

张洁莹,高敬杰,曾广萌,等.基于网络药理学的中医治疗仔猪腹泻的用药规律分析[J].华中农业大学学报,2025,44(4):229-238.  
DOI:10.13300/j.cnki.hnlkxb.2025.04.022

## 基于网络药理学的中医治疗仔猪腹泻的用药规律分析

张洁莹,高敬杰,曾广萌,王晓晓,陶燕飞,王旭

华中农业大学动物科学技术学院、动物医学院/国家兽药残留基准实验室,武汉 430070

**摘要** 为探究中医治疗仔猪腹泻的用药规律和作用机制,检索并收集中国知网、万方、维普等数据库中与治疗仔猪腹泻相关的中医复方,运用Python和SPSS进行数据挖掘,并结合药频、药性、药味、归经、药对、关联规则等用药规律进行分析。通过网络药理学分析核心药对,借助TCMSP数据库和Swiss ADME平台提取成分和靶点,运用STRING数据库对交集靶点进行蛋白质相互作用分析,使用Cytoscape 3.9.1软件的Network Analyze获取靶点的介数,应用Webgestalt数据库进行靶点的GO和KEGG富集分析。结果显示,中医治疗仔猪腹泻用药频次 $\geq 5$ 次的有19味药,其中高频药物有茯苓、黄连、白术、党参、陈皮、黄芪等。药性以温(38.13%),药味以甘(33.21%)、苦(33.03%),归经以脾(22.94%)、胃(18.07%)、肺(13.67%)为主;高频药对有白术、茯苓和党参,频次均在10次以上;在关联规则中,党参、白术和茯苓组合联系紧密,筛选和去重可获得组合涉及22个活性成分,靶点672个,GO分析发现靶点与生物过程相关的有12条,与细胞组分相关的有21条,与分子功能相关的有18条,涉及KEGG通路10条。结果表明,治疗仔猪腹泻多用清热、消食和补益药,核心药对以“党参、白术和茯苓”为代表,其活性成分作用于ALB、AKT1、TP53等炎症相关靶点,参与MAPK、Ras和cAMP等通路发挥抗腹泻作用。

**关键词** 仔猪腹泻;中医;数据挖掘;网络药理学;用药规律;党参-白术-茯苓

**中图分类号** R259;S854.5 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2025)04-0229-10

仔猪腹泻是生猪养殖业中的常发疾病,通常由病毒、细菌、寄生虫等因素引起,严重影响仔猪的存活和生长发育,给养殖业带来巨大的经济损失。腹泻是消化系统紊乱的综合性表现,仔猪的自身抵抗力普遍较低,尤其肠道的生理结构尚未健全,不具备稳定的微生态系统,使其成为各种病原微生物和各种应激因素侵袭的常驻对象。各日龄的仔猪感染率均较高,10日龄内的仔猪病死率可达到近100%<sup>[1]</sup>。目前,仔猪腹泻的诱发因素多变,以抗细菌和病毒感染为主的抗生素成为治疗仔猪腹泻主要的手段,但伴随的耐药性增长和药物毒副作用也让疾病的防治成为持续存在的难题。

传统中医药因其毒性小、药食同源、不易产生耐药性、成本低等优势,逐渐受到广泛关注。目前中药治疗畜禽腹泻的资料较为丰富,如针对细菌感染,中药名方白头翁汤能有效预防和治疗鸡白痢,且相比于环丙沙星、多西环素等抗生素,康复率能达到95%

以上<sup>[2]</sup>。Lai等<sup>[3]</sup>自拟的复方(黄芪、党参、马齿苋、淫羊藿、神曲、白术、麦芽、甘草等)经超微粉碎后添加到基础日粮后能预防断奶仔猪的腹泻症状。王琪等<sup>[4]</sup>对蒲公英水煎液作用后的107份腹泻犊牛的病料进行耐药性检测,结果显示大肠杆菌的多重耐药性得到消除。《内经》将腹泻定为“鹜溏”“洞泻”“注下”等范畴,传统中医理论认为泻症的病因病机与脾胃和湿邪因素密切相关<sup>[5]</sup>。《景岳全书·泄泻》指出:“泄泻之本无不由于脾胃”,腹泻的核心在于脾和胃。脾喜燥恶湿,主运化水谷,胃喜润恶燥,主腐熟,两者共同完成“升清降浊”的功能。仔猪因脾胃运化失调,会导致水湿阻滞,引起腐熟无力,传导失职,形成腹泻<sup>[6]</sup>,因此,治疗腹泻多遵守“调理脾胃、祛湿止泻”的治疗原则。

在中医理论中,药性、药味及配伍规则是药效实现的基础,药效机制是新药研发的重要依据,因而掌握中药的用药规律和作用机制是开展临床研究的必

收稿日期:2024-06-03

基金项目:国家自然科学基金项目(32072925);“十四五”国家重点研发计划项目(2023YFD1800801)

张洁莹,E-mail:JYZhang11@webmail.hzau.edu.cn

通信作者:王旭,E-mail:wangxu@mail.hzau.edu.cn

要手段。数据挖掘工具在中医药发展中发挥着不可忽略的作用。基于中药复方成分和靶点的复杂性,Python和SPSS工具备强大的统计和分析功能,能实现高通量的数据筛选和数理分析。网络药理学技术能借助已有的研究资料预测和揭示复方组合物成分和靶点的网络信息,两者结合是探索复杂的中药药理学的有效手段。

因此,本研究基于数据挖掘技术分析中药用药规律,借助网络药理学方法预测核心药对的靶点和作用机制,旨在为临床治疗仔猪腹泻提供数据参考。

1 材料与方法

1.1 数据收集

基于中国期刊全文数据库CNKI、万方和维普,查询图书和古书,使用高级检索功能,以“仔猪腹泻”和“中药复方”为检索内容,检索项为“主题”,匹配选“精确”,排序方式选“被引”,检索期限为2000年1月1日—2024年8月1日,收集中医药治仔猪腹泻的资料174篇,筛选去重并纳入数据库。

1.2 数据处理和分析

对文献涉及的中药材参考《中华人民共和国药典》(2020年版)中的药物名称进行规范,对用药成分相同及炮制方式不同的药材,功效相同仅计为一味药,如杠板归作雷公藤、紫草记作紫草根、熟大黄均录作大黄等。

将收集数据录入Microsoft Excel 2016表格,运用Python的Pandas库进行药频、性味和归经分析,使用DataFrame的聚合函数对每个属性进行提取并汇总统计。运用SPSS Modeler18.0进行关联分析,使用内置的Apriori算法对药物进行关联分析,设置支持度个数为11,置信度阈值为0.9,获取高频药对和药组。运用SPSS Statistics 25对高频药物进行层次聚类分析,度量区间采用杰卡德距离进行构建树状聚类。

1.3 网络药理学分析

中药药理学TCMSP数据库(<http://tcmsp.w.com/tcmsp.php>),检索核心药对茯苓、白术和党参,以口服生物利用度 $\geq 30\%$ ,类药性 $\geq 0.18$ 条件筛选关键的药物成分,借助Swiss ADME平台挖掘靶点,合并去重,将交集靶点传至String平台(<https://cn.string-db.org/>),设置物种“Homo sapiens”,得到PPI网络关系,导入Cytoscape3.9.1,借助Network Analyze获取靶点的介数。

应用Webgestalt数据库(<https://www.webgestalt.org/>)进行GO和KEGG富集分析,微生物平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制可视化图。

2 结果与分析

2.1 药物频次统计分析

对录入的治疗仔猪腹泻的56个处方中的药物进行频次统计,共涉及114味中药,全部药物的使用频次累计共405次。结果显示,治疗仔猪腹泻涉及中药的频次 $\geq 5$ 次的药物共有19味,约占总使用量的一半(51.60%),其中高频的药物有茯苓(24)、黄连(19)、白术(18)、党参(14)、陈皮(13)、黄芪(13)等,具体见表1。

在使用频次前10的药物中以补益药(50%)和清热药(30%)为主,可见治疗仔猪腹泻的复方主要以“清热燥湿,补中益气”为治疗原则。

表 1 药物使用频次前 10 名的药物  
Table 1 Top 10 drugs with highest frequency of use

序号 Number	中药 Chinese herbal medicine	频次 Frequency	占比/% Proportion	功效分类 Efficacy classification
1	茯苓 <i>Poria cocos</i>	24	5.93	利水渗湿 Clearing damp and promoting diuresis
2	黄连 <i>Coptis chinensis</i>	19	4.69	清热 Clearing heat
3	白术 <i>Atractylodes macrocephala</i>	18	4.44	补益 Tonic
4	党参 <i>Codonopsis pilosula</i>	14	3.46	补益 Tonic
5	陈皮 Tangerine peel	13	3.21	消食 Help digestion
6	黄芪 <i>Astragalus membranaceus</i>	13	3.21	补益 Tonic
7	白头翁 <i>Pulsatilla Radix</i>	11	2.72	清热 Clearing heat
8	炙甘草 <i>Glycyrrhizae</i>	11	2.72	补益 Tonic
9	黄芩 <i>Scutellaria baicalensis</i>	11	2.72	清热 Clearing heat
10	甘草 <i>Glycyrrhiza</i>	11	2.72	补益 Tonic

2.2 药物性味及归经分析

对药物性味及归经分析结果进行统计,结果见表 2、表 3。目前治疗仔猪腹泻使用的中药药性味分布较广,药性以温(38.13%)、寒(33.33%)、平(22.93%)为主,五味以甘(33.21%)、苦(33.03%)、辛(22.02%)为主。归经以脾(22.94%)、胃(18.07%)、肺(13.67%)、大肠(10.28%)为主,与腹泻常联系的脾胃虚弱导致运化失调相一致。

表 2 药物四气、五味分布情况

Table 2 The distribution of the four natures, five flavors of drugs					
四气 Four natures	频次 Frequency	占比/% Proportion	五味 Five flavors	频次 Frequency	占比/% Proportion
温 Warm	143	38.13	甘 Sweet	181	33.21
寒 Cold	125	33.33	苦 Bitter	180	33.03
平 Flat	86	22.93	辛 Hot	120	22.02
凉 Cool	12	3.20	酸 Sour	35	6.42
			涩 Astringent	25	4.59
			咸 Salty	4	0.73

表 3 药物归经分布情况

Tabel 3 The distribution of channel tropism of drugs		
归经 Channel tropism	频次 Frequency	占比/% Proportion
脾 Liver	250	22.94
胃 Gastric	197	18.07
肺 Lungs	149	13.67
大肠 Large intestine	112	10.28
心 Heart	102	9.36
肝 Hepatic	92	8.44
肾 Kidney	73	6.70
胆 Gallbladder	48	4.40
膀胱 Bladders	30	2.75
小肠 Small intestine	25	2.29
三焦 Triple energizer	8	0.73
心包 Pericardium	4	0.37

2.3 药物关联性分析

对数据库中所有的药物进行关联性分析。结果显示,共现频次超过 10 次的药对共有 4 组,涉及的药物均为高频用药(表 4)。置信度大于 0.90 的药对共有 2 组(表 5),且每组的置信度均达到了 1.00,说明药物间关联规则可靠性较强,涉及的药物常作为药对

表 4 治疗仔猪腹泻中药复方中的常用药对

Table 4 Commonly used pairs of drugs in traditional Chinese medicine compound formulas for treating piglet diarrhea		
序号 Number	药对 Drug pair	频次 Frequency
1	白术, 茯苓 <i>Atractylodes macrocephala</i> , <i>Poria cocos</i>	15
2	党参, 茯苓 <i>Codonopsis pilosulae</i> , <i>Poria cocos</i>	11
3	党参, 白术 <i>Codonopsis pilosulae</i> , <i>Atractylodes macrocephala</i>	10
4	党参, 白术, 茯苓 <i>Codonopsis pilosulae</i> , <i>Atractylodes macrocephala</i> , <i>Poria cocos</i>	10

表 5 治疗仔猪腹泻处方中常用药物关联规则  
(置信度≥90%)

Table 5 Rules for associating commonly used drugs in prescriptions for treating piglet diarrhea (confidence≥90%)		
序号 Number	药物关联 Drug association	置信度 Confidence level
1	党参, 茯苓, 白术 <i>Codonopsis pilosulae</i> , <i>Poria cocos</i> , <i>Atractylodes macrocephala</i>	0.909
2	党参, 白术, 茯苓 <i>Codonopsis pilosulae</i> , <i>Atractylodis macrocephalae</i> , <i>Poria cocos</i>	1.000

形式使用。药对均为白术-茯苓-党参组的搭配,此药组可作为治疗仔猪腹泻的核心药组。

2.4 聚类分析

频次前 14 的药物的聚类层次分析(图 1)显示,在聚类距离为 24 时,频次排名前 14 的药物可聚为 2 类组方药物,第 1 类:炙甘草、黄芩、黄芪、白头翁、苍术、黄连和甘草,主要发挥清热功效。第 2 类:神曲、山楂、陈皮、茯苓、白术、党参和木香,主要发挥消食和补益功效。

2.5 活性成分

从 TCMSp 数据库筛选获得 42 个活性成分,包括白术 7 个、党参 15 个和茯苓 20 个。通过 Pubmed 和预测可筛选和去重共获得 22 个中药活性成分(可预测靶点),其中,来自白术的有 3 个,党参 12 个和茯苓 12 个(表 6),可见茯苓在核心药对分析中占主要位置。

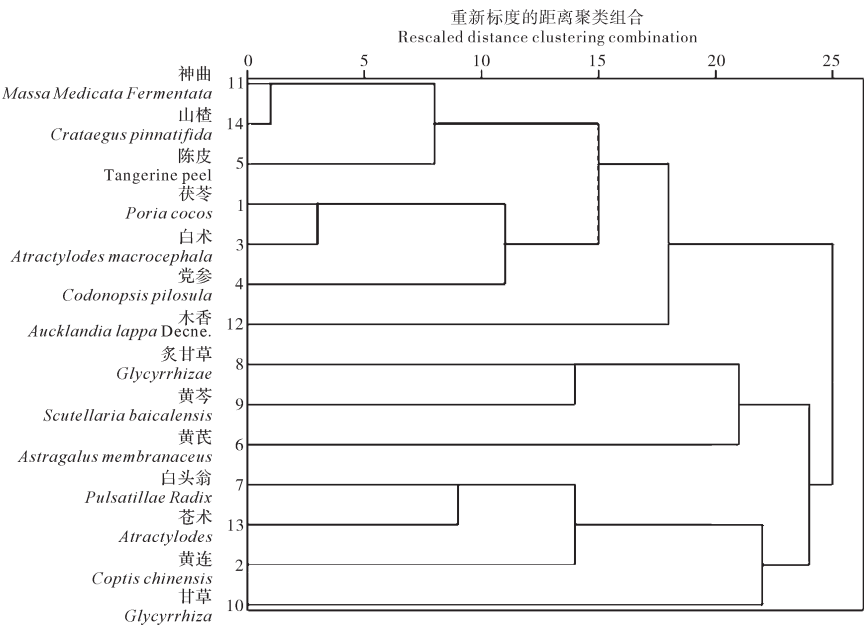


图 1 频次前 14 的药物聚类分析图

Fig. 1 Top 10 drugs clustering analysis chart

表 6 白术-党参-茯苓的活性成分

Table 6 Active components and targets of <i>Atractylodes macrocephala</i> - <i>Codonopsis pilosulae</i> - <i>Poria cocos</i>				
来源 Source	Mol ID	名称 Name	口服生物利用度/% Oral bioavailability	类药性 Drug-like property
茯苓 <i>Poria cocos</i>	MOL000300	去氢齿孔酸 Dehydroeburicoic acid	44.17	0.83
	MOL000276	11-羟基兰金断肠草碱 11-Hydroxyrankinidine	35.11	0.81
	MOL000287	3β-羟基-羊毛甾-8,24-二烯-21-酸 3 beta-Hydroxy-24-methylene-8-lanostene-21-oic acid	38.70	0.81
	MOL000283	过氧麦角甾醇 Ergosterol peroxide	40.36	0.81
	MOL000289	茯苓酸 Pachymic acid	33.63	0.81
	MOL000275	栓菌酸 Trametenolic acid	38.71	0.80
	MOL000279	啤酒甾醇 Cerevisterol	37.96	0.77
	MOL000290	茯苓酸 A Poricoic acid A	30.61	0.76
	MOL000296	蛇床素 Hederagenin	36.91	0.75
	MOL000291	茯苓酸 B Poricoic acid B	30.52	0.75
	MOL000292	茯苓酸 C Poricoic acid C	38.15	0.75
	MOL000282	星鱼甾醇 Ergosta-7,22 E-dien-3beta-ol	43.51	0.72
	MOL006554	蒲公英赛醇 Taraxerol	38.40	0.77
	MOL001006	7,22E-二烯-3 倍他醇 Poriferasta-7,22 E-dien-3beta-ol	42.98	0.76
党参 <i>Codonopsis pilosulae</i>	MOL004355	菠菜甾醇 Spinasterol	42.98	0.76
	MOL000449	豆甾-7-烯-3-醇 Stigmast-7-en-3-ol	43.83	0.76
	MOL006774	胆固醇杂质 33 Stigmast-7-enol	37.16	0.75
	MOL004492	菊红素 Chrysanthemaxanthin	38.72	0.58
	MOL008406	多刺迪氏木 Spinoside A	39.97	0.40
	MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯 Dibutyl phthalate	43.59	0.39
	MOL005321	灌木远志酮 A Frutinone A	65.90	0.34



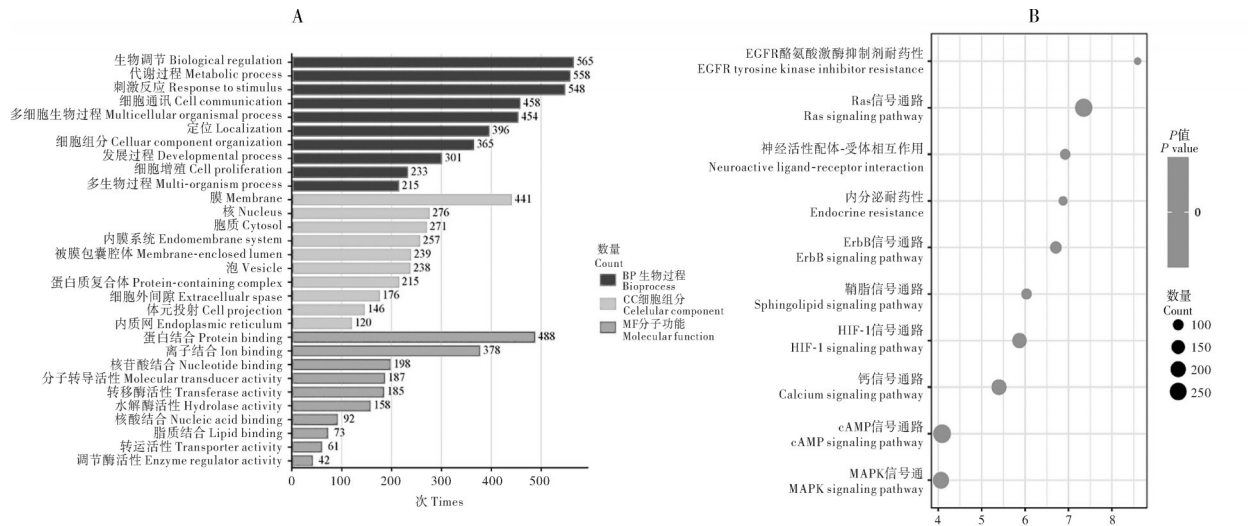
续表 6 Continued Table 6

来源 Source	Mol ID	名称 Name	口服生物利用度/% Oral bioavailability	类药性 Drug-like property
白术 <i>Atractylodes macrocephala</i>	MOL000006	木犀草素 Luteolin	36.16	0.25
	MOL008400	黄豆黄素 Glycitein	50.48	0.24
	MOL007514	(11Z,14Z)-11,14-二十碳二烯酸乙酯 (11Z,14Z)-11,14-Tetradeca- dienoic acid ethyl ester	39.67	0.23
	MOL000033	表胆甾醇 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-Dimethyl-17- [(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15, 16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
	MOL008407	7-氧代-BETA-谷甾醇 ((8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R, 5S)-5-Ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl]-10,13-dimethyl-1,2,4,7,8, 9,11,12,14,15,16,17-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3- one)	45.40	0.76
	MOL000072	8β-乙氧基苍术内酯Ⅲ 8β-Ethoxy atractylenolide Ⅲ	35.95	0.21

2.6 GO功能和KEGG通路的富集分析

对核心药对白术-党参-茯苓的相对靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析。GO富集分析结果显示,靶点与生物过程相关的有12条,与细胞组分相关的有21条,与分子功能相关的有18条。其中集中参与生物调节、代谢过程和刺激细胞通讯反应3个方面的生物过程,集中参与多个生物过程中膜、核、

胞液的合成,同时在蛋白质和离子结合、离子结合核苷酸结合体、核苷酸结合蛋白等方面发挥重要作用(图2A)。KEGG富集分析是对各基因的关系进行分析,通路条目有10条。图2B显示收集的靶点涉及参与神经活性配体受体的相互作用、MAPK通路、Ras通路和cAMP通路的数量较多,这几个通路可能是药对的药效发挥的关键机制。



A:GO富集分析;B:KEGG分析。气泡大小与通路中基因数量相关,横轴与通路基因数占比相关。A:GO enrichment analysis; B:KEGG analysis.The size of the bubbles correlates with the number of genes in the pathway, and the horizontal axis correlates with the percentage of the number of genes in the pathway.

图2 核心靶点的GO富集分析  
Fig.2 GO enrichment analysis of core targets

2.7 网络互作分析

按照本文“1.2”的获取和筛选方式,最终得到22个活性成分和2600个药物靶点,去重后得到交集靶

点672个,应用Cytoscape 3.9.1软件Network Analyzer计算各节点的拓扑学参数,介数排前20的成分见表7。其中包括血清白蛋白(serum albumin,ALB)、丝氨

酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT1 (serine/threonine-protein kinase AKT1, AKT1)、肿瘤抑制因子 p53/单核蛋白 Mdm2 (tumour suppressor p53/oncoprotein Mdm2, TP53)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等,介数越大,代表该靶点的影响作用越大,药理作用占比较大。对高介数靶点的作用和机制是探究核心药对作用的关键。

表 7 介数前 20 的基因  
Table 7 Top 20 genes for betweenness

编号 Number	基因名称 Gene name	基因 Gene	介数 Betweenness
1	血清白蛋白 Serum albumin	ALB	21 755.205
2	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT1 Serine/threonine-protein kinase AKT1	AKT1	17 426.873
3	肿瘤抑制因子 p53/单核蛋白 Mdm2 Tumour suppressor p53/oncoprotein Mdm2	TP53	15 773.078
4	肿瘤坏死因子 $\alpha$ TNF- $\alpha$	TNF	15 596.767
5	白介素-6 Interleukin-6	IL6	13 738.970
6	表皮生长因子受体 1 Epidermal growth factor receptor erbB1	EGFR	11 967.354
7	雌激素受体 $\alpha$ Estrogen receptor $\alpha$	ESR1	10 301.414
8	白介素-1B Interleukin-1B	IL1B	10 120.615
9	Axin1/beta-catenin 蛋白 Axin1/beta-catenin	CTNNB1	8 541.023
10	过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	8 317.896
11	热休克蛋白 90 $\alpha$ Heat shock protein HSP 90- $\alpha$	HSP90AA1	7 313.174
12	信号转导及转录活化因子 3 Signal transducer and activator of transcription 3	STAT3	6 857.209
13	血管紧张素 II 一型受体 Type-1 angiotensin II receptor	AGTR1	6 829.695
14	环氧合酶 2 Cyclooxygenase-2	PTGS2	6 579.494
15	蛋白激酶 ERK1 MAP kinase ERK1	MAPK3	6 446.225
16	原癌基因 <i>c-JUN</i> Proto-oncogene <i>c-JUN</i>	JUN	6 417.152
17	酪氨酸蛋白激酶 BTK Tyrosine-protein kinase BTK	BTK	5 569.377
18	$\beta$ 淀粉样蛋白 A4 蛋白 Beta amyloid A4 protein	APP	5 532.883
19	缺氧诱导因子 1 $\alpha$ Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$	HIF1A	5 326.723
20	B 细胞 CLL/淋巴瘤 2B-cell CLL/lymphoma 2	BCL2	5 200.716

3 讨 论

3.1 用药频率

仔猪腹泻的主要病症是腹泻,中医认为其多与气滞湿阻、脾胃运化失常有关。本研究收集的高频中药包括利水渗湿药(茯苓)、补益药(党参、黄芪、白术等)、清热药(黄连、白头翁等)和消食药(陈皮),用药需结合诱病因素。《黄帝内经》曰“脾病者,虚则腹满肠鸣,飧泄食不化”。《素问·脉要精微论篇》道:“胃脉实则胀,虚则泄”。脾主运化水湿,胃主腐熟水谷,二者相互协作维持机体“水湿平衡”。仔猪脾胃功能未发育完全,易出现气虚、湿阻,气机不畅,水湿不能及时转运久之产生肠毒性泻症<sup>[7]</sup>。党参、白术、茯苓均为健脾益气之药,符合中医理论“健脾止泻”的治法。党参行补中益气,白术行健脾益气,茯苓行利水渗湿,合用时可发挥出益气生津的功效。研究表明,党参中含有多糖、三萜类、甾醇等多种化学成分,具有调节肠胃功能、增强免疫力及抗炎等多种药理作用<sup>[8-9]</sup>。活性成分蒲公英赛醇能抑制胃酸和幽门螺

杆菌的损害,发挥保护胃上皮结构和抗炎的药理作用<sup>[9]</sup>, $\alpha$ -菠菜甾醇能调控小鼠抑制转运体 P-gp 和 PEPT1 表达,改善肠道药物吸收的功能<sup>[10]</sup>。茯苓、白术属于温药,可益脾以补益气血,对于脾气虚弱无力、湿气内生所致泄泻具有治疗作用<sup>[11]</sup>。尚秋辰<sup>[12]</sup>研究发现,白术多糖可以调节肠道黏膜修复因子 EGFR 和 TGF- $\beta$ 1,促进肠道黏膜修复,有效保护黏膜组织,达到防治腹泻的效果。热邪是仔猪腹泻的常见病因,尤其在夏季多雨时,仔猪易受暑湿侵袭,湿热交杂<sup>[13]</sup>。中医认为“津血同源、津气同源”,高热会造成仔猪的津液大量丢失,体液的流失将加剧机能虚弱<sup>[14]</sup>。《素问·阴阳应象大论》道:“湿胜则濡泻”,脾喜燥恶湿,湿气过重将阻碍脾的受纳和运化功能的实现<sup>[15]</sup>。黄连、白头翁是苦寒药,具有清热、泻火和解毒的功效,符合中医理论中“清热燥湿”的治法。在结肠炎小鼠模型上的相关研究<sup>[16]</sup>表明,黄连中的小檗碱(黄连素)可下调 caspase-3、p-JNK、JNK、GRP78 等内质网应激标志物的水平,进而缓解溃疡性结肠炎。白头翁主以凉血止痢功效,范丽萍等<sup>[17]</sup>指出白

头翁是传统中药治疗动物腹泻的热门中药,其活性成分白头翁素可靶向 TGF- $\beta$ 1 和 EGFR,抵御病毒和细菌混合感染性腹泻。仔猪的消化吸收能力不足是伤食型腹泻诱发的关键,仔猪胃肠内食物残渣的长期蓄积,将为体内有毒有害微生物的生长提供丰富的营养。因而消食药配伍是改善脾胃负担的有效选择,常与补益药共用。汪慧英<sup>[18]</sup>设计党参、白术、陈皮、神曲等中药复方,通过灌服 5 d 的治疗后能显著改善仔猪腹泻,恢复食欲。

### 3.2 药味药性

从药性来看,仔猪腹泻与脾胃和肺关系较为密切,与腹泻诱发部位一致。肺与大肠相表里,肺虚可致大肠传导失常,进而影响脾胃功能。四气出现频率较高的是温性和寒性。中医理论指出温性药具有健脾益气、温中止泻的作用,如党参、黄芪、白术等,适用于由寒邪引起的虚寒型腹泻;寒性药物则以泄实为主功,多为清热燥湿的功效,如黄连、黄芩、黄柏等,适用于由热邪引起的湿热泻痢。五味出现频率较高的是甘味和苦味。中医理论认为甘味药物多以补益脾胃、调和药性为效,如党参、黄芪、甘草等,用于脾胃虚弱型腹泻;苦味药多与寒性药重叠,泻火解毒。

### 3.3 聚类分析

基于层次聚类的方法得到 2 组聚类方,聚类 1 和聚类 2。聚类 1 主治湿热型腹泻。细菌是仔猪最易接触的感染源,白头翁、黄芩和黄连是白头翁汤的主要成分,主攻湿热交互证型,其中经典药方白头翁汤在多次的体内外研究中证明具有调节肠道环境和保护肠道屏障等功能,对大肠杆菌和痢疾杆菌具有较强的抑制作用<sup>[19]</sup>。苍术健脾燥湿,起辅助化湿的功能,炙甘草调和止痛,常占佐使之位。聚类 2 针对脾虚型慢性腹泻,以消食三仙(山楂、麦芽、神曲)为主,辅以茯苓、白术、党参(四物汤加减甘草)。四物汤可调节胃肠运动,增强胃肠黏膜保护和免疫功能,是治疗腹泻等胃肠疾病的治疗的首选方案之一<sup>[20]</sup>。

### 3.4 活性成分和调控机制

党参-白术-茯苓是关联规则较强的核心药对,基于网络药理学研究发现,ALB、AKT1、TP53 可能是治疗仔猪腹泻过程中的关键靶点。ALB 由肝脏合成,是机体维持血清胶体渗透压关键的组分,腹泻会造成内环境稳态失衡,水分的大量流失会引起血清 ALB 水平的上调,进而阻碍血液中代谢物质的正常运输<sup>[21]</sup>。其次 ALB 作为营养物质被纳入药用,腹泻

患者可通过一定量的白蛋白补给缓解症状<sup>[22]</sup>。AKT1 是 AKT 的同源基因,参与生物代谢、细胞生长和存活等多个过程<sup>[23]</sup>。已有研究证明阻断 PI3K/AKT 信号通路能有效抑制肠上皮细胞的死亡,PI3K 磷酸化 AKT1 参与自噬过程促炎因子 TNF 和 IL-6 的释放<sup>[24]</sup>。TP53 是肿瘤抑制基因,监视细胞的健康和死亡,研究表明 TP53 是机体抗病毒反应的重要成员,TP53 基因治疗可缓解猪的流行性腹泻<sup>[25]</sup>。MAPK 通路、Ras 通路和 cAMP 通路是药对最突出的作用通路,这 3 个通路都是细胞生长分化的重要调节元件,且与肠道健康息息相关。MAPK 通路是调节炎症反应的枢纽之一,参与胃肠屏障的保护。MAPK 蛋白是不稳定的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶组,肠上皮细胞接触的刺激物或应激反应等均可激活 MAPK 通路,进而介导促炎症因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等的释放和诱导细胞凋亡<sup>[26]</sup>。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是体液调节系统的组成部分,调控全身各器官功能稳态<sup>[27]</sup>。经典的 RAS 成分如 ACE2 存在胃肠道等消化器官中,参与肽和葡萄糖的吸收、水盐代谢的稳定和肠道屏障的维护等,ACE2 的产物可提高抑制 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路延缓炎症性肠病的程度。研究发现腹泻的保育猪空肠组织内 RAS 系统被激活,其中 ACE2 基因和蛋白水平均降低,ACE 和 AT1R 则为增加<sup>[28]</sup>。cAMP 是细胞膜通透性的调控中心,作用部位为肠上皮细胞。研究证明部分细菌产生的肠毒素会激活肠道上皮细胞中的鸟苷酸环化酶从而上调胞内的 cGMP 浓度,引起下游 Na/K/Cl 转运蛋白的异常,水分大量进入肠腔<sup>[29]</sup>。此外,许多名方和治疗动物或人腹泻的复方均涉及 AKT1、TP53 靶点和 MAPK、cAMP 通路<sup>[30]</sup>,可见这些靶点和通路在腹泻形成和治疗中占有重要的地位,但缺乏系统的归纳和分析,如仔猪腹泻与人腹泻之间的相关性,该基因在腹泻形成的贡献仍较模糊。

### 3.5 中成药产品

功芎止痢散是唯一通过注册审查的新型兽用产品,添加至母猪饲料中可降低仔猪腹泻发生率,其潜在机制涉及 MAPK 靶点和 AGE-RAGE 通路<sup>[31]</sup>。四黄止痢颗粒是仔猪腹泻的治疗药物,由黄芩、黄柏、黄连、板蓝根组成,具有凉血止痢的功能,研究证明四黄止痢颗粒参与 TNF、IL-17 等 17 个信号通路调节脾、胃等经络<sup>[32]</sup>。中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所联合研制的中兽药仔泻康口服液(由黄芩、



黄连和白头翁等组合),通过激活 TNF 和 MAPK 通路发挥治疗效果<sup>[33]</sup>。

综上所述,中药治疗仔猪腹泻以“调理脾胃、祛湿止泻”为原则,常用清热、消食和补益药。针对不同症候类型:湿热型腹泻以黄连、白头翁等清热药为主,用寒苦药泻实热;伤食和脾虚型腹泻以陈皮、山楂、神曲等消食药为主,辅以党参、甘草等补益药,用甘味药调养脾胃;虚寒型腹泻以党参、白术、茯苓为主,用温补药温中散寒。网络药理学研究显示,核心药对党参-白术和茯苓的活性成分作用于 ALB、AKT1、TP53 等靶点,通过介导 MAPK、Ras 和 cAMP 通路发挥抗腹泻作用。但目前仔猪腹泻的中医药研究尚浅,难以明确复方中与疾病相关的关键成分和靶点。因此,深入挖掘中医药治疗机制并开发新中药组方具有广阔前景。

## 参考文献 References

- [1] 杨丽梅,马力,徐倩倩,等.我国猪病毒性腹泻的诊断与流行病学调查研究概况[J].动物医学进展,2014,35(2):115-119. YANG L M, MA L, XU Q Q, et al. An overview of the research on the diagnosis and epidemiological investigation of porcine viral diarrhea in China[J]. Progress in veterinary medicine, 2014, 35(2): 115-119 (in Chinese with English abstract).
- [2] 鲁改儒.加味白头翁汤对肉仔鸡大肠杆菌病的防治效果及其机理[D].保定:河北农业大学,2011. LU G R. The prevention and treatment effect of Jiawei *Pulsatilla* decoction on *Colibacillosis* in broiler chickens and its mechanism[D]. Baoding: Hebei Agricultural University, 2011 (in Chinese with English abstract).
- [3] LAI B S, LIN Q M, LIN B Q, et al. Experiment on the effects of a self-formulated compound Chinese herbal medicine additive on the growth performance and diarrhea of weaned piglets [J]. Agricultural science & technology, 2015, 16(2): 327-329.
- [4] 王琪,张惠玲,刘日蓉,等.蒲公英水煎液对犊牛源多重耐药大肠杆菌耐药性的消除作用[J].中国兽医杂志,2024,60(3):126-131. WANG Q, ZHANG H L, LIU R R, et al. The elimination effect of water decoction of *Taraxacum mongolicum* on the drug resistance of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from calves[J]. Chinese journal of veterinary medicine, 2024, 60(3): 126-131 (in Chinese with English abstract).
- [5] 张广宇.中医内科学[M].济南:山东科学技术出版社,2020. ZHANG G Y. Internal medicine of traditional Chinese medicine [M]. Ji'nan: Shandong Science and Technology Press, 2020 (in Chinese).
- [6] 杨雪景.猪腹泻的辨证论治[J].中兽医医药杂志,2004(5):35-36. YANG X J. The syndrome differentiation and treatment of porcine diarrhea[J]. Journal of traditional Chinese veterinary medicine, 2004 (5): 35-36 (in Chinese).
- [7] 刘永.《名医类案》痞满案例证治特点分析[J].世界中医药, 2011, 6(3): 248-250. LIU Y. Analysis of the characteristics of syndrome differentiation and treatment of the cases of epigastric fullness in *Classified Cases of Famous Doctors* [J]. World Chinese medicine, 2011, 6(3): 248-250 (in Chinese with English abstract).
- [8] 谢琦,程雪梅,胡芳弟,等.党参化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J].上海中医药杂志,2020,54(8):94-104. XIE Q, CHENG X M, HU F D, et al. Research progress on the chemical components, pharmacological effects and quality control of *Codonopsis pilosula* [J]. Shanghai journal of traditional Chinese medicine, 2020, 54(8): 94-104 (in Chinese with English abstract).
- [9] 段惠春,蒲华云.蒲公英赛醇保护胃上皮细胞及抗炎作用的研究进展[J].中国当代医药,2022,29(20):30-34. DUAN H C, PU H Y. Research progress on the protective effect of *Taraxerol* on gastric epithelial cells and its anti-inflammatory effect [J]. China contemporary medicine, 2022, 29(20): 30-34 (in Chinese with English abstract).
- [10] 吴丽娜,赵玲,叶刚,等. $\alpha$ -菠菜甾醇对小鼠小肠段药物转运体 P-gp 和 PEPT1 表达的影响[J].浙江农业学报,2016,28(6):944-950. WU L N, ZHAO L, YE G, et al. Effects of  $\alpha$ -spinasterol on the expressions of drug transporters P-gp and PEPT1 in the small intestine segments of mice [J]. Acta agriculturæ Zhejiangensis, 2016, 28(6): 944-950 (in Chinese with English abstract).
- [11] 张晓娟,左冬冬.白术化学成分及药理作用研究新进展[J].中医药信息,2018,35(6):101-106. ZHANG X J, ZUO D D. New research progress on the chemical components and pharmacological effects of *Atractylodes macrocephala* Koidz [J]. Information on traditional Chinese medicine, 2018, 35(6): 101-106 (in Chinese).
- [12] 尚秋辰.白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究[D].扬州:扬州大学,2017. SHANG Q C. Study on the mechanism of *Atractylodes macrocephala* polysaccharide in the repair of intestinal mucosa in mice with *Escherichia coli*-induced diarrhea model [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2017 (in Chinese with English abstract).
- [13] 黄忠义,陈飞,张贯启,等.黄芪多糖对梗阻性黄疸大鼠肠损害的治疗作用及其机制探讨[J].山东医药,2020,60(12):32-36. HUANG Z Y, CHEN F, ZHANG G Q, et al. Therapeutic effect of *Astragalus* polysaccharide on intestinal damage in rats with obstructive jaundice and its mechanism [J]. Shandong medical journal, 2020, 60(12): 32-36 (in Chinese with English abstract).
- [14] 张振影.五味健脾颗粒对仔猪脾虚泄泻和生产性能的影响[J].北方牧业,2021(14):24. ZHANG Z Y. Effects of Wuwei jianpi granules on spleen-deficiency diarrhea and production performance of piglets [J]. Northern animal husbandry, 2021 (14): 24 (in Chinese).
- [15] 文颖娟.万密斋泄泻学术思想探析[J].时珍国医国药,2012,23(11):2832-2833. WEN Y J. Analysis of Wanmizhai's aca-



- demic thoughts on diarrhea[J]. Lishizhen medicine and materia medica research, 2012, 23(11): 2832-2833(in Chinese).
- [16] 王薇, 张庆文, 叶文才, 等. 黄连中的异喹啉类生物碱[J]. 中国天然药物, 2007(5): 348-350. WANG W, ZHANG Q W, YE W C, et al. Isoquinoline alkaloids in *Coptis chinensis* Franch [J]. Chinese journal of natural medicines, 2007(5): 348-350 (in Chinese with English abstract).
- [17] 范丽萍, 许笑, 陶琦, 等. 基于数据挖掘的白头翁防治动物腹泻的应用分析[J]. 中兽医医药杂志, 2024, 43(2): 42-48. FAN L P, XU X, TAO Q, et al. Application analysis of *Pulsatilla chinensis* in the prevention and treatment of animal diarrhea based on data mining [J]. Journal of traditional Chinese veterinary medicine, 2024, 43(2): 42-48(in Chinese with English abstract).
- [18] 汪慧英. 自拟方治疗仔猪迁延性腹泻[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2007(3): 3. WANF H Y. Treatment of persistent diarrhea in piglets with a self-formulated prescription[J]. Heilongjiang animal science and veterinary medicine, 2007(3): 3(in Chinese).
- [19] 吕颜枝, 陈永亮, 王善辉. 白头翁汤对人工感染鸡大肠杆菌病的治疗效果研究[J]. 中国饲料, 2022(10): 13-16. LÜ Y Z, CHEN Y L, WANG S H. Study on the therapeutic effect of *Pulsatilla* decoction on artificially infected chicken *Colibacillosis* [J]. China feed, 2022(10): 13-16(in Chinese with English abstract).
- [20] 叶富强, 陈蔚文. 四君子汤对胃肠道作用的药理研究[J]. 时珍国医国药, 2005(1): 73-74. YE F Q, CHEN W W. Pharmacological study on the effects of Sijunzi decoction on the gastrointestinal tract [J]. Lishizhen medicine and materia medica research, 2005(1): 73-74(in Chinese).
- [21] 王孝先. 黄芩汤、白头翁汤、葛根芩连汤对肠道菌株抑菌作用的实验观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001(1): 42-44. WANG X X. Experimental observation on the bacteriostatic effects of *Scutellaria* decoction, *Pulsatilla* decoction and Gegen Qinlian decoction on intestinal strains [J]. Journal of basic Chinese medicine, 2001(1): 42-44(in Chinese with English abstract).
- [22] 何霖, 程模, 张露, 等. 某院住院患者人血白蛋白临床应用评价与分析[J]. 中药与临床, 2021, 12(5): 42-45. HE L, CHENG M, ZHANG L, et al. Evaluation and analysis of the clinical application of human serum albumin in inpatients of a hospital [J]. Pharmacy and clinics of Chinese materia medica, 2021, 12(5): 42-45(in Chinese with English abstract).
- [23] FREDERICK M I, SIDDIKA T, ZHANG P, et al. miRNA-dependent regulation of AKT1 phosphorylation [J/OL]. Cells, 2022, 11(5): 821 [2024-06-03]. <https://doi.org/10.3390/cells11050821>.
- [24] 黎乐怡, 卓俊城, 谢凯枫, 等. 健脾化痰解毒方调控 PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$  通路干预胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞自噬及凋亡[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10): 1444-1451. LI L Y, ZHUO J C, XIE K F, et al. The jianpi huayu jiedu formula regulates the PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$  pathway to interfere with the autophagy and apoptosis of gastric mucosal epithelial cells in rats with precancerous lesions of gastric cancer [J]. Traditional Chinese drug research and clinical pharmacology, 2021, 32(10): 1444-1451(in Chinese with English abstract).
- [25] 谢梅英. 猪乳外泌体对肠道损伤的缓解作用及分子机制 [D]. 广州: 华南农业大学, 2019. XIE M Y. The alleviating effect of porcine milk exosomes on intestinal damage and its molecular mechanism [D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2019(in Chinese with English abstract).
- [26] 曾雯玉, 肖乐, 刘峻源, 等. 甘草多糖对 ETEC 诱导断奶腹泻仔猪肠道损伤及肠道菌群的调控机制[J]. 中国兽医学报, 2024, 44(4): 740-747. ZENG W Y, XIAO L, LIU J Y, et al. Regulatory mechanism of licorice polysaccharide on intestinal damage and intestinal flora in weaned piglets with diarrhea induced by ETEC [J]. Chinese journal of veterinary science, 2024, 44(4): 740-747(in Chinese with English abstract).
- [27] 陈雪清, 李志强, 吴雨龙, 等. 临床腹泻猪空肠组织中肾素-血管紧张素系统(RAS)的表达变化及与肠道炎症的关系[J]. 畜牧兽医学报, 2024, 55(2): 751-758. CHEN X Q, LI Z Q, WU Y L, et al. Expression changes of the renin-angiotensin system (RAS) in the jejunum tissues of clinically diarrheic pigs and its relationship with intestinal inflammation [J]. Acta veterinaria et zootechnica sinica, 2024, 55(2): 751-758(in Chinese with English abstract).
- [28] 邓秋红. GLP-2 调控应激的断奶仔猪肠上皮紧密连接屏障功能的分子机理研究 [D]. 成都: 四川农业大学, 2016. DENG Q H. Study on the molecular mechanism of GLP-2 regulating the tight junction barrier function of intestinal epithelium in weaned piglets under stress [D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2016(in Chinese with English abstract).
- [29] 蒋秉好, 陈宁, 崔亚男, 等. 基于网络药理学及分子对接探究四黄止痢复方治疗仔猪腹泻的作用机制[J]. 中国畜牧兽医, 2024, 51(3): 1308-1319. JIANG B Y, CHEN N, CUI Y N, et al. Exploring the action mechanism of the Sihuang Zhili compound in treating diarrhea in piglets based on network pharmacology and molecular docking [J]. China animal husbandry & veterinary medicine, 2024, 51(3): 1308-1319(in Chinese with English abstract).
- [30] 吴东升, 曹晖, 曹晓阳, 等. 芍药汤通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控溃疡性结肠炎水液代谢及肠上皮通透性的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 53-60. WU D S, CAO H, CAO X Y, et al. The action mechanism of paeoniae decoction in regulating the water metabolism and intestinal epithelial permeability of ulcerative colitis through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. Chinese journal of experimental traditional medical formulae, 2023, 29(9): 53-60 (in Chinese with English abstract).
- [31] 白家成, 钟丽蝶, 李涪铤, 等. 基于网络药理学探讨功芩止痢散治疗仔猪腹泻的作用机制[J]. 饲料研究, 2024, 47(9): 84-

88. BAI J C, ZHONG L D, LI F X, et al. Exploring the mechanism of Gongxian Zhili powder in treating diarrhea of piglets based on network pharmacology [J]. Feed research, 2024, 47 (9): 84-88 (in Chinese with English abstract).
- [32] 周炜炜, 王雪峰, 张梦洁等. 基于生物网络功能模块整合组方规律分析四黄止痢颗粒治疗仔猪腹泻的作用机制[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(7): 3031-3043. ZHOU W W, WANG X F, ZHANG M J, et al. Analysis of the mechanism of Sihuang Zhili granules in treating diarrhea of piglets based on the integration of formulation rules of biological network functional modules [J]. Acta veterinaria et zootechnica sinica, 2023, 54 (7): 3031-3043 (in Chinese with English abstract).
- [33] 雒利蓉, 崔东安, 王慧, 等. 仔泻康口服液药效学和分子机制研究[J]. 中国畜牧兽医, 2019, 46(2): 608-620. LUO L R, CUI D A, WANG H, et al. Study on the pharmacodynamics and molecular mechanism of Zixiekang oral liquid [J]. China animal husbandry & veterinary medicine, 2019, 46(2): 608-620 (in Chinese with English abstract).

## Medication pattern of traditional Chinese medicine for treating piglet diarrhea based on cyberpharmacology

ZHANG Jieying, GAO Jingjie, ZENG Guangmeng, WANG Xiaoxiao, TAO Yanfei, WANG Xu

College of Animal Science and Technology, College of Veterinary Medicine/National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

**Abstract** The prescriptions of traditional Chinese medicine (TCM) compound related to the treatment of piglet diarrhea were collected from CNKI, WanfangData, VP Database and ancient books, and the medication pattern of medication frequency, medicinal properties, medicinal flavors, categorization, medicinal pairs, and association rules was analyzed with Python and SPSS to mine data to study the medication pattern and mechanism of TCM in the treatment of piglet diarrhea. The core pairs of drugs were analyzed with cyber-pharmacology. The components and targets were extracted with TCMSP database and Swiss ADME platform. The intersection targets were analyzed by protein interaction analysis with STRING database. The mediators of targets were obtained with Network Analyze of Cytoscape 3.9.1 software. The GO and KEGG enrichment of the targets were analyzed with webgestalt database. The results showed that there were 19 medicines with a frequency of  $\geq 5$  used in TCM for the treatment of piglet diarrhea, among which the medicine with high-frequency was *Poria cocos*, *Coptis chinensis*, *Atractylodes macrocephala*, *Codonopsis pilosula*, Tangerine peel and *Astragalus membranaceus*. 38.13% medicines are warm medicinal properties. 33.21% and 33.03% medicines are mainly sweet and bitter medicinal flavor, with the spleen (22.94%), stomach (18.07%), and lungs (13.67%) being the main meridians. The drug pairs with high-frequency are *Codonopsis pilosulae*, *Atractylodes macrocephala* and *Poria cocos*, with the frequency of more than 10 times, and the combination is closely associated. A combination involving 22 active ingredients and 672 targets was obtained with screening and deduplication. The results of GO analysis showed that 12 targets related to biological processes, 21 targets related to cellular components, and 18 targets related to molecular functions, involving 10 KEGG pathways. It is indicated that most of the drugs used in the treatment of piglet diarrhea are heat-clearing, food-eliminating and tonic drugs, and the core pairs of medicine are represented by *Codonopsis pilosulae*, *Atractylodes macrocephala* and *Poria cocos*, with active ingredients acting on the inflammation-related targets including ALB, AKT1 and TP53, and participating in the pathways of MAPK, Ras and cAMP to exert the antidiarrheal effect.

**Keywords** piglet diarrhea; traditional Chinese medicine (TCM); data mining; Cyberpharmacology; medication pattern; *Codonopsis pilosulae*-*Atractylodes macrocephala*-*Poriacocos*

(责任编辑:赵琳琳)