

基于网络药理学附子泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究

王 晨¹, 王 建², 刘万里¹

1. 南京中医药大学附属南京市中西医结合医院, 江苏 南京 210014

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探究附子泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制。**方法** 利用 TCMSP 数据库筛选附子泻心汤 4 味中药的活性成分及相应靶点; 利用 DisGeNet 数据库筛选慢性萎缩性胃炎相关靶点, 运用 Cytoscape 软件构建疾病-药物-靶点网络; 通过 STRING 数据库进行蛋白互作网络 (PPI) 分析, 得到核心靶点。利用 R 语言 “clusterprofiler” 包进行基因功能 GO 分析和 KEGG 通路富集分析。**结果** 共得到附子泻心汤 87 个活性成分, 216 个作用靶点, 得到慢性萎缩性胃炎相关靶点 639 个, 药物与疾病交集靶点 85 个, 其中核心靶点包括 AKT1、TP53、VEGF、TNF、PTGS2、IL6、JUN、CASP3 等。附子泻心汤主要参与脂多糖应答、对细菌起源的分子应答、活性氧化物代谢、氧化应激、金属离子应答、信号通路调节等生物过程, 通过调节 PI3K-Akt 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、乙型肝炎等通路发挥治疗慢性萎缩性胃炎的作用。**结论** 附子泻心汤可通过多靶点、多机制、多途径治疗慢性萎缩性胃炎。

关键词: 附子泻心汤; 慢性萎缩性胃炎; 网络药理学; 蛋白互作网络; 信号通路; 多靶点

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)10-2008-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.004

Study on the mechanism of Fuzi Xiexin Decoction in treating chronic atrophic gastritis based on internet pharmacology

WANG Chen¹, WANG Jian², LIU Wan-li¹

1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine Accessorial NanJing City Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing 210014, China

2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Fuzi Xiexin Decoction in treating chronic atrophic gastritis. **Methods** The active components and target sites of 4 herbs of Fuzi Xiexin Decoction were screened by TCMSP database, the target sites of chronic atrophic gastritis were screened by DisGeNet database, and the disease-drug-target network was constructed by Cytoscape software. PPI analysis was carried out by STRING database to get the core target, and GO analysis and KEGG pathway enrichment analysis were carried out by “clusterprofiler” package. **Results** There were 87 active components, 216 active targets, 639 chronic atrophic gastritis related targets, and 85 drug-disease intersection targets, the key targets included AKT1, TP53, VEGF, TNF, PTGS2, IL-6, Jun, and CASP3. Fuzi Xiexin Decoction is mainly involved in the biological processes of lipopolysaccharide response, molecular response to bacterial origin, active oxide metabolism, oxidative stress, metal ion response, signal pathway regulation, etc. PI3K-Akt signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway, hepatitis B pathway play a role in treatment of chronic atrophic gastritis. **Conclusion** Fuzi Xiexin Decoction can treat chronic atrophic gastritis through multiple targets, multiple mechanisms and multiple pathways.

Key words: Fuzi Xiexin Decoction; chronic atrophic gastritis; network pharmacology; PPI; signal path way; multiple targets

慢性萎缩性胃炎是临床常见的消化系统疾病之一, 以胃黏膜上皮和腺体萎缩为特征, 具有无特异性症状、复发率高、不易治愈的特点^[1]。多项研究发现, 胃黏膜的异型增生存在不同比例、不同程

度的癌变率, 严重影响患者健康^[2-3]。中医并无慢性萎缩性胃炎病名的明确记载, 依据其临床症状, 可将其归入“胃痞”“胃脘痛”“嘈杂”等的范畴^[4]。附子泻心汤组方为大黄、黄连、黄芩、附子, 首见于

收稿日期: 2021-05-24

基金项目: 江苏省第五期“333 工程”培养资金资助项目[苏中医科教(2018)4 号]

作者简介: 王 晨, 男, 硕士, 研究方向为中医内科学脾胃病学。E-mail: 2402576628@qq.com

《伤寒论》，该书第155条“心下痞，而复恶寒汗出者，附子泻心汤主之”。其中大黄有泻热和胃、破血祛瘀之功；黄连清热祛湿，尤其善清泻心胃之火；黄芩清热燥湿，能泻中焦实火；附子炮制发挥其温阳散寒之长，诸药合用，可有寒热并治，温经扶阳，泻热消痞之效。近年来，附子泻心汤在临床上已被广泛运用于内分泌、循环、泌尿等诸多系统的疾病的治疗，在多种消化系统疾病如慢性胃炎、上消化道出血、溃疡性结肠炎、便秘的治疗上更发挥了重要的作用^[5-7]。近年来已有药理研究发现附子能通过扩张血管、增加血流灌注量来显著改善胃黏膜萎缩的程度^[8]。大黄和黄连则在清除幽门螺杆菌、抑制胃酸分泌、保护胃黏膜、抗炎等方面具有非常优秀的药理活性^[9]。黄芩亦能较好的抑制炎症反应、阻止肿瘤细胞增殖、防止胃黏膜损伤^[10]。故附子泻心汤全方4药合用，对胃黏膜炎症、萎缩具有良好的缓解与治疗作用，即附子泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎具有药理学方面的理论依据的支持，而临床上在运用附子泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎方面也取得了一定的进展^[7,11-14]。本研究旨在通过网络药理学研究方法，探索附子泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制，为其在临床上的应用提供依据。

1 方法

1.1 化学成分及作用靶点构建

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)(<http://tcmssp.com/tcmssp.php>)，以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 作为筛选条件，分别检索附子、大黄、黄连、黄芩的化学成分及其对应靶点，借助Uniprot数据库(<http://www.uniprot.org/>)将所得靶点转换成对应基因名。

1.2 慢性萎缩性胃炎相关靶点获取

利用DisGeNet数据库(<https://www.disgenet.org>)，以“chronic atrophic gastritis”为关键词进行检索，以关联度 ≥ 0.9 为筛选条件，从数据库中得到符合条件的慢性萎缩性胃炎相关靶点。

1.3 “疾病-靶点-复方网络”的构建和分析

利用在线韦恩图网站(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)绘制附子泻心汤与慢性萎缩性胃炎相关靶点韦恩图，得到交集靶点。采用Cytoscape软件(Version3.7.1)构建疾病-靶点-复方网络。

1.4 蛋白互作(PPI)网络的构建

将药物-疾病共同靶点上传至STRING数据库

平台(<https://STRING-db.org/>)进行PPI网络分析，得到附子泻心汤与慢性萎缩性胃炎的PPI网络及核心基因。

1.5 关键靶点基因本体(GO)富集分析和京都基因组百科全书(KEGG)通路分析

利用R语言“clusterprofiler”包对获得的共同靶点进行GO分析及KEGG通路富集分析，将所得结果根据显著性大小排列，选择前20个结果以气泡图展示。

2 结果

2.1 附子泻心汤活性成分的筛选

通过TCMSP数据库筛选，共得到附子泻心汤87个活性成分，其中大黄16个，附子21个，黄连14个，黄芩36个，见表1。

2.2 附子泻心汤成分治疗慢性萎缩性胃炎的潜在作用靶点预测

根据上述活性成分，通过TCMSP平台获得大黄作用靶点110个，黄连作用靶点308个，黄芩作用靶点507个，附子作用靶点30个，去重后，得到附子泻心汤作用靶点216个。在DisGeNet数据库中，以“chronic atrophic gastritis”为关键词进行检索，以关联度 ≥ 0.9 为筛选条件，得到符合条件的疾病靶点共639个。通过在线韦恩图平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)将药物靶点与疾病靶点取交集(图1)，得到共同靶点85个。

2.3 疾病-靶点-复方网络的构建与分析

通过Cytoscape 3.7.1软件绘制疾病-靶点-复方网络(图2)，得到了一个包含135个点和464条连线的网络。以度值(degree)作为拓扑分析的主要参考依据，排名前5位的活性成分是黄芩黄酮(rivularin)、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮(5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone)、5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄酮(5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone)、苏茅苣黄酮(moslosooflavone)、邻苯二甲酸二异辛酯(diop)，见表2。这些度值较高的化学成分可能是附子泻心汤发挥治疗慢性萎缩性胃炎的关键化合物。这体现了中药方剂多成分、多靶点的作用机制。

2.4 PPI网络的构建及分析

将附子泻心汤与慢性萎缩性胃炎的共同靶点上传至STRING数据库，并利用Cytoscape 3.7.1软件进行PPI网络可视化(图3)。该PPI网络有85个节点，1614条边，平均节点度值为37.98。

表 1 附子泻心汤活性成分信息

Table 1 Active ingredient information of Fuzi Xiexin Decoction

MOL 编号	化学成分	OB/%	DL	来源
MOL000096	(-)-catechin	9.68	0.24	大黄
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	大黄
MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	大黄
MOL000554	gallicacid-3- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -galloyl)-glucoside	30.25	0.67	大黄
MOL002235	eupatin	50.80	0.41	大黄
MOL002251	mutatochrome	48.64	0.61	大黄
MOL002259	physciondiglucoside	41.65	0.63	大黄
MOL002260	procyanidin B-5,3'- <i>O</i> -gallate	31.99	0.32	大黄
MOL002268	rhein	47.07	0.28	大黄
MOL002276	sennoside E _{qt}	50.69	0.61	大黄
MOL002280	torachrysone-8- <i>O</i> -beta- <i>D</i> -(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	大黄
MOL002281	toralactone	46.46	0.24	大黄
MOL002288	emodin-1- <i>O</i> -beta- <i>D</i> -glucopyranoside	44.81	0.80	大黄
MOL002293	sennoside <i>D</i> _{qt}	61.06	0.61	大黄
MOL002297	daucosterol _{qt}	35.89	0.70	大黄
MOL002303	palmidin A	32.45	0.65	大黄
MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.20	附子
MOL002388	delphin _{qt}	57.76	0.28	附子
MOL002392	deltoin	46.69	0.37	附子
MOL002393	demethyldejavaine A	34.52	0.18	附子
MOL002394	demethyldejavaine B	34.52	0.18	附子
MOL002395	deoxyandrographolide	56.30	0.31	附子
MOL002397	karakoline	51.73	0.73	附子
MOL002398	karanjin	69.56	0.34	附子
MOL002401	neokadsuranic acid B	43.10	0.85	附子
MOL002406	2,7-dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnanine F	39.43	0.38	附子
MOL002410	benzoylnapelline	34.06	0.53	附子
MOL002415	6-demethyl-desoline	51.87	0.66	附子
MOL002416	deoxyaconitine	30.96	0.24	附子
MOL002419	(<i>R</i>)-norcoclaurine	82.54	0.21	附子
MOL002421	ignavine	84.08	0.25	附子
MOL002422	isotalatizidine	50.82	0.73	附子
MOL002423	jesaconitine	33.41	0.19	附子
MOL002433	(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-3-hydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-17- [(<i>E</i> ,2 <i>R</i>)-6-methyl-7-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl] oxymeth yl]oxan-2-yl]oxyhept-5-en-2-yl]-1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydr	41.52	0.22	附子
MOL002434	carnosifloside I _{qt}	38.16	0.80	附子
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	附子
MOL000538	hypaconitine	31.39	0.26	附子
MOL001454	berberine	36.86	0.78	黄连

续表 1

MOL 编号	化学成分	OB/%	DL	来源
MOL013352	obacunone	43.29	0.77	黄连
MOL002894	berberrubine	35.74	0.73	黄连
MOL002897	epiberberine	43.09	0.78	黄连
MOL002903	(R)-canadine	55.37	0.77	黄连
MOL002904	berlambine	36.68	0.82	黄连
MOL002907	corchoroside A _{qt}	104.95	0.78	黄连
MOL000622	magnograndiolide	63.71	0.19	黄连
MOL000762	palmidin A	35.36	0.65	黄连
MOL000785	palmatine	64.60	0.65	黄连
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	黄连
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	黄连
MOL002668	worenine	45.83	0.87	黄连
MOL008647	moupinamide	86.71	0.26	黄连
MOL001689	acacetin	34.97	0.24	黄芩
MOL000173	wogonin	30.68	0.23	黄芩
MOL000228	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	55.23	0.20	黄芩
MOL002714	baicalein	33.52	0.21	黄芩
MOL002908	5,8,2'-trihydroxy-7-methoxyflavone	37.01	0.27	黄芩
MOL002909	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	33.82	0.45	黄芩
MOL002910	carthamidin	41.15	0.24	黄芩
MOL002911	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychaleone	69.04	0.22	黄芩
MOL002913	dihydrobaicalin _{qt}	40.04	0.21	黄芩
MOL002914	eriodictiol (flavanone)	41.35	0.24	黄芩
MOL002915	salvigenin	49.07	0.33	黄芩
MOL002917	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	45.05	0.33	黄芩
MOL002925	5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone	37.01	0.24	黄芩
MOL002926	dihydrooroxylin A	38.72	0.23	黄芩
MOL002927	skullcapflavone II	69.51	0.44	黄芩
MOL002928	oroxylin a	41.37	0.23	黄芩
MOL002932	panicolin	76.26	0.29	黄芩
MOL002933	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone	36.56	0.27	黄芩
MOL002934	neobaicalein	104.34	0.44	黄芩
MOL002937	dihydrooroxylin	66.06	0.23	黄芩
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	黄芩
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	黄芩
MOL000525	norwogonin	39.40	0.21	黄芩
MOL000552	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	31.71	0.35	黄芩
MOL000073	ent-epicatechin	48.96	0.24	黄芩
MOL000449	stigmaterol	43.83	0.76	黄芩
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	黄芩
MOL001490	bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate	43.59	0.35	黄芩
MOL001506	supraene	33.55	0.42	黄芩
MOL002879	diop	43.59	0.39	黄芩
MOL002897	epiberberine	43.09	0.78	黄芩
MOL008206	moslosooflavone	44.09	0.25	黄芩
MOL010415	11,13-eicosadienoic acid, methyl ester	39.28	0.23	黄芩
MOL012245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	36.63	0.27	黄芩
MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	74.24	0.26	黄芩
MOL012266	rivularin	37.94	0.37	黄芩

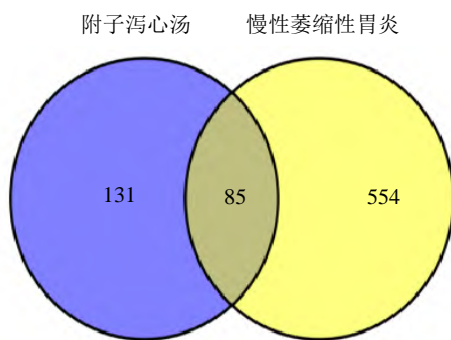


图 1 附子泻心汤与慢性萎缩性胃炎共同靶点基因

Fig. 1 Common target genes of Fuzixixin Decoction and chronic atrophic gastritis

根据度值降序排列绘制簇状图, 得到前 20 个 PPI 网络的核心基因 (图 4)。

2.5 GO 富集分析

GO 分析结果显示, 附子泻心汤与慢性萎缩性胃炎的 85 个交集靶点基因影响 2 066 个生物学过程。排名靠前的生物学功能有脂多糖应答 (31 个靶点: NOS2/PTGS2/JUN/CASP9/CASP3/CASP8/TGFβ1/TNF/IL1B/AKT1/FOS/MAPK1/IL-10/IL-6/NFKBIA/CYP1A2/GJA1/CYP1A1/ICAM1/CCL2/SELE/VCAM1/CXCL8/THBD/SERPINE1/MPO/GSTP1/C-

XCL2/CHUK/FASLG/MAPK14); 对细菌起源的分子应答 (31 个靶点: NOS2/PTGS2/JUN/CASP9/CASP3/CASP8/TGFβ1/TNF/IL1B/ATK1/FOS/MAPK1/IL-10/IL-6/NFKBIA/CYP1A2/GJA1/CYP1A1/ICAM1/CCL2/SELE/VCAM1/CXCL8/THBD/SERPINE1/MPO/GSTP1/CXCL2/CHUK/FASLG/MAPK14); 活性氧化物代谢 (27 个靶点: NOS2/PTGS2/HSP90AA1/F2/BCL2/TGFβ1/CDKN1A/TNF/PT53/IL-1B/MMP3/EGFR/AKT1/IL-10/XDH/SOD1/HIF1A/CYP1A2/CYP1A1/ICM1/DUOX2/IFNG/MPO/GSTP1/NFE2L2/CRP/MAPK14); 氧化应激 (27 个靶点: PTGA2/PTGS1/JUN/BCL2/CASP3/TNF/TP53/PCNA/MMP3/EGFR/AKT1/FOS/MMP2/MMP9/MAPK1/IL-10/IL-6/SOD1/HIF1A/STAT1/DUOX2/HSP-B1/MPO/GSTP1/NFE2L2/CHUK/MCL1); 金属离子应答 (24 个靶点: PTGS2/JUN/BCL2/CASP9/CASP3/CASP8/PCNA/CCND1/FOS/MMP9/MAPK1/SOD1/HIF1A/CYP1A2/CYP1A1/ICAM1/VCAM1/PTEN/IL-1A/NFE2L2/CHUK); 信号通路调节 (24 个靶点: AR/PTGS2/BCL2/BAX/CASP8/TNF/TP53/IL1B/AKT1/BCL2L1/MMP9/RB1/SOD1/HIF1A/ICAM1/HSPB1/SERPINE1/PTEN/IL1A/GSTP1/NFE2L2/FASLG/GAK3B/MCL1) 等, 见图 5。

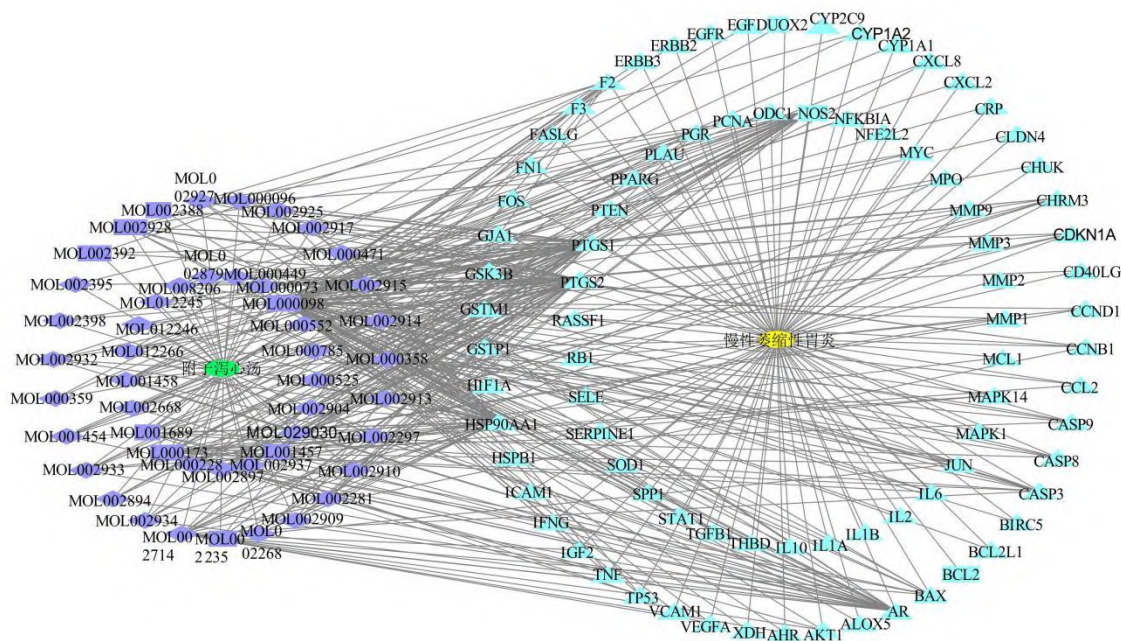


图 2 疾病 - 靶点 - 复方网络

Fig. 2 Disease-target-compound network

表 2 疾病-靶点-复方网络的拓扑参数

Table 2 Topological parameters of disease-target-compound network

MOL 编号	活性成分	度值
MOL012266	rivularin	70
MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	48
MOL012245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	23
MOL008206	moslosooflavone	22
MOL002879	diop	17

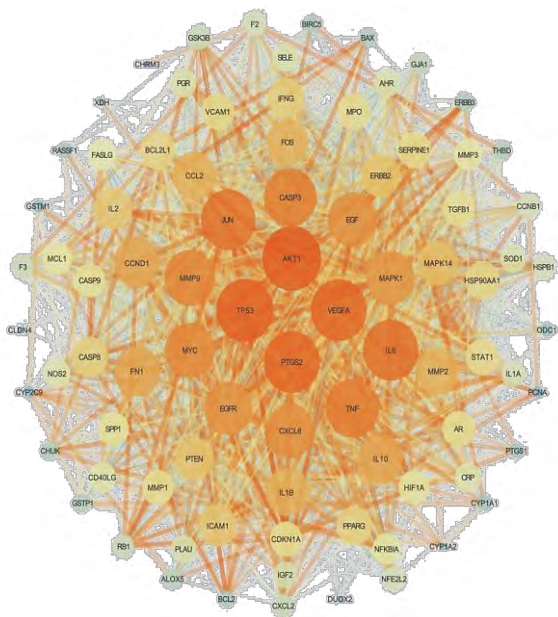


图 3 蛋白网络关系图

Fig. 3 Protein network diagram

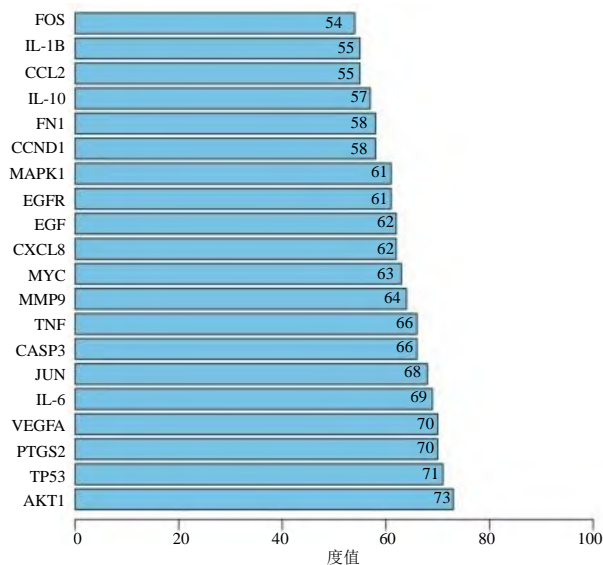


图 4 PPI 网络核心基因

Fig. 4 PPI network core gene

2.6 KEGG 通路富集分析

对附子泻心汤与慢性萎缩性胃炎的 85 个交集靶点基因进行 KEGG 通路富集分析 (图 6)。关键靶点主要富集于慢性萎缩性胃炎中的 PI3K-Akt 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、乙型肝炎等, 提示附子泻心汤通过作用多条通路来发挥治疗慢性萎缩性胃炎的作用。

3 讨论

本研究结果显示, 通过 TCMSP 数据库筛选共得到附子泻心汤活性成分 87 个, 其对应的作用靶

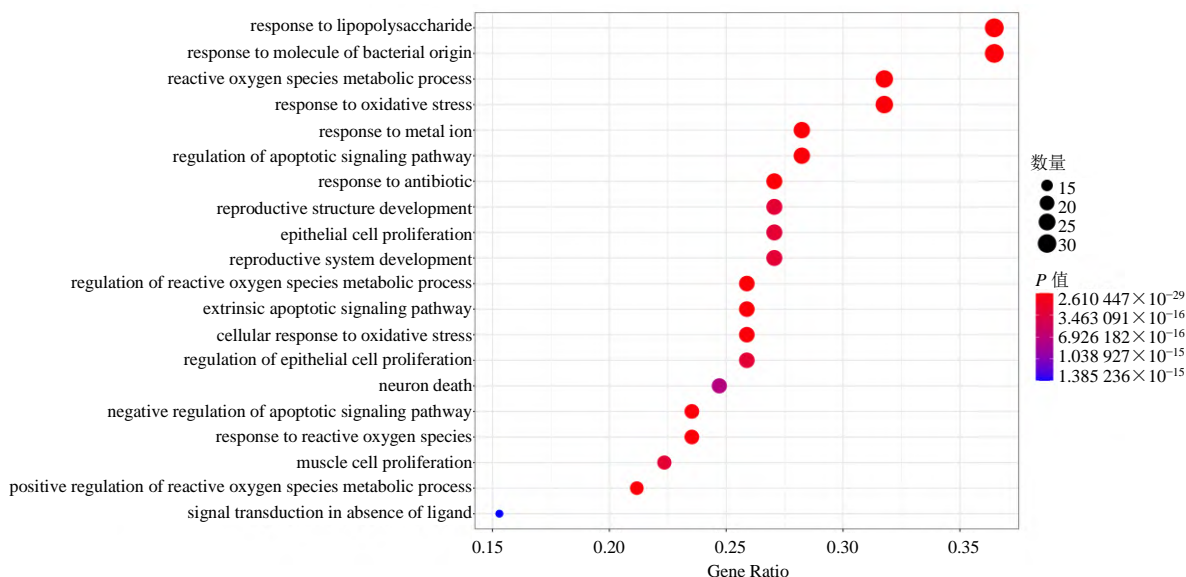


图 5 GO 富集分析图

Fig. 5 Go enrichment analysis diagram

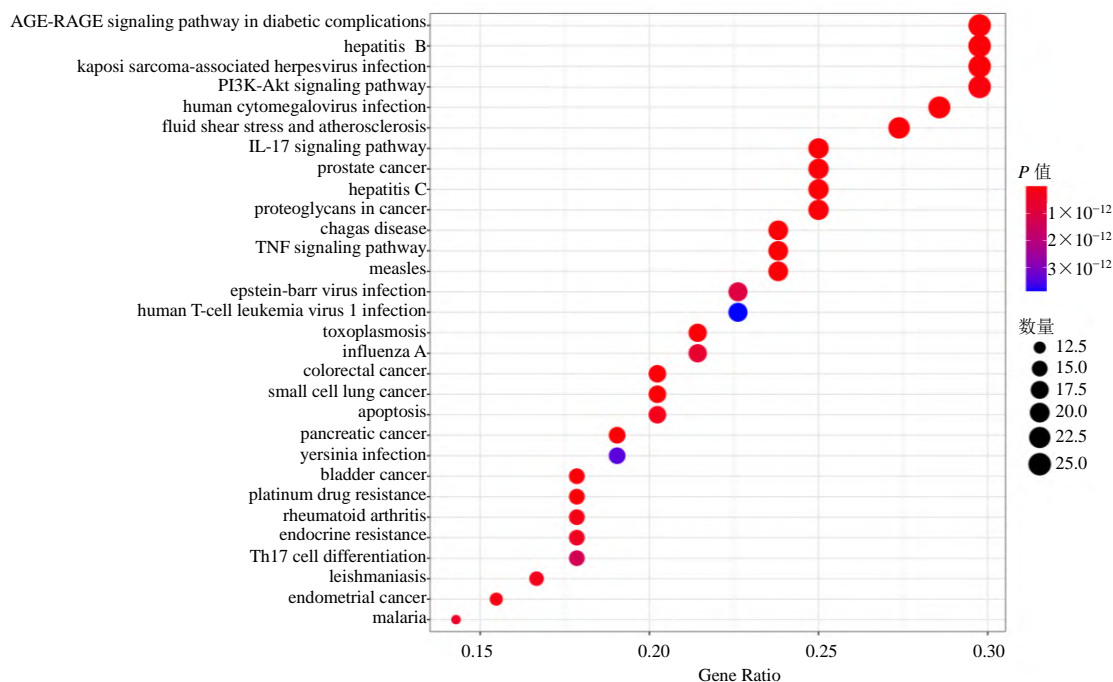


图 6 KEGG 通路富集分析图

Fig. 6 KEGG path way enrichment analysis

点有 216 个, 经 DisGeNet 数据库筛选后共得到慢性萎缩性胃炎相关靶点 639 个。通过绘制附子泻心汤与慢性萎缩性胃炎相关靶点韦恩图, 得到药物 - 疾病交集靶点 85 个。

通过对疾病-靶点-复方网络的分析发现黄芩黄酮、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮、5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄酮、苏芥苈黄酮、邻苯二甲酸二异辛酯的度值较高, 是附子泻心汤发挥治疗慢性萎缩性胃炎作用的关键化合物。研究发现, 黄芩黄酮类化合物可阻断多个炎性细胞通路, 降低一系列炎症细胞因子的表达, 起到抗炎抗衰老的作用^[15]; 5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮及 5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄酮为黄酮类成分, 具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用^[16]; 苏芥苈黄酮已被证实能通过与其特定靶点进行结合, 调控人腺苷 A1 受体 (ADORA1)、ADORA2A、前列腺素内源性过氧化物合酶 (PTGS2)、组织蛋白酶 G (CTSG)、一氧化氮合酶 (NOS) 2 和 NOS3 的方式来抑制炎症的发生与发展^[17]; diop 可通过与筛选的靶标结合, 调控核受体亚家族 3C 组成员 1 (NR3C1) 进而抑制特应性皮炎的炎症反应, 起到预防和治疗特应性皮炎的作用^[18]。

STRING 数据库蛋白互作网络分析结果提示附子泻心汤与慢性萎缩性胃炎核心基因涉及蛋白激酶 Bα (AKT1)、TP53、血管内皮生长因子 (VEGF)、

肿瘤坏死因子 (TNF)、PTGS2、IL-6、JUN、胱天蛋白酶 3 (CASP3) 等。AKT1 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶之一^[19], 其度值高于其他靶点, 具有通过介导 NF-κB 炎症信号通路的活化而加速慢性萎缩性胃炎的发生及进展的作用^[20-22]。肿瘤抑制因子 TP53 能通过细胞周期调控起到炎症抑制作用^[23], 还能通过促进细胞凋亡而阻止癌细胞及机体肿瘤的发生。VEGFA 是 PDGF/VEGF 生长因子家族的成员, 郝婷婷等^[24]的研究表明幽门螺杆菌可刺激人胃上皮细胞 VEGF 过度表达, 促进血管生成, 从而参与了由慢性萎缩性胃炎到胃癌的整个的演变过程; TNF 也是一种促炎因子, 现已有研究表明其水平的升高与胃黏膜萎缩的进展密切相关^[25]。PTGS2 能够激活分布在血小板和内皮细胞上的前列环素受体 G 蛋白, 从而松弛血管平滑肌及抑制血小板聚集^[26]; 炎症因子 IL-6 是参与炎症反应的主要成分代表, 可反映机体炎症反应程度^[27]; CASP3 则被证实可通过特异性裂解底物而广泛参与到细胞凋亡的过程中^[28]。以上结果提示, 附子泻心汤主要通过调控炎症反应、细胞凋亡、肿瘤血管生成等过程的基因来发挥治疗慢性萎缩性胃炎的作用。

进一步进行 GO 功能富集分析, 结果显示附子泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎涉及的多个生物学过程, 主要集中于脂多糖应答、对细菌起源的分子应

答、活性氧化物代谢、氧化应激、金属离子应答、信号通路调节等,提示附子泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎可以通过作用于多个靶点来发挥作用。KEGG富集通路分析发现关键靶点主要富集于慢性萎缩性胃炎中的磷脂酰肌醇-3-羟激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、乙型肝炎等。慢性萎缩性胃炎属于癌前病变,抑制由慢性萎缩性胃炎到胃癌的整个演变有着重要的临床意义。PI3K-Akt 信号通路通过参与细胞的生长、增殖、凋亡等过程可以调控多种癌症发生与进展^[29]。研究表明^[30-32],中药可以通过提高抑癌基因 PTEN 的表达及降低胞内磷脂酰肌醇激酶 PI3K 的表达从而抑制 PIP2 磷酸化为 PIP3 的整个过程,最终起到阻止 PI3K-Akt 信号通路被激活,抑制慢性萎缩性胃炎向胃癌的发展的作用。近年来,已有相关研究表明 AGE-RAGE 信号通路的 AGE 及其受体 RAGE 通过在胃黏膜及胃腺细胞中结合,可激活相关配体或通路致炎症的发生与发展,最后出现胃黏膜萎缩等病变^[33-34]。朱翔等^[35]的研究发现随着乙肝病毒在人体内复制的时间的增加,胃黏膜萎缩比例及严重程度也逐渐升高,提示乙肝病毒信号通路与慢性萎缩性胃炎的发生和发展密切相关。当乙肝病毒在人体内复制时会激活髓样分化因子 88 (MyD88),促进白细胞介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4) 的磷酸化,进而激活 TGF- β 激活激酶 1 (TAK-1),使 IKB 激酶 (IKK) 活化为 IKB,进而促进 TNF- α 、IL-6 等炎症细胞因子的释放^[36],最终加重胃黏膜的炎症与萎缩。

综上所述,本研究利用网络药理学证明了附子泻心汤可通过多成分、多靶点、多通路协同作用治疗慢性萎缩性胃炎。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Campana D, Ravizza D, Ferolla P, et al. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis: A retrospective, multicentre study [J]. *Endocrine*, 2016, 51(1): 131-139.
- [2] de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 945-952.
- [3] Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population [J]. *BMJ*, 2015, 351: h4134.
- [4] 刘朝霞, 孟琦, 李贺薇, 谢晶日. 辨治慢性萎缩性胃炎经验 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(7): 31-33.
- [5] 谢静, 周洁. 附子泻心汤临床应用概况 [J]. *浙江中医杂志*, 2012, 47(3): 227-228.
- [6] 楚顺铭. 附子泻心汤临床举隅 [J]. *河南中医学院学报*, 2003, 18(6): 48-49.
- [7] 柴馥馨. 柴瑞霖教授运用附子泻心汤方证研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2017.
- [8] 何婷, 蔡宗宗, 朱姣, 等. 温阳法治慢性萎缩性胃炎思路与应用探析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(6): 1205-1206.
- [9] 许树才. 大黄黄连泻心汤对慢性萎缩性胃炎胃液成分及肿瘤标记物的影响 [J]. *环球中医药*, 2015, 8(12): 1425-1428.
- [10] 朱俊霞, 史佩玉, 綦向军, 等. 基于网络药理学和分子对接的半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制探讨 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(1): 98-110.
- [11] 吴虹. 附子泻心汤临床治验 4 则 [J]. *上海中医药杂志*, 2012, 46(5): 75-76.
- [12] 李若愚. 基于数据挖掘的刘铁军教授运用附子类方治疗脾胃病的组方规律研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [13] 张保伟. 刘渡舟教授治疗慢性胃炎的经验 [J]. *中医教育*, 2000(6): 51-53.
- [14] 卢燕. 基于数据挖掘的周晓虹教授治疗慢性萎缩性胃炎的核心方药分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [15] 薛立英, 高丽, 秦雪梅, 等. 汉黄芩苷通过调节抗氧化基因表达和机体代谢延长果蝇寿命 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(4): 404-416.
- [16] 史敏, 段峰, 李倩, 等. 黄芩黄酮抗衰老作用机制研究进展 [J]. *中国美容医学*, 2020, 29(11): 174-178.
- [17] 陈桂荣, 刘雨浓, 徐煜彬, 等. 苏黄芩酮抗新型冠状病毒肺炎并发症-脓毒症潜在靶点的筛选与鉴定 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(7): 166-169, 259.
- [18] 陈贵英. 基于多数据库对邻苯二甲酸二异辛酯抗特应性皮炎的研究 [J]. *科学技术创新*, 2020(31): 6-7.
- [19] Franke TF, Hornik CP, Segev L, et al. PI3K/Akt and apoptosis: size matters [J]. *Oncogene*, 2003, 22(56): 8983-8998.
- [20] Li Y, Zou L, Li T, et al. Mogroside V inhibits LPS-induced COX-2 expression/ROS production and overexpression of HO-1 by blocking phosphorylation of AKT1 in RAW264.7 cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(4): 365-374.
- [21] 苏浩. 从 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路探讨交泰丸改善

- 失眠大鼠肠道炎症和通透性的机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [22] 黎慧娟, 陈露, 唐畅宇. TLR4/NF- κ B/COX-2 致炎信号通路对幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎发生、发展的影响及机制研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(7): 773-777.
- [23] Gudkov A V, Komarova E A. p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(11): a026161.
- [24] 郝婷婷, 马晓鹏, 温彦丽, 等. 幽门螺杆菌感染慢性胃炎患者血清 TNF- α 、IL-8 和 VEGF 水平及其与胃炎严重程度的相关性研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(7): 769-772.
- [25] 刘跃平, 柳茂森, 朱临江, 等. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜免疫相关指标变化研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(1): 39-43.
- [26] Long H P, Lin X Y, Wang Y H, *et al.* Explore mechanism of compound *Uncaria hypotensive* tablet for hypertension based on network pharmacology [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2018, 43(7): 1360-1365.
- [27] 朱佳玲, 朱瑞华. 温胃汤对慢性萎缩性胃炎患者胃肠道功能及血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平的影响 [J]. 现代医学与健康研究, 2020, 4(21): 74-76.
- [28] 黄健清, 梁红玲, 张绪超, 等. CASP3 与 Cleaved-CASP3 在肺癌中的表达及意义 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(8): 1247-1250.
- [29] 胡倩, 易屏. 胃癌分子信号通路及其干预的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(7): 576-583.
- [30] Marsit C J, Zheng S, Aldape K, *et al.* PTEN expression in non-small-cell lung cancer: evaluating its relation to tumor characteristics, allelic loss, and epigenetic alteration [J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(7): 768-776.
- [31] Li H, Schmid-Bindert G, Wang D, *et al.* Blocking the PI3K/AKT and MEK/ERK signaling pathways can overcome gefitinib-resistance in non-small cell lung cancer cell lines [J]. *Adv Med Sci*, 2011, 56(2): 275-284.
- [32] 王丽园. 香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 PI3K/AKT 信号通路关键分子影响的研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.
- [33] 张玲梅, 张万方. 糖尿病并发亚临床型胃肠病的机制探讨 [J]. 山西医科大学学报, 2003(4): 372-373.
- [34] 田佳星, 赵静波, 李敏, 等. 糖基化终末产物及其受体在糖尿病大鼠胃组织中的分布 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(17): 2714-2721.
- [35] 朱翔, 韩凌飞, 杨燕, 等. 病毒性肝炎患者外周血 T 细胞亚群与病毒载量、胃蛋白酶原水平及胃黏膜病变程度的相关研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(1): 84-89.
- [36] Mazur-Bialy A Irena, Poche E, Zarawski. Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity are connected with TLR4 /MyD88 signaling pathway activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 701.

[责任编辑 高源]