

## 基于网络药理学及分子对接探讨仙鹤草改善慢性萎缩性胃炎的作用机制

任小军<sup>1</sup>, 张曼玲<sup>2</sup>, 赵慧慧<sup>1</sup>, 时昭红<sup>2\*</sup>

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, 湖北 武汉 430022

**摘要:**目的 运用网络药理学和分子对接技术探讨仙鹤草改善慢性萎缩性胃炎的物质基础及作用机制。方法 通过 TCMSP 数据库筛选仙鹤草的活性成分并预测其作用靶点; 通过 GeneCards、OMIM 数据库筛选慢性萎缩性胃炎相关靶点; 将活性成分靶点与慢性萎缩性胃炎靶点取交集, 通过 String 12.0 数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, 并运用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“中药-疾病-化合物-交集靶标”网络图; 通过 R 软件对核心靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析以预测作用机制; 通过 AutoDock 软件进行分子对接验证。结果 从仙鹤草中筛选出 5 个活性成分, 作用于 90 个靶点, 其中仙鹤草改善慢性萎缩性胃炎的核心活性成分为鞣花酸、山柰酚、儿茶素、木犀草素、槲皮素; 核心靶点为 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)、表皮生长因子受体 (EGFR)、缺氧诱导因子-1A (HIF-1A)、原癌基因 (MYC) 等; 作用机制主要涉及抗肿瘤、调节免疫、调节脂代谢、抗病毒等多条信号通路; 分子对接显示, 仙鹤草核心活性成分与核心靶点具有较高亲和力。结论 仙鹤草可能通过调节细胞增殖、凋亡、炎症、代谢等相关基因及通路发挥多靶点、多通路的治疗作用。

**关键词:** 仙鹤草; 慢性萎缩性胃炎; 网络药理学; 分子对接; 鞣花酸; 山柰酚; 儿茶素; 木犀草素; 槲皮素

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0049-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.007

## Mechanism of *Agrimoniae Herba* in treatment of chronic atrophic gastritis based on network pharmacology and molecular docking

REN Xiaojun<sup>1</sup>, ZHANG Manling<sup>2</sup>, ZHAO Huihui<sup>1</sup>, SHI Zhaohong<sup>2</sup>

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

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

**Abstract: Objective** To explore the material basis and action mechanisms of *Agrimoniae Herba* in treatment of chronic atrophic gastritis based on network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** To screen the active ingredient of *Agrimoniae Herba* from the TCMSP database, and predict their target proteins. To obtain the relevant target associated with chronic atrophic gastritis from the GeneCards and OMIM databases. The intersection of target proteins between the active ingredient of *Agrimoniae Herba* and chronic atrophic gastritis was used to construct a PPI network via String 12.0. The network diagram of “TCM - disease - compound - intersection target” was constructed using Cytoscape 3.10.1 software. Core target proteins were subjected to GO and KEGG enrichment analysis using R software to predict the underlying mechanisms. Molecular docking was performed using AutoDock software to validate the interactions. **Results** Five active components were selected from *Agrimoniae Herba*, targeting 90 proteins. Among them, the core active components responsible for improving chronic atrophic gastritis were identified as ellagic acid, kaempferol, epicatechin, apigenin, and quercetin. Core target proteins included Bcl-2, CASP3, EGFR, HIF-1A, and MYC. The action mechanisms mainly involved multiple signaling pathways such as anti-tumor effects, immune regulation, lipid metabolism regulation, and antiviral activities. Molecular docking results demonstrated high affinity between the core active components of *Agrimoniae Herba* and the core target proteins. **Conclusion** This study unveils that *Agrimoniae Herba* may exert a multi-target, multi-pathway

收稿日期: 2023-09-24

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

作者简介: 任小军, 男, 研究方向为中医药防治脾胃病。E-mail: rxiaojun2016@hotmail.com

\*通信作者: 时昭红, 女, 研究方向为中医药防治脾胃病。E-mail: zhaohshi@126.com

therapeutic effect through the regulation of genes and pathways associated with cell proliferation, apoptosis, inflammation, and metabolism.

**Key words:** *Agrimoniae Herba*; chronic atrophic gastritis; network pharmacology; molecular docking; ellagic acid; kaempferol; epicatechin; apigenin; quercetin

慢性萎缩性胃炎是公认的胃癌前病变<sup>[1]</sup>。慢性萎缩性胃炎在组织病理上一般表现为胃黏膜固有腺体萎缩，或伴有肠上皮以及假幽门腺化生<sup>[2]</sup>。目前诊断主要依靠胃镜结合病理活检的方法<sup>[3]</sup>。现代医学治疗慢性萎缩性胃炎以根除幽门螺旋杆菌(HP)、补充叶酸、改善饮食习惯等治疗为主<sup>[4-5]</sup>。中医学尚无萎缩性胃炎的名称，根据临床症状多命名为“胃痞”“胃脘痛”等。病性多属“本虚标实”，本虚以脾胃气虚和/或阴虚为主，标实则有血瘀、热毒、湿阻、气滞等，多呈兼夹之势<sup>[6]</sup>。中医学从“整体观念”和“辨病与辨证相结合”的角度出发，在治疗慢性萎缩性胃炎方面取得较好的临床疗效。其中仙鹤草广泛应用于治疗萎缩性胃炎的复方中。

仙鹤草又名“脱力草”“狼牙草”临床多取其“收敛止血”之功，而往往忽视其“健脾补虚”之效。南京中医药大学王灿晖教授临床善用仙鹤草治疗萎缩性胃炎，其认为“脾胃虚弱”是慢性萎缩性胃炎发病及转变的根本内因，因此其方剂多用仙鹤草以“健胃补虚”，常与白术、太子参等相需为用；有研究通过对其治疗萎缩性胃炎的常用方药进行数据挖掘发现，仙鹤草作为重要的“健胃补虚”药广泛出现在其方剂中<sup>[7]</sup>。同样，通过对全国名中医张杰教授治疗萎缩性胃炎的 1 019 个处方进行数据挖掘，结果同样显示仙鹤草作为重点单药广泛存在其方剂中<sup>[8]</sup>。现代药理学研究表明，仙鹤草具有抗氧化、镇痛、抗炎、抗肿瘤和保护胃肠道等作用<sup>[9-10]</sup>，但其进一步的作用机制尚不清楚。

网络药理学通过构建“药物-靶点-疾病”相互作用网络的方法，可以在一定程度上探明中药有效成分及其作用靶点的对应关系，进而揭示其疗效机制<sup>[11]</sup>。因此，本研究旨在通过网络药理学的方法，筛选仙鹤草治疗慢性萎缩性胃炎的有效成分，进一步分析其作用靶点及相关信号通路，为后续基础及临床研究提供数据基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 筛选仙鹤草的主要成分及预测潜在靶点

通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)检索仙

鹤草的各种化学成分，根据口服利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 进行活性成分筛选以获得活性化合物及其作用的靶点。通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)查找所有靶点对应的基因名，物种限定为人类。

### 1.2 获取疾病相关靶点

以“chronic atrophic gastritis”为关键词，在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<http://www.omim.org/>)查找慢性萎缩性胃炎相关疾病靶点，合并 2 个数据库的疾病靶点并剔除重复靶点，得到慢性萎缩性胃炎的靶点。

### 1.3 蛋白质相互作用(PPI)网络构建及核心靶点筛选

为明晰仙鹤草相关靶点与慢性萎缩性胃炎靶点间的相互作用，将仙鹤草的靶点与慢性萎缩性胃炎相关靶点进行映射，并通过 Venny 2.1 软件将二者靶点取交集并绘制韦恩图。进而将交集靶点提交至 String 12.0 数据库(<https://cn.string-db.org/>)构建 PPI 网络模型，将生物种类设定为“homo sapiens”，去掉相互之间没有联系的节点，其余参数默认，得到 PPI 网络。再使用 Cytoscape 3.10.1 软件进行网络拓扑分析，根据 degree 值筛选核心靶点，degree 值越大表明其在 PPI 关系图中越重要。

### 1.4 靶点基因本体(GO)功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

通过 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对“仙鹤草-慢性萎缩性胃炎”交集靶点进行 GO 功能与 KEGG 代谢通路富集分析，其中 GO 功能分析包括生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)三部分，通过 R 软件对保存的数据结果进行可视化。

### 1.5 分子对接验证

在 PubChem 数据库及 PDB 数据库分别获取配体的 mol2 格式文件、受体的 pdb 格式文件。首先在 AutoDock Tools 1.5.7 软件中对受体和配体进行去水、加氢、分配电荷、设置可旋转键等处理，其次通过 Autodock Vina 进行分子对接，最后选取部分对接结果在 Pymol 软件中进行可视化分析。

## 2 结果

### 2.1 仙鹤草主要活性成分

本研究通过 TCMSP 数据库平台, 根据  $OB \geq 30\%$  和  $DL \geq 0.18$ , 共检索并筛选得到仙鹤草 5 个活性成分, 即鞣花酸、山柰酚、儿茶素、木犀草素、槲皮素, 见表 1。通过 UniProt 数据库进行 Gene Symbol 转换, 剔除重复靶点, 得到靶标 90 个。

表 1 仙鹤草有效活性成分

Table 1 Active ingredients of *Agrimoniae Herba*

MOL ID	活性成分	OB/%	DL
MOL001002	鞣花酸	43.06	0.43
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24
MOL000492	儿茶素	54.83	0.24
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28

### 2.2 疾病靶点预测

以“chronic atrophic gastritis”为关键词在 GeneCards、OMIM 数据库搜索有关慢性萎缩性胃炎的靶点, 剔除重复靶点后共提取靶点 929 个。将仙鹤草靶点与慢性萎缩性胃炎靶点进行取交集并绘制韦恩图 (图 1), 得到“仙鹤草 - 慢性萎缩性胃炎”共同靶点 46 个。

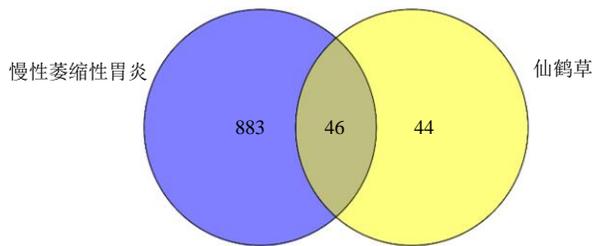


图 1 “仙鹤草 - 慢性萎缩性胃炎”靶点韦恩图

Fig. 1 Targets Venn diagram of “*Agrimoniae Herba* - chronic atrophic gastritis”

### 2.3 PPI 网络

将获取的共同 46 个共同靶点导入 String 平台构建 PPI 网络, 网络中共有 46 个蛋白节点, 445 条边代表蛋白之间的相互作用, 各节点平均 degree 值为 22.5 (图 2), 将得到的 PPI 信息导入 Cytoscape 3.10.1 软件, 构建“中药 - 疾病 - 化合物 - 交集靶标”交集网络 (图 3)。利用 R 软件对 degree 排名前 20 位的核心靶点可视化 (图 4), 结果表明这 20 个靶点可能是仙鹤草治疗慢性萎缩性胃炎的潜在治疗靶点。其中 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)、表皮生长因子受体

(EGFR)、缺氧诱导因子-1A (HIF-1A)、原癌基因 (MYC) 的 degree 值最高, 因此预测此 5 个靶点为最核心靶点。其中 Bcl-2、CASP3 与细胞凋亡关系密切; 而 EGFR 与细胞的生长、增殖、分化、迁移与肿瘤的发生都有关; HIF-1A 与氧化代谢关系密切, MYC 是经典的原癌基因。

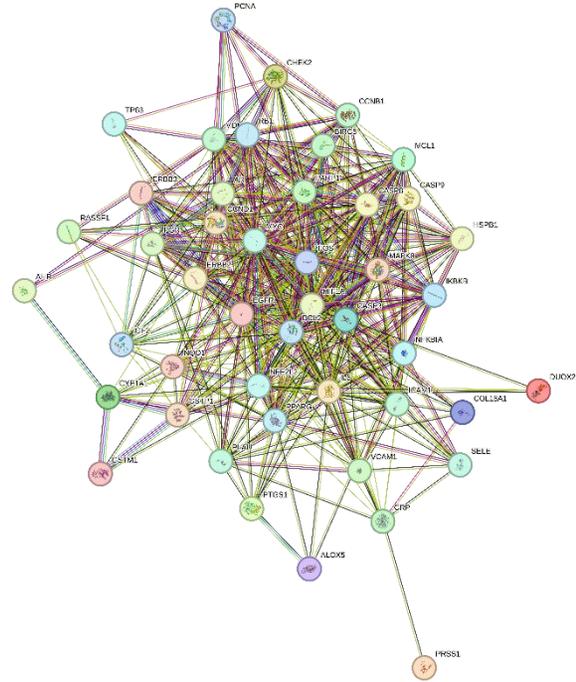


图 2 “仙鹤草 - 慢性萎缩性胃炎”交集靶点 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network of “*Agrimoniae Herba* - chronic atrophic gastritis”

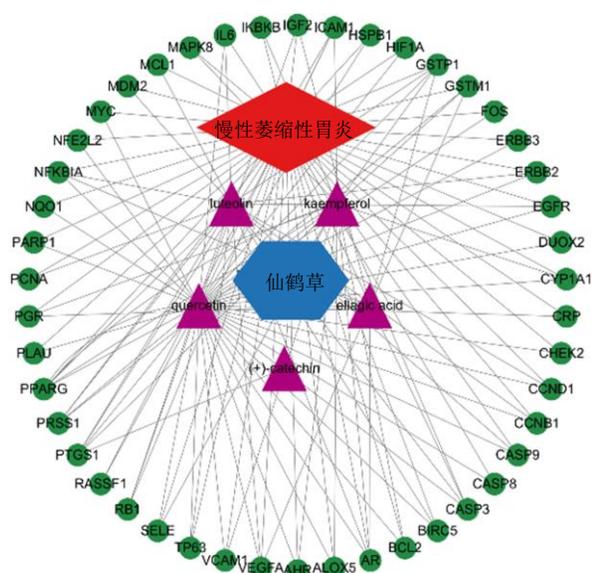


图 3 “中药 - 疾病 - 化合物 - 交集靶标”网络图

Fig. 3 Network diagram of “traditional Chinese medicine - disease - compound - intersection target”

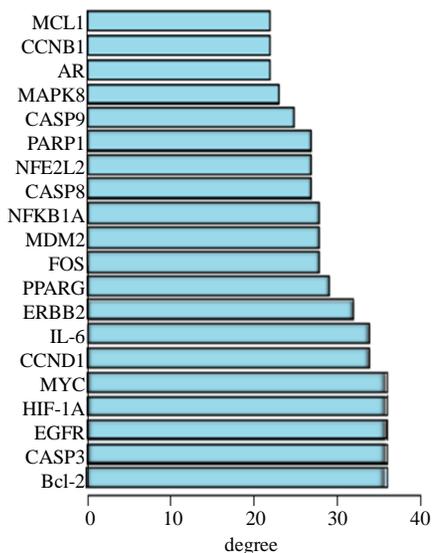


图 4 PPI 网络中 degree 值排名前 20 位的核心靶点  
Fig. 4 Top 20 core targets in the degree value of the PPI network

### 2.4 GO 和 KEGG 富集分析

GO 富集分析共获得 349 个条目，包括生物学过程 (BP) 254 条、细胞组成 (CC) 30 条、分子功能 (MF) 65 条，分别取 BP、CC、MF 排名前 10 位的条目进行可视化分析 (图 5)。BP 涉及凋亡过程

的负调控 (negative regulation of apoptotic process)、RNA 聚合酶 II 启动子途径转录正调控 (positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、基因表达的正调控 (positive regulation of gene expression)、细胞对 DNA 损伤刺激的反应 (cellular response to DNA damage stimulus)、增殖的正向调节 (positive regulation of proliferation); 主要涉及胞质 (cytosol)、细胞核 (nucleus)、胞质溶胶 (cytosol)、核质 (nucleoplasm) 等 CC, 与蛋白质结合 (protein binding)、相同蛋白结合 (identical protein binding)、酶结合 (enzyme binding)、泛素-蛋白质连接酶结合 (ubiquitin protein ligase binding)、蛋白质同源二聚活性 (protein homodimerization activity) 等 MF 关联性较大。对交集靶点蛋白开展 KEGG 通路富集分析, 获得 104 条通路。根据 P 值的大小, 选取前 10 位关联性较大的通路进行可视化分析 (图 6)。仙鹤草治疗慢性萎缩性胃炎的主要信号通路包括癌症通路 (pathways in cancer)、脂质与动脉粥样硬化通路 (lipid and atherosclerosis)、卡卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、乙型肝炎 (hepatitis B) 等信号通路。

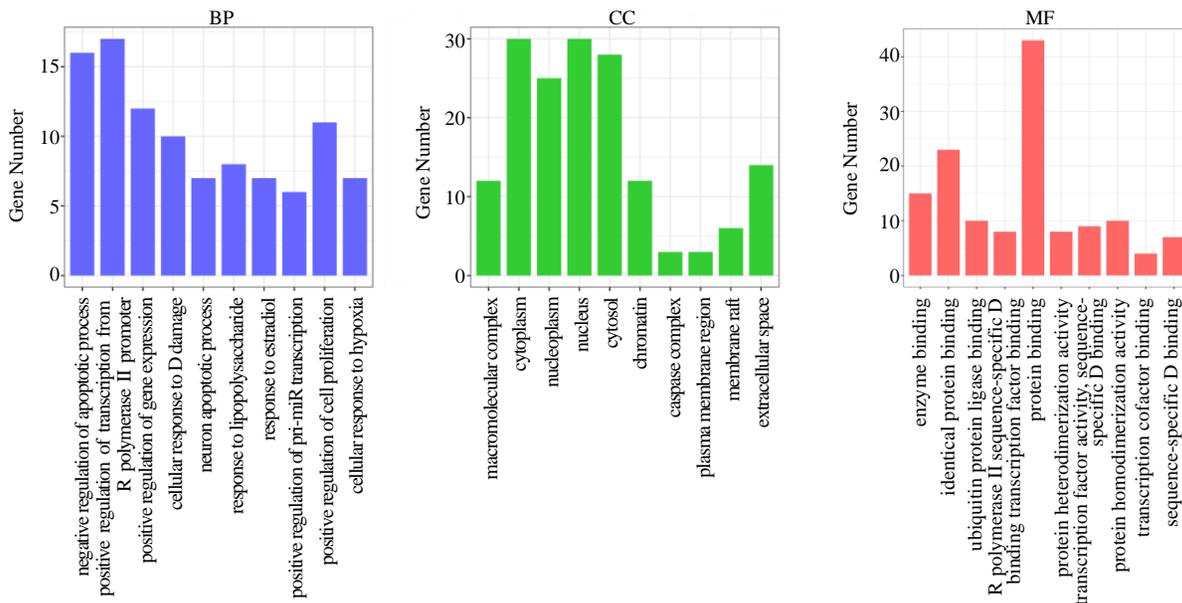


图 5 仙鹤草主要化合物作用靶点的 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis of the main compound action targets of *Agrimoniae Herba*

### 2.5 核心靶点分子对接验证

儿茶素、鞣花酸、山柰酚、木犀草素、槲皮素这 5 种重要的化合物与核心靶点 Bcl-2、CASP3、EGFR、HIF-1A、MYC 进行分子对接, 验证成分与

靶点间的结合活性 (表 2)。对接结果用结合能表示, 结合能小于 0 则表明分子与靶点可以自发结合, 结合能  $\leq -5.0$  kcal/mol (1 cal = 4.4 J) 时表明分子与靶点对接较好, 结合能  $\leq -7.0$  kcal/mol 表示结合的非

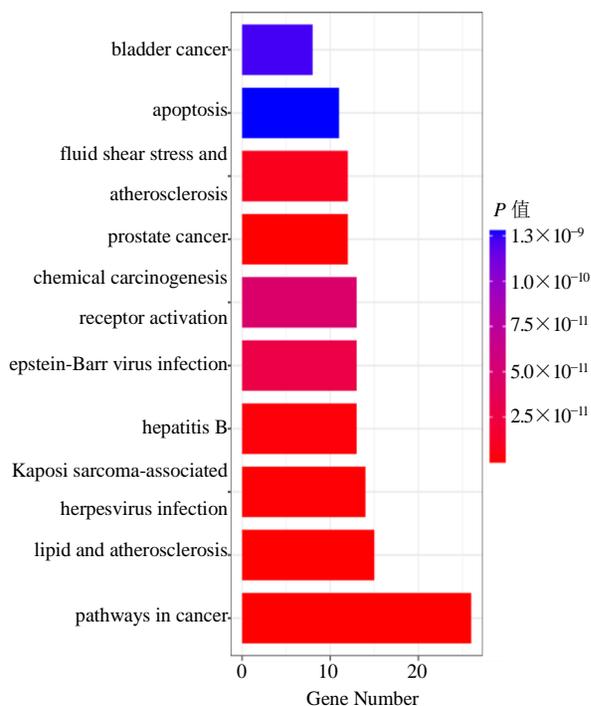


图 6 KEGG 通路富集结果

Fig. 6 KEGG pathway enrichment results

表 2 仙鹤草核心成分与核心靶点的结合能

Table 2 Binding energy of *Agrimoniae Herba* core component and core targets

有效成分	结合能/(kcal mol <sup>-1</sup> )				
	Bcl-2	CASP3	EGFR	HIF-1A	MYC
儿茶素	-7.2	-6.9	-8.3	-7.0	-5.6
木犀草素	-8.5	-7.8	-8.3	-7.4	-6.0
鞣花酸	-7.9	-7.2	-9.2	-7.9	-5.9
山柰酚	-7.8	-7.3	-8.5	-7.2	-5.8
槲皮素	-7.9	-7.1	-8.3	-7.5	-5.6

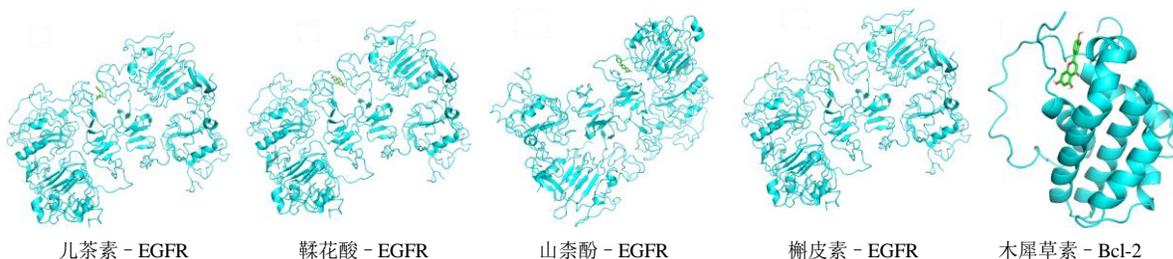


图 7 核心成分与核心靶点的分子对接

Fig. 7 Core components interconnected with molecules of core targets

的抗炎活性；动物试验证明其可以促进小鼠脾淋巴细胞增殖，抑制 T、B 淋巴细胞增殖和分泌细胞因子<sup>[19]</sup>。此外，大量基础研究显示槲皮素可以通过多种途径抑制胃癌细胞的增殖、同时诱导焦亡，从而表现出抗肿瘤作用<sup>[20-24]</sup>。儿茶素是一种天然抗氧化

常稳固<sup>[12]</sup>。对接结果表明主要活性成分与核心靶点均能自发结合，其中木犀草素与 Bcl-2 对接的结合能最低，儿茶素、鞣花酸、山柰酚、槲皮素均与 EGFR 结合能最低。将以上对接结果用 PyMOL 进行可视化（图 7）。

### 3 讨论

本研究使用 TCMSp 数据库对仙鹤草的活性成分进行筛选，运用 GeneCards、OMIM 数据库对慢性萎缩性胃炎的靶点进行预测筛选，研究发现仙鹤草中  $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$  的化合物有儿茶素、鞣花酸、槲皮素、山柰酚、木犀草素，5 个化合物对应 46 个靶点，可见仙鹤草是通过多成分、多靶点的特点对慢性萎缩性胃炎发挥治疗作用。既往研究提示槲皮素、木犀草素、儿茶素、山柰酚等天然黄酮类化合物，具有抗炎、抗病毒、抗氧化、免疫调节、抗肿瘤等作用<sup>[13-17]</sup>。研究显示，槲皮素是一种强大的自由基清除剂，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保护作用<sup>[18]</sup>。槲皮素同时也是良好的抗炎剂，研究发现槲皮素可以选择性的阻断环氧合酶-2 (COX-2)，表现出良好

剂，表现出广泛的抗炎、抗肿瘤作用，其机制可能是与调节核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- $\kappa$ B、儿茶酚氧化位甲基转移酶 (COMT)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等多种通路相关<sup>[25]</sup>。研究表明，山柰酚通

过调控细胞凋亡、使细胞周期停滞在 G<sub>2</sub>/M 期、下调上皮间质转化 (EMT) 相关标志物以及磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路来发挥抗肿瘤作用<sup>[16]</sup>。研究显示, 木犀草素可以通过抑制肿瘤细胞增殖、防止致癌刺激、激活细胞周期停滞以及诱导细胞凋亡来阻止体外和体内癌症的发展<sup>[14]</sup>。鞣花酸是天然的抗氧化剂, 其抗氧化特性是发挥潜在抗癌作用的基础, 而鞣花酸是通过清除自由基来表现出抗氧化活性<sup>[26]</sup>。

根据 PPI 网络以及分子对接验证的结果可知, 仙鹤草治疗慢性萎缩性胃炎所涉及到的重要靶点包括 BCL-2、CASP3、EGFR、HIF-1A、MYC 等。Bcl-2 是一种抑制细胞凋亡的基因, 它的过度表达可使细胞凋亡受抑制。生理状态下, 胃黏膜上皮细胞死亡的主要形式是细胞凋亡, 胃黏膜凭借 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 促凋亡与 Bcl-2 促增殖之间的平衡维持其稳定性。一旦该平衡被打破, 则有可能发生病变。有研究检测了胃黏膜轻度不典型增生、重度不典型增生及胃癌组织标本中 Bcl-2 和 Bax 的表达, 结果发现在轻度、重度不典型增生及胃癌组织中 Bcl-2 阳性表达率逐渐增高, Bax 阳性表达率逐渐降低<sup>[27]</sup>。由此可以推测 Bcl-2 与 Bax 比例失衡是胃黏膜异性增生和胃癌的特点之一。因此, 大量研究进一步从动物模型上验证了中医药可能通过调节 Bcl-2 与 Bax 的表达来发挥治疗作用。韦维等<sup>[28]</sup>发现, 安胃汤可能通过降低 Bcl-2 及 NF-κB 在胃黏膜及血液中的表达, 调节促进细胞凋亡、增强黏膜屏障的防御和修复的功能, 从而达到治疗慢性萎缩性胃炎的目的。姜华等<sup>[29]</sup>发现, 愈胃灵合剂可以明显下调慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 Bcl-2 表达同时上调 Bax 的表达来发挥治疗作用。还有袁红霞等<sup>[30]</sup>发现, 善胃 I 号抑制大鼠胃黏膜 Bcl-2 蛋白的表达并促进 Bax 蛋白的表达的研究以及周巍等<sup>[31]</sup>通过传统针灸疗法降低 NF-κB 及 Bcl-2 基因表达发挥对慢性萎缩性胃炎的治疗作用。从网络药理学的分析可以看出, 仙鹤草治疗慢性萎缩性胃炎的核心靶点之一为 Bcl-2 与既往研究结果一致。Caspase-3 是细胞凋亡途径中最为关键的酶类之一, 在促进细胞凋亡的生物学过程中发挥重要的作用<sup>[32]</sup>。有研究检测了在非癌组织、癌前 (萎缩性胃炎和肠化生) 组织和胃癌组织 Caspase-3 的表达, 结果提示 Caspase-3 在所有非癌性黏膜中的表达为 100%, 在癌前组织中的表达为 94.1%, 在胃癌组织中的表达仅有

31.3%<sup>[33]</sup>。同样, 也有研究检测了不同病理状态的胃黏膜组织中 Caspase-3 的表达, 结果发现 Caspase-3 蛋白表达在慢性萎缩性胃炎和轻中度不典型不典型增生中表达上调, 但在重度不典型增生和胃癌中表达下调, 表明 Caspase-3 失活或表达减少与胃黏膜癌变密切相关<sup>[34]</sup>。基于以上胃黏膜不同状态下 Caspase-3 的表达差异, 有学者通过动物试验的方法进一步验证了中药补气活血方可以有效逆转萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 Caspase-3 表达下调从而发挥治疗作用<sup>[35]</sup>。EGFR 属于受体酪氨酸激酶 (RTK) 的 ErbB 家族。这些跨膜蛋白在与表皮生长因子 (EGF) 蛋白家族的肽类生长因子结合后被激活。生长因子诱导的 EGFR 信号传导对于许多正常形态发生过程至关重要, 但该受体家族成员的异常活性已被证明在多种肿瘤细胞的发生和发展过程中发挥关键作用<sup>[36]</sup>。有研究检测了萎缩性胃炎大鼠和正常对照大鼠血清 EGF 和胃黏膜 EGFR 的水平, 结果发现慢性萎缩性胃炎组平均 EGF 水平和 EGFR 表达阳性率 80% 显著高于对照组<sup>[37]</sup>。可见 EGFR 在萎缩性胃炎的发生发展过程中扮演重要角色。EGFR 位于调节细胞增殖、黏附、迁移和分化等复杂信号转导级联的前端, 其下游可激活包括 MAPK、PI3K/Akt 等多条信号通路。本研究发现仙鹤草的多种有效成分均可以与 EGFR 自发性结合, 因此推测仙鹤草靶向 EGFR 通过其下游多条相关通路发挥治疗作用。肿瘤中普遍存在组织缺氧, 对组织缺氧的适应是恶性细胞的重要特征之一。HIF-1A 是缺氧诱导因子 HIF 的关键调节亚基, 既往研究表明 HIF-1A 过表达与结肠癌的不良预后相关<sup>[38]</sup>。c-MYC 基因是一种具有高度保守的 DNA 结合蛋白的癌基因。c-MYC 蛋白在早期胃癌和慢性萎缩性胃炎中的表达显著高于慢性非萎缩性胃炎, 提示 c-MYC 蛋白的过度表达与癌前病变和胃癌密切相关, 研究显示, 胃热伤阴证慢性萎缩性胃炎患者甲基化的 c-MYC 均明显高于其他证型<sup>[39]</sup>。

通过 GO 富集分析发现, 仙鹤草靶点在生物过程中主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、凋亡过程的负调控, 且广泛分布于细胞质及核内, 多数具有与蛋白结合的功能。KEGG 富集分析得 104 条信号通路, 根据 P 值大小进行排序, 选取前 10 位为主要信号通路如癌症通路、脂质与动脉粥样硬化通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染和乙型肝炎感染等信号通路等。萎缩性胃炎已经明确是癌前

病变, 其某些生物学特质与胃癌相似, 因此仙鹤草治疗萎缩性胃炎的靶点富集到癌症通路恰好可以说明这一点。癌症与动脉粥样硬化中存在许多相互作用<sup>[40]</sup>, 因此仙鹤草可以通过调节脂质与动脉粥样硬化通路从而调治癌症及癌前病变的发生。此外, 卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染和乙型肝炎感染为病毒感染的过程, 因此可以推断仙鹤草可能通路调节病毒与免疫过程发挥治疗作用。

综上所述, 仙鹤草可能通过其有效成分槲皮素、山柰酚、木犀草素、儿茶素、鞣花酸等作用于 Bcl-2、CASP3、EGFR、HIF-1A、MYC 等肿瘤相关靶点调控肿瘤相关通路、脂质与动脉粥样硬化通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染和乙型肝炎感染等通路, 进而影响细胞增殖、凋亡、炎症、氧化应激、免疫等生物学过程发挥治疗萎缩性胃炎这一癌前病变的作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(9): 665-678.
- [2] 李军祥, 陈詒, 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.
- [3] Rugge M, Correa P, Dixon M F, et al. Gastric mucosal atrophy: Interobserver consistency using new criteria for classification and grading [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(7): 1249-1259.
- [4] Vannella L, Lahner E, Bordi C, et al. Reversal of atrophic body gastritis after *H. pylori* eradication at long-term follow-up [J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(4): 295-299.
- [5] Lei J, Ren F, Li W Y, et al. Use of folic acid supplementation to halt and even reverse the progression of gastric precancerous conditions: A Meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 370.
- [6] 赵静怡, 赵鲁卿, 张声生. 张声生以微观癥积论治慢性萎缩性胃炎伴低级别上皮内瘤变经验 [J]. *北京中医药*, 2020, 39(1): 31-35.
- [7] 陈莹莹, 刘涛. 王灿晖治疗慢性萎缩性胃炎用药规律探析 [J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(6): 589-591.
- [8] 赵建根, 李家劫, 刘金星, 等. 基于张杰治疗慢性萎缩性胃炎 1019 例处方的数据挖掘及生物信息学分析 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2023, 46(6): 36-45.
- [9] 陈文鹏, 卢健棋, 庞延, 等. 仙鹤草化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(6): 118-122.
- [10] 张慧兰, 郭文晖, 王旭, 等. 仙鹤草化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(16): 5399-5409.
- [11] 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.
- [12] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [13] Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [14] Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108612.
- [15] Panche A N, Diwan A D, Chandra S R. Flavonoids: An overview [J]. *J Nutr Sci*, 2016, 5: e47.
- [16] Imran M, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential [J]. *Molecules*, 2019, 24(12): 2277.
- [17] Baranwal A, Aggarwal P, Rai A, et al. Pharmacological actions and underlying mechanisms of catechin: A review [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(5): 821-833.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 贾雪峰, 陈文明, 孙道萍, 等. 槲皮素抑制胃癌上皮-间质转化的研究 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(8): 1030-1032.
- [25] de Araújo Rêgo R I, Silvestre G F G, de Melo D F, et al. Flavonoids-rich plant extracts against *Helicobacter pylori* infection as prevention to gastric cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 951125.

- [26] R ós J L, Giner R M, Mar ín M, *et al.* A pharmacological update of ellagic acid [J]. *Planta Med*, 2018, 84(15): 1068-1093.
- [27] 崔涛, 刘莹, 朱祖安, 等. NF- $\kappa$ B、bcl-2、bax 在胃不典型增生、胃癌中的表达及其意义 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2006(7): 689-693.
- [28] 韦维, 朱永苹, 林寿宁, 等. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠模型 Bcl-2 及 NF- $\kappa$ B 表达的影响 [J]. *四川中医*, 2014, 32(5): 61-64.
- [29] 娄华, 乔虹, 杨宏升, 等. 愈胃灵合剂对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜及 SS Bax Bcl-2 含量的影响 [J]. *四川中医*, 2014, 32(9): 46-48.
- [30] 袁红霞, 刘彩梅, 刘清君, 等. 善胃 I 号方对胃癌前病变大鼠胃黏膜 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(5): 916-917.
- [31] 周巍, 杨青, 舒文娜, 等. 艾灸与针刺对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞凋亡及 NF- $\kappa$ B、Bcl-2 基因表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2021, 46(4): 284-288.
- [32] Porter A G, J änicke R U. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 1999, 6(2): 99-104.
- [33] Sun Y, Chen X Y, Liu J, *et al.* Differential caspase-3 expression in noncancerous, premalignant and cancer tissues of stomach and its clinical implication [J]. *Cancer Detect Prev*, 2006, 30(2): 168-173.
- [34] Hu X B, Zhao J, Yang L, *et al.* Clinicopathological significance and relations of caspase-3 expression, cell proliferation and apoptosis in gastric cancer and the precancerous lesions [J]. *OTM*, 2009, 8(11): 665-668.
- [35] Yin J, Yi J, Yang C, *et al.* Weiqi Decoction attenuated chronic atrophic gastritis with precancerous lesion through regulating microcirculation disturbance and HIF-1 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2651037.
- [36] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: Signalling mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37: 3-8.
- [37] Cao Q, Si J M, Wu J G. Effects of EGF/EGFR expression on atrophic gastritis in rats [J]. *J Zhejiang Univ: Med Sci*, 2003, 32(3): 235-236.
- [38] Baba Y, Noshok K, Shima K, *et al.* HIF1A overexpression is associated with poor prognosis in a cohort of 731 colorectal cancers [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5): 2292-2301.
- [39] Cai D, Chen Z Y, Dou X B, *et al.* Difference in DNA methylation levels of gastric c-myc, p16, and hMLH1 among traditional Chinese medical syndromes for chronic atrophic gastritis [J]. *Eur J Integr Med*, 2018, 21: 82-87.
- [40] Balzan S, Lubrano V. LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer [J]. *Life Sci*, 2018, 198: 79-86.

[责任编辑 高源]