

基于网络药理学和分子对接方法探究铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制

赵琦¹, 张飞^{2*}, 刘杰民^{3*}, 游绍伟¹, 黄敬¹

1. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳 550003

2. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025

3. 贵州省人民医院, 贵州 贵阳 550002

摘要: **目的** 通过网络药理学方法和分子对接技术对铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的潜在作用机制进行探讨。**方法** 基于 CNKI 和 PubMed 数据库筛选出铁皮石斛的有效成分, 通过 Swiss Target Prediction 数据库对活性成分靶点进行预测, 运用 Cytoscape 软件构建“有效成分-靶点”网络。通过 GeneCards 和 OMIM 数据库收集疾病靶点并与药物靶点相交集, 得出铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的有效靶点。通过 STRING 数据库进行蛋白相互作用 (PPI) 分析、Metascape 数据库进行基因本体 (GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析、AutoDockVina 软件进行分子对接验证。**结果** 通过筛选得出铁皮石斛的有效成分有 14 种, 靶点 188 个, 疾病靶点有 768 个。铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的有效靶点为 38 个。PPI 分析得出铁皮石斛作用于 AKT1、EGFR、MAPK3、PTGS2、MMP-9、SRC、HSP90AA1 等核心靶点对慢性萎缩性胃炎发挥作用。GO 分析及 KEGG 通路分析筛选出细胞外基质、蛋白激酶活性、对氧化应激的反应等生物学功能和 IL-17、癌症的途径、细胞凋亡、钙信号等 10 条通路与之密切相关。分子对接结果验证了有效成分和关键靶点的相互作用, 其中柚皮素、槲皮素与核心靶点 MMP-9 的对接亲和度较高。**结论** 通过网络药理学证明了铁皮石斛主要通过多靶点、多通路和多途径对慢性萎缩性胃炎发挥其治疗作用, 为治疗慢性萎缩性胃炎提供新的方向和依据。

关键词: 铁皮石斛; 慢性萎缩性胃炎; 网络药理学; 分子对接; 柚皮素; 槲皮素

中图分类号: R286.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)04-0692-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.004

Mechanism of *Dendrobium officinale* in treatment of chronic atrophic gastritis based on network pharmacology and molecular docking method

ZHAO Qi¹, ZHANG Fei², LIU Jie-min³, YOU Shao-wei¹, HUANG Jing¹

1. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China

2. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

3. Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

Abstract: Objective The potential mechanism of *Dendrobium officinale* in treatment of chronic atrophic gastritis was discussed by network pharmacological methods and molecular docking technology. **Methods** The active components of *Dendrobium officinale* were screened based on CNKI and PubMed databases, and their targets were predicted through Swiss Target Prediction database. The “active component - target” network was constructed by Cytoscape software. Disease targets were collected through GeneCards and OMIM databases, and intersected with drug targets to obtain the effective targets of *Dendrobium officinale* in treatment of chronic atrophic gastritis. PPI analysis was carried out through String database, GO analysis and KEGG pathway analysis were carried out through Metascape database, and molecular docking verification was carried out by AutoDockVina software. **Results** The results showed that there were 14 effective components, 188 targets, and 768 disease targets of *Dendrobium officinale*, and 38 effective targets

收稿日期: 2022-01-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81560773); 贵州农村产业革命石斛专项资金 (黔科合[2020]004 号); 贵州省高层次创新型人才项目 (黔科合平台人才[2020]6016)

作者简介: 赵琦 (1974—), 女, 主任医师, 主要从事中西医结合消化方向的研究。E-mail: 892551348@qq.com

*通信作者: 张飞 (1998—), 男, 在读硕士研究生, 主要研究方向为中西医结合消化病学。E-mail: 1312275561@qq.com

刘杰民 (1973—), 男, 主任医师, 主要从事消化系统疾病及内镜学方向的研究。E-mail: Liujiemin@126.com

of *Dendrobium officinale* in treatment of chronic atrophic gastritis. PPI analysis showed that *Dendrobium officinale* acted on AKT1, EGFR, MAPK3, PTGS2, MMP-9, SRC, HSP90AA1 and other core targets, and played a role in chronic atrophic gastritis. GO analysis and KEGG pathway analysis showed that the biological functions such as extracellular matrix, protein kinase activity, and response to oxidative stress were closely related to IL-17, cancer pathway, apoptosis, and calcium signal. The molecular docking results verified the interaction between the active ingredient and the core target. The docking affinity between naringin, quercetin and the core target MMP-9 was the highest. **Conclusion** Through the scientific nature of network pharmacology, this study proved that *Dendrobium officinale* mainly plays its therapeutic role in chronic atrophic gastritis through multi-target, multi-channel and multi-channel, and provides a new direction and basis for the treatment of chronic atrophic gastritis.

Key words: *Dendrobium officinale*; chronic atrophic gastritis; network pharmacology; molecular docking; naringin; quercetin

慢性萎缩性胃炎作为临床常见的消化系统疾病之一，是炎症过程的最终结果，其定义为胃黏膜的非化生性和化生性萎缩，被结缔组织或不适合定位的腺体结构取代^[1]。慢性萎缩性胃炎具有无特异性症状、复发率高、不易治愈等特点，其中伴中、重度不完全肠化或中、重度上皮内瘤变则为癌前病变，对患者健康严重影响^[2-3]。近年来在慢性萎缩性胃炎的治疗中，中医药具有的低风险，疗效明显、复发率低等优点占据重要的地位，探索疗效明显的中药及其中的活性化学成分对慢性萎缩性胃炎的治疗是目前研究的热点，因此开发治疗慢性萎缩性胃炎的新药尤其是天然药物极具重要意义。

铁皮石斛 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo. 为兰科石斛属植物，味甘，性微寒，具有益胃生津、滋阴清热等功效，在中医学范畴可用于胃阴不足、食少干呕等病症^[4-5]。根据慢性萎缩性胃炎的临床表现，可归属于中医学中的“胃痛”“胃痞”“嘈杂”等范畴^[6]。经临床研究和数据挖掘发现，石斛治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效显著，患者症状有明显改善。名医组方中多以石斛作为重要药材进行慢性萎缩性胃炎的治疗均取得明显的效果^[7-10]。尽管铁皮石斛在治疗慢性萎缩性胃炎中有明显的效果，但是其药效物质基础和药物的作用机制、药物靶点等尚不明确，需更进一步的探索。网络药理学是基于系统生物学理论的一门新兴学科，通过分析生物系统的网络，选择特定的信号节点进行多靶点药物分子设计，其强调信号通路的多通道调控，提高药物的治疗效果，减少毒副作用，从而提高新药临床试验的成功率^[11]。本研究通过网络药理学方法和分子对接技术收集铁皮石斛的化学成分，并对其治疗慢性萎缩性胃炎的相关靶点进行预测及分析相关通路，发挥天然药物的独特优势，为研究铁皮石斛及其含铁皮石斛复方治疗慢性萎缩性胃炎提供可靠依据。

1 方法

1.1 铁皮石斛有效成分的收集

通过 CNKI 数据库和 PubMed 数据库对铁皮石斛的有效成分进行收集，利用 PubChem 数据库得出其化学结构式并导入 Swissadme 数据库中根据 ADME 选项中的“药动学特性（胃肠吸收高）”和“类药性”两者均药物活性评价好的原则进行筛选，得出具有良好活性的有效成分。

1.2 铁皮石斛靶点的预测

将得到的有效成分导入 PubChem 数据库中得到该成分的 SMILES 号或化学结构式，并通过 Swiss Target Prediction 数据库进行靶点预测，将其选项设置为“Homo sapiens”，将得出的靶点通过 Uniprot 数据库中转换为标准的基因名，并利用 Cytoscape 软件构建出铁皮石斛的“有效成分-靶点”网络图。

1.3 铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎靶点的收集

通过人类基因数据库 (GeneCards) 和人类基因和遗传疾病在线目录 (OMIM) 两大疾病数据库以“chronic atrophic gastritis”作为关键词进行检索，得到慢性萎缩性胃炎的靶点。将铁皮石斛有效成分的靶点和慢性萎缩性胃炎的靶点导入 Bioinformatics 网站中，通过自定义绘制维恩图功能将两者进行交集，得到的靶点即为铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的有效靶点。

1.4 构建蛋白间相互作用 (PPI) 网络

将铁皮石斛作用于慢性萎缩性胃炎的靶点导入蛋白间相互作用网络功能富集分析 (STRING) 数据库 (<https://stringdb.org/>) 中进行 PPI 分析，选择“Homo sapiens”选项，根据所需设置靶点间的要求和得分导出结果，并将结果通过 Cytoscape 软件进行可视化分析。

1.5 基因本体 (GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

Metascape 数据库是在线基因功能注释工具，

可提供全面的基因和蛋白质生物信息^[12]。用该数据库对铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的靶点进行 GO 分析和 KEGG 通路分析, 并设置 $P < 0.01$, 获得关键的信号通路并用微生信网站进行可视化处理。

1.6 分子对接验证

在 PDB 数据库中下载铁皮石斛关键靶点的蛋白 3D 图, 并在 PubChem 数据库中下载有效成分的 2D 结构, 通过 Chem3D 软件进行优化处理^[13]。将有效成分通过 PyMOL2.4 软件进行除水、除配体, 再利用 AutoDockVina 软件进行分子对接验证并将得到的结果进行可视化处理。

2 结果

2.1 铁皮石斛的有效成分及靶点的预测

通过 CNKI 和 PubMed 数据库进行 ADME 筛选, 并结合相关文献报道得到具有良好活性的铁皮石斛有效成分共有 14 种, 见表 1。对筛选出的 14 种有效成分通过 Swiss Target Prediction 数据库进行靶点预测, 选取出评分高的靶点, 并利用 Uniprot 数据库将基因名标准化, 得到铁皮石斛靶点共 188 个, 将铁皮石斛的有效成分和靶点通过 Excel 表进行整合, 并导入 Cytoscape 软件中构建“有效成分-靶点”网络图, 见图 1。

表 1 铁皮石斛的有效成分
Table 1 Effective components of *Dendrobium officinale*

编号	英文名称	中文名称	相对分子质量	分子式	胃肠吸收
SH01	dendrobine	石斛碱	263.37	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂	高
SH02	flavone	黄酮	222.24	C ₁₅ H ₁₀ O ₂	高
SH03	naringenin	柚皮素	272.25	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	高
SH04	erianin	毛兰素	318.40	C ₁₈ H ₂₂ O ₅	高
SH05	gigantol	石斛酚	274.31	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	高
SH06	menthol	薄荷醇	156.26	C ₁₀ H ₂₀ O	高
SH07	quercetin	槲皮素	302.23	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	高
SH08	5-hydroxy-3,7-dimethoxyphenanthrene-1,4-dione	5-羟基-3,7-二甲氧基菲-1,4-二酮	284.26	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	高
SH09	coumarin	香豆素	146.14	C ₉ H ₆ O ₂	高
SH10	4-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-2,6-dimethoxyphenol	4-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-2,6-二甲氧基苯酚	318.40	C ₁₈ H ₂₂ O ₅	高
SH11	butyric acid	丁香酸	88.11	C ₄ H ₈ O ₂	高
SH12	3-O-methylgigantol	3-O-甲基巨甘醇	288.34	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	高
SH13	4-hydroxybenzoic acid	4-羟基苯甲酸	138.12	C ₇ H ₆ O ₃	高
SH14	4,4'-dihydroxy-3,3',5-trimethoxybibenzyl	4,4'-二羟基-3,3',5-三甲氧基联苯	304.34	C ₁₇ H ₂₀ O ₅	高

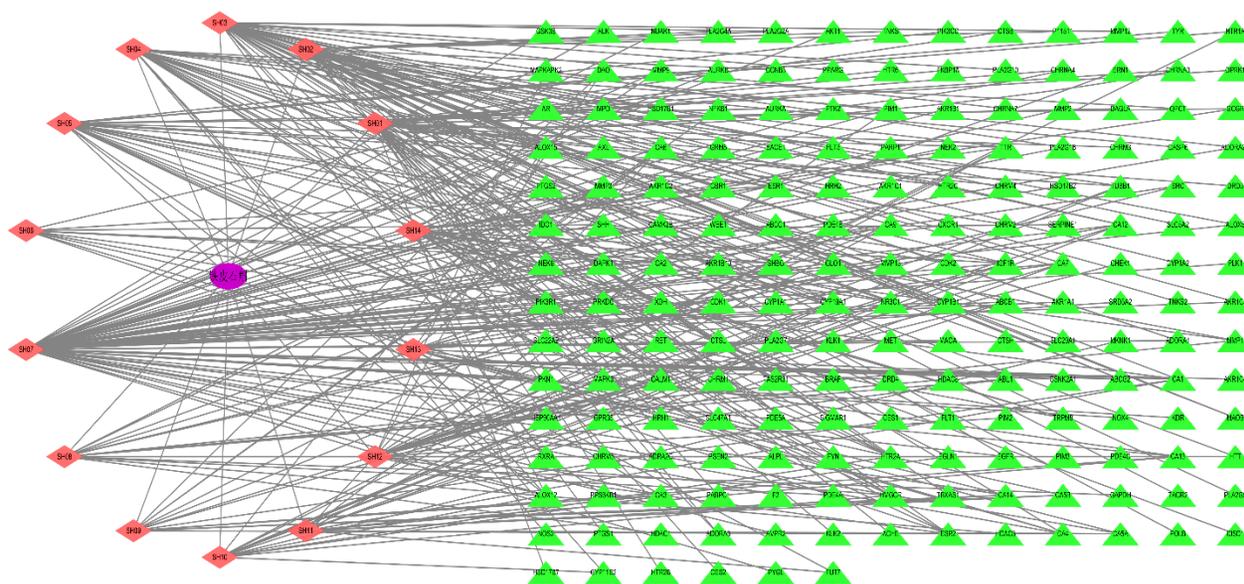


图 1 铁皮石斛的“有效成分-靶点”网络图

Fig. 1 “Active ingredient - target” network diagram of *Dendrobium officinale*

2.2 慢性萎缩性胃炎靶点和有效成分靶点的收集

在 GeneCards 和 OMIM 数据库中,以“chronic atrophic gastritis”为关键词检索得出与慢性萎缩性胃炎相关的靶点共有 768 个,将其与 188 个药物靶点上传至 Bioinformatics 网站中绘制维恩图取其交集靶点,即为铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的有效靶点,见图 2。

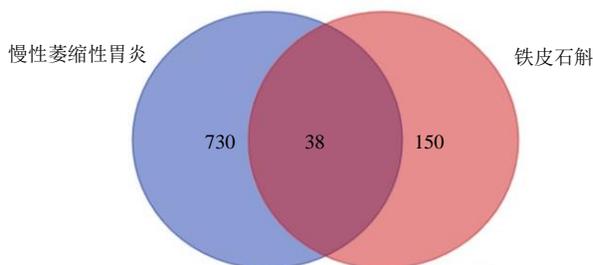


图 2 “药物 - 疾病”维恩图

Fig. 2 “Drug - disease” Venn diagram

2.3 PPI 网络的构建

为全面分析铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎机制,通过 STRING 数据库将得到的 38 个有效靶点进行 PPI 分析,并导入 Cytoscape 软件中将 PPI 分析进行可视化处理,得到的 PPI 网络包含节点数有 38 个,467 条边以及平均节点度 24.6,见图 3。PPI 网络中显示的节点越大及颜色越深则其度值就越大,表明该靶点关联性好且为关键靶点,如 AKT1、EGFR、MAPK3 等靶点,将其度值前 10 的靶点进行整理,见表 2。

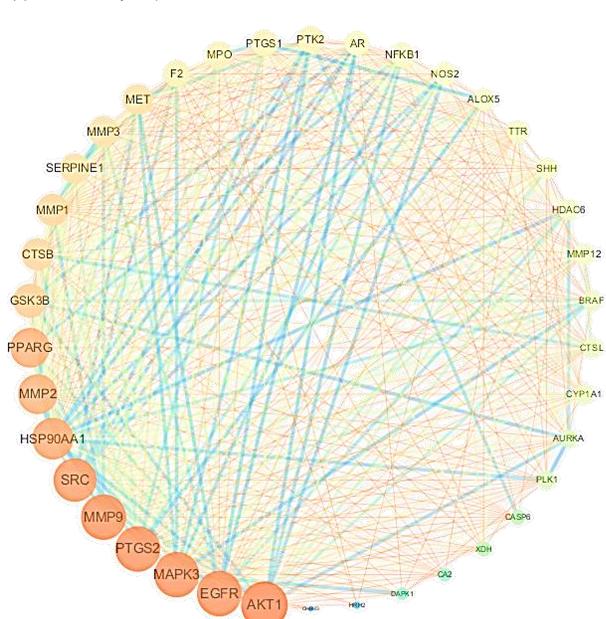


图 3 铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的靶点 PPI 网络

Fig. 3 Target PPI network of *Dendrobium officinale* in treatment of chronic atrophic gastritis

表 2 关键靶点

Table 2 Key targets

序号	关键靶点	有效成分	度值
1	AKT1	quercetin	37
2	EGFR	flavone; quercetin	36
3	MAPK3	flavone	36
4	PTGS2	4,4'-dihydroxy-3,3',5-trime thoxybibenzyl	36
5	MMP9	quercetin; 4,4'-dihydroxy-3,3',5-trime thoxybibenzyl	36
6	SRC	quercetin; 5-hydroxy-3,7-dimethoxy phenanthrene-1,4-dione	35
7	HSP90AA1	5-hydroxy-3,7-dimethoxy phenan threne-1,4-dione; 4,4'-dihydroxy- 3,3',5-trime thoxybibenzyl	34
8	MMP2	quercetin	33
9	PPARG	naringenin	33
10	GSK3B	quercetin	30

2.4 GO 分析和 KEGG 通路分析

通过 Metascape 数据库将得到的 38 个有效靶点进行分析,并设置 $P < 0.01$ 且物种为人。结果显示,铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎有效靶点的 GO 分析主要涉及细胞外基质 (extracellular matrix)、囊泡腔 (vesicle lumen)、细胞质核周区 (perinuclear region of cytoplasm) 等 7 个细胞组分 (CC); 蛋白激酶活性 (protein kinase activity)、内肽酶活性 (endopeptidase activity)、血红素结合 (heme binding) 等 11 个分子功能 (MF); 对氧化应激的反应 (response to oxidative stress)、对无机物的反应 (response to inorganic substance)、蛋白水解的调节 (regulation of proteolysis) 等 20 个生物过程 (BP),见图 4。

基于 Metascape 数据库对关键靶点的 KEGG 通路富集分析,筛选出前 10 条最具意义的途径,主要涉及的通路有癌症的途径 (pathways in cancer)、IL-17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)、前列腺癌 (prostate cancer)、膀胱癌 (bladder cancer)、流体剪切应力和动脉粥样硬化 (fluid shear stress and atherosclerosis)、细胞凋亡 (apoptosis)、钙信号通路 (calcium signaling pathway) 等通路,见图 5。由 KEGG 分析可以得出铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎是通过以上多条通路发挥治疗作用的。

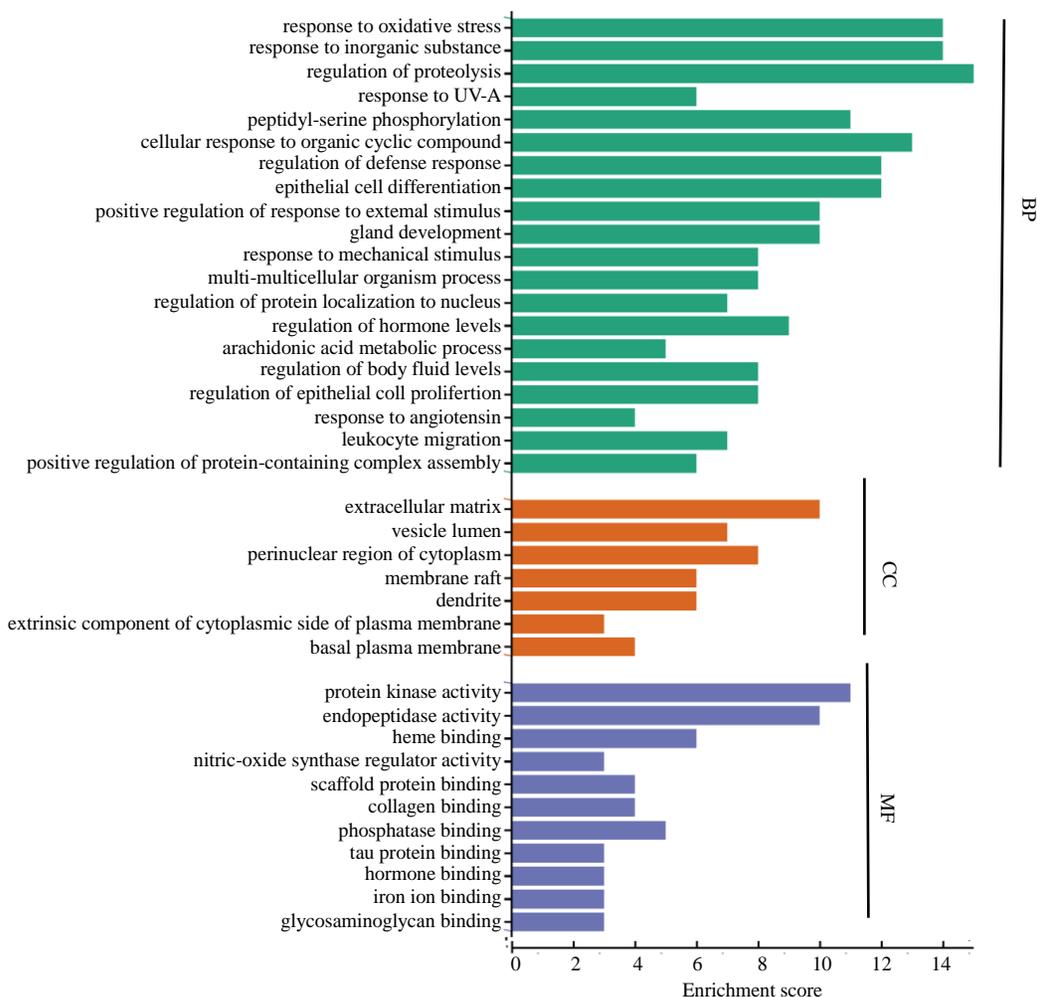


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

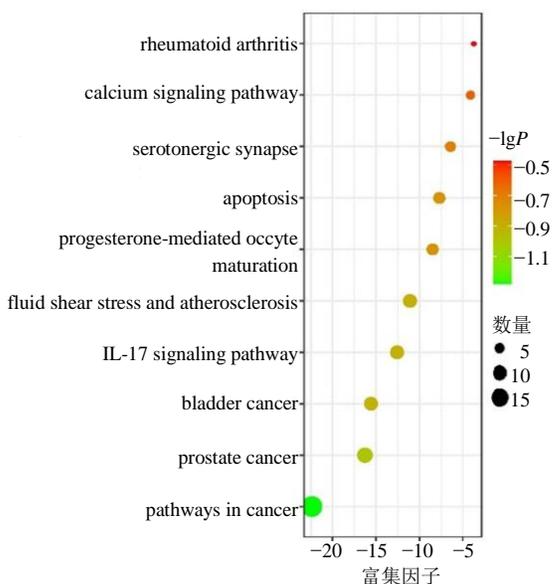


图 5 KEGG 通路分析

Fig. 5 KEGG pathway analysis

2.5 分子对接结果

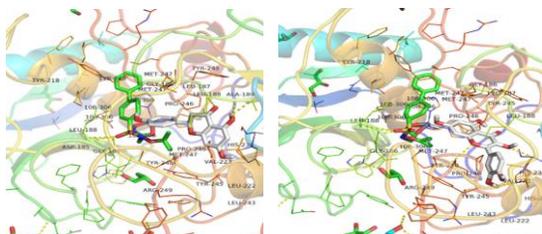
为进一步探索铁皮石斛有效成分和关键靶点间的相互作用，通过有效成分-靶点网络和 PPI 网络分析选择槲皮素、石斛酚、黄酮、柚皮素、毛兰素、石斛碱 6 种有效成分和度值排名前 5 的关键靶点进行分子对接验证。其结合能小于 0 提示靶基因与有效成分可自发结合，当结合能 ≤ -5.0 kcal/mol 时，表明结合效果较好，结合能 ≤ -7.0 kcal/mol 时表明有强的结合活性^[13]。本次分子对接结果显示柚皮素、槲皮素和 MMP9 对接显示出最佳结合力，见表 3、图 6。

3 讨论

网络药理学开创了一种多靶点、协同作用、叠加作用的药物研究新模式，对复杂疾病发病机制及治疗靶标的研究具有潜在应用价值^[14]。中医药治病思维最重要的是从整体观念防治疾病，这也与网络

表 3 铁皮石斛中有效成分与关键靶点对接结合能
Table 3 Docking binding energy between active components and key targets in *Dendrobium officinale*

有效成分	靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
槲皮素	AKT1	-5.8
槲皮素	EGFR	-5.4
槲皮素	MAPK3	-5.9
槲皮素	PTGS2	-6.0
槲皮素	MMP9	-8.9
石斛酚	AKT1	-4.8
石斛酚	EGFR	-6.0
石斛酚	MAPK3	-5.4
石斛酚	PTGS2	-7.4
石斛酚	MMP9	-8.1
黄酮	AKT1	-4.8
黄酮	EGFR	-7.5
黄酮	MAPK3	-7.7
黄酮	PTGS2	-7.5
黄酮	MMP9	-7.9
柚皮素	AKT1	-5.0
柚皮素	EGFR	-7.3
柚皮素	MAPK3	-8.2
柚皮素	PTGS2	-8.5
柚皮素	MMP9	-9.0
毛兰素	AKT1	-6.2
毛兰素	EGFR	-6.8
毛兰素	MAPK3	-7.2
毛兰素	PTGS2	-7.1
毛兰素	MMP9	-8.2
石斛碱	AKT1	-5.8
石斛碱	EGFR	-7.6
石斛碱	MAPK3	-7.0
石斛碱	PTGS2	-7.4
石斛碱	MMP9	-7.1



柚皮素 - MMP-9

槲皮素 - MMP-9

图 6 柚皮素、槲皮素和 MMP-9 对接图

Fig. 6 Docking diagram of naringin, quercetin and MMP-9

药理学的多成分、多靶点、多通路防治疾病的思想相契合。在慢性萎缩性胃炎的疾病发展进程中,其 5 年内的重度异型增生发展为胃癌可高达 6%,且发病率在胃癌高发的亚洲地区有显著年轻化趋势。近年来中医药通过治疗慢性萎缩性胃炎,缓解其症状,甚至逆转腺体萎缩、肠化生及异型增生有一定的疗效^[15]。因此,中医药在治疗慢性萎缩性胃炎有独特优势,其前景广阔但仍需进一步研究探索。

本研究结果显示,铁皮石斛有效成分有槲皮素、石斛酚、黄酮、柚皮素、毛兰素、石斛碱、4,4'-二羟-3,3',5-三甲氧基联苯等共 14 种,这些通过收集和筛选出的具有良好活性的有效成分即是铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的物质基础。有研究表明,槲皮素在小鼠急性胃黏膜损伤中保护胃上皮 GES-1 细胞免受氧化损伤和改善活性氧产生,从而发挥保护胃黏膜作用^[16]。槲皮素还可作为选择性的环氧化酶-2(COX-2)抑制剂及通过调节 NLRP3 炎症小体,达到具有良好的抗炎活性^[17-18]。另外,槲皮素对胃癌细胞的增殖及侵袭有一定的抑制作用,其机制可能与 Cav-1 表达下降有关^[19]。由此可见,槲皮素可以通过其抗炎、抗氧化、抗肿瘤及调节免疫等作用对慢性萎缩性胃炎产生其治疗作用。石斛酚作为铁皮石斛中重要的有效成分,具有抗氧化应激和抗炎症作用,还可通过免疫调节活性对炎症性疾病产生作用^[20]。柚皮素是一种柑橘类黄酮,具有多种生物活性,研究表明柚皮素可以抑制多种细胞类型的炎症反应^[21],以及其抗氧化和抗炎的活性对胃肠道炎症可发挥有益作用,从而有助于改善胃肠道功能和健康^[22]。石斛碱减少 T 辅助 17 (Th17) 细胞分泌炎症性细胞因子,包括白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、和白细胞介素 17 等在慢性萎缩性胃炎中呈高表达的炎症因子^[23]。Wang 等^[24]研究表明毛兰素可显著降低 HRAS、AKT、p-AKT、MDM2 等蛋白表达水平,提高 p21 的蛋白表达水平,通过调节 HRAS-PI3K-AKT 信号通路来治疗慢性胃炎及胃癌前病变。毛兰素还可调节炎症和氧化应激相关因子和免疫趋化因子的水平,从而减少细胞过氧化损伤和免疫炎症反应,甚至逆转黏膜层炎症的作用。上述有效成分均在图 1 中度值较高,位于网络图的核心,表明其在铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎发挥重要的作用。

通过 PPI 网络和分子对接结果可以看出,铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的核心靶点有 AKT1、

EGFR、MAPK3、PTGS2、MMP-9、SRC、HSP90AA1、MMP-2 等。其中 AKT1 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶之一，是治疗炎症性胃病的核心靶点，有实验表明中药复方化浊解毒汤中的成分可以通过抑制慢性萎缩性胃炎中的 AKT1 来减轻和预防胃癌前病变的严重程度^[25]。有研究发现 MMP-9 在胃炎中呈阳性表达，会加重胃黏膜损伤程度，促进了胃癌病变发生^[26]。国外也有学者发现，玉米黄质可以通过抑制 MMP-9 的表达减少微观胃黏膜损伤和炎症细胞浸润达到保护胃黏膜的作用^[27]。研究表明，慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织中的 EGF、EGFR 呈高表达，对胃黏膜的增殖修复有积极作用，提高 EGFR 的表达水平可通过抗氧化、抗炎等机制减轻了乙醇诱导的大鼠胃黏膜损伤^[28]。另有研究发现 PTGS2 的表达水平与胃恶变前病变的分级有关，PTGS2 在最终导致胃癌的渐进过程中起重要作用^[29]。以上的核心靶点以及结合文献中报道的作用于慢性萎缩性胃炎的靶点基本一致，表明铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎中主要通过上述核心靶点发挥作用，更加印证了本研究中靶点预测的可靠性。

GO 富集分析显示铁皮石斛主要通过细胞外基质、蛋白激酶活性、内肽酶活性、血红素结合、对氧化应激的反应、蛋白水解的调节等生物学过程对慢性萎缩性胃炎产生作用。KEGG 富集分析得出，铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎主要涉及 IL-17、癌症的途径、细胞凋亡、钙信号等信号通路。IL-17 为免疫应答相关的细胞因子，可促进炎症的发生，其表达在感染幽门螺杆菌慢性胃炎中呈正相关^[30-31]。有研究通过观察钙信号通道的敲低及阻断脂多糖诱导的钙内流，对其诱导的胃黏膜炎症中炎症基因 COX-2 表达的必要介质^[32]。此外富集的通路还包含多条癌症通路，慢性萎缩性胃炎属于癌前病变，与多种肿瘤的发生息息相关，抑制细胞恶性分化和增殖对慢性萎缩性胃炎的治疗具有重要意义。

综上，本研究总结了铁皮石斛的有效成分，预测其作用于慢性萎缩性胃炎中的靶点，并对核心靶点进行 PPI 分析、分子对接验证、GO 分析及 KEGG 通路分析。为铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎提供了依据，对铁皮石斛的研发价值提供了基于大数据的可行性分析，表明了铁皮石斛是通过多成分、多靶点以及多通路共同作用治疗慢性萎缩性胃炎，为今后探索铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的研究奠定坚实的理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rodriguez-Castro K I, Franceschi M, Noto A, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis [J]. *Acta Biomed*, 2018, 89(8-S): 88-92.
- [2] 魏玮, 史海霞, 来要良. 中医对慢性萎缩性胃炎及胃癌癌前病变的研究概况 [J]. *中华中医药杂志*, 2008(2): 151-153.
- [3] 黄远程, 潘静琳, 蒋凯林, 等. 岭南地区慢性萎缩性胃炎证候、证素分布规律的文献研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(10): 1646-1650.
- [4] 奚航献, 刘晨, 刘京晶, 等. 铁皮石斛化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. *中草药*, 2020, 51(11): 3097-3109.
- [5] 张岗, 张大为, 赵明明, 等. 铁皮石斛分子生物学研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2013, 48(19): 1614-1619.
- [6] 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.
- [7] 吴玉, 蔡敏, 张丽, 等. 石斛养胃汤联合胶体果胶铋干混悬剂及阿莫西林对慢性萎缩性胃炎胃功能及血清炎症因子影响研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8): 1986-1990.
- [8] 刘强, 杨起, 马云. 石斛在慢性萎缩性胃炎治疗中的效果及其机制 [J]. *贵州医药*, 2021, 45(9): 1446-1447.
- [9] 秦甜甜. 基于数据挖掘的符思教授治疗慢性萎缩性胃炎的用药规律研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [10] 曹奇. 基于数据挖掘姜树民教授治疗慢性萎缩性胃炎经验分析 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [11] Luo T T, Lu Y, Yan S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: Methodology, application and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [12] Zhou Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [13] 尹令迪, 郑雪洁, 宋丹丹, 等. 基于网络药理学和分子对接探究葛根调控溃疡性结肠炎的分子机制 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(3): 474-482.
- [14] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [15] 李中玉, 温艳东, 王阳, 等. 基于“脾虚邪滞”辨治慢性萎缩性胃炎癌前病变 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(2): 125-128.
- [16] 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.
- [17] 陈冬琳, 刘煜, 纪翠芳, 等. 槲皮素通过 NLRP 炎症小

- 体相关通路对顺铂诱导肝损伤的保护作用 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2105-2109.
- [18] 司丽君, 王雪, 王林林, 等. 槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(27): 26-29, 34.
- [19] 耿威, 仇慧颖, 李林, 等. 槲皮素对胃癌细胞增殖及侵袭的调控作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 34-36.
- [20] 陈欢欢. 石斛酚通过调节 PI3K/Akt 通路发挥抗肿瘤与抗氧化作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [21] Zeng W, Jin L, Zhang F, *et al.* Naringenin as a potential immunomodulator in therapeutics [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 135: 122-126.
- [22] Stevens Y, Ryment E V, Grootaert C, *et al.* The intestinal fate of citrus flavanones and their effects on gastrointestinal health [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1464.
- [23] Feng Y, Jia B, Feng Q, *et al.* Dendrobine attenuates gestational diabetes mellitus in mice by inhibiting Th17 cells [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(3): 379-385.
- [24] Wang Y, Chu F, Lin J, *et al.* Erianin, the main active ingredient of *Dendrobium chrysotoxum* Lindl, inhibits precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) through suppression of the HRAS-PI3K-AKT signaling pathway as revealed by network pharmacology and *in vitro* experimental verification [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114399.
- [25] Hao X, Liu Y, Zhou P, *et al.* Integrating network pharmacology and experimental validation to investigate the mechanisms of Huazhuojiedu Decoction to treat chronic atrophic gastritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020: 2638362.
- [26] 徐斌, 韩绍伟, 周笑珍, 等. CXCR4 和 MMP-9 在胃癌组织中表达及其意义 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(2): 104-108.
- [27] Elhadidy M G, El Nashar E M, Alghamdi M A, *et al.* A novel gastroprotective effect of zeaxanthin against stress-induced gastritis in male rats targeting the expression of HIF-1 α , TFF-1 and MMP-9 through PI3K/Akt/JNK signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 273: 119297.
- [28] 马明珠. 艾灸与针刺对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 COX-2、EGF 及 EGFR 表达的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [29] Koc D O, Kimiloglu E. Relation of cyclooxygenase-2 expression with premalignant gastric lesions [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2020, 83(2): 249-254.
- [30] Ghazi H F, Mustafa M, Fahad H M. Interleukin-17 gene polymorphism, serum level and its tissue expression in iraqi patients gastric lesions [J]. *Med Arch*, 2021, 75(1): 23-26.
- [31] Li N, Wang J, Yu W, *et al.* MicroRNA-146a inhibits the inflammatory responses induced by interleukin-17A during the infection of *Helicobacter pylori* [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 1388-1395.
- [32] Wong J H, Ho K H, Nam S, *et al.* Store-operated Ca²⁺ entry facilitates the lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression in gastric cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12813.

[责任编辑 高源]