

基于网络药理学及分子对接探讨三七治疗胃癌前病变的作用机制

李双翼¹, 时昭红^{1,2*}, 张书², 张曼玲²

1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065

2. 湖北中医药大学附属武汉市中西医结合医院 消化内科, 湖北 武汉 430022

摘要: **目的** 基于网络药理学及分子对接方法探讨三七治疗胃癌前病变机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 筛选三七有效成分和靶点, 通过 Uniprot 数据库将获取的蛋白靶点转换为人类基因靶点, 通过 SwissTarget Prediction 数据库进行成分潜在靶点预测补充。通过 GeneCards 数据库筛选胃癌前病变疾病相关靶点。筛选出三七治疗胃癌前病变交集靶点利用 STRING 数据库与 Cytoscape 3.9.1 软件构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络。利用 David 数据库进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 运用 AutoDock vina 对三七有效成分 (配体) 与核心靶点 (受体) 进行分子对接, 利用 PyMOL 软件将结果进行可视化处理。**结果** 共收集到三七 8 种有效成分及三七治疗胃癌前病变的交集靶点 128 个; 三七治疗胃癌前病变的 5 个最核心靶点分别为信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、蛋白激酶 B (Akt1)、90KDA 热休克蛋白 AA1 重组蛋白 (HSP90AA1), 2 个核心有效活性成分为槲皮素和人参皂苷 F₂。GO 富集分析显示, 相关靶点参与基因调控、细胞凋亡、DNA 及 RNA 转录等多个生物学过程发挥作用。KEGG 富集分析显示, 三七治疗胃癌前病变在癌症通路富集最明显, 核心靶点还参与了包括 Janus 激酶-信号转导及转录激活因子 (JAK/STAT)、MAPK、TP53、磷脂肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路在内的多种信号通路途径发挥作用。**结论** 三七治疗胃癌前病变具有多成分、多靶点、多通路的特点, 机制复杂, 可能主要通过癌症通路途径发挥作用。

关键词: 三七; 胃癌前病变; 网络药理学; 分子对接; 槲皮素; 人参皂苷 F₂

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)05-1051-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.004

Mechanism of *Notoginseng Radix et Rhizoma* in treatment of gastric precancerous lesions based on network pharmacology and molecular docking

LI Shuang-yi¹, SHI Zhao-hong^{1,2}, ZHANG Shu², ZHANG Man-ling²

1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

2. Department of Gastroenterology, Wuhan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430022, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of *Notoginseng Radix et Rhizoma* for the treatment of gastric precancerous lesions based on network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** To screen *Notoginseng Radix et Rhizoma* active ingredients and targets by TCMSP, the protein targets obtained were converted into human gene targets through the Uniprot database, and the potential targets of ingredients were predicted and supplemented through the SwissTargetPrediction database. To screen the gastric precancerous lesions disease-related targets through Genecards database. The protein interaction (PPI) network was constructed using STRING database and Cytoscape 3.9.1 software. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using David database. AutoDock vina was used to molecularly dock the active ingredients (ligands) of *Notoginseng Radix et Rhizoma* with the core targets (receptors). **Results** A total of 8 effective components of *Notoginseng Radix et Rhizoma* and 128 intersectional targets of *Panax notoginseng* in treatment of gastric precancerous lesions were collected. The five core targets of *Notoginseng Radix et Rhizoma* in treatment of gastric precancerous lesions were signal transduction and transcription-

收稿日期: 2023-01-27

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1700601); 武汉市医学科研项目 (WZ20A07); 武汉市中医药科研项目 (WZ22Q28)

作者简介: 李双翼, 女, 硕士在读, 研究方向为中西医结合治疗消化系统疾病的研究。E-mail: 916766418@qq.com

*通信作者: 时昭红, 女, 主任医师, 博士生导师。E-mail: zhaohshi@126.com

activating protein 3 (STAT3), mitogen activated protein kinase 1 (MAPK1), tumor protein P53 (TP53), protein kinase B (Akt1), and 90KDA heat shock protein A1 recombinant protein (HSP90AA1). The two core active ingredients were quercetin and ginsenoside F₂. GO enrichment analysis showed that related targets played a role in many biological processes, such as gene regulation, cell apoptosis, DNA and RNA transcription. KEGG enrichment analysis showed that *Notoginseng Radix et Rhizoma* had the most obvious enrichment in the cancer pathway in treatment of gastric prelesions. Core targets are also involved in various signaling pathways, including the Janus kinase-signal transduction and transcriptional activator (JAK/STAT), MAPK, TP53, and phospholipinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway. **Conclusion** *Notoginseng Radix et Rhizoma* has the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway in the treatment of gastric precancerous lesions, and its mechanism is complex, which may play its role mainly through the cancer pathway.

Key words: *Notoginseng Radix et Rhizoma*; gastric precancerous lesions; network pharmacology; molecular docking; quercetin; ginsenoside F₂

胃癌前病变是一类容易进展为胃癌的胃黏膜病理组织学病变, 包括癌前状态与癌前病变^[1]。胃癌全球病死率在所有癌症中位列第 3 位^[2], 如何降低胃癌发生率与病死率是一直以来有待解决的问题。当今学界广泛认可“慢性非萎缩性胃炎 - 慢性萎缩性胃炎 - 肠上皮化生 - 异性增生 - 胃癌”的疾病进展模式^[3], 尽早、积极诊治胃癌前病变, 有效遏制疾病向胃癌进展意义重大。目前对于胃癌前病变机制尚未完全阐明, 尚无公认有效的治疗方案推荐。胃癌前病变属中医“胃痞”范畴, 许多医家指出“血瘀”为本病的关键病机^[4-6], 中药具有多靶点、多通路的治疗优势^[7], 相关研究指出, 三七及其有效成分可以在一定程度上延缓胃黏膜组织恶变, 保护胃黏膜^[8-9], 三七联合健脾中药治疗胃癌前病变的临床有效性本课题前期研究也有一定验证^[10]。本研究基于网络药理学及分子对接方法探讨三七治疗胃癌前病变的可能机制, 多角度预测药物有效活性成分作用靶点, 构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病 - 通路”关系网络, 以期为进一步的疾病实验研究和临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 三七有效成分筛选

检索中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP^[11] (<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 查询三七的化学成分, 基于药动学参数, 依据口服利用率 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18 为条件^[12-13], 其余参数设置为默认值, 筛选三七有效成分。

1.2 三七有效成分的靶点筛选

从 TCMSP 数据库与分析平台中获取所筛选的三七有效成分对应的蛋白靶点, 通过 Uniprot 数据库^[14] (<https://www.uniprot.org/>), 选择物种为“homo sapiens”, 将获取的蛋白靶点转换为人类基因靶点。

对于 TCMSP 未查询到相应靶点的成分, 利用 SwissTargetPrediction 数据库^[15]进行成分靶点预测作为补充, 纳入 possibility > 0 ^[16]的成分靶点, 将有效成分及对应靶点整理到 Excel 表格中。

1.3 疾病靶点筛选

通过人类基因信息数据库 (GeneCards)^[17]数据库 (<https://www.genecards.org/>), 分别以“gastric precancerous lesions”“gastric precancerous disease”“gastric mucosal intraepithelial neoplasia”“gastric mucosal heterogeneous hyperplasia”“gastric precancerous state”为关键词进行检索, 以评分 score ≥ 5 作为疾病靶点筛选标准^[18-19], 收集胃癌前病变相关的疾病靶点, 整合去除重复靶点。

1.4 蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建与分析

利用 Venn 作图工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 获取三七成分与疾病靶点交集。将交集靶点导入 STRING 数据库^[20] (<https://cn.string-db.org/>), 选择物种为“homo sapiens”, 设置置信度 ≥ 0.9 为筛选条件^[21], 获得相关信息, 生成三七治疗胃癌前病变靶蛋白 PPI 网络。将所获得的信息导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 去除无关联的靶点, 绘制 PPI 网络图, 利用 Centiscape 2.2 插件工具对 PPI 网络进行拓扑学分析, 计算介数中心度 (betweenness)、紧密度 (closeness)、节点度 (degree) 阈值, 依据 Centiscape 2.2 计算结果, 选取介数 betweenness ≥ 195.34 、degree ≥ 17.67 、closeness $\geq 0.003 4$ 靶点为核心靶点, 并依据 degree 值大小排列靶点^[22], 在其中选取 degree 前 5 位的靶点作为最核心靶点。

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

将选取的三七治疗胃癌前病变的交集靶点导入 David 数据库 (<https://david.ncicrf.gov/>), 输入与输

出物种均限制为“homo sapiens”，进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。分别导出生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 分析结果和 KEGG 通路分析结果，以 $P < 0.05$ 为筛选条件^[16]，分别选取 BP、CC、MF 结果中 P 值最小的 10 条结果进行富集分析。KEGG 通路选取 $P < 0.01$ 及基因数 ≥ 15 ^[23] 且与胃癌前病变相关的通路进行富集分析，利用生信绘图工具微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制 GO 富集与 KEGG 通路富集条形图及 KEGG 关键通路的通路图。

1.6 分子对接

为进一步阐明三七治疗胃癌前病变的作用机制，将 1.4 项下所筛选的前 5 位最核心靶点与靶点所对应的 1.1 项下筛选的三七有效活性成分进行分子对接。利用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得有效活性成分 (配体) 2D 结构的 SDF 格式，利用 Chem3D 20.0 软件将配体转化为 3D 结构并进行调整键角及最小键能等结构最优化处理，导出为 mol2 格式。利用 Uniprot 数据库获得核心靶点对应“Entry”号，从蛋白质结构 PDB 数据库^[24] (<https://www.rcsb.org/>) 查询“Entry”号获得核心靶点 (受体) 3D 结构的 PDB 文件格式，利用 PyMOL 软件对受体结构进行去水、去残基处理，利用 AutoDockTools 1.5.7 软件将对配体进行加氢处理，并将配体受体格式转化为 pdbqt 格式，设置配体受体结合的 Grid Box 参数，最后运行 AutoDock vina 工具进行分子对接，利用 PyMOL 软件将结果进行可视化处理。

2 结果

2.1 三七有效成分及靶点筛选

利用 TCMSP 数据库以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件共查询到 8 种有效成分，见表 1。利用 TCMSP 数据库、Uniprot 数据库获得有效成分相应靶点 253 个，去除重复项后，获得相应靶点 175 个，其中成分 ginsenoside F₂ 在 TCMSP 数据库未查询到相应靶点，利用 SwissTargetPrediction 数据库进行靶点预测，纳入 possibility > 0 靶点 21 个，最终汇总去除重复项后共获得三七有效成分靶点 193 个。

2.2 疾病靶点及药物治疗疾病交集靶点收集

通过 GeneCards 数据库以 score ≥ 5 为筛选条件，以“gastric precancerous lesions”为关键词收集靶点 535 个，以“gastric precancerous disease”为关键词收集靶点 1 340 个，以“gastric mucosal intraepithelial

表 1 三七有效成分

Table 1 Active ingredients of *Notoginseng Radix et Rhizoma*

成分编码	有效成分	OB/%	DL
MOL001494	mandenol	42.00	0.19
MOL001792	DFV	32.76	0.18
MOL002879	diop	43.59	0.39
MOL000358	beta-sitosterolel	36.91	0.75
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
MOL005344	ginsenoside Rh ₂	36.32	0.56
MOL007475	ginsenoside F ₂	36.43	0.25
MOL000098	quercetin	46.43	0.28

neoplasia”为关键词收集靶点 1 160 个，以“gastric mucosal heterogeneous hyperplasia”为关键词收集靶点 1 160 个，以“gastric precancerous state”为关键词收集靶点 632 个，整合去除重复项共获得胃癌前病变相关疾病靶点 1 868 个。利用 Venny 2.1 工具获得三七有效成分靶点与胃癌前病变交集靶点 128 个，见图 1。

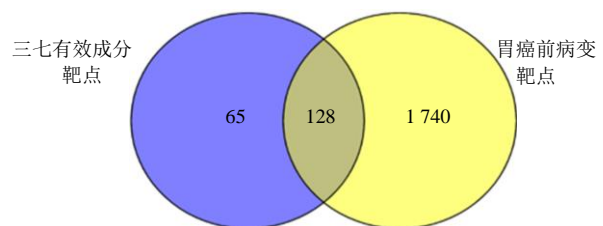


图 1 “三七有效成分靶点 - 疾病靶点”韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of the main active ingredients-disease targets

2.3 三七 - 有效成分 - 靶点网络构建

将所筛选的三七 8 种有效成分及对应的 193 个靶点通过 Cytoscape 3.9.1 软件构建“三七 - 有效成分 - 靶点”网络，见图 2。图中共有 202 个节点，260 条边。

2.4 PPI 网络构建与分析

利用 STRING 数据库构建三七治疗胃癌前病变靶蛋白 PPI 网络，见图 3。图中包含 128 个节点与 487 条边，包含 18 个无关联靶点，平均 degree 值为 7.61。将结果进一步导入 Cytoscape 3.9.1 软件绘制 PPI 网络图，见图 4。去除无关联靶点，筛选核心靶点。结果显示，PPI 网络图中包含节点 110 个，972 条边，依据 degree 值大小排列，degree 值越大，节点面积越大。筛选最核心靶点 5 个，分别为信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、蛋白激酶

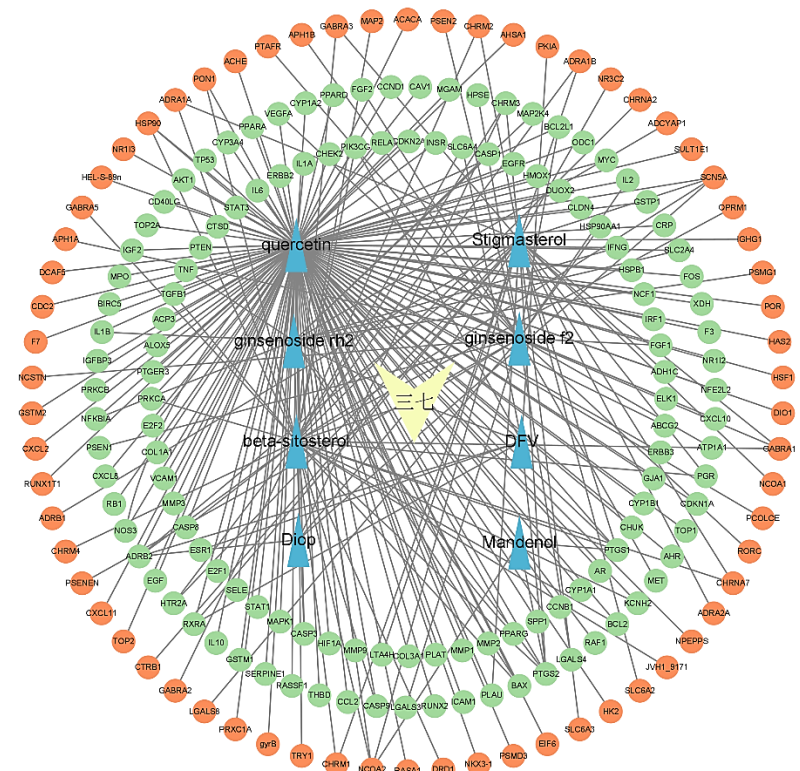


图 2 “三七 - 有效成分 - 靶点” 网络图

Fig. 2 Network diagram of “*Notoginseng Radix et Rhizoma* - active ingredient - targets”

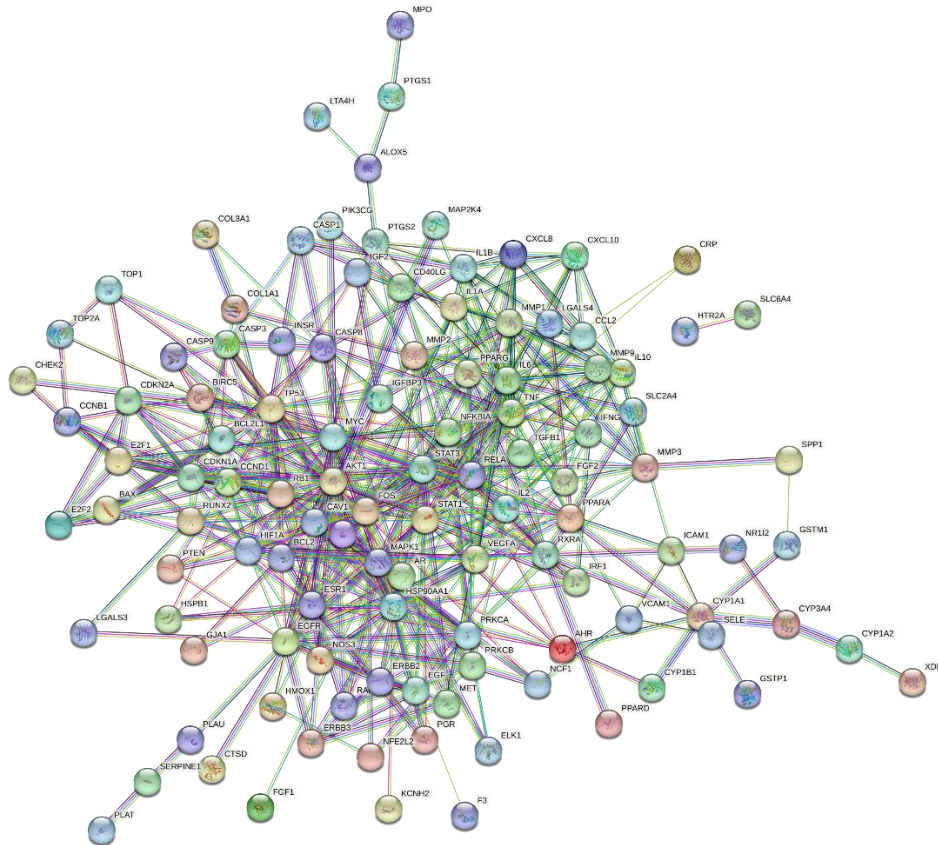


图 3 三七治疗胃癌前病变蛋白 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram of *Notoginseng Radix et Rhizoma* in treatment of gastric precancerous lesions

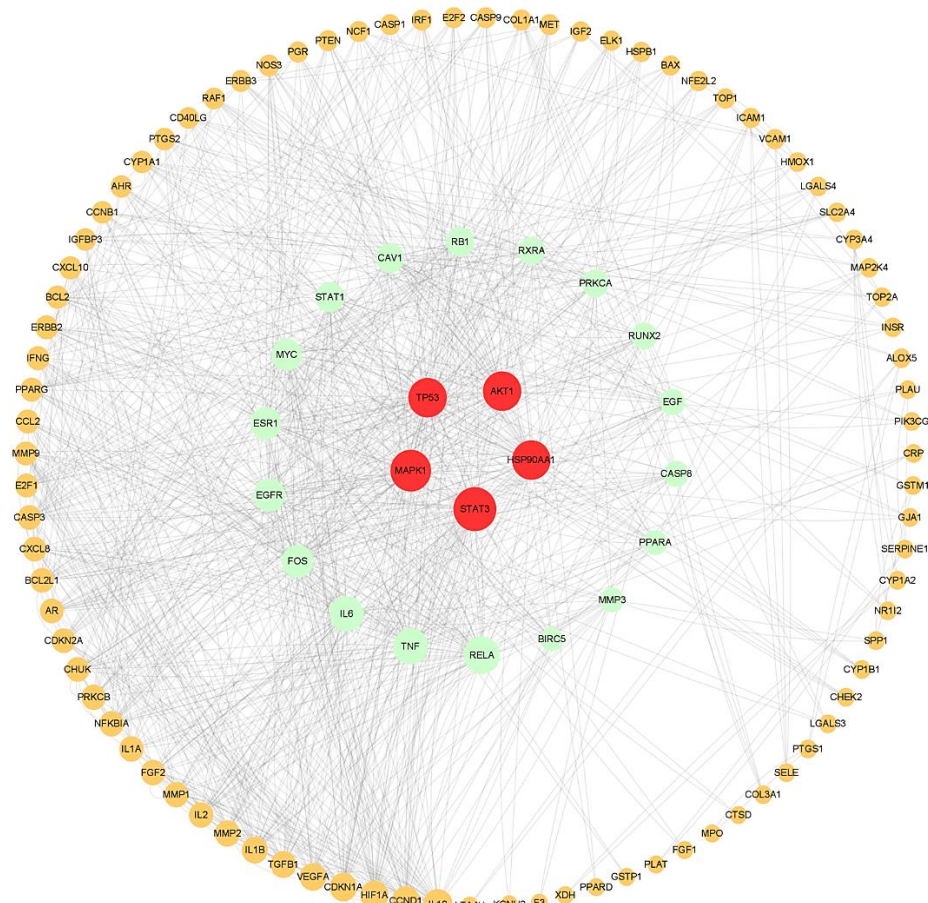


图 4 三七治疗胃癌前病变蛋白 PPI 网络核心靶点

Fig. 4 PPI network diagram and the core targets of *Notoginseng Radix et Rhizoma* in treatment of gastric precancerous lesions

B1 (Akt1)、90KDA 热休克蛋白 AA1 重组蛋白 (HSP90AA1); 筛选次核心靶点 18 个, 分别为核因子 κ B p65 (RELA)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 6 (IL-6)、表皮生长因子受体 (EGFR)、原癌基因 c-FOS (FOS)、雌激素受体 1 基因 (ESR1)、癌基因 MYC (MYC)、信号转导及转录激活蛋白 1 (STAT1)、微囊蛋白 1 (CAV1)、抑癌基因 RB1 (RB1)、核受体视黄酸 X 受体 α 基因 (RXRA)、蛋白激酶 $C\alpha$ (PRKCA)、Runt 相关转录因子 2 (RUNX2)、胱天蛋白酶 8 (CASP8)、表皮细胞生长因子 (EGF)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARA)、基质金属蛋白酶 3 (MMP3)、癌基因 BIRC5 (BIRC5)。

2.5 GO 富集分析结果

将三七治疗胃癌前病变交集靶点导入 David 数据库收集 GO 功能富集数据, 以 $P < 0.05$ 为条件收集 BP 581 个条目、CC 56 个条目、MF 101 个条目。分别选取 BP、CC、MF 结果中 P 值最小的 10 条结果进行富集分析, 绘制 GO 富集条形图, 见图 5。

结果显示, 三七治疗胃癌前病变的功能主要富集在基因表达正向调控 (positive regulation of gene expression)、DNA 转录水平的正向调控 (positive regulation of transcription, DNA-templated)、RNA 聚合酶 II 启动子的转录正调控 (positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、细胞凋亡正向调控 (positive regulation of apoptotic process) 等 BP。三七治疗胃癌前病变作用位点包括细胞外间隙 (extracellular space)、大分子复合物 (macromolecular complex)、膜筏 (membrane raft)、核质 (nucleoplasm) 等 CC, 发挥酶结合 (enzyme binding)、蛋白结合 (protein binding)、转录因子结合 (transcription factor binding) 等 MF。

2.6 KEGG 富集分析结果

以 $P < 0.01$ 及基因数 ≥ 15 为筛选条件共获得通路 66 条, 排除乙型肝炎 (hepatitis B)、前列腺癌 (prostate cancer)、膀胱癌 (bladder cancer) 等与胃癌前病变不相关的通路, 最终筛选出 27 条通路进行富集分析, 绘制 KEGG 通路富集条形图, 见图 6。

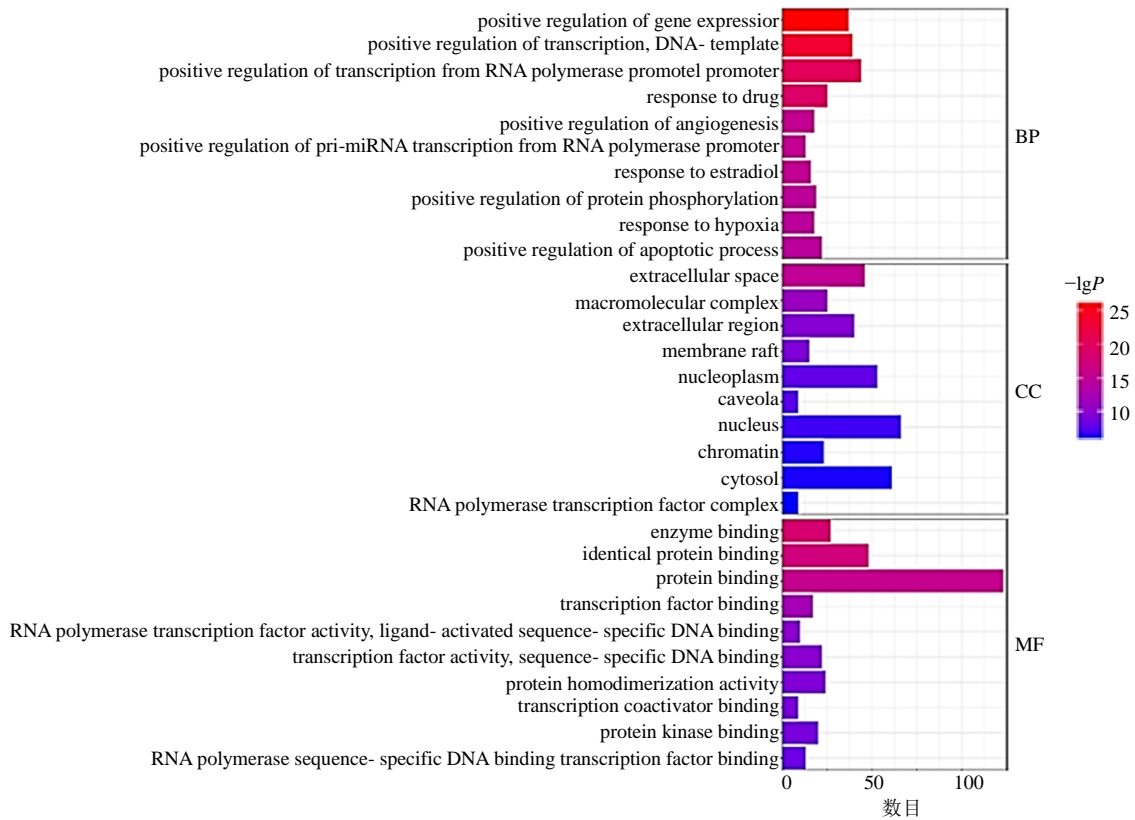


图 5 GO 富集条形图

Fig. 5 GO enrichment bar chart

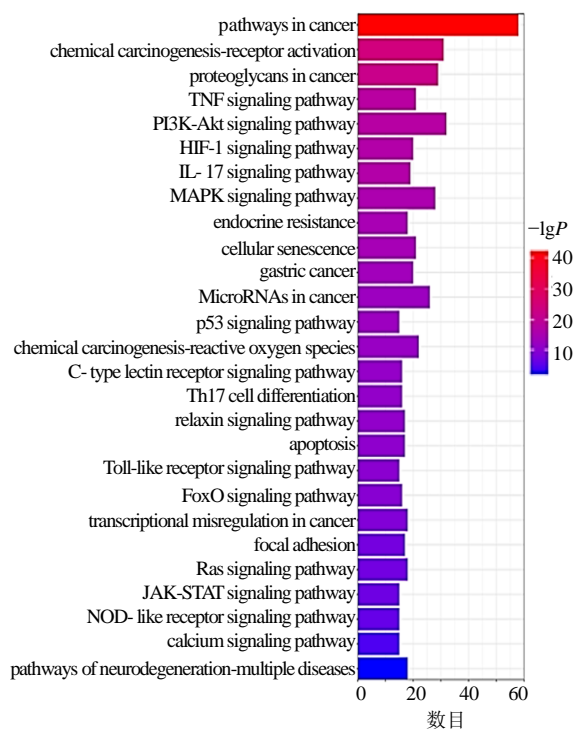


图 6 KEGG 通路富集条形图

Fig. 6 KEGG pathway enrichment bar graph

结果显示，三七治疗胃癌前病变在癌症通路富集最明显（图 7），作用途径涉及所筛选的 STAT3、MAPK1、TP53、AKT1、HSP90AA1 等关键靶点，在最核心的 3 个靶点主要参与的 Janus 激酶 - 信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路(图 8)、MAPK 信号通路(图 9)、TP53(图 10)信号通路亦有明显富集。另外，三七治疗胃癌前病变相关通路还在肿瘤坏死因子(TNF)、磷脂肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 等信号通路上有明显富集。

2.7 分子对接结果

将选取的三七治疗胃癌前病变的 5 个最核心靶点，即 STAT3、MAPK1、TP53、AKT1、HSP90AA1 与其所对应的三七有效成分进行分子对接，得到 ginsenoside F₂ - STAT3、quercetin - MAPK1、quercetin - TP53、quercetin - Akt1、ginsenoside F₂ - HSP90AA1 分子对接结果，见图 11。

3 讨论

胃癌的全球发病率居世界第 5 位^[1]，严重威胁人类健康，其发生是一个连续的恶变过程。胃癌前

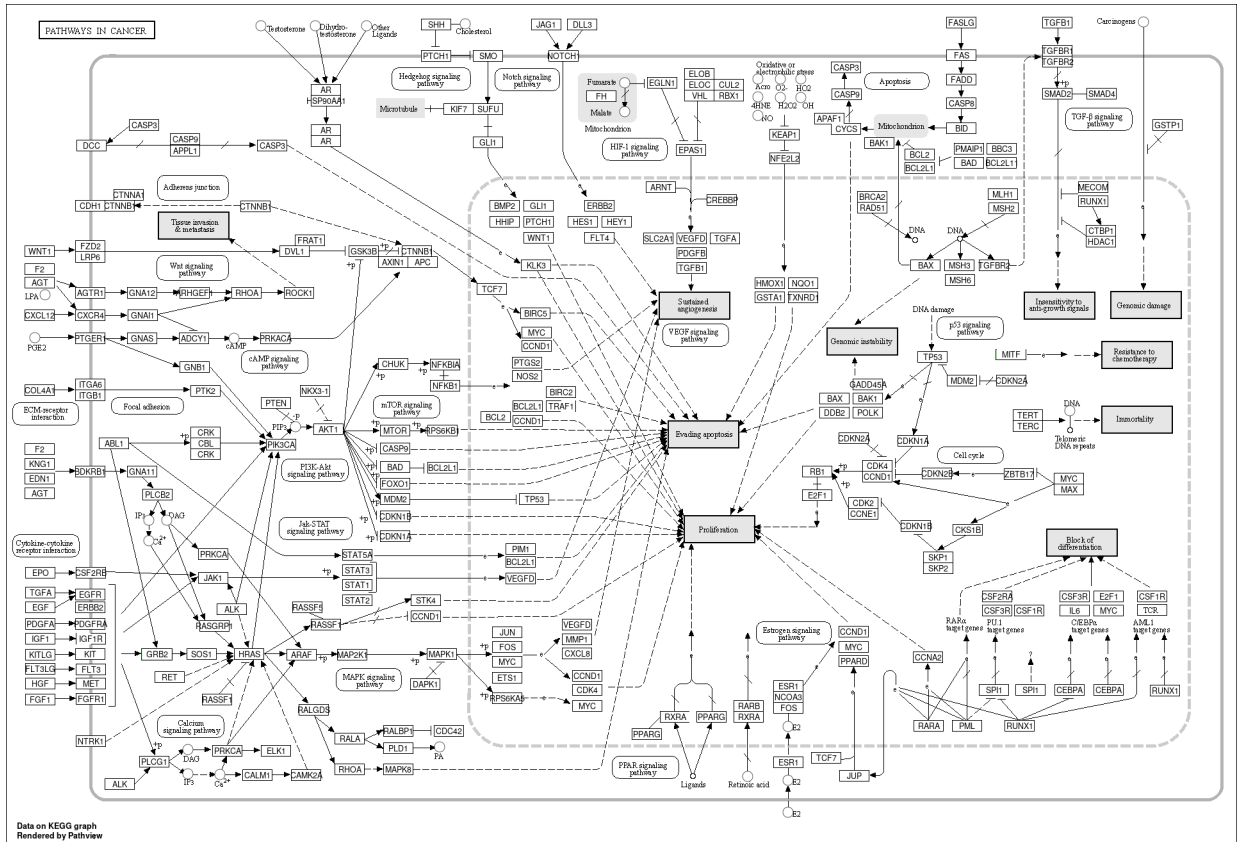


图 7 癌症通路图

Fig. 7 Cancer pathways map

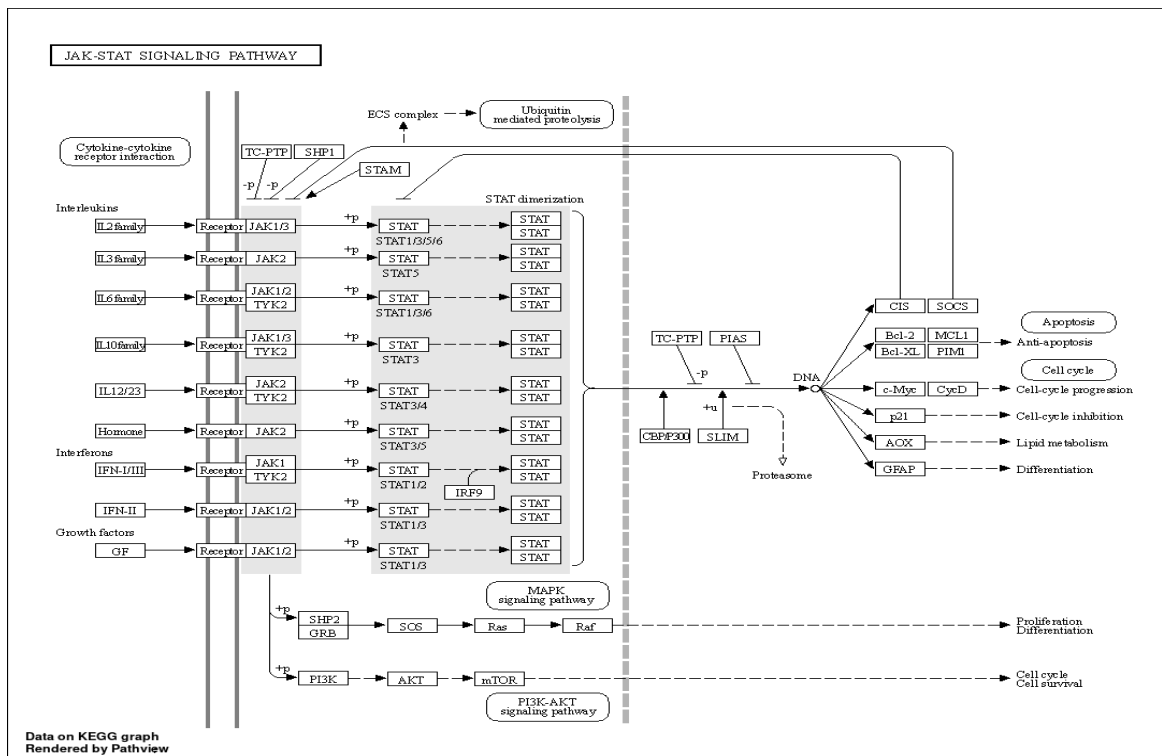


图 8 JAK/STAT 信号通路图

Fig. 8 JAK/STAT signal pathways map

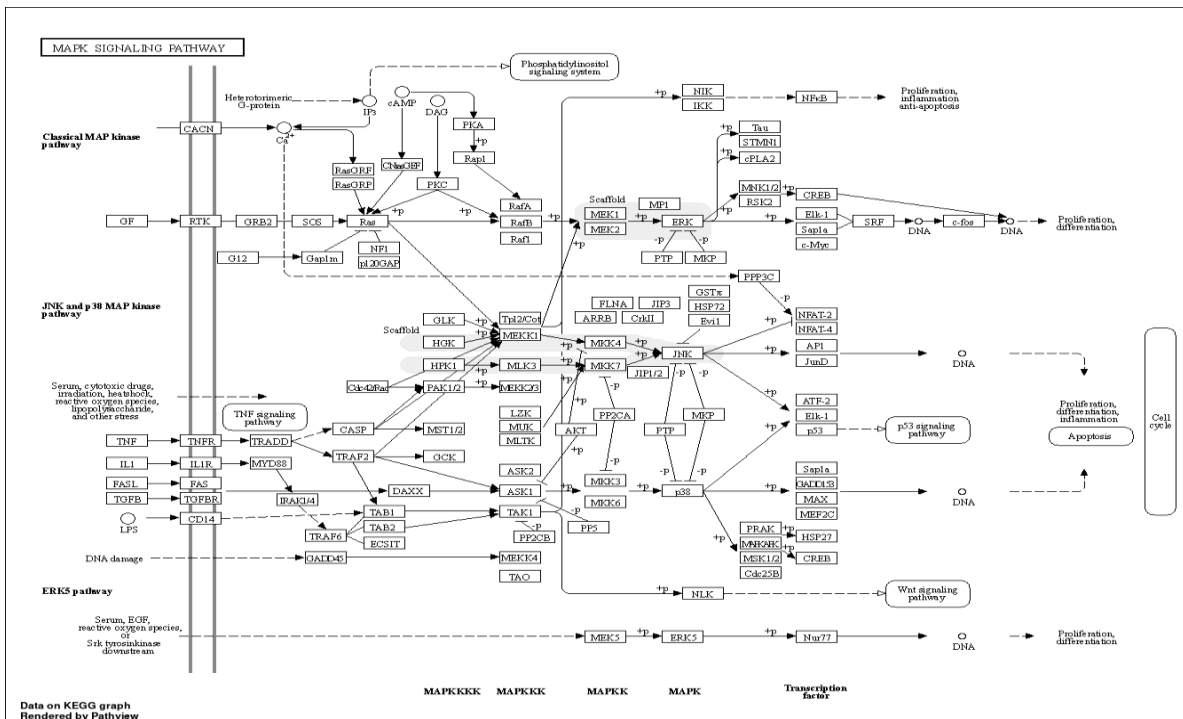


图 9 MAPK 信号通路图

Fig. 9 MAPK signal pathways map

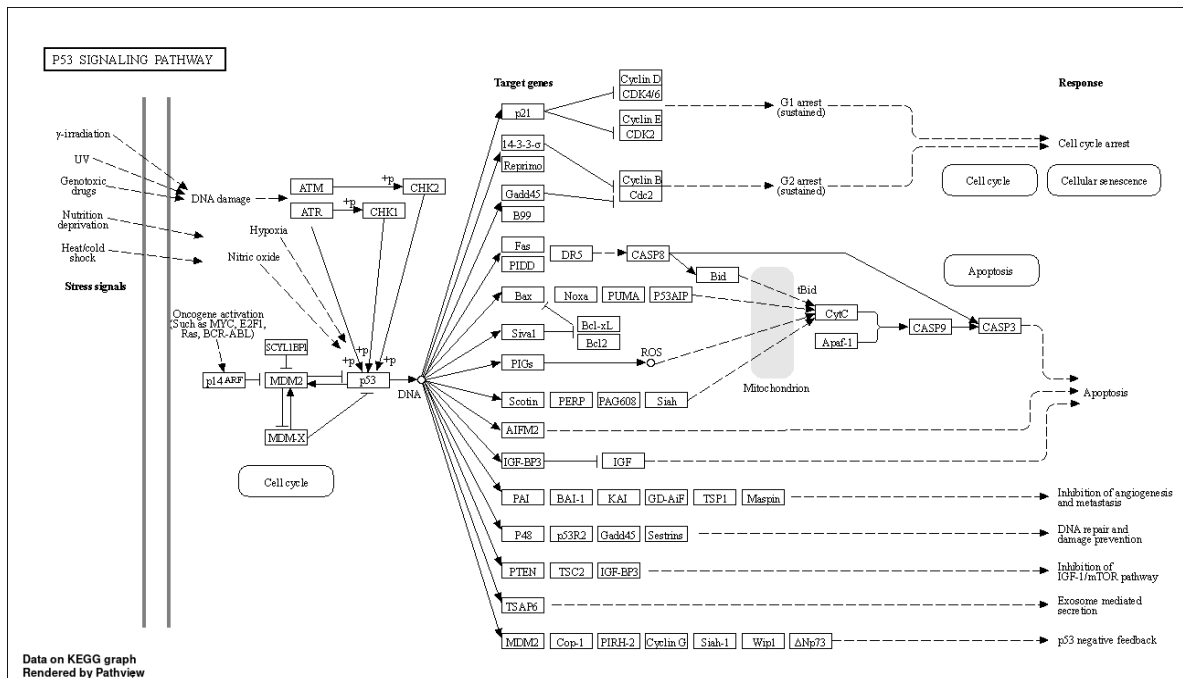


图 10 TP53 信号通路图

Fig. 10 TP53 signal pathways map

病变是具有黏膜恶变可能的黏膜病理学改变，如何实现本阶段逆转病变和遏制疾病向癌症转化尤为关键。目前对于胃癌前病变，西医治疗主要包含祛除危险因素、根除幽门螺旋杆菌 *Helicobacter pylori* 治疗及其他药物治疗，相关指南报道^[1, 25-26]推

荐了叶酸、抗氧化维生素、环氧化酶抑制剂等药物，降低胃癌前病变患者向胃癌发生的风险，但证据质量低，且缺乏针对疾病靶点作用的精准治疗方案。对于疾病的发生机制，1863 年 Virchow 首次提出“炎癌转化”的理论^[27]，其指出了白细胞和肿瘤组织

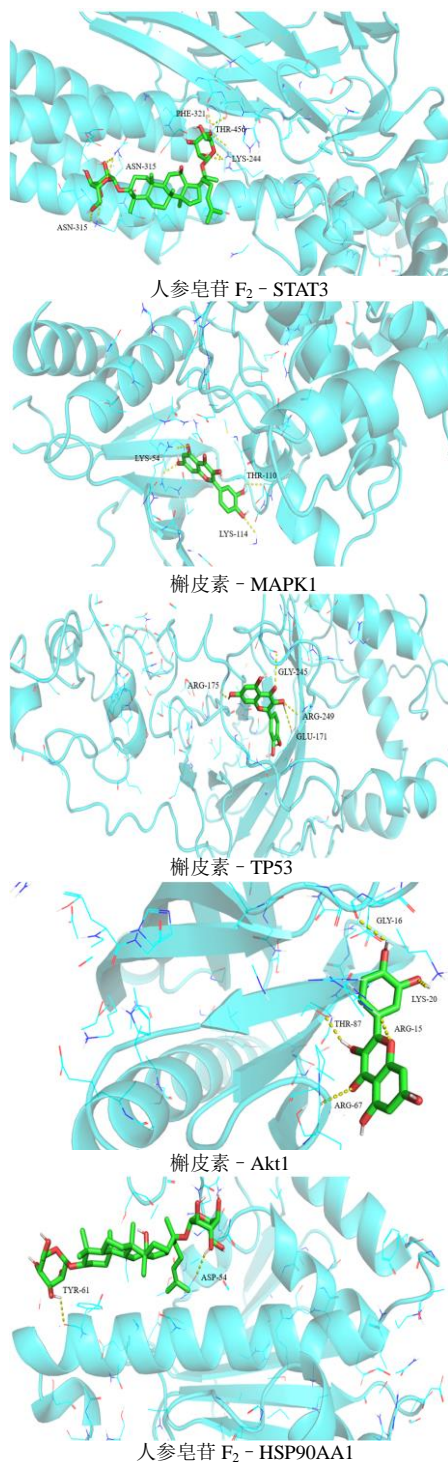


图 11 分子对接结果可视化分析图

Fig. 11 Visual analysis charts of molecular docking results

之间的联系,认为在慢性炎症部位的“淋巴网浸润”反映癌症的起源,后来的研究不断探索关于本病“炎癌转化”的相关通路和靶点,包括炎症反应、细胞迁移、增殖与凋亡、血管生成等多种生物学过程,疾病相关更明确和完善的机制仍有待进一步研究。

中医学对本病没有明确记载,现代很多医家根据其证候特点将其归属于“胃痞”范畴,中医药治疗本病有其独特优势,中药、中药复方及中成药往往具有多种活性成分,通过多靶点、多通路作用发挥优势,在改善症状和防止疾病进展方面有一定疗效。目前临床大多观点认为脾胃虚弱是本病的基础,又因虚致实,总以本虚标实论治。很多医家进一步指出久病成瘀,“瘀血”是本病的重要病机和关键病机^[4-6]。针对本病“瘀血”病机,临床医师有较多的理论阐述,治疗方面多有以活血法论治本病,但缺乏相关药物治疗疾病的机制的研究,有待进一步阐明。

三七味甘、微苦,性温,归肝胃经,相关文献报道^[28-32]三七临床可治疗胃癌,其包含的人参皂苷、三七皂苷、人参炔醇等活性成分具有抗肿瘤作用,能够通过抗炎、抗细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抗肿瘤新生血管生成,抗肿瘤蛋白质合成等多种生物学过程实现抗癌作用。相关实验研究证实,三七能改善胃癌前病变大鼠胃液分泌功能,增加胃黏膜血流量,对抗黏膜氧自由基损伤,有效治疗大鼠胃黏膜萎缩病变,逆转黏膜肠化和异型增生^[9];三七可调节大鼠胃黏膜中相关蛋白含量激活 Hedgehog (Hh) 信号通路,调节胃部炎症微环境,治疗胃癌前病变^[33];三七所含的三七总皂苷能抑制人胃癌 SGC-7901 细胞增殖和侵袭,促进其凋亡^[32]。关于三七治疗胃癌前病变的具体靶点、通路和相关机制,尚待进一步探讨。

本研究基于网络药理学和分子对接的方法,探讨三七治疗胃癌前病变的“成分-靶点-疾病-通路”网络,并筛选出其发挥功效的核心成分,预测治疗核心靶点和通路,阐述疾病治疗相关机制。结果显示,三七中槲皮素与人参皂苷 F₂ 可能为其发挥作用的核心活性成分。槲皮素作为胃癌前病变治疗的核心中药成分,前期研究也有所证实^[21-22, 34],其属于黄酮类天然产物,相关研究指出黄酮类化合物具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、调节免疫等作用,可用过调节癌症基因表达、诱导细胞凋亡、阻断细胞周期及细胞侵袭和转移等机制发挥对多种肿瘤细胞抑制作用^[35-37]。人参皂苷 F₂ 属人参皂苷类化合物,许多文献报道,人参皂苷是三七发挥作用的主要活性成分^[28],人参皂苷可诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗癌机制^[38]。

基于 PPI 网络构建结果,得出三七治疗胃癌前

病变的核心靶点为 STAT3、MAPK1、TP53、AKT1、HSP90AA1。GO 富集分析结果显示,相关靶点作用于细胞外间隙、大分子复合体、膜筏、核质等多个 CC,可以发挥酶结合、蛋白结合、转录因子结合等多种 MF。主要参与调控基因表达、DNA 及 RNA 转录水平、调控细胞凋亡等 BP 发挥治疗胃癌前病变作用。KEGG 通路富集分析结果显示,三七治疗胃癌前病变在癌症通路富集最明显,相关核心靶点还参与了包括 JAK/STAT、MAPK、p53、PI3K/Akt 信号通路在内的多种信号通路途径发挥作用。JAK/STAT 信号通路由上游 JAKs 家族和下游 STATs 家族构成,STAT3 属于 STATs 家族,该通路被激活后,可通过调控 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2)、P21 等相关基因表达调节胃黏膜组织细胞增殖和凋亡发挥作用^[39]。MAPK 主要存在于胞浆,通过将细胞外信号向细胞内转导,介导多种细胞反应,调控细胞的生长、凋亡^[40]。相关研究指出,MAPK1 可抑制人胃癌细胞的增殖、侵袭、迁移,促进细胞凋亡,将癌症细胞阻滞在 G1 期,实现抗胃癌作用^[41]。P53 基因作为与人类密切相关的抑癌基因,其参与了细胞周期与细胞凋亡程序的调控^[42-43],其结构改变可致黏膜细胞恶变。相关研究表明,胃癌前病变胃黏膜组织 P53 阳性表达率显著高于正常组织^[34],故提示调控 P53 基因的表达亦是治疗胃癌前病变的方向之一。Akt 是 PI3K 下游的关键蛋白,其活化后可影响体内癌细胞增殖与凋亡,PI3K/Akt 通路能够调控胃黏膜炎性反应作用,发挥抗炎、抗肿瘤作用^[42]。HSP90AA1 被公认为人类癌症的重要因素,是细胞内活跃分子伴侣之一,参与肿瘤细胞迁移、侵袭的重要过程,已成为抗癌治疗方法的重要靶标^[44]。

综上所述,三七可以通过多种有效活性成分作用于多个疾病靶点,通过多通路、多途径发挥对胃癌前病变的治疗作用,本研究预测了三七作用于胃癌前病变疾病相关的可能靶点和通路,为进一步的实验研究及临床验证提供了一定的参考。本研究还利用分子对接方法模拟了三七有效活性成分与胃癌前病变相关靶点结合形式,在微观层面为三七治疗胃癌前病变的潜在靶点作用机制提供了可视化的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, *et al.* Management of epithelial precancerous conditions and

lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 [J]. *Endoscopy*, 2019, 51(4): 365-388.

[2] 上海国家消化系疾病临床医学研究中心,国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,等. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年) [J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(11): 731-741.

[3] Correa P. A human model of gastric carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 1988, 48(13): 3554-3560.

[4] 单兆伟. 慢性萎缩性胃炎及其癌前病变的治疗体会 [J]. *江苏中医药*, 2007(8): 4-5.

[5] 王垂杰. 慢性萎缩性胃炎及其癌前病变的治疗心得 [J]. *江苏中医药*, 2007(8): 2.

[6] 张声生. 中医治疗慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的思路 [J]. *江苏中医药*, 2007(8): 3-4.

[7] Liu X N, Wang S P, Li J Y, *et al.* Regulatory effect of traditional Chinese medicines on signaling pathways of process from chronic atrophic gastritis to gastric cancer [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(1): 5-19.

[8] 蔡甜甜,林琳,潘华峰,等. 三七总皂苷激活 JNK 信号通路对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织的保护作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5877-5880.

[9] 石雪迎,赵凤志,戴欣,等. 三七对胃癌前病变大鼠胃液分泌功能及胃粘膜保护因素的影响 [J]. *中医杂志*, 2002(4): 296-298.

[10] 徐晴. 摩罗丹联合三七粉治疗胃癌前病变的疗效评价研究及初步机制探索 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.

[11] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSp: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.

[12] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2015.

[13] 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.

[14] Consortium T U. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2023 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 51(D1): D523-D531.

[15] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.

[16] 杨雯静,黄健,王维,等. 基于网络药理学和体外细胞实验探究“三七-骨碎补”药对活性成分治疗骨质疏松症的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(4): 1087-

- 1097.
- [17] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, *et al.* The GeneCards Suite: From gene data mining to disease genome sequence analysis [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.
- [18] 杨良俊, 刘伟, 赵自明, 等. 胃痞灵治疗胃癌前病变机制的网络药理学预测及其促凋亡研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2244-2249.
- [19] 刘伟, 杨良俊, 袁冬生, 等. 基于网络药理学的黄芪-丹参药对治疗胃癌前病变作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 419-423.
- [20] Szklarczyk D, Gable A L, Lyon D, *et al.* STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [21] 涂华, 胡运莲. 基于网络药理学探讨左金丸治疗胃癌前病变机制 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(15): 155-158.
- [22] 张晴晴, 刘南阳, 吴迪, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗胃癌前病变的分子生物学机制 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2022, 51(5): 573-584.
- [23] 李嘉丽, 杨泽虹, 杨良俊, 等. 黄芪-莪术对胃癌前病变作用机制的网络药理学分析 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(12): 1434-1441.
- [24] Berman H, Henrick K, Nakamura H. Announcing the worldwide protein data bank [J]. *Nat Struct Biol*, 2003, 10(12): 980.
- [25] 王萍, 李鹏, 陈紫暄, 等. 中国整合胃癌前病变临床管理指南 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(3): 163-183.
- [26] 李军祥, 陈諳, 吕宾, 等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(2): 121-131.
- [27] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [28] 季宇彬, 于蕾, 于淼. 抗肿瘤中药药理与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 27.
- [29] 徐宏喜, 冯奕斌, 朱国福. 抗肿瘤中药现代研究与临床应用 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018: 100.
- [30] Wei H, Guo C, Zhu R, *et al.* Shuangshen granules attenuate lung metastasis by modulating bone marrow differentiation through mTOR signalling inhibition [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 113305.
- [31] 公为亮, 庄海涛. 三七总皂苷抗肿瘤作用的研究进展 [J]. *药学研究*, 2022, 41(3): 183-186.
- [32] 高晓会, 张亚利, 张治业, 等. 三七总皂苷对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖、侵袭及凋亡的影响 [J]. *西北药学杂志*, 2019, 34(2): 245-250.
- [33] 马佳乐, 李慧臻, 李苗苗, 等. 中医药对胃癌前病变相关信号通路传导的干预研究进展 [J]. *环球中医药*, 2020, 13(8): 1458-1464.
- [34] 陈翀, 徐力. 基于网络药理学的藤梨根治疗胃癌前病变机制 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(14): 2077-2081.
- [35] 孙晓润, 陈莘莘, 林悦, 等. 天然黄酮类化合物抗肿瘤作用靶点研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6): 218-228.
- [36] 杨扬, 郭举. 具有抗肿瘤活性的槲皮素衍生物研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(6): 1468-1475.
- [37] 冯亚莉, 卢令攀, 翟广玉. 槲皮素衍生物抗肿瘤活性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(15): 3565-3574.
- [38] 张雪莲, 韦维, 李月月, 等. 中医药诱导胃癌细胞凋亡的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 87-90.
- [39] 武琦, 林娟, 刘耀晨, 等. 基于网络药理学的三七传统功效作用机制研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(14): 3717-3727.
- [40] Wang J, Yuan Y, Zhou Y, *et al.* Protein interaction data set highlighted with human Ras-MAPK/PI3K signaling pathways [J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(9): 3879-3889.
- [41] 王转兄, 宋耀辉, 杜正平, 等. 短发夹 RNA 沉默丝裂原活化蛋白激酶 1 对胃癌细胞生物学表型的影响及其分子机制 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34(9): 1047-1055.
- [42] 张曼玲, 时昭红, 刘云, 等. 胃癌前病变信号通路及相关中医药治疗的研究进展 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(2): 227-234.
- [43] 吴春平, 刘艳彩, 赵岭岭. 尾侧型同源转录因子-2、P53 及 Ki-67 在直肠癌组织中的表达及临床意义 [J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(3): 173-175.
- [44] Petters E, Sokolowska-Wedzina A, Otlewski J. Selection and characterization of single chain antibody fragments specific for HSP90 as a potential cancer targeting molecule [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 19920-19935.

[责任编辑 高源]