

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทังในการรักษาภาวะอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากยาปฏิชีวนะด้วยแนวทางเภสัชวิทยาเชิงเครือข่าย

ต้นสกุล สังข์ทอง¹, ธรรมธัช เชี่ยวพรหมคุณ²

¹ คลินิกการประกอบโรคศิลปะ สาขาการแพทย์แผนจีนหัวเฉียว

² คณะการแพทย์แผนจีน มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

บทคัดย่อ: การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ในการรักษาภาวะอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากยาปฏิชีวนะโดยใช้แนวทางเภสัชวิทยาเชิงเครือข่ายร่วมกับการจำลองการจับเชิงโมเลกุล สารออกฤทธิ์ถูกคัดเลือกจากฐานข้อมูล TCMSP ตามเกณฑ์ $OB \geq 30$ และ $DL \geq 0.18$ ส่วนเป้าหมายของโรคได้จากฐานข้อมูล GeneCards จากนั้นวิเคราะห์จุดตัดของเป้าหมาย สร้างเครือข่าย protein-protein interaction (PPI) และทำ GO/KEGG enrichment รวมถึง molecular docking ผลการศึกษาพบสารออกฤทธิ์ 115 ชนิด และเป้าหมายรวม 61 ยีน โดยเครือข่าย PPI แสดงให้เห็นว่า PTGS2, TNF, IL6, IL1B และ AKT1 เป็นเป้าหมายสำคัญ ส่วนการวิเคราะห์ GO และ KEGG ชี้ว่ากลไกมักเกี่ยวข้องกับการอักเสบ การตอบสนองภูมิคุ้มกัน และการตายของเซลล์ โดย quercetin และ cavidine แสดงค่าการจับที่ติดเป้าหมายสำคัญ จึงสรุปได้ว่า ตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) อาจออกฤทธิ์ผ่านกลไกหลายเป้าหมายและหลายเส้นทาง ซึ่งสอดคล้องกับแนวคิดของการแพทย์แผนจีน และเป็นพื้นฐานสำหรับการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

คำสำคัญ: การจำลองการจับเชิงโมเลกุล; ปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง; อาการไม่พึงประสงค์จากยาปฏิชีวนะ; เป้าหมายโมเลกุล

ผู้รับผิดชอบบทความ: ต้นสกุล สังข์ทอง: songxiannian03@gmail.com

Received: 1 February 2026

Revised: 16 April 2026

Accepted: 20 April 2026

บทนำ

ยาปฏิชีวนะเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อ และถูกใช้อย่างแพร่หลายในหลายระบบของร่างกาย อย่างไรก็ตาม การใช้ยาปฏิชีวนะสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะต่อระบบทางเดินอาหาร ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากยาปฏิชีวนะ (antibiotic-associated gastrointestinal adverse signs, AAGS) ที่พบบ่อยในทางคลินิก โดยมีอาการ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ปวดท้อง และท้องเสีย ในรายที่รุนแรงอาจเกิดภาวะจุลชีพในลำไส้เสียสมดุล การทำลายเยื่อบุ และเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของลำไส้ ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดภาวะท้องเสียจากยาปฏิชีวนะและการติดเชื้อ *Clostridioides difficile*^[1-4]

ภาวะดังกล่าวไม่เพียงส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ยังอาจกระทบต่อความร่วมมือในการรักษาและผลลัพธ์ของการรักษาโดยรวม โดยแนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงมักมุ่งเน้นการใช้โพรไบโอติก การปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหาร และการรักษาตามอาการ อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์ยังไม่สม่ำเสมอและมีความแปรปรวนสูง สะท้อนข้อจำกัดของการรักษาที่มุ่งเป้าหมายเดี่ยวต่อภาวะที่มีพยาธิกำเนิดหลายมิติ^[5] ในทางการแพทย์แผนจีน แม้จะไม่มีชื่อโรคที่ตรงกับ AAGS แต่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มอาการ เช่น อาเจียน (呕吐) ท้องเสีย (泄泻) แน่นท้อง (痞满) และปวดกระเพาะอาหาร (胃脘痛) โดยเชื่อว่าเกี่ยวข้องกั “พิษของยา” (药毒) ที่รบกวนจิงเจียว (中焦) ทำให้เกิด

ภาวะความร้อนเย็นปะปน (寒热错杂) ม้าม-กระเพาะอาหารไม่ประสานกัน (脾胃不和) ซึ่งสัมพันธ์กับความผิดปกติของม้ามและกระเพาะอาหาร^[6] ขณะเดียวกัน พยาธิสรีรวิทยาสมัยใหม่แสดงให้เห็นว่า AAGS เกี่ยวข้องกับ dysbiosis การอักเสบ ความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน และการทำลายเนื้องอกเยื่อลำไส้ในหลายระดับ^[7] ซึ่งตำรับป๋ันเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) เป็นตำรับที่ใช้ปรับสมดุลของม้ามและกระเพาะอาหาร และมีจุดเด่นในการจัดการภาวะความร้อนเย็นปะปน (寒热错杂) โดยประกอบด้วย สมุนไพรร 7 ชนิด ได้แก่ ป๋ันเซี่ย (半夏) หวงฉิน (黄芩) หวงเหลียน (黄连) กันเจียง (干姜) เหรินเซิน (人参) กันเฉ่า (甘草) และ ต้าจ้าว (大枣) ซึ่งมีรายงานว่า สามารถบรรเทาอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น แน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย รวมถึงภาวะที่มีพยาธิสภาพใกล้เคียงกับ AAGS^[8]

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากตำรับดังกล่าวประกอบด้วยสารออกฤทธิ์จำนวนมาก กลไกการออกฤทธิ์แบบหลายเป้าหมายและหลายเส้นทางยังไม่ชัดเจน การใช้แนวทางเภสัชวิทยาเชิงเครือข่ายร่วมกับการจำลองการจับเชิงโมเลกุลจึงเป็นวิธีที่เหมาะสมในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างสารออกฤทธิ์ เป้าหมาย และเส้นทางสัญญาณ ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของตำรับป๋ันเซี่ยเซี่ยซินทังในภาวะ AAGS ในระดับชีววิทยาระบบ เพื่อเป็นพื้นฐานสำหรับการศึกษาระบบเชิงทดลองต่อไป

วิธีการศึกษา

1. การคัดกรองสารออกฤทธิ์ของสมุนไพรรจีนและการทำนายเป้าหมายทางชีวโมเลกุล

ตำรับป๋ันเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ที่ใช้ในการศึกษานี้ประกอบด้วยสมุนไพรร 7 ชนิด ได้แก่ ป๋ันเซี่ย (半夏) หวงฉิน (黄芩) หวงเหลียน (黄连) กันเจียง (干姜) เหรินเซิน (人参) กันเฉ่า (甘草) และ ต้าจ้าว (大枣) โดยทำการสืบค้นองค์ประกอบทางเคมีของสมุนไพรรแต่ละชนิดจากฐานข้อมูล traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) โดยใช้เกณฑ์ค่าความสามารถในการดูดซึมทางปาก (OB) $\geq$ ร้อยละ 30 และ ความคล้ายคลึงกับยา (drug-likeness, DL) $\geq$ 0.18 เป็นเงื่อนไขในการคัดกรองสารออกฤทธิ์เบื้องต้น สำหรับสารที่ไม่สามารถดึงข้อมูลได้อย่างครบถ้วนจาก TCMSP ได้มีการสืบค้นเพิ่มเติมจากเอกสารวิชาการและฐานข้อมูลสมุนไพรรอื่นๆ เพื่อรวบรวมข้อมูลให้สมบูรณ์ จนได้ชุดสารออกฤทธิ์ที่มี

ศักยภาพของตำรับป๋ันเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) สำหรับการวิเคราะห์ต่อไป

2. การทำนายเป้าหมายการออกฤทธิ์ของสารประกอบ

นำสารออกฤทธิ์ที่ผ่านการคัดกรองแล้วเข้าสู่ฐานข้อมูล TCMSP เพื่อดึงข้อมูลเป้าหมายทางชีวโมเลกุลที่อาจเป็นจุดออกฤทธิ์ของสารเหล่านั้น จากนั้นทำการกำจัดข้อมูลซ้ำ และปรับมาตรฐานชื่อเป้าหมายให้อยู่ในรูปแบบชื่อยีน สำหรับสารบางชนิดที่ไม่สามารถดึงข้อมูลเป้าหมายได้โดยตรงจาก TCMSP ได้จะใช้เครื่องมือพยากรณ์เป้าหมายเพิ่มเติม เช่น SwissTargetPrediction เพื่อช่วยทำนายเป้าหมายเสริม สุดท้ายรวบรวมและบูรณาการข้อมูลเพื่อให้ได้ชุดเป้าหมายทางชีวโมเลกุลที่อาจเป็นจุดออกฤทธิ์ของสารสำคัญในตำรับป๋ันเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) สำหรับการวิเคราะห์ต่อไป โดยการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล TCMSP และ SwissTargetPrediction ดำเนินการโดยกำหนดชนิดสิ่งมีชีวิตเป็น *Homo sapiens* และบันทึกข้อมูลเป้าหมายที่ผ่านการคัดกรองทั้งหมดไว้เพื่อการวิเคราะห์เชิงเครือข่าย โดยการสืบค้นฐานข้อมูลทั้งหมดได้ทำการรวบรวมเอกสารในช่วงปี พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2569 จากแหล่งข้อมูล เช่น CNKI, PubMed, ScienceDirect และคัดเลือกเฉพาะเป้าหมายที่มีค่าความน่าจะเป็นสูง ซึ่งจัดอยู่ในอันดับต้นของผลลัพธ์ เพื่อใช้เป็นเป้าหมายเสริมในการวิเคราะห์เชิงเครือข่าย

3. การสืบค้นยีนเป้าหมายของภาวะอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากยาปฏิชีวนะและการคัดกรองเป้าหมายร่วม

ได้ทำการสืบค้นยีนเป้าหมายของภาวะอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากยาปฏิชีวนะ (AAGS) จากฐานข้อมูล GeneCards โดยกำหนดให้ AAGS เป็นกรอบเชิงกลไกที่ครอบคลุมกลุ่มอาการทางเดินอาหารจากยาปฏิชีวนะโดยรวม ไม่จำกัดเฉพาะภาวะท้องเสีย (AAD) หรือการติดเชื้อ *Clostridioides difficile* (CDI) ทั้งนี้ได้ใช้คำค้นหลายคำที่สะท้อนทั้งอาการทางคลินิกและความผิดปกติทางชีววิทยา ได้แก่ “antibiotic-induced gastrointestinal adverse effects”, “antibiotic-associated diarrhea”, “drug-induced gastrointestinal toxicity”, “nausea”, “abdominal bloating”, “dyspepsia”, “gut microbiota dysbiosis” และ “intestinal barrier dysfunction” ผลการค้นหากลุ่มเป็นชุดข้อมูลเดี่ยว และคัดกรองโดยใช้ค่า relevance score >1.472 (ค่ามัธยฐานของข้อมูลทั้งหมด) เพื่อเพิ่มความจำเพาะ จากนั้นทำการลบข้อมูลซ้ำและปรับมาตรฐานชื่อยีน เพื่อสร้างฐานข้อมูลเป้าหมายของโรค ต่อมานำ

ชุดเป้าหมายของสารออกฤทธิ์ในตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) มาเปรียบเทียบกับชุดยีนของ AAGS เพื่อคัดเลือกเป้าหมายร่วม (intersection targets) และแสดงผลด้วย Venn diagram สำหรับการวิเคราะห์ในขั้นตอนถัดไป

4. สร้างเครือข่าย PPI และการวิเคราะห์เป้าหมายแกนกลาง

นำชุดเป้าหมายร่วม (intersection targets) เข้าสู่ฐานข้อมูล STRING (เวอร์ชัน 11.5) โดยกำหนดชนิดสิ่งมีชีวิตเป็น *Homo sapiens* และตั้งค่าระดับความเชื่อมั่นขั้นต่ำที่ 0.7 เพื่อสร้างเครือข่าย protein-protein interaction (PPI) จากนั้นนำข้อมูลเข้าสู่โปรแกรม Cytoscape (เวอร์ชัน 3.10.4) เพื่อแสดงผลและวิเคราะห์เครือข่าย โดยในการสร้างเครือข่าย ได้ตั้งค่าให้แสดงโปรตีนที่มีปฏิสัมพันธ์ในชั้นแรก (first-shell interactors) เพื่อสะท้อนบริบทของเครือข่ายชีวโมเลกุล อย่างไรก็ตาม โปรตีนที่เพิ่มเข้ามานี้ใช้เพื่อการแสดงภาพเท่านั้น โดยการวิเคราะห์โครงสร้างเครือข่ายและการคัดเลือกเป้าหมายแกนกลางดำเนินการบนชุด intersection targets ดั้งเดิม เพื่อหลีกเลี่ยงอคติ ส่วนการคัดเลือกเป้าหมายแกนกลางใช้ปลั๊กอิน CytoHubba โดยอาศัยตัวชี้วัดทางโทพอโลยี (topological parameters) ได้แก่ degree และค่า maximum neighborhood component (MNC) และเลือกเป้าหมายที่มีคะแนนสูงสุด 15 อันดับแรกเป็น core targets ซึ่งอาจมีบทบาทสำคัญต่อกลไกการออกฤทธิ์ของตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ต่อภาวะ AAGS

5. วิเคราะห์การเสริมหน้าที่แบบ GO และการเสริมเส้นทางสัญญาณแบบ KEGG

นำชุดเป้าหมายที่คัดเลือกได้เข้าสู่แพลตฟอร์ม metascape เพื่อทำการวิเคราะห์การเสริมหน้าที่เชิงชีวภาพ โดยการวิเคราะห์ gene ontology (GO) ครอบคลุม 3 ด้าน ได้แก่ กระบวนการทางชีวภาพ (biological process, BP) องค์ประกอบของเซลล์ (cellular component, CC) และหน้าที่ระดับโมเลกุล (molecular function, MF) ส่วนการวิเคราะห์เส้นทางสัญญาณทางชีวภาพใช้ฐานข้อมูล Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) เพื่อทำการวิเคราะห์การเสริมของเส้นทางสัญญาณ โดยใช้ค่า $p < 0.05$ เป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกผลที่มีนัยสำคัญ จากนั้นนำรายการฟังก์ชันและเส้นทางสัญญาณที่มีการเสริมอย่างมีนัยสำคัญมาทำการวิเคราะห์และแสดงผลในรูปแบบเชิงภาพสำหรับการตีความกลไกต่อไป

6. การยืนยันผลด้วยการจำลองการจับเชิงโมเลกุล (molecular docking)

เพื่อยืนยันความน่าเชื่อถือของผลการวิเคราะห์ทางเภสัชวิทยาเชิงเครือข่าย จึงเลือกสารออกฤทธิ์ที่สำคัญบางชนิดและเป้าหมายแกนกลางเพื่อนำมาทำการจำลองการจับเชิงโมเลกุล โดยดึงข้อมูลโครงสร้างสามมิติของโปรตีนเป้าหมายแกนกลางจากฐานข้อมูล RCSB protein data bank (PDB) โดยอ้างอิงจากรหัส PDB ID ของแต่ละโปรตีน และใช้ฐานข้อมูล UniProt เพื่อยืนยันชนิดสิ่งมีชีวิตและมาตรฐานชื่อโปรตีน/ยีน และดาวน์โหลดโครงสร้างสองมิติของสารออกฤทธิ์จากฐานข้อมูล PubChem จากนั้นทำการเตรียมโปรตีนสำหรับการจำลองการจับเชิงโมเลกุล โดยการลบโมเลกุลน้ำ เติมอะตอมไฮโดรเจน และปรับค่าประจุไฟฟ้า เพื่อเพิ่มความถูกต้องของการคำนวณ แล้วใช้โปรแกรม AutoDock Vina ในการวิเคราะห์การจับระหว่างลิแกนด์กับตัวรับ ใช้ค่าพลังงานอิสระของการจับ (binding free energy) เป็นตัวชี้วัด โดยเมื่อค่าพลังงานอิสระของการจับต่ำกว่า 0 จะแสดงถึงแนวโน้มการจับกันได้เองระหว่างโมเลกุล และเมื่อค่าพลังงานอิสระของการจับน้อยกว่า -5 กิโลแคลอรีต่อโมล จะแสดงถึงแนวโน้มการจับกันได้เองในระดับสูง และมีความเสถียรของการจับที่ดี ผลการจำลองการจับเชิงโมเลกุลถูกใช้เป็นหลักฐานสนับสนุนผลการพยากรณ์จากการวิเคราะห์เครือข่ายเท่านั้น ไม่ได้นำมาใช้เป็นหลักฐานตัดสินกลไกการออกฤทธิ์โดยลำพัง

ผลการศึกษา

1. การคัดกรองสารออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและเป้าหมายการออกฤทธิ์ของตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง

สารออกฤทธิ์ของตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ซึ่งประกอบด้วย ปั้นเซี่ย (半夏) หวงฉิน (黄芩) หวงเหลียน (黄连) กันเจียง (干姜) เหรินจิน (人参) กันเฉ่า (甘草) และต้าจ้าว (大枣) ถูกสืบค้นจากฐานข้อมูล TCMSD โดยใช้เกณฑ์ $OB \geq 30\%$ และ $DL \geq 0.18$ หลังจากลบข้อมูลซ้ำพบสารออกฤทธิ์ทั้งหมด 115 ชนิด และเพื่อสะท้อนลักษณะการออกฤทธิ์แบบเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effects) จึงได้คัดแยกสารที่เป็นองค์ประกอบร่วมของหลายสมุนไพรจำนวน 12 ชนิด โดยพบว่าสารสำคัญบางชนิด เช่น baicalein พบใน ปั้นเซี่ย (半夏) และหวงฉิน (黄芩) coptisine และ epiberberine พบในหวงเหลียน (黄连) และหวงฉิน (黄芩) และ quercetin พบในหวงเหลียน (黄连) ต้าจ้าว (大枣) และกันเฉ่า (甘草) ซึ่งสะท้อนลักษณะการกระจายตัวของสารออกฤทธิ์ใน

หลายสมุนไพร ส่วนรายละเอียดสารออกฤทธิ์อื่นๆ ได้ทำการแสดงไว้ใน (ตารางที่ 1) จากนั้นสืบค้นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของสารทั้ง 115 ชนิดจาก TCMSP พบโปรตีนเป้าหมาย 152 รายการ และหลังลบข้อมูลซ้ำ

เหลือ 91 เป้าหมาย ก่อนนำไปปรับมาตรฐานชื่อด้วยฐานข้อมูล UniProt ให้อยู่ในรูปแบบ gene symbol สำหรับการวิเคราะห์เครือข่ายและ GO/KEGG ในขั้นตอนถัดไป

ตารางที่ 1 สารออกฤทธิ์ที่เป็นองค์ประกอบร่วมของสมุนไพรหลายชนิด

สารออกฤทธิ์	รหัสโมเลกุล	สมุนไพรที่เกี่ยวข้อง
Baicalein	MOL002714	ป้านเซีย (半夏) หวงฉิน (黄芩)
Coptisine	MOL001458	หวงเหลียน (黄连) หวงฉิน (黄芩)
Epiberberine	MOL002897	หวงเหลียน (黄连) หวงฉิน (黄芩)
Diop (Diisooctyl phthalate)	MOL002879	หวงฉิน (黄芩) เหรินเฉิน (人参)
Berberine	MOL001454	หวงเหลียน (黄连) ต้าจ้าว (大枣)
Fumarine	MOL000787	เหรินเฉิน (人参) ต้าจ้าว (大枣)
Mairin	MOL000211	ต้าจ้าว (大枣) กันเฉ่า (甘草)
Kaempferol	MOL000422	เหรินเฉิน (人参) กันเฉ่า (甘草)
Quercetin	MOL000098	หวงเหลียน (黄连) ต้าจ้าว (大枣) กันเฉ่า (甘草)
Sitosterol	MOL000359	หวงฉิน (黄芩) กันเจียง (干姜) กันเฉ่า (甘草)
Stigmasterol	MOL000449	ป้านเซีย (半夏) หวงฉิน (黄芩) เหรินเฉิน (人参) ต้าจ้าว (大枣)
Beta-sitosterol	MOL000358	ป้านเซีย (半夏) หวงฉิน (黄芩) กันเจียง (干姜) เหรินเฉิน (人参) ต้าจ้าว (大枣)

2. การรวบรวมยีนเป้าหมายที่เกี่ยวข้องกับ AAGS

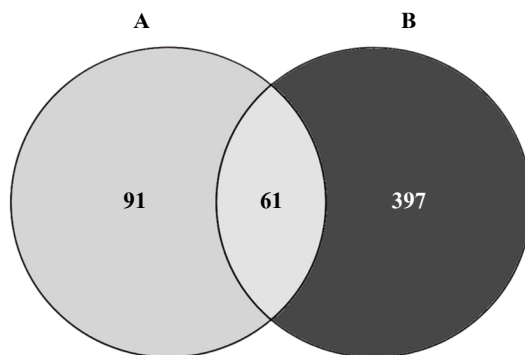
เมื่อใช้ชุดคำค้นหาที่เกี่ยวข้องกับภาวะอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากยาปฏิชีวนะ (AAGS) ตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ แล้วทำการสืบค้นยีนเป้าหมายของโรคผ่านฐานข้อมูล GeneCards ตรวจพบยีนเป้าหมายของภาวะ AAGS จำนวนทั้งสิ้น 25,729 เป้าหมาย ทำการลบข้อมูลซ้ำเหลือ 10,856 เป้าหมาย โดยเพื่อเพิ่มความเกี่ยวข้องและความน่าเชื่อถือของเป้าหมายโรค จึงใช้ค่า relevance score >1.472 ซึ่งเป็นค่ามัธยฐานของชุดข้อมูล 10,856 เป้าหมายเป็นเกณฑ์ในการคัดกรองและจัดระเบียบผลการสืบค้น

เพิ่มเติม จากนั้นทำการลบข้อมูลซ้ำและตัดยีนที่มีความเกี่ยวข้องต่ำออกแล้ว พบยีนเป้าหมายของโรคที่มีความเกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกับภาวะ AAGS จำนวนทั้งสิ้น 397 เป้าหมาย จากนั้นได้ทำการปรับมาตรฐานข้อมูลเป้าหมายของโรคทั้งหมด โดยแปลงชื่อยีนให้อยู่ในรูปแบบ gene symbol มาตรฐาน เพื่อใช้ในการวิเคราะห์จุดตัดกับเป้าหมายการออกฤทธิ์ของตำรับป้านเซียเซียชินทัง (半夏泻心汤) ซึ่งช่วยในการคัดกรองเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่มีศักยภาพ นอกจากนี้ ข้อมูลดังกล่าวยังเป็นพื้นฐานสำคัญสำหรับการสร้างเครือข่ายปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนและการวิเคราะห์การเสริมหน้าที่ทางชีวภาพในขั้นตอนถัดไป

3. เป้าหมายร่วมระหว่างตำรับป็นเซี่ยเซี่ยซินทังกับเป้าหมาย AAGS

เมื่อนำเป้าหมายการออกฤทธิ์ของตำรับป็นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) มาเปรียบเทียบกับเป้าหมายที่เกี่ยวข้องกับ AAGS มาทำการวิเคราะห์จุดตัดของเป้าหมายทั้งสองชุด จากผลการวิเคราะห์ดังแสดงในภาพที่ 1 พบว่าตำรับป็นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) มีเป้าหมายการออกฤทธิ์จำนวน 91 เป้าหมาย ขณะที่ภาวะ-

AAGS มีเป้าหมายของโรคจำนวน 397 เป้าหมาย โดยเป้าหมายที่ซ้ำกันระหว่างทั้งสองชุดมีจำนวน 61 เป้าหมาย โดยเป้าหมายดังกล่าวสามารถพิจารณาเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่มีศักยภาพของตำรับป็นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ในการรักษาภาวะ AAGS และเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญสำหรับการสร้างเครือข่ายปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนและการวิเคราะห์การเสริมหน้าที่ทางชีวภาพในขั้นตอนต่อไป

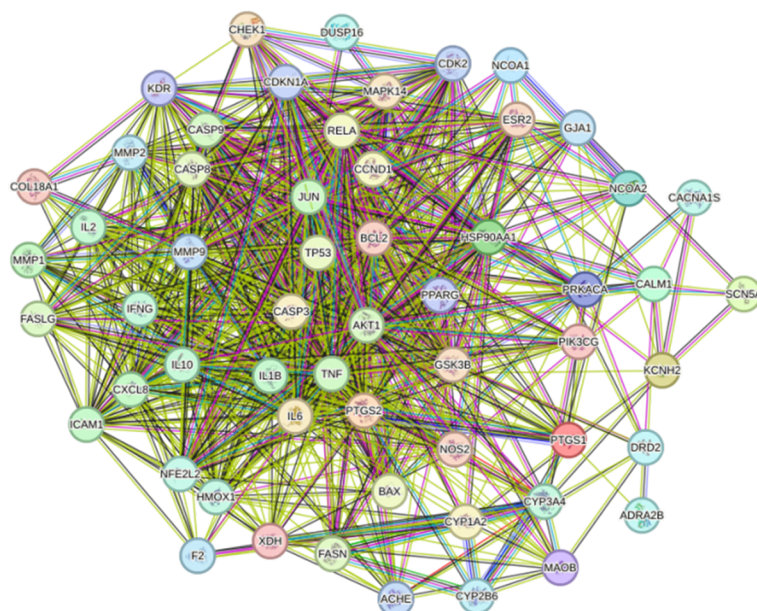


ภาพที่ 1 แผนภาพเวนน์แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเป้าหมายของยา (A) และเป้าหมายของ AAGS (B)

4. การสร้างเครือข่ายปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีน (PPI) และการคัดกรองเป้าหมายแกนกลาง

เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่อาจเป็นไปได้ของตำรับป็นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ในการรักษาภาวะ AAGS จึงได้นำเป้าหมายร่วมจำนวน 61 เป้าหมายเข้าสู่ฐานข้อมูล STRING (กำหนดชนิดสิ่งมีชีวิตเป็น *Homo sapiens* และตั้งค่าระดับความเชื่อมั่นขั้นต่ำของปฏิสัมพันธ์ที่ 0.7) เพื่อสร้างเครือข่ายปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนกับโปรตีน PPI โดยตั้งค่าให้ระบบเพิ่มโปรตีนที่มีปฏิสัมพันธ์ในชั้นแรก

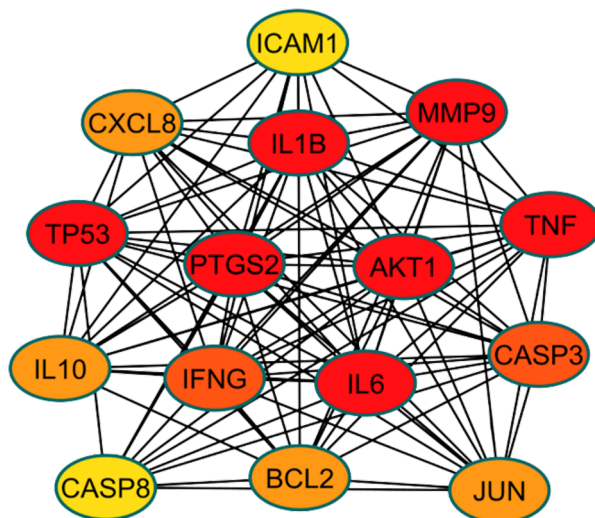
(first-shell interactors) เพื่อสะท้อนบริบทของเครือข่ายการทำงานของโปรตีนที่เกี่ยวข้อง ผลการสร้างเครือข่ายพบว่า PPI ประกอบด้วยโปรตีน (nodes) ทั้งหมด 75 รายการ จากนั้นนำผลลัพธ์เข้าสู่โปรแกรม Cytoscape เพื่อแสดงผลและวิเคราะห์เชิงภาพ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโปรตีนเป้าหมายมีความเชื่อมโยงกันอย่างซับซ้อนและหนาแน่น ดังแสดงในภาพที่ 2 สะท้อนถึงการมีส่วนร่วมร่วมกันของหลายเป้าหมายในการควบคุมกระบวนการทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับการเกิดและพัฒนาของภาวะดังกล่าว



ภาพที่ 2 แผนภาพเครือข่ายปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนของตำรับป็นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) กับ AAGS

จากนั้นได้วิเคราะห์เครือข่ายโดยใช้ตัวชี้วัดทางโทพอโลยี (topological parameters) เพื่อคัดเลือกเป้าหมายแกนกลาง โดยใช้ปลั๊กอิน CytoHubba พบเป้าหมายที่มีศักยภาพ 15 อันดับแรก ได้แก่ PTGS2, MMP9, IL1B, IL6, AKT1, TP53, TNF- α , IFNG, CASP3, IL10, CXCL8, BCL2, JUN, ICAM1 และ CASP8 ซึ่งมีการเชื่อมโยงสูงและอยู่ในตำแหน่งสำคัญของเครือข่าย PPI (ภาพที่ 3) โดยเป้าหมายที่มีค่า

degree สูงและอยู่บริเวณศูนย์กลาง (สีแดง) ได้แก่ IL1B, IL6, TNF- α , PTGS2, AKT1, TP53 และ MMP9 ซึ่งเป็นแกนหลักของการถ่ายทอดสัญญาณ ขณะที่เป้าหมายระดับรอง (สีส้ม) ได้แก่ CXCL8, CASP3, IFNG, IL10, BCL2 และ JUN ทำหน้าที่เชื่อมโยงและขยายสัญญาณ ส่วน ICAM1 และ CASP8 (สีเหลือง) แม้มีค่า Degree ต่ำกว่า แต่ยังมีบทบาทสนับสนุนผ่านการเชื่อมโยงกับเป้าหมายแกนกลาง



ภาพที่ 3 แผนภาพเครือข่ายปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนของตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) กับ AAGS ที่มีความเชื่อมโยงสูง 15 อันดับแรก

5. การวิเคราะห์การเสริมหน้าที่แบบ GO (GO functional enrichment analysis)

ได้นำเป้าหมายที่ผ่านการคัดกรองจำนวน 61 เป้าหมายมาวิเคราะห์การเสริมหน้าที่ตามหลัก gene ontology (GO) ครอบคลุม 3 ด้าน ได้แก่ กระบวนการทางชีวภาพ (BP) องค์ประกอบของเซลล์ (CC) และหน้าที่ระดับโมเลกุล (MF) ผลการวิเคราะห์ GO-BP พบว่าเป้าหมายส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับ cellular process, biological regulation และ response to stimulus รวมถึงกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ response to chemical และการควบคุมกระบวนการทางชีวภาพในระดับต่างๆ สำหรับ GO-CC เป้าหมายส่วนใหญ่กระจายอยู่ในโครงสร้างภายในเซลล์ เช่น cytoplasm และ membrane-bounded organelle รวมถึงบางส่วนพบที่ plasma membrane และ extracellular region ส่วน GO-MF พบว่าเป้าหมายส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับ binding และ protein binding โดยมีบางส่วนเกี่ยวข้องกับ catalytic activity, enzyme binding และ signaling receptor binding

6. การวิเคราะห์การเสริมเส้นทางสัญญาณแบบ KEGG

เพื่อศึกษาการเสริมเส้นทางสัญญาณระดับโมเลกุลที่อาจเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ในการรักษาภาวะ AAGS จึงได้นำเป้าหมายร่วมจำนวน 61 เป้าหมาย มาทำการวิเคราะห์การเสริมเส้นทางสัญญาณตามฐานข้อมูล KEGG ซึ่งจากผลการวิเคราะห์ แสดงให้เห็นว่า เป้าหมายที่เกี่ยวข้องมีการเสริมอย่างเด่นชัดในเส้นทางสัญญาณ pathways in cancer, PI3K-Akt signaling pathway และ IL-17 signaling pathway นอกจากนี้ ยังพบการเสริมในเส้นทางที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อและการอักเสบหลายชนิด เช่น human cytomegalovirus infection, Epstein-Barr virus infection, hepatitis B, hepatitis C, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection, measles, tuberculosis และ *Salmonella* infection, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, Fluid shear stress และ atherosclerosis เป็นต้น

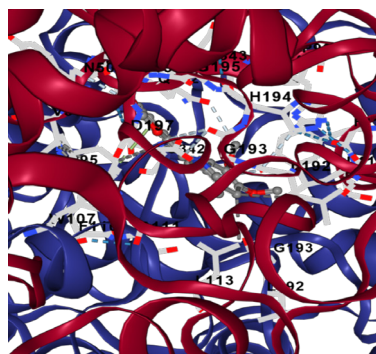
7. ภาพรวมของผลการจำลองการจับเชิงโมเลกุล (molecular docking)

ผลการจำลองการจับเชิงโมเลกุลระหว่างสารออกฤทธิ์สำคัญในตำรับปั้นเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) กับเป้าหมายแกนกลางที่ได้จากการวิเคราะห์เครือข่าย PPI ดังแสดงใน ตารางที่ 2 และภาพที่ 4 แสดงให้เห็นว่า สารออกฤทธิ์ส่วนใหญ่สามารถจับกับโปรตีนเป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยค่าพลังงานอิสระของการจับ (binding energy) ล้วนมีค่าเป็นลบ และส่วนใหญ่มีน้อยกว่า -5 กิโลแคลอรีต่อโมล ซึ่งบ่งชี้ถึงแนวโน้มการจับกันตัวเอง

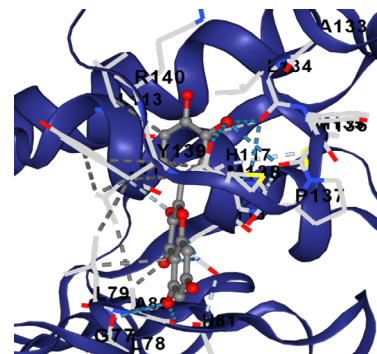
ในระดับที่ดี โดย quercetin แสดงศักยภาพในการจับกับเป้าหมายหลายชนิด เช่น MMP9, IL1B, IFNG, IL10 และ ICAM1 โดยเฉพาะกับ MMP9 ซึ่งให้ค่าพลังงานการจับต่ำที่สุด (-10.1 กิโลแคลอรีต่อโมล) ขณะที่ cavidine แสดงการจับที่ดีต่อ PTGS2 (-9.0 กิโลแคลอรีต่อโมล) ส่วนสารฟลาโวนอยด์อื่นๆ เช่น baicalein, oroxylin A, wogonin และ acacetin สามารถจับกับเป้าหมายที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ IL6, TNF- α , BCL2, CASP3, CASP8 และ TP53 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ตารางที่ 2 ผลการทำ molecular docking ระหว่างสารออกฤทธิ์และยีนเป้าหมายสำคัญ

ลำดับ	ยีนเป้าหมาย	PDB ID	UniProt ID	สารออกฤทธิ์	พลังงานการจับ (kcal/mol)
1	PTGS2	5IKV	P35354	Cavidine	-9.0
2	MMP9	5GJW	P14780	Quercetin	-10.1
3	IL1B	5R8Q	P01584	Quercetin	-7.0
4	IL6	1ALU	P05231	Oroxylin A	-8.2
5	AKT1	1UNQ	P31749	Wogonin	-6.2
6	TP53	1TUP	P04637	Acacetin	-6.5
7	TNF- α	2AZ5	P01375	Wogonin	-7.6
8	IFNG	1EKU	P01579	Quercetin	-7.3
9	CASP3	1CP3	P42574	Oroxylin A	-8.5
10	IL10	1ILK	P22301	Quercetin	-6.9
11	CXCL8	1ICW	P10145	Wogonin	-6.0
12	BCL2	2W3L	P10415	Baicalein	-9.4
13	JUN	1JNM	P05412	Wogonin	-5.3
14	ICAM1	1IAM	P05362	Quercetin	-7.3
15	CASP8	2K7Z	Q14790	Acacetin	-8.5



1) PTGS2-Cavidine



2) MMP9-Quercetin

ภาพที่ 4 ตัวอย่างภาพการจำลองการจับเชิงโมเลกุลระหว่างสารออกฤทธิ์หลักกับเป้าหมายสำคัญวิจารณ์

โดยสรุป ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า ตำรับป็นเซียเซีย-ซินทัง (半夏泻心汤) ออกฤทธิ์ต่อภาวะ AAGS ผ่านการควบคุมเครือข่ายชีวโมเลกุลแบบหลายเป้าหมาย โดยสารออกฤทธิ์หลายชนิดทำงานร่วมกันต่อการอักเสบ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และความสมบูรณ์ของแนวกั้นเยื่อลำไส้ ซึ่งสอดคล้องกับพยาธิกำเนิดที่มีความซับซ้อนของโรค ในมุมมองการแพทย์แผนจีน กลไกดังกล่าวสามารถอธิบายได้ภายใต้กรอบ ความร้อนชื้นสะสมภายใน (湿热内蕴) การต่อสู้ระหว่างซี้พื้นฐานกับปัจจัยก่อโรค (邪正相争) ความร้อนเย็นปะปน (寒热错杂) การทำงานของม้ามกระเพาะอาหารไม่ประสานกัน (脾胃不和) ซึ่งเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของจิงเจียว (中焦) ขณะที่ในระดับชีววิทยาสสมัยใหม่สอดคล้องกับการกระตุ้นวงจรการอักเสบและความผิดปกติของ intestinal barrier ซึ่งสัมพันธ์กับการกำเริบซ้ำของ AAGS

จากการบูรณาการข้อมูลพบสารออกฤทธิ์ 115 ชนิด ที่มีศักยภาพในการต้านการอักเสบ ควบคุมภูมิคุ้มกัน และปกป้องเยื่อทางเดินอาหาร^[9] โดย quercetin มีบทบาทสำคัญในการลดไซโตไคน์ก่อการอักเสบและควบคุม apoptosis^[10] และสามารถจับกับ MMP9, IL1B, IFNG, IL10 และ ICAM1 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะ MMP9 (-10.1 กิโลแคลอรีต่อโมล) ซึ่งบ่งชี้ศักยภาพในการยับยั้งการอักเสบ นอกจากนี้ สารกลุ่มฟลาโวนอยด์ เช่น baicalein, wogonin, oroxylin A และ luteolin สามารถยับยั้ง IL-6 และ TNF- α และควบคุม CASP3, CASP8 และ BCL2^[11,12] ขณะที่ sterol เช่น β -sitosterol และ stigmasterol เกี่ยวข้องกับ AKT1 และ PI3K-Akt pathway ซึ่งส่งเสริมการอยู่รอดของเซลล์และการซ่อมแซมเยื่อ^[13,14] กลไกดังกล่าวสะท้อนการออกฤทธิ์แบบหลายองค์ประกอบและหลายเป้าหมาย และยังต้องการการศึกษาเชิงทดลองเพิ่มเติมเพื่อยืนยันต่อไป

ผลการวิเคราะห์ gene ontology (GO) ของเป้าหมายรวม 61 เป้าหมาย แสดงว่าตำรับเกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น การควบคุมกระบวนการชีวภาพ และ cellular stress โดยเป้าหมายส่วนใหญ่พบใน cytoplasm และ plasma membrane สะท้อนบทบาทในการควบคุม signaling และ cell communication ขณะที่ GO-MF (protein binding, receptor binding) และ KEGG แสดงการเสริมในเส้นทางสำคัญ เช่น PI3K-Akt และ IL-17 signaling pathway เมื่อรวมกับ PPI พบเป้าหมายแกนกลาง ได้แก่ AKT1, PTGS2, MMP9, CASP3, CASP8 และ BCL2

ซึ่งเกี่ยวข้องกับการลด apoptosis ควบคุมการอักเสบ และการซ่อมแซมแนวกั้นเยื่อลำไส้ สอดคล้องกับแนวคิด “การปรับสมดุลจิงเจียว (调和 中焦)” ของแพทย์แผนจีน

แม้ AAGS มักถูกกล่าวถึงในบริบทของท้องเสียและ dysbiosis แต่ในทางคลินิกครอบคลุมทั้งทางเดินอาหารส่วนต้นและส่วนล่าง โดยเกี่ยวข้องกับเยื่อทางเดินอาหาร (gastrointestinal mucosa) และ mucosal immunity ในลักษณะเชิงระบบ ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงใช้กรอบ gut-immune-barrier axis เพื่ออธิบายกลไก โดยสามารถจำแนกบทบาทของเป้าหมายออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ได้แก่ การอักเสบ การควบคุมภูมิคุ้มกัน และ apoptosis ซึ่งเมื่อกล่าวถึงการควบคุมกระบวนการอักเสบ ผลการวิเคราะห์พบว่า PTGS2, IL1B, IL6, TNF- α และ CXCL8 เป็นเป้าหมายสำคัญที่เกี่ยวข้องกับ inflammatory signaling โดย PTGS2 ส่งเสริม prostaglandin และเพิ่ม intestinal permeability^[16] ขณะที่ IL-1 β , IL-6 และ TNF- α กระตุ้น NF- κ B และ MAPK pathway ซึ่งเกี่ยวข้องกับ inflammatory amplification^[17] และ CXCL8 ส่งเสริมการดึงดูดนิวโทรฟิล^[18] สะท้อนว่าการควบคุมเครือข่ายดังกล่าวเป็นกลไกหลักในการลดการอักเสบของ AAGS^[19] ในด้านการควบคุมภูมิคุ้มกัน IFNG, IL10, ICAM1 และ MMP9 เป็นเป้าหมายสำคัญของ mucosal immunity โดย IFNG ส่งเสริมการอักเสบและเพิ่ม permeability^[20] ขณะที่ IL10 มีบทบาทด้านการอักเสบ^[21] และ ICAM1 เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะของเซลล์อักเสบ^[22] ส่วน MMP9 มีบทบาทต่อการทำลาย extracellular matrix และแนวกั้นลำไส้^[23] ซึ่งสอดคล้องกับผล docking ที่พบว่า quercetin จับกับ MMP9 ได้ดี สะท้อนศักยภาพในการปกป้องเยื่อลำไส้ ส่วนการควบคุม apoptosis นั้น AKT1, TP53, CASP3, CASP8, BCL2 และ JUN เป็นเป้าหมายสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอดและการตายของเซลล์ โดย AKT1 ส่งเสริมการอยู่รอดของเซลล์ผ่าน PI3K-Akt pathway^[24] ขณะที่ TP53 และ caspase กระตุ้น apoptosis^[25,26] และ BCL2 ยับยั้ง apoptosis^[27] ส่วน JUN เกี่ยวข้องกับ MAPK/JNK pathway^[28,29] แสดงให้เห็นว่าตำรับสามารถปรับสมดุลของเยื่อลำไส้ได้

เมื่ออธิบายในกรอบการแพทย์แผนจีน กลไกดังกล่าวสอดคล้องกับหลักการจับคู่ยาแบบจุนเจินจั่วสื่อ ยาหลัก (君) ยารอง (臣) ยาเสริม (佐) ยานำพา (使) และแนวคิด “การปรับสมดุลจิงเจียว (调和 中焦)” โดย หวงเหลียน (黄连) และ หวงฉิน (黄芩) เป็นยาหลักในการต้านการอักเสบ

ป้านเซี่ย (半夏) และกันเจียง (干姜) เป็นยารองควบคุมชี และ apoptosis ขณะที่ เหรินเฉิน (人參) กันเฉ่า (甘草) และต้าจ้าว (大枣) เป็นยาเสริมและยานำฤทธิ์ในการปรับ สมดุลภูมิคุ้มกันและปกป้องเยื่อบุลำไส้ สะท้อนการออกฤทธิ์ แบบหลายองค์ประกอบและหลายเป้าหมายของตำรับ อย่างเป็นระบบ

สรุป

การศึกษานี้มุ่งอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของตำรับ ป้านเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ต่อภาวะอาการไม่พึง- ประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากยาปฏิชีวนะ (AAGS) โดยใช้แนวทางชีววิทยาเชิงระบบและเภสัชวิทยาเชิง เครือข่าย ผลการศึกษาพบว่า ตำรับมีแนวโน้มออกฤทธิ์ แบบหลายองค์ประกอบ-หลายเป้าหมาย-หลายเส้นทาง สัญญาณ โดยมีบทบาทในการควบคุมการอักเสบ การปรับ สมดุลของระบบภูมิคุ้มกัน และการคงไว้ซึ่งความสมบูรณ์ ของแนวกันเยื่อบุลำไส้ผ่านการทำงานร่วมกันของสาร ออกฤทธิ์หลายชนิด รวมถึงการควบคุม apoptosis และเครือข่ายสัญญาณที่เกี่ยวข้อง โดยในมุมมองของ การแพทย์แผนจีน ภาวะ AAGS สัมพันธ์กับพิษยา ความร้อน-ความเย็นไม่สมดุล และความผิดปกติของ จงเจียว (中焦) ตำรับป้านเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) จึงใช้หลัก “การปรับสมดุลจงเจียว (调和中焦)” โดย ประสานฤทธิ์ร้อน-เย็น (平调寒热) ควบคู่กับการเสริม และการระบาย (攻补兼施) เพื่อฟื้นฟูการทำงานของ ม้ามและกระเพาะอาหาร ซึ่งเมื่อพิจารณาในระดับโมเลกุล สอดคล้องกับการยับยั้งการอักเสบ การปรับสมดุลภูมิคุ้มกัน และการซ่อมแซมแนวกันเยื่อบุลำไส้ อันช่วยอธิบายสรรพคุณ ดั้งเดิมของตำรับในเชิงชีววิทยาสมัยใหม่ได้อย่างเป็น ระบบ โดยผลการจำลองการจับเชิงโมเลกุลยังสนับสนุน ว่าสารออกฤทธิ์สำคัญสามารถจับกับเป้าหมายหลักได้ อย่างมีประสิทธิภาพ เพิ่มความน่าเชื่อถือของการวิเคราะห์ เชิงเครือข่าย

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษานี้อาศัยฐานข้อมูล สาธารณะและการพยากรณ์เป็นหลัก ผลลัพธ์จึงมีลักษณะ เชิงคาดการณ์ และอาจยังไม่ครอบคลุมกลไกบางมิติ เช่น การควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารหรือระบบ ประสาทลำไส้ ดังนั้น งานวิจัยในอนาคตควรมุ่งเน้นการ ยืนยันสารออกฤทธิ์และเป้าหมายสำคัญด้วยการทดลอง เชิงชีวภาพทั้งในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิตเพื่อเสริม ความเข้าใจกลไกระดับโมเลกุล และสนับสนุนการประยุกต์ ใช้ตำรับป้านเซี่ยเซี่ยซินทัง (半夏泻心汤) ในทางคลินิก และเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ต่อไป

References

1. Yang SW, Qiao JQ, Zhang M, Kwok LY, Bogović-Matijašić B, Zhang HP, et al. Prevention and treatment of antibiotics-associated adverse effects through the use of probiotics: a review. *Journal of Advanced Research*. 2025;71:209-26.
2. McKay R, Mah A, Law MR, McGrail K, Patrick DM. Systematic review of factors associated with antibiotic prescribing for respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4106-18.
3. Goebel MC, Trautner BW, Grigoryan L. The five Ds of outpatient antibiotic stewardship for urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(4):e00003-20
4. Mullish BH, Williams HR. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):237-41.
5. Ramirez J, Guarner F, Fernandez LB, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912.
6. Yu T, Huang X, Ding M, Xue HR. Discussion on the influence of antibiotics on cough caused by Yin evil. *Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2023;54(12): 15-7. (in Chinese)
7. Lin HY, Chen TF, Tsai TY, Chang HH, Lai ZL, Hsueh PR, et al. Banxia Xiexin decoction prevents colitis by modulating gut microbiota and enhancing defensin and immunoglobulin A production. *Phytomedicine*. 2025;148: 157393.
8. Ji Q, Yang Y, Song XL, Han X, Wang WL. Banxia Xiexin decoction in the treatment of chronic atrophic gastritis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(42):e22110.
9. Zhang XL, Yu Y, Yu LH, Wu C, Chen YY, Wang JT, et al. Anti-inflammatory activity and mechanism of action of Banxia Xiexin decoction on DSS-induced ulcerative colitis in mice. *J Ethnopharmacol*. 2026;356:120824.

10. Li E, Li C, Horn N, Ajuwon KM. Quercetin attenuates deoxynivalenol-induced intestinal barrier dysfunction by activation of Nrf2 signaling pathway in IPEC-J2 cells and weaned piglets. *Curr Res Toxicol*. 2023;5:100122.
11. Sajeev A, Hegde M, Girisa S, Devanarayanan TN, Alqahtani MS, Abbas M, et al. Oroxylin A: a promising flavonoid for prevention and treatment of chronic diseases. *Biomolecules*. 2022;12(9):1185.
12. Li JH, Yang YK, Wang H, Ma DL, Wang HF, Chu L, et al. Baicalein ameliorates myocardial ischemia through reduction of oxidative stress, inflammation and apoptosis via TLR4/MyD88/MAPKS/NF- κ B pathway and regulation of Ca²⁺ homeostasis by L-type Ca²⁺ channels. *Front Pharmacol*. 2022;13:842723.
13. Ding K, Tan YY, Ding Y, Fang Y, Yang X, Fang J, et al. β -sitosterol improves experimental colitis in mice with a target against pathogenic bacteria. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):5687-94.
14. Bakrim S, Benkhaira N, Bourais I, Benali T, Lee LH, Omari NE, et al. Health benefits and pharmacological properties of stigmasterol. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10):1912.
15. Feng YH, Huang YL, Wang Y, Wang P, Song HP, Wang FJ. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLOS One*. 2019;14(6):e0218384.
16. Li Y, Soendergaard C, Bergenheim FH, Aronoff DM, Milne G, Riis LB, et al. COX-2-PGE₂ signaling impairs intestinal epithelial regeneration and associates with TNF inhibitor responsiveness in ulcerative colitis. *EBioMedicine*. 2018;36:497-507.
17. Gao JW, Cao B, Zhao RY, Li HH, Xu QX, Wei B. Critical signaling transduction pathways and intestinal barrier: implications for pathophysiology and therapeutics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(9):1216.
18. Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(3):217-51.
19. Dahiya D, Nigam PS. Antibiotic-therapy-induced gut dysbiosis affecting gut microbiota—brain axis and cognition: restoration by intake of probiotics and synbiotics. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3074.
20. Tang MJ, Tian L, Luo GJ, Yu XJ. Interferon-gamma-mediated osteoimmunology. *Front Immunol*. 2018;9:1508.
21. Li J, Jacobse J, Pilat JM, Kaur H, Gu WH, Kang SW, et al. Interleukin-10 production by innate lymphoid cells restricts intestinal inflammation in mice. *Mucosal Immunol*. 2025;18(3):643-55.
22. Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. ICAM-1: a master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol*. 2020;108(3):787-99.
23. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a therapeutic target: insights into molecular pathways and clinical applications. *Pharmaceutics*. 2025;17(11):1425.
24. Niu SY, Zhang Y. Targeting the PI3K/Akt pathway for the treatment of ulcerative colitis: integrative regulatory features of traditional Chinese medicine. *Front Pharmacol*. 2025;16:1620138.
25. Wang HL, Guo M, Wei HD, Chen YH. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):92.
26. Nadendla EK, Tweedell RE, Kasof G, Kanneganti TD. Caspases: structural and molecular mechanisms and functions in cell death, innate immunity, and disease. *Cell Discov*. 2025;11(1):42.
27. Vogler M, Braun Y, Smith VM, Westhoff MA, Pereira RS, Pieper NM, et al. The BCL2 family:

- from apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):91.
28. Nagesh R, Kiran Kumar KM, Naveen Kumar M, Patil RH, Sharma SC. Regulation of Jun and Fos AP-1 transcription factors by JNK MAPKS signaling cascade in Areca nut extract treated KB cells. *Biochem Biophys Rep.* 2021; 27:101090.
29. Guo Q, Jin YZ, Chen XY, Ye XM, Shen X, Lin MX, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):53.

Original Article

Mechanistic study of Banxia Xiexin Tang in the treatment of antibiotic-associated gastrointestinal adverse signs based on network pharmacology

Tonsakul Sungthong¹, Thamatat Chiaopromkun²

¹ Huachiew Traditional Chinese Medicine Clinic, Thailand

² Faculty of Chinese Medicine, Huachiew Chalermprakiet University, Thailand

Abstract: This study aimed to elucidate the mechanisms of action of Banxia Xiexin Tang (半夏泻心汤) in the treatment of antibiotic-associated gastrointestinal adverse signs (AAGS) using a network pharmacology approach combined with molecular docking. Active compounds were screened from the TCMSP database based on the criteria of oral bioavailability (OB) $\geq 30\%$ and drug-likeness (DL) ≥ 0.18 . Disease-related targets were retrieved from the GeneCards database. Subsequently, intersection targets were identified, followed by the construction of a protein-protein interaction (PPI) network and GO/KEGG enrichment analyses, as well as molecular docking. The results identified 115 active compounds and 61 shared target genes. The PPI network analysis revealed that PTGS2, TNF, IL6, IL1B, and AKT1 were key targets. GO and KEGG enrichment analyses indicated that the mechanisms were mainly associated with inflammation, immune response, and apoptosis. Molecular docking results demonstrated that quercetin and cavidine exhibited strong binding affinities with key targets. In conclusion, Banxia Xiexin Tang may exert therapeutic effects through multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms, which is consistent with the theoretical principles of traditional Chinese medicine and provides a basis for further experimental studies.

Keywords: molecular docking; Banxia Xiexin Tang; antibiotic-associated gastrointestinal syndrome; molecular targets

Corresponding author: Tonsakul Sangthong: songxiannian03@gmail.com



原创论文

基于网络药理学的半夏泻心汤治疗抗生素相关胃肠道不良反应作用机制研究

宋先念¹, 萧仁信²

¹ 泰国华侨中医院

² 泰国华侨崇圣大学中医学院

摘要: 本研究旨在采用网络药理学结合分子对接的方法, 探讨半夏泻心汤在治疗抗生素相关性胃肠道不良反应 (AAGS) 中的作用机制。通过 TCMSP 数据库筛选活性成分, 筛选条件为口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 , 疾病相关靶点来源于 GeneCards 数据库。进一步对药物靶点与疾病靶点进行交集分析, 构建蛋白互作网络 (PPI), 并开展 GO 及 KEGG 富集分析, 同时进行分子对接验证。结果共筛选出 115 种活性成分及 61 个共同靶基因。PPI 网络分析显示 PTGS2、TNF、IL6、IL1B 及 AKT1 为关键靶点。GO 与 KEGG 分析表明, 其作用机制主要涉及炎症反应、免疫调控及细胞凋亡过程。分子对接结果显示, quercetin 和 cavidine 与关键靶点具有较强结合能力。综上所述, 半夏泻心汤可能通过多成分、多靶点及多通路协同作用发挥治疗效果, 该机制与中医整体调控理论相一致, 并为后续实验研究提供理论依据。

关键词: 分子对接; 半夏泻心汤; 抗生素相关胃肠道不良反应; 分子靶点

通讯作者: 宋先念: songxiannian03@gmail.com