

基于网络药理学和实验验证探讨大蒜抗幽门螺杆菌感染的作用机制

何银¹, 陈红梅¹, 陈晨², 潘艳丽², 米雪², 胡志林^{2*}

1. 石河子大学 药学院, 新疆植物药资源利用教育部重点实验室, 新疆 石河子 832003

2. 新疆华世丹药业有限公司, 新疆 乌鲁木齐 830001

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接研究探讨大蒜 *Allii Sativi* Bulbus 抗幽门螺杆菌 (Hp) 感染的活性成分及可能的作用机制, 并通过体外抑菌试验验证大蒜素对 Hp 菌株的抗菌活性。 **方法** 利用 HERB 数据库获取大蒜的活性成分, 并通过 PharmMapper、Swiss Target Prediction、BATMAN-TCM 数据库获取活性成分靶点并构建“药物-成分-靶点”网络, 筛选出主要活性成分。通过 GeneCards、OMIM、DRUGBANK 和 DisGeNET 数据库收集与 Hp 感染相关的靶点, 取药物与疾病靶点交集, 筛选出潜在靶点。利用 STRING 数据库获取潜在靶点的互作关系, 并在 Cytoscape 中构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, 筛选出核心靶点。在 DAVID 数据库中进行潜在靶点的基因本体论 (GO) 生物分析与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。通过 Autodock 进行活性成分与核心靶点的分子对接。用体外抗菌试验检测大蒜素的抗 Hp 活性。 **结果** 共筛选出 36 个大蒜活性成分, 291 个潜在靶点, PPI 网络分析得到肿瘤蛋白 p53 (TP53)、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、信号传导和转录激活蛋白 3 (STAT3)、热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK3) 5 个核心靶点。GO 分析得到 954 个生物过程, KEGG 分析得到 176 条通路。分子对接结果显示, 大蒜活性成分均与核心靶点有较好的结合能力。体外抑菌试验显示大蒜素对 3 株 Hp 菌均有抑菌活性, 最小抑菌浓度为 2 mg/mL。 **结论** 大蒜中的活性成分可能通过作用于 TP53、SRC、STAT3、HSP90AA1、MAPK3 5 个核心靶点参与 Hp 感染相关过程, 其机制与磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt)、叉头框蛋白 O (FoxO)、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 等信号通路有关, 且大蒜素对 Hp 菌有抑菌活性。

关键词: 大蒜; 大蒜素; 幽门螺杆菌; 网络药理学; 抑菌活性; 肿瘤蛋白 p53; 酪氨酸蛋白激酶

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-1891-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.012

Mechanism of *Allium sativum* on inhibition of *Helicobacter pylori* infection based on network pharmacology and experimental verification

HE Yin¹, CHEN Hong-mei¹, CHEN Chen², PAN Yan-li², MI Xue², HU Zhi-lin²

1. Key Laboratory of Xinjiang Phytomedicine Resource and Utilization, Ministry of Education, College of Pharmacy, Shihezi University College, Shihezi 832003, China

2. Xinjiang Huashidan Pharmaceutical Co., Ltd., Urumqi 830001, China

Abstract: Objective To explore active components and mechanism of *Allium sativum* on inhibition of Hp infection based on network pharmacology and molecular docking, and verify the antibacterial activity of allicin on inhibition of Hp *in vitro*. **Methods** First, the active components of *Allium sativum* were obtained from HERB database. PharmMapper, Swiss Target Prediction, BATMAN-TCM database were used to obtain the active targets of components and the “medicine – component – target” network was constructed, screening out the main active components. Then targets related to Hp infection were collected from GeneCards, OMIM, DRUGBANK, and DisGeNET databases, and potential targets were selected by the common targets of active components and disease. Afterward, STRING database was used to obtain the interaction of targets, and Cytoscape was employed to establish the PPI network of potential targets, and screened for the core targets. The GO term enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed in DAVID database. Molecular docking between the active components and the key targets was performed by Autodock. Finally, the

收稿日期: 2023-05-19

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技项目计划 (2021A03002)

作者简介: 何银, 女, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤药理学。E-mail: heyin1230310@163.com

*通信作者: 胡志林, 男, 硕士, 研究方向为药物制剂。E-mail: huzhilin63@sina.com

antibacterial activity of allicin was verified by *in vitro* antibacterial test. **Results** There were thirty six *Allium sativum* active components and 291 potential targets were collected, and five core targets including TP53, SRC, STAT3, HSP90AA, and MAPK3 were identified by PPI network analysis. GO analysis resulted in 954 biological processes, and KEGG analysis resulted in 176 pathways. Molecular docking results showed that all the active components of *Allium sativum* had high binding ability with their core targets. *In vitro* antibacterial test showed the antibacterial activity of allicin on inhibition of Hp, with the minimum inhibitory concentration of 2.0 mg/mL. **Conclusions** Active components in *Allium sativum* may be involved in Hp infection by regulating five core targets, including TP53, SRC, STAT3, HSP90AA1, MAPK3, and the mechanisms are related to PI3K-Akt, FoxO, HIF-1 signaling pathways. Allicin show anti-Hp activity by *in vitro* antibacterial test.

Key words: *Allium sativum*; allicin; *Helicobacter pylori*; network pharmacology; antibacterial activity; TP53; SRC

幽门螺杆菌(Hp)是一种微需氧革兰阴性杆菌,主要定植于胃和十二指肠。Hp 在人群中主要通过口-口途径传播,目前全球 Hp 感染率已超过 50%,我国自然人群 Hp 感染率在 59%^[1-2]。Hp 感染与多种人类上消化道疾病有关,感染的患者一般患有慢性活动性胃炎,其中 10%~20%可发展为消化性溃疡,50%可发展为胃黏膜萎缩,1%~3%甚至可发展为胃癌或胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤^[3-4]。随着 Hp 治疗的广泛开展,根除率逐渐降低,有效治疗 Hp 感染面临着挑战, Hp 耐药性是导致幽门螺杆菌根除率越来越低的主要原因^[5]。根除 Hp 是消除慢性胃炎、预防和治愈消化性溃疡、有效治疗 MALT 淋巴瘤、降低胃癌发病率最经济、有效的方法^[6]。

大蒜是亚洲种植最广泛的蔬菜作物之一,也是世界闻名的药用植物。大蒜中至少含有 33 种硫化物,硫化物是使大蒜产生刺激性气味、发挥药理作用的主要成分^[7-9]。大蒜素是大蒜中的主要生物活性成分,具有抗癌、抗炎、抗氧化、免疫调节、抗血小板聚集、心肌保护、心血管保护、消化系统保护等生物学功能^[10-13]。大蒜素具有较强的抗菌活性,抑制 Hp 的生长,有效预防和减少 Hp 的感染,还在临床上对系统性真菌和细菌感染有良好的治疗效果^[14-16]。本研究将基于网络药理学、分子对接和体外抑菌试验研究大蒜治疗 Hp 感染可能的活性成分、靶点和通路,探讨其作用机制,为后续研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 网络药理学方法

1.1.1 药物活性成分靶点的收集 在 HERB 数据库检索“大蒜”并下载相关成分表,并通过相对分子质量(M_w) ≤ 500 ,脂水分配系数(x_{logp}) ≤ 5 ,氢键给体数目(H-bond donors) ≤ 5 ,氢键受体数目(H-bond acceptors) ≤ 10 筛选其活性成分,再通过 PharmMapper、Swiss Target Prediction、BATMAN-

TCM 数据库(Score cutoff ≥ 20 , $P < 0.05$)收集大蒜活性成分相关靶点。利用 Cytoscape 3.9.1 软件制作“药物-成分-潜在靶点”网络图。

1.1.2 疾病靶点收集 以“*Helicobacter pylori* infection”作为关键词,在 GeneCards (Relevance score ≥ 5)、OMIM、DRUGBANK、DisGeNET 数据库进行检索,将结果合并去重后得到 Hp 感染相关靶点。将活性成分靶点与疾病靶点导入 Venny 2.1 在线工具,获取大蒜治疗 Hp 感染的潜在作用靶点。

1.1.3 构建蛋白相互作用(PPI)网络 将 1.1.2 项下得到的潜在作用靶点导入 STRING 数据库,设置物种为“Homo sapiens”,最小相互作用阈值设定为“highest confidence (0.900)”,即可得到 PPI 网络。将分析结果的 tsv 文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化,得到最终的 PPI 网络图,并筛选出 degree 值最大的前 5 个节点,作为核心靶点。

1.1.4 基因本体论(GO)生物分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析 将交集靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 功能富集分析及 KEGG 信号通路分析,将所得结果按 P 值升序排列($P < 0.05$),然后通过微生信在线绘制工具,分别取生物功能(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)的前 15 位绘制 GO 功能富集柱状图,KEGG 信号通路富集结果取前 30 位绘制 KEGG 通路气泡图。

1.1.5 活性成分与核心靶点的分子对接 在 TCMSP 数据库中获取大蒜有效成分的 MOL2 结构文件,在 Autodock Tools 1.5.7 软件中加氢后导出为“pdbqt 文件”。然后在 PDB 数据库中根据物种、方法、分辨率、Macromolecule 筛选核心靶点蛋白结构,保存其“pdb 格式文件”,并通过 Pymol 软件进行去水分子、去配体, Autodock Tools 中加氢后导出“pdbqt 文件”。最后,将配体小分子和受体大分子一起导入 Autodock Tools 软件中,计算得到相应的结合能数据。

1.2 体外抑菌实验

1.2.1 实验菌株 Hp 标准菌株 ATCC 700392 (北京北纳创联生物技术研究院); Hp 标准菌株 ATCC 43504 (新疆华世丹药业有限公司); Hp 临床菌株 SS1 (北京北纳创联生物技术研究院)

1.2.2 试剂与耗材 大蒜素 (质量分数 95.22%, 批号 210517, 江苏正大清江制药有限公司); 哥伦比亚琼脂培养基 (批号 Cat.No.10106, 青岛日水生物技术有限公司); 布氏肉汤 (批号 Cat.No.10705, 青岛日水生物技术有限公司); 脱纤维山羊血 (无菌) (批号 TX0020, 北京索莱宝科技有限公司); 胎牛血清 (批号 21100702, 浙江天杭生物科技股份有限公司); HP 尿素酶快速检测试剂盒 (干化学法) (批号 20142400023, 本溪泰斯特捷生物科技有限公司); HP 试纸 (化学反应法) (批号 20192400204, 珠海市克迪科技发展有限公司); 日本三菱 MGC 产气袋 (批号 1198LJ-1, 北京缘生化科技有限公司)。

1.2.3 仪器 BSC-1300II A/B3 生物安全柜 (上海博讯实业有限公司); SPX-250B-Z 生化培养箱 (上海博讯实业有限公司); KXQ.SG46.280 高压灭菌锅 (上海佳腾实验设备有限公司); JM300/0.1 电子天平 (余姚纪铭称重校验设备有限公司)。

1.2.4 菌株的培养及鉴定 取 100 μL 菌液涂布于含有 10% 无菌脱纤维山羊血的哥伦比亚琼脂平板上, 倒置于厌氧菌培养盒内 (培养条件: 5% O_2 、10% CO_2 、85% N_2), 将培养盒放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 细菌培养箱培养 3 d, 经革兰氏染色和尿素酶实验证实为 Hp。取鉴定后菌株, 采用接种环挑取 1 CFU Hp 菌落接种于 100 mL 含 10% 胎牛血清布氏肉汤培养基中, 微需氧环境中培养 3 d, 取 100 μL 细菌悬液重悬于 10 mL 无菌水中, 进行麦氏比浊, 稀释菌液浓度为 1.0×10^8 CFU/mL, 用于药敏实验。

1.2.5 最小抑菌浓度 (MIC) 的测定 采用液体倍比稀释法测定大蒜素对 Hp 的 MIC 值, 用布氏肉汤培养基配制成 512 $\mu\text{g/mL}$ 的大蒜素母液, 取 13 根 10 mL 无菌试管, 依次编号 1~13。实验组 1~11 号管分别配制成浓度为 0、1、2、4、8、16、32、64、128、256、512 $\mu\text{g/mL}$ 的系列药液, 然后分别加入 0.1 mL 1×10^8 CFU/mL 菌悬液 (试管中最终菌悬液浓度为 1×10^6 CFU/mL)。12 号管作为阳性对照管不加药液, 13 号管作为阴性对照管不加菌液, 混匀后置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 细菌培养箱中培养 3 d。没有细菌生长的最小药物浓度为该药的 MIC 值。

2 结果

2.1 大蒜活性成分收集

共得到大蒜活性成分共 36 个, 见表 1。在 PharmMapper、Swiss Target Prediction、BATMAN-TCM 数据库共获取大蒜活性成分潜在靶点 1 170 个, 将大蒜对应的活性成分以及潜在靶点、药物构建“药物-成分-潜在靶点”网络, 见图 1。网络中共含有节点 1 207 个, 边线 6 833 条。所有活性成分节点中 degree 值最大的前 10 位是二烯丙基二硫醚、对羟基苯甲酸乙酯、山柰酚、芹菜素、二烯丙基四硫醚、烯丙基甲基四硫醚、香叶醇、大蒜素、香橙醛、二烯丙基三硫醚, 是大蒜治疗 Hp 感染主要活性成分, 其中二烯丙基二硫醚、二烯丙基四硫醚、二烯丙基三硫醚是大蒜素中的活性成分。

2.2 大蒜治疗 Hp 感染的潜在靶点

Genecards、OMIM、DRUGBANK、DisGeNET 数据库筛选获得 1 584 个疾病靶点, 将这些疾病靶点与药物活性成分靶点取交集, 共获得 291 个大蒜治疗 Hp 感染的潜在作用靶点, 见图 2。

2.3 潜在靶点 PPI 网络图

PPI 网络见图 3。网络中共含有节点 246 个, 节点面积越大, 颜色越深, 代表该节点的 degree 值越大; 1416 边线条, 代表靶点蛋白之间的相互关联。根据 degree 值筛选前 5 个节点为肿瘤蛋白 p53 (TP53)、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、信号传导和转录激活蛋白 3 (STAT3)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK3), 这 5 个靶点被认为是大蒜治疗 Hp 感染的核心靶点, 见图 4。

2.4 GO 和 KEGG 通路富集结果

GO 富集分析结果表明, BP 分析富集影响较显著的有对药物的反应、凋亡过程的负调控、基因表达的正调控、对外源化合物刺激的反应、蛋白质磷酸化等; CC 分析富集影响较显著的有细胞溶质、细胞外间隙、细胞质、大分子复合物、胞外区等; MF 分析富集影响较显著的是相同的蛋白质结合、酶结合、蛋白激酶活性、蛋白质结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性等, 见图 5。KEGG 通路分析结果表明, 大蒜治疗 Hp 感染与磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) - 蛋白激酶 B (Akt)、叉头框蛋白 O (FoxO)、MAPK、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 等多条信号通路密切相关, 揭示大蒜可能通过靶向作用于这些通路介导 Hp 感染过程, 见图 6。

表 1 大蒜活性成分基本信息

Table 1 Basic information of *Allium sativum* active ingredients

MOL ID	英文名称	中文名称	M _w	xlogp	H-bond donors	H-bond acceptors
MOL000666	hexanal	己醛	100.16	1.8	0	1
MOL000775	ethyl acetate	乙酸乙酯	88.11	0.7	0	2
MOL008357	1,3,5-trithiane	1,3,5-三噻烷	138.30	2.2	0	3
MOL008358	diallyl sulfide	二烯丙基硫醚	114.21	2.2	0	1
MOL007621	dimethyl disulfide	二甲基二硫	94.20	1.8	0	2
MOL008370	2,5-dimethylthiophene	2,5-二甲基噻吩	112.19	2.4	0	1
MOL008373	2-isopropyl-1,3-dioxolane	2-异丙基-1,3-二氧戊环	116.16	1.2	0	2
MOL008361	isopropyl methyl sulfide	异丙基甲基硫醚	90.19	1.7	0	1
MOL007620	diallyl trisulfide	二烯丙基三硫醚	178.30	2.6	0	3
MOL007627	diallyl disulfide	二烯丙基二硫醚	146.30	2.2	0	2
MOL007628	dimethyl trisulfide	二甲基三硫醚	126.30	1.3	0	3
MOL008363	allyl methyl trisulfide	甲基烯丙基三硫醚	152.30	2.0	0	3
MOL007643	allyl methyl disulfide	烯丙基甲基二硫醚	120.20	1.6	0	2
MOL008354	allicin	大蒜素	162.30	1.3	0	3
MOL007619	allyl methyl sulfide	烯丙基甲基硫醚	88.17	1.5	0	1
MOL008351	3-ethylthiophene	3-乙基噻吩	112.19	2.8	0	1
MOL008359	diallyl tetrasulfide	二烯丙基四硫醚	210.40	3.1	0	4
MOL008374	3,4-dimethylthiophene	3,4-二甲基噻吩	112.19	2.3	0	1
MOL004046	dimethyl tetrasulfide	二甲基四硫醚	158.30	1.8	0	4
MOL008349	3-chlorothiophene	3-氯噻吩	118.59	2.6	0	1
MOL007644	methyl 1-propenyl disulfide	甲基 1-丙烯基二硫醚	120.20	1.6	0	2
MOL008372	2-ethyl-1,3-dithiane	2-乙基-1,3-二噻烷	148.30	2.7	0	2
MOL008365	butyl propyl disulfide	丁基丙基二硫醚	164.30	3.1	0	2
MOL008362	allyl methyl tetrasulfide	烯丙基甲基四硫醚	184.40	2.4	0	4
MOL000127	neral	香橙醛	152.23	3.0	0	1
MOL009304	(1R,9R)-11-methyl-7,11-diaza-tricyclo[7.3.1.0 ^{2,7}]trideca-2,4-dien-6-one	(1R, 9R)-11-甲基-7,11-二氮-204.27 杂环[7.3.1.0 ^{2,7}]十三碳-2,4-二烯-6-酮	204.27	0.7	0	2
MOL000120	2-decenal	2-癸烯醛	154.25	3.7	0	1
MOL000421	nicotinic acid	烟酸	123.11	0.4	1	3
MOL001873	ethylparaben	对羟基苯甲酸乙酯	166.17	2.5	1	3
MOL008369	3-butenic acid	3-丁烯酸	86.09	0.5	1	2
MOL008368	aminoacetaldehyde dimethyl acetal	氨基乙醛缩二甲醇	105.14	-0.8	1	3
MOL000123	geraniol	香叶醇	154.25	2.9	1	1
MOL008356	benzaldehyde oxime	苯甲醛肟	121.14	1.9	1	2
MOL000008	apigenin	芹菜素	270.24	1.7	3	5
MOL000422	kaempferol	山柰酚	286.24	1.9	4	6
—	D-ascorbic acid	D-抗坏血酸	176.12	-1.6	4	6

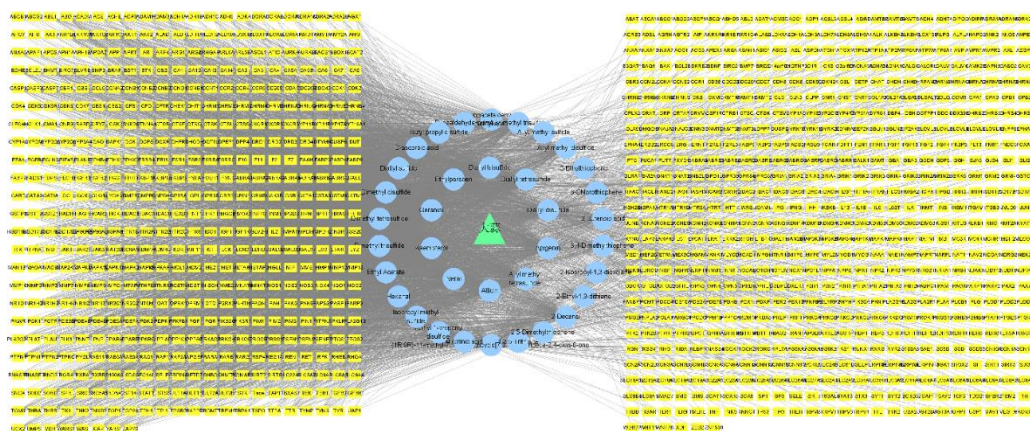


图 1 “药物 - 成分 - 潜在靶点”网络

Fig. 1 Network of “drugs-components-potential targets”

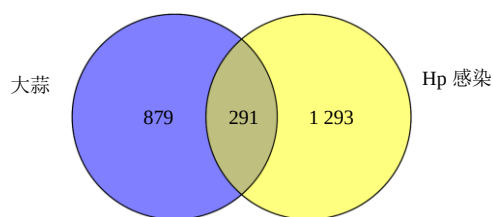


图 2 药物靶点与疾病靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of drug target and disease target

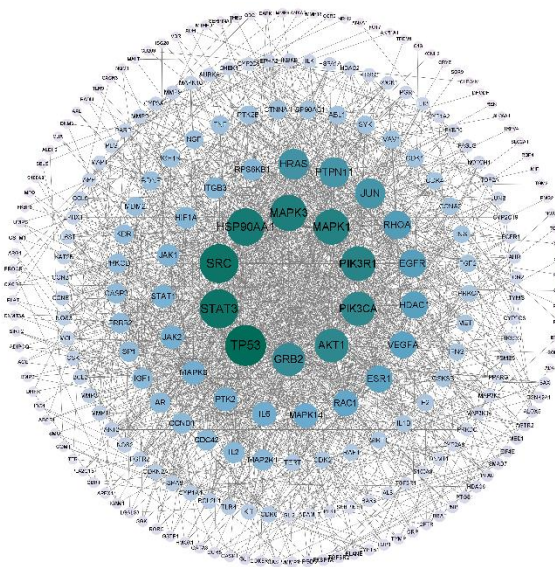


图 3 PPI 网络

Fig. 3 Network interaction map of PPI

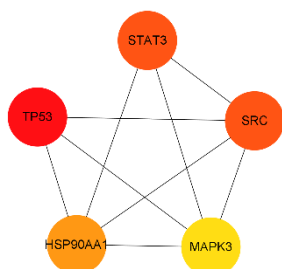


图 4 核心靶点相互作用网络

Fig. 4 Network interaction map of core targets

2.5 分子对接分析结果

将大蒜的活性成分分别与核心靶点进行分子对接, 对接结果见表 2。分子对接的结合能越小, 提示活性物质与蛋白质之间结合越牢固, 其数值小于 -1.2 kcal/mol ($1 \text{ kcal} = 4.184 \text{ kJ}$) 时表示活性物质与蛋白质之间有较好的结合活性^[17]。结果表明, 大蒜 degree 值前 10 位的活性成分与核心靶点的结合能均具有较好的结合活性, 而且结合体构象稳定。

2.6 体外抑菌实验结果

对大蒜素进行体外抗 Hp 活性检测, 大蒜素对 3 株 Hp 菌等抑制能力不同, 对 Hp ATCC 43504 的 MIC 值为 2.0 mg/mL , 对 Hp SS1 和 Hp ATCC 700392 的 MIC 值均为 4.0 mg/mL , 表明大蒜素对 Hp 菌株具有抑制作用, 其 MIC 值越小说明抗菌活性越强。

3 讨论

本研究利用网络药理学和分子对接, 对大蒜治疗 Hp 感染的机制进行分析。“药物 - 成分 - 潜在靶点”网络分析得到, degree 值前 10 位的大蒜活性成分为二烯丙基二硫醚、对羟基苯甲酸乙酯、山柰酚、芹菜素、二烯丙基四硫醚、烯丙基甲基四硫醚、香叶醇、蒜辣素、香橙醛、二烯丙基三硫醚。其中二烯丙基二硫醚、二烯丙基四硫醚、二烯丙基三硫醚是大蒜素中的活性成分, 二烯丙基三硫醚为大蒜素的主要活性成分。二烯丙基二硫醚是大蒜中 degree 值最高的一种活性成分, 可以同时抑制敏感和耐药的 Hp^[18]。二烯丙基三硫醚可以破坏 Hp 生物膜结构, 起到杀菌作用, 且随着药物浓度的提高, 杀菌效果逐渐增强, 而且二烯丙基三硫醚比二烯丙基二硫具有更高的抗 Hp 活性^[19-20]。因此, 对大蒜素进行了体外抑菌试验, 发现大蒜素对三株幽门螺杆菌均具有抑菌作用, 最小抑菌浓度为 2.0 mg/mL 。

通过 PPI 网络分析可知, TP53、SRC、STAT3、HSP90AA1、MAPK3 是大蒜对抗 Hp 感染的核心靶点。TP53 是一种与肿瘤的增殖、分化等过程密切相关的抑癌基因, TP53 突变可引起 p53 核蓄积, 与 Hp 感染诱发的胃黏膜 AID 异常表达密切相关, 且 TP53 基因 Pro/Pro 基因型可增加 Hp 感染者胃癌发生的风险^[21-22]。STAT3 是许多细胞因子和生长因子的关键转录因子, 可诱导 HIF-1 α 表达, 进而促进细胞迁移、侵袭和肿瘤形成^[23-24]。

KEGG 通路富集分析表明, 大蒜抗 Hp 感染与 PI3K-Akt、FoxO、MAPK、HIF-1 等信号通路密切相关。Hp 可以通过激活 PI3K-Akt 信号通路来调节 Hp 诱发的细胞迁移, 与宿主细胞 cag 分泌系统和肽聚糖以及表皮生长因子受体 (EGFR) 反式激活和 SRC 活化有关^[25]。FoxO 与细胞凋亡、细胞周期阻滞、氧化应激等密切相关, FoxO3a 可通过调控其下游物靶基因参与 Hp 所致胃黏膜相关疾病的发生发展过程, 且 FoxO1/3a 是 Hp 诱导的 PI3K/Akt 细胞生存信号通路的新核底物, 该信号通路可控制白细胞介素-8 (IL-8) 的产生^[26-27]。MAPK 通路在炎

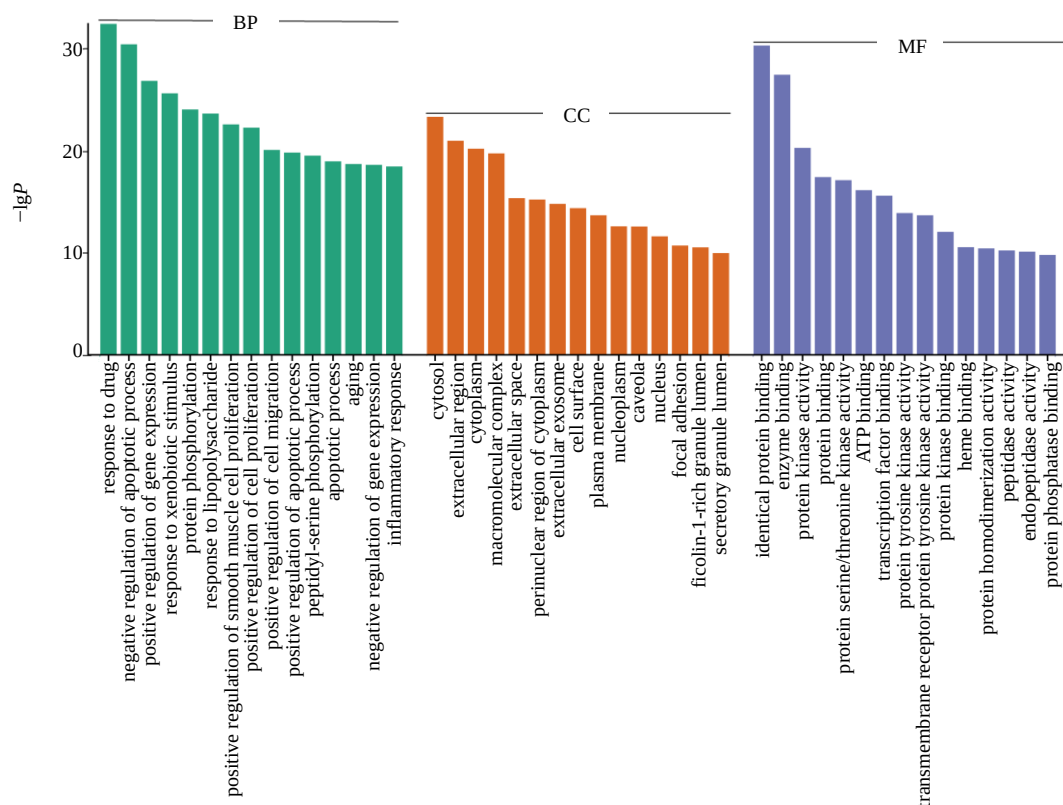


图 5 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis

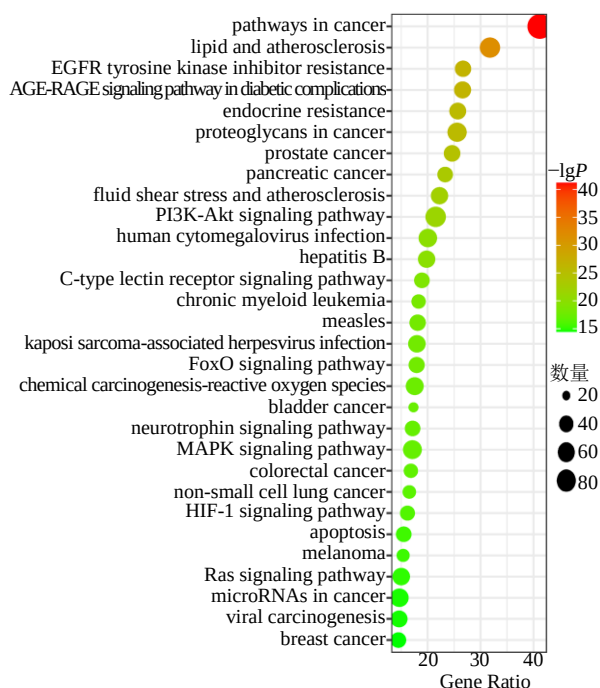


图 6 KEGG 通路分析

Fig. 6 KEGG pathway analysis

症、氧化应激、细胞增殖等生理病理过程和应激反应中起到重要作用, Hp 感染后引起的胃黏膜炎性

表 2 分子对接结果

Table 2 Molecular docking results

活性成分	对接结合能/(kcal·mL ⁻¹)				
	TP53	SRC	STAT3	HSP90AA1	MAPK3
二烯丙基二硫醚	-2.73	-3.18	-2.86	-2.98	-3.21
对羟基苯甲酸乙酯	-4.52	-3.98	-4.34	-4.39	-5.44
山柰酚	-5.66	-5.58	-6.15	-6.38	-7.38
芹菜素	-6.09	-6.19	-6.13	-6.20	-7.32
二烯丙基四硫醚	-3.00	-3.27	-3.14	-3.42	-3.98
烯丙基甲基四硫醚	-3.18	-3.63	-3.05	-3.66	-3.70
香叶醇	-4.52	-4.32	-3.98	-4.39	-4.77
大蒜素	-3.77	-4.54	-3.37	-4.34	-4.27
香橙醛	-4.47	-4.28	-3.86	-4.47	-4.70
二烯丙基三硫醚	-3.17	-3.64	-3.51	-3.19	-3.72

损伤可通过 MAPKs 信号转导通路完成^[28-29]。HIF-1 是一种缺氧诱导因子, Hp 可通过上调 HIF-1 α 和 STAT3 的表达可促进胃上皮细胞 GES-1 的增殖、侵袭和迁移^[30]。

通过分子对接发现, 大蒜 degree 值前 10 位的活性成分与核心靶点的结合能均具有较好的结合活性, 而且结合体构象稳定。提示大蒜中的这些成分可能通过调控核心靶点参与 Hp 感染相关过程。

综上所述,大蒜治疗Hp感染的机制可能是通过二烯丙基二硫、二烯丙基三硫醚等烯丙基硫醚类化合物作用于TP53、SRC、STAT3、HSP90AA1、MAPK3等核心靶点,与PI3K-Akt、FoxO、MAPK、HIF-1等信号通路有关。通过初步抑菌试验,验证了大蒜素抗Hp的活性,为后续研究提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Si X B, Zhang X M, Wang S, et al. Allicin as add-on therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(39): 6025-6040.
- [2] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22(6): 346-360.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht V/florence consensus report [J]. *GUT*, 2017, 66(1): 6-30.
- [4] Noto J M, Peek Jr R M. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(10): e1006573.
- [5] 胡伏莲, 张声生. 全国中西医结合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(9): 715-723.
- [6] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *胃肠病学*, 2012, 17(6): 618-625.
- [7] Piao J Y, Lee H G, Kim S J, et al. *Helicobacter pylori* activates IL-6-STAT3 signaling in human gastric cancer cells: Potential roles for reactive oxygen species [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(5): 405-416.
- [8] Shmueli H, Domniz N, Yahav J. Non-pharmacological treatment of *Helicobacter pylori* [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(2): 171-178.
- [9] 刘正茹, 田山, 董卫国. 大蒜素治疗幽门螺杆菌相关疾病研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(9): 959-962.
- [10] Shang A, Cao S Y, Xu X Y, et al. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.) [J]. *Foods*, 2019, 8(7): 246.
- [11] Choo S, Chin V K, Wong E H, et al. Review: Antimicrobial properties of allicin used alone or in combination with other medications [J]. *Folia Microbiol (Praha)*, 2020, 65(3): 451-465.
- [12] 肖玲, 戴岳. 二烯丙基三硫醚的药理作用研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(21): 84-86.
- [13] 蒲川, 胡海波, 匡海学, 等. 大蒜及其活性成分抗病原微生物作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(7): 2174-2183.
- [14] Tsao S M, Yin M C. In-vitro antimicrobial activity of four diallyl sulphides occurring naturally in garlic and Chinese leek oils [J]. *J Med Microbiol*, 2001, 50(7): 646-649.
- [15] Ju X, Zhang S, Wang Q, et al. Preparation and stability of diallyl trisulfide self-assembled micellar injection [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2010, 64(2): 92-96.
- [16] Zardast M, Namakin K, Kaho J E, et al. Assessment of antibacterial effect of garlic in patients infected with *Helicobacter pylori* using urease breath test [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2016, 6(5): 495-501.
- [17] 王笑晗, 杨冰心, 于泳. 基于网络药理学及实验验证瑞巴派特对慢性萎缩性胃炎的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(3): 531-539.
- [18] Liu W H, Hsu C C, Yin M C. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of diallyl sulphides and protocatechuic acid [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(1): 53-57.
- [19] 刘伟, 于晗, 李玉瑭, 等. 二烯丙基三硫醚对幽门螺杆菌生物膜的杀菌作用 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2013, 51(10): 49-53.
- [20] O'Gara E A, Hill D J, Maslin D J. Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against *Helicobacter pylori* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2000, 66(5): 2269-2273.
- [21] 曹富流, 胡乃中, 石海, 等. AID、p53 蛋白在胃癌组织中的表达及与幽门螺杆菌感染的关系 [J]. *安徽医科大学学报*, 2010, 45(3): 374-377.
- [22] 吴小芳, 尹方, 吴英芬, 等. 幽门螺杆菌感染胃癌发生风险与 TP53 基因多态性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(9): 1301-1304.
- [23] Jahangiri A, Dadmanesh M, Ghorban K. Suppression of STAT3 by S31-201 to reduce the production of immunoinhibitory cytokines in a HIF1- α -dependent manner: A study on the MCF-7 cell line [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54(10): 743-748.
- [24] Rad E, Dodd K, Thomas L, et al. STAT3 and HIF1 α signaling drives oncogenic cellular phenotypes in malignant peripheral nerve sheath tumors [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(7): 1149-1160.
- [25] 朱海涛, 郑志超, 张剑军, 等. 幽门螺杆菌通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶信号来调节细胞迁移 [J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(3): 265-268.
- [26] Tabassam F H, Graham D Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori*-associated regulation of forkhead transcription factors FoxO1/3a in human gastric cells [J]. *Helicobacter*, 2012, 17(3): 193-202.
- [27] 刘芳. FoxO3a 信号网络在幽门螺杆菌感染中的作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [28] Zhang X, Ma L, Qi J, et al. MAPK/ERK signaling pathway-induced hyper-O-glucNAcylation enhances cancer malignancy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 410(1-2): 101-110.
- [29] 田华, 黄毓娟. 蒲公英多糖对幽门螺杆菌相关性胃炎大鼠胃黏膜炎症反应及 MAPK/ERK 通路的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(35): 3877-3880.
- [30] 丁文杰. STAT3 和 HIF-1 α 在幽门螺杆菌致胃黏膜病变发展过程中的作用及机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2023.

[责任编辑 高源]