

# 基于网络药理学和分子对接技术探讨阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的作用机制

何祥<sup>1</sup>, 唐给斯<sup>1</sup>, 山丹<sup>1</sup>, 莫希叶勒<sup>2</sup>, 吴双英<sup>1\*</sup>

1. 呼伦贝尔市蒙医医院, 内蒙古 呼伦贝尔 021000

2. 内蒙古民族大学 蒙医药学院, 内蒙古 通辽 028000

**摘要:** **目的** 基于网络药理学和分子对接技术研究阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的分子机制。**方法** 通过 TCMSP、BATMAN-TCM 数据库和中国知网、维普、万方检索库确定阿拉坦五味丸活性成分, 并从 Swiss Targer Prediction、SEA、Pharm Mapper 平台中预测活性成分相关靶点, 在 DisGeNET 和 GeneCard 数据库中收集慢性胃炎相关靶点。将活性成分靶点与疾病靶点取交集, 并构建“药物-活性成分-核心靶点”相互作用网络, 利用 STRING 数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络; 应用 Metascape 数据库进行基因本体 (GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 使用 AutoDock 4.2.6 软件对阿拉坦五味丸的关键活性成分和 PPI 网络中的核心靶点进行分子对接, 以评价其结合能力。**结果** 共获得阿拉坦五味丸活性成分 30 个, 治疗慢性胃炎的核心靶点 106 个。分析 PPI 网络获知肿瘤坏死因子 (TNF)、白蛋白 (ALB)、白细胞介素 (IL)-6、蛋白激酶 B1 (Akt1)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、表皮生长因子受体 (EGFR) 起主要作用。GO 富集分析主要涉及对无机物的反应、磷酸化的正调控和细胞死亡的正调控等生物过程, 蛋白激酶活性、蛋白激酶结合和蛋白酪氨酸激酶活性等分子功能, 膜筏、薄膜侧面、囊泡腔及受体复合物等细胞组分。KEGG 通路分析主要涉及癌症通路、癌症中的蛋白聚糖、糖尿病并发症中的糖基化终末产物-糖基化终产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路等。分子对接结果显示, 阿拉坦五味丸中五灵脂二萜酸、鞣花酸、槲皮素与关键靶点之间具有较好的亲和力。**结论** 阿拉坦五味丸可能通过五灵脂二萜酸、鞣花酸、槲皮素等主要活性成分作用 TNF、ALB、IL-6 等靶点, 可能通过参与癌症的发病途径、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE、低氧诱导因子-1 (HIF-1)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 等信号通路有效治疗慢性胃炎。

**关键词:** 阿拉坦五味丸; 慢性胃炎; 网络药理学; 分子对接; 五灵脂二萜酸; 鞣花酸; 槲皮素

**中图分类号:** R285; R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)05-1145-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.008

## Mechanism of Alatan Wuwei Pills in treatment of chronic gastritis based on network pharmacology and molecular docking technology

HE Xiang<sup>1</sup>, TANG Geisi<sup>1</sup>, SHAN Dan<sup>1</sup>, MOXI Yele<sup>2</sup>, WU Shuangying<sup>1</sup>

1. Hulunbeier Mongolian Medicine Hospital, Hulunberer 021000, China

2. College of Traditional Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China

**Abstract: Objective** To study the molecular mechanism of Alatan Wuwei Pills in treatment of chronic gastritis based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** To determine the active ingredients of Alatan Wuwei Pills through TCMSP, BATMAN-TCM databases, as well as CNKI, VIP, and Wanfang search databases. To predict active ingredient related targets from Swiss Targer Prediction, SEA, and Pharm Mapper platforms, and chronic gastritis related targets were collected from DisGeNET and GeneCard databases. Intersect the active ingredient target with the disease target, build an interaction network of “drugs - active ingredients - core targets”, using the STRING database to construct a PPI network, applying the Metascape database to analyze GO functions and KEGG pathway enrichment. Using the AutoDock 4.2.6 software to perform molecular docking on the key active ingredients of Alatan Wuwei Pills and the core targets in the PPI network to evaluate their binding ability. **Results** A total of 30 active ingredients were obtained from Alatan Wuwei Pills, and 106 core targets were identified for the treatment of chronic gastritis. Analyzing

收稿日期: 2023-12-14

基金项目: 呼伦贝尔市蒙医医院院级项目 (YJ23-015)

作者简介: 何祥, 蒙药师, 硕士, 研究方向为蒙药有效成分及药理研究。E-mail: hexiang0815@163.com

\*通信作者: 吴双英, 主管蒙药师, 硕士, 研究方向为蒙药资源与栽培技术。E-mail: 392721698@qq.com

the PPI network reveals that TNF, ALB, IL-6, Akt1, VEGFA, and EGFR play a major role. GO enrichment analysis mainly involves reactions to inorganic substances, regulation of phosphorylation, regulation of cell death and other biological process, protein kinase activity, protein kinase binding, protein tyrosine kinase activity and other molecular function, membrane rafts, side of membrane, vesicle lumen, receptor complex and other cellular components. KEGG pathway analysis mainly involves cancer pathway, proteoglycan in cancer, AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications, etc. The molecular docking results showed that there was a good affinity between the diterpenoid acid, tannic acid, quercetin and key targets in Alatan Wuwei Pills. **Conclusion** Alatan Wuwei Pills may act on targets such as TNF, ALB, and IL-6 through the main active ingredients of wulingzhi acid, ellagic acid, quercetin etc, it may be through participating in proteoglycan in cancer, AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications, HIF-1, PI3K/Akt and other signaling pathways.

**Key words:** Alatan Wuwei Pills; chronic gastritis; network pharmacology; molecular docking; wulingzhi acid; ellagic acid; quercetin

慢性胃炎是一种由多种病因引起的胃黏膜受损, 发生慢性炎症细胞浸润。长期慢性炎症刺激会加剧胃黏膜损伤, 导致胃功能下降, 主要临床表现为反酸、疼痛、腹胀等非特异性消化不良症状<sup>[1]</sup>。慢性胃炎是我国人群最常见的消化系统疾病, 目前我国基于内镜诊断的慢性胃炎患病率接近 90%。幽门螺旋杆菌 (Hp) 感染是慢性胃炎发生的主要病因, 相关 Meta 分析显示全球 44.3% 的人口感 Hp, 而慢性活动性胃炎患者的 Hp 感染率高达 99.4%。我国 Hp 感染率为 40.6%~55.8%<sup>[2-4]</sup>, 因此, 慢性胃炎的患病率较高, 发病后难治愈, 病程迁延, 易反复发作, 甚至在长期炎症刺激下易发展为胃癌情况, 会对人们的健康与生活质量造成严重影响<sup>[5]</sup>。胃炎发作与饮食不当、胃食管反流、免疫等因素相关。慢性胃炎是由于饮食不节, 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。蒙医在治疗慢性胃炎方面积累了丰富的经验, 不仅可显著改善胃脘部症状, 还可提高患者生存质量, 减少复发, 充分显示出蒙医药独特的优势及应用前景<sup>[6]</sup>。

阿拉坦五味丸是经典蒙药复方, 源于《甘露四部》, 由诃子、黑冰片、石榴、制木鳖子或波棱瓜子、五灵脂 5 味药组成, 具有祛“赫依、希拉”病、健胃、助消化等功效, 临床上用于胃肠炽热、宿食不消、肝胆热症、黄疸等病症<sup>[7-8]</sup>。方中诃子被誉为“蒙药之王”味涩, 性平, 抑希拉、消食, 为主药<sup>[9]</sup>; 黑冰片抑希拉、助消化, 为辅药; 石榴除巴达干、赫依, 木鳖子、五灵脂抑腑希拉, 助消化, 均为佐使药<sup>[10]</sup>。研究表明, 阿拉坦五味丸联合质子泵抑制剂广泛应用于胃炎的治疗<sup>[11-13]</sup>; 石榴、黑冰片、木鳖子、五灵脂等单味药也均可用于消化不良、食积不

消、胃热等胃肠病<sup>[14]</sup>。网络药理学具有系统生物学、计算生物学、整合药理学等多学科配合的优势, 更适合分析多成分、多靶点、多途径和整体性特点的中药及民族药作用机制<sup>[15-16]</sup>。因此, 本研究运用网络药理学方法, 预测蒙药阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的有效成分、潜在靶点及相关信号途径, 探讨其治疗作用机制, 并且通过分子对接技术对结果进行验证, 为指导临床用药提供新的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物活性成分获取及筛选

通过 TCMSP、BATMAN-TCM 数据库搜集阿拉坦五味丸中诃子、黑冰片、石榴、制木鳖子或波棱瓜子、五灵脂有效成分。以口服利用度 (OB)  $\geq 30\%$  与类药性 (DL)  $\geq 0.18$  筛选有效成分; 在 TCMSP 和 BATMAN-TCM 数据库中均未收录黑冰片信息, 故选用中国知网、维普和万方数据库进行文献检索。将所有获取的活性成分输入 PubChem 数据库查询并转化为标准 Canonical SMILES 格式。

### 1.2 活性成分靶点预测

将活性成分的 SMILES 格式文件导入 Swiss Target Prediction 和 SEA 数据平台, 物种属性为“Homo sapiens”, 搜集活性成分的所有靶点信息, 并除重。2 个数据库搜不到的成分选用 Pharm Mapper 数据库中进行“钓靶”。

### 1.3 慢性胃炎核心靶点搜集

以“chronic gastritis”为关键词, 通过 DisGeNET 和 GeneCard 数据库搜集慢性胃炎的相关靶点, 合并、去重, 与 1.2 项下获得的成分靶点相匹配, 获得阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的核心靶点。

### 1.4 构建“药物-活性成分-核心靶点”网络模型

将以上获得的核心靶点的相关信息导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建“药物-活性成分-核心靶点”相互作用网络图, 使用 Network Analyzer 功

能对阿拉坦五味丸的主要成分进行分析。

### 1.5 基因功能和通路富集分析

将药物与疾病相一致的核心靶点输入 STRING 数据库, 进行蛋白相互作用 (PPI) 网络分析, 通过 Cytoscape 3.9.1 软件中的网络拓扑分析插件 CentiScaPe 2.2 进行拓扑分析和计算, 采用 3 种算法 [度中心性 (degree)、接近中心性 (closeness)、中介中心性 (betweenness)] 筛选关键靶点基因; 再导入 Metascape 平台, 对阿拉坦五味丸进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 分析其结果, 并运用 Cytoscape 3.9.1 软件对结果可视化处理。

### 1.6 活性成分 - 核心靶点的分子对接

通过 PubChem 数据库获取阿拉坦五味丸主要活性成分的分子结构, 以 mol2 格式保存, 作为配体小分子; 选择 PPI 网络中 degree 值排名靠前的核心靶点, 在 PDB 数据库中下载蛋白三维晶体结构, 以 pdb 格式保存, 利用 PyMOL 2.5.2 对受体蛋白进行加氢、去水和去除小分子配体等预处理, 然后运用 AutoDock 1.5.7 将受体和配体进行分子对接, 对接结果进行函数计算, 绘制分子对接模式图。

## 2 结果

### 2.1 阿拉坦五味丸活性成分

通过数据检索筛选出阿拉坦五味丸中 30 个活性成分, 见表 1。诃子主要含有鞣花酸、番泻苷、7-脱氢麦角甾醇等; 石榴主要含有 fritillaziebinol、(+)-儿茶素、槲皮素等; 木鳖子含有木鳖子酸、稀子蕨素 A、 $\alpha$ -菠菜甾醇等; 五灵脂含有五灵脂二萜酸、尿素、尿酸等; 黑冰片属于粪便物质, 数据库未收录其活性成分, 文献中对黑冰片成分研究主要侧重于微量元素的检测与定量, 未见关于有机成分的研究报道。胆汁酸是一类胆烷酸类化合物, 肝脏合成的胆汁酸经肠肝循环约 95% 被重新吸收加以利用, 另外有 0.2~0.6 g/d 则随粪便排出体外<sup>[17]</sup>。因此, 本研究选用 4 种胆汁酸作为黑冰片的活性成分, 有胆酸、脱氧胆酸、石胆酸、甘氨酸胆酸。

### 2.2 阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎靶点预测及筛选

通过 Swiss Target Prediction、SEA (<https://sea.bkslab.org/>)、Pharm Mapper 平台获得了 30 个活性成分的相关靶点 1 522 个, 删除重复值, 共获得阿拉坦五味丸成分靶点 557 个。从数据库 DisGeNET 中获取 114 个慢性胃炎相关靶点, 从数据库 GeneCard 中获取 678 个慢性胃炎相关靶点, 取并集

表 1 活性成分信息

Table 1 Basic information on active ingredients

序号	活性成分	OB/%	DL	来源
C1	鞣花酸	43.06	0.43	诃子、石榴
HZ1	番泻苷	50.69	0.61	诃子
HZ2	7-脱氢麦角甾醇	37.42	0.75	诃子
HZ3	诃子次酸	72.00	0.32	诃子
HZ4	玫瑰树碱	30.82	0.28	诃子
HZ5	霹雳萝芙辛碱	82.58	0.78	诃子
HZ6	(R)-(6-methoxy-4-quinolyl)-[(2R,4R,5S)-5-vinylquinuclidin-2-yl]methanol	55.88	0.40	诃子
HZ7	华紫堇碱	46.51	0.72	诃子
C2	$\beta$ -谷甾醇	36.91	0.75	石榴、木鳖子
SL1	贝母酚	55.05	0.34	石榴
SL2	(+)-儿茶素	54.83	0.24	石榴
SL3	槲皮素	46.43	0.28	石榴
SL4	山柰酚	41.88	0.24	石榴
SL5	木犀草素	36.16	0.25	石榴
MBZ1	木鳖子酸	36.36	0.75	木鳖子
MBZ2	稀子蕨素 A	37.30	0.71	木鳖子
MBZ3	$\alpha$ -菠菜甾醇	42.98	0.76	木鳖子
MBZ4	trans-gondoic acid	30.70	0.20	木鳖子
MBZ5	stigmast-4-ene-3,6a-diol	34.37	0.78	木鳖子
MBZ6	schottenol	37.42	0.75	木鳖子
WLZ1	japondipsaponin E1	—	—	五灵脂
WLZ2	尿素	—	—	五灵脂
WLZ3	三羟基异甾族胆烯酸	—	—	五灵脂
WLZ4	波那拉酮 A	—	—	五灵脂
WLZ5	尿酸	—	—	五灵脂
WLZ6	五灵脂二萜酸	—	—	五灵脂
HBP1	胆酸	—	—	黑冰片
HBP2	脱氧胆酸	—	—	黑冰片
HBP3	石胆酸	—	—	黑冰片
HBP4	甘氨酸胆酸	—	—	黑冰片

后共筛选慢性胃炎疾病靶点 722 个。将阿拉坦五味丸 557 个成分靶点蛋白和 722 个慢性胃炎疾病靶点蛋白进行比对, 并绘制韦恩图, 见图 1。最终筛选出 106 个与阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎相关靶点。

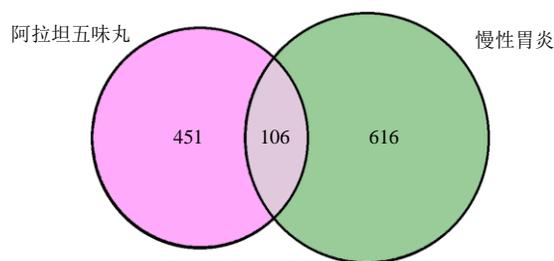


图 1 “阿拉坦五味丸 - 慢性胃炎” 靶点韦恩图

Fig. 1 Targets Venn diagram of “Alatan Wuwei Pills - chronic gastritis”

### 2.3 “药物 - 活性成分 - 核心靶点”网络的构建和分析

将药物、活性成分及核心靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物 - 活性成分 - 核心靶点”网络, 见图 2。此网络图共包括 141 个节点, 346 条边, 中

间六边形节点代表作用的核心靶点, 外面圆圈代表药物及活性成分, 网络中节点颜色越深则表示节点的重要性, 而边则表示活性成分与靶点的相互作用关系。degree 值排名靠前的有效成分有山柰酚、木犀草素、槲皮素、五灵脂二萜酸。

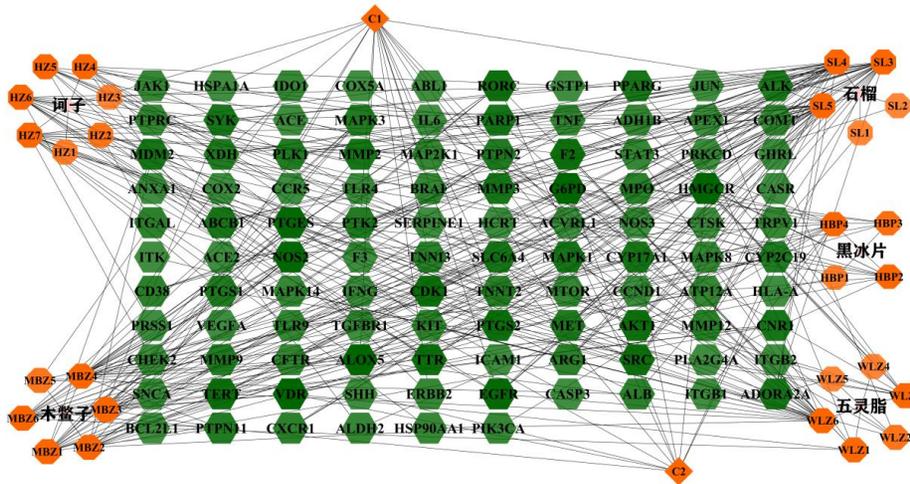


图 2 阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的“药物 - 活性成分 - 核心靶点”网络

Fig. 2 “Drugs-active ingredients-core targets” network of Alatan Wuwei Pills in treatment of chronic gastritis

### 2.4 基因功能和通路富集分析结果

2.4.1 PPI 分析 通过 STRING 数据平台将 106 个核心靶点导入, 以获得相互作用关系, 再使用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制靶蛋白 PPI 网络图, 结果见图 3。该网络图包括 106 个节点, 1504 条边, 平均节点 degree 值 28.4, PPI 富集  $P$  值  $< 1.0 \times 10^{-16}$ , 其中 degree 值越大则节点越大。基于 Centiscape 2.2 插件中 3 种不同的算法分别筛选出评分最高的关键靶点基因, 结果见表 2, 3 种算法中数值排名靠前的靶点基因有肿瘤坏死因子 (TNF)、白蛋白 (ALB)、白细胞介素-6 (IL-6)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、表皮生长因子受体

(EGFR)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src (SRC)、转录因子 Jun (JUN)、MAP 激酶激活蛋白激酶 3 (MAPK3)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3), 谷胱甘肽 S-转移酶 P (GSTP1)、热休克蛋白 HSP 90 $\alpha$  (HSP90AA1)。

2.4.2 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的 106 个核心靶点导入到 Metascape 数据库进行 GO 功能富集和 KEGG 通路分析。根据  $P < 0.01$ 、数目  $\geq 5$  的条目进行筛选, 选取  $P$  值前 20 位的 GO 条目, 结果见图 4。与生物过程相关的主要有对无机物的反应、磷酸化的正调控、细胞死亡的正调控、细胞活化和防御反应的调节等;

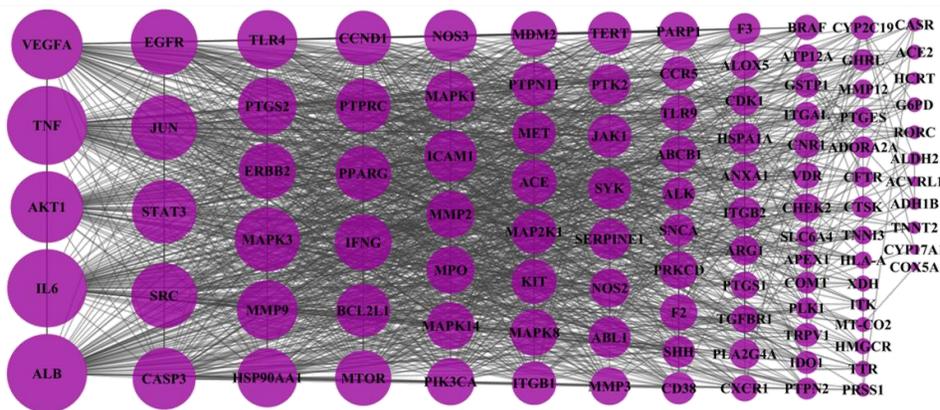


图 3 阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的 PPI 网络

Fig. 3 PPI network of Alatan Wuwei Pills in treatment of chronic gastritis

表 2 关键靶点基因  
Table 2 Key target genes

序号	度中心性		接近中心性		中介中心性	
	基因	评分	基因	评分	基因	评分
1	<i>TNF</i>	82	<i>ALB</i>	0.007 751 93	<i>ALB</i>	1 048.496 114 0
2	<i>ALB</i>	82	<i>TNF</i>	0.007 692 30	<i>TNF</i>	781.733 950 7
3	<i>IL-6</i>	81	<i>IL-6</i>	0.007 633 58	<i>IL-6</i>	643.344 052 0
4	<i>Akt1</i>	72	<i>Akt1</i>	0.007 194 24	<i>VEGFA</i>	467.219 359 1
5	<i>VEGFA</i>	70	<i>VEGFA</i>	0.006 993 00	<i>Akt1</i>	418.389 979 2
6	<i>EGFR</i>	64	<i>EGFR</i>	0.006 849 31	<i>EGFR</i>	347.429 670 5
7	<i>SRC</i>	63	<i>JUN</i>	0.006 756 75	<i>JUN</i>	287.761 084 5
8	<i>JUN</i>	63	<i>SRC</i>	0.006 666 66	<i>GSTP1</i>	258.232 487 1
9	<i>MAPK3</i>	62	<i>STAT3</i>	0.006 622 51	<i>HSP90AA1</i>	244.303 031 1
10	<i>CASP3</i>	59	<i>MAPK3</i>	0.006 622 51	<i>SRC</i>	240.938 454 7

与分子功能相关的有蛋白激酶活性、蛋白激酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、氧化还原酶活性和磷酸酶结合；与细胞组分相关的有膜筏、薄膜侧面、囊泡腔、受体复合物和细胞质的核周区。

经 KEGG 通路分析，共获得 154 条信号通路，根据 *P* 值排序筛选出前 20 条通路进行气泡图展示，结果见图 5。阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的信号通路包括癌症的发病途径、癌症中的蛋白聚糖、糖尿病并发症中的糖基化终末产物-糖基化终产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路、内分泌治疗抗性、脂质与动脉粥样硬化、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、胰腺癌症、表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、人类 T 细胞白血病病毒 1 感染、松弛素信号通路、膀胱癌症、人巨细胞病毒感染、弓形体病、癌症中细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 的表达和 PD-1 检查点通路、恰加斯病、乙型肝炎等通路。

### 2.5 分子对接结果

将“药物-活性成分-核心靶点”网络图中排列靠前的 7 个活性成分鞣花酸、槲皮素、山柰酚、木犀草素、华紫堇碱、木鳖子酸和五灵脂二萜酸与 PPI 网络中排在前 6 位的核心蛋白进行分子对接，最终获得 42 组对接结果，见表 3，当受体和配体间结合能  $\leq -5.0$  kcal/mol (1 cal=4.2 J) 时，二者间有较好的结合活性；结合能  $\leq -7.0$  kcal/mol 时，二者间有较强的结合活性<sup>[18]</sup>。结果显示，所有的核心成分和靶点结合能均  $< -5.0$  kcal/mol；结合能  $\leq -7.0$

kcal/mol 的有 35 组。其中五灵脂二萜酸与各核心靶点的结合性最为突出，亲和力均高于其他几个活性成分。选择较高亲和力的对接模式，绘制对接构象图，见图 6。

### 3 讨论

慢性胃炎是临床常见的消化内科疾病，主要临床表现为反酸、疼痛、腹胀等非特异性消化不良症状，部分慢性患者还可出现抑郁、焦虑等精神心理症状，对患者机体健康造成不利影响<sup>[1-2, 19-20]</sup>。当前西医常规治疗一般以泮托拉唑、阿莫西林克拉维酸钾、克拉霉素等药物来抑制胃酸分泌、消除 Hp 为主要治疗要领，虽然有较好的疗效，但长期应用会出现药物依赖、不良反应提升、易复发等情况；中医治疗以疏肝理气、健脾和胃类中药来提高脾胃消化功能；蒙医在治疗上宜以祛巴达干、调整胃火、健胃为原则<sup>[6]</sup>。本研究以阿拉坦五味丸为研究对象，基于网络药理学和分子对接技术探讨该阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的分子作用机制。

“药物-活性成分-核心靶点”图显示阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的活性成分主要为黄酮类、酚酸、甾醇类等化合物，其中山柰酚、木犀草素、槲皮素、五灵脂二萜酸等化合物的 degree 值最高，与疾病靶点关系密切，故预测其可能为本方发挥治疗慢性胃炎作用的主要成分。山柰酚、木犀草素、槲皮素均属黄酮类化合物，具有抗炎作用，对伴有 Hp 感染的胃炎有较好的治疗效果<sup>[21]</sup>。相关药理学研究显示，山柰酚可以有效抑制 Hp 感染的 AGS 细胞中 IL-8 的释放，延缓炎症过程，表现出抗氧化和抗炎

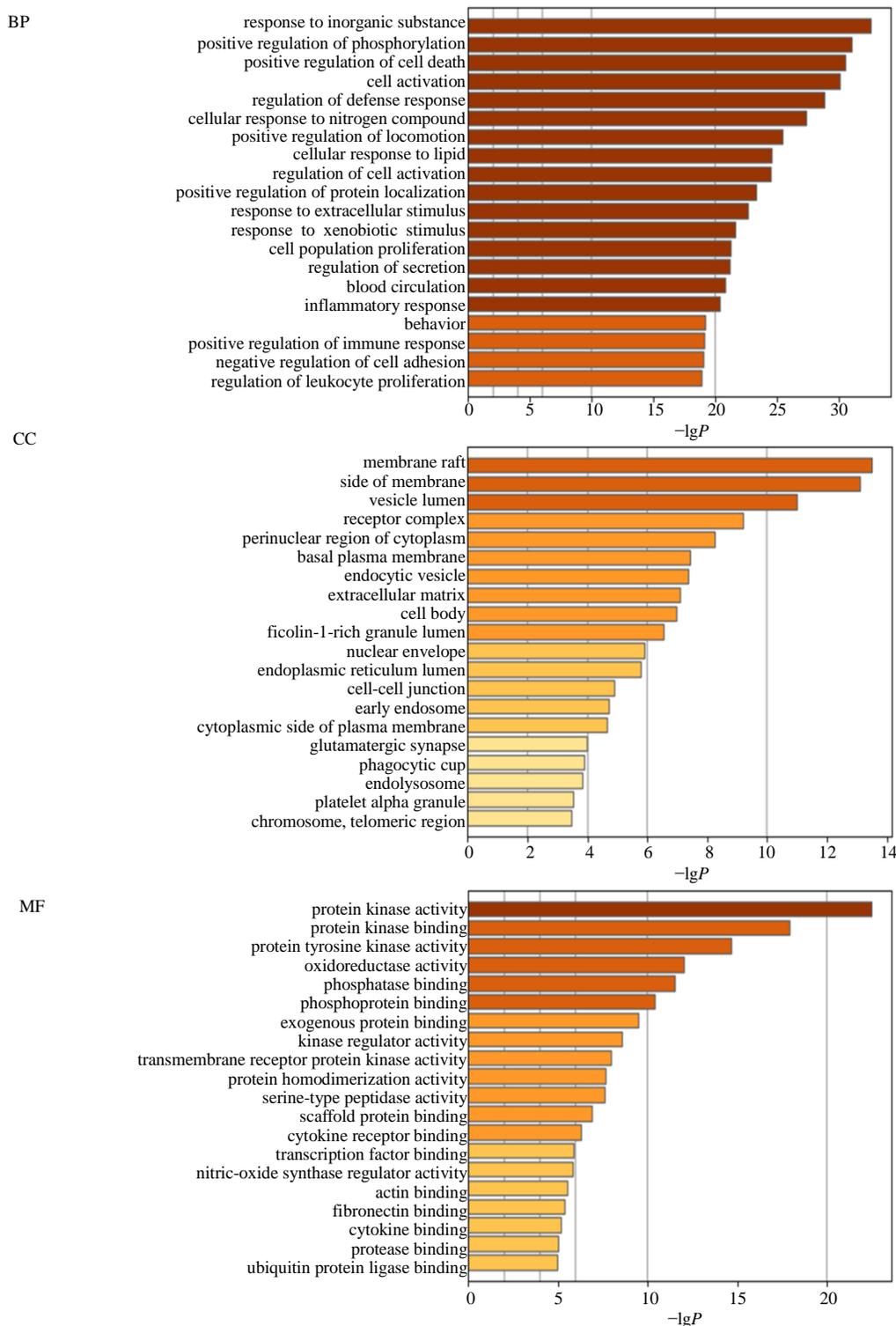


图 4 阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的 GO 分析

Fig. 4 GO analysis of Alatan Wuwei Pills in treatment of chronic gastritis

活性<sup>[21]</sup>；还可以通过降低髓过氧化物酶活性，下调 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平，上调一氧化氮水平以维持胃黏膜蛋白的表达，防治胃黏膜损伤<sup>[22]</sup>；郭勇等<sup>[23]</sup>研究发现木犀草素可以在 mRNA 和蛋白水平抑制

HIF-1 $\alpha$  的表达，影响 Akt/mTOR 信号通路和上皮细胞 - 间充质转化 (EMT) 过程，达到抗胃癌 BGC-823 和 MGC-803 细胞增殖和迁移的作用。槲皮素可通过多途径有效抑制胃癌细胞的增殖并诱导其凋

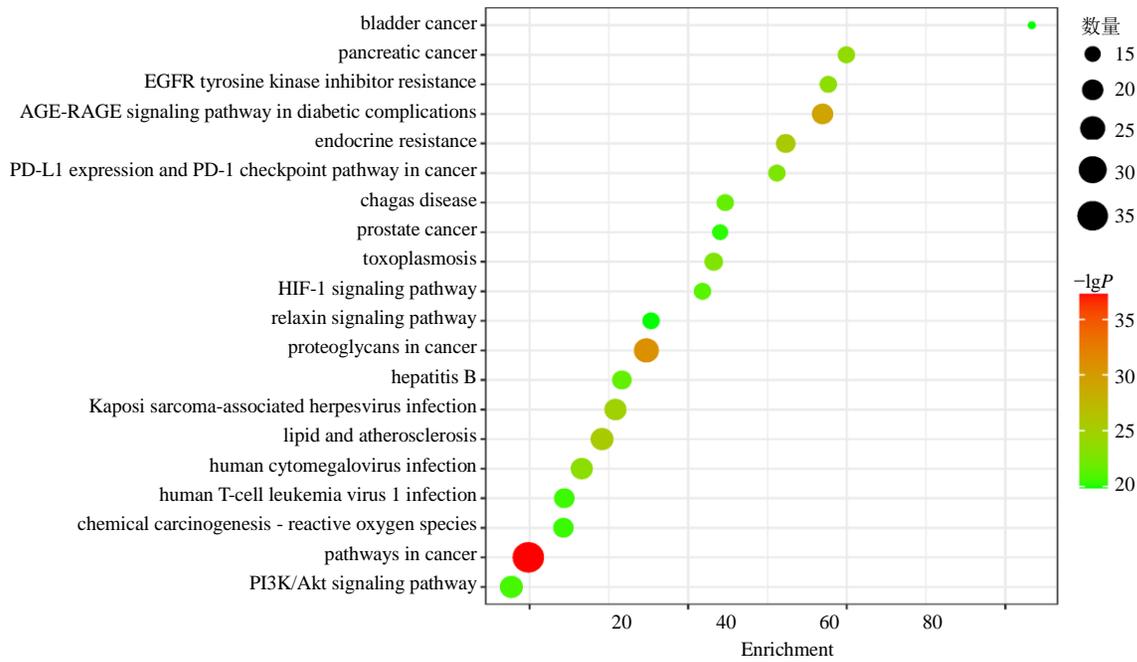


图 5 阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的 KEGG 分析

Fig. 5 KEGG analysis of Alatan Wuwei Pills in treatment of chronic gastritis

表 3 阿拉坦五味丸活性成分和核心靶点的分子对接结果

Table 3 Molecular docking results of active components and core targets of Alatan Wuwei Pills

活性成分	结合能/(kcal mol <sup>-1</sup> )					
	TNF	ALB	IL-6	Akt1	VEGFA	MAPK3
鞣花酸	-7.0	-8.6	-7.6	-10.7	-6.2	-7.3
槲皮素	-7.4	-7.9	-7.8	-10.6	-6.7	-7.5
山柰酚	-6.9	-7.8	-7.5	-9.8	-6.0	-7.7
木犀草素	-7.0	-8.0	-7.5	-10.0	-6.4	-7.8
华紫堇碱	-7.1	-8.5	-7.3	-10.2	-6.6	-8.0
木鳖子酸	-8.1	-8.6	-7.9	-9.0	-6.8	-7.0
五灵脂二萜酸	-9.2	-9.5	-9.1	-12.0	-8.6	-9.3

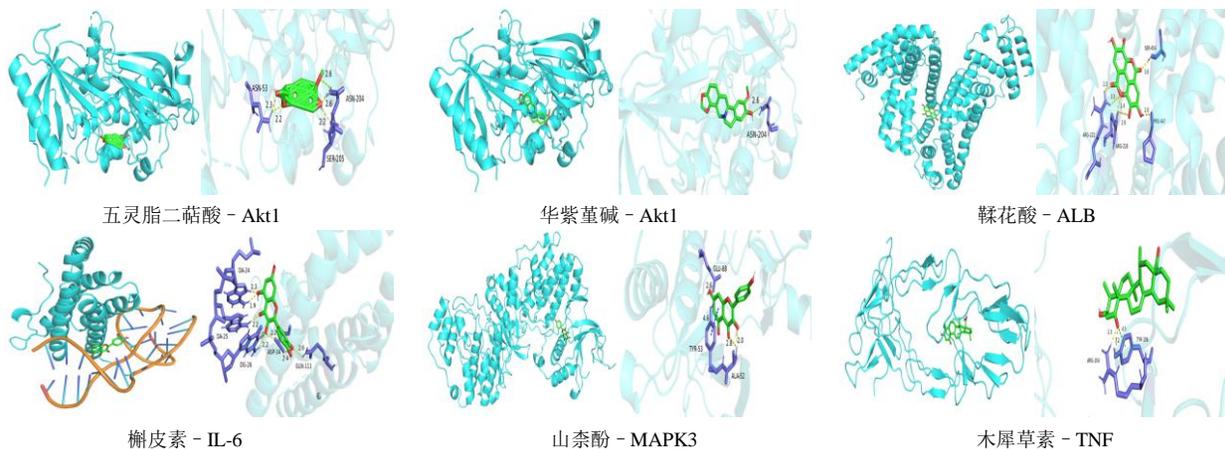


图 6 分子对接模式图

Fig. 6 Molecular docking pattern diagram

亡, 其机制可能与抑制血管内皮生长因子 (VEGF) - C 和血管内皮生长因子受体 (VEGFR) -3 表达<sup>[24]</sup>、窖蛋白 (Cav-1) 蛋白的表达<sup>[25]</sup>、调控 Janus 激酶 (JAK) /STAT 途径<sup>[26]</sup>、Akt 信号通路<sup>[27]</sup>、c-Jun/激活转录因子 2 (ATF2) /B 细胞淋巴瘤-xL (Bcl-xL) 途径<sup>[28]</sup>、PI3K/Akt 信号转导通路<sup>[29]</sup>活性有关。此外, 有动物实验表明槲皮素还可以通过 p38 促丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路维持胃黏膜上皮细胞增殖和凋亡平衡, 预防与 Hp 感染相关的胃炎<sup>[30]</sup>。

由 PPI 网络分析可知 TNF、ALB、IL-6、Akt1、VEGFA、EGFR 靶点在疾病防治中占据核心地位, 揭示阿拉坦五味丸可通过抗炎、抗 Hp 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。其中 TNF 和 IL-6 是属于人体内常见的炎症细胞因子, 杨辉等<sup>[31]</sup>研究结果显示, 慢性胃炎患儿血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平明显高于健康组, 表明血清内 IL-6、TNF- $\alpha$  表达水平与慢性胃炎的发生发展有关, 也说明了 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  3 种炎症因子联合检测更有利于慢性胃炎的诊断。文亚飞等<sup>[32]</sup>实验研究发现, 当 Hp 感染时, 小鼠血清和胃黏膜组织中促炎因子 TNF 和 IL-6 的含量明显上升。Akt1 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶之一, 可能参与胃癌的发生、发展、浸润转移, 在胃癌的癌变过程中起着非常重要作用, 可以通过介导核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 炎症信号通路活化而加速慢性胃炎的发生发展<sup>[33]</sup>。有研究表明, 降低 Akt1 与 Akt2 活性能抑制胃腺癌细胞增殖、迁移, 抗胃炎、肝炎、结肠炎等多种炎症性疾病<sup>[34-36]</sup>。ALB 即人体血浆中最主要的蛋白质, 维持机体营养与渗透压外, 也可作为各种膜屏障完整性的良好指标, 有研究者选用 ALB 指标评价了胃癌术后早期患者的胃肠功能和营养状况<sup>[37]</sup>。VEGFA 是具有重要促血管生成活性的因子, 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、复发和预后相关。有学者对胃癌大鼠进行的实验中选择检测 VEGF 表达水平, 提出 VEGF 水平的升高会增加肿瘤血管新生, 促进胃癌发展, 水平降低则病情改善<sup>[38-39]</sup>。EGFR 是细胞增殖和信号传导的受体, 能够促进细胞的生长、增殖和分化, 对 EGF 具有高亲和力和特异性, 且结合构成二聚体, 发挥减少胃酸分泌、促进胃溃疡愈合、修复黏膜损伤的生物功能, 故胃黏膜 EGFR 是评估黏膜愈合质量的指标<sup>[40-41]</sup>, 可见 VEGFA 和 EGFR 的水平与胃相关疾病的进展具有较大的相关性。

GO 富集分析发现, 阿拉坦五味丸可能通过无

机物的反应、磷酸化的正调控、细胞死亡的正调控、细胞活化和防御反应的调节等生物过程, 并通过蛋白激酶活性、蛋白激酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、氧化还原酶活性和磷酸酶结合等分子功能, 包括膜筏、薄膜侧面、囊泡腔、受体复合物和细胞质的核周区域等细胞组成发挥作用。KEGG 信号通路分析可知, 癌症的发病途径、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、HIF-1 信号通路、PI3K/Akt 信号通路在慢性胃炎病理进程拥有关键的影响。慢性胃炎是一种癌变前期疾病, 在癌症发病途径中, 上述 PPI 网络分析结果中 Akt1、VEGFA、EGFR 等分子为癌症相关通路的关键分子, 可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。糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路, 当 AGE 与其配体结合后可启动多条信号通路, 导致细胞功能紊乱, 在糖尿病并发症发生和发展中发挥重要作用。据研究报道, 通过调节 AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B 通路, 使得平滑肌收缩蛋白的表达下调导致胃动力障碍<sup>[42]</sup>。HIF-1 是 HIFs 家族中重要成员, HIF-1 信号通路参与血管生成、细胞存活、损伤修复等生物学进程<sup>[43]</sup>。孙蕊等<sup>[44]</sup>研究显示, 调节 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路可发挥抑制癌细胞增殖及抗血管生成的作用。PI3K/Akt 信号通路在胃炎中的作用成为研究热点, 促进细胞的生长、增殖、凋亡等过程中起到重要作用。研究报道, 组蛋白去乙酰化酶 3 特异性抑制剂 (RGFP966) 可通过 PI3K/Akt 信号通路抑制胃癌细胞的增殖能力<sup>[45]</sup>。目前, 已有多个中药复方治疗慢性萎缩性胃炎的作用可能是通过调节 PI3K/Akt 信号通路来实现的<sup>[46-47]</sup>。此外, 分子虚拟对接结果显示, 鞣花酸、槲皮素、山柰酚、木犀草素、华紫堇碱、木鳖子酸和五灵脂二萜酸核心成分与核心靶点均具有较好的结合能力, 进一步表明这些成分是阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的活性成分。

综上, 本研究利用网络药理学研究方法预测了阿拉坦五味丸治疗慢性胃炎的作用机制, 发现阿拉坦五味丸主要通过山柰酚、木犀草素、槲皮素、五灵脂二萜酸等化合物作用于 TNF、ALB、IL-6、AKT1、VEGFA、EGFR 等相关的靶点, 通过参与抗炎、抗 Hp 和促进胃黏膜修复等方面达到治疗目的。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 武玉春. 慢性胃炎规范化健康教育护理的应用效果探讨 [J]. 中国标准化, 2024(4): 273-276.

- [2] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎诊治指南 (2022 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2023, 28(3): 149-180.
- [3] Li M M, Sun Y Y, Yang J, et al. Time trends and other sources of variation in *Helicobacter pylori* infection in mainland China: A systematic review and meta analysis [J]. *Helicobacter*, 2020, 25(5): e12729.
- [4] Zhou X Z, Lyu N H, Zhu H Y, et al. Large-scale, national, family-based epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection in China: The time to change practice for related disease prevention [J]. *Gut*, 2023, 72(5): 855-869.
- [5] 唐旭东, 王凤云, 张声生, 等. 消化系统常见病慢性非萎缩性胃炎中医诊疗指南: 基层医生版 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3613-3618.
- [6] 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): 176.
- [7] 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: 282, 320.
- [8] 伊希巴拉珠尔. 甘露四部 [M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2015: 184.
- [9] 包金垚. 蒙药之王-诃子 [J]. 医学文选, 1994, 1(1): 5-6.
- [10] 张金龙. 蒙药阿拉坦五味传统应用综述 [J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(12): 45-46.
- [11] 张锋. 阿拉坦五味丸联合 PPI 三联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎与消化道溃疡临床疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(12): 120.
- [12] 蔡和利, 马善美, 林洁. 阿拉坦五味丸治疗萎缩性胃炎 110 例效果观察 [J]. 医学信息, 2010, 23(5): 1251-1252.
- [13] 刘梁英, 万晓强, 石钢, 等. 阿拉坦五味丸联合泮托拉唑治疗慢性浅表性胃炎的临床研究 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(1): 83-86.
- [14] 内蒙古自治区卫生厅. 内蒙古蒙药材标准 [M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 1987: 111, 495, 372, 391.
- [15] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 11(2): 110-120.
- [16] 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.
- [17] 叶日贵. 甘草叶活成性分研究及黑冰片等动物药材中胆汁酸成分定量 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2016.
- [18] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multipledocking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [19] 高玉梅, 刘超, 李瀛均, 等. 基于回馈理论的健康教育对慢性胃炎患者服药依从性和自我效能的影响观察 [J]. 贵州医药, 2023, 47(7): 1131-1132.
- [20] 于莹, 张功, 韩涛, 等. 临床常用中成药辅助治疗慢性萎缩性胃炎的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1790-1800.
- [21] Skiba M A, Szendzielorz K, Mazur B, et al. The inhibitory effect of flavonoids on interleukin-8 release by human gastric adenocarcinoma (AGS) cells infected with cag PAI (+) *Helicobacter pylori* [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 41(3): 229-235.
- [22] Li Q C, Hu X X, Xuan Y H, et al. Kaempferol protects ethanol-induced gastric ulcers in mice via pro-inflammatory cyto-kines and NO [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(3): 246-253.
- [23] 郭勇, 陈运芳, 王丽森, 等. 木犀草素通过 HIF-1 $\alpha$  抗胃癌细胞增殖和迁移的作用研究 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(16): 1313-1319.
- [24] 于志君, 何丽娅, 陈勇, 等. 槲皮素对胃癌 MGC-803 细胞 VEGF-C 及 VEGFR-3 表达水平的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(8): 678-680.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 许振, 彭琼, 甘惠中, 等. 槲皮素对胃癌细胞 SGC-790 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Zhang S, Huang J, Xie X Q, et al. Quercetin from *Polygonum capitatum* protects against gastric inflammation and apoptosis associated with *Helicobacter pylori* infection by affecting the levels of p38MAPK, BCL-2 and BAX [J]. *Molecules*, 2017, 22(5): 744.
- [31] 杨辉, 李小芹, 于静, 等. IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  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.
- [32] 文亚飞, 王福财, 许晓英, 等. 虾青素微胶囊对 Hp 小鼠血清及胃黏膜细胞因子的影响 [J]. 华侨大学学报: 自然科学版, 2023, 44(6): 727-734.
- [33] 李思琪, 席海灵, 王富文, 等. 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 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(10): 1902-1915.
- [34] 崔小伟. 胃腺癌 Akt1 基因表达及其在人胃癌细胞系 SGC7901 中调控机制的实验研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2009.
- [35] 程玉, 李春辉, 刘海旺, 等. Akt1 信号通路在胃癌组织

- 中的表达及意义 [J]. 广东医学, 2015, 36(4): 560-562.
- [36] 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.
- [37] 丁三, 沈毅, 彭辉, 等. 加味通腑汤对胃癌术后早期患者胃肠功能和营养状况的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(2): 28-31.
- [38] 陈贵婧, 张纨, 孙建慧, 等. 不同浓度罗英化浊解毒方对胃癌大鼠病理改变、细胞凋亡及 RegI 蛋白的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1159-1163.
- [39] 肖麟, 周阳祥, 谭华梁. 银杏黄酮对胃癌模型大鼠 VEGF、Bcl-2、Bax 表达水平的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(3): 245-248.
- [40] Ma S B, Wu Q, Zhao Z L, *et al.* Mechanisms of dendrobium officinale polysaccharides in repairing gastric mucosal injuries based on mitogen-activated protein kinases (MAPK) signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 71-82.
- [41] Silva M, Azenha D, Pereira C, *et al.* Gastric carcinoma and chronic gastritis: epigenetic regulation of CDH1 (E-Cadherin), CDKN2A (p16INK4A), PTGS2 (COX-2) and EGFR genes through methylation [J]. *Acta Med Port*, 2010, 23(1): 5-14.
- [42] Yu T, Zheng Y P, Wang Y, *et al.* Advanced glycation end products interfere with gastric smooth muscle contractile marker expression via the AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(1): 7-14.
- [43] 严展鹏, 徐婷婷, 安振涛, 等. 健脾益气方对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织 PI3K-Akt 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4800-4804.
- [44] 孙蕊, 李东芳. 胃复方调控 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路抑制胃癌细胞增殖及血管生成机制研究 [J]. 新中医, 2023, 55(17): 157-164.
- [45] 董正宇, 张先稳, 张林. RGFP966 通过 PI3K/AKT 通路抑制胃癌细胞增殖 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2023, 43(11): 1503-1508.
- [46] 王斌, 宋增杰, 裘磊, 等. 益气化瘀阻萎方通过调控 PI3K/AKT 信号通路缓解慢性萎缩性胃炎的实验研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(10): 1123-1128.
- [47] 刘远婷, 李慧, 丁甜甜, 等. 基于 TGF- $\beta$ 1/PI3K/Akt 通路探讨加味沙参麦冬汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(14): 82-89.

[责任编辑 高源]