

## 基于网络药理学及分子对接的胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎机制探讨及体外细胞实验验证

蒋欣琪, 卢涛, 罗志强, 赵智慧, 张金东, 张晓晴\*

北京中医药大学 生命科学学院, 北京 100029

**摘要:** **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探讨胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)的作用机制, 结合体外细胞实验初步验证胃炎相关靶点。**方法** 综合运用中药系统药理数据库与分析平台(TCMSP)、台湾中医药、DrugBank数据库和中药分子机制的生物分析工具检索胃复春片的活性成分和作用靶点, 通过OMIM、GeneCards、DisGeNET数据库获取CAG的疾病靶点, 取交集获得共同靶点。将作用靶点导入STRING在线平台构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 并进行拓扑分析筛选核心靶点。利用DAVID 6.8数据库进行基因本体论(GO)功能、京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。最后对主要活性成分与关键靶点进行分子对接, 同时运用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测CAG相关基因mRNA的表达。**结果** 经筛选获得胃复春片活性成分60个, 作用靶点550个, 经筛选获得胃复春片-CAG关键靶点30个。胃复春片作用靶点涉及磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶(PI3K-Akt)、肿瘤坏死因子(TNF)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、胃癌相关通路等多条信号通路, 通过调控细胞增殖、分化、凋亡、炎症反应等发挥抗CAG作用。分子对接结果表明, 活性成分与核心靶点有良好的结合能力。细胞实验结果也证实, 胃复春片可通过下调肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF)、白细胞介素-6(IL6)、白细胞介素- $\beta$ (IL1B)、信号转导及转录激活蛋白-3(STAT3)的mRNA表达量( $P < 0.01$ ), 上调蛋白激酶(AKT1)、白细胞介素-4(IL4)的mRNA表达量治疗CAG。**结论** 胃复春片能够通过多成分-多靶点-多通路发挥治疗CAG的作用, 其主要作用成分有槲皮素、 $\beta$ -豆甾醇、辛弗林、新橙皮苷、新北美圣草苷等, 其主要靶点有TNF、IL6、IL1B、STAT3、AKT1、IL4等。

**关键词:** 胃复春片; 慢性萎缩性胃炎; 网络药理学; 分子对接; 体外细胞实验; 槲皮素;  $\beta$ -豆甾醇; 辛弗林; 新橙皮苷; 新北美圣草苷

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)10-1959-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.005

## Mechanism of Weifuchun Tablets in treating chronic atrophic gastritis based on network pharmacology and molecular docking and *in vitro* cell experiment verification

JIANG Xinqi, LU Tao, LUO Zhiqiang, ZHAO Zhihui, ZHANG Jindong, ZHANG Xiaoqing

College of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract:** **Objective** To explore the mechanism of Weifuchun Tablets in treating chronic atrophic gastritis (CAG) based on network pharmacology combined with molecular docking, and to preliminarily verify the related targets by *in vitro* cellular test. **Methods** Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), TCM Database @ Taiwan, DrugBank database and BATMAN-TCM were used to screen and predict the active compounds and targets of Weifuchun Tablets. Targets of CAG were collected by OMIM, GeneCards and DisGeNET databases, and common targets are obtained by intersection. STRING online platform was used to conduct protein interaction analysis on the target sites, and protein interaction (PPI) network was constructed and the core target was found. Gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed by DAVID 6.8 database. Finally, the main active ingredients and key targets were molecularly docked, while real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to verify the CAG related

收稿日期: 2022-03-14

基金项目: 北京市双一流高层次人才科研经费资助项目(1000041510053); 基于中西医一体化的胃肠动力功能智能检测评估系统与多模态经络调控机制研究(2021-JYB-YGJH001)

第一作者: 蒋欣琪(1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药网络药理学与医工结合。E-mail: 13255185895@163.com

\*通信作者: 张晓晴(1973—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中西医结合基础与医工结合。E-mail: 202001003@bucm.edu.cn

genes mRNA expression. **Results** 60 active components and 550 targets of Weifuchun Tablets were screened, and 30 key targets were obtained by topological analysis. The targets of Weifuchun Tablets involved PI3K-Akt, TNF, NF- $\kappa$ B and gastric cancer related signaling pathways, which played an anti-CAG effect by regulating cell proliferation, differentiation, apoptosis and inflammatory response. The results of molecular docking showed that active ingredients had good binding ability to the core target. The results of *in vitro* cell test also confirmed that Weifuchun Tablets could down-regulate the mRNA expressions of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF), interleukin-6 (IL6), interleukin-1 $\beta$  (IL1B) and signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) ( $P < 0.01$ ), up-regulate the mRNA expression levels of protein kinase (AKT1) and interleukin-4 (IL4) to treat CAG. **Conclusion** Weifuchun Tablets can play a role in the treatment of CAG through "multi-component, multi-target and multi-pathway". Its main active ingredients are quercetin,  $\beta$ -stigmaterol, synephrine, neohesperidin, neokaempferoside, etc. The main targets are TNF, IL6, IL1B, STAT3, AKT1, IL4, etc.

**Key words:** Weifuchun Tablets; chronic atrophic gastritis; network pharmacology; molecular docking; *in vitro* cellular test; quercetin;  $\beta$ -stigmaterol; synephrine; neohesperidin; neokaempferoside

慢性萎缩性胃炎(CAG)也称萎缩性胃炎,是消化系统难治疾病之一,主要表现为胃黏膜上皮和腺体萎缩,数量减少,或幽门腺化生和肠腺化生,或不典型增生<sup>[1]</sup>。中医把CAG归属于“胃脘痛”“呃逆”“痞满”的范畴。其病位在胃,与肝、脾、胆关系密切<sup>[2]</sup>。由于CAG治疗缓慢、久病多虚,大多被诊断为虚实夹杂证<sup>[3]</sup>。CAG临床表现为上腹部不适、腹胀、腹痛、伴有食欲不振、嗝气、反酸等症状<sup>[4]</sup>。有研究表明,CAG与肠型胃癌的发生有着显著的关系<sup>[5-6]</sup>。世界卫生组织将CAG定义为胃癌的前期状态<sup>[7]</sup>,我国是胃癌的高发国家。因此,必须重视对于CAG的治疗以及阻止其向癌症的转化。

中医药治疗CAG标本兼治,在治疗慢性胃炎方面有较大优势,其总有效率在90%以上,疗效显著<sup>[8]</sup>。胃复春片是国家中药保护品种<sup>[9]</sup>,由红参、香茶菜、麸炒枳壳组成,其中红参是方中君药,有益气健脾的功效;香茶菜为臣药,具有理气活血解毒的功效;佐以枳壳理气,该方主要功效为健脾益气、活血解毒。在现代临床中主要应用于胃癌前病变、胃癌术后的辅助治疗以及CAG的治疗。在《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识(2017)》中,推荐胃复春片作为CAG的补充替代医学治疗方法<sup>[10]</sup>。有研究表明胃复春片可以提高胃黏膜菌群的丰富度和多样性<sup>[11]</sup>,改善人胃黏膜上皮细胞(GES-1细胞)的肠化生进程<sup>[12]</sup>,降低血清炎症因子水平<sup>[13]</sup>,控制幽门螺旋杆菌感染<sup>[14]</sup>,而且不良反应少,不易复发。因此,进一步探讨胃复春片治疗CAG的分子作用机制,有利于临床上精准用药和推广。

CAG属于炎症疾病的一种,炎症是机体对于刺激的一种防御反应,当机体收到刺激信号后,就会召集体内免疫细胞、巨噬细胞作为机体免疫系统中关键的组成部分,会在不同环境下,极化成为具有

不同功能的M1和M2型巨噬细胞<sup>[15]</sup>。M1和M2型通常表现为促炎[当使用经典的 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )和脂多糖(LPS)活化时]或抗炎[当分别使用白细胞介素-4(IL-4)或IL-10激活时],两种细胞的数量及比例影响着炎症和肿瘤反应的发生和发展。

网络药理学是将现代信息技术、分子生物学、药理学等相融合的新交叉型学科<sup>[16-18]</sup>。其概念是由英国药理学家Hopkins<sup>[19]</sup>在2007年首次提出,因其系统性和整体性的特点,在中医药领域不断发展,将网络构建与生物分析技术一体化,成为研究中药药物机制的一个新方法,对于加速中医药的现代化和国际化有着不可或缺的作用<sup>[20]</sup>。故本研究运用中药网络药理学结合分子对接方法从多成分、多靶点、多通路的角度,并通过体外细胞实验,进一步探讨胃复春片治疗CAG的潜在作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 中药成分及靶点的获取

在中药系统药理数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com>)、台湾中医药数据库(TCM Database@Taiwan, <http://tcm.cmu.edu.tw/>)、中药分子机制的生物分析工具(BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)、DrugBank在线数据库(<https://go.drugbank.com/>)中分别检索胃复春片3味组方药材(香茶菜、枳壳、红参)的药物成分,将所得成分输入至Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),得到其Smiles格式,利用Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获得中药化合物的作用靶标<sup>[21]</sup>。

### 1.2 疾病靶点的筛选

使用OMIM(<https://omim.org/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>, Relevance score > 10)、

DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>, Gene-Disease Association Score  $\geq 0.01$ ) 3个在线数据库,以“chronic atrophic gastritis”为检索词,系统收集CAG的疾病靶点并去重。

### 1.3 中药-疾病靶点网络构建及核心靶点的筛选

通过 Venny 在线网站 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 将胃复春片有效成分的作用靶点与 CAG 的病理靶点进行交集,筛选得到中药-疾病的共同靶点,绘制 Venny 图。将所得交集靶点输入至 STRING 在线平台 (<https://www.string-db.org/>) 上构建蛋白质相互作用 (PPI) 模型,设置生物种类为“Homo sapiens”、设定置信度为“ $>0.9$ ”,删除游离节点,得到 PPI 网络,连线越密集,说明作用越大,同时保存为 TSV 格式文件。再应用 Cytoscape 3.8.2 中“Network Analyzer”模块来进行拓扑分析,选定度值 (degree) 和中介中心性 (betweenness centrality),把均值以上作为过滤条件,通过筛选得到关键靶点。度值和中介中心性值越高表明靶标越重要。

### 1.4 基因本体论 (GO) 注释富集分析与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

利用 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>, 设置物种为“Homo sapiens”) 和微生物信在线网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 对交集靶点进行 GO 功能 ( $-\lg P$  前 10 位) 与 KEGG 通路 (Count 值前 20 位) 富集分析 ( $P < 0.05$ ), 从而进一步发现胃复春片治疗 CAG 的作用机制。

### 1.5 分子对接分析

整合胃复春片-CAG 核心靶点 PPI 网络图的度值以及通过文献调研,选择肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (IL6)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ )、信号转导及转录激活蛋白-3 (STAT3)、蛋白激酶 1 (AKT1)、白细胞介素-4 (IL4) 作为潜在靶点,与对应的胃复春片有效成分槲皮素、 $\beta$ -豆甾醇、辛弗林、新橙皮苷、新北美圣草昔进行分子对接,通过 TCMSP 数据库收集并获取小分子化合物 3D 结构和 STRING 数据库获得潜在靶点的 PDB ID, 然后利用蛋白质结构 PDB 数据库获取交叉靶点的 3D 结构。通过 PyMol 2.6.0 工具对靶点蛋白进行加氢、去水、去残疾,对小分子化合物进行加氢处理。利用 AutoDockTools 1.5.7 分子对接工具进行格式转化和分子对接,最后用 PyMol 2.6.0 软件可视化展示分子对接结果。

### 1.6 体外细胞实验验证

#### 1.6.1 实验材料 人单核细胞白血病 (THP-1) 细胞

由北京中医药大学罗志强博士赠送; RPMI 1640 培养基、胎牛血清 (FBS) 及磷酸盐缓冲液 (PBS) 均购自美国 Gibco 公司; 佛波酯 (PMA)、脂多糖 (LPS) 和 CCK-8 试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司; SYBR Green PCR 试剂盒购自北京拜尔迪生物技术有限公司; 逆转录试剂盒购自湖南艾科瑞生物工程有限公司; RNA 提取试剂盒购自北京兰博利德科技有限公司。胃复春片 (批号 2106697, 每片 0.36 g) 购自杭州胡庆余堂药业有限公司 [取 1 mL PBS 溶解 1 mg 药粉得到质量浓度  $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的母液, 超声, 离心取上清液, 用  $0.22 \mu\text{m}$  的过滤器滤过 (弃刚开始几滴),  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  分装存储]。

**1.6.2 细胞培养** THP-1 细胞用含 10% (体积分数) FBS 的 RPMI 1640 培养基, 置于  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中静置培养, 细胞数目维持在  $5.0 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

**1.6.3 CCK-8 法检测细胞增殖活性** 将生长良好的 THP-1 细胞均匀接种于 96 孔板中, 铺 7 组 (对照组及 6 个不同质量浓度给药组)、每组 6 孔、共 42 孔, 每孔  $4.0 \times 10^4$  个细胞。各组在接种细胞的同时, 给予 PMA 诱导 24 h, 将 THP-1 单核细胞诱导促进贴壁, 24 h 后将含 PMA 培养基弃去, 空白组加入纯培养基 (100  $\mu\text{L}$  无血清培养基, 不接种细胞), 对照组加入 PBS 及培养基 (10  $\mu\text{L}$  PBS + 90  $\mu\text{L}$  无血清培养基), 给药组分别加入不同质量浓度 (终质量浓度分别为 25、50、100、150、200、250  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 胃复春片药液 (100  $\mu\text{L}$  含胃复春片药液及 PBS 的无血清培养基), 培养 24 h。吸去每孔上清液, 每孔加入 100  $\mu\text{L}$  检测试剂 (10  $\mu\text{L}$  CCK-8 + 90  $\mu\text{L}$  无血清培养基), 2 h 后用全波长酶标仪在 450 nm 波长下检测其吸光度 ( $A$ ) 值, 计算细胞存活率。

$$\text{存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

**1.6.4 胃复春片对 THP-1 细胞炎症相关基因 mRNA 表达的影响** 将生长良好的 THP-1 单核细胞均匀接种于 24 孔板中, 铺 5 组、每组 3 孔、共 15 个孔, 每孔  $2.0 \times 10^5$  个细胞, 分别为对照组 (110  $\mu\text{L}$  PBS)、模型组 (10  $\mu\text{L}$  LPS + 100  $\mu\text{L}$  PBS)、给药组 (胃复春片药液终质量浓度分别为 25、50、100  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 各组分别加入  $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的胃复春片母液 25、50、100  $\mu\text{L}$  及 10  $\mu\text{L}$  LPS, 余下以 PBS 补足, 每孔 110  $\mu\text{L}$ )。每孔给予 1 mL 培养基和 0.1  $\mu\text{L}$  PMA ( $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 诱导, 24 h 后将含 PMA 培养基弃去, 换无血清培养基每孔 1 mL, 同时给予每孔 10  $\mu\text{L}$  LPS 和相应体积药液, 重复 2 次实验, 干预 24 h 后, 细胞用于 PCR 的

检测。

根据总 RNA 提取试剂盒提取 THP-1 细胞总 RNA,再根据逆转录试剂盒将 RNA 转录为 cDNA,再对其进行扩增,用 GAPDH 基因作为内参对照基因,根据 SYBR Green PCR 试剂盒的反应条件,进行实时荧光定量 PCR 扩增,运用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算各组基因相对表达量。引物信息(5'→3')如下: *TNF*, F-CCTCTCTCTAATCAGCCCTCTG, R-GAGGACCTGGGAGTAGATGAG; *IL6*, F-ACTCACCTCTTCA GAACGAATTG, R-CCATCTTTGGAAGGTTCA GGTTG; *IL1B*, F-TCTCTTCAGCCAATCTTCA, R-CCACTGTAATAAGCCATCATT; *STAT3*, F-GCAG CTGACTACACTGGCAGAGA, R-ATTGTCCAG CCAGACCCAGAA; *AKT1*, F-CTGCACAAA CGAGGGGAGTA, R-TCACGTTGGTCCACATC CTG; *IL4*, F-AACACA ACTGAGAAGGAAACCTTC, R-GCTCGAACACTTTGAATATTCTC; *GAPDH*, F-GTCTTCACCACCATGGAGAAGGC, R-TTGTT

GTCATGGATGACCTTGCC。

## 1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,结果用  $\bar{x} \pm s$  表示,若满足正态性和方差齐性,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;若不满足正态性和方差齐性,则用非参数检验的 Kruskal-Wallis 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃复春片治疗 CAG 的作用靶点预测

通过检索得到胃复春片中活性成分有 60 个,其中红参 15 个、香茶菜 3 个、枳壳 43 个( $\beta$ -谷甾醇为红参和枳壳共有),见表 1。从 Swiss Target Prediction 数据库中筛选得到 60 个活性成分的靶点并去重,筛选出成分相关的 550 个作用靶点。通过检索疾病靶点数据库,去重得到 CAG 相关靶点 229 个,将胃复春成分靶点与 CAG 疾病靶点取交集后得到 52 个共同靶点,绘制 Venny 图,见图 1。最后运用 Cytoscape 3.8.2 构建化合物-交集靶标网络图,见图 2。

表 1 胃复春片 60 个活性成分信息

Table 1 Information on 60 active ingredients of Weifuchun Tablets

序号	PubChem CID	化合物(英文名称)	结构式	药材归属
1	8346	邻苯二甲酸二正辛酯(DNOP)	$C_{24}H_{38}O_4$	红参
2	222284	$\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)	$C_{29}H_{50}O$	红参、枳壳
3	119307	人参皂苷 Rh <sub>2</sub> (ginsenoside Rh <sub>2</sub> )	$C_{36}H_{62}O_8$	红参
4	6917976	人参皂苷 Rb <sub>2</sub> (ginsenoside Rb <sub>2</sub> )	$C_{53}H_{90}O_{22}$	红参
5	441922	人参皂苷 Rf(ginsenoside Rf)	$C_{42}H_{72}O_{14}$	红参
6	9898279	人参皂苷 Rb <sub>1</sub> (ginsenoside Rb <sub>1</sub> )	$C_{54}H_{92}O_{23}$	红参
7	441923	人参皂苷 Rg <sub>1</sub> (ginsenoside Rg <sub>1</sub> )	$C_{42}H_{72}O_{14}$	红参
8	—	人参皂苷 Re(ginsenoside Re)	$C_{48}H_{82}O_{18}$	红参
9	6918391	$\beta$ -榄香烯(beta-elemene)	$C_{15}H_{24}$	红参
10	24721561	人参皂苷 Rd(ginsenoside Rd)	$C_{48}H_{82}O_{19}$	红参
11	12855889	人参皂苷 Rc(ginsenoside Rc)	$C_{53}H_{90}O_{22}$	红参
12	160521	异落叶松树脂醇(isolariciresinol)	$C_{20}H_{24}O_6$	红参
13	10742	丁香酸(syringic acid)	$C_9H_{10}O_5$	红参
14	5280794	豆甾醇(stigmasterol)	$C_{29}H_{48}O$	红参
15	—	2-O-acetyl-rubianoside IV	—	红参
16	—	14-乙酰基-耐阴午茶菜素(14-acetylbrosin B)	—	香茶菜
17	—	亚甲基苯甲酸(amethystoic acid)	—	香茶菜
18	14563770	香茶菜醛(amethystonal)	$C_{20}H_{28}O_5$	香茶菜
19	6450230	马尔敏(marmin)	$C_{19}H_{24}O_5$	枳壳
20	72281	橙皮素(hesperetin)	$C_{16}H_{14}O_6$	枳壳
21	932	柚苷配基(naringenin)	$C_{15}H_{12}O_5$	枳壳
22	72344	川陈皮素(nobiletin)	$C_{21}H_{22}O_8$	枳壳
23	442431	芸香柚皮苷(narirutin)	$C_{27}H_{32}O_{14}$	枳壳
24	11953937	果香菊素(nobilin)	$C_{20}H_{26}O_5$	枳壳
25	44144270	黄柏酮(obacunoic acid)	$C_{26}H_{32}O_8$	枳壳

续表1

序号	PubChem CID	化合物(英文名称)	结构式	药材归属
26	5321275	sesguoiaflavone	—	枳壳
27	23682211	黑芥子苷(sinigrin)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> KNO <sub>9</sub> S <sub>2</sub>	枳壳
28	5321539	苏北壬酮(suberenon)	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O	枳壳
29	101286196	蓬莪术环氧酮(zederone)	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	枳壳
30	7172	辛弗林(synephrine)	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	枳壳
31	5282152	忍冬苷(lonicerin)	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	枳壳
32	5282150	野漆树苷(rhoifolin)	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub>	枳壳
33	442428	柚皮苷(naringin)	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	枳壳
34	440917	D-柠檬烯(D-limonene)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	枳壳
35	442439	新橙皮苷(neohesperidin)	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub>	枳壳
36	10621	橙皮苷(hesperidin)	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub>	枳壳
37	454	辛醛(octanal)	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O	枳壳
38	18818	香桉烯(sabinene)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	枳壳
39	5284507	橙花叔醇(nerolidol)	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	枳壳
40	5321283	柠檬酸(limonexic acid)	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>10</sub>	枳壳
41	114627	新圣草苷(neoeriocitrin)	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	枳壳
42	3488	格列本脲(glibenclamide)	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	枳壳
43	9294	麻黄碱(ephedrine)	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO	枳壳
44	5281426	伞形花内酯(umbelliferone)	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	枳壳
45	—	lchanexic acid	—	枳壳
46	5610	酪胺(tyramine)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO	枳壳
47	68313	大麦芽碱(hordenine)	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO	枳壳
48	4581	N-阿魏酰真蛸胺(octopamine)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	枳壳
49	854067	(-)-辛弗林[(-)-synephrine]	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	枳壳
50	5280899	玉米黄质(zeaxanthin)	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> O <sub>2</sub>	枳壳
51	445070	法尼醇(farnesol)	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	枳壳
52	5403	特布他林(terbutaline)	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	枳壳
53	5280343	槲皮素(querctin)	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	枳壳
54	5281553	反式乙位罗勒烯(trans-beta-ocimene)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	枳壳
55	6654	α-蒎烯(alpha-pinene)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	枳壳
56	72281	橙皮素(hesperitin)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	枳壳
57	2355	香柑内酯(bergapten)	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	枳壳
58	24868421	白芍药苷(albiflorin)	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>11</sub>	枳壳
59	9727	N-甲基酪胺(N-methyltyramine)	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO	枳壳
60	92794	柚皮素-7-O-葡萄糖苷(naringenin-7-O-glucoside)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	枳壳

## 2.2 PPI网络与核心靶点分析

在STRING在线平台上对上述得到的52个交集靶标构建PPI模型,见图3。应用Cytoscape 3.8.2软件对PPI网络进行拓扑分析并筛选,以度值为筛选依据,选取排名前30位的核心靶点,包括TNF、IL6、AKT1、IL1B、转录激活因子-3(STAT3)、IL4等,见图4。

## 2.3 GO富集分析和KEGG通路分析

将52个共同基因导入DAVID 6.8数据库,共得

到289条生物过程(BP),29条细胞组分(CC),47条分子功能(MF),通过微信在线网站绘制GO富集分析条形图(-lgP前10位, P<0.05),见图5,主要涉及细胞增殖、分化、凋亡调控,炎症反应调节等BP。从KEGG信号通路富集分析发现,共得到102条相关通路,共同靶点主要富集于磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶(PI3K-Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,胃癌信号通路等肿瘤相关信



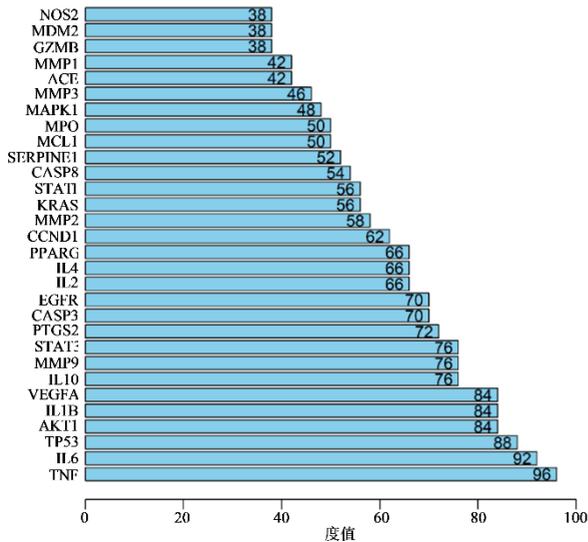


图4 PPI图中的靶点排序(度值排名前30)  
Fig. 4 Target ranking in PPI (degree top 30)

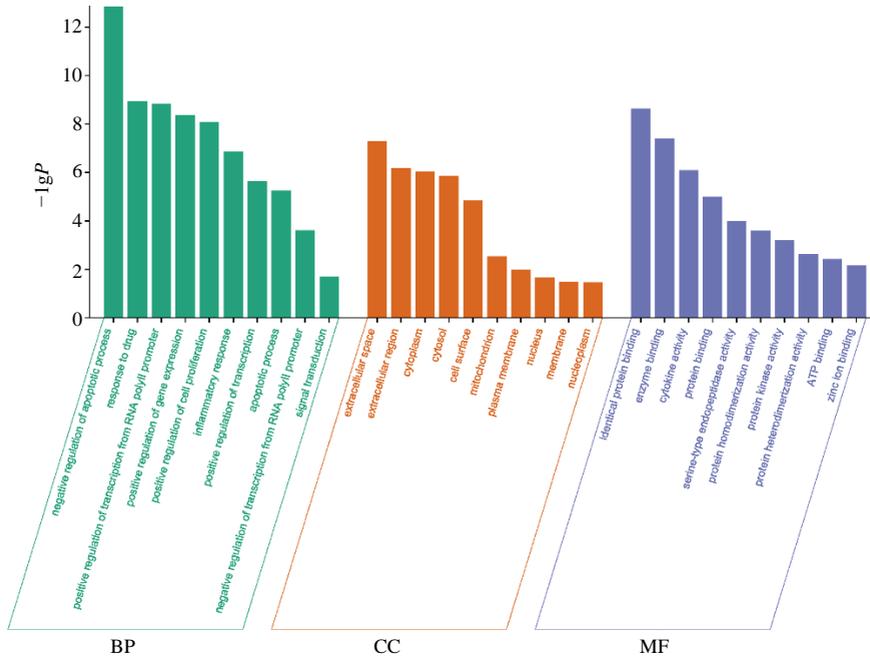


图5 胃复春片治疗CAG靶点的GO富集分析

Fig. 5 Analysis of GO enrichment of Weifuchun Tablets in treatment of chronic atrophic gastritis

胃复春片溶液质量浓度为150、200、250  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,与对照组比较,细胞存活率显著降低( $P < 0.05$ ),见图8,结果表明胃复春片溶液质量浓度为25、50、100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对THP-1细胞无明显损害亦无促细胞增长作用,故取这3个质量浓度作为给药组作用质量浓度,进行后续实验并比较。

**2.5.2 各组 *TNF*、*IL6*、*IL1B*、*STAT3*、*AKT1*、*IL4* 基因表达水平的比较** 与对照组比较,模型组THP-1细胞中*TNF*、*IL6*、*IL1B*、*STAT3*的mRNA表达量均呈上升趋势( $P < 0.05$ ),而*AKT1*、*IL4* mRNA的表达量明

应的药效成分进行分子对接。对接结果表明,*TNF*等6种蛋白与槲皮素等5种主要化合物的结合能均小于 $-20.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,结合能力较强,体现了胃复春片多成分、多靶点协同作用的特点,见表2。其中*IL4*与 $\beta$ -豆甾醇、新北美圣草苜结合活性最优;槲皮素与各蛋白形成氢键最丰富,结构构象更稳定,如与*IL6*通过氨基酸残基SER-65、GLY-44、LEU-45、PHE-98、ILE-2、TYR-96形成8个氢键,与*TNF*通过氨基酸残基PHE-144、PRO-130、GLY-24形成4个氢键,与*STAT3*通过氨基酸残基ASP-24、ARG-85、GLU-29、MFT-28形成4个氢键,见图7。

## 2.5 体外实验验证结果分析

**2.5.1 细胞活性检测结果** CCK-8检测结果表明,当胃复春片溶液质量浓度为25、50、100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,THP-1细胞存活率与对照组相比,差异无统计学意义,而

显降低( $P < 0.05$ );在加入胃复春片溶液(高、中、低质量浓度)后,与模型组比较,*TNF*、*IL6*、*IL1B*、*STAT3*的mRNA表达量均显著降低( $P < 0.01$ ),*AKT1*、*IL4* mRNA的表达量显著上升( $P < 0.01$ ),见表3。

## 3 讨论

从正常胃黏膜→慢性浅表性胃炎→CAG→肠化生、异型增生→胃癌被大多数学者认为是胃癌的发生和演变规律,其中CAG是其发展的重要过程。我国CAG发病率较高,且呈逐年上升趋势。国内外学者对中医药治疗CAG开展了越来越多的实验研

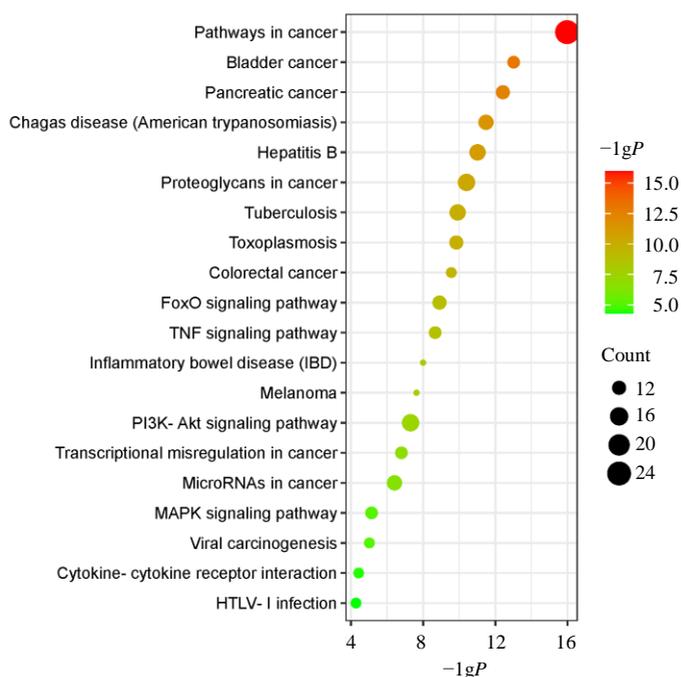


图 6 胃复春片治疗 CAG 靶点 KEGG 通路富集分析  
Fig. 6 KEGG enrichment analysis

表 2 胃复春片关键药效成分及靶点蛋白的分子对接作用结果

Table 2 Molecular docking results of key pharmacodynamic components and target proteins in Weifuchun Tablets

化合物	结合能/(kJ·mol <sup>-1</sup> )					
	TNF	IL6	IL1B	STAT3	AKT1	IL4
槲皮素( quercetin)	-27.2	-33.1	-24.3	-28.0	-23.0	-32.6
β-豆甾醇(β-sitosterol)	-9.3	—	-29.7	-34.7	-29.3	-38.9
辛弗林( synephrine)	-21.3	-22.6	-21.8	-21.3	-22.6	-22.2
新橙皮苷( neohesperidin)	-28.0	-27.2	-25.9	-28.9	-23.0	-33.1
新北美圣草苷( neoeriocitrin)	-32.2	-38.1	-32.6	-35.6	-27.2	-38.9

究,一些研究表明,CAG的检出率与胃癌的死亡率呈正相关,多数学者认为CAG是由饮食不当、情绪紊乱和脾胃虚弱造成的<sup>[22]</sup>。同时,中医上认为本病的发生与感染邪毒造成气滞血瘀有关<sup>[23]</sup>,CAG在中医学中属于“胃脘痛痞满”等病证范畴<sup>[24]</sup>。胃复春片具有健脾益气、活血解毒的作用<sup>[25]</sup>,主要组成有红参、香茶菜、枳壳(炒)。药理学研究证实,这3味药材具有提高机体免疫力、促进胃黏膜修复和癌细胞逆转、抗癌的作用<sup>[26-27]</sup>。临床研究也表明,胃复春片治疗CAG具有临床效果显著、安全、可靠的特点,显示出中西医结合治疗的优势,但其具体分子机制尚不清楚<sup>[28-29]</sup>。

本研究通过生物分子网络方法,筛选出胃复春片活性成分60个,与CAG共同靶点52个,经PPI网络进行拓扑分析得到30个关键靶点,包括TNF、

IL6、IL1B、STAT3、AKT1、IL4等。结果表明胃复春片通过槲皮素、β-豆甾醇、辛弗林、新橙皮苷、新北美圣草苷等多种有效成分作用于30个关键靶点,从而发挥治疗CAG的作用,同时也说明了其对CAG的潜在作用机制。槲皮素作为一种强大的自由基清除剂,能使胃上皮GES-1细胞免受H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的氧化损伤,达到保护胃组织的作用<sup>[30]</sup>。β-豆甾醇通过抑制IL6活性,减少炎症因子分泌,缓解CAG的症状<sup>[31]</sup>。辛弗林作为枳壳的主要药用物质,被中医用于理气宽中、行滞消胀、食积不化等<sup>[32]</sup>。新橙皮苷是橙皮素与芸香糖形成的糖苷,广泛存在于柑橘属植物,国内外研究表明,柑橘属类黄酮具有抗氧化和抗炎的作用<sup>[33]</sup>。王岩等<sup>[34]</sup>研究发现新北美圣草苷可促进Aβ<sub>25-35</sub>损伤的PC12细胞增殖,具有抑制细胞凋亡的作用。研究发现,AKT1负责调控细胞增

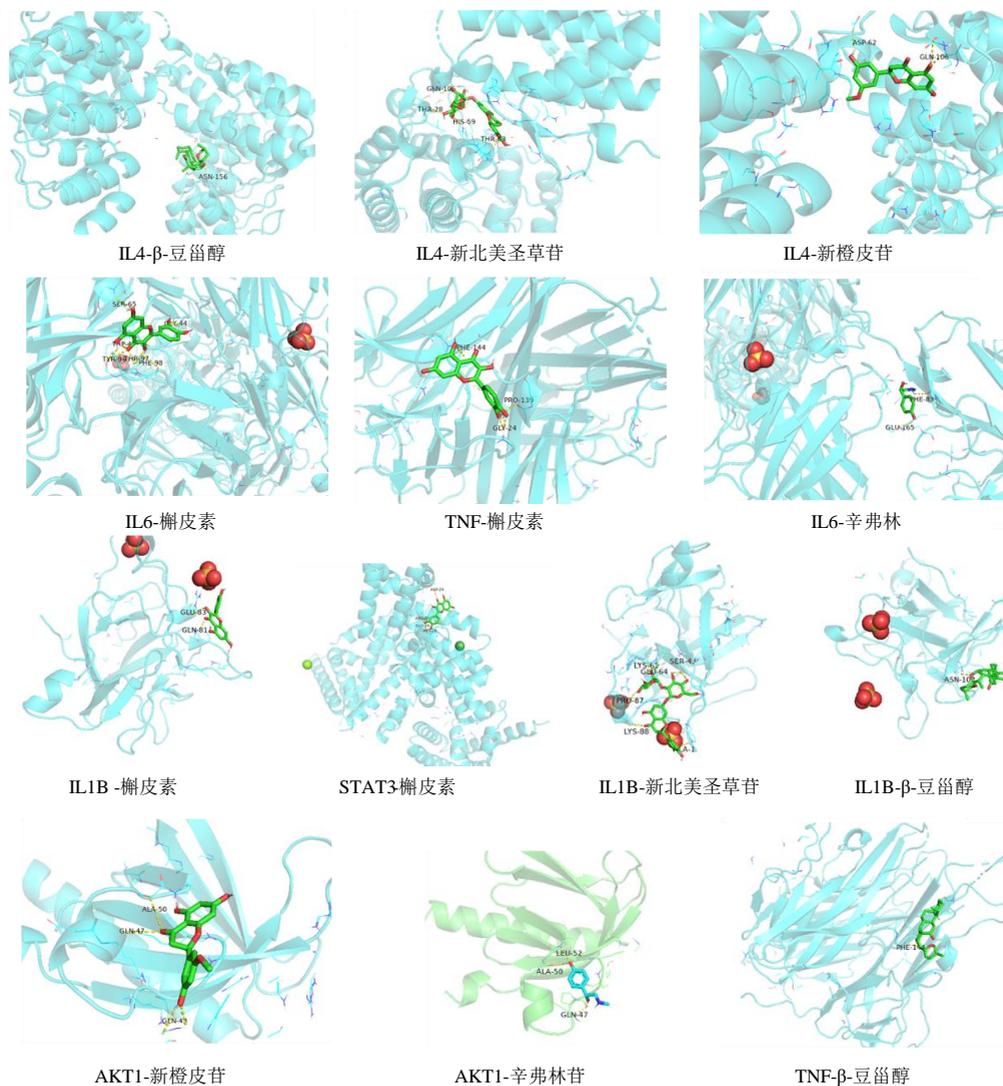
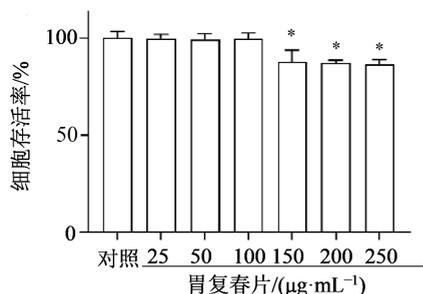


图7 胃复春片部分活性成分与核心靶点的对接模式图

Fig. 7 Docking model diagram of some active components and core targets of Weifuchun Tablets



与对照组比较:  $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

图8 胃复春片溶液对 THP-1 细胞增殖的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 8 Effect of Weifuchun Tablets on proliferation of THP-1 cells ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

殖生长,能够加强表达促心肌细胞重构及纤维化。从生物分子角度看,肿瘤坏死因子 TNF 和炎症因子

IL1B、STAT3、IL6是胃炎发生的主要因子,影响胃癌的发生发展<sup>[35]</sup>。STAT3参与调节细胞增殖与分化、凋亡等生理过程,当机体血压较高时,其表达增加<sup>[36]</sup>。研究表明,IL-1 $\beta$ 参与免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节及病理反应,降低IL-1 $\beta$ 水平可缓解慢性炎症反应和组织破坏程度<sup>[37]</sup>。IL-6是一种多效性细胞因子,能促进原始骨髓源细胞的生长、分化,增强自然杀伤细胞的裂解能力<sup>[38]</sup>。TNF可诱导细胞凋亡,促进TNF信号通路的激活,并诱导NF- $\kappa$ B进入细胞核,促进TNF、IL-6、IL-1 $\beta$ 的分泌,从而抑制IL-4的释放,使机体产生炎症<sup>[39]</sup>。研究表明,通过激活IL-4等这些抑制性细胞因子下调免疫反应并限制THP-1细胞经LPS诱导巨噬细胞M1极化从而引起的炎症反应<sup>[40]</sup>。经分子对接验证,度值较高的6个关键靶点蛋白与5个关键药效

表3 胃复春片对THP-1细胞炎症相关基因mRNA表达的影响

Table 3 Effect of Weifuchun Tablets on mRNA expression of inflammatory genes in THP-1 cells

组别	质量浓度/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	mRNA 相对表达量					
		<i>TNF</i>	<i>IL6</i>	<i>IL1B</i>	<i>STAT3</i>	<i>AKT1</i>	<i>IL4</i>
对照	—	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
模型	—	9.76±0.44 <sup>#</sup>	4.82±0.24 <sup>#</sup>	15.62±0.48 <sup>#</sup>	3.29±0.45 <sup>#</sup>	0.52±0.23 <sup>#</sup>	0.26±0.07 <sup>#</sup>
胃复春片	25	5.13±0.51 <sup>###</sup>	2.13±0.17 <sup>###</sup>	13.49±0.31 <sup>###</sup>	2.14±0.33 <sup>###</sup>	3.51±0.27 <sup>###</sup>	7.16±0.54 <sup>###</sup>
	50	2.38±0.21 <sup>###</sup>	1.43±0.11 <sup>###</sup>	8.35±0.17 <sup>###</sup>	1.73±0.14 <sup>###</sup>	2.30±0.24 <sup>###</sup>	9.18±0.21 <sup>###</sup>
	100	0.64±0.03 <sup>###</sup>	1.41±0.18 <sup>###</sup>	5.91±0.25 <sup>###</sup>	1.42±0.08 <sup>###</sup>	1.87±0.41 <sup>###</sup>	11.46±0.18 <sup>###</sup>

与对照组比较:<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较:<sup>###</sup> $P<0.01$ <sup>#</sup> $P<0.05$  vs control group; <sup>###</sup> $P<0.01$  vs model group

成分均显示出较强的结合能力,体现了胃复春片多成分、多靶点协同作用的特点。

GO 功能及 KEGG 富集分析可知,胃复春片作用靶点涉及 PI3K-Akt、TNF、NF- $\kappa$ B、胃癌通路等多条信号通路,通过调控细胞增殖、分化、凋亡,炎症反应等发挥抗炎作用。研究表明,PI3K 信号通路是一种广泛存在于细胞中的参与细胞增殖和分化的信号转导途径,其中 Akt 是 PI3K 的下游效应基因,在 PI3K-Akt 信号转导途径中起关键作用<sup>[41]</sup>。另有研究证明,PI3K-Akt 信号通路及其许多受体和激酶可以调节炎症细胞的激活、炎症介质的合成和释放,促进细胞增殖<sup>[42]</sup>。MAPK 家族与治疗 CAG 关系密切,具有调控炎症因子的作用,杨贵珍等<sup>[43]</sup>研究发现,半夏泻心汤可以通过激活 MAPK 信号通路降低巨噬细胞分泌 IL-1 $\beta$  和 TNF 的水平,发挥治疗胃炎的功效。桔梗总皂苷通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,促进组织修复,缓解炎症反应<sup>[44]</sup>。由此可以推测,胃复春片抗 CAG 的作用机制与多种生物过程、多条信号通路有关。

体外细胞实验表明,胃复春片具有逆转 LPS 所致 THP-1 细胞炎症小体的激活,以及诱导细胞增殖、分化、凋亡,从而发挥抗 CAG 作用。本实验发现,将巨噬细胞用 LPS 处理后,趋化因子 IL1B 和炎症因子(TNF、IL6、STAT3)的分泌明显增加,同时抑制 AKT1、IL4 的表达。本研究通过采用不同质量浓度的胃复春片溶液对 LPS 诱导 THP-1 细胞的炎症反应,经 RT-qPCR 法验证, *TNF*、*IL6*、*IL1B*、*STAT3* 的 mRNA 表达量均显著降低 ( $P<0.01$ ), *AKT1*、*IL4* mRNA 的表达量显著上升 ( $P<0.01$ ),同时实验研究结果与网络药理学和分子对接结果相互印证。

综上所述,本研究基于中医药整体观理念和现代系统生物学技术,构建“胃复春片-活性成分-交集靶点-CAG”网络,通过分子对接和细胞实验初步验

证胃复春片治疗 CAG 的潜在物质基础及生物分子机制,为深入研究胃复春片治疗 CAG 的活性成分及作用机制提供了一定的实验基础及理论依据,为探索中药复杂作用模式提供了新的视角。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 胡 筠,陈 扬,陈宗华,等.慢性萎缩性胃炎内镜表现与病理诊断胃癌前病变的相关性[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(11):804-808.  
Hu J, Chen Y, Chen Z H, et al. Correlation between endoscopic manifestations of chronic atrophic gastritis and pathological diagnosis of gastric precancerous lesions [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2021, 29 (11): 804-808.
- [2] 潘慧琴,于 淼,桑希生.慢性萎缩性胃炎中医病因病机再探讨[J].中医药学报,2021,49(11):5-8.  
Pan H Q, Yu M, Sang X S. Pathogenesis of chronic atrophic gastritis in TCM [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(11): 5-8.
- [3] 魏 玮,杨 洋.慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势[J].中医杂志,2016,57(1):36-40.  
Wei W, Yang Y. Current situation of diagnosis & treatment for chronic atrophic gastritis and treating advantages of Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57(1): 36-40.
- [4] 潘 多,孙思予,刘 香,等.慢性萎缩性胃炎的胃镜与病理诊断的对比分析[J].现代肿瘤医学,2018,26(6):899-902.  
Pan D, Sun S Y, Liu X, et al. Comparison of chronic atrophic gastritis by endoscopy and the pathological results [J]. J Mod Oncol, 2018, 26(6): 899-902.
- [5] Zhang Y Q, Li F X, Yuan F Q, et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence [J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(5): 566-572.

- [6] 杜 强, 蔡传运, 史海娟. 麦滋林-S 配伍胃复春治疗对 HP 阴性慢性萎缩性胃炎患者 EGF、EGFR 的影响 [J]. 海南医学, 2021, 32(20): 2644-2647.  
Du Q, Cai C Y, Shi H J. Effects of Maizilin-S combined with Weifuchun treatment on epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in patients with HP-negative chronic atrophic gastritis [J]. Hainan Med J, 2021, 32(20): 2644-2647.
- [7] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版) [J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2019, 9(3): 118-144.  
National Health Commission. Guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer (2018 edition) [J]. Chin J Dig Med Imageology: Electron Ed, 2019, 9(3): 118-144.
- [8] 张 杨, 丁悦悦, 赵 悦, 等. 慢性萎缩性胃炎的中医药治疗进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(12): 112-116.  
Zhang Y, Ding Y Y, Zhao Y, et al. Advances in TCM treating chronic atrophic gastritis [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(12): 112-116.
- [9] 杨峻炜, 孟令凯, 刘华一. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎的研究现状及临床应用 [J]. 光明中医, 2019, 34(23): 3569-3571.  
Yang J W, Meng L K, Liu H Y. Research status and clinical application of weifuchun in the treatment of chronic atrophic gastritis [J]. Guangming J Chin Med, 2019, 34(23): 3569-3571.
- [10] 李军祥, 陈 諝, 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.  
Li J X, Chen J, (Lü/Lv/Lu/Lyu) B, et al. Consensus opinion on diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis with integrated traditional chinese and western medicine (2017) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2018, 26(2): 121-131.
- [11] Huang M H, Li S H, He Y C, et al. Modulation of gastrointestinal bacterial in chronic atrophic gastritis model rats by Chinese and west medicine intervention [J]. Microb Cell Fact, 2021, 20(1): 31.
- [12] 吕 兴, 吕高虹, 叶 冠. 胃复春对幽门螺杆菌诱导 GES-1 细胞恶性转化的保护机制 [J]. 上海医药, 2020, 41(7): 58-61.  
Lyu X, Lyu G H, Ye G. Protective effects of Weifuchun on malignant transformation of human gastric mucosal epithelial cells induced by *Helicobacter pylori* [J]. Shanghai Med Pharm J, 2020, 41(7): 58-61.
- [13] 贺海峰, 白永胜. 四联疗法联合胃复春治疗慢性萎缩性胃炎伴幽门螺旋杆菌感染的临床效果及对血清炎症因子的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(12): 127-129.  
He H F, Bai Y S. Clinical effect of quadruple therapy combined with Weifuchun in the treatment of chronic atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection and its influences on serum inflammatory factors [J]. Clin Res Pract, 2020, 5(12): 127-129.
- [14] 袁裕龙, 吴彩霞. 四联疗法联合胃复春在慢性萎缩性胃炎治疗中的效果分析 [J]. 基层医学论坛, 2020, 24(13): 1922-1923.  
Yuan Y L, Wu C X. Effect analysis of quadruple therapy combined with Weifuchun in the treatment of chronic atrophic gastritis [J]. Med Forum, 2020, 24(13): 1922-1923.
- [15] Liu Z, Shao Y F, Tan L, et al. Clinical significance of the low expression of FER1L4 in gastric cancer patients [J]. Tumour Biol, 2014, 35(10): 9613-9617.
- [16] 游雄斌, 张 蓓, 顾珍绮, 等. 网络药理学在中药防治乳腺癌中的应用进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(12): 1179-1182.  
You X B, Zhang B, Gu Z Q, et al. Application progress of network pharmacology in prevention and treatment of breast cancer with traditional chinese medicine [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 31(12): 1179-1182.
- [17] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南 [J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.  
World Federation of Chinese Medicine Societies. Network pharmacology evaluation methodology guidance [J]. World Chin Med, 2021, 16(4): 527-532.
- [18] 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): 4119-412.  
Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2021, 52(14): 4119-412.
- [19] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [20] Li S. New progress of interdisciplinary research between network toxicology, quality markers and TCM network pharmacology [J]. Chin Herb Med, 2019, 11(4): 347-348.
- [21] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [22] 赵 敏. 胃复春对 TNF- $\alpha$  诱导人胃上皮 GES-1 细胞肠化的影响 [J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(6): 39-41.  
Zhao M. Effects of Weifuchun on TNF- $\alpha$ -induced intestinal Metaplasia in GES-1 cells [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2012, 31(6): 39-41.
- [23] 李正菊, 汪龙德, 毛兰芳, 等. 汪龙德主任医师从虚、湿、郁、瘀论治慢性萎缩性胃炎经验 [J]. 中医研究, 2022, 35(3): 88-91.

- Li Z J, Wang L D, Mao L F, et al. Chief physician Wang Longde's experience in treating chronic atrophic gastritis from deficiency, dampness, depression and blood stasis [J]. Tradit Chin Med Res, 2022, 35(3): 88-91.
- [24] 张 鹤, 杜俊仪, 郭洪波. 基于"胃脘痛"与"炎-癌链"理论治疗慢性萎缩性胃炎的机制分析 [J]. 中国药物与临床, 2022, 22(1): 32-36, 98.
- Zhang G, Du J Y, Guo H B. Treatment of chronic atrophic gastritis based on theories of "gastric carbuncle" and "inflammation-cancer axis": A mechanistic study [J]. Chin Remedies Clin, 2022, 22(1): 32-36, 98.
- [25] 谢 咚, 林 玲, 韩 涛, 等. 胃复春片对慢性萎缩性胃炎大鼠模型的防治作用研究 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(27): 13-17, 32.
- Xie D, Lin L, Han T, et al. Preventive and therapeutic effects of Weifuchun Tablets on chronic atrophic gastritis in model rats [J]. China Med Her, 2019, 16(27): 13-17, 32.
- [26] 强 薇, 贾如冰, 毕 玮, 等. 胃复春片联合兰索拉唑肠溶片对慢性萎缩性胃炎患者血清胃肠激素、炎症因子及免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(21): 4066-4069, 4162.
- Qiang W, Jia R B, Bi W, et al. Effect of weifuchun tablet combined with lansoprazole enteric-coated tablet on serum gastrointestinal hormones, inflammatory factors and immune function in chronic atrophic gastritis [J]. Prog Mod Biomed, 2021, 21(21): 4066-4069, 4162.
- [27] 杨 恒, 杨家越, 代 耀, 等. 基于Meta分析桥接网络药理学的胃复春治疗消化性溃疡疗效评价及潜在作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6625-6636.
- Yang H, Yang J Y, Dai Y, et al. Clinical efficacy evaluation and potential mechanism of Weifuchun in treatment of peptic ulcer based on Meta-analysis associated network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2021, 52(21): 6625-6636.
- [28] 黄 宣, 吕 宾, 张 烁, 等. 胃复春对幽门螺杆菌诱导人胃GES-1细胞炎症的抑制作用及对NF- $\kappa$ B通道的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 450-454.
- Huang X, Lu B, Zhang S, et al. Effect of weifuchun on inhibiting inflammation of *Helicobacter pylori*-infected GES-1 cells and NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2014, 34(4): 450-454.
- [29] 姚 鹏, 冯 璐, 郝莉莉, 等. 西尼必利联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(12): 2441-2445.
- Yao P, Feng L, Hao L L, et al. Clinical study on cinitapride combined with Weifuchun Tablets in treatment of chronic atrophic gastritis [J]. Drugs Clin, 2020, 35(12): 2441-2445.
- [30] 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.
- [31] Park Y J, Bang I J, Jeong M H, et al. Effects of  $\beta$ -sitosterol from corn silk on TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in lung alveolar epithelial cells [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(35): 9789-9795.
- [32] 赵奎君, 郑玉忠, 董婷霞, 等. 不同产地枳壳药材HPLC指纹图谱及其柚皮苷、新橙皮苷和辛弗林含量分析 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(12): 955-959.
- Zhao K J, Zheng Y Z, Dong T X, et al. Analysis of HPLC fingerprints of fructus aurantii from different habitats and contents of naringin, neohesperidin and synephrine [J]. Chin Pharm J, 2011, 46(12): 955-959.
- [33] 于宏伟, 张绍岩, 陆 敏, 等. 新橙皮苷研究进展 [J]. 河南农业科学, 2011, 40(8): 33-35.
- Yu H W, Zhang S Y, Lu M, et al. Research progress on neohesperidin [J]. J Henan Agric Sci, 2011, 40(8): 33-35.
- [34] 王 岩, 顾 婷, 刘国良, 等. 新北美圣草苷对A $\beta$  25-35诱导PC12细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(5): 466-471.
- Wang Y, Gu T, Liu G L, et al. Protection and mechanism of neoeriocitrin on A $\beta$  25-35 injured PC12 cells [J]. Int J Tradit Chin Med, 2021, 43(5): 466-471.
- [35] 郭兴坡, 潘占胜. 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(8): 1575-1577.
- Guo X P, Pan Z S. Expression and clinical significance of tumor necrosis factor- $\alpha$  in gastric cancer [J]. Chin J Exp Surg, 2021, 38(8): 1575-1577.
- [36] Moshapa F T, Riches-Suman K, Palmer T M. Therapeutic targeting of the proinflammatory IL-6-JAK/STAT signalling pathways responsible for vascular restenosis in type 2 diabetes mellitus [J]. Cardiol Res Pract, 2019, 2019: 9846312.
- [37] 于春月, 李依聪, 苏泽琦, 等. 慢痞消对慢性萎缩性胃炎大鼠血清炎症指标IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 表达水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1979-1983.
- Yu C Y, Li Y C, Su Z Q, et al. Effects of Manpixiao on serum inflammatory factor IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  of rats with chronic atrophic gastritis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(5): 1979-1983.
- [38] Sue S, Shibata W, Maeda S. *Helicobacter pylori*-induced signaling pathways contribute to intestinal *Metaplasia* and gastric carcinogenesis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 737621.
- [39] Pu Y S, Zhang T, Wang J H, et al. Luteolin exerts an anticancer effect on gastric cancer cells through multiple signaling pathways and regulating miRNAs [J]. J Cancer,

- 2018, 9(20): 3669-3675.
- [40] 蔡大可, 李钰婷, 胡子旋, 等. 黄芪注射液对LPS所致THP-1源性巨噬细胞炎症的干预作用[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 61-66.
- Cai D K, Li Y T, Hu Z X, et al. Intervention of *Astragalus* injection on LPS induced THP-1-derived macrophage inflammation [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2021, 37(1): 61-66.
- [41] Lu X Y, Masic A, Li Y, et al. The PI3K/Akt pathway inhibits influenza A virus-induced  $Ba_v$ -mediated apoptosis by negatively regulating the JNK pathway via  $ASK_1$  [J]. J Gen Virol, 2010, 91(Pt 6): 1439-1449.
- [42] 李思翰, 练东银, 张广平, 等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨金骨莲提取物抑制脂多糖诱导RAW<sub>264.7</sub>细胞炎症反应的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 29-35.
- Li S H, Lian D Y, Zhang G P, et al. Inhibitory effect and mechanism of Jingulian extract on LPS-induced RAW<sub>264.7</sub> cell inflammatory response based on PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(14): 29-35.
- [43] 杨贵珍, 孙锦霞, 王莉新, 等. 半夏泻心汤通过介导MAPK信号通路抑制巨噬细胞炎症因子的分泌[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(5): 67-72.
- Yang G Z, Sun J X, Wang L X, et al. Banxia Xiexin Decoction inhibits secretion of inflammatory cytokines in macrophages via MAPK signaling pathway [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2018, 32(5): 67-72.
- [44] 李有连, 张秉丽, 霍成英. 桔梗总皂苷对反流性食管炎大鼠食管黏膜损伤的修复作用及对TLR4/NF- $\kappa$ B通路的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 27-31.
- Li Y L, Zhang B L, Huo C Y. Effects of *Platycodon grandiflorum* saponins on the repair of esophageal mucosal injury and TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in rats with reflux esophagitis [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 27(10): 27-31.

[责任编辑 刘东博]



• 公益广告 •

