

• 论著 •

基于网络药理学探讨大承气汤通过调控自噬保护肠道黏膜屏障功能

鹿兴¹ 张凯² 赵静¹ 张诗雅¹ 李智伯¹ 高心晶¹ 徐磊^{1,3} 尹承芬¹

¹天津大学中心医院重症医学科,天津 300170; ²天津医科大学三中心临床学院,天津 300170; ³天津大学中心医院重症疾病体外生命支持重点实验室,天津 300170

通信作者: 尹承芬, Email: KKLLZZ112233@163.COM

【摘要】目的 通过网络药理学及动物实验探讨并验证大承气汤调控自噬的活性成分及其保护肠道黏膜屏障的作用机制。**方法** 借助中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP)、基因卡片(GeneCards)数据库检索大承气汤的化学成分及自噬作用靶点,将得到的药物靶点与疾病靶点取交集并进行分析,利用 Cytoscape 3.10.2 软件的网络分析器(Network Analyzer)工具分析药物成分及靶点,筛选出核心靶点构建中药复方调控网络,可视化构建药物-活性成分-靶点-疾病网络模型以及蛋白互作网络(PPI)。然后选择 30 只 C57BL/6J 小鼠,按随机数字表法分为对照组、肠道感染组和大承气汤组,每组 10 只。肠道感染组以 200 μL/d 的肺炎克雷伯菌株(菌落数为 10⁹ CFU/mL)连续灌胃 5 d 复制肠道感染模型;对照组用无菌生理盐水灌胃 200 μL/d;大承气汤组将大承气汤(药物组成:大黄 12 g、枳实 12 g、厚朴 24 g、芒硝 9 g,蒸馏水煮沸后溶解药物,制成 1 kg/L 溶液)以 8 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃,连续给药 3 d,第 4 天再给予肺炎克雷伯菌连续灌胃 5 d。于实验结束后处死小鼠,取末端回肠组织,行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肠道黏膜病理学改变;免疫荧光染色观察肠黏膜自噬和紧密连接蛋白 ZO-1、紧密连接蛋白 Claudin-2、微管相关蛋白 1 轻链 3-II (LC3-II)、自噬相关蛋白 Beclin-1 的阳性表达;采用聚合酶链反应(PCR)测定自噬基因的 mRNA 表达水平。**结果** 将得到的药物靶点与疾病靶点取交集,得到 111 个药物治疗疾病的自噬相关潜在靶点,关键靶点涉及 β2-肾上腺素能受体(ADRB2)、血红素加氧酶-1 (HO-1) 等,信号通路涉及 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)通路、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路等。动物实验证实,大承气汤组肠道黏膜屏障功能较肠道感染组好转,LC3-II、自噬基因 Beclin-1 的阳性表达明显高于肠道感染组。转录组学测序结果显示,调控自噬关键基因包括 ADRB2、HO-1 等,大承气汤组 ADRB2、HO-1 的 mRNA 表达水平明显高于肠道感染组[HO-1 mRNA 表达(FPKM): 11.20 ± 0.80 比 6.63 ± 0.53, ADRB2 mRNA 表达(FPKM): 6.98 ± 0.54 比 3.98 ± 0.32, 均 P < 0.01],验证了网络药理学的部分预测结果。**结论** 大承气汤通过多成分、多靶点、多通路调控自噬,保护肠道黏膜屏障功能,减少肠道菌群移位,为后续深入研究大承气汤减少肠道细菌移位机制奠定了一定基础。

【关键词】 网络药理学; 自噬; 细菌移位; 大承气汤; 肠道屏障

基金项目: 天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(2023220, 2023221)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.012

Protective mechanism of Dachengqi decoction on intestinal mucosal barrier: a network pharmacology study focused on autophagy

Lu Xing¹, Zhang Kai², Zhao Jing¹, Zhang Shiya¹, Li Zhibo¹, Gao Xinjing¹, Xu Lei^{1,3}, Yin Chengfen¹

¹Department of Critical Care Medicine, Tianjin University Central Hospital, Tianjin 300170, China; ²The Third Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China; ³Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Tianjin University Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Yin Chengfen, Email: KKLLZZ112233@163.COM

【Abstract】Objective To explore and verify the active components of Dachengqi decoction in regulating autophagy and its mechanism of protecting the intestinal mucosal barrier through network pharmacology and animal experiments. **Methods** The chemical components and autophagy-related target points of Dachengqi decoction were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database Analysis Platform (TCMSP) and GeneCards databases. The intersection of the drug target points and disease target points was taken and analyzed. The Cytoscape 3.10.2 software's Network Analyzer tool was used to analyze the drug components and target points, and the core target points were screened out to construct a traditional Chinese medicine compound regulatory network. The drug active component target point-disease network model and protein-protein interaction (PPI) network were visualized. Then, 30 C57BL/6J mice were randomly divided into the Dachengqi decoction group, the intestinal infection group, and the control group, with 10 mice in each group. The intestinal infection group was given 200 μL/d of *Klebsiella pneumoniae* strain by gavage for 5 consecutive days, with a colony count of 10⁹ CFU/mL, to create an intestinal infection model. The control group was given 200 μL/d of sterile normal saline by gavage. The Dachengqi decoction group (drug composition: Rhubarb 12 g, Aurantii Fructus 12 g, Magnolia Officinalis 24 g, Mirabilite 9 g, the drugs were dissolved in boiling

distilled water to make a 1 kg/L solution) was given by gavage at a dose of $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 3 consecutive days, and then given *Klebsiella pneumoniae* by gavage for 5 consecutive days on the 4th day. Detection indicators and methods: after the experiment, the mice were sacrificed and the terminal ileum tissues were collected. The tissues were stained with hematoxylin-eosin (HE), and the pathological changes of the intestinal mucosa were observed under a light microscope; immunofluorescence staining was used to observe the positive expressions of junction proteins ZO-1, Claudin-2, light chain 3-II (LC3-II), and Beclin-1 and the intestinal mucosal autophagy; the mRNA expression levels of autophagy genes were determined by polymerase chain reaction (PCR). **Results** The intersection of the obtained drug targets and disease targets yielded 111 potential autophagy-related targets for drug treatment of diseases. Key targets included β 2-adrenergic receptor (ADRB2), heme oxygenase-1 (HO-1), etc., and the signaling pathways involved included AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway, mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, etc. Animal experiments confirmed that the intestinal mucosal barrier function in the Dachengqi decoction group was better than that in the intestinal infection group, and the positive expression of microtubule-associated protein 1 light chain 3-II (LC3-II) and autophagy gene Beclin1 was significantly higher than that in the intestinal infection group. Transcriptome sequencing results showed that the key genes associated with autophagy and oxidative stress included ADRB2, HO-1, etc. The mRNA expression levels of ADRB2 and HO-1 in the Dachengqi decoction group were significantly higher than those in the intestinal infection group [HO-1 mRNA expression (FPKM): 11.20 ± 0.80 vs. 6.63 ± 0.53 , ADRB2 mRNA expression (FPKM): 6.98 ± 0.54 vs. 3.98 ± 0.32 , both $P < 0.01$], verifying some of the predictions from network pharmacology. **Conclusions** Dachengqi decoction regulates autophagy through multiple components, multiple targets and multiple pathways, protecting the intestinal mucosal barrier function and reducing the translocation of intestinal microbiota. This lays a certain foundation for further in-depth research on the mechanism of reducing intestinal bacterial translocation by Dachengqi decoction.

【Key words】 Network pharmacology; Autophagy; Bacterial translocation; Dachengqi decoction; Intestinal barrier

Fund program: Research Project of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Municipal Health Commission (2023220, 2023221)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.012

肠道感染常伴有肠道黏膜屏障功能破坏,导致肠道内菌群移位引起全身炎症反应综合征、感染性休克,甚至多器官功能衰竭^[1-2]。因此,保护肠道黏膜屏障功能,阻断肠道菌群移位及其介导的损伤,对于治疗多器官功能障碍综合征有重要意义。

肠道上皮细胞是一层连续的单层细胞,细胞旁间隙由特定的连接复合物连接,即紧密连接(tight junction, TJ),其决定肠道黏膜通透性。TJ 主要由连接黏附分子(junctional adhesion molecule, JAM)、闭合蛋白 Occludin、三细胞连接蛋白 Tricellulin 和紧密连接蛋白 Claudin 等 4 种跨膜蛋白及胞质蛋白闭锁小带(zonula occluden, ZO)共同形成^[3-5]。谢伶俐等^[6]研究发现,脓毒症小鼠肠道黏膜屏障功能破坏严重。本课题组前期的研究显示,自噬可以降低肠道黏膜氧化应激水平,减少细菌移位发生^[7]。另有研究显示,自噬可降解和回收细胞质大分子及受损细胞器,维持细胞稳定^[8]。自噬相关蛋白 Beclin-1、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-II、LC3-I)等基因均参与了自噬的调控。自噬调控通路涉及复杂的信号网络,主要受雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)两大核心通路调控,

并与多种疾病(如癌症、神经退行性疾病、感染免疫)密切相关^[7]。

β 2-肾上腺素能受体(β 2-adrenergic receptor, ADRB2)是一种参与细胞内信号传递的 G 蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),以响应氧化应激或激素应激介导的途径。ADRB2 可以通过 AMPK 通路调控自噬。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是一种抗炎介质,它可以调节 Toll 样受体 4(toll-like receptor-4, TLR4),进而减少促炎细胞因子的产生^[9]。HO-1 产生的胆红素可减少氧化应激,通过 mTOR 通路抑制自噬激活。ADRB2 及 HO-1 是自噬调控的关键靶点。

有研究显示,大承气汤对肠道黏膜的机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障有明显保护作用,但具体机制目前尚未明确^[10]。本研究采用网络药理学方法,探讨大承气汤对肠道黏膜屏障功能的影响及其机制,旨在为大承气汤的应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 药物成分收集: 在中药系统药理学数据库分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database Analysis Platform, TCMSP)中检索大黄、枳实、厚朴的活性成分并以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、药物类似性

(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的原则进行筛选^[11]。矿石类药物芒硝未收录在 TCMSP 数据库, 使用 HERB 本草组鉴数据库检索主要活性成分。

1.2 活性成分靶点收集: 在 TCMSP 中搜索大黄、枳实、厚朴的作用靶点。通过芒硝化学成分经美国国立医学图书馆 PubChem 数据库、SwissADME 平台检索, 筛选作用靶点。

1.3 疾病靶点以及自噬靶点收集: 在基因卡片 (GeneCards) 数据库中以“intestinal infection”进行搜索, 得到疾病相关靶点; 然后以“autophagy”为检索式搜索, 得到自噬相关靶点。

1.4 确认药物治疗疾病潜在的靶点: 将得到的药物靶点与疾病靶点取交集, 得到药物治疗疾病的自噬相关潜在靶点, 并制作韦恩图。

1.5 基因本体 (Gene Ontology, GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路注释分析靶点基因: 将 *P* 值由小到大筛选的结果以气泡图形式输出。纵坐标为名称, 横坐标为富集倍数, 气泡大小为富集数, 气泡颜色为 *P* 值。

1.6 中药复方调控网络: 利用网络分析器 (Network Analyzer) 工具制作药物 - 成分 - 靶点图。红色为药物, 蓝色为有效活性成分, 黄色为与疾病的作用靶点。

1.7 蛋白互作网络 (protein-protein interaction, PPI) 构建: 利用 Cytoscape 3.10.2 软件构建 PPI。然后通过拓扑分析得出各网络节点的介度、连接度等, 依据介度排列 (值越高颜色越深, 形状越大) 筛选出高于中位数的靶点作为核心蛋白靶点。

1.8 动物实验验证

1.8.1 动物分组及处理: 选择 30 只 C57BL/6J 小鼠, 按随机数字表法分为大承气汤组、肠道感染组和对照组, 每组 10 只。肠道感染组以 200 $\mu\text{L}/\text{d}$ 的肺炎克雷伯菌株连续灌胃 5 d (菌落数为 10^9 CFU/mL) 复制肠道感染模型; 对照组用无菌生理盐水 200 $\mu\text{L}/\text{d}$ 灌胃; 大承气汤组将大承气汤 (药物组成: 大黄 12 g、枳实 12 g、厚朴 24 g、芒硝 9 g, 购于天津大学中心医院, 用蒸馏水煮沸后制成 1 kg/L 溶液, 装袋后 4 °C 保存备用) 以 $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃, 连续给药 3 d, 第 4 天再给予肺炎克雷伯菌连续灌胃 5 d。

1.8.2 检测指标及方法^[5]: ① 肠黏膜病理学观察: 于实验结束后处死小鼠, 取末端回肠组织, 行苏木素 - 伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 光镜下观察

肠道黏膜病理学改变; ② 肠黏膜自噬和连接蛋白阳性表达测定: 取末端回肠组织, 经抗原修复, 血清封闭, 加入紧密连接蛋白 ZO-1、Claudin-2、微管相关蛋白 1 轻链 3-II (light chain 3-II, LC3-II)、自噬相关蛋白 Beclin-1 抗体, 免疫荧光染色后于镜下观察肠黏膜自噬和连接蛋白的阳性表达; ③ 大承气汤调控自噬基因表达水平的测定: 取末端回肠组织, 充分研磨后, 提取总 RNA, 富集 mRNA, 采用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 测定自噬基因的 mRNA 表达, 用每百万比对片段中每千碱基的片段数 (fragments per kilobase of exon per million fragments mapped, FPKM) 表示目的基因的 mRNA 表达水平。

1.8.3 统计学分析: 使用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 Dunnett-*t* 检验和单因素方差分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 大承气汤的活性成分: 检索出的活性成分大黄 6 个、枳实 17 个、厚朴 2 个。矿石类药物芒硝没有收录在 TCMSP 数据库, 在 HERB 本草组鉴数据库中检索出 4 个活性成分, 经查询 2020 版中国药典明确其主要活性成分为含水硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)。

2.2 大承气汤活性成分的作用靶点: 检索得到活性成分的作用靶点为大黄 86 个、枳实 253 个、厚朴 28 个。芒硝的化学成分经 PubChem 数据库、SwissADME 平台检索, 未获得作用靶点。

2.3 疾病靶点及自噬靶点收集: 共搜索得到疾病相关靶点 11 730 个, 自噬相关靶点 10 009 个。

2.4 大承气汤治疗肠道感染潜在的自噬靶点: 将得到的药物靶点与疾病靶点取交集, 得到 133 个药物治疗疾病的潜在靶点, 111 个药物治疗疾病的自噬相关潜在靶点, 并制作韦恩图见图 1。

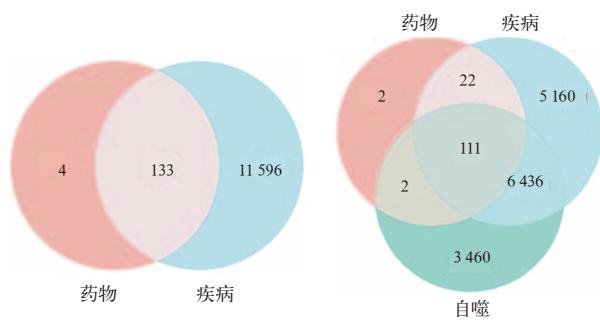


图 1 大承气汤治疗肠道感染潜在靶点韦恩图

2.5 药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病网络模型及分析:该网络模型共有 140 个节点,其中包括 26 个活性化合物节点,111 个靶点节点,主要包括 HO-1、ADRB2、MAPK 等。体现了大承气汤作为中药复方制剂多成分、多靶点的疾病治疗机制。

2.6 PPI:利用 Cytoscape 3.10.2 软件的 CytoCNA 插件构建 PPI,包括 110 个节点,727 条边,平均节点度为 13.2,其中大于平均度值的节点 40 个,包括 HO-1、ADRB2 等。这 40 个靶点是大承气汤治疗肠道感染的核心靶点(图 2;表 1)。

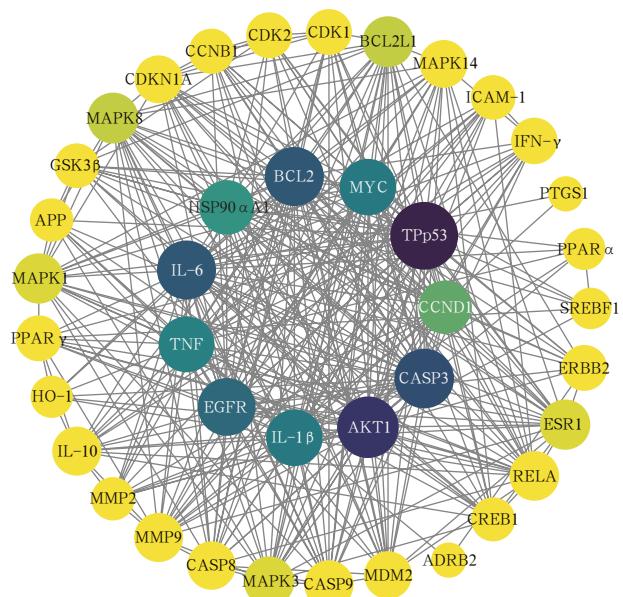
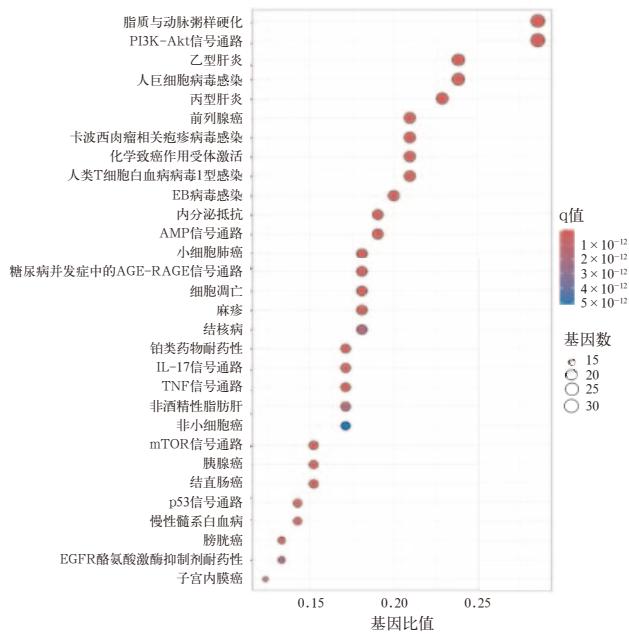


图 2 大承气汤治疗肠道感染核心靶点 PPI 图

2.7 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析:生物学过程主要富集在对外源性刺激的反应、炎症反应的调节等方面。GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析共得到 KEGG 富集条目 180 个,其中排名前 30 位的主要涉及 AMPK 信号通路、mTOR 信号通路等(图 3)。



注: PI3K-Akt 为磷脂酰肌醇 3 激酶 - 蛋白激酶 B, AGE-RAGE 为晚期糖基化终末产物 - 晚期糖基化终末产物受体

图 3 大承气汤治疗肠道感染 KEGG 通路富集分析图

2.8 大承气汤对肠道感染模型小鼠的影响

2.8.1 大承气汤对肠道黏膜病理学改变的影响(图 4):光镜下观察 3 组肠道黏膜的病理学变化可见,对照组肠黏膜形态正常;大承气汤组和肠道感染组绒毛长度明显缩短,排列稀疏,肠组织内大量炎症细胞浸润伴有局部出血、坏死,其中肠道感染组黏膜损伤最为严重。

2.8.2 大承气汤对肠道黏膜自噬及连接蛋白表达的影响(图 5~6):采用免疫荧光双染色法检测小鼠肠上皮细胞中 LC3- II、Beclin-1 和连接蛋白的阳性表达。ZO-1 和 LC3- II 为红色、Claudin-2 和 Beclin-1 为绿色。与大承气汤组和对照组比较,肠道感染组肠上皮细胞中 ZO-1 和 Claudin-2 表达最弱,提示肠道感染组黏膜屏障功能受损最严重,肠道感染组和

表 1 大承气汤治疗肠道感染交集基因的 PPI 核心靶点

英文缩写	中文全称	英文缩写	中文全称	英文缩写	中文全称	英文缩写	中文全称
CDK1	细胞周期蛋白依赖性激酶 1	ICAM-1	细胞间黏附分子 -1	CREB1	环磷腺苷效应元件结合蛋白 1	CCNB1	周期蛋白 B1
CDK2	细胞周期蛋白依赖性激酶 2	MDM2	鼠双微体 2	CDKN1A	细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A	IFN- γ	γ - 干扰素
APP	淀粉样前体蛋白	MAPK14	丝裂素活化蛋白激酶 14	RELA	v-rel 网状内皮增生病病毒癌基因同源物 A	MMP2	基质金属蛋白酶 2
MYC	髓细胞增生症癌基因	CCND1	细胞周期蛋白 D1	BCL2L1	BCL2 样蛋白 1	ERBB2	Erb-B2 受体酪氨酸激酶 2
BCL2	B 细胞淋巴瘤 / 白血病 -2	MAPK1	丝裂素活化蛋白激酶 1	MMP9	基质金属蛋白酶 9	IL-10	白细胞介素 -10
MAPK8	丝裂素活化蛋白激酶 8	TNF	肿瘤坏死因子	CASP8	胱天蛋白酶 8	IL-6	白细胞介素 -6
PTGS2	前列腺素内过氧化物合酶 2	AKT1	丝氨酸 / 苏氨酸激酶 1	CASP9	胱天蛋白酶 9	SREBF1	固醇调节元件结合转录因子 1
HSP90 α A1	热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1	PPAR α	过氧化物酶体增殖物激活受体 α	CASP3	胱天蛋白酶 3	IL-1 β	白细胞介素 -1 β
GSK3 β	糖原合酶激酶 3 β	PPAR γ	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	TPP53	肿瘤蛋白 p53	MAPK3	丝裂素活化蛋白激酶 3
EGFR	表皮生长因子受体	ESR1	雌激素受体 1				



图 4 光镜下观察各组小鼠肠道黏膜病理学改变
HE 染色 中倍放大

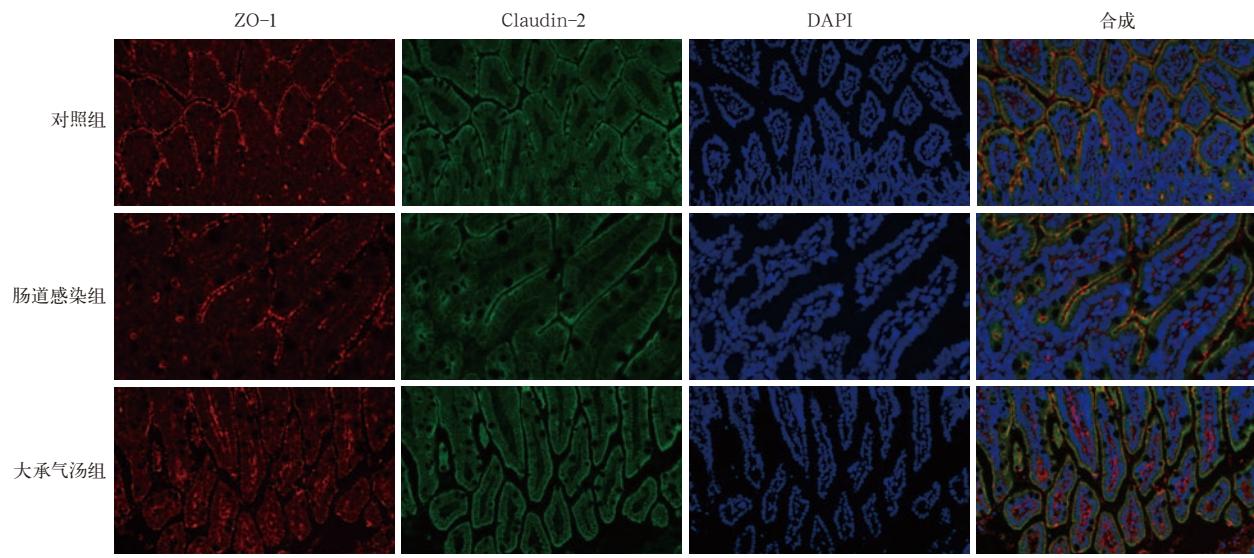
大承气汤组可观察到大量 LC3-II, 表明肠上皮细胞已激活自噬, 大承气汤组 LC3-II、Beclin-1 荧光强度较肠道感染组和对照组明显增强。

2.8.3 转录组测序: 转录组测序结果显示, 上调基因有 1912 个, 下调基因有 1911 个, HO-1、ADRB2 是大承气汤治疗肠道感染作用于自噬通路的关键靶点。动物实验结果显示, 大承气汤组 HO-1、ADRB2 mRNA 表达水平均显著高于对照组(均 $P < 0.05$; 表 2)。

表 2 3 组小鼠肠道 HO-1 和 ADRB2 的 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	HO-1 mRNA 表达 (FPKM)	ADRB2 mRNA 表达(FPKM)
对照组	10	2.95 \pm 0.25	1.06 \pm 0.25
肠道感染组	10	6.63 \pm 0.53 ^a	3.98 \pm 0.32 ^a
大承气汤组	10	11.20 \pm 0.80 ^{ab}	6.98 \pm 0.54 ^{ab}
<i>F</i> 值		522.55	580.42
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与肠道感染组比较, ^b $P < 0.01$



注: DAPI 为 4', 6- 二脒基 -2- 苯基吲哚

图 5 荧光显微镜下观察各组小鼠肠道连接蛋白 ZO-1 和 Claudin-2 的阳性表达 免疫荧光染色 中倍放大

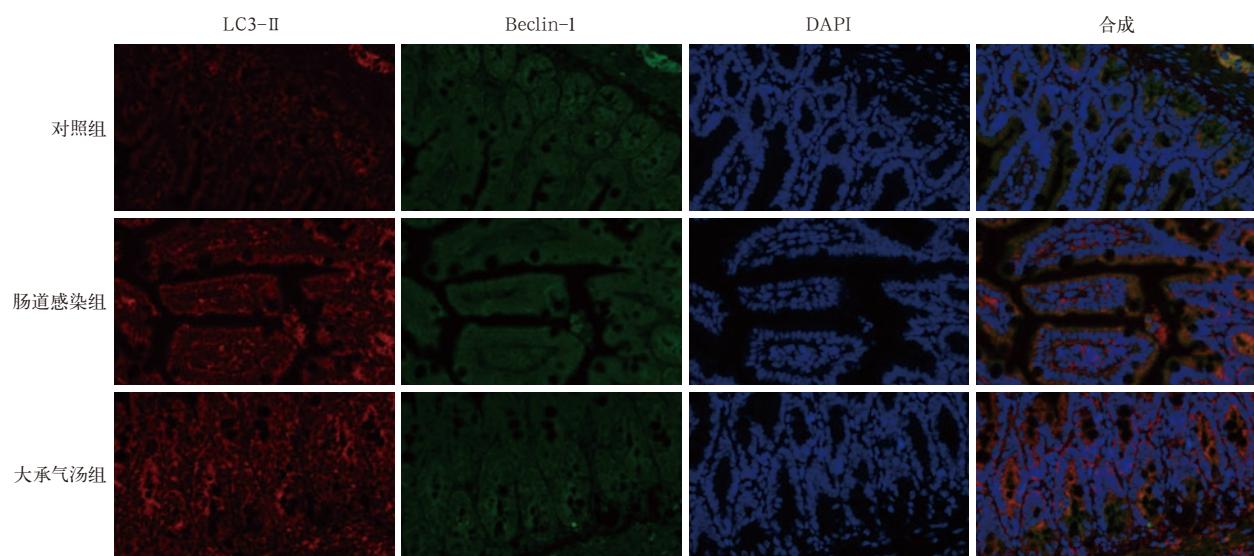


图 6 荧光显微镜下观察各组小鼠肠道 LC3-II 和 Beclin-1 的阳性表达 免疫荧光染色 中倍放大

3 讨 论

大承气汤对肠道黏膜的屏障功能有保护作用,具体机制目前尚未明确。本研究采用网络药理学方法并结合前期研究结果提出大承气汤通过调控自噬减少细菌移位的发生,并采用动物实验证实部分靶点。结果显示,大承气汤治疗肠道感染作用于111个自噬相关潜在靶点,关键靶点涉及ADRB2、HO-1等,信号通路可能涉及AMPK通路、mTOR通路等。动物实验证实,大承气汤通过调控自噬起到保护肠道黏膜屏障的功能。调控自噬关键基因包括ADRB2、HO-1等,验证了网络药理学的部分预测结果。

已有研究显示,肠道黏膜屏障破坏、细胞间距增加、肠道绒毛缩短、固有层水肿、紧密连接蛋白和黏蛋白表达减少,可进一步增加细菌移位发生的风险^[12]。此外,宿主抗菌防御能力下降,则导致细菌定位肠道内黏膜层,并发生细菌移位^[13]。本研究显示,对照组肠黏膜形态正常,大承气汤组黏膜损伤程度较肠道感染组减轻,提示大承气汤对肠道黏膜有保护作用。既往有研究显示,自噬可减少肠道上皮细胞中的病原微生物,从而减少细菌移位的发生^[14]。本研究结果显示,与大承气汤组和对照组比较,肠道感染组肠上皮细胞中ZO-1和Claudin-2表达最弱,提示大承气汤有利于减少肠道黏膜连接蛋白破坏,保持肠道黏膜屏障功能。

自噬可降解入侵机体的病原体,减少其诱导的细胞因子的释放,并参与抗原递呈和淋巴细胞发育。肠黏膜不断地暴露在肠道微生物和食物抗原中,黏膜上皮细胞和常驻免疫细胞对抗这些抗原非常重要。自噬上调有利于肠道黏膜清除病原体入侵,保护肠道黏膜屏障功能,减少细菌移位发生^[15]。本研究显示,肠道感染组及大承气汤组肠上皮细胞中大量积累LC3-II(红色),表明肠上皮细胞自噬已激活。大承气汤组LC3-II、Beclin-1荧光强度较肠道感染组明显增强。提示大承气汤可以提高肠道黏膜的自噬水平,减少肠道黏膜屏障功能破坏,其关键靶点涉及ADRB2、HO-1等,信号通路可能涉及AMPK通路、mTOR通路等,验证了网络药理学的部分预测结果。

4 结 论

大承气汤通过多成分、多靶点、多通路调控自噬,保护肠道黏膜屏障功能,减少肠道菌群移位发

生,为后续深入研究大承气汤减少肠道细菌移位机制奠定了一定的基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 康富贵,聂静云,赫曼,等.硫化氢对脓毒症肠黏膜损伤的保护机制研究[J].中国中西医结合急救杂志,2022,29(1):111-114. DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.026.
- Malmstrom ML, Hansen MB, Andersen AM, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2012, 41 (2): 271-277. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182240552.
- 周开国,付研.胃肠道屏障功能障碍的研究进展[J].中华普通外科杂志,2012,27(6):514-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2012.06.029.
- Umeda K, Ikenouchi J, Katahara-Tayama S, et al. ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation [J]. Cell, 2006, 126 (4): 741-754. DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.043.
- 鹿兴,尹承芬,苏亚肖,等.自噬通过降低肠道黏膜氧化应激减少细菌移位发生[J].中华危重病急救医学,2025,37(2):153-159. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240313-00224.
- 谢伶俐,陈凌波,谭瑛子,等.大黄素和栀子苷配伍对全身炎症反应综合征大鼠肠黏膜屏障损伤及炎症反应的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2024,31(1):34-40. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.01.007.
- Pearce SC, Al-Jawadi A, Kishida K, et al. Marked differences in tight junction composition and macromolecular permeability among different intestinal cell types [J]. BMC Biol, 2018, 16 (1): 19. DOI: 10.1186/s12915-018-0481-z.
- Huang FC. De Novo sphingolipid synthesis is essential for *Salmonella*-induced autophagy and human beta-defensin 2 expression in intestinal epithelial cells [J]. Gut Pathog, 2016, 8: 5. DOI: 10.1186/s13099-016-0088-2.
- Neha K, Haider MR, Pathak A, et al. Medicinal prospects of antioxidants: a review [J]. Eur J Med Chem, 2019, 178: 687-704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010.
- 胡星星,刘锋云,朱瑾,等.大承气汤对脓毒症肺损伤患者肺保护作用的研究[J].现代中西医结合杂志,2020,29(5):463-467,488. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.05.002.
- 付智慧,赵灵灵,周霖,等.基于网络药理学探讨大承气汤治疗脓毒症的作用机制及关键靶点通路验证[J].中国中药杂志,2021,46(20):5351-5361. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210702.401.
- Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability [J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42 (4): 439-446. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02609.x.
- Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense [J]. Hepatology, 2012, 55 (4): 1154-1163. DOI: 10.1002/hep.24789.
- 张卉,冯永文,姚咏明.自噬在脓毒症免疫反应中的潜在作用与意义[J].中华急诊医学杂志,2019,28(2):131-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.001.
- Randall-Demello S, Chieppa M, Eri R. Intestinal epithelium and autophagy: partners in gut homeostasis [J]. Front Immunol, 2013, 4: 301. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00301.

(收稿日期:2025-05-28)

(责任编辑:邸美仙)