮汤主之。应用橘皮四两、生姜半斤而成”。方中橘皮得生姜,温阳散寒有助理脾除湿;生姜得橘皮,则和胃燥湿,理气降逆止呕功效增强;两药合用温中和胃、降逆止呕,已成为多种止呕方剂的首选药对,常用于治疗妊娠恶阻及化疗后呕吐、异嗜等症。刘冉冉等<sup>[1]</sup>研究证明,橘皮汤对顺铂所致水貂呕吐模型具有长效止呕作用。刘宝枚<sup>[2]</sup>研究则发现,除对抗顺铂的致吐作用外,生姜陈皮汤对于硫酸铜、阿朴吗啡所致的水貂呕吐也有止呕作用,可以降低致呕率,减少干呕、呕吐次数,延长潜伏期。上述研究均证实橘皮汤止呕作用确切,为进一步探讨橘皮汤降逆止呕的作用机理,本研究拟应用网络药理学方法与技术,分析橘皮汤的药效物质基础、作用靶点,以及靶点的器官定位和通路富集等,尝试从宏观角度系统阐述橘皮汤治疗呕吐的科学内涵,旨在为橘皮汤的临床应用提供更多参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据库及软件 研究所用数据库及其网址见表 1。

表 1 数据库及其网址

Table 1 Databases and their websites

| 序号 | 数据库       | 网址  |
|----|-----------|---|
| 1  | TCMSP     | http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php           |
| 2  | DTPS      | http://demo.dtps.iprexmed.com/#/index           |
| 3  | PubChem   | https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/               |
| 4  | DisGeNET  | http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu       |
| 5  | GeneCards | https://www.genecards.org                       |
| 6  | TTD       | http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/TTD_TVTD.asp |
| 7  | UniProt   | https://www.uniprot.org/                        |
| 8  | STRING    | https://string-db.org/                          |
| 9  | Ensembl   | https://www.ensembl.org/biomart                 |
| 10 | OmicShare | http://omicshare.com/                           |
| 11 | DAVID     | https://david.ncifcrf.gov/                      |
| 12 | BioGPS    | http://biogps.org                               |

**1.2 橘皮汤活性成分、靶点筛选及网络构建** 按照口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)≥30%和类药性(Drug likeness, DL)≥0.18 的标准,在 TCMSP 数据库中筛选出橘皮汤中陈皮、生姜 2 味中药的化学成分及其靶点,并结合文献报道最终确定橘皮汤的活性成分及其靶点。对于 TCMSP 数据库未收录的活性成分,利用 PubChem 数据库查找其 3D 分子结构

式,保存为 SDF 格式文件后导入 DTPS 靶点预测系统中查找其相关靶点。以“Emesis”“Vomiting”“Retching”为关键词,在 DisGeNET、GeneCards、TTD 数据库中收集、汇总呕吐相关疾病靶点,并将活性成分靶点与呕吐疾病靶点比对取交集,得到橘皮汤活性成分治疗呕吐的直接靶点。最后,利用 Cytoscape 3.7.0 软件构建橘皮汤药物-活性成分-靶点网络。

**1.3 蛋白相互作用(PPI)网络构建** 为研究橘皮汤治疗呕吐的靶点间的相互作用,利用 STRING 平台构建橘皮汤靶蛋白相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI network),蛋白种类设置为“Homo sapiens”,其余参数均保持默认值。将结果保存为 TSV 格式文件并导入 Cytoscape 3.7.0 软件,再利用“Network Analysis”功能进行网络拓扑属性分析,设置节点大小以反映度值(Degree)大小,设置节点边线粗细反映介数(Betweenness)大小。

**1.4 靶点的器官定位分析** 利用 BioGPS 数据库对靶点进行器官组织定位分析,以高于平均水平确定该靶基因所定位的器官或组织,并利用 Cytoscape 3.7.0 软件构建靶点-器官组织定位图。

**1.5 橘皮汤止呕靶点的 GO 富集分析和 KEGG 富集分析** 运用 OmicShare 云平台对橘皮汤止呕靶基因进行基因本体(Gene ontology, GO)富集分析,选择“Homo sapiens(智人)”,其中 GO 分析包括生物过程(Biological process, BP)、分子功能(Molecular function, MF)和细胞组成(Cellular component, CC)。利用 DAVID 6.8 数据库进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析,设定阈值  $P \leq 0.01$ ,研究橘皮汤止呕靶基因富集的信号通路,并对富集通路进行可视化分析。

## 2 结果

### 2.1 橘皮汤活性成分及其活性成分-靶点网络构建

根据 TCMSP 数据库及有关研究报道,共确定橘皮汤活性成分 24 个(陈皮 11 个,生姜 12 个,共有成分 1 个)。其中橙皮苷、桔皮素的 OB 值较低;柠檬烯、蒺藜烯、辛弗林、N-甲基酪胺、6-姜酚、6-姜烯酚、β-水芹烯、龙脑、松油烯、α-蒎烯的 DL 值较低;β-月桂烯、姜烯、红没药烯、姜酮、柠檬醛、8-姜酚的 OB、DL 值均较低,但相关研究<sup>[3-7]</sup>报道上述成分具有药理活性,故一并纳入。全部活性

成分的基本信息详见表 2。

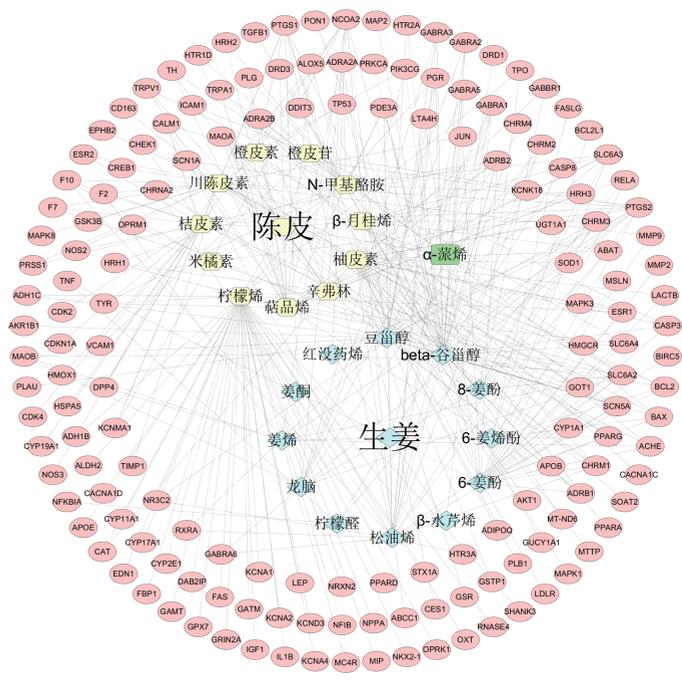
将 252 个活性成分靶点与 3 903 个呕吐靶点取交集，得到橘皮汤治疗呕吐的直接靶点 158 个。构建橘皮汤“药物-活性成分-靶点”网络，见图 1。该网络共有 184 个节点，外周 158 个椭圆形节点为靶点；中央 2 个节点为药物；中间 24 个节点为活性成分(六边形为生姜成分；菱形为陈皮成分；长方形为生姜、陈皮共有成分)，380 条连线代表活性成分对靶点的作用。由图 1 可见，每个活性成分均能作用于多个呕吐靶点，体现了橘皮汤的多成分、多靶点的止呕作用。按照度值由大到小排列，排前 10 位的活性成分为柠檬烯(度值 42)、柚皮素(度值 31)、β-谷甾醇(度值 31)、川陈皮素(度值 29)、豆甾醇(度值 25)、桔皮素(度值 24)、6-姜酚(度值 24)、松油烯(度值 23)、萜品烯(度值 22)、N-甲基酪胺(度值 22)，提示它们可能是橘皮汤止呕的主要药效物质。

**2.2 蛋白相互作用与关键靶点分析** 图 2 为橘皮汤止呕靶点的 PPI 网络，每个圆圈代表 1 个靶点，圆圈大小及周线粗细代表该靶点在网络中的度值与介数，

表 2 橘皮汤活性成分的基本信息

Table 2 Active ingredients basic information of *Jupi* decoction

| 活性成分   | 英文名                | TCMSP 编号  | 分子式   | OB/% | DL   | 来源中药  |
|--------|--------------------|-----------|---|------|------|-------|
| 柚皮素    | Naringenin         | MOL004328 | C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>  | 59.2 | 0.21 | 陈皮    |
| 橙皮素    | Hesperetin         | MOL005100 | C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>  | 47.7 | 0.27 | 陈皮    |
| 米橘素    | Citromitin         | MOL005815 | C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>  | 86.9 | 0.51 | 陈皮    |
| 川陈皮素   | Nobiletin          | MOL005828 | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>8</sub>  | 61.6 | 0.52 | 陈皮    |
| 橙皮苷    | Hesperidin         | MOL007930 | C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub> | 13.3 | 0.67 | 陈皮    |
| 桔皮素    | Tangeretin         | MOL005814 | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>  | 21.3 | 0.43 | 陈皮    |
| 柠檬烯    | Limonene           | MOL000023 | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>                 | 39.8 | 0.02 | 陈皮    |
| 萜品烯    | gamma-Terpinene    | MOL000202 | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>                 | 33.0 | 0.02 | 陈皮    |
| β-月桂烯  | β-Myrcene          | MOL000197 | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>                 | 24.9 | 0.02 | 陈皮    |
| 辛弗林    | Synephrine         | MOL013353 | C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>  | 79.0 | 0.04 | 陈皮    |
| N-甲基酪胺 | N-methyltyramine   | MOL007561 | C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO               | 75.5 | 0.03 | 陈皮    |
| 6-姜酚   | 6-gingerol         | MOL002467 | C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>  | 35.6 | 0.16 | 生姜    |
| 姜烯     | Zingiberene        | MOL000895 | C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>                 | 18.8 | 0.06 | 生姜    |
| 6-姜烯酚  | 6-shogaol          | MOL002495 | C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>  | 31.0 | 0.14 | 生姜    |
| β-水芹烯  | β-Phellandrene     | MOL000257 | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>                 | 40.4 | 0.02 | 生姜    |
| 红没药烯   | Limene(bisabolene) | MOL007948 | C <sub>15</sub> H <sub>26</sub>                 | 15.5 | 0.06 | 生姜    |
| 姜酮     | Zingerone          | MOL002516 | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>  | 25.2 | 0.05 | 生姜    |
| 柠檬醛    | Citral             | MOL000124 | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O               | 22.5 | 0.02 | 生姜    |
| 龙脑     | Borneol            | MOL000244 | C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O               | 81.8 | 0.05 | 生姜    |
| 松油烯    | Terpinen-4-ol      | MOL000922 | C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O               | 32.1 | 0.03 | 生姜    |
| 8-姜酚   | 8-gingerol         | MOL006131 | C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>20</sub> | 9.9  | 0.09 | 生姜    |
| β-谷甾醇  | β-sitosterol       | MOL000358 | C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> O               | 36.9 | 0.75 | 生姜    |
| 豆甾醇    | Stigmasterol       | MOL000449 | C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O               | 43.8 | 0.76 | 生姜    |
| α-蒎烯   | α-Pinene           | MOL000125 | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>                 | 46.2 | 0.05 | 陈皮、生姜 |



注：◊陈皮成分；◊生姜成分；■共同成分；○潜在靶点

图 1 橘皮汤药物-活性成分-靶点网络

Figure 1 The network of drugs- active ingredients- targets of *Jupi* decoction

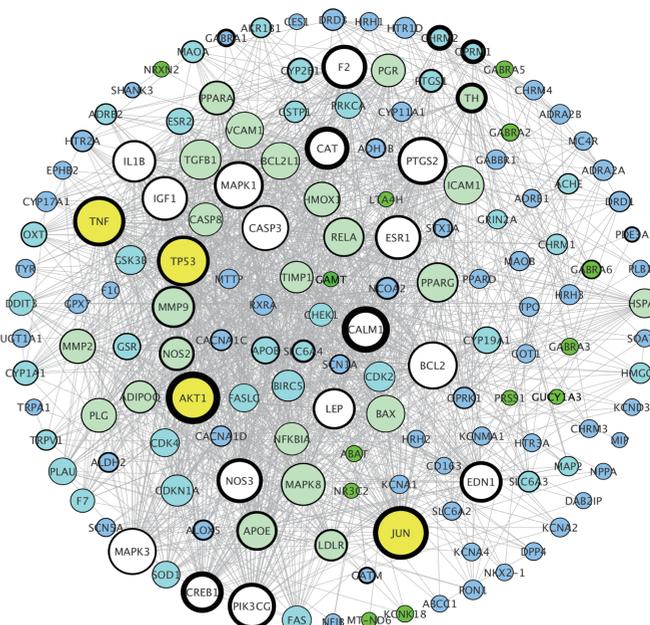


图 2 橘皮汤止呕靶点 PPI 网络

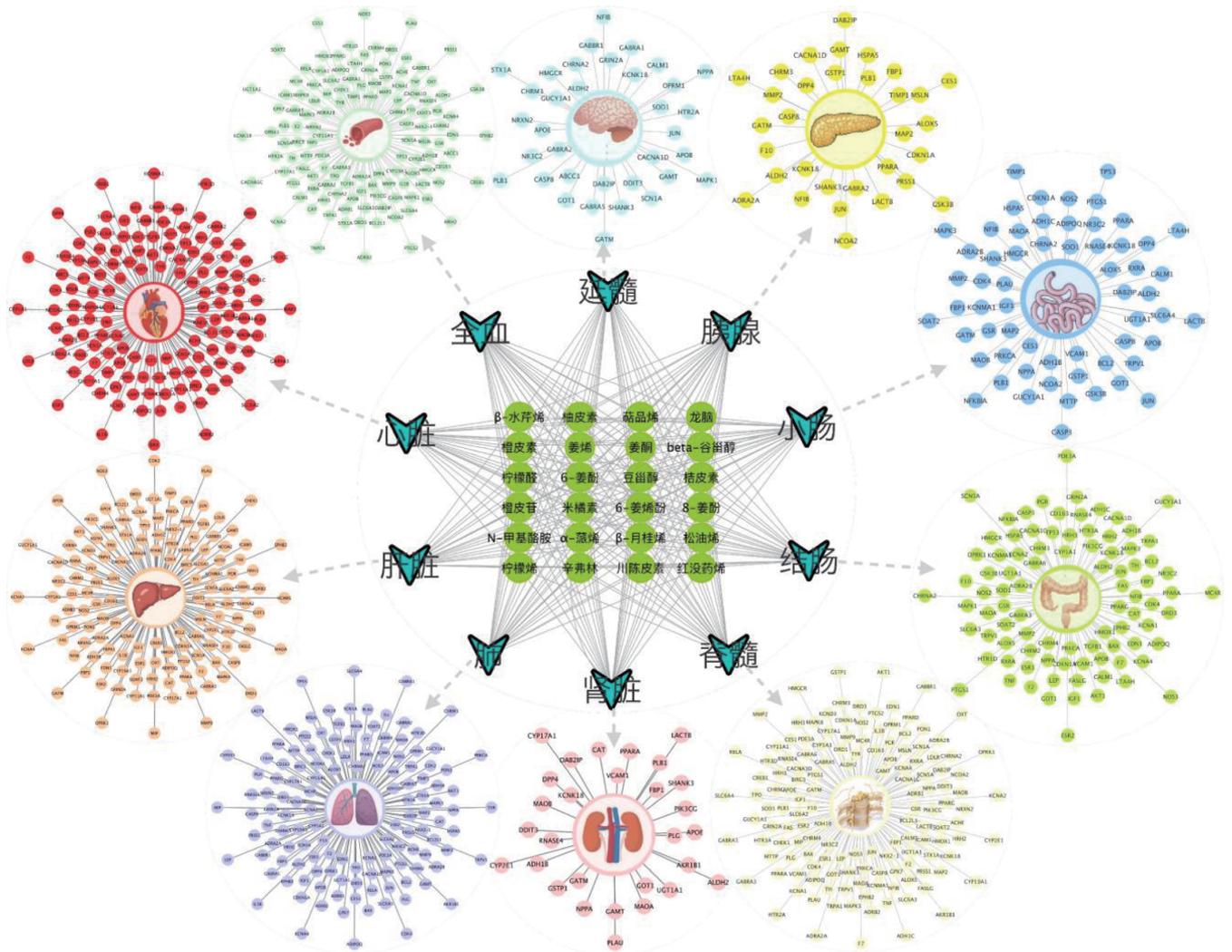
Figure 2 The PPI network of the targets of *Jupi* decoction for antiemetic

圆圈越大表示该靶点的度值越大，圆圈的周线越粗代表该靶点的介数越大。由图 2 可见，152 个靶点参与了 PPI 网络，6 个靶蛋白未参与蛋白互作，1 544 条连线代表了靶蛋白之间的相互作用。PPI 关联网络的平均度值为 20.31，平均介数为  $9.01 \times 10^{-3}$ ，其中度

值、介数同在平均值之上的靶点有 JUN、AKT1、TP53、TNF、PTGS2、MAPK1、BCL2、MAPK3、PIK3CG、CALM1 等 29 个，提示它们可能是橘皮汤治疗呕吐的关键靶点。

**2.3 靶点的器官定位分析** 将橘皮汤治疗呕吐的靶基因导入 BioGPS 数据库，以高于平均水平作为基因定位于某组织器官的标准，发现呕吐治疗靶点的主要定位组织器官包括心、肝、肺、肾、胰腺、小肠、结

肠、延髓、脊髓、全血，见图 3。其中 149 个靶点位于肺，142 个靶点位于脊髓，139 个靶点位于心脏，138 个靶点位于肝脏，127 个靶点位于全血，91 个靶点位于结肠，61 个靶点位于小肠，36 个靶点位于延髓，33 个靶点位于胰腺，30 个靶点位于肾，未定位于以上器官的靶点有 9 个。结果表明，橘皮汤不仅作用于延髓、脊髓等呕吐中枢，也可作用于小肠、结肠等呕吐外周效应器，以及心、肝、胰腺等病因器官。



注：● 药物活性成分；▼ 器官名称

图 3 橘皮汤止呕靶点-器官组织定位图

Figure 3 Target-organ tissue mapping of *Jupi* decoction for antiemetic

**2.4 橘皮汤止呕靶基因的 GO 富集分析** 利用 OmicShare 云平台对 158 个橘皮汤止呕靶基因进行 GO 富集分析，限定条件为  $P \leq 0.01$ ，结果得到条目 3 159 个，其中 BP 条目 2 644 个，CC 条目 210 个，MF 条目 305 个。BP 条目主要涉及细胞突触、刺激反应、代谢过程、免疫系统过程、多细胞生物过程、细胞增

殖、生物黏附等；MF 及 CC 条目主要涉及催化活性、分子转运体活性、抗氧化活性、细胞膜、细胞器等，见图 4。取排序前 20 位的与呕吐密切相关的生物过程进一步富集分析，发现橘皮汤靶点可参与神经元组成、神经元投射、原生质膜的组成、突触膜、突触膜固有成分、突触后膜固有成分等，见图 5。

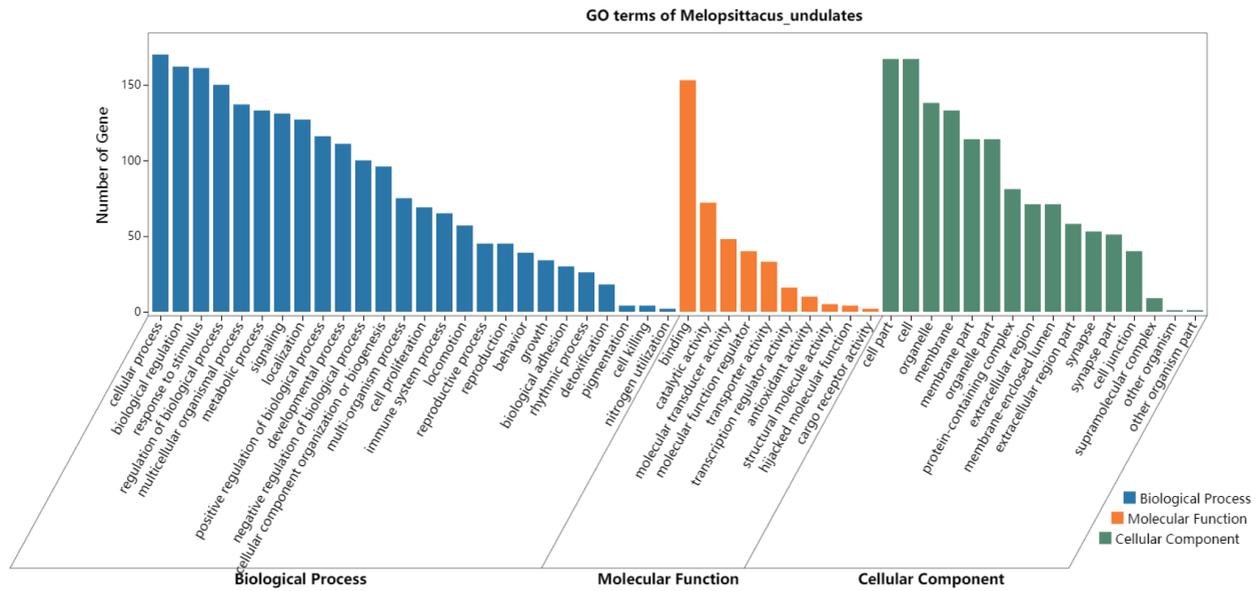


图 4 橘皮汤止呕靶基因的 GO 功能分析

Figure 4 GO function analysis of target genes of *Jupi* decoction for antiemetic

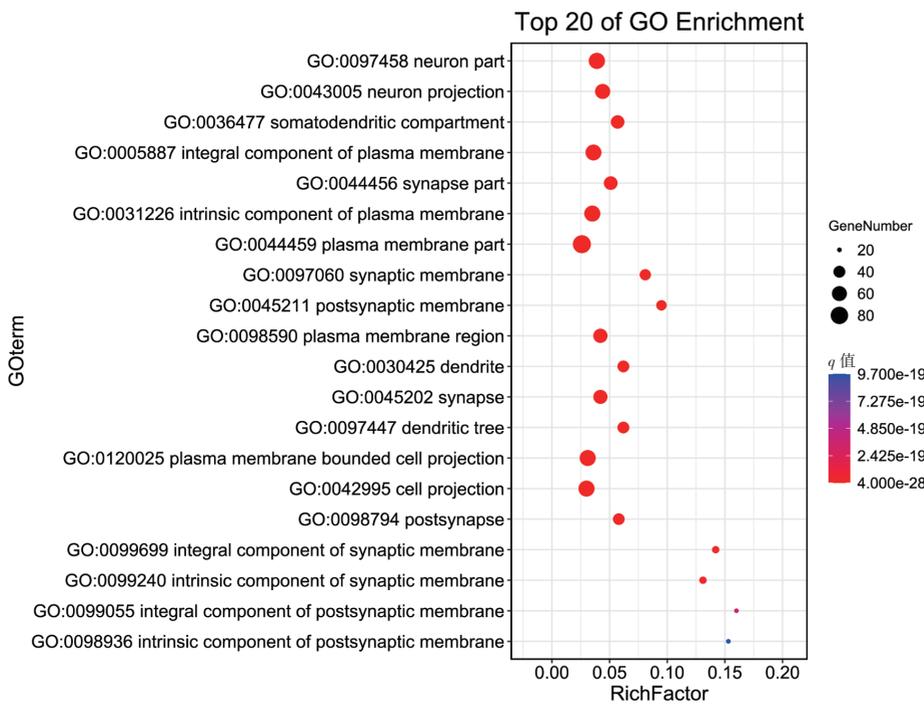


图 5 橘皮汤止呕靶基因的 GO 富集分析

Figure 5 GO enrichment analysis of target genes of *Jupi* decoction for antiemetic

**2.5 橘皮汤止呕靶基因的 KEGG 通路富集分析** 依据  $P \leq 0.01$  富集得到 53 条橘皮汤止呕靶基因的 KEGG 信号通路，根据富集显著度绘制了前 30 条通路的气泡图，见图 6。分析前 30 条通路发现，神经递质方面的通路最为丰富，包括 5-羟色胺能神经突触、多巴胺能神经突触、胆碱能突触、GABA 能神经突触、逆行内源性大麻素信号转导和神经活性配体

受体相互作用。众所周知，5-羟色胺是诱发呕吐的关键神经递质之一<sup>[8]</sup>，以 5-羟色胺能神经突触信号通路为例，橘皮汤可能通过影响该通路中 HTR1D、HTR2A、HTR3A、ALOX5、CACNA1C、CACNA1D、CASP3、MAPK1、MAPK3、MAOA、MAOB、PTGS1、PTGS2、PRKCA、SLC6A4 等多个靶点，发挥止吐功效，见图 7。



以及它们的有效成分 6-姜酚<sup>[16]</sup>、川陈皮素<sup>[17]</sup>等均能防治呕吐, 但有关其药效物质及作用靶点的研究尚不够系统、全面。如杨志宏等<sup>[18]</sup>发现橘皮汤抗顺铂化疗后呕吐及促进大鼠胃排空作用, 与其调节胃肠激素分泌, 抑制中枢及外周 P 物质表达有关。杜静等<sup>[19]</sup>单独研究生姜, 发现其有效成分 6-姜酚、6-姜烯酚可阻断肠管 5-羟色胺 3 受体和神经激肽-1 受体, 明显拮抗相应递质引起的豚鼠肠管兴奋。胡许欣等<sup>[20]</sup>认为生姜中含有的活性物质既能阻断 5-羟色胺 3 受体(无论中枢还是外周), 也能直接作用于胃肠道的 M<sub>3</sub>胆碱受体, 从而发挥止呕效应。张旭等<sup>[21]</sup>发现陈皮提取物对离体肠管有一定的抑制作用, 其抑制效应可能由胆碱能 M 受体介导, 但具体药效物质不详。本研究发现, 橘皮汤中的橙皮素、橙皮苷、川陈皮素、柠檬烯、辛弗林、6-姜酚、8-姜酚、姜烯、姜酮等 24 个成分能作用于 158 个呕吐靶点, 包括目前公认的 5-羟色胺 3 受体、胆碱能受体、组胺受体、多巴胺受体等经典靶点。楚玉<sup>[22]</sup>研究表明, 橘皮汤对抗化疗呕吐的有效部位为其水提醇沉的上清部位, 含有的 8 种成分为芸香柚皮苷、橙皮苷、川陈皮素、6-姜酚、桔皮素、8-姜酚、6-姜烯酚、10-姜酚, 这些单体混合物的作用效果与橘皮汤相当, 止呕的机制也与多种神经递质及其受体有关。由此可见, 无论是从活性成分还是作用机制来看, 本研究的网络药理学预测结果与楚玉<sup>[22]</sup>的实验结果基本一致, 都充分证明多成分、多靶点的协同作用是橘皮汤发挥止呕作用的关键所在。

进一步对橘皮汤的止呕靶点进行 GO 功能富集与 KEGG 通路富集, 主要得到细胞突触、刺激反应、神经元组成、神经元投射、突触膜组成、突触膜固有成分、突触后膜固有成分等与神经递质及其受体突触间作用密切相关的生物过程、分子功能及细胞组成。与 GO 功能富集充分相佐的是 KEGG 通路富集, 同样也是与 5-羟色胺能神经突触、多巴胺能神经突触、胆碱能突触、GABA 能神经突触、逆行内源性大麻素信号转导和神经活性配体受体相互作用等神经递质方面的通路最为丰富。此外, 还富集得到 cAMP 信号通路、钙离子信号通路、TNF 信号通路等。cAMP 是最常见的第二信使之一, 在代谢、钙稳态、肌肉收缩和基因转录等生理过程起关键调节作用。

Alkam T 等<sup>[23]</sup>采用环磷酰胺诱导的化疗呕吐动物模型, 发现环磷酰胺可使脑干中的 cAMP 积聚、激活激酶 A, 从而诱发呕吐。钙离子信号通路在肌肉收缩、信号转导中具有重要作用。Zhong WX 等<sup>[24]</sup>以选择性 5-羟色胺 3 受体激动剂建立化疗呕吐动物模型, 发现 Ca<sup>2+</sup>通过 5-HT<sub>3R</sub> 和 L 型 Ca<sup>2+</sup>通道进入细胞, 激活 Ca<sup>2+</sup>/CaMKII 依赖的 ERK1/2 信号通路, 最终诱导呕吐的发生。以上结果说明, 除了阻断呕吐神经递质方面的主要通路外, 橘皮汤还参与了其他多条呕吐相关的次要通路, 通过多条信号通路发挥整体止呕作用。

众所周知, 引发呕吐的主要效应器官是前庭平衡系统、中枢神经系统 and 外周胃肠道, 但临床上引起呕吐的疾病却多种多样, 如神经性呕吐、急性胃肠炎、心源性呕吐、肠梗阻、急性胰腺炎等<sup>[25]</sup>, 涉及多种组织或器官。本研究通过 BioGPS 数据库定位橘皮汤止呕靶点的器官或组织, 结果发现其不仅存在于延髓、脊髓等呕吐中枢, 也存在于小肠和结肠等呕吐外周效应器, 以及心、肝、胰腺等病因器官。说明橘皮汤不同于化学类止吐药物的单靶点强效应, 而是多靶点、多器官的协同作用, 不仅能对症镇吐, 还可对因止呕。

综上所述, 本研究应用网络药理学方法, 全面解析了橘皮汤多成分、多靶点、多器官、多通路止呕的作用机理, 为其实验研究及临床应用提供了理论依据。

#### 参考文献:

- [1] 刘冉冉, 杨志宏, 杨玉玲, 等. 橘皮汤对顺铂致水貂呕吐模型的作用研究[J]. 中药材, 2015, 38(2): 339-343.
- [2] 刘宝枚. 生姜陈皮汤在水貂模型抗呕吐作用研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2012.
- [3] 姜程曦, 林良义, 宋娇, 等. 姜中姜酚和姜醇的研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(16): 2499-2504.
- [4] 叶刚飒, 余书洪, 杨卫芳, 等. 生姜的有效成分与药理作用研究进展[J]. 浙江树人大学学报(自然科学版), 2011, 11(3): 24-27.
- [5] 韩亮. 橘皮汤有效部位制剂开发及其主要成分药动力学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [6] 孙权. 干姜化学成分及其药理作用的实验研究[D]. 北京: 中国医科大学, 2018.
- [7] 何平平, 钟凌云. 干姜、生姜及其炮制辅料姜汁的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 219-223.

- [8] JOHNSTON K D, LU Z B, RUDD J A. Looking beyond 5-HT<sub>3</sub> receptors: a review of the wider role of serotonin in the pharmacology of nausea and vomiting[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 13-25.
- [9] GAN T J. Selective serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting: are they all the same?[J]. *Cns Drugs*, 2005, 19(3): 225-238.
- [10] FORTIN S M, CHARTOFF E H, ROITMAN M F. The aversive agent lithium chloride suppresses phasic dopamine release through central GLP-1 receptors[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2016, 41(3): 906-915.
- [11] SAITO R, TAKANO Y, KAMIYA H. Roles of substance P and NK1 receptor in the brainstem in the development of emesis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 91(2): 87-94.
- [12] GILMORE J, D'AMATO S, GRIFFITH N, et al. Recent advances in antiemetics: new formulations of 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonists[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1827-1857.
- [13] 陈斯琪, 聂克. 基于网络药理学探讨小半夏汤防治化疗性呕吐的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(3): 156-165.
- [14] 宋玉鹏, 陈海芳, 胡源祥, 等. 陈皮及其主要活性成分对脾虚模型大鼠血清胃泌素、血浆乙酰胆碱、P物质、胃动素和血管活性肠肽的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(3): 79-83.
- [15] HANIADKA R, RAJEEV A G, Palatty PL, et al. Zingiber officinale (ginger) as an anti-emetic in cancer chemotherapy: a review[J]. *J Altern Complement Med*, 2012, 18(5): 440-444.
- [16] 程倩倩, 冯晓娣, 孟琦, 等. 6-姜酚对化疗大鼠异食癖及5-HT水平的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(4): 375-379.
- [17] 吴韶辉. 中药藿香正气水肠道解痉药效物质及其质量控制研究[D]. 广州: 广东药学院, 2012.
- [18] 杨志宏, 刘冉冉, 刘占涛, 等. 橘皮汤对顺铂致大鼠异嗜行为及胃肠激素的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(9): 3307-3310.
- [19] 杜静, 张启龙, 李贵生, 等. 生姜对5-HT<sub>3</sub>受体介导的豚鼠离体回肠收缩的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(5): 632-636.
- [20] 胡许欣, 刘晓, 楚玉, 等. 生姜中有效部位及相关活性成分的止呕作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(5): 904-909.
- [21] 张旭, 纪忠岐, 赵长敏, 等. 陈皮提取物对小鼠胃排空、肠推进及家兔离体回肠平滑肌的影响[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2012, 31(1): 12-14.
- [22] 楚玉. 橘皮汤对抗化疗呕吐的效应机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [23] ALKAM T, CHEBOLU S, DARMANI N A. Cyclophosphamide causes activation of protein kinase A (PKA) in the brainstem of vomiting least shrews (*Cryptotis parva*) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 156-164.
- [24] ZHONG W X, HUTCHINSON T E, CHEBOLU S, et al. Serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor-mediated vomiting occurs via the activation of Ca<sup>2+</sup>/CaMKII-dependent ERK1/2 signaling in the least shrew (*Cryptotis parva*) [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e104718.
- [25] 梁雄. 消化内科患者恶心、呕吐的临床分析及治疗对策[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(35): 44-44.

(编辑: 邹元平)