

基于网络药理学与数据可视化探究《伤寒论》 中生姜与干姜治疗呕吐作用机制的差异性

耿 焯*, 陈 希

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月28日; 录用日期: 2023年10月17日; 发布日期: 2023年10月27日

摘 要

目的: 探究《伤寒论》中生姜与干姜治疗呕吐用法差异性及其药理学依据。方法: 通过将《伤寒论》内治疗呕吐方剂中含有生姜或干姜的方剂进行数据可视化展示, 探究《伤寒论》中治呕方剂与药物的应用的规律与逻辑。基于中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)、蛋白质数据库(Uniprot)等平台, 筛选生姜与干姜的有效成分及其潜在治疗靶标, 基于人类基因数据库(Genecard)获取呕吐相关差异表达基因, 取交集筛选出生姜、干姜治疗呕吐的潜在作用靶点, 构建化合物-靶点网络、蛋白互作(PPI)网络, 并对交集靶点进行GO富集分析与KEGG富集分析, 分析其应用差异的分子学依据。结果: 《伤寒论》中含“呕吐”相关字词的条文87条, 治呕方剂共31首, 其中含生姜的方剂14首, 含干姜的方剂13首。生姜用量较大, 所在方剂药味数较多, 多用于三阳经, 常与甘草、半夏、大枣、黄芩、人参、芍药等药进行配伍。干姜用量较小, 所在方剂药味数较小, 多用于三阴经, 常与甘草、人参、黄连、附子等药进行配伍。经指定条件筛选后, 获得生姜有效成分5个, 作用靶点166个, 干姜有效成分5个, 作用靶点312个。二者共有关键成分为 β -谷甾醇(beta-sitosterol), 生姜核心成分为二氢辣椒素(Dihydrocapsaicin)和豆甾醇(Stigmasterol)。干姜核心成分为六倍体磷脂(Sexangularatin)和谷甾醇(sitosterol)。呕吐相关靶点2608个, 生姜治疗呕吐关键靶点为MTOR、CASP3、PTGS2等, 干姜治疗呕吐关键靶点为MTOR、AKT1、ERBB2等, 二者治疗呕吐在细胞组分(Cellular component, CC)相关的通路相同最多, 在Pathways in cancers、protein binding等通路富集度较高。结论: 《伤寒论》中生姜与干姜对于呕吐的治疗有较大差异性, 二氢辣椒素(Dihydrocapsaicin)和豆甾醇(Stigmasterol)可能是生姜治疗呕吐疗效区别于干姜的关键成分。Pathways in cancers、protein binding可能是生姜与干姜治疗呕吐的关键通路。

关键词

生姜, 干姜, 网络药理学, 数据可视化

*通讯作者。

Exploring the Difference between Ginger and Dried Ginger in Treating Vomiting in “Treatise on Febrile Diseases” Based on Network Pharmacology and Data Visualization

Ye Geng*, Xi Chen

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 28th, 2023; accepted: Oct. 17th, 2023; published: Oct. 27th, 2023

Abstract

Objective: The objective of this paper is to investigate the disparity between ginger and dried ginger in managing vomiting as per Treatise on Febrile Diseases, along with its pharmacological rationale. **Methods:** Through data visualization of the prescription for treating vomiting containing ginger or dried ginger in Treatise on Febrile Diseases, we explored the rules and logic behind the application of this prescription and drug for treating vomiting. Using the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), protein database (UniProt), and other platforms, we screened for effective components of ginger and dried ginger as well as their potential therapeutic targets. Additionally, we obtained differentially expressed genes related to vomiting from the human gene database (Genecard) and screened for potential therapeutic targets of ginger and dried ginger in treating vomiting through intersection analysis, constructed compound target networks and protein interaction (PPI) networks, performed GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis on intersecting targets, and analyzed the molecular basis underlying their differences in application. **Results:** The Treatise on Febrile Diseases contained a total of 87 articles that discussed terms related to "vomiting," along with 31 prescriptions specifically designed for treating vomiting. Among these prescriptions, 14 included ginger as an ingredient, while 13 contained dried ginger. Ginger was predominantly used in larger quantities and featured a greater variety of medicinal flavors in the prescription, often combined with licorice, pinellia, jube, scutellaria, ginseng, peony, and other herbs. On the other hand, dried ginger was used in smaller amounts and had fewer medicinal tastes associated with it. It was commonly mixed with licorice, ginseng, coptis chinensis (goldthread), aconite root (monkshood), and other herbs. Through screening under specific conditions, we identified five active components of ginger that targeted 166 specific proteins and five active components of dried ginger that targeted 312 specific proteins. Beta-sitosterol emerged as a key component shared by both types of ginger extracts; however Dihydrocapsaicin and Stigmasterol were identified as core components unique to regular ginger extract while Sexangularetin and sitosterol were found to be core components unique to dried ginger extract. **Conclusion:** There exists a significant disparity in the therapeutic effects of ginger and dried ginger on vomiting in Treatise on Febrile Diseases. Dihydrocapsaicin and Stigmasterol may be the key components of ginger in the treatment of vomiting. Pathways in cancers, protein binding may be the key pathways of ginger and dried ginger in the treatment of vomiting.

Keywords

Ginger, Dried Ginger, Network Pharmacology, Data Visualization

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

呕吐是临床中的常见症状, 中医理论中将有物有声称之为呕, 有物无声称之为吐, 有声无物称之为干呕, 因呕吐二证常同时发生, 故通常将其合成为呕吐。中医认为呕吐的病位在胃, 由多种原因导致的胃失和降、胃气上逆、进而发生呕吐[1]。现代研究认为呕吐是胃内容物从口腔中用力排出。急性呕吐多因短暂的疾病(如病毒性胃肠炎)、自限性躯体疾病(如肌肉骨骼创伤; 急性心肌梗死)或药物副作用(如化疗、麻醉药、胰高血糖素样肽 1-激动剂), 而慢性呕吐是由多种病理生理过程引起的, 包括胃肠道和非胃肠道的原因[2]。《伤寒论》中“呕”与“吐”多作为两种独立的症状出现, “呕”相关的词条如呕者、干呕、欲呕、呕痢等。“吐”相关的词条如吐利、吐血、吐蛔等。也有统称为“呕吐”者。在《伤寒论》中, 呕吐是判断病因病机的重要诊断依据, 全书 398 条原文中, 涉及呕吐的条文 87 条, 相关方剂(包含加减用方) 31 首[3]。其中使用频次较多的药物为甘草、人参、大枣、生姜、干姜、半夏等。生姜与干姜均来自姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc., 生姜为姜的新鲜根茎, 味辛性微温, 具有解表散寒, 温中止呕, 温肺止咳, 解毒的功效。主治风寒感冒, 脾胃寒证, 胃寒呕吐, 肺寒咳嗽, 还可解鱼蟹毒[4]。干姜味辛性热, 具有温中散寒, 回阳通脉, 温肺化饮的功效。主治脘腹冷痛, 呕吐, 泄泻, 亡阳厥逆, 寒饮喘咳, 寒湿痹痛。二者出于同源, 都可治疗呕吐, 应用却大不相同, 本研究基于网络药理学与数据可视化方法试图探究《伤寒论》中干姜和生姜治疗呕吐的物质基础和作用机制, 对比其差异性, 为临床与进一步研究提供理论依据。

2. 数据库与网站

TCMSP (<http://tcmospw.com/tcmosp.php>);

Uniprot (<https://www.uniprot.org/>);

Genecard (<https://www.genecards.org/>);

Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>);

Swisstargetprediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>);

Venny (<http://www.liuxiaoyuyuan.cn/>);

微生信(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)。

3. 方法

3.1. 伤寒论中治呕相关方剂的筛选及可视化

通过文献查找筛选《伤寒论》中治呕相关方剂以及治呕相关方剂中含有生姜、干姜的方剂, 用 WPS 表格进行总结后, 用 WPS 演示进行数据可视化作图。其中每个圆点代表一个方剂, 横坐标代表方剂中干姜、生姜的用量, 圆点所处的纵坐标区域代表其所属的归经, 圆点的大小代表该方剂所含的药味数, 圆点越大, 其所含的药味数越多。

3.2. 《伤寒论》中治呕相关方剂用药频次的可视化

在 2.1 的基础上, 分别统计《伤寒论》中治呕相关方剂以及治呕相关方剂中含有生姜、干姜方剂中的用药情况, 用 WPS 表格进行总结后, 用 WPS 演示进行数据可视化作图。药物名称越大代表该药物出现的次数越多。

3.3. 生姜与干姜有效化学成分筛选及有效成分作用靶点的预测

基于中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)在线数据库收集和筛选生姜和干姜的有效成分和相关靶点。分别以“生姜”“干姜”为关键词, 以生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件, 筛选出纳入本次研究的化合物。通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)在线数据库, Uniprot 数据库, genecard 数据库, pubchem 数据库和 swisstargetprediction 数据库预测干姜和生姜的作用靶点, 并分别将二者的预测的结果取并集后去重。

3.4. 呕吐相关基因的预测

在 genecards 数据库中分别以“retching”“vomiting”“emesis”为关键词进行检索, 后将三者结果取并集。

3.5. 生姜、干姜作用靶点与呕吐相关靶点的韦恩图分析

运用 Venny2.1 分别将生姜作用靶点与呕吐作用靶点、干姜作用靶点与呕吐作用靶点进行韦恩分析, 并将分析结果导入 WPS 表格。

3.6. 靶蛋白相互作用(PPI)网络的构建

将生姜、干姜作用靶点中与呕吐相关的靶点导入 string 数据库, 选择物种为“Homo sapiens”构建蛋白质之间的 PPI 网络后保存 TSV 格式文件, 将该文件导入 cytoscape3.9.1 进行核心靶点筛选, 用软件中的“centiscape2.2”插件以节点介度(Betweenness), 节点紧密度(Closeness), 节点连接度(Degree)为参数进行关键靶点的筛选。

3.7. “药物 - 成分 - 靶点”的网络构建

使用 cytoscape3.9.1 软件构建“药物 - 成分 - 靶点”相互作用网络图, 其中 S1、S2、S3、S4 为生姜独有成分, G1、G2、G3、G4 为干姜独有成分, A 为二者共有成分。

3.8. GO 功能和 KEGG 通路富集分析

将 2.5 中所得交集分别导入 David 数据库进行分析, 得到 GO 功能和 KEGG 通路富集的相关数据, 将所得数据导入 Excel 表格中, 筛选后应用微信平台进行数据可视化绘图。

4. 结果

4.1. 伤寒论中治呕相关方剂的筛选及可视化结果

从《伤寒论》中含“呕吐”相关字词的条文 87 条, 治呕方剂共 31 首, 其中含生姜的方剂 14 首, 含干姜的方剂 13 首, 且有生姜与干姜并用的方剂 3 首。含有生姜、干姜的治呕方剂名称、药味数、姜的用量见图 1。将这些方剂以所在分经、药味组成数、生姜干姜含量为关键词进行用 WPS 演示进行数据可视化展示, 所得结果见图 2。分析后可以发现, 生姜与干姜的常用用量均为三两, 最小用量均为一两, 生姜的最大用

量为五两, 小于干姜的最大用量十两, 但考虑其所在方剂制式不同(生姜用量为五两的栀子生姜豉汤和大柴胡汤均为汤剂, 干姜用量为十两的乌梅丸为丸剂), 该项比较并无意义。去除乌梅丸和理中丸后, 干姜平均用量(2.27 两)明显小于生姜平均用量(3.23 两)。从六经分布上来看, 含干姜的治呕方剂多属阴经, 含生姜的治呕方剂多属阳经, 且三阳经的治呕方剂的药味数明显多于三阴经治呕方剂的药味数。

方剂	药味数	干姜用量	生姜用量
甘草干姜汤	2	二两	/
四逆汤	3	一两半	/
栀子生姜豉汤	3	/	五两
理中丸	4	三两	三两
通脉四逆汤	4	三两	二两
四逆加人参汤	4	一两半	/
干姜黄芩黄连人参汤	4	三两	/
吴茱萸汤	4	/	六两
白通加猪胆汁汤	5	一两	/
桂枝汤	5	/	三两
真武汤	5	/	三两
黄芩加半夏生姜汤	6	/	一两半
半夏泻心汤	7	三两	/
甘草泻心汤	7	三两	/
黄连汤	7	三两	/
小柴胡汤	7	/	三两
旋覆代赭汤	7	/	五两
小青龙汤	8	三两	/
生姜泻心汤	8	一两	四两
葛根加半夏汤	8	/	二两
大柴胡汤	8	/	五两
柴胡加芒硝汤	8	/	一两
柴胡桂枝汤	9	/	一两半
乌梅丸	10	十两	/

Figure 1. The prescription of treating vomiting with ginger and dried ginger in the theory of Febrile cold

图 1. 伤寒论中含生姜、干姜治呕方剂

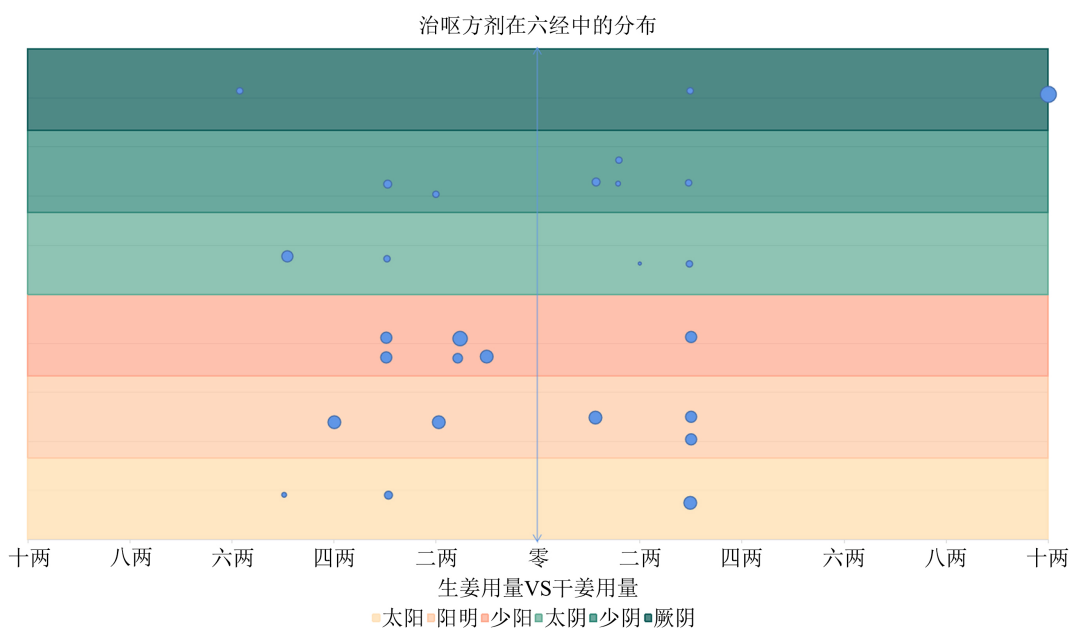


Figure 2. Distribution of antiemetic formulas in the six channels

图 2. 治呕方剂在六经中的分布

4.2. 《伤寒论》中治呕相关方剂用药频次的可视化结果

《伤寒论》中 31 首治呕方剂中共用药 47 种, 累计用药频次 173 次, 其中出现次数前五的药物为甘草、大枣、人参、生姜、半夏、干姜, 其使用次数分别为 20、14、14、13、13。《伤寒论》中治呕全部用药词云图见图 3。可见生姜和干姜在治呕用药中的确处于重要地位。在含有生姜的 14 首方剂中, 除生姜外出现频次最多的药物为甘草、大枣、半夏、黄芩、芍药出现次数分别为 10、10、8、7、6、6。含生姜方剂用药词云图见图 4。在含有干姜的 13 首方剂中, 除干姜外出现频次最多的药物为甘草、人参、黄连、半夏、附子, 出现次数分别为 10、8、6、5、5。含干姜方剂用药词云图见图 5。



Figure 3. Vomiting related drugs in Treatise on Febrile Diseases

图 3. 《伤寒论》中治疗呕吐相关药物



Figure 4. Drugs related to vomiting and ginger in Treatise on Febrile Diseases

图 4. 《伤寒论》中治疗呕吐与生姜相关药物



Figure 5. Related drugs for treating vomiting and dried ginger in Treatise on Febrile Diseases

图 5. 《伤寒论》中治疗呕吐与生姜相关药物

4.3. 生姜与干姜有效化学成分筛选结果及有效成分作用靶点的预测结果

经指定条件筛选后, 获得生姜有效成分 5 个, 相关靶点 166 个, 干姜有效成分 5 个, 相关靶点 312 个。具体成分如图 6 所示。

NO.	ID	化合物	相对分子质量	OB%	DL	来源	编号
1	MOL006129	6-methylgingediacetate2	394.56	48.73	0.32	生姜	S1
2	MOL008698	Dihydrocapsaicin	307.48	47.07	0.19	生姜	S2
3	MOL000449	Stigmasterol	412.77	43.83	0.76	生姜	S3
4	MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	414.79	36.91	0.75	生姜	S4
5	MOL000358	beta-sitosterol	417.79	36.91	0.75	生姜/干姜	A
6	MOL002464	1-Monolinolein	354.59	37.18	0.3	干姜	G1
7	MOL002501	[(1S)-3-[(E)-but-2-enyl]-2-methyl-4-oxo-1-cyclopent-2-enyl] (1R,3R)-3-[(E)-3-methoxy-2-methyl-3-oxoprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate	360.49	62.52	0.31	干姜	G2
8	MOL002514	Sexangularetin	316.28	62.86	0.3	干姜	G3
9	MOL000359	sitosterol	414.79	36.91	0.75	干姜	G4

Figure 6. Active chemical composition of ginger and dried ginger

图 6. 生姜和干姜的有效化学成分

4.4. 呕吐相关基因的预测结果

在 genecards 数据库中分别以“retching”“vomiting”“emesis”为关键词进行检索后, 各得到呕吐相关靶点 149 个、7185 个、710 个, 以 Relevance score > 1 为条件进行筛选并取并集后, 得到呕吐相关靶点 2608 个。

4.5. 干姜、生姜作用靶点与呕吐相关靶点的韦恩图分析结果

分别将干姜作用靶点与生姜作用靶点、生姜作用靶点与呕吐相关靶点、干姜作用靶点与呕吐相关靶点导入 Venny2.1, 得到结果分别见图 7~9。可见生姜与干姜共同作用靶点 111 个, 干姜的作用靶点中与呕吐相关的靶点 134 个, 生姜的作用靶点与呕吐相关的靶点 85 个。

4.6. 交集靶点的 PPI 网络构建

分别将生姜与呕吐交集靶点 TSV 文件、干姜与呕吐交集靶点 TSV 文件导入 cytoscape3.9.1 进行作图后, 生姜与呕吐交集靶点所得交互图共有 82 个节点 497 条边。用 centiscape2.2 插件通过节点介度 (Betweenness), 节点紧密度 (Closeness), 节点连接度 (Degree) 筛选关键基因, 筛选后得到 21 个节点, 98 条边。提示生姜治疗呕吐关键靶点为 MTOR、CASP3、PTGS2 等。同法处理干姜作用靶点中与呕吐的相关靶点, 所作交互图中有 132 个节点, 1378 条边, 同法筛选后得到 26 个节点, 214 条边。干姜治疗呕吐关键靶点为 MTOR、AKT1、ERBB2 等。图 10 为生姜治疗呕吐的 21 个关键靶点、图 11 为干姜治疗呕吐的 26 个关键靶点。

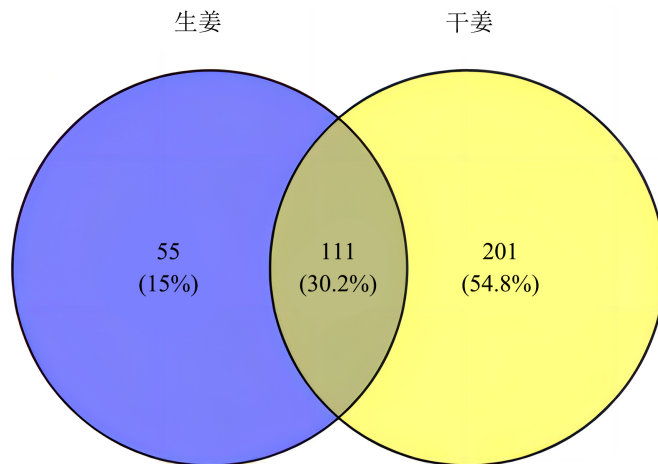


Figure 7. Venn diagram of ginger and dried ginger targets
图 7. 生姜与干姜靶点韦恩图

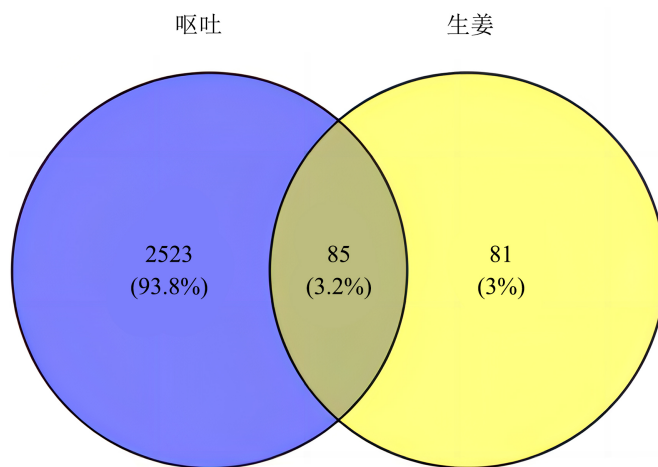


Figure 8. Venn diagram of ginger and vomiting targets
图 8. 生姜与呕吐靶点韦恩图

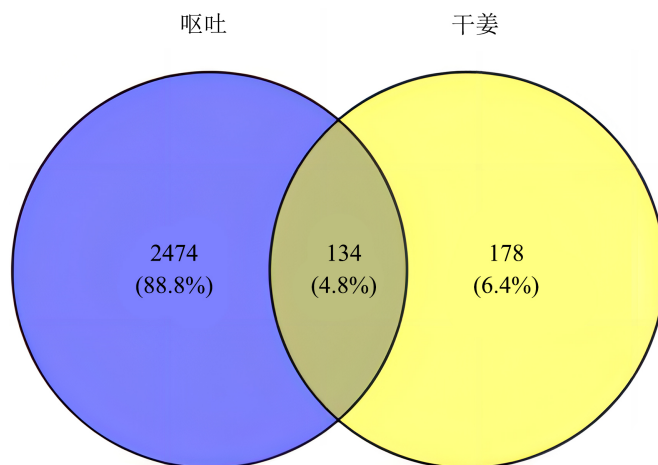


Figure 9. Venn diagram of dried ginger and vomiting targets
图 9. 干姜与呕吐靶点韦恩图

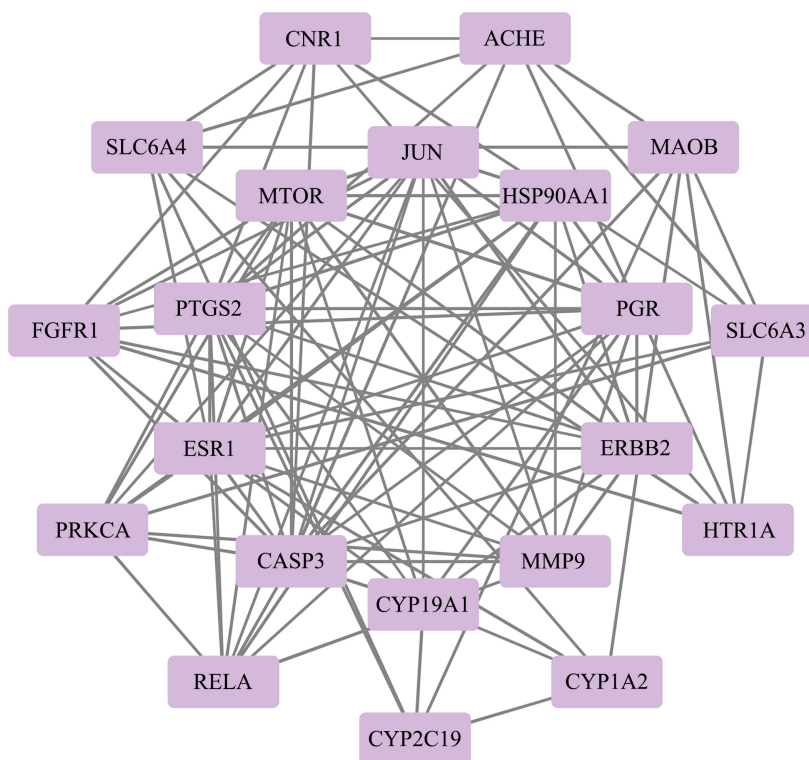


Figure 10. Interaction diagram of key targets related to ginger and vomiting
图 10. 生姜与呕吐相关关键靶点交互图

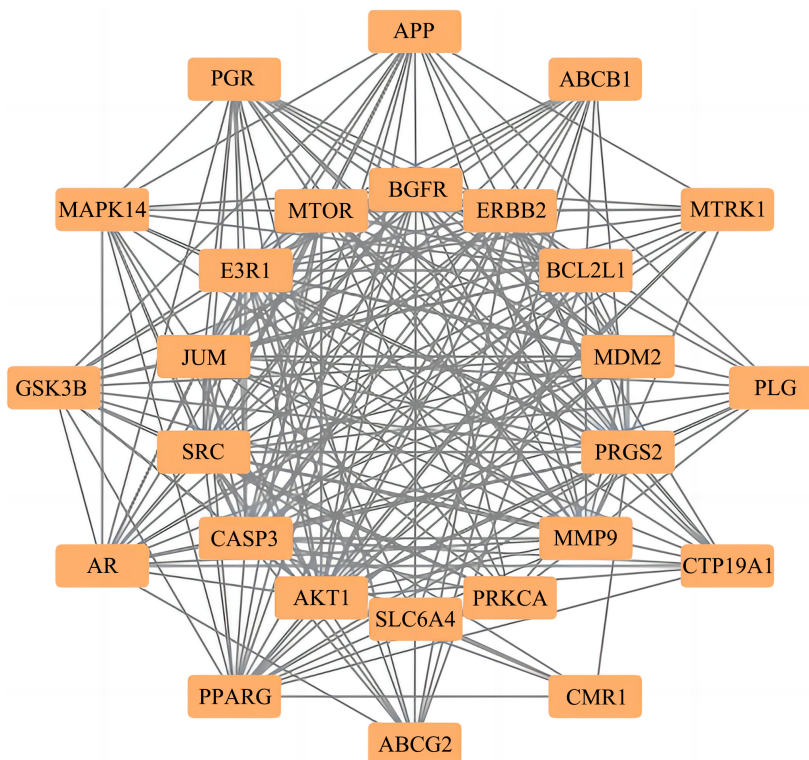


Figure 11. Interaction diagram of key targets related to dry ginger and vomiting
图 11. 干姜与呕吐相关关键靶点交互图

4.7. “药物 - 成分 - 靶点” 的网络构建结果

将干姜、生姜作用靶点及二药与呕吐相关靶点并集导入 cytoscape3.9.1 进行作图。得到生姜、干姜与呕吐“药物 - 成分 - 靶点”网络图如图 12 所示。

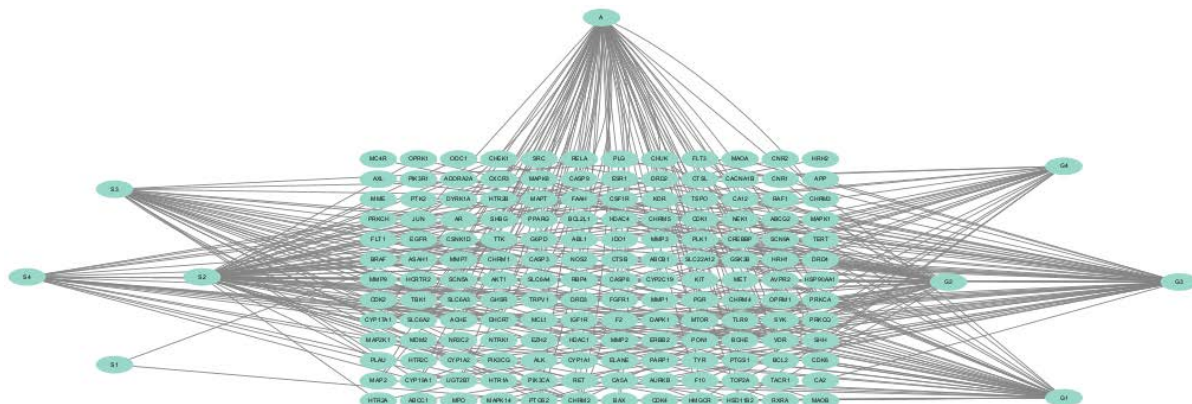


Figure 12. Drug-ingredient-target network diagram of ginger, dried ginger and vomiting
图 12. 生姜、干姜与呕吐“药物 - 成分 - 靶点”网络图

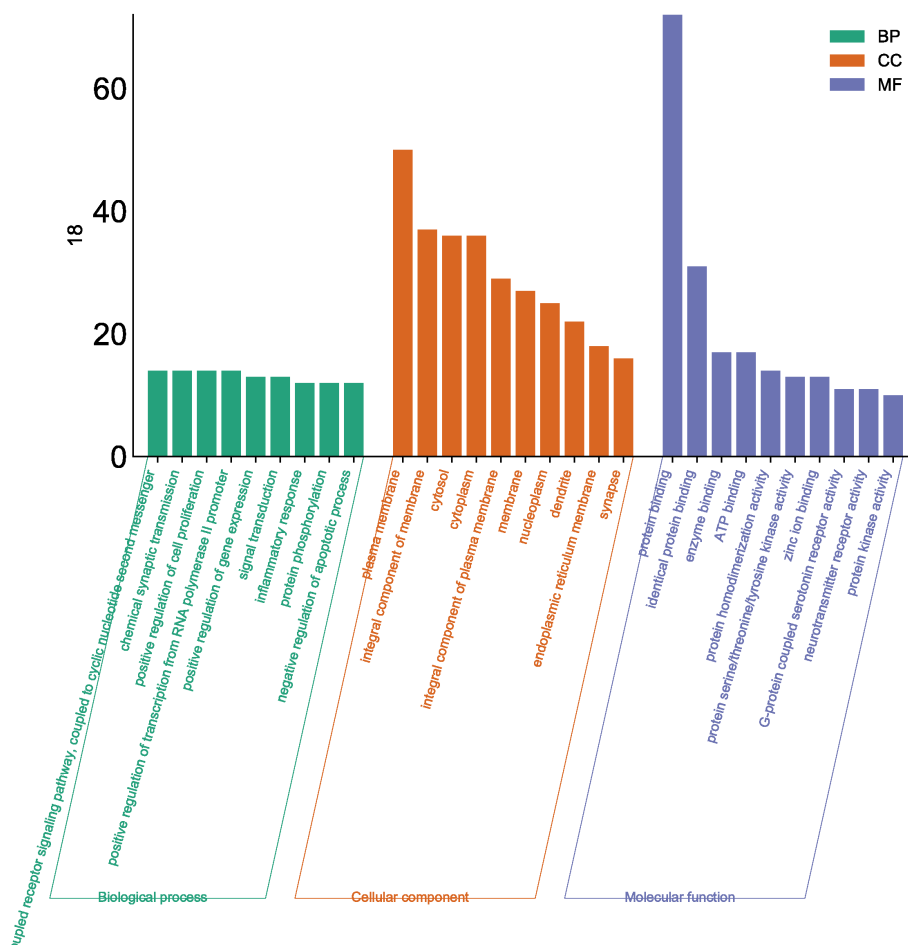


Figure 13. GO functional enrichment analysis results of ginger
图 13. 生姜 GO 功能富集分析结果

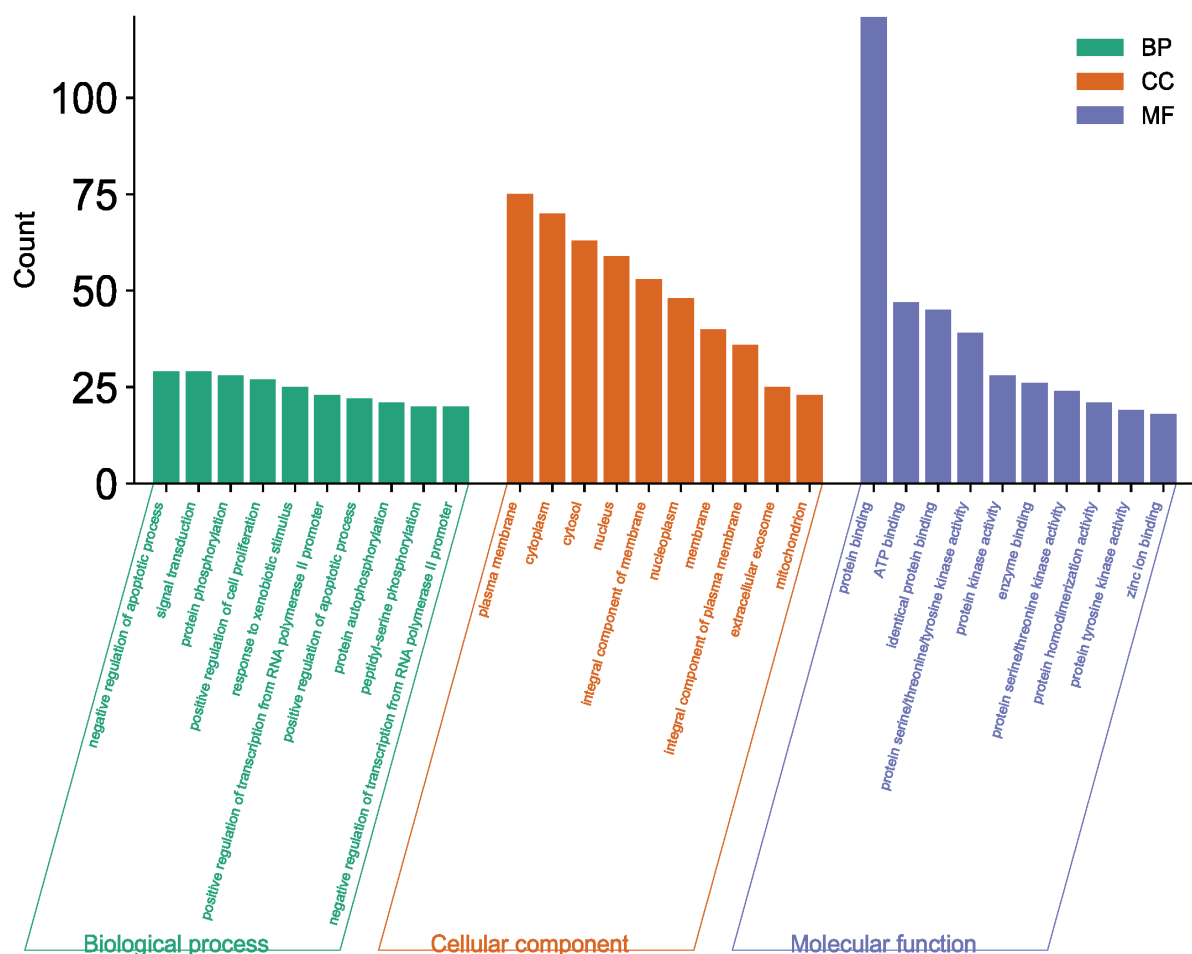


Figure 14. GO functional enrichment analysis results of dried ginger

图 14. 干姜 GO 功能富集分析结果

4.7.1. 生姜与干姜的 GO 功能富集分析结果

采用 David6.8 数据库, 先将生姜与呕吐交集靶点进行 GO 富集分析, 以 $P < 0.5$ 筛选条件, 筛选出 388 个 GO 条目。其中, 生物学过程(Biological process, BP)相关条目 265 个, 细胞组分(Cellular component, CC)相关条目 44 个, 分子功能(Molecular unction, MF)相关条目 79 个。其中各分类 Count 值前十的通路如图 13。再将干姜与呕吐交集靶点进行 GO 富集分析, 以 $P < 0.5$ 筛选条件, 筛选出 653 个 GO 条目。其中, 生物学过程(Biological process, BP)相关条目 456 个, 细胞组分(Cellular component, CC)相关条目 128 个, 分子功能(Molecular unction, MF)相关条目 79 个。其中各分类 Count 值前十的通路如图 14 所示。细胞组分(Cellular component, CC)相关的通路在生姜与干姜的 GO 分析结果中都具有很高的富集显著性, 可能为生姜与干姜治疗呕吐的关键方式。细胞核相关通路(Nucleus)在干姜中富集度较高, 在生姜中并未涉及, 可能是干姜治疗呕吐区别于生姜的关键通路。

4.7.2. 生姜与干姜的 KEGG 富集结果

采用 David6.8 数据库, 先将生姜与呕吐交集靶点进行 KEGG 富集分析, 以 $P < 0.5$ 为筛选条件, 得到 118 条富集结果, 再将干姜与呕吐交集靶点进行 KEGG 富集分析, 以 $P < 0.5$ 为筛选条件, 得到 152 条富集结果。按 Count 值从大到小排名前 20 的通路分别见图 15、图 16。

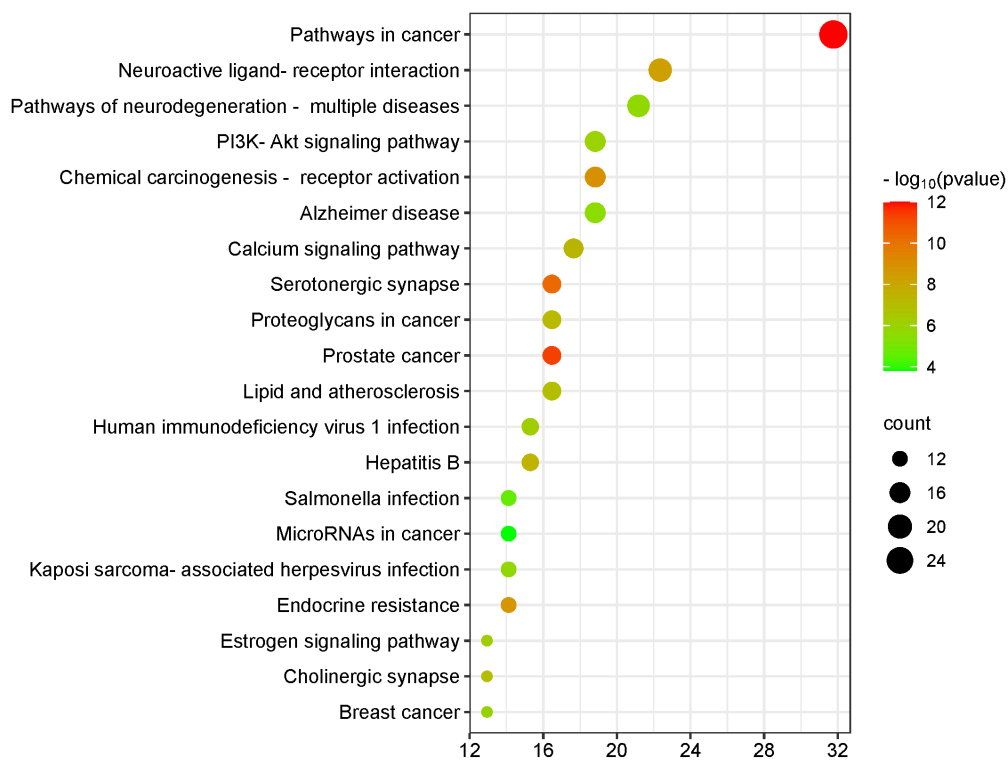


Figure 15. KEGG functional enrichment analysis results of ginger

图 15. 生姜 KEGG 功能富集分析结果

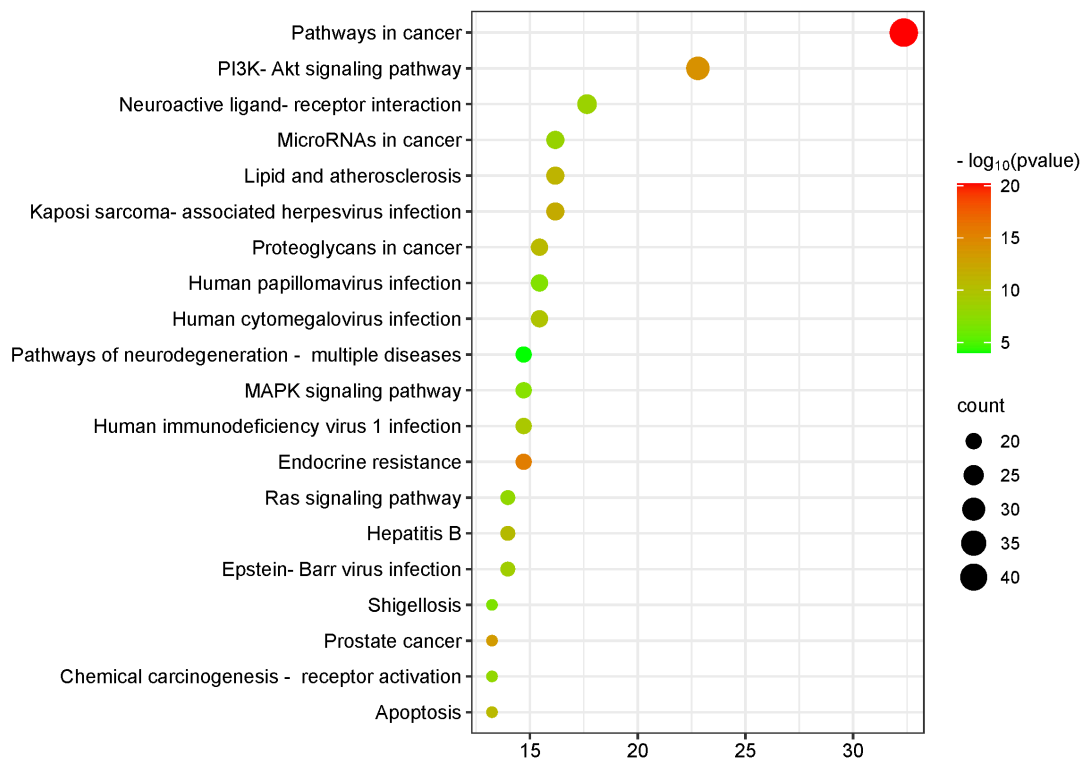


Figure 16. KEGG functional enrichment analysis results of dried ginger

图 16. 干姜 KEGG 功能富集分析结果

5. 讨论

恶心和呕吐是胃肠道、中枢神经系统和自主神经系统的传入和传出通路之间复杂的相互作用的结果。从迷走神经、前庭系统和化学感受器触发区的传入通路投射到孤束核, 孤束核进而将信号传递给中央模式发生器, 启动多个下游通路, 导致恶心和呕吐症状[5]。药物如地塞米松[6]、皮质类固醇、5HT₃受体拮抗剂等[7]对于妊娠呕吐, 常用的药物有姜、维生素 B₆、抗组胺药、多巴胺拮抗剂等[8]。对于阿片类药物引起的呕吐常用药物如阿片类拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂等[9]。

将姜作为一种可以治疗疾病的药物并不是中医的独创, 印度医学也有其相关记载[10], 生姜作为一种药食同源药材, 用处非常广泛, 生姜及其分离出的化合物的有免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗凋亡、抗高血糖、降血脂、止吐等药理作用。可以用于治疗关节炎、风湿、扭伤、肌肉疼痛、喉咙痛、痉挛、便秘、消化不良、呕吐、高血压、痴呆、发烧、传染病、蠕虫病等多种疾病[11]。

中历史上最早将姜作为药物收录的是东汉时期的药学著作《神农本草经》, 从其记载上看, 并未区分干姜和生姜, 而统称为干姜。《伤寒论》中首次将姜区分为生姜和干姜, 在《伤寒论》时期, 干姜和生姜是同一植物同一部位经不同采收方法制成的两种药材[12]。干姜与生姜药出同源, 国内外将其作为一种区别于生姜的药材进行的研究较少。李计萍等人采购生姜后按 1995 版《中国药典》方法将部分生姜自然晾干后制得干姜后用质联用法、紫外分光光度法、薄层层析法从脂溶性和水溶性两大类成分对生姜和干姜的化学成分进行比较研究, 发现生姜与干姜在化学成分定性、定量方面均有明显的区别, 干姜有 9 个成分在生姜中未检出, 生姜中有 2 个成分干姜中未检出[13], 王志荣等人将福建鲜姜鲜切晒干制成干姜后, 用 HPLC 法测定生姜与干姜中 6-姜辣素、8-姜酚、10-姜酚含量。发现干姜挥发油中各成分含量较鲜姜挥发油整体呈下降趋势, 但种类明显增加[14]。周元雳等人研究发现生姜和干姜在高极性分离段化学成分类似, 都是以姜辣素成分为主, 包括姜酚、姜烯酚, 姜酮组成。在中极性分离段中, 生姜和干姜成分以姜辣素和烷烃为主, 但是两者的姜辣素成分种类差异较大。生姜中的姜辣素种类较多, 而干姜中的姜辣素主要以二乙酰氧基-6-姜二醇为主。在低极性分离段, 干姜中地极性化学类成分种类远超生姜[15]。由此可见, 药理学研究已经证明生姜与干姜有效成分具有一定差异。但在临床中, 这种差异性往往被忽视, 因生姜不易储存, 许多医疗机构直接用干姜来代替生姜, 这对病情的治疗可能会南辕北辙。

《伤寒论》中在呕吐一证的治疗上对生姜与干姜有着各自独到的运用。生姜多用于三阳经证, 其中少阳经用方最多, 生姜治疗少阳经呕吐用法可分为两类, 一是用于由少阳胆热所引起的胃气上逆, 二是用于少阳与阳明合病的实性呕吐, 前者包括小柴胡汤、柴胡桂枝汤、黄芩加半夏生姜汤三方, 后者包括大柴胡汤与柴胡加芒硝汤二方。其他三阳经的运用还有太阳中风、营卫不和, 肺气不利, 胃气上逆用桂枝汤。太阳与阳明合病用葛根加半夏汤, 胸膈之热引起的胃气上逆用栀子生姜豉汤, 寒热错杂, 中焦痞塞用生姜泻心汤。生姜用于三阴经治呕的方剂较少, 主要用于寒性、虚性呕吐。如用于中阳不足, 饮停胸下的真武汤, 用于肝胃虚寒的吴茱萸汤, 用于脾胃虚寒的理中丸, 用于脾胃虚寒、痰阻气逆的旋覆代赭汤。以及用于阴盛格阳、真阳欲脱的通脉四逆汤。干姜多用于三阴经证, 其中少阴经用方最多, 有用于少阴阳虚的四逆汤、通脉四逆汤、四逆加人参汤、白通加猪胆汁汤四方。其他经有用于中焦虚寒的理中丸和甘草干姜汤, 用于胃热脾寒的黄连汤、乌梅丸、干姜黄芩黄连人参汤, 寒热互结的半夏泻心汤、生姜泻心汤、甘草泻心汤以及用于外寒内饮的小青龙汤。由此可见, 《伤寒论》中对于治疗呕吐的应用生姜可用于各种性质的呕吐, 干姜多用于中寒呕吐, 生姜的运用范围较干姜广。

从可视化的结果上来看, 除厥阴经外, 对于其余五经的呕吐症状生姜、干姜均可使用, 生姜用量较大, 所在方剂药味数较多, 多用于三阳经, 常与甘草、半夏、大枣、黄芩、人参、芍药等药进行配伍。干姜用量较小, 所在方剂药味数较小, 多用于三阴经, 常与甘草、人参、黄连、附子等药进行配伍。

从网络药理学结果来看, 生姜与干姜所含有有效成分数量相同, β -谷甾醇(beta-sitosterol)为二者共有成分, 且其与呕吐相关的靶点作用较密切, 药理学研究表明 β -谷甾醇具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、降脂、抗脱发、抗抑郁、抗衰老、调节骨代谢等作用[16], 但目前对其止呕功效的相关实验与临床研究仍较为空白。其对呕吐的治疗可能与其对中枢神经系统和免疫系统的作用有关, 但具体机制尚不明确。在生姜特有的成分中, 二氢辣椒素(Dihydrocapsaicin)和豆甾醇(Stigmasterol)与呕吐靶点结合较密切, 二氢辣椒素(DHC)是辣椒素的一种饱和和结构类似物[17], 他有缓解 $\text{TNF}\alpha$ 介导的内皮细胞中 $\text{NF}\kappa\text{B}$ 及其分子靶点的激活、诱导 NO 的产生、抗氧化等功能, 经 DHC 预处理的单核细胞对内皮细胞表面的黏附显著减弱[18]。临床中有使用辣椒素治疗大麻呕吐综合征(CHS)的记载[19]。豆甾醇是最常见的植物甾醇之一, 具有抗肿瘤、抗骨关节炎、抗炎、抗糖尿病、免疫调节、抗寄生虫、抗真菌、抗菌、抗氧化和神经保护等药理作用[20]。但均未发现口服治疗以上两种成分治疗呕吐的实验及临床研究。对于干姜有效成分研究的文献较少, 临床及动物实验中也很少见单独制备干姜, 多与生姜混用。据此推测生姜中特有的成分二氢辣椒素(Dihydrocapsaicin)和豆甾醇(Stigmasterol)可能是其治疗呕吐疗效区别于干姜的关键成分。通过交集靶点的 PPI 网络可以发现, 干姜与呕吐相关的关键靶点较生姜多, 相互作用关系更密切。从 GO 富集分析结果上来看, 在生物学过程(Biological process, BP)、细胞组分(Cellular component, CC)、分子功能(Molecular function, MF)方面干姜的基因富集程度均高于生姜。但对于干姜有效成分治疗呕吐的研究仍处于比较空白的阶段。虽然本文的数据可视化结果显示《伤寒论》中生姜与干姜的应用有显著差异, 现代研究也发现其二者成分不同, 但二者治疗呕吐差异性具体机制仍然不明。

6. 不足与展望

生姜作为“呕家圣药”, 关于其止呕的药理研究较为丰富, 基于本文的研究手段, 传统地被认为在生姜止呕过程中起着关键作用的成分姜辣素如 6-gingerol, 8-gingerol, 6-shogaol 和 10-gingerol 因其不符合本文的纳入标准(生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.18)所以未进行讨论, 可能导致研究结果有偏差。此举旨在建立与干姜相同的纳入标准, 并可抛开传统的研究对象, 对生姜治疗呕吐的机制进行进一步研究。本文通过《伤寒论》中生姜与干姜治疗呕吐方剂的数据可视化及通过网络药理学的研究手段以相同的标准研究生姜与干姜有效成分及其对应靶点与呕吐相关靶点的关系, 为临床应用指明道路, 为进一步的药理学研究奠定基础。

参考文献

- [1] 陈蕾蕾. 呕吐病症的古今文献研究与学术源流探讨[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [2] Lacy, B.E., Parkman, H.P. and Camilleri, M. (2018) Chronic Nausea and Vomiting: Evaluation and Treatment. *The American Journal of Gastroenterology*, **113**, 647-659. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0039-2>
- [3] 邹旭峰, 睢世聪, 黄振, 等. 《伤寒论》治呕方药统计[J]. 河南中医, 2017, 37(7): 1129-1132.
- [4] 颜正华. 中药学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [5] Cangemi, D.J. and Kuo, B. (2019) Practical Perspectives in the Treatment of Nausea and Vomiting. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **53**, 170-178. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001164>
- [6] Raghunath, A., Chandrasekara, S.D., Anthony, S.N. and Markman, B. (2020) Duration of Dexamethasone Administration for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **152**, Article ID: 103012. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103012>
- [7] Van Ryckeghem, F. (2016) Corticosteroids, the Oldest Agent in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: What about the Guidelines? *Journal of Translational Internal Medicine*, **4**, 46-51. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0010>
- [8] Austin, K., Wilson, K. and Saha, S. (2019) Hyperemesis Gravidarum. *Nutrition in Clinical Practice*, **34**, 226-241. <https://doi.org/10.1002/ncp.10205>

- [9] Smith, H.S. and Laufer, A. (2014) Opioid Induced Nausea and Vomiting. *European Journal of Pharmacology*, **722**, 67-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.074>
- [10] Tushar, Basak, S., Sarma, G.C. and Rangan, L. (2010) Ethnomedical Uses of Zingiberaceous Plants of Northeast India. *Journal of Ethnopharmacology*, **132**, 286-296. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.032>
- [11] Ali, B.H., Blunden, G., Tanira, M.O. and Nemmar, A. (2008) Some Phytochemical, Pharmacological and Toxicological Properties of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A Review of Recent Research. *Food and Chemical Toxicology*, **46**, 409-420. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.085>
- [12] 王欢欢, 郭琴, 彭高强, 等. 基于古籍的生姜和干姜来源、功效及用法研究[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(1): 17-21.
- [13] 李计萍, 王跃生, 马华, 等. 生姜与干姜主要化学成分的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2001(11): 26-29.
- [14] 王志荣, 黎志立, 李明艳, 等. 福建鲜姜、干姜中主要成分比较[J]. 中成药, 2020, 42(8): 2230-2236.
- [15] 周元雳, 龙飞, 何郡, 等. 基于“一种组合式色谱柱”对生姜和干姜散寒的物质基础比较初步研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(86): 194-195+199.
- [16] Bin Sayeed, M., Karim, S., Sharmin, T. and Morshed, M. (2016) Critical Analysis on Characterization, Systemic Effect, and Therapeutic Potential of Beta-Sitosterol: A Plant-Derived Orphan Phytosterol. *Medicines*, **3**, Article No. 29. <https://doi.org/10.3390/medicines3040029>
- [17] Oh, S.H., Kim, Y.S., Lim, S.C., Hou, Y.F., Chang, I.Y. and You, H.J. (2008) Dihydrocapsaicin (DHC), a Saturated Structural Analog of Capsaicin, Induces Autophagy in Human Cancer Cells in a Catalase-Regulated Manner. *Autophagy*, **4**, 1009-1019. <https://doi.org/10.4161/auto.6886>
- [18] Thongin, S., Den-udom, T., Uppakara, K., et al. (2022) Beneficial Effects of Capsaicin and Dihydrocapsaicin on Endothelial Inflammation, Nitric Oxide Production and Antioxidant Activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **154**, Article ID: 113521. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113521>
- [19] Wagner, S., Hoppe, J., Zuckerman, M., Schwarz, K. and McLaughlin (2020) Efficacy and Safety of Topical Capsaicin for Cannabinoid Hyperemesis Syndrome in the Emergency Department. *Clinical Toxicology*, **58**, 471-475. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1660783>
- [20] Bakrim, S., Benkhaira, N., Bourais, I., Benali, T., Lee, L.-H., El Omari, N., Sheikh, R.A., Goh, K.W., Ming, L.C. and Bouyahya, A. (2022) Health Benefits and Pharmacological Properties of Stigmasterol. *Antioxidants*, **11**, Article No. 1912. <https://doi.org/10.3390/antiox11101912>