

· 基础研究 ·

基于网络药理学和分子对接技术的蒙古族药
健胃十味丸治疗慢性胃炎的作用机制探讨[△]李思琪¹, 席海灵^{1a}, 王富文¹, 赵凌飞¹, 郑东华¹, 全瑞国^{1*}, 李旻辉^{1,2*}

1. 包头医学院, 内蒙古 包头 014040;

2. 内蒙古自治区中医医院, 内蒙古 呼和浩特 010020

[摘要] 目的: 基于文献考证梳理健胃十味丸的功效, 利用网络药理学和分子对接技术探讨健胃十味丸治疗慢性胃炎的作用机制。方法: 通过较为系统的蒙古族医药文献考证, 对健胃十味丸方剂组成与功能主治进行系统梳理; 使用中药系统药理学与分析平台 (TCMSP) 和 BATMAN-TCM 数据库并结合文献补充筛选健胃十味丸中 10 味中药的主要化学成分和作用靶点; 通过 GeneCards 和 DisGeNET 数据库获取慢性胃炎相关靶点; 将药物与疾病共有靶点导入 STRING 在线平台构建潜在靶点的蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并应用 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 寻找其可能的作用通路; 运用 Cytoscape 3.7.1 构建药物-活性成分-靶点网络并对网络进行拓扑分析; 最后利用 AutoDock Vina 等软件对网络中亲脂性较高的活性成分与核心靶点进行分子对接和可视化分析。结果: 通过文献考证, 明确健胃十味丸具有治疗消化系统疾病的作用; 运用网络药理学筛选出槲皮素、山柰酚、木犀草素等 39 种活性成分和 223 个相关靶点, 其中关键核心靶点为转录因子 AP-1 (JUN)、白细胞介素-6 (IL-6)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、血管内皮生长因子 (VEGFA)、环加氧酶 2 (PTGS2)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、肿瘤坏死因子 (TNF)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A) 等; GO 功能富集分析共得到 650 条富集结果, 主要涉及细胞对凋亡过程的负调控、药物反应、基因表达的正调控、细胞外空隙、胞液、淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 家族蛋白复合物、细胞质核周区等生物过程的调节; KEGG 通路分析共得到 104 条通路富集结果, 主要涉及癌症通路、乙型肝炎、TNF 信号通路、Toll 样受体 (TLR) 信号通路、核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD) 样受体 (NLR) 信号通路、T 细胞受体信号通路、p53 信号通路等; 分子对接结果显示主要活性成分与核心靶点结合力均较强, 能够有效自由结合。结论: 在明确健胃十味丸治疗作用的前提下, 初步揭示了其可通过多途径、多靶点、多通路发挥治疗慢性胃炎的作用, 为进一步研究其有效成分及分子机制提供依据。

[关键词] 健胃十味丸; 网络药理学; 文献考证; 慢性胃炎; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2022)10-1902-14

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20211204004

Mechanism of Mongolian Medicine Jianwei Shiwei Pills in Treatment of Chronic Gastritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

LI Si-qi¹, XI Hai-ling^{1a}, WANG Fu-wen¹, ZHAO Ling-fei¹, ZHENG Dong-hua¹, QUAN Rui-guo^{1*}, LI Min-hui^{1,2*}

1. Baotou Medical College, Baotou 014040, China;

2. Inner Mongolia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010020, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the efficacy of Jianwei Shiwei Pills based on literature research, and to explore the mechanism of the prescription in treating chronic gastritis by network pharmacology and molecular docking. **Methods:** Through systematic literature research of Mongolian medicine, the composition and functions of Jianwei Shiwei Pills were

[△] [基金项目] 包头医学院学科建设项目 (XKJS202104)

* [通信作者] 全瑞国, 主任中药师, 研究方向: 临床中药和药事管理; E-mail: btqrg777@sina.com
李旻辉, 教授, 研究方向: 中蒙药资源开发利用; E-mail: li_minhui@aliyun.com

^a 并列第一作者

systematically sorted out. Traditional Chinese medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine (BATMAN-TCM) were used to screen the main chemical components and action targets of 10 medicinal materials in Jianwei Shiwei Pills. Chronic gastritis-related targets were obtained through GeneCards and DisGeNET. The common targets of drugs and disease were imported into String to construct a protein-protein interaction (PPI) network of potential targets, and David was used for Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis to find the possible pathways. Cytoscape 3.7.1 was adopted to construct a drug-active component-target network and topological analysis was performed. Finally, Autodock Vina and other software are used for molecular docking and visual analysis of active components with high degree in the network and core targets. **Results:** Through literature research, it was determined that Jianwei Shiwei Pills could treat digestive system diseases. By network pharmacology, 39 active components such as quercetin, kaempferol and luteolin and 223 related targets were screened. The key core targets were transcription factor AP-1 (JUN), interleukin-6 (IL-6), caspase-3 (CASP3), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), serine/threonine kinase 1 (Akt1), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), tumor necrosis factor (TNF), tumor protein p53 (TP53) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A). A total of 650 items were obtained from GO functional enrichment analysis, mainly involving the negative regulation of apoptosis, drug response, positive regulation of gene expression, extracellular space, cytosol, Bcl-2 family protein complex, cytoplasmic perinuclear region and other biological processes. KEGG pathway enrichment analysis showed 104 pathways, mainly involving cancer pathway, hepatitis B, TNF signaling pathway, Toll-like receptor (TLR) signaling pathway, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor (NLR) signaling pathway, T cell receptor signaling pathway, p53 signaling pathway, etc. The results of molecular docking indicated that the main active components had strong binding force with the core targets and could bind effectively and freely. **Conclusion:** Based on the premise of determining the therapeutic effect of Jianwei Shiwei Pills, this study preliminarily revealed that the prescription played a role in the treatment of chronic gastritis through multiple pathways and multiple targets, which provided a basis for further study of its effective components and molecular mechanism.

[Keywords] Jianwei Shiwei Pills; network pharmacology; literature research; chronic gastritis; molecular docking; mechanism

慢性胃炎是一种由多种病因引起的胃黏膜慢性炎症反应性疾病^[1], 是内科常见的一种消化系统疾病, 临床上分为慢性非萎缩性胃炎及慢性萎缩性胃炎两大类型。在中医学和蒙古族医学中并没有“慢性胃炎”这个病名, 而是根据临床表现分为胃脘痛、痞满、嘈杂等^[2], 临床症状表现以上腹疼痛、腹胀、恶心等为主, 如果没有得到及时有效的治疗, 随着病情的不断恶化可能引发胃溃疡, 严重影响患者的生活质量^[3]。蒙古族医(以下简称蒙医)认为慢性胃炎多是由于饮食不节, 生活不规律, 过食生冷或锐、热性之品, 时饱时饥, 劳累过甚, 受潮湿、受寒冷, 思虑过度、精神紧张致使“巴达干”偏盛客于胃内, 并与“希拉”“赫依”相搏, 导致胃火衰弱, 进而功能紊乱致发病。目前西医治疗该病以对症处理为主, 包括去除病因、增加胃动力、缓解消化道症状和改善胃黏膜的炎症反应, 暂无特效药物^[4]。蒙古族医药辨证施治治疗慢性胃炎患者疗效显著, 不良反应少, 有很好的应用前景^[5]。

健胃十味丸又名浩道敦-10, 为蒙医传统名方,

现代文献记载该方具有增强胃动力、助消化之功效^[6], 方剂由石榴、肉桂、寒水石、箴菱、白豆蔻、黑胡椒、光明盐、五灵脂、山柰、诃子组成。海长江等^[7]探讨分析了健胃十味丸联合化学药治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎的临床效果, 结果显示试验组(健胃十味丸联合化学药)临床治疗总有效率为96.67%, 较对照组(常规化学药, 80.00%)明显升高; 试验组1年复发率为6.67%, 显著低于对照组(30.00%), 可认为健胃十味丸联合化学药治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎效果确切, 能够有效改善患者的临床症状, 减少疾病复发。健胃十味丸的作用特点为多成分、多途径、多靶点的协同作用, 使其在消化系统疾病的治疗上具有独特优势, 但其药效物质基础和作用机制尚不明确。

因此, 本研究基于文献考证健胃十味丸治疗胃病的功效, 以慢性胃炎为主题, 运用网络药理学方法构建活性成分-靶点-疾病-通路网络, 从系统层面探讨健胃十味丸防治慢性胃炎的药效成分、作用靶点和潜在机制, 并利用分子对接技术进一步验证活

性成分与靶点蛋白的亲合关系,为后续的深入研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 文献考证

1.1.1 数据来源 文献数据来源于现有文献书籍,并结合中国知网、万方数据知识服务平台、读秀学术等,以“健胃十味丸”或“浩道敦-10”为关键词进行全文搜索,根据搜集到的内容查阅古籍原版或影印版进行内容审核。

1.1.2 数据纳入和排除标准

1.1.2.1 纳入标准 1)有明确关于健胃十味丸或浩道敦-10方剂的相关记载;2)涉及健胃十味丸或浩道敦-10组成、主治病证、用量、炮制、煎服方法等信息;3)同一出处的选择较早的古籍,不重复录入。

1.1.2.2 排除标准 1)只检索到健胃十味丸或浩道敦-10方名,而没有其他相关文献信息者;2)方名相同,但组成和功效完全不同者。

1.1.3 数据规范 1)将健胃十味丸或浩道敦-10相关信息录入表中,录入的内容应与原文记载完全相同;2)提取的字段信息包括方名、出处、成书年代、方剂药物组成、主治病证等。

1.2 健胃十味丸活性成分筛选及作用靶点预测

通过中药系统药理学与分析平台(TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php>)、BATMAN-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)检索,并查阅中国知网中相关文献进行补充,以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18为限定条件确定健胃十味丸中各药物的化学成分。利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org>),将物种限定为“人”,并选择“已验证”,将所有成分靶点转换为基因名。

1.3 慢性胃炎疾病靶点与交集靶点的确定

以“chronic gastritis”为关键词,在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET数据库(<http://www.disgenet.org/>)检索并收集相关疾病的靶点,合并、去重。将成分靶点和疾病靶点导入JVenn(<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/index.html>),得到药物与疾病韦恩图及交集靶点。

1.4 药物-活性成分-靶点网络构建

将健胃十味丸活性成分潜在靶点基因及疾病靶点基因与药物一起导入Cytoscape 3.7.1软件,构建药物-活性成分-靶点网络图,药物、活性成分和作用靶点以节点表示,节点之间的相互作用以边表示,采用Network Analyzer插件进行数据处理。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与核心靶点筛选

将药物与疾病交集靶点输入STRING数据库(<https://www.string-db.org/>),选择“multiple proteins”,并将物种设定为“homo sapiens”,其他参数均保持默认值,构建PPI网络,再将结果导入Cytoscape 3.7.1软件进行可视化及网络拓扑学分析,大于度值(degree)中位数的靶点筛选为核心靶点。

1.6 基因本体(GO)生物学功能分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将药物与疾病交集靶点导入DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),进行GO和KEGG富集分析。GO分析包括分子功能(molecular function, MF)、细胞组分(cellular component, CC)及其所参与的生物学反应(biological process, BP)3个部分,对1个基因的功能进行多方面的限定和描述。选择标识符为official_gene_symbol,限定物种为“homo sapiens”,设定阈值 $P<0.05$,通过在线绘图网站微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化分析。

1.7 分子对接验证

健胃十味丸的活性成分和核心靶点的3D结构分别从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)和PDB数据库(<http://www.rcsb.org/>)中下载,利用chem3D进行优化。利用PyMOL 2.4.1对化合物进行除水、去除小分子配体操作,用AutoDock 1.5.6软件加氢,转换为.pdbqt格式后,由AutoDock Vina 1.1.2软件执行分子对接计算,利用R语言建立聚类热图,并通过PyMOL软件实现对接结果可视化,构建分子对接模式图。

2 结果

2.1 文献考证结果

以“健胃十味丸”和“浩道敦-10”为关键词进行全文检索,记录有该方的各类中医书籍文献共

19部,均为现代书籍。

2.1.1 历史源流分析 《蒙医方剂全书》中有记载,健胃十味丸来源于《医药月帝》,称为浩道敦赫音-10,别名为十味胃赫依散^[8]。查阅蒙古族文《医药月帝》2013年版^[9],并未发现该方的记录。该书作为藏族医原著,由于语言、地区及历史等因素,可能导致药物的名称基原存在差异。因此根据现有书籍并未考证到该方的起源,但《蒙医方剂全书》里的记载可为其功效考证提供参考。

《蒙医方剂全书》中对健胃十味丸古今方剂进行了整理。结合近现代书籍记载的药物组成和功效发现,该方在组成和功能主治方面基本一致,成分及疗效稳定。该方多以健胃十味丸和浩道敦-10的名字出现,有书籍也称其为炮·阿如·朱瓦、胃寒诃子

十味散、浩道敦乃-阿茹日-10、浩道敦阿如日-10。浩道敦-10丸剂于1998年被纳入国家标准^[10]。本方的名称、功效、组成等见表1。

2.1.2 功能主治分析 通过对健胃十味丸功能主治的梳理,发现主治病证大致相似,为治疗消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻,可知其主要用于治疗消化系统疾病,并多集中于治疗胃部疾病,个别书记载的治疗范围不局限于胃部,如《蒙医成方选》^[11]和《蒙医方剂全书》记载可治疗胃及十二指肠溃疡;《中成药合理应用指导》^[26]、《现代蒙医学》^[16]、《蒙医方剂全书》记载治疗脾胃虚寒及脾湿胃胀,《中国少数民族传统医药大系》^[14]记载可治疗胃肝之寒症。尽管一些书中扩大了其治疗范围,但都没有脱离治疗胃部疾病的范畴,见表1。

表1 健胃十味丸(浩道敦-10)文献考证

来源	名称	功效主治	组成
《蒙医成方选》 ^[11]	炮·阿如·朱瓦	祛寒、化滞,用于胃痛、消化不良、胸满腹胀、虚寒呕吐、腹泻、胃和十二指肠溃疡病	诃子、石榴、肉桂、豆蔻、荜茇、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石(制)、白古月
《内蒙古蒙成药标准》 ^[12]	浩道敦-10	暖胃助消、寒湿积聚,主治消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、苏格木勒(砂仁)、全石榴、光明盐、肉桂、五灵脂、胡椒、山柰、荜茇、寒水石(煅)
《中国少数民族文化大辞典:东北、内蒙古地区卷》 ^[13]	浩道敦-10	有益胃火、消食功能,主治消化不良、胃痛、胃胀、呕吐、腹泻、痧症、胃寒等症	石榴、荜茇、肉桂等十味药
《中国少数民族传统医药大系》 ^[14]	胃寒诃子十味散(浩道敦乃-阿茹日-10)	补胃火、消食化滞,主治胃巴达干过多引起食积不消、胃痛、胃胀、呕吐、泄泻、寒性痧证、胃肝之寒症	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石(制)
《新编中成药手册》 ^[15]	健胃十味丸	暖胃助消,用于寒热积聚、消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石(热制)
《现代蒙医学》 ^[16]	浩道敦-10(炮阿如朱瓦)	暖胃助消,主治寒积脾胃、胀满疼痛、消化不良、呕吐泄泻、浩道敦灰疼等病症	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石(煅)
《小病上药店:国家非处方中成药简明手册》 ^[17]	健胃十味丸	暖胃助消,适用于寒热积聚、消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
《家庭用药手册》 ^[18]	健胃十味丸	暖胃助消,用于寒热积聚、消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
《第二批非处方药选用知识》 ^[19]	健胃十味丸	暖胃祛寒、助消化,适用于因胃虚寒引起的消化不良、呕吐泄泻脘腹不舒等证	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
《亚健康与药物调理》 ^[20]	健胃十味丸	暖胃助消,主治寒热积聚、消化不良等	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
《中国非处方药全书》 ^[21]	健胃十味丸(浩道敦-10)	用于寒热积聚、消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石(热制)
《中华人民共和国卫生部药品标准·蒙药》 ^[22]	浩道敦-10	暖胃助消、寒热积聚,主治消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石(热制)
《蒙古贞常用蒙药方剂》 ^[23]	健胃十味丸	暖胃助消,主治寒热积聚、消化不良等	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
《中国非处方药完全手册》 ^[24]	健胃十味丸(浩道敦-10)	暖胃散寒、消食止泻,主治脾胃虚寒所致的食少不化、脘腹冷痛、胃胀不适、呕吐、泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石

续表1

来源	名称	功效主治	组成
《消化性溃疡的自诊自疗》 ^[25]	健胃十味丸	暖胃消食，适用于溃疡病寒热积聚、消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石（热制）
《中成药合理应用指导》 ^[26]	健胃十味丸（浩道敦-10）	暖胃散寒、消食止泻，主治脾胃虚寒所致的食少不化、脘腹冷痛、胃胀不适、呕吐、泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
《蒙医方剂全书》 ^[8]	浩道敦赫音-10	温中化滞、行血活血，主治脾湿胃胀、消化不良、巴达干赫依合并、啰逆泻泄	诃子、石榴、肉桂、草豆蔻、荜茇、黑胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
	浩道敦阿如日-10	温中化滞、行赫依运血，主治脾湿胃胀、消化不良、风湿合并、啰逆泻泄	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、黑胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
	浩道敦阿如日-10	祛寒、化滞，主治胃痛、消化不良、胸满腹胀、虚寒呕吐、腹泻、胃、十二指肠溃疡	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、白胡月、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
	浩道敦-10	暖胃助消、寒湿积聚，主治消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、白豆蔻、石榴、光明盐、肉桂、五灵脂、白胡椒、山柰、荜寒水石
	浩道敦阿如日-10	暖胃助消，用于消化不良、胃脘胀痛、恶心呕吐、久泻不止等证	诃子、石榴、官桂、白豆蔻、古月、荜茇、五灵脂、光明盐（炙）、山柰、滑石（制）
	浩道敦阿如日-10	温中化滞、行赫依运血，主治脾湿胃胀、消化不良、风湿合并啰逆	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、白胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石
	健胃十味丸	暖胃助消，用于寒热积聚之消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石（热制）
《最新中成药手册》 ^[27]	健胃十味丸	暖胃助消，用于寒热积聚、消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石（热制）
《中国临床药物大辞典：中药成方制剂卷》 ^[28]	健胃十味丸	暖胃助消，用于寒热积聚、消化不良、胃胀不适、呕吐泄泻	诃子、石榴、肉桂、白豆蔻、荜茇、胡椒、五灵脂、光明盐、山柰、寒水石（热制）

2.2 活性成分及其对应靶点的收集与筛选

通过TCMSP数据库检索健胃十味丸中8味药材，用BATMAN-TCM数据库和文献进行补充^[29-32]，共获得39个活性成分。其中五灵脂有效成分2个、石榴有效成分5个、山柰有效成分2个、肉桂有效成分4个、黑胡椒有效成分14个、诃子有效成分8个、荜茇有效成分7个、白豆蔻有效成分1个，见表2。白豆蔻治疗疾病（如慢性胃炎）的有效成分以挥发油类为主， γ -广藿香是其中之一，尽管 γ -广藿香不符合DL>0.18，但有文献记载该成分具有较高活性^[29]，因此本研究将该成分纳入。通过TCMSP数据库和GeneCards数据库预测所有主要活性成分的潜在靶点，去重整合，运用UniProt数据库将蛋白质名转化为人类对应基因名，共得到223个靶点。健胃十味丸中光明盐、寒水石属于矿物药，数据库未收录其活性成分和靶点，文献中也无相关记载，故舍弃。

2.3 健胃十味丸治疗慢性胃炎的靶点预测及共有靶点的筛选

在GeneCards和DisGeNET数据库输入“chronic gastritis”，整理、校正、去重后得到1207个潜在作用靶点。将223个药物靶点和1207个疾病靶点输入

到JVenn上，绘制韦恩图，得到98个交集靶点，见图1。

2.4 药物-活性成分-靶点网络构建及分析

将上述获得的药物、成分与靶点导入Cytoscape 3.7.1构建药物-活性成分-靶点网络，见图2。该网络由261个节点和575条边组成。使用Network Analyzer对网络进行拓扑学分析，图形大小和深浅与度值成正比，度值前10位的化合物分别为槲皮素、山柰酚、木犀草素、碎叶紫堇碱、鞣花酸、芝麻素、胡椒碱、霹雳萝芙辛碱、顺-荜茇酰胺、胡椒油碱B。说明健胃十味丸治疗慢性胃炎的过程中，这10个活性成分可能起主要作用。

2.5 PPI网络构建与核心靶点筛选及分析

将韦恩图中获取的98个药物疾病交集靶点导入STRING数据库，物种选择为“homo sapiens”，获得PPI网络，见图3。其中节点代表蛋白质（共98个），每条边代表蛋白质与蛋白质之间的相互作用关系（共2010条），节点平均度值为41。度值表示连接到1个节点的线条数，线条越多表示关联度越大，因此可以用节点来评估网络中每个节点的重要性。下载蛋白相互作用.tsv文件，导入Cytoscape 3.7.1进行拓扑分析，根据度值进行筛选，将度值大于中

表 2 健胃十味丸活性成分信息

编号	活性成分	OB/%	DL	来源
WLZ1	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75	五灵脂
WLZ2	香紫苏醇 (sclareol)	43.67	0.21	五灵脂
SL1	鄂贝新醇 (fritillaziebinol)	55.05	0.34	石榴
SL2	木犀草素 (luteolin)	36.16	0.25	石榴
A1	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28	石榴、肉桂
A2	鞣花酸 (ellagic acid)	43.06	0.43	石榴、诃子
B1	山柰酚 (kaempferol)	41.88	0.24	石榴、山柰、肉桂
SN	山柰素 (kaempferid)	73.41	0.27	山柰
RG1	原花青素 B ₁ (procyanidin B ₁)	67.87	0.66	肉桂
RG2	(+)-儿茶素 [(+)-catechin]	54.83	0.24	肉桂
HHJ1	几内亚胡椒酰胺 (guineensine)	42.64	0.53	黑胡椒
HHJ2	胡椒酰胺 (piperide)	42.72	0.43	黑胡椒
HHJ3	胡椒油碱 B (piperolein B)	32.26	0.41	黑胡椒
HHJ4	(2E,4E,8E)-9-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-isobutylnona-2,4,8-trienamide	65.90	0.33	黑胡椒
HHJ5	N-Isobutyl-2,4-eicosadienamide	38.86	0.32	黑胡椒
HHJ6	(E)-7-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-piperidino-hept-6-en-1-one	54.19	0.31	黑胡椒
HHJ7	隐海松酸 (cryptopimaric acid)	39.58	0.28	黑胡椒
HHJ8	N-顺式-阿魏酰酰胺 {(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide}	118.35	0.26	黑胡椒
HHJ9	(2E,4E)-N-isobutyltodeca-2,4-dienamide	40.71	0.25	黑胡椒
HHJ10	顺-荜茇酰胺 (cis-piplartine)	96.65	0.24	黑胡椒
HHJ11	(2E,4Z)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-piperidino-penta-2,4-dien-1-one	37.52	0.23	黑胡椒
HHJ12	胡椒碱 (piperine)	42.52	0.23	黑胡椒
HHJ13	trichostachine	63.63	0.20	黑胡椒
HHJ14	松属素 (pinocembrin)	57.56	0.20	黑胡椒
HZ1	霹雳萝芙辛碱 (peraksine)	82.58	0.78	诃子
HZ2	7-脱氢豆甾醇 (7-dehydrosigmasterol)	37.42	0.75	诃子
HZ3	碎叶紫堇碱 (cheilanthifoline)	46.51	0.72	诃子
HZ4	番泻苷 E (sennoside E _{qt})	50.69	0.61	诃子
HZ5	(R)-(6-methoxy-4-quinolyl)-[(2R,4R,5S)-5-vinylquinuclidin-2-yl] methanol	55.88	0.40	诃子
HZ6	诃子次酸 (chebulic acid)	72.00	0.32	诃子
HZ7	玫瑰树碱 (ellipticine)	30.82	0.28	诃子
BB1	芝麻素 (sesamin)	56.55	0.83	荜茇
BB2	长柄胡椒碱 (sylvatine)	44.00	0.51	荜茇
BB3	胡椒酰胺 (piperide)	42.72	0.43	荜茇
BB4	荜茇壬三烯哌啶 (dehydropipernonaline)	47.73	0.41	荜茇
BB5	胡椒诺宁碱 (pipernonaline)	51.32	0.41	荜茇
BB6	1,2,5,6-四氢丹参酮 I (1,2,5,6-tetrahydrotanshinone I)	38.75	0.36	荜茇
BB7	荜茇宁 (piperlonguminine)	30.71	0.18	荜茇
BDK	γ -广藿香 (γ -patchoulene)	54.63	0.11	白豆蔻

位数的靶点确定为核心靶点，绘制核心靶点 PPI 网络，见图 4。其中，节点的面积越大表示度值越高，在网络图中越重要，面积越小表示度值越低。度值前 10 位的靶点分别为 JUN (Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit)、白细胞介素-6 (IL-6)、

胱天蛋白酶 3 (CASP3)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、环加氧酶 2 (PTGS2)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、肿瘤坏死因子 (TNF)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A)。提示可能健胃十味丸通过这些靶点发挥

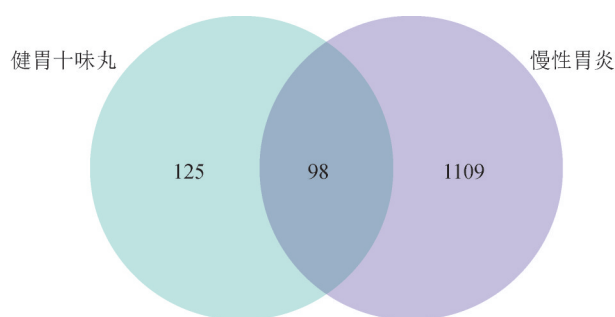


图1 健胃十味丸与慢性胃炎的交集靶点

其治疗慢性胃炎的药理作用。

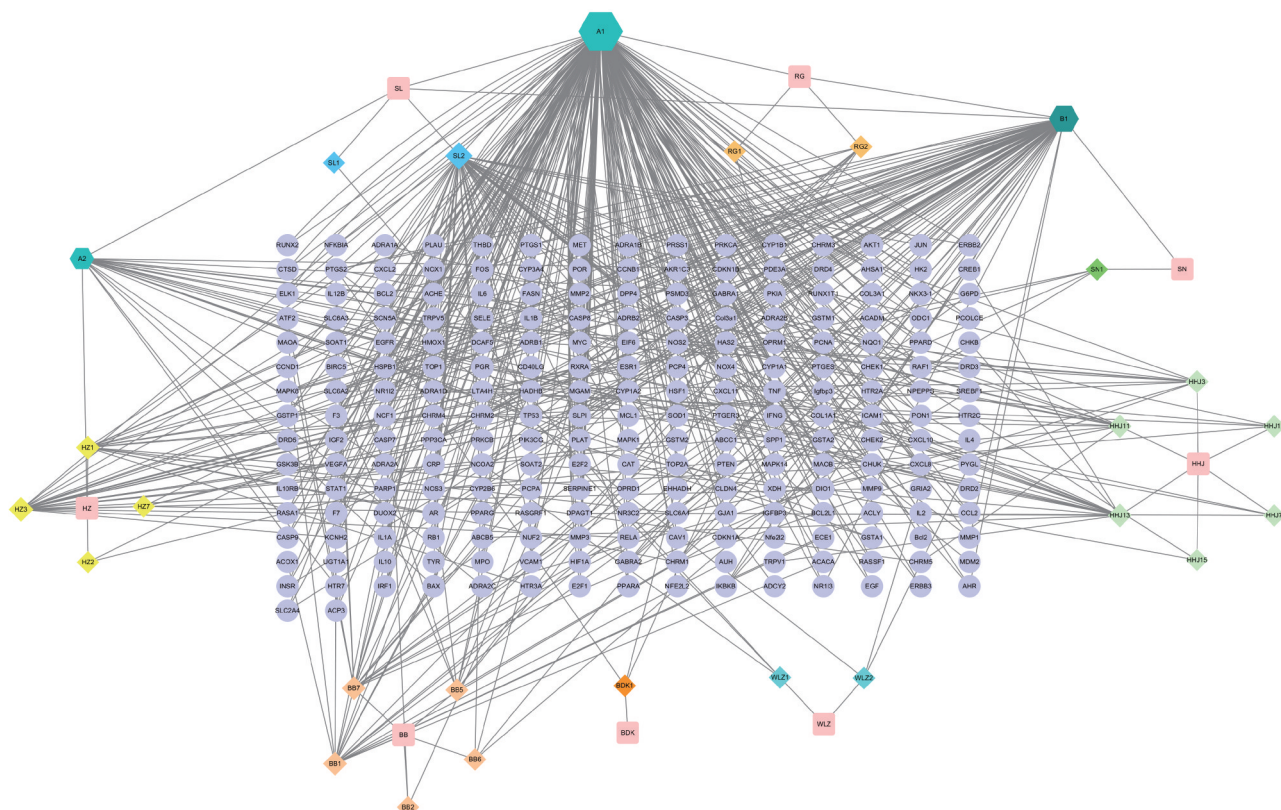
2.6 KEGG及GO富集分析

2.6.1 KEGG分析 共得到KEGG条目104条,对P值进行转化后,在微生信中将靶点富集个数前20的KEGG通路绘制成条形图,见图5。结果显示,健胃十味丸发挥治疗慢性胃炎作用的主要信号通路为癌症通路、乙型肝炎、TNF信号通路、Toll样受体(TLR)信号通路、核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体(NLR)信号通路、p53信号通路等。

2.6.2 GO分析 共得到GO条目650条,其中BP条目513条、CC条目51条、MF条目86条。对P值进行转化后,在微生信中将靶点富集个数前10的3类GO条目绘制成条形图,见图6。结果显示,BP主要涉及凋亡过程的负调控(negative regulation of apoptotic process)、药物反应(response to drug)、基因表达的正调控(positive regulation of gene expression);CC主要与细胞外空隙(extracellular space)、胞液(cytosol)、胞外区(extracellular region)等有关;MF主要与核浆(nucleoplasm)、淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族蛋白复合物(Bcl-2 family protein complex)、细胞质核周区(perinuclear region of cytoplasm)等有关。

2.7 分子对接验证

为了更全面探究健胃十味丸有效成分对参与前20条作用通路的关键靶点的影响,取PPI网络中度值前10的靶点JUN、IL-6、CASP3、VEGFA、PTGS2、Akt1、MMP9、TNF、TP53、HIF1A和药物-活性成分-靶点网络中度值前10的化合物槲皮素、



注:紫色椭圆形节点代表靶点;粉色方形节点代表方剂中的药物;各色菱形节点代表药物中的活性成分;六边形节点代表各药物所含的共有成分(深绿色节点代表2种药物共有的成分,浅绿色节点代表3种药物共有成分)。

图2 健胃十味丸治疗慢性胃炎的药物-活性成分-靶点网络

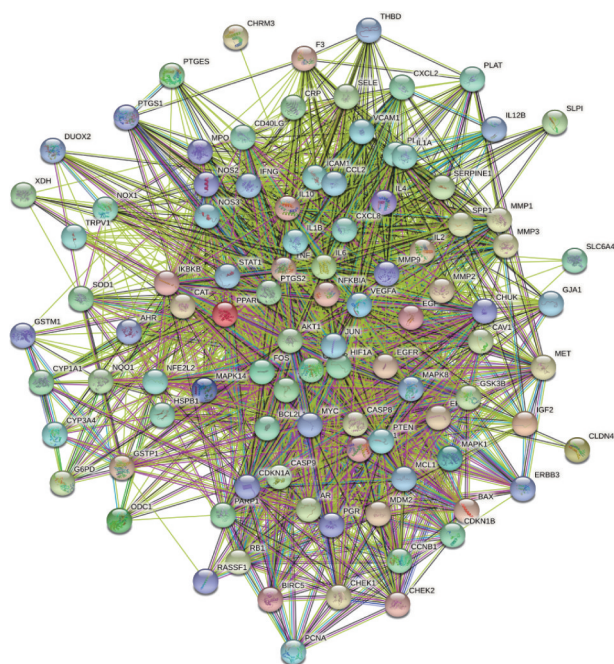
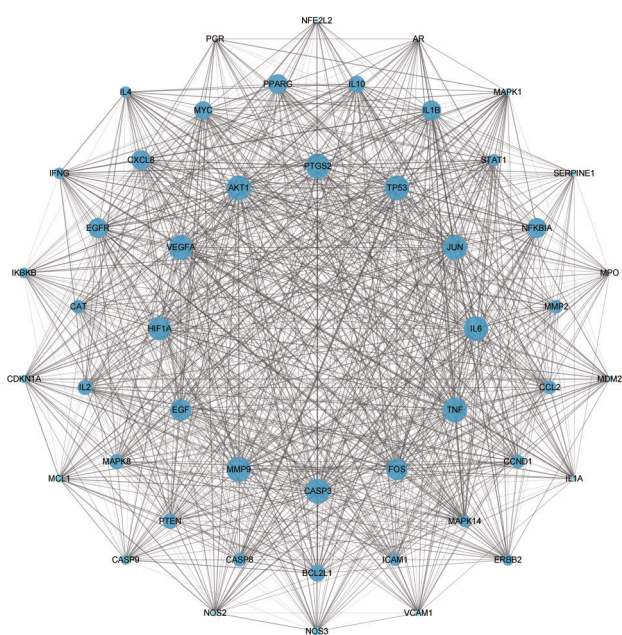


图3 健胃十味丸治疗慢性胃炎PPI网络



注：蓝色圆形代表靶蛋白；灰色边代表靶蛋白相互作用；度值越大则节点越大。

图4 健胃十味丸治疗慢性胃炎核心靶点PPI网络

山柰酚、木犀草素、碎叶紫堇碱、鞣花酸、芝麻素、胡椒碱、霹雳萝芙辛碱、顺-萜荑酰胺、胡椒油碱B逐一进行分子对接，整理对接结果建立聚类热图，见图7。一般认为配体与受体结合的自由能越低，结合构象越稳定，发生作用的可能性越大。分子对接结果表明，健胃十味丸的主要活性成分与核

心靶点结合自由能除胡椒油碱B与IL-6的结合能为 $-4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal} \approx 4.186 \text{ J}$)外，其余均小于 $-5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。提示筛选出的核心靶点与其对应的活性成分大多数都具有良好的亲和力，可证明结果具有一定的可信度。将对接结果导入PyMOL 2.4.1软件进行可视化分析，部分结合能低的化合物和靶点对接模式图见图8。

3 讨论

3.1 健胃十味丸文献考证

通过对健胃十味丸进行文献考证，《蒙医方剂全书》中记载该方出自《医药月帝》，但《医药月帝》2013年版中并未发现此方，因语言、地区及历史等因素，可能导致药物的名称基原存在差异，因此只能推测该方可能出自《医药月帝》，若想确定具体来源，还需要进一步考证。对多本书中的记载进行整理，可发现不同时代对该方的认知较为统一，某种程度上也能够说明该方确有治疗胃部疾病等消化系统疾病的效果，并且疗效稳定。

3.2 健胃十味丸治疗慢性胃炎的主要成分分析

健胃十味丸作为蒙医常用方剂之一，有明确治疗胃部疾病的作用。通过对健胃十味丸有效活性成分、作用靶点的搜集与筛选，共获得39种活性成分，包括槲皮素、山柰酚、木犀草素、碎叶紫堇碱和鞣花酸等，多属于黄酮类物质，是健胃十味丸治疗慢性胃炎的活性成分。槲皮素作用靶点最多，现代药理研究表明，槲皮素是一种自由基清除剂，能使胃上皮GES-1细胞免受过氧化氢(H_2O_2)诱导的氧化损伤从而发挥胃保护作用^[33]，具有明确的抗炎作用；此外，多项研究表明槲皮素还能够通过多种途径有效抑制胃癌SGC-7901细胞^[34-35]、MGC-803细胞^[36]、BGC-823细胞^[37]和BGC-803细胞^[38]的增殖并诱导其凋亡，表现出抗肿瘤作用。肉桂所含桂皮油具有健胃、抗溃疡作用，能增强消化功能，排除消化道积气，缓解胃肠痉挛^[39]。山柰酚作为黄酮类化合物与槲皮素相似，同样具有抗炎、清除自由基、抗氧化作用^[40]。胡椒具有温中散寒、下气、消痰的功效，用于胃寒呕吐、腹痛泄泻、食欲不振、癫痫痰多^[41]。胡椒碱作为胡椒的主要成分具有保护和修复损伤的胃黏膜的作用^[42]；诃子具有涩肠止泻、止血的功^[43]，但其发挥治疗胃肠道作用的化学成分

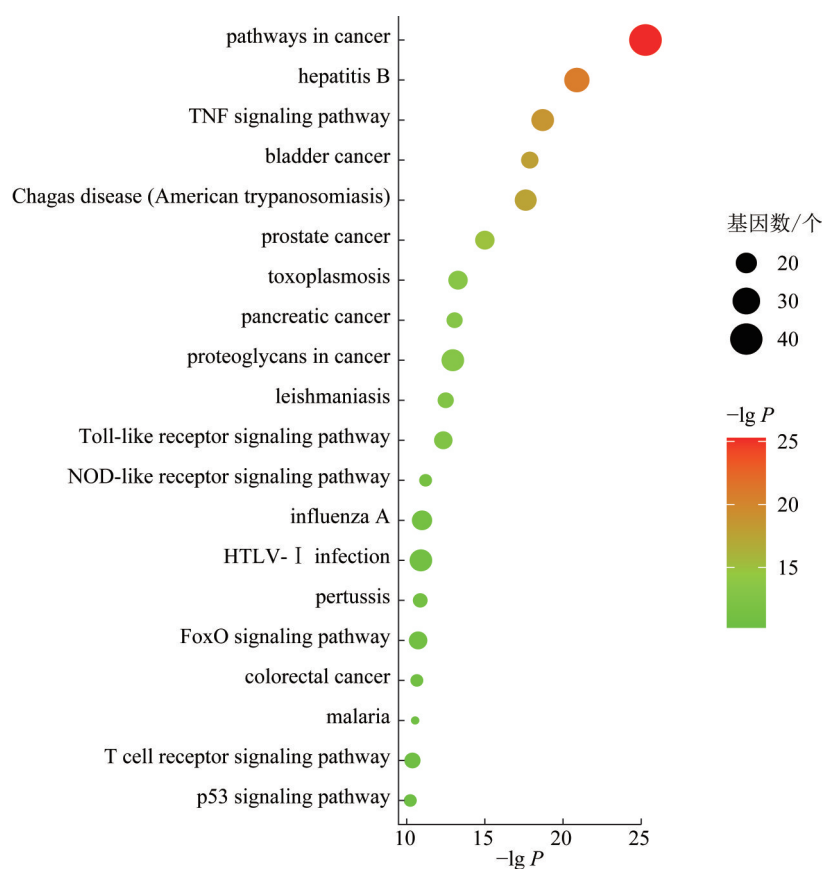


图5 健胃十味丸治疗慢性胃炎靶点的KEGG富集分析

基础尚未研究透彻。上述化合物多数具有较高的度值。

3.3 健胃十味丸治疗慢性胃炎的主要作用靶点分析

药物有效成分靶点与疾病靶点共取得 98 个交集靶点，通过构建 PPI 网络可知，JUN、IL-6、CASP3、VEGFA、PTGS2、Akt1、MMP9、TNF、TP53、HIF1A 等靶点具有较高度值，可推测其为健胃十味丸治疗慢性胃炎的高相关性靶点。IL-6、TNF- α 是在炎症反应过程中发挥重要作用的炎症因子，能促进炎症反应的发生发展^[44]。IL-6 由经典活化巨噬细胞产生，在机体的炎症、代谢、癌症、组织联系中起重要作用^[45-46]。TNF- α 由多种细胞分泌，研究表明，慢性胃炎患者 TNF- α 水平显著升高，启动活化炎症因子，促进炎症细胞的大量浸润，导致炎症反应失控^[47]。Akt1 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶之一^[48]，具有通过介导核转录因子- κ B (NF- κ B) 炎症信号通路的活化而加速慢性胃炎的发生及发展的作用。国外有学者研究发现人参可通过降低 Akt1 与 Akt2 活性在胃炎、肝炎、结肠炎等多种炎症疾病中

发挥抗炎作用^[49]。TP53 是癌症中最常见的突变基因肿瘤抑制因子，由于染色体的不稳定性，使 TP53 突变，可能导致慢性胃炎和其他癌症患者的免疫活性下降^[50-51]。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^[52]。MMPs 是一组内源性蛋白水解酶，其主要功能是降解细胞外基质膜的有效成分，作用于细胞外其他蛋白质而发挥其潜在的生物学功能，参与组织模型再塑及创伤修复等生理过程^[34]。许升等^[53-54]研究发现，黄芪建中汤可通过下调 MMP9、MMP2 表达水平修复胃黏膜损伤。PTGS2 能够激活分布在血小板和内皮细胞上的前列腺素受体 G 蛋白，从而松弛血管平滑肌及抑制血小板聚集^[42]。VEGFA 是 VEGF 家族最重要的成员之一，能够促进新生血管、淋巴管、癌细胞的形成，进一步刺激肿瘤的生长、转移和存活^[55-56]。HIF1A、VEGF 在食管癌、胃癌、原发性肝癌、卵巢癌中有高表达^[57]。综上所述，健胃十味丸可通过涉及炎症反应、细胞凋亡、水解蛋白质、组织模型再塑和创伤修复、肿瘤血管生成等过程的基因来发挥治疗慢性胃炎的作用，因此可知健胃十味丸治疗慢性胃炎

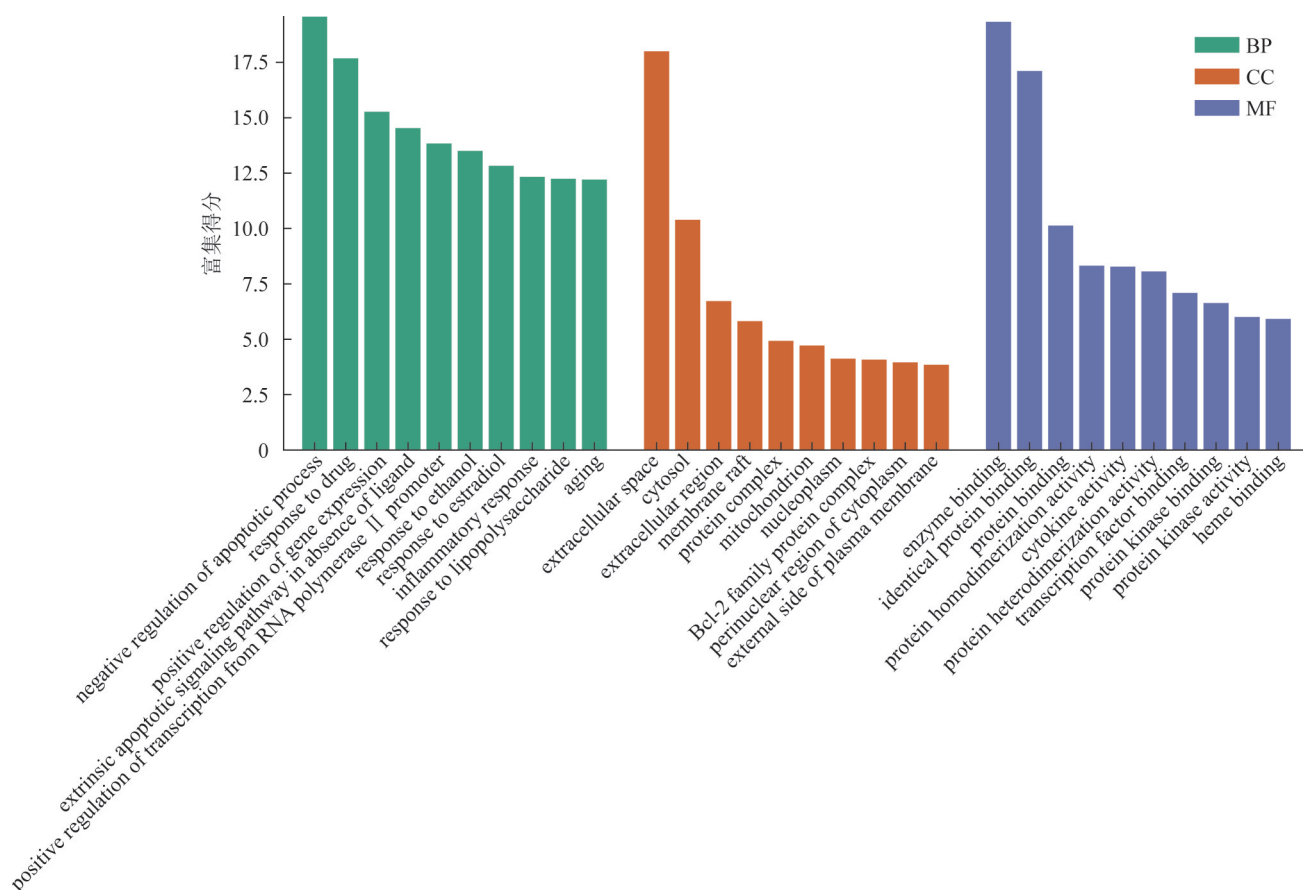


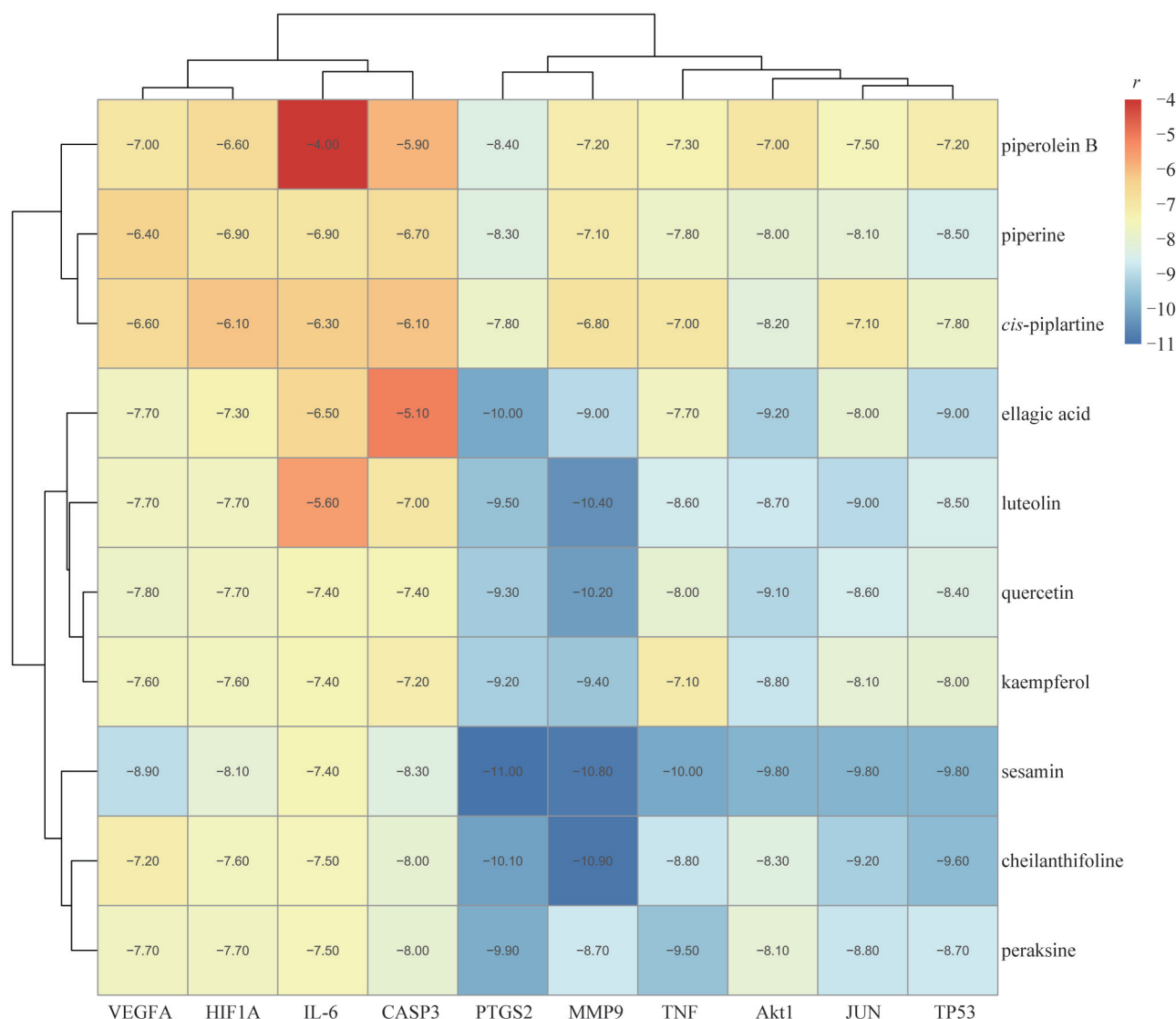
图6 健胃十味丸治疗慢性胃炎靶点GO富集分析

具有多成分、多途径、多靶点综合治疗慢性胃炎的特点。

3.4 健胃十味丸治疗慢性胃炎的主要生物学过程和通路分析

通过GO生物学过程富集分析可知，健胃十味丸治疗慢性胃炎涉及多个生物学过程，GO-BP主要集中于凋亡过程的负调控、药物反应、基因表达的正调控；GO-CC主要集中于细胞外空隙、胞液、胞外区；GO-MF主要集中于核浆、Bcl-2家族蛋白复合物、细胞质核周区等。进一步的KEGG信号通路富集分析显示，靶点主要富集于癌症通路、乙型肝炎、TNF信号通路、TLR、NLR信号通路、T细胞受体信号通路、p53信号通路等多条信号通路。NLR是一类特殊的细胞内蛋白，在调节宿主天然免疫应答中起着重要作用。NLRs作为支架蛋白组装信号平台，触发NF- κ B和有丝分裂原激活蛋白激酶信号通路，并控制炎症Caspases的激活。重要的是，NLR家族的一些成员的突变与多种炎症疾病有关，这些分子在宿主-病原体相互作用和炎症反应中起着

重要作用。p53激活由DNA损伤、氧化应激和激活的癌基因等应激信号诱导，p53信号通路主要的作用是促进细胞周期停滞、细胞衰老或凋亡，故诱导p53信号通路激活可达到治疗慢性胃炎的效果。TLR信号通路是与幽门螺杆菌感染相关的通路，幽门螺杆菌诱导的特异性胃上皮细胞功能变化主要是通过细菌相关的炎症反应所释放的细胞因子间接介导，促进不适当的炎症反应、上皮细胞过度增殖、上皮细胞存活和转化等^[58]。T细胞受体信号通路（TCRs）与细胞炎症和免疫相关，在T细胞激活过程中具有重要作用，特异性的抗体识别TCR后，会激活TCR通路下游的一系列蛋白，调节T细胞的分化和活化等^[59]。在癌症相关通路中，结合PPI蛋白分析结果，VEGFA、EGFR、CASP3等分子为癌症相关通路的关键分子，VEGF通过激活其受体VEGFA，促进新生血管异常生成，为癌细胞的增殖、迁移提供营养和条件^[60]。TNF的信号传导通路主要包括细胞凋亡及NF- κ B和JNK蛋白激酶的激活，这3条信号传导通路之间及各通路内部含有各种调节机制，使TNF



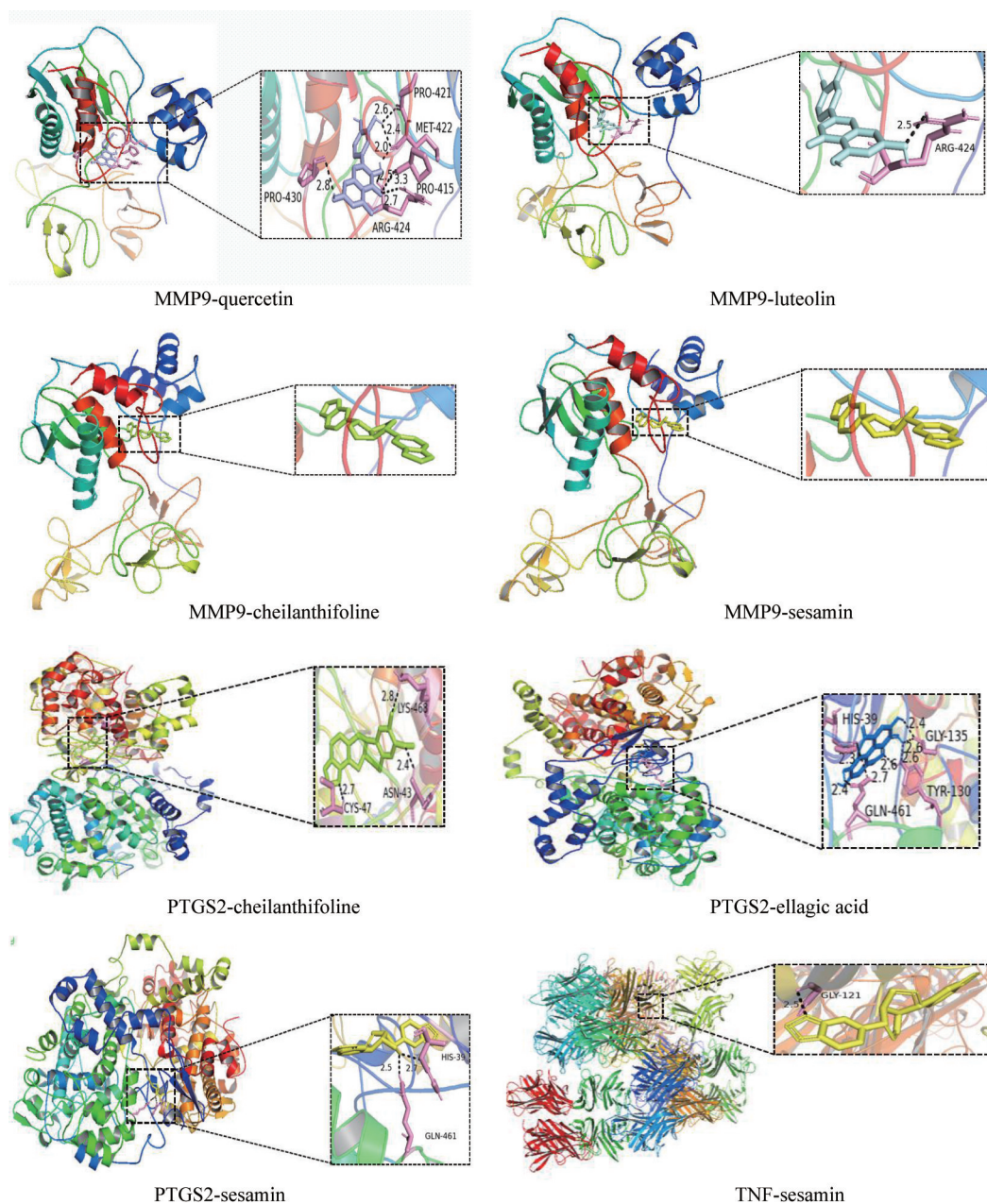
注：每个小方格中的数值代表活性成分与核心靶点分子对接的结合能，单位为 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ；结合能越低越接近蓝色，结合能越高越接近红色。

图7 健胃十味丸治疗慢性胃炎有效成分与有效靶点分子对接

的各种生物学功能协调发挥。慢性胃炎中炎症的不断刺激引起细胞凋亡，程序性细胞死亡的异常可能导致肿瘤发生^[61]。朱翔等^[62]的研究发现，随着乙肝病毒在人体内复制时间的增加，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 (My D88)，促进IL-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等炎性细胞因子的释放^[63]，最终加重胃黏膜的炎症与萎缩。因此健胃十味丸可通过抗炎、抗幽门螺旋杆菌和促进胃黏膜修复、癌变预防等方面发挥治疗慢性胃炎的作用。

3.5 健胃十味丸治疗慢性胃炎的分子对接结果分析

分子对接结果显示，槲皮素、木犀草素、碎叶紫堇碱、芝麻素与MMP9结合力 $\leq -10.00 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ；PTGS2与碎叶紫堇碱和鞣花酸、芝麻素，TNF与芝麻素结合力 $\leq -10.00 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。其中芝麻素与PTGS2结合力最低，为 $-11.00 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，说明两者结合以后的构象最稳定，提示健胃十味丸中的核心成分与关键靶点有着较好的结合活性，说明其可能是治疗慢性胃炎的潜在活性成分。也可看出MMP9和PTGS2与芝麻素、碎叶紫堇碱2个活性成分在健胃十味丸治疗慢性胃炎的过程中起着重要作用。同时，可以看出不同的靶点可对应相同的活性



注：模式图展示出的靶点与化合物为结合能 $\leq -10.00 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的核心靶点与核心化合物，化合物与相连接的氨基酸结构用棍棒表示，其中粉色表示氨基酸，黑色虚线表示相互连接的氢键，图中标记了相连接的氨基酸名字和氢键距离。

图8 健胃十味丸治疗慢性胃炎核心化合物与核心靶点分子对接

成分，同一个靶点也可与不同的活性成分相对应，可认为健胃十味丸治疗慢性胃炎具有多成分、多靶点的特点，也进一步证明了本研究中关于健胃十味丸治疗慢性胃炎机制研究结果的有效性与可靠性。

综上所述，本研究首先进行文献考证，确定了健胃十味丸有治疗胃部疾病等消化系统疾病的功效，选择慢性胃炎进行后续研究。通过网络药理学及分子对接技术证明了健胃十味丸可通过多成分、多靶

点、多通路协同作用来治疗慢性胃炎。筛选出槲皮素、山柰酚、木犀草素、碎叶紫堇碱、鞣花酸、芝麻素等为健胃十味丸的主要活性成分；PTGS2、Akt1、TNF、MMP9等为主要作用靶点；并通过药物反应、涉及凋亡过程的负调控、细胞外空隙、核浆、Bcl-2家族蛋白复合物等生物过程，调控癌症通路、乙型肝炎、TNF信号通路、TLR信号通路、NLR信号通路等来抗炎、抗幽门螺旋杆菌、促胃黏

膜修复并预防癌变以达到治疗慢性胃炎的效果。本研究对阐明健胃十味丸治疗慢性胃炎的作用机制具有一定借鉴意义,但本研究结果仅是依靠数据库信息在理论层面的讨论,数据的完整性及筛选条件的设定受限,仍可能与健胃十味丸发挥作用的实际过程存在一定的区别。

通过对健胃十味丸方剂进行考证,在明确药物功能主治的前提下,对药物治疗慢性胃炎的作用进行网络药理学分析,初步确定其治疗的作用机制;在确定健胃十味丸疗效和机制后,若想要将健胃十味丸应用于临床或新药研发,后续还需要进一步的体内、体外实验和临床研究来验证。

参考文献

- [1] 张声生,唐旭东,黄穗平,等.慢性胃炎中医诊疗专家共识意见[J].中华中医药杂志,2017,32(7):3060-3064.
- [2] 姜宁,杨超宇,张烁,等.葛琳仪诊治慢性胃炎经验[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(10):887-888.
- [3] 杨爽,李加雄,曾彬.奥美拉唑与莫沙必利联用对慢性胃炎病人降钙素原与胃泌素的影响[J].安徽医药,2021,25(11):2305-2308.
- [4] 卢媛娟.慢性胃炎的发病机制和药物治疗[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(73):35-36.
- [5] 苏雅拉其其格.蒙医如何治疗慢性胃炎[J].社会科学(引文版),2017(10):00176.
- [6] 王额尔敦,王秀兰,巴根那,等.蒙成药浩道敦-10的定性研究[J].中国民族医药杂志,1997,3(增1):147-148.
- [7] 海长江,乌仁图雅.蒙药健胃十味丸联合西药治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎的临床分析[J].世界复合医学,2020,6(11):175-177.
- [8] 苏雅拉图.蒙医方剂全书[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社,2010:15.
- [9] 佚名.医药月帝[M].王晓华,校注.哲里木盟蒙医研究所藏译蒙.赤峰:内蒙古科学技术出版社,2013.
- [10] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准·蒙药分册[M].北京:中国医药科技出版社,1998:147.
- [11] 武绍新.蒙医成方选[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社,1984:410.
- [12] 内蒙古自治区卫生厅.内蒙古蒙成药标准[M].赤峰:内蒙古科学技术出版社,1984:296-297.
- [13] 铁木尔·达瓦买提.中国少数民族文化大辞典:东北、内蒙古地区卷[M].北京:民族出版社,1997:154.
- [14] 奇玲,罗达尚.中国少数民族传统医药大系[M].赤峰:内蒙古科学技术出版社,2000:351.
- [15] 于维萍.新编中成药手册[M].2版.青岛:青岛出版社,2002:796.
- [16] 琪格其图.现代蒙医学[M].沈阳:辽宁民族出版社,2002:125-126.
- [17] 李瑶卿,蔡鸣.小病上药店:国家非处方中成药简明手册[M].修订版.南昌:江西科学技术出版社,2002:396.
- [18] 张晓友,董淑华.家庭用药手册[M].北京:人民军医出版社,2002:346-347.
- [19] 伦踪启,江木莲.第二批非处方药选用知识[M].北京:金盾出版社,2003:149.
- [20] 宫曙光.亚健康与药物调理[M].杭州:浙江科学技术出版社,2005:118.
- [21] 张彦彬,段素英,张成运.中国非处方药全书[M].北京:科学技术文献出版社,2004:389.
- [22] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准·蒙药[M].赤峰:内蒙古科学技术出版社,2005:118.
- [23] 刘毅,韩福印.蒙古贞常用蒙药方剂[M].沈阳:辽宁民族出版社,2005:214.
- [24] 郭鹏举,关德生,井芝春,等.中国非处方药完全手册[M].西安:陕西科学技术出版社,2005:308-309.
- [25] 胡献国.消化性溃疡的自诊自疗[M].北京:中国经济出版社,2006:32.
- [26] 王顺年,吴新荣,蒋琳兰.中成药合理应用指导[M].北京:人民军医出版社,2008:166.
- [27] 杨培民,孙洪胜,姚莉,等.最新中成药手册[M].济南:山东科学技术出版社,2014:723.
- [28] 彭成,黄正明.中国临床药物大辞典:中药成方制剂卷上[M].北京:中国医药科技出版社,2018:982-983.
- [29] 葛莎莎,李建良,蔡淑珍,等.基于“活性成分-靶点-通路”网络药理学,探讨蒙药四味石榴散治疗高脂血症的作用机制[J].世界科学技术—中医药现代化,2020,22(5):1492-1499.
- [30] 孔祥薇,罗苗,鞠炎醜,等.基于网络药理学探讨石榴健胃丸治疗胃肠炎的作用机制[J].世界科学技术—中医药现代,2021,23(5):1415-1427.
- [31] 刘芳,刘耀,詹世鹏,等.基于网络药理学探讨藏药诃子治疗类风湿性关节炎的作用机制[J].第三军医大学学报,2019,41(22):2238-2245.
- [32] 胡国静,隋新月,王潇,等.失笑散治疗原发性痛经的网络药理学研究[J].云南中医学院学报,2020,43(3):75-81.
- [33] HU X T, 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.
- [34] 许振,彭琼,甘惠中,等.槲皮素对胃癌细胞SGC-7901上皮间质转化的抑制作用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(3):227-230.
- [35] 耿威,仇慧颖,李林,等.槲皮素对胃癌细胞增殖及侵

- 裂的调控作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 34-36.
- [36] 秦燕, 何丽娅, 陈勇, 等. 槲皮素对人胃癌 MGC-803 细胞中瘦素、瘦素受体表达及 JAK-STAT 通路的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(1): 12-16.
- [37] 黄晔, 廖阳, 沈杨炳, 等. 槲皮素通过抑制 c-Jun 的表达水平增强 5-氟尿嘧啶对胃癌细胞凋亡的诱导活性[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(2): 206-211.
- [38] SLOMIANY B L, SLOMIANY A. *Helicobacter pylori*-elicited induction in gastric mucosal matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) release involves ERK-dependent cPLA2 activation and its recruitment to the membrane-localized Rac1/p38 complex [J]. *Inflammopharmacology*, 2016, 24(2/3): 87-95.
- [39] 董万超. 肉桂的利用及药理作用[J]. 特种经济动植物, 2001, 4(6): 43.
- [40] 李珂如, 胡光强, 吴安国, 等. 山奈酚及其衍生物在神经系统疾病中的药理作用研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(4): 412-416.
- [41] 顾琦, 魏旭超, 刘露, 等. 基于网络药理学探讨辛热中药挥发油外用的药效物质基础及潜在分子机制[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1383-1392.
- [42] 卢婷. 胡椒碱对胆盐相发性胃炎模型大鼠胃黏膜的保护作用及机制[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [43] 史瑞仙, 董振宇, 张东. 蒙药诃子药理作用研究[J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(5): 33-35.
- [44] 杨辉, 李小芹, 于静, 等. IL-6、IL-8、TNF- α 在慢性胃炎患儿血清变化意义研究[J]. 中国医学工程, 2021, 29(1): 48-50.
- [45] MAUER J, DENSON J L, BRÜNING J C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(2): 92-101.
- [46] NAUGLER W E, SAKURAI T, KIM S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production [J]. *Science*, 2007, 317(5834): 121-124.
- [47] SUGANUMA M, YAMAGUCHI K, ONO Y, et al. TNF- α -inducing protein, a carcinogenic factor secreted from *H. pylori*, enters gastric cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(1): 117-122.
- [48] FRANKE T F, HORNIK C P, SEGEV L, et al. PI3K/Akt and apoptosis: Size matters [J]. *Oncogene*, 2003, 22(56): 8983-8998.
- [49] HAN S Y, KIM J, KIM E, et al. AKT-targeted anti-inflammatory activity of *Panax ginseng* Calyx ethanolic extract [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(4): 496-503.
- [50] GUDKOV A V, KOMAROVA E A. p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(11): a026161.
- [51] JIANG Z H, LIU Z X, LI M Y, et al. Immunogenomics analysis reveals that TP53 mutations inhibit tumor immunity in gastric cancer [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(5): 1171-1187.
- [52] 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.
- [53] 徐升, 汤丽芬, 杨帆, 等. 黄芪建中汤对胃黏膜损伤模型大鼠 MMP-9、TIMP-2 表达的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(5): 50-52.
- [54] 徐升, 马佳铭, 杨帆, 等. 黄芪建中汤对胃黏膜损伤模型大鼠 MMP-2 及 TIMP-1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2116-2118.
- [55] 闫其星, 罗静茹, 李永富, 等. VEGFA 基因多态性与晚期非小细胞肺癌含铂方案近期疗效的相关性[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(9): 783-787.
- [56] JANG K, KIM M, GILBERT C A, et al. VEGFA activates an epigenetic pathway upregulating ovarian cancer-initiating cells [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(3): 304-318.
- [57] 芮明忠, 芦茜, 王子妍. HIF-1 α 、IGF1、VEGF 在多发性骨髓瘤中的表达及意义[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(11): 86-87.
- [58] 黎彩凤, 张丰荣, 祝娜, 等. 彝族药金胃泰胶囊治疗胃肠疾病的网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 865-876.
- [59] 袁璟, 廖玉华, 汪朝晖, 等. 腺苷酸转位酶诱导自身免疫性心脏病小鼠的异常 T 细胞受体信号通路[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(2): 214-218.
- [60] SIMONS M, GORDON E, CLAESSEON-WELSH L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10): 611-625.
- [61] GHAVAMI S, HASHEMI M, ANDE S R, et al. Apoptosis and cancer: Mutations within caspase genes [J]. *J Med Genet*, 2009, 46(8): 497-510.
- [62] 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.
- [63] MAZUR-BIALY A I, POCHÉC E, ZARAWSKI M. 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.

(收稿日期: 2021-12-04 编辑: 田苗)