

# 基于网络药理学和分子对接探析健脾丸治疗慢性胃炎的作用机制

卢启明<sup>1</sup>, 胡小英<sup>2</sup>

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院儿科, 广东 广州 510405

**【摘要】目的:**运用网络药理学和分子对接技术,分析健脾丸治疗慢性胃炎的作用机制。**方法:**通过TCMSP数据库、化学专业数据库及SwissADME平台筛选出健脾丸的主要成分,通过TCMSP数据库及SwissTargetPrediction平台对主要成分进行靶点预测,通过UniProt数据库获得对应的靶点基因,通过GeneCards数据库获取慢性胃炎的靶点信息,在STRING平台分别构建健脾丸和慢性胃炎的PPI network,导入Cytoscape软件,获取健脾丸治疗慢性胃炎的靶点信息,导入Metascape数据库进行KEGG富集分析,通过PubChem数据库及ChemDraw软件获得健脾丸关键活性成分的3D结构,通过PDB数据库达到已验证的与慢性胃炎相关的BBC3、IL-17A的蛋白结构,导入Autodock Vina软件进行分子对接,将结果导入Pymol软件进行可视化分析。**结果:**健脾丸治疗慢性胃炎的潜在关键成分主要有黄柏酮、槲皮素、表儿茶素、木犀草素、柚皮素等,可调控88个核心靶点,通过细胞凋亡信号通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、C型凝集素受体信号通路等多个信号通路发挥作用。**结论:**健脾丸通过多个成分、多个靶点、多条通路发挥治疗慢性胃炎的作用。

**【关键词】**健脾丸;慢性胃炎;网络药理学;分子对接

**【中图分类号】**R285;R319

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2021)11-1421-09

## Mechanism of action of Jianpiwan in treating chronic gastritis: an analysis based on network pharmacology and molecular docking

LU Qiming<sup>1</sup>, HU Xiaoying<sup>2</sup>

1. the First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

**Abstract: Objective** To explore the mechanism of action of Jianpiwan in the treatment of chronic gastritis based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** TCMSP database, Chemistry Database and SwissADME were used for obtaining the main components of Jianpiwan, TCMSP database and SwissTargetPrediction for predicting the potential targets of the main components, UniProt database for determining the corresponding target genes, and GeneCards database for collecting the target information of chronic gastritis. The PPI networks of Jianpiwan and chronic gastritis were constructed by STRING separately, and then input to Cytoscape software for obtaining the core targets of Jianpiwan for the treatment of chronic gastritis, and the obtained targets were input into Metascape database for KEGG enrichment analysis. The 3D structures of the core active components of Jianpiwan were obtained by PubChem database and ChemDraw software. The protein structure of BBC3 and IL-17A which were verified to be related to chronic gastritis by PDB database were input to Autodock Vina software for molecular docking, and the results were input into Pymol software for visualization analysis. **Results** The core components of Jianpiwan in treating chronic gastritis which mainly included obacunone, quercetin, epicatechin, luteolin, naringenin and etc could regulate 88 core targets and play a role in the treatment for chronic gastritis via apoptosis signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, C-type lectin receptor signaling pathway and etc. **Conclusion** Jianpiwan plays a role in the treatment for chronic gastritis through multi-component, multi-target, multi-pathway.

**Keywords:** Jianpiwan; chronic gastritis; network pharmacology; molecular docking

**【收稿日期】**2021-08-20

**【基金项目】**广东省科技计划项目(20190213)

**【作者简介】**卢启明, 硕士, E-mail: 873086928@qq.com

**【通信作者】**胡小英, 硕士, 主任中医师, E-mail: huxy67@163.com

## 前言

慢性胃炎是有害因子长期反复作用于胃黏膜引起损伤的结果<sup>[1]</sup>,随着年龄的增加,慢性胃炎的患病率逐渐上升<sup>[2]</sup>,目前,我国基于内镜诊断的慢性胃炎

患病率接近90%<sup>[3]</sup>。慢性胃炎属于中医“胃痛”、“痞满”、“呃逆”等范畴<sup>[4]</sup>, 中医治疗慢性胃炎有一定的疗效<sup>[5-9]</sup>, 临床上具有广阔的前景。健脾丸出自《医方集解》中“消导之剂”, 由白术、陈皮、麦芽、山楂、太子参、枳实组成, 具有健脾和胃, 消积导滞之功, 主治“脾虚血弱、饮食不消”。在临床上运用此方进行加减治疗慢性胃炎具有较好疗效<sup>[10]</sup>, 然而其作用机制尚不明确, 且传统的研究方法难以全面阐述中药通过多成分、多靶点、多途径治疗疾病的作用机制。本研究拟通过网络药理学及分子对接技术分析健脾丸治疗慢性胃炎的作用机制, 为临床应用提供依据并为后期实验及临床研究提供借鉴。

## 1 材料与方法

### 1.1 健脾丸药物的成分筛选及靶点预测

本研究首先通过中药系统药理学技术平台 (TCMSP) (<http://tcmspw.com/tcmsp.php>) 以“Herb name”为检索词分别检索白术、陈皮、麦芽、太子参、枳实的有效化学成分。根据成分毒药动力学 (ADME) 中的参数进行筛选, 以口服生物利用度 (Oral Bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ , 药物相似性 (Drug Likeness, DL)  $\geq 0.18$  为基准, 筛选出对应中药材的主要活性成分, 并对主要活性成分进行靶蛋白预测, 通过 Universal Protein 数据库 (UniProt) (<https://www.uniprot.org/>) 将靶蛋白转换成与之对应的靶基因。通过化学专业数据库<sup>[11]</sup> (<http://www.organchem.csdb.cn/scdb/default.asp>) 检索与山楂相关的化学成分, 利用其 CAS 号在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载结构文件, 将对应的结构文件导入 SwissADME 平台 (<http://www.swissadme.ch/>) 并运行, 根据成分毒药动力学参数进行筛选, 以 Pharmacokinetics 中 GI absorption 结果为 High, 并且 Druglikeness 中的 Ghose、Egan、Veber、Lipinski、Muegge 存在3项或以上结果为“Yes”作为基准, 筛选出关于健脾丸组方之一的山楂的主要活性成分, 在 SwissTargetPrediction 平台 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 中导入结构文件进行靶点预测。最后将配对好的成分、靶基因一起导入 Cytoscape (3.7.2) 软件中, 构建健脾丸成分-靶点网络并进行分析。

### 1.2 慢性胃炎靶标基因的检索

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中输入“chronic gastritis”作为关键词进行检索, 选择“export to excel”选项将靶标基因导出为 Excel 格式, 选取 Relevance score  $\geq$  中位数的靶标基因, 获得慢性胃炎的主要靶标基因。

### 1.3 构建 PPI 网络

将健脾丸的靶基因导入 STRING 平台 (<https://string-db.org/>), 构建健脾丸各个靶点间相互作用的网络关系图 (Protein Protein Interaction network, PPI network)。将慢性胃炎的靶标基因导入 STRING 平台, 构建慢性胃炎靶点 PPI network。将健脾丸和慢性胃炎的 PPI network 导入 Cytoscape 软件处理分析并取交集, 得到健脾丸治疗慢性胃炎核心靶点的 PPI network。

### 1.4 KEGG 通路的富集分析以及构建成分-靶点-通路网络系统

将筛选出来的健脾丸的核心靶点导入 Metascape 平台 (<https://metascape.org/>), 选择 KEGG 富集分析 ( $P < 0.01$ ), 结合相关文献, 选择与慢性胃炎可能存在联系的通路, 将存在关联性的成分以及靶点一起导入 Cytoscape 软件中, 构建出健脾丸治疗慢性胃炎的成分-靶点-通路网络系统。

### 1.5 分子对接

利用 Cytoscape 软件对健脾丸的成分-靶点网络进行分析, 从而筛选出其中的关键活性成分, 利用 PubChem 数据库下载化合物 3D 结构文件, 通过 OpenBabel 软件将其转化为 .pdb 格式, 未能检索到相应 3D 结构的活性成分则依据 2D 结构, 利用 ChemDraw 软件得到对应的 3D 结构, 通过 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载已验证的与慢性胃炎相关的 BBC3、IL-17A<sup>[12-15]</sup> 的蛋白结构, 导入分子对接软件 Autodock Vina 中, 操作健脾丸关键活性成分的结构分子与 BBC3、IL-17A 分子对接, 得到多个构象, 将其中结合能绝对值最高的构象导入 Pymol 软件中进行可视化分析。

## 2 结果

### 2.1 健脾丸成分-靶点网络

通过 TCMSP 数据平台、化学专业数据库及 SwissADME 平台筛选出健脾丸的主要成分, 通过 UniProt 数据库及 SwissTargetPrediction 平台对主要成分进行靶点预测, 剔除冗余的成分, 得到主要活性成分共 56 个, 见表 1。将成分、靶基因导入 Cytoscape 软件, 构建健脾丸成分-靶点网络, 见图 1, 通过 Cytoscape 软件对健脾丸成分-靶点网络进行分析, 该网络中共有 465 个节点, 1 090 条边, 以 Degree  $\geq 6$  倍中位数, 筛选出共健脾丸的 7 种关键活性成分, 分别是 12-senecioid-2E, 8E, 10E-atractylentriol、Obacunone (黄柏酮)、quercetin (槲皮素)、epicatechin (表儿茶素)、luteolin (木犀草素)、naringenin (柚皮素)、beta-sitosterol (beta-谷甾醇)。



表 1 健脾丸主要活性成分  
Tab.1 Main active components of Jianpiwan

中药	成分
白术	14-acetyl-12-senecioid-2E,8Z,10E-atractylentriol、(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[ a ]phenanthren-3-ol、3β-acetoxyatractylone、8β-ethoxy atractylenolide Ⅲ、12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol
陈皮	sitosterol(甾甾醇)、naringenin(柚皮素)、5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one(橙皮素)、Citromitin、nobiletin(川陈皮素)
麦芽	Sterigmato-cystin、Delta-D、5,7-Dihydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavon(5,7-二羟基-3',4',5'-三甲氧基黄酮)、Naphthol aS-bl phosphate、isovitexin(异牡荊素)、beta-sitosterol(beta-谷甾醇)、sitosterol(甾甾醇)、FA、delphinidin、(+)-catechin(儿茶素)、digallate、luteolin(木犀草素)、vitamin-e(维生素 E)、ent-Epicatechin(+)-表儿茶素)
山楂	succinic acid(丁二酸)、quercetin(槲皮素)、epicatechin(表儿茶素)、malic acid(苹果酸)、oxalic acid(草酸)、citric acid symmetrical dimthyl ester(枸橼酸二甲酯)、citric acid symmetrical trimethyl ester(枸橼酸三甲酯)
太子参	acacetin(金合欢素)、luteolin(木犀草素)、1-Monolinolein、Linarin(蒙花苷)、Schottenol、beta-sitosterol(beta-谷甾醇)
枳实	Isosinensetin(异橙黄酮)、5,7,4'-Trimethylapigenin(5,7,4-三甲氧基黄酮)、isosakuranetin-7-rutinoside(香风草甙)、Prangenin(环氧前胡醚)、poncimarin、isoponcimarin、6-Methoxy aurapten、neohesperidin_qt、Sinensetin(甜橙黄酮)、Ammidin(欧前胡素)、Eriodyctiol(flavanone)、naringenin(柚皮素)、5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one(橙皮素)、nobiletin(川陈皮素)、didymin(香风草甙)、luteolin(木犀草素)、Tetramethoxyluteolin、4-[(2S,3R)-5-[(E)-3-hydroxyprop-1-enyl]-7-methoxy-3-methylol-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-2-methoxy-phenol、Obacunone(黄柏酮)

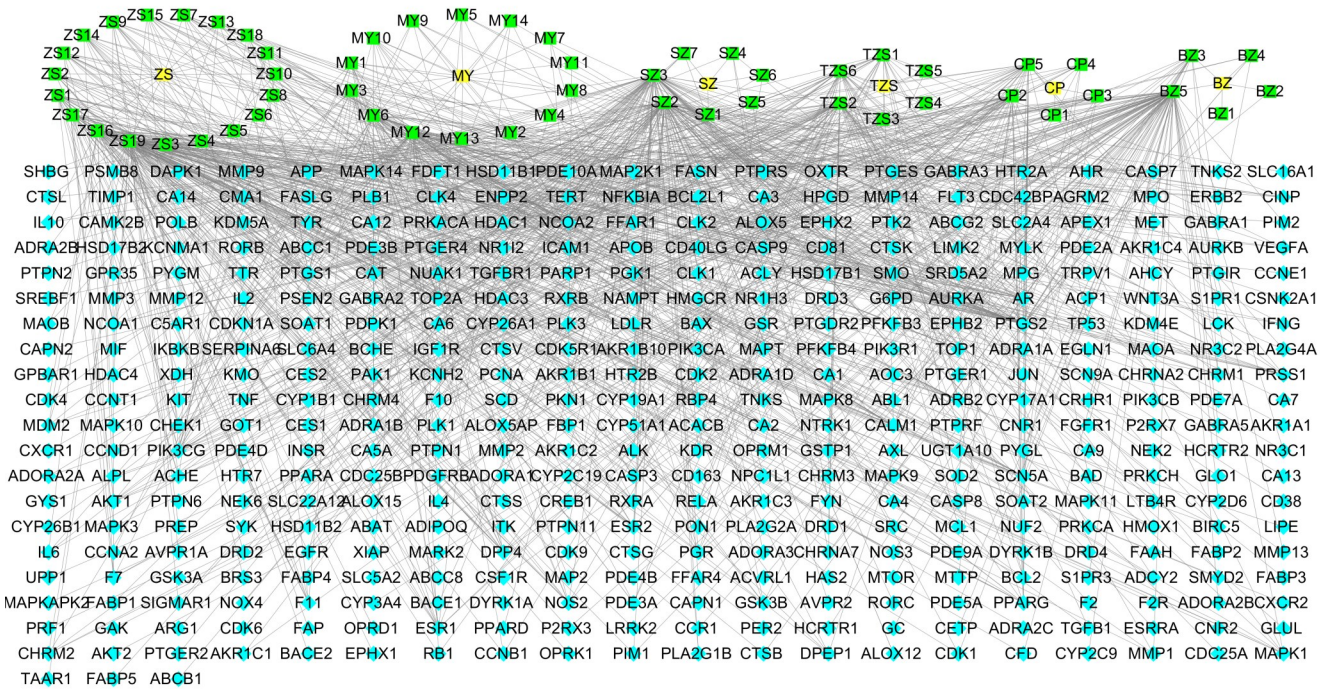


图 1 健脾丸成分-靶点网络图

Fig.1 Component-target network diagram of Jianpiwan

黄色节点代表中药,绿色节点代表中药的成分,蓝色节点代表靶点

2.2 慢性胃炎靶标基因及数据处理

通过 GeneCards 数据库检索“chronic gastritis”,共检索到 1 095 个靶点,根据“Relevance score”进行排序,以 Relevance score≥中位数选取靶标基因共 553 个,部分基因见表 2。

2.3 构建 PPI 网络,筛选核心靶点

通过 STRING 平台分别构建健脾丸靶点 PPI

network 和慢性胃炎靶标基因 PPI network,导入 Cytoscape 软件利用“Merge”功能对两个 PPI network 取交集,得到健脾丸治疗慢性胃炎核心靶点的 PPI network 并进行分析,慢性胃炎核心靶点的 PPI network 中共有节点 88 个,边 1 372 条,见图 2。图中靶点由小到大表示 Degree 值由小变大,即该靶点与其他靶点相互作用的机会越多,边由细到粗表示

表2 慢性胃炎部分基因  
Tab.2 Partial genes of chronic gastritis

基因名称	描述	Relevance score
TNF	Tumor Necrosis Factor	72.98
IL1B	Interleukin 1 Beta	71.54
IL6	Interleukin 6	66.84
IL10	Interleukin 10	62.95
TP53	Tumor Protein P53	58.13
IL1RN	Interleukin 1 Receptor Antagonist	52.45
TLR4	Toll Like Receptor 4	48.92
IFNG	Interferon Gamma	45.44
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3	41.83
HLA-DRB1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1	39.01
CDH1	Cadherin 1	37.52
CD40LG	CD40 Ligand	36.93
CXCL8	C-X-C Motif Chemokine Ligand 8	36.62
SERPINA1	Serpin Family A Member 1	36.12
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4	35.64
KRAS	KRAS Proto-Oncogene, GTPase	34.83

Combined score 由小变大,即靶点间的相互作用关系越强。

#### 2.4 KEGG通路富集分析及构建成分-靶点-通路网络

运用 Metascape 网络平台对健脾丸治疗慢性胃炎的 88 个核心靶点进行 KEGG 富集分析,得到 KEGG 相关通路共 295 条,经查阅文献,与慢性胃炎相关的通路主要有 17 条,使用微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)富集气泡图对 17 条主要通路进行数据处理,得到图 3,图中纵轴代表 KEGG 分析的通路,横轴代表每个通路的富集程度,点的大小代表 88 个核心靶点中富集到该通路的靶点个数,点的颜色由绿色到红色代表  $P$  值由大到小。经查阅相关文献,健脾丸治疗慢性胃炎的关键信号通路主要是细胞凋亡信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、C 型凝集素受体信号通路、PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路、幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导、Th17 细胞分化,提示健脾丸是通过多个信号通路而起到治疗慢性胃炎的效果,这也体现了中医治疗疾病的整体观念。将筛选出的 7 种关键活性成分、10 条关键信号通路及这些通路上的关键

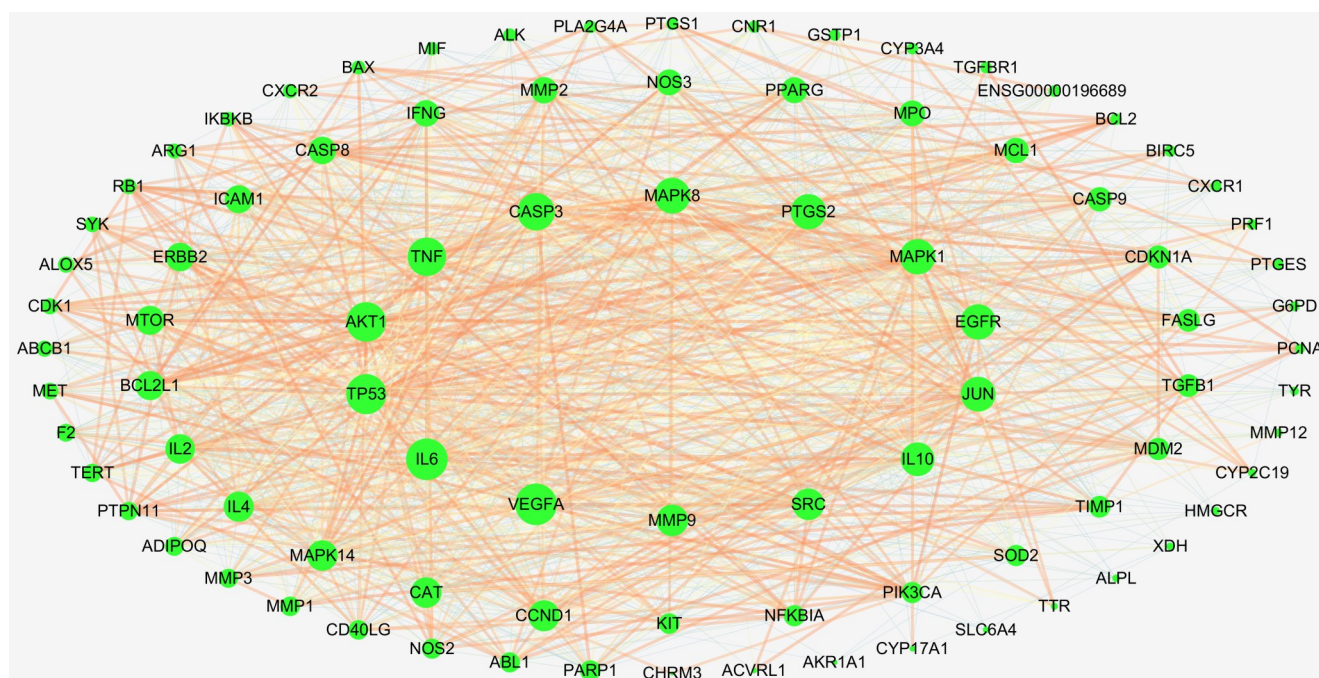


图2 健脾丸治疗慢性胃炎核心靶点

靶点导入Cytoscape软件中构建健脾丸治疗慢性胃炎的关键成分-靶点-通路网络,见图4。

## 2.5 分子对接

利用 PubChem 数据库下载健脾丸 Obacunone (黄

柏酮)、quercetin(槲皮素)、epicatechin(表儿茶素)、luteolin(木犀草素)、naringenin(柚皮素)、beta-sitosterol(beta-谷甾醇)的化合物结构,使用Openable软件将化合物结构信息转化为.pdb格式,



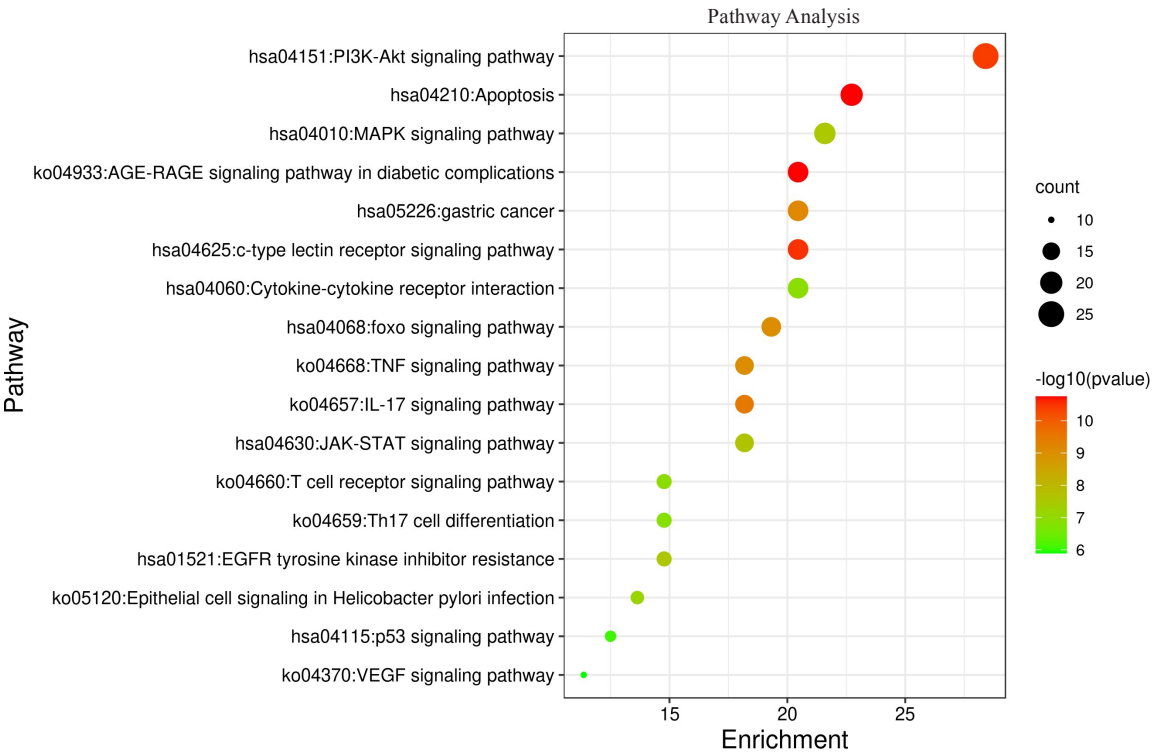


图3 KEGG 富集气泡图  
Fig.3 KEGG enrichment bubble diagram

利用 ChemDraw 软件画出 12-senecieryl-2E, 8E, 10E-atractylentriol 的结构, 以 .pdb 格式输出。将关键活性成分的蛋白结构与 BBC3、IL-17A 的蛋白结构导入 Autodock Vina 软件进行分子对接, 将结合能绝对值最高的构象导入 Pymol 软件进行可视化分析, 结果见表 3 和图 5。图 5 中紫色条状物为蛋白质, 绿色棍状物为关键活性成分, 浅蓝色棍状物为蛋白质与关键活性成分相结合的结构, 黄色虚线为结合键, 深蓝色球状物为水分子。

3 讨论

本研究根据网络药理学理论及分子对接技术, 联合多个数据库, 利用数据分析、高通量筛选、生物网络构建、网络拓扑结构分析等技术, 对健脾丸治疗慢性胃炎多成分、多靶点、多途径进行科学有效的预测及分析, 探讨健脾丸治疗慢性胃炎的作用机制。

根据健脾丸成分-靶点网络, 健脾丸的主要活性成分共 56 个, 其中 12-senecieryl-2E, 8E, 10E-atractylentriol、Obacunone (黄柏酮)、quercetin (槲皮素)、epicatechin (表儿茶素)、luteolin (木犀草素)、naringenin (柚皮素)、beta-sitosterol (beta-谷甾醇) 的 Degree 值最高, 并且通过分子对接技术, 均对慢性胃炎发生发展过程中的关键蛋白具有较好的亲和力。其中, 木犀草素、柚皮素、黄柏酮、槲皮素、beta-谷甾醇均可通过多个通路促进细胞凋亡, 能够不同程度

地抑制慢性胃炎的进展, 特别是慢性萎缩性胃炎向胃癌的进一步恶化, 并且可以通过多个途径抑制癌细胞<sup>[16-22]</sup>。如 Pu 等<sup>[23]</sup>和 Lu 等<sup>[24]</sup>通过研究发现在胃癌细胞中木犀草素可以通过 AKT、ERK、P13K 和 p38 等多个信号通路, 调节一系列 miRNAs 表达, 表明其具有作为人类胃癌治疗药物的潜力。有研究指出黄柏酮和柚皮素还具有抗炎作用, 并且柚皮素还能在一定程度上缓解炎症引起的疼痛, 另外, 黄柏酮还具有调节消化道微生物群的作用, 并能抵抗某些消化道病毒<sup>[25-28]</sup>。槲皮素除了可以调节胃细胞的增殖和凋亡的平衡, 还可以保护胃上皮细胞免受氯化物的损伤并调节胃平滑肌舒张功能, 因此在治疗慢性胃炎和功能性胃消化不良及其他轻微胃肌肉运动障碍方面均具有潜在的价值<sup>[29-30]</sup>。Rozza 等<sup>[31]</sup>通过研究发现表儿茶素可以加强胃黏膜屏障, 并能一定程度地中和胃液, 从而起到保护胃黏膜的作用。

在健脾丸治疗慢性胃炎核心靶点 PPI network 中, Degree 值最高的 3 个靶点分别是 IL-6、VEGFA、TP53, 为潜在的关键核心靶点。IL-6 是机体炎症反应急性期的诱导成分之一, 对 B 细胞的分化以及辅助 T 细胞的发育均必不可少<sup>[32]</sup>。在幽门螺旋杆菌感染的慢性胃炎患者中, 机体受到幽门螺旋杆菌的刺激后可促使 IL-6 基因表达, 并且其表达水平与慢性胃炎的分级具有相关性<sup>[33-34]</sup>。VEGFA 是一种具有重要促血管生成活性的因子, 通过维护血管内皮细胞的

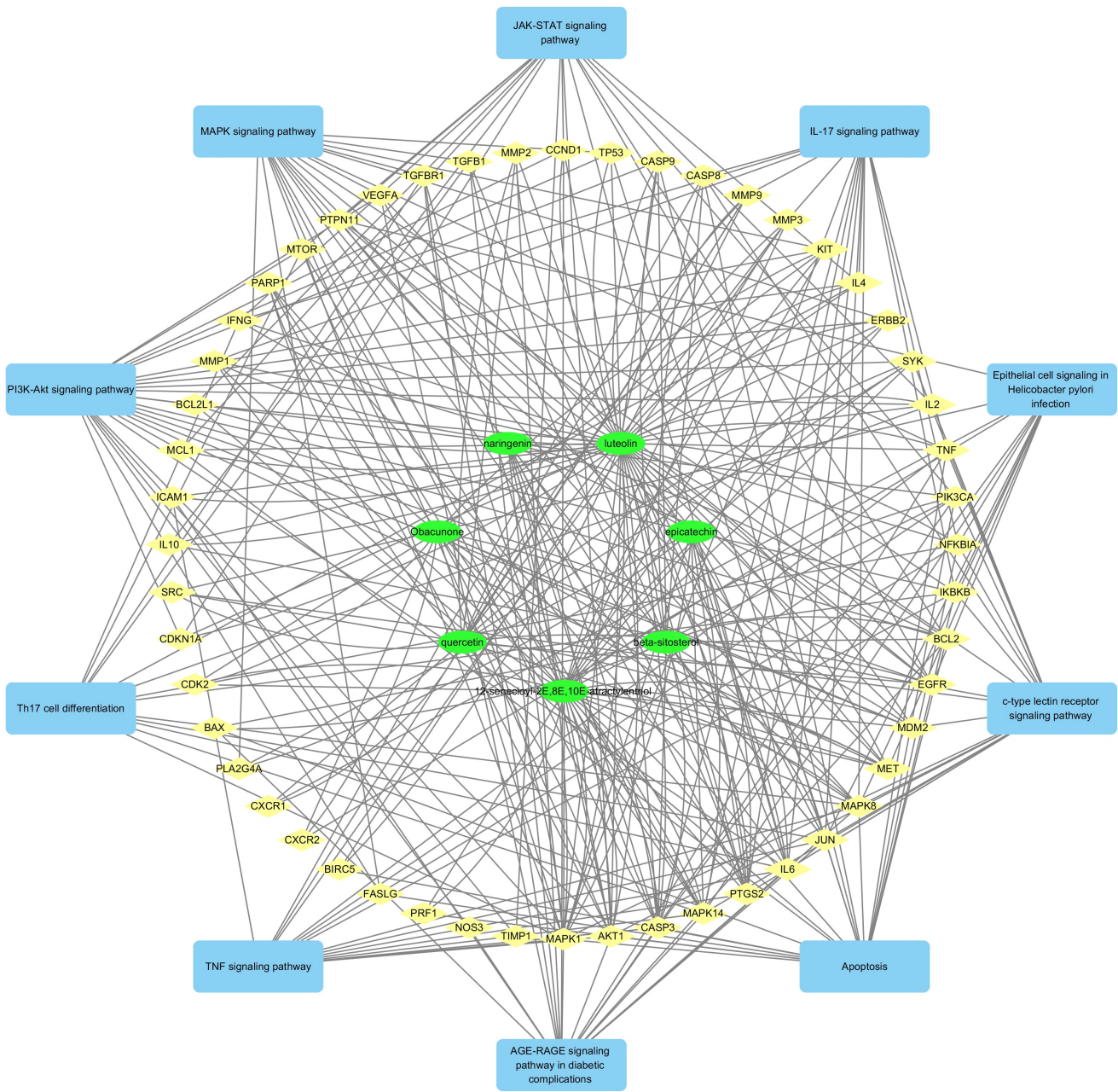


图 4 健脾丸治疗慢性胃炎的关键成分-靶点-通路网络图

Fig.4 Key component-target-pathway network diagram of Jianpiwan in treating chronic gastritis

绿色节点代表成分,黄色节点代表靶点,蓝色节点代表通路

表 3 健脾丸关键活性成分与 BBC3、IL-17A 分子对接结合能(kcal·mol<sup>-1</sup>)

Tab.3 Molecular docking binding energy of core active components of Jianpiwan with BBC3 and IL-17A (kcal·mol<sup>-1</sup>)

化合物	与 BBC3 结合能	与 IL-17A 结合能
12-senecieryl-2E,8E,10E-atractylentriol	-6.1	-6.2
beta-sitosterol(β-谷甾醇)	-6.6	-7.1
epicatechin(表儿茶素)	-7.6	-7.1
luteolin(木犀草素)	-7.4	-7.2
naringenin(柚皮素)	-7.2	-7.4
Obacunone(黄柏酮)	-8.5	-8.0
quercetin(槲皮素)	-7.2	-7.0



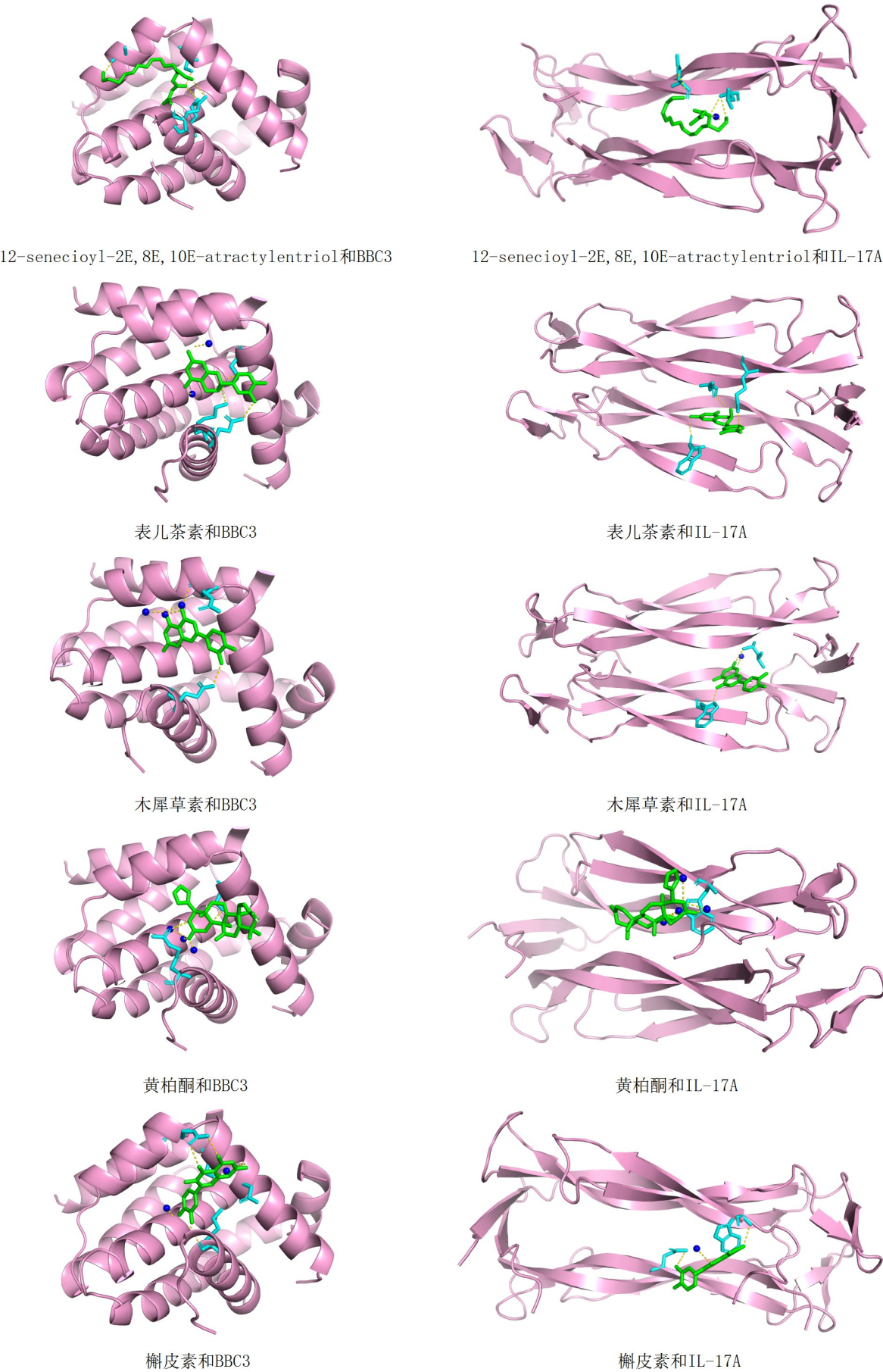


图5 健脾丸部分关键活性成分与BBC3、IL-17A 分子对接图

Fig.5 Molecular docking diagram of some core active components of Jianpiwan with BBC3 and IL-17A

形态,可调节血管内皮张力,维持血管的正常功能<sup>[35]</sup>。VEGFA具有诱导内皮细胞增殖、促进细胞迁移、抑制细胞凋亡等作用。陈聪英等<sup>[36]</sup>通过研究发现 VEGFA 在健康人、胃炎患者、胃溃疡患者和胃癌患者的阳性表达率分别为 37.6%、52.38%、78.33%、90.38% ( $P<0.05$ ),可见 VEGFA 的表达水与胃相关疾病的进展具有较大的相关性。TP53 分子是迄今为止在人体内发现的最重要的抑癌基因,根据机体的生理情况而产生不同功能。当细胞处于正常状态时,TP53 蛋白不干扰正常细胞运行;当细胞受损时,TP53 蛋白降解被阻断,TP53 水平升高,迅速激活并启动对细胞的修复功能;当细胞 DNA 损伤严重而不能完全修复时,TP53 蛋白将抑制细胞生长,促使其凋亡<sup>[37]</sup>。有报道指出在胃癌发展早期,TP53 的改变就发生了,甚至可能在非肿瘤性黏膜病变中也存在,并且其改变的频率随着疾病进展逐渐增加<sup>[38]</sup>。

通过富集分析及查阅相关文献,健脾丸治疗慢性胃炎的关键信号通路主要有细胞凋亡信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、C 型凝集素受体信号通路等多个通路。其中,细胞凋亡信号通路排第一。细胞凋亡是一个高度调节的死亡过程<sup>[39]</sup>,通过基因编程消除受损或多余的细胞,以获得更大利益,是在多细胞生物中常规进行的正常生理过程<sup>[40]</sup>。细胞凋亡是细胞死亡的信号通过多个途径传递,最终促使负责细胞坏死的半胱天冬酶激活而发挥作用<sup>[41]</sup>。慢性萎缩性胃炎的发展过程中就会出现细胞凋亡的显著增加,由 Fas 和 Fas 配体相互作用引起胃腺细胞凋亡<sup>[42]</sup>。也有报道指出,IL-17A 在此过程中起主要作用,促进胃壁细胞的凋亡进而引起胃黏膜的萎缩<sup>[43]</sup>。研究显示在正常的胃黏膜中,被覆上皮和腺上皮仅检测到少量的凋亡细胞,而在幽门螺旋杆菌胃炎的胃窦和胃体的被覆上皮以及胃窦的腺上皮中凋亡细胞的数量明显增高,在其胃体的腺上皮中,凋亡细胞的数量再次增加<sup>[44]</sup>,这说明胃黏膜细胞的缺失与细胞凋亡有密切联系。糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号传导涉及 NADPH 氧化酶、蛋白激酶 C 和 MAPK 等多个细胞内信号途经的激活,从而促使 NF- $\kappa$ B 激活。有研究指出将年龄作为一个因素,可能通过 AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B 通路下调平滑肌收缩蛋白的表达,从而导致胃动力障碍<sup>[45]</sup>。C 型凝集素受体信号通路是由 C 型凝集素受体介导的信号通路,C 型凝集素受体是一个大型蛋白质家族,当其与配体结合后,刺激细胞内的信号传导级联反应,从而诱导炎症性细胞因子及趋化因子产生,介导先天性及适应性免疫。但在幽门螺旋杆菌感染患者中,幽门螺旋杆菌的代谢产物可以通过 C 型凝集素受体

信号通路进一步加重胃炎<sup>[46]</sup>。此外,通过 KEGG 富集分析还提示 PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、JAK-STAT 信号通路等多个通路均与慢性胃炎有一定联系,这也体现了中医是从整体观出发,通过多个途径而达到治病的目的。

本研究通过网络药理学和分子对接技术对健脾丸治疗慢性胃炎的多个成分、多个靶点、多条通路及其之间的相互关系及作用进行分析,然而考虑到本研究主要依托网络数据库信息,并且研究过程中尚未考虑到药物的剂量、剂型、煎煮、服用方法等问题,本研究仍处于理论探讨水平,需进一步行实验室和临床试验进一步论证。

## 【参考文献】

- [1] 桂永浩,薛辛东,杜立中.儿科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:170-174.  
GUI Y H, XUE X D, DU L Z. Pediatrics[M]. 3<sup>rd</sup> ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 170-174.
- [2] SIPPONEN P, MAAROOS H. Chronic gastritis [J]. Scan J Gastroenterol, 2015, 50(6): 657-667.
- [3] JIANG J X, LIU Q, MAO X Y, et al. Downward trend in the prevalence of *Helicobacter pylori* infections and corresponding frequent upper gastrointestinal diseases profile changes in Southeastern China between 2003 and 2012 [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1601.
- [4] 薛博瑜,吴伟,王飞.中医内科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2016:153-154.  
XUE B Y, WU W, WANG F. Internal Medicine of Chinese Medicine [M]. 3<sup>rd</sup> ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 153-154.
- [5] 袁欣.清火健脾丸对肝胃郁热型慢性萎缩性胃炎的临床疗效研究[J].中国医药指南,2019,17(20):1-3.  
YUAN X. Clinical effect of Qinghuo Jianpi Pill on chronic atrophic gastritis with liver and stomach heat stasis [J]. Guide of China Medicine, 2019, 17(20): 1-3.
- [6] 沈家松.半夏泻心汤辨证加减治疗脾虚湿热型慢性胃炎临床观察[J].光明中医,2021,36(4):506-508.  
SHEN J S. Clinical observation on the treatment of chronic gastritis of dampness-heat type with spleen deficiency by adding and subtraction of Banxia Xiexin decoction [J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2021, 36(4): 506-508.
- [7] 刘小霞,李婷.六君子汤加减方对肝胃气滞型慢性胃炎临床疗效的影响[J].河北中医药学报,2021,36(1):27-29.  
LIU X X, LI T. Effect of Liu junzi decoction on clinical efficacy of chronic gastritis with qi stagnation of liver and stomach [J]. Journal of Hebei Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, 2021, 36(1): 27-29.
- [8] 刘海红,黄芪建中汤联合理中汤治疗脾胃虚寒型慢性胃炎的疗效观察[J].临床研究,2021,29(3):129-131.  
LIU H H. Observation of curative effect of Huangqi Jianzhong decoction combined with Lizhong decoction on chronic gastritis of spleen and stomach deficiency-cold type [J]. Clinical Research, 2021, 29(3): 129-131.
- [9] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等.中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J].中华消化杂志,2017,37(11):721-738.  
FANG J Y, DU Y Q, LIU W Z, et al. Consensus on chronic gastritis in China (2017, Shanghai) [J]. Chinese Journal of Digestion, 2017, 37(11): 721-738.
- [10] 李东阳,李盼盼.健脾丸治疗脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎的思路探讨[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(69):181.  
LI D Y, LI P P. Jianpiwan for chronic atrophic gastritis of spleen and stomach weakness [J]. World Latest Medicine Information, 2018, 18(69): 181.
- [11] 中国科学院上海有机化学研究所.化学专业数据库[DB/OL].http://www.orgchem.csdb.cn.



- Shanghai Institute of Organic Chemistry of CAS. Chemistry database [DB/OL]. <http://www.organchem.csdb.cn>.
- [12] OTANI K, WATANABE T, TANIGAWA T, et al. Anti-inflammatory effects of IL-17A on *Helicobacter pylori*-induced gastritis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 382(2): 252-258.
- [13] MARTINELLI T M, VANDRIEL I R, ALDERUCCIO F, et al. Analysis of mononuclear cell infiltrate and cytokine production in murine autoimmune gastritis [J]. Gastroenterology, 1996, 110(6): 1791-1802.
- [14] DANG Y, ZHANG Y, XU L, et al. PUMA-mediated epithelial cell apoptosis promotes *Helicobacter pylori* infection-mediated gastritis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 139.
- [15] BARRETT S P, GLEESON P A, DESILVA H, et al. Interferon-gamma is required during the initiation of an organ-specific autoimmune disease [J]. Eur J Immunol, 1996, 26(7): 1652-1655.
- [16] MURTHY K N, JAYAPRAKASHA G K, PATIL B S. Cytotoxicity of obacunone and obacunone glucoside in human prostate cancer cells involves Akt-mediated programmed cell death [J]. Toxicology, 2015, 329: 88-97.
- [17] ZHANG S, HUANG J, XIE X, et al. Quercetin from polygonum capitatum protects against gastric inflammation and apoptosis associated with *Helicobacter pylori* infection by affecting the levels of p38MAPK, BCL-2 and BAX [J]. Molecules, 2017, 22(5): 744.
- [18] ZHANG H, ZHONG X, ZHANG X, et al. Enhanced anticancer effect of ABT-737 in combination with naringenin on gastric cancer cells [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(2): 669-673.
- [19] GANAPATHY E, PERAMAIYAN R, RAJASEKARAN D, et al. Modulatory effect of naringenin on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in male Wistar rats [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(10): 1190-1196.
- [20] BAO L, LIU F, GUO H, et al. Naringenin inhibits proliferation, migration, and invasion as well as induces apoptosis of gastric cancer SGC7901 cell line by down regulation of AKT pathway [J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 11365-11374.
- [21] REN L, LI Q, ZHANG Y. Luteolin suppresses the proliferation of gastric cancer cells and acts in synergy with oxaliplatin [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 9396512.
- [22] SHIN E J, CHOI H, SUNG M J, et al. Anti-tumour effects of beta-sitosterol are mediated by AMPK/PTEN/HSP90 axis in AGS human gastric adenocarcinoma cells and xenograft mouse models [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 152: 60-70.
- [23] PU Y, ZHANG T, WANG J, et al. Luteolin exerts an anticancer effect on gastric cancer cells through multiple signaling pathways and regulating miRNAs [J]. J Cancer, 2018, 9(20): 3669-3675.
- [24] LU X, LI Y, LI X, et al. Luteolin induces apoptosis *in vitro* through suppressing the MAPK and PI3K signaling pathways in gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1993-2000.
- [25] VIKRAM A, JAYAPRAKASHA G K, JESUDHASAN P R, et al. Obacunone represses salmonella pathogenicity islands 1 and 2 in an envZ-dependent fashion [J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(19): 7012-7022.
- [26] LUO X, YUE B, YU Z, et al. Obacunone protects against ulcerative colitis in mice by modulating gut microbiota, attenuating TLR4/NF-kappa B signaling cascades, and improving disrupted epithelial barriers [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 497.
- [27] LUO X, YU Z, YUE B, et al. Obacunone reduces inflammatory signalling and tumour occurrence in mice with chronic inflammation-induced colorectal cancer [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 886-897.
- [28] PINHO-RIBEIRO F A, ZARPELON A C, FATTORI V, et al. Naringenin reduces inflammatory pain in mice [J]. Neuropharmacology, 2016, 105: 508-519.
- [29] MODZELEWSKA B, DRYGALSKI K, KLESZCZEWSKI T, et al. Quercetin relaxes human gastric smooth muscles directly through ATP-sensitive potassium channels and not depending on the nitric oxide pathway [J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(7): e14093.
- [30] HU X, DING C, ZHOU N, et al. Quercetin protects gastric epithelial cell from oxidative damage *in vitro* and *in vivo* [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 754: 115-124.
- [31] ROZZA A L, HIRUMA-LIMA C A, TANIMOTO A, et al. Morphologic and pharmacological investigations in the epicatechin gastroprotective effect [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 708156.
- [32] KANG S, TANAKA T, NARAZAKI M, et al. Targeting interleukin-6 signaling in clinic [J]. Immunity, 2019, 50(4): 1007-1023.
- [33] CHEN Y, WANG X, YU Y, et al. Serum exosomes of chronic gastritis patients infected with *Helicobacter pylori* mediate IL-1 alpha expression via IL-6 trans-signalling in gastric epithelial cells [J]. Clin Exp Immunol, 2018, 194(3): 339-349.
- [34] AZADEGAN-DEHKORDI F, BAGHERI N, SHIRZAD M, et al. Correlation between mucosal IL-6 mRNA expression level and virulence factors of *Helicobacter pylori* in iranian adult patients with chronic gastritis [J]. Jundishapur J Microbiol, 2015, 8(8): e21701.
- [35] 胡玥, 胡丽娜. 血管内皮生长因子多效性及其机制的探讨 [J]. 华夏医学, 2020, 33(6): 192-196.
- HU Y, HU L N. Vascular endothelial growth factor and its mechanism [J]. Acta Medicinæ Sinica, 2020, 33(6): 192-196.
- [36] 陈聪英, 杜海秋, 马骊, 等. Hp-L 型感染与 MIF、MMP9、VEGF 表达水平的关系研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(24): 3724-3728.
- CHEN C Y, DU H Q, MA L, et al. Study on the relationship between Hp-L infection and MIF, MMP9 and VEGF expression levels [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(24): 3724-3728.
- [37] 陈中, 张嘉玲, 杨歆萍, 等. 抑癌基因 TP53 及新家族成员 TP63 和 TP73 的研究新进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2013, 35(1): 57-62.
- CHEN Z, ZHANG J L, YANG X P, et al. Research progress of oncogene TP53 and its new family members TP63 and TP73 [J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2013, 35(1): 57-62.
- [38] FENOGLIO-PREISER C M, WANG J, STEMMERMANN G N, et al. TP53 and gastric carcinoma: a review [J]. Hum Mutat, 2003, 21(3): 258-270.
- [39] XU X, LAI Y, HUA Z. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [40] KERR J. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept [J]. Toxicology, 2002, 181: 471-474.
- [41] COHEN G M. Caspases: the executioners of apoptosis [J]. Biochem J, 1997, 326(1): 1-16.
- [42] FALLER G, KIRCHNER T. Immunological and morphogenic basis of gastric mucosa atrophy and metaplasia [J]. Virchows Arch, 2005, 446(1): 1-9.
- [43] BOCKERSTETT K A, OSAKI L H, PETERSEN C P, et al. Interleukin-17A promotes parietal cell atrophy by inducing apoptosis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2018, 5(4): 678-690.
- [44] STEININGER H, FALLER G, DEWALD E, et al. Apoptosis in chronic gastritis and its correlation with antigastric autoantibodies [J]. Virchows Arch, 1998, 433(1): 13-18.
- [45] YU T, ZHENG Y, WANG Y, et al. Advanced glycation end products interfere with gastric smooth muscle contractile marker expression via the AGE/RAGE/NF-kappa B pathway [J]. Exp Mol Pathol, 2017, 102(1): 7-14.
- [46] NAGATA M, TOYONAGA K, ISHIKAWA E, et al. *Helicobacter pylori* metabolites exacerbate gastritis through C-type lectin receptors [J]. J Exp Med, 2021, 218(1): e20200815.

(编辑: 黄开颜)