

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

杨 恒¹, 杨家越¹, 代 耀¹, 赵艳玲³, 马 晓^{2*}, 曾进浩^{1*}

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137

3. 解放军总医院第五医学中心 药学部, 北京 100039

摘 要: **目的** 基于 Meta 分析和网络药理学, 综合评价胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡的疗效, 并初步探讨其潜在作用机制。**方法** 通过检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wangfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、PubMed、Cochrane Library、Web of Science 等数据库, 收集胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡的随机对照试验, 根据纳入和排除标准对所有文献进行筛选, 采用 Stata16.0 软件进行 Meta 分析; 随后检索 TCMSP 数据库、BATMAN-TCM 数据库, 筛选胃复春的化学成分及其作用靶点, 并与消化性溃疡疾病靶点映射对比后取得潜在作用靶点, 利用生物信息学技术进行分析, 初步探讨其作用机制。**结果** Meta 分析共纳入文献 14 篇, 1885 例患者, 结果显示, 胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡能够提高幽门螺杆菌根除率以及临床疗效, 并降低胃泌素水平。网络药理学共得到 64 种成分、65 个共有靶点与 160 条相关通路, 主要涉及核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路、晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路等。**结论** 胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡可能是通过减轻幽门螺杆菌感染所导致的炎症反应来达到治疗目的。

关键词: 胃复春; 消化性溃疡; Meta 分析; 网络药理学; 核因子- κ B; 晚期糖基化终产物及其受体

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)20-6625-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.020

Clinical efficacy evaluation and potential mechanism of Weifuchun in treatment of peptic ulcer based on Meta-analysis associated network pharmacology

YANG Heng¹, YANG Jia-yue¹, DAI Yao¹, ZHAO Yan-ling³, MA Xiao², ZENG Jin-hao¹

1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Key Laboratory of Standardization of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

3. Department of Pharmacy, Fifth Medical Center of China PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the efficacy of Weifuchun (胃复春) combined with conventional Western medicine in the treatment of peptic ulcer based on Meta-analysis and network pharmacology, and preliminarily explore its potential action mechanism. **Methods** Weifuchun combined with conventional Western medicine of randomized controlled trials for the treatment of peptic ulcer were collected by searching databases such as CNKI, Wangfang, VIP, CBM, PubMed, Cochrane Library, Web of Science; All literatures were screened based on inclusion and exclusion criteria and Stata16.0 software was used for Meta-analysis. Then the chemical components and the targets of Weifuchun for the treatment of peptic ulcer were screened by searching the TCMSP database and BATMAN-TCM database, and the potential targets were obtained after mapping with the targets of peptic ulcer disease,

收稿日期: 2021-04-13

基金项目: 国家重点研发计划资助 (2018YFC1704500, 2018YFC1704504); 国家自然科学基金项目 (81804066, 81904178); 四川省教育厅自然科学重点项目 (18ZA0186); 成都中医药大学教改建设项目 (JGZD201918); 成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划 (QNXZ2018025)

作者简介: 杨 恒 (2000—), 男, 研究方向为中医脾胃系疾病。Tel: 18681683769 E-mail: 3192617592@qq.com

***通信作者:** 曾进浩, 博士, 副教授, 主要从事中医脾胃系疾病的防治与研究。E-mail: zengjinhao0018@126.com

马 晓, 博士, 副教授, 主要从事临床中药学研究。E-mail: tobymaxiao@163.com

and bioinformatics techniques are used to analyze and preliminarily explore the action mechanism. **Results** Meta-analysis included 14 articles and 1885 patients totally. The results showed that Weifuchun combined with conventional Western medicine to treat peptic ulcer could improve the eradication rate of helicobacter pylori (Hp) and the clinical curative effect, and reduce the level of gastrin; Network pharmacology obtained 64 ingredients, 65 targets and 160 related pathways, mainly related to nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling pathway, advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE) signaling pathway, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway and so on. **Conclusion** Weifuchun combined with conventional Western medicine in the treatment of peptic ulcer may be achieved by alleviating the inflammatory response caused by Hp infection.

Key words: Weifuchun; peptic ulcer; Meta-analysis; network pharmacology; nuclear factor κ B; AGE-RAGE

消化性溃疡(peptic ulcer)是指在各种致病因子的刺激之下,消化道黏膜发生的炎性反应与坏死性病变,病变深达黏膜肌层,尤其以胃和十二指肠多见^[1]。在临床上以反复性及规律性上腹部不适和疼痛为主,其反复发作、迁延不愈的特性严重降低患者的生活质量,甚至危害患者的生命安全。消化性溃疡发生的主要诱因与胃酸过高、胃黏膜屏障功能降低有关,1982 年 Barry J. Marshall 以及 J. Robin Warren 发现幽门螺杆菌(helicobacter pylori)后,幽门螺杆菌感染被认为是消化性溃疡疾病产生的最主要的原因,对其治疗和预后有着较大的影响^[2]。

临床上治疗消化性溃疡主要以针对根除幽门螺杆菌的 2 种抗生素类药物以及一种抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂类药物联合使用的三联疗法为主,近年来在三联疗法的基础上新增加了一种保护胃黏膜的黏膜屏障增强剂类药物构成四联疗法^[3],但随着全球范围内幽门螺杆菌耐药性的增加,传统以抗生素为核心的疗法对于幽门螺杆菌的根除率越来越低,面临着极大的挑战^[4]。近年来,大量研究表明中西医结合治疗可以提高幽门螺杆菌根除率,部分研究表明中药或中西医结合治疗可以提高耐药幽门螺杆菌根除率^[5],中西医结合治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡疾病越来越被临床医生所认知和接受。

胃复春是由红参、香茶菜、麸炒枳壳组成的中成药,具有健脾益气、活血解毒的功效,现代主要应用于胃癌前期病变及胃癌手术后辅助治疗。近年来有较多的临床研究报道了胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡可提高幽门螺杆菌根除率及临床疗效的案例,属于胃复春的新应用拓展。为了更客观地评价胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡的疗效,本研究以 Meta 分析桥接网络药理学为基础,综合评价胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡的疗效,并初步探讨其潜在作用机制,为其临床应用提供循证医学证据及参考,也为后续研究提供基础。

1 资料与方法

1.1 Meta 分析方法

1.1.1 文献检索策略 参考由 Cochrane 协作网所制定的随机对照试验检索策略,通过计算机和人工的方法检索以下的数据库:中国知网(CNKI, <https://www.cnki.net/>)、万方期刊数据库(Wangfang, <http://www.wanfangdata.com.cn/>)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP, <http://www.cqvip.com/>)、中国生物医学文献数据库(CBM, <http://www.sinomed.ac.cn/>)、PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>)以及 Web of Science (<http://isiknowledge.com/>);检索时间为各数据库建库至 2020 年 9 月,采用主题词与自由词结合的方式,中文检索式为(“胃复春” OR “胃复春片”)AND “消化性溃疡”;英文检索式为(“Weifuchun” OR “Weifuchun tablets”)AND “peptic ulcer”。

1.1.2 文献纳入标准 (1)研究类型:已公开发表或报道的关于胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献,不限研究年限、文种、研究地域;(2)研究对象:所有患者符合《消化性溃疡诊断标准与治疗方法》^[6]《中医内科常见病治疗指南-西医疾病部分》^[7]或《中医疾病诊断疗效标准》^[8],且均报道了幽门螺杆菌感染情况,不限性别、年龄、地域、种族、疾病进程;(3)干预措施:治疗组干预方法为胃复春联合常规化学药用药(抗生素如阿莫西林、克拉霉素等,质子泵抑制剂如奥美拉唑等,胃黏膜保护剂如胶体果胶铋胶囊等),对照组为常规化学药治疗。

1.1.3 文献排除标准 (1)综述类、观察类、经验总结类、个案报道类文献;(2)重复报道的文献;(3)非 RCT;(4)存在混杂因素(如同时联合使用其他中药等);(5)未报道患者幽门螺杆菌感染情况。

1.1.4 结局指标 结局指标包括幽门螺杆菌根除率、临床疗效、胃泌素水平。

幽门螺杆菌根除率的评价标准：(1) 胃镜下活检快速尿素酶试验和 Warthin-starry 银染色显微镜检查双阴性时可视为幽门螺杆菌阴性，即幽门螺杆菌根除；(2) 14C 呼气试验结果为阴性，即可视为幽门螺杆菌根除。

临床疗效的评价标准：参照我国卫生部制定的《消化性溃疡中医诊疗共识意见》^[1]中的疗效标准进行评估：临床症状较治疗前好转超过 70%，溃疡面完全愈合为显效；临床症状较治疗前好转超过 30%，溃疡面较治疗前缩小 50%以上为有效；未达到上述疗效判定标准为无效。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.1.5 数据提取与质量评价 根据文献检索策略进行检索后，按照纳入标准与排除标准筛选文献，对符合条件的文献，由 2 名研究员独立提取其基线信息，包括题目、作者、年份、平均年龄、干预措施、疗程、结局指标等，含有争议的部分经商讨后由第 3 名研究员裁定后取舍。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价纳入文献质量，评价结果分为低风险(low risk)、高风险(high risk)、不清楚风险(unclear risk) 3 个等级，由 2 名研究员独立完成。

1.1.6 统计学方法 采用 Stata 16.0 统计软件对数据进行分析。先对提取的数据采用 χ^2 检验法进行异质性检验，若 $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$ ，则说明纳入的文献具有同质性，选用固定效应模型进行分析；若 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.1$ ，则选用随机效应模型进行分析；选择比值比(odds ratio, OR)、加权均数差(weighted mean difference, WMD)以及 95%置信区间(confidence interval, CI)描述结果。根据疗程的长短分为长疗程(≥ 30 d)与短疗程(< 30 d)进行亚组分析。

1.2 网络药理学方法

1.2.1 胃复春化学成分的收集 利用 TCMSP 数据库(<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)、BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)以及文献检索的方法逐一检索并筛选胃复春中药物的化学成分，其中 TCMSP 数据库的筛选条件为口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ，BATMAN-TCM 数据库的筛选条件为 Score cutoff ≥ 120 、 $P \leq 0.05$ 。

1.2.2 化学成分对应靶点库和消化性溃疡疾病靶点库的构建 利用 TCMSP 数据库、BATMAN-TCM 数据库检索胃复春中各化学成分作用的蛋白质靶

点，为标化蛋白质靶点信息，统一将其转化为 Uniprot 蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org/>)的靶点。以“peptic ulcer”为关键词在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)以及 DRUGBANK 数据库(<https://go.drugbank.com/>)检索与消化性溃疡相关的靶点。随后将得到的数据根据其对应关系整理为“中药-成分”“成分-成分所对应的靶点”“疾病-疾病所对应的靶点”3 部分，制作 Network 表格，导入 CytoScape 3.7.2，以靶点为桥梁构建“成分-靶点-疾病”交互网络，利用 Excel 筛选化学成分靶点与疾病靶点的交集靶点，并绘制韦恩图，即为胃复春治疗消化性溃疡的潜在作用靶点。

1.2.3 蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络的构建与分析 将得到的交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)，将生物种类设定为“homo sapiens”，最小相互作用阈值设定为“high confidence (0.700)”，其余设置均为默认，获取 PPI 网络，并通过 CytoScape 对 PPI 网络进一步分析，利用“Analyze Network”功能对 PPI 网络进行拓扑学分析，以度(degree)值为参考，以确定 PPI 网络中的关键靶点，最后获取可视化图形。

1.2.4 基因本体论(gene ontology, GO)生物分析与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析 将得到的交集靶点导入 Metascape 数据库(<https://metascape.org/>)进行 GO 生物分析和 KEGG 通路分析，设定 min overlap 为 3、P value cutoff 为 0.01、min enrichment 为 1.5。GO 生物分析通过生物过程(biological processes)、分子功能(molecular functions)以及细胞成分(cellular components)3 个方面进行说明；采用 KEGG 直观地检测靶点涉及的通路。

2 结果

2.1 Meta 分析结果

2.1.1 纳入文献基本情况 通过文献检索策略初始检索得到相关文献共 100 篇，剔除重复文献后得到 36 篇文献，在阅读文献标题和摘要后剔除综述类、观察类、经验总结类、个案报道类文献及重复报道、非 RCT、存在混杂因素的文献后下载 19 篇文献，对这些文献进行全文阅读后，剔除未明确提及患者幽门螺杆菌感染情况的文献以及数据雷同的低质量文献，最终纳入 14 篇文献，文献筛选的具体流程见图

1. 共纳入 1855 例患者, 其中治疗组 935 例, 对照组 920 例, 两组间的基线资料无显著性差异 ($P>0.05$)。此外, 干预措施胃复春用法用量为 4 粒/次, 3 次/d,

常规治疗包含三联疗法 (抗生素、质子泵抑制剂) 以及单用质子泵抑制剂或胃黏膜保护剂, 临床试验疗程为 10~49 d, 纳入文献的基线特征见表 1。

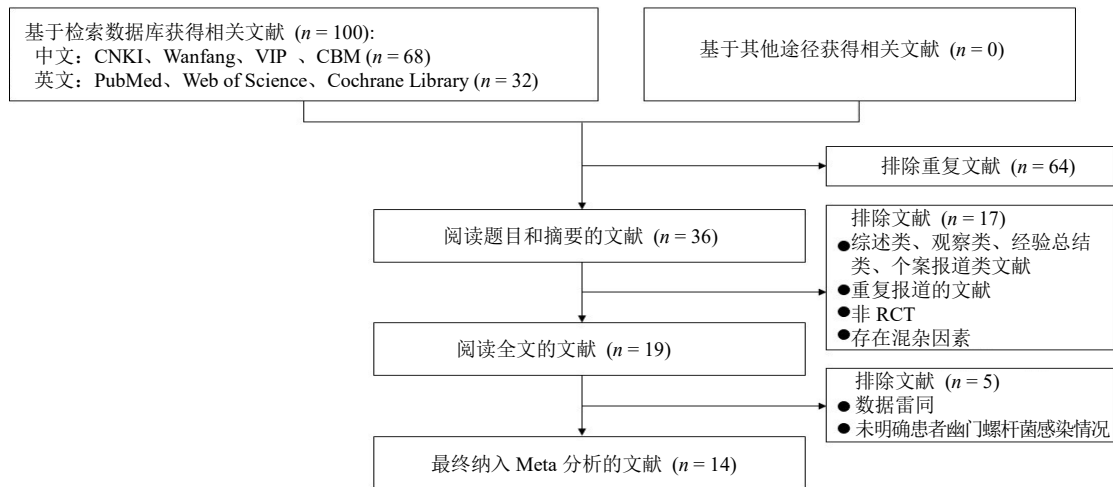


图 1 文献筛选的具体流程

Fig. 1 Specific process of literature screening

表 1 纳入文献的基线特征

Table 1 Baseline characterization of included literatures

纳入研究	年份	n/例 (T/C)	性别(男/女)/例	干预措施		疗程/ d	结局指标
				T	C		
禹冬菊等 ^[9]	2015	257 (129/128)	T: 74/55 C: 76/52	胃复春+埃索美拉唑镁肠溶片+克拉霉素+阿莫西林	埃索美拉唑镁肠溶片+克拉霉素+阿莫西林	30	临床疗效、Hp 根除率
王旭红 ^[10]	2013	58 (30/28)	T: 17/13 C: 16/12	胃复春+胶体果胶铋胶囊	胶体果胶铋胶囊	14	临床疗效、Hp 根除率
冯艳 ^[11]	2010	66 (35/31)	T: 24/11 C: 20/11	胃复春+洛赛克	洛赛克	40	临床疗效、Hp 根除率
张馨等 ^[12]	2016	240 (120/120)	T: 50/70 C: 52/68	胃复春+枸橼酸铋雷尼替丁片+阿莫西林+克拉霉素	枸橼酸铋雷尼替丁片+阿莫西林+克拉霉素	40	临床疗效、Hp 根除率、胃泌素
戴卫 ^[13]	2018	104 (52/52)	T: 31/21 C: 29/23	胃复春+枸橼酸铋雷尼替丁片+阿莫西林+克拉霉素	枸橼酸铋雷尼替丁片+阿莫西林+克拉霉素	40	临床疗效、Hp 根除率、胃泌素
杨思为等 ^[14]	2014	176 (92/84)	—	胃复春+枸橼酸铋雷尼替丁片+阿莫西林+克拉霉素	枸橼酸铋雷尼替丁片+阿莫西林+克拉霉素	40	临床疗效、Hp 根除率、胃泌素
周英勇等 ^[15]	2018	110 (55/55)	T: 30/25 C: 31/24	胃复春+枸橼酸铋雷尼替丁片+阿莫西林+克拉霉素	枸橼酸铋雷尼替丁片+阿莫西林+克拉霉素	40	临床疗效、Hp 根除率、胃泌素
邓军芳 ^[16]	2020	82 (41/41)	T: 22/19 C: 23/18	胃复春+雷贝拉唑+阿莫西林+甲硝唑	雷贝拉唑+阿莫西林+甲硝唑	49	临床疗效、Hp 根除率、胃泌素
李大军 ^[17]	2011	86 (43/43)	—	胃复春+洛赛克	洛赛克	30	临床疗效、Hp 根除率
蒋建斌等 ^[18]	2015	106 (53/53)	T: 37/16 C: 35/18	胃复春+奥美拉唑+克拉霉素+呋喃唑酮	奥美拉唑+克拉霉素+呋喃唑酮	14	临床疗效、Hp 根除率
苏畅等 ^[19]	2015	80 (40/40)	—	胃复春+奥美拉唑镁片+阿莫西林	奥美拉唑镁片+阿莫西林	14	临床疗效、Hp 根除率
陶万红等 ^[20]	2016	260 (130/130)	T: 84/46 C: 87/43	胃复春+克拉霉素+奥美拉唑+呋喃唑酮	克拉霉素+奥美拉唑+呋喃唑酮	14	临床疗效、Hp 根除率
王娅琼 ^[21]	2013	100 (50/50)	—	胃复春+奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林	10	临床疗效、Hp 根除率
唐明武等 ^[22]	2015	130 (65/65)	T: 38/27 C: 41/24	胃复春+奥美拉唑+克拉霉素+呋喃唑酮	奥美拉唑+克拉霉素+呋喃唑酮	14	临床疗效、Hp 根除率

T-治疗组 C-对照组 Hp-幽门螺杆菌

T-treatment group C-control group Hp-helicobacter pylori

2.1.2 偏倚风险评价 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.4 内置 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 14 篇文献进行评价, 有 8 项研究^[9,13-16,18-20]明确提出了随机方法(随机数字表法、使用计算机随机数字生成器), 6 项研究^[10-12,17,21-22]仅提到“随机”并未说明具体方法; 12 项研究^[9-10,12-21]提到了隐蔽分组的方法(中心分配), 2 项研究^[11,22]未提及隐蔽分组; 所有文献均未提及盲法的情况; 所有文献均报道了所有期望的结局指标; 其余偏倚风险未知。具体信息见图 2-A。

2.1.3 幽门螺杆菌根除率的 Meta 分析结果 14 项研究^[9-22]比较了试验组与对照组之间的幽门螺杆菌根除率, Meta 分析的结果如图 2-B 所示, Chi^2 检验显示 [$I^2=0$ ($<50\%$), $P=0.873$ (>0.1)], 提示纳入文献数据无统计学异质性, 故选用固定效应模型; 根据疗程长短进行亚组分析, 长疗程组 [$\text{OR}=3.61$, 95% CI (2.49, 5.24), $Z=6.76$, $P<0.001$], 短疗程组 [$\text{OR}=4.96$, 95% CI (3.09, 7.96), $Z=6.63$, $P<0.001$], 差异均有统计学意义, 提示胃复春联用常规化学药比单用常规化学药更能提高幽门螺杆菌根除率。

2.1.4 临床疗效的 Meta 分析结果 14 项研究^[9-22]比较了试验组与对照组之间的临床疗效, Meta 分析的结果如图 2-C 所示, Chi^2 检验显示 [$I^2=0$ ($<50\%$), $P=0.992$ (>0.1)], 提示纳入文献数据无统计学异质性, 故选用固定效应模型; 根据疗程长短进行亚组分析, 长疗程组 [$\text{OR}=5.00$, 95% CI (3.08, 8.13), $Z=6.50$, $P<0.001$], 短疗程组 [$\text{OR}=4.13$, 95% CI (2.74, 6.23), $Z=6.78$, $P<0.001$], 差异均有统计学意义, 提示胃复春联用常规化学药比单用常规化学药更能提高消化性溃疡的临床疗效。

2.1.5 胃泌素水平的 Meta 分析结果 5 项研究^[12-16]比较了治疗组与对照组之间的胃泌素水平, 均来自于长疗程组, Meta 分析结果如图 2-D 所示, Chi^2 检验显示 [$I^2=90.4\%$ ($>50\%$), $P<0.001$], 提示纳入文献数据具有统计学异质性, 故选用随机效应模型; Meta 分析结果 [$\text{WMD}=-49.12$, 95% CI (-58.10, -40.14), $Z=10.72$, $P<0.001$], 差异有统计学意义, 提示胃复春联用常规化学药比单用常规化学药更能降低胃泌素水平。

2.1.6 安全性评价 本研究纳入的 14 篇文献中, 有 6 篇^[9,11,13,15,17,19]报道试验组与对照组均出现如恶性呕吐、头晕头痛、腹痛腹胀等不良反应, 对症可缓

解, 未进行特殊处理; 3 篇^[18,20-21]报道未见不良反应; 5 篇^[10,12,14,16,22]未明确报道不良反应。

2.1.7 发表偏倚分析 以纳入研究的幽门螺杆菌根除率作为检测发表偏倚的数据, 绘制 Begg's 以及 Egger's 漏斗图, 如图 2-E 所示。Egger's 检验显示存在一定程度的发表偏倚 ($P=0.024$)。

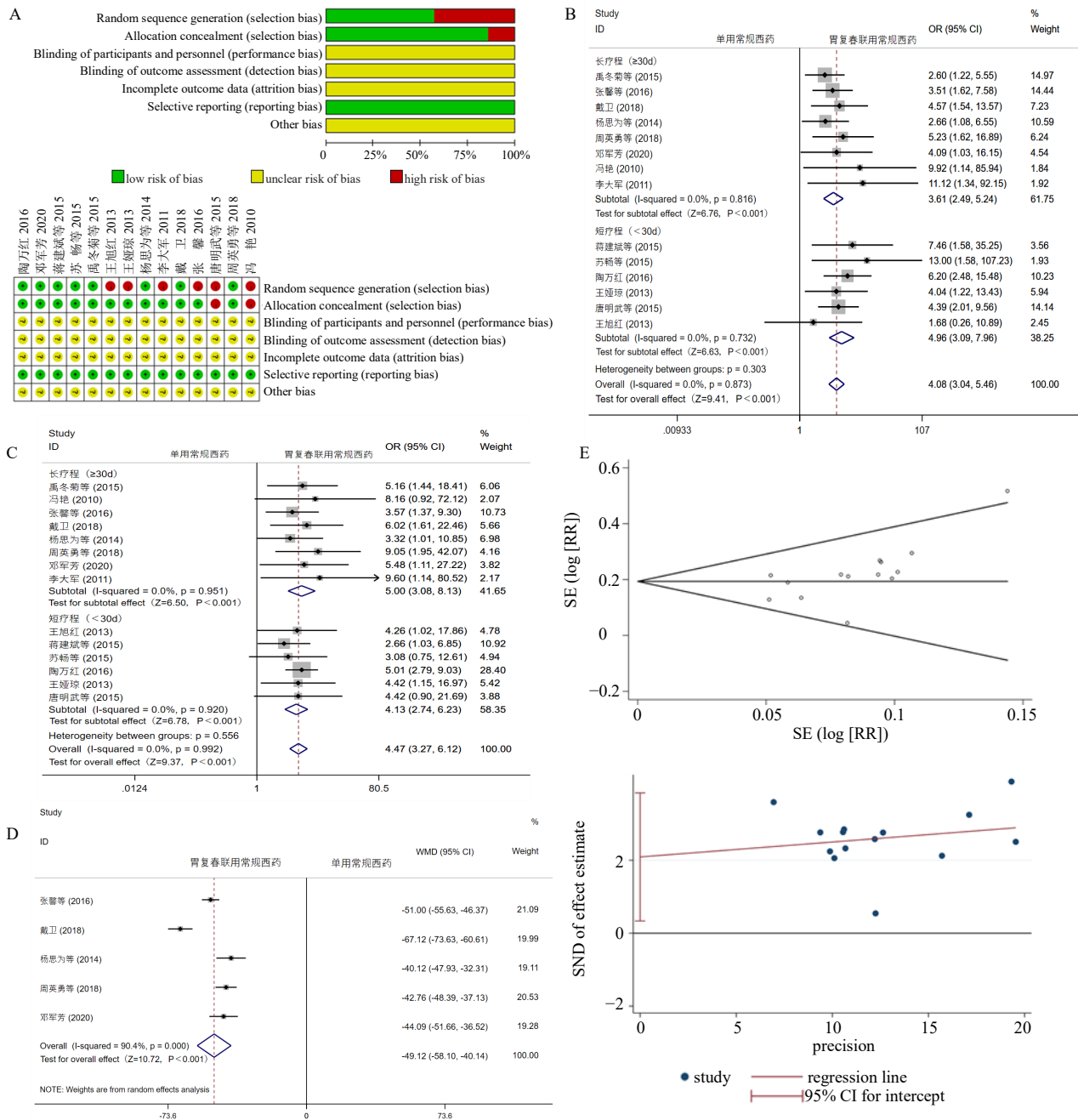
2.2 网络药理学结果

2.2.1 胃复春化学成分的筛选 根据筛选条件利用 TCMSP 数据库、BATMAN-TCM 数据库逐一对胃复春中的药物进行筛选, 去重后共得到 58 个化学成分; 经过文献检索, 对不满足筛选条件但相关文献显示具有明确的药理作用的成分进行补充, 最终得到胃复春的化学成分为 64 个。具体信息见表 2。

2.2.2 化学成分靶点与消化性溃疡疾病相关靶点的检索结果 通过检索 TCMSP 数据库、BATMAN-TCM 数据库, 获取胃复春化学成分的作用靶点, 去重后得到 366 个靶点。以“peptic ulcer”作为关键词于 GeneCards 数据库检索得到 388 个靶点(以 relevance score ≥ 3.85 , 即前 50% 进行筛选), OMIM 数据库检索得到 52 个靶点, DRUGBANK 数据库检索得到 33 个靶点, 合并去除重复靶点后共得到 442 个疾病靶点。利用 CytoScape 构建“成分-靶点-疾病”交互网络, 该网络共有 811 个节点、1374 条边。将化学成分靶点与疾病靶点进行交集, 得到二者交集靶点 65 个, 前 30 个靶点见表 3。交互网络和交集靶点见图 3-A、B。

2.2.3 PPI 网络的构建与分析结果 将交集靶点导入 STRING 数据库, 获取 PPI 网络, 保存其为 TSV 格式, 导入 CytoScape 对 PPI 网络进一步分析, 获得可视化模式图如图 3-C 所示, 该图共涉及 60 个节点, 335 条边, 其中, 度值越大, 节点越大、颜色越红, combine score 值越大, 边越粗、颜色越红。

2.2.4 GO 生物分析与 KEGG 通路分析 在 GO 分析中, 生物途径得到活性氧代谢过程(reactive oxygen species metabolic process)、对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、炎症反应的调节(regulation of inflammatory response)等共计 1384 个条目; 分子功能得到 G 蛋白偶联的乙酰胆碱受体活性(G protein-coupled acetylcholine receptor activity)、细胞因子活性(cytokine activity)、氧化还原酶活性(oxidoreductase activity)等共计 18 个条目; 细胞成分得到细胞外基质(extracellular



A-纳入研究偏倚风险 B-Hp 根除率 Meta 分析结果 C-临床疗效 Meta 分析结果 D-胃泌素 Meta 分析结果 E-发表偏倚分析

A-risk of bias in included studies B-Meta-analysis results of Hp eradication rate C-Meta-analysis results of clinical efficacy D-Meta-analysis results of gastrin E-publication bias analysis

图 2 Meta 分析结果
Fig. 2 Meta-analysis results

matrix)、突触后膜 (postsynaptic membrane)、脂筏 (membrane raft) 等共计 11 个条目, 结果如图 3-D 所示。KEGG 通路分析得到癌症通路 (pathways in cancer)、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products-receptor for

advanced glycation end products, AGE-RAGE) 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路 (TNF signaling pathway) 等共计 160 条相关通路, 结果如图 3-E 所示。

表 2 筛选的胃复春化学成分

Table 2 Screened chemical constituents of Weifuchun

编号	CID	化合物	来源	筛选依据
RS1	33934	diop	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
A	5280794	stigmasterol	人参/香茶菜	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18; 抗炎、免疫抑制 ^[23]
B	222284	beta-sitosterol	人参/枳壳/香茶菜	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18; 抗肿瘤、抗基因毒性 ^[24]
RS2	91510	inermin	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS3	5280863	kaempferol	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS4	21160900	chrysanthemaxanthin	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS5	5319581	aposiopolamine	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS6	442847	celabenzine	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS7	285342	deoxyharringtonine	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS8	441562	dianthramine	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS9	444899	arachidonate	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS10	441965	frutinone A	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS11	119307	ginsenoside Rh ₂	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS12	21599928	ginsenoside Rh ₄	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS13	96943	girinimbin	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS14	6438572	gomisin B	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS15	90473155	malkangunin	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS16	73498	panaxadiol	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS17	132350840	suchilactone	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS18	5742590	alexandrin	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS19	11550001	ginsenoside Rg ₅	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS20	4970	fumarine	人参	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
RS21	6029	uridine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS22	10398656	alpha-cadinol	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS23	171548	biotin	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS24	133454	panasinsanol A	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS25	173183	campesterol	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS26	3082861	ginsenoside	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS27	10416	malvic acid	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS28	60961	adenosine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS29	985	hexadecanoic acid	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS30	73400	dauricine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS31	1103	spermine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS32	305	choline	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS33	15076	1-heptadecanol	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS34	5318035	20-hexadecanoylingenol	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS35	5311498	vitamin B ₁₂	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS36	4486617	aposcopolamine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS37	457801	gamma-sitosterol	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS38	13849	pentadecanoic acid	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS39	356	N-octane	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS40	135398635	guanosine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS41	12530	tridecanoic acid	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS42	5320337	16-oxoseratenediol	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS43	190	adenine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS44	131039	panasinsanol B	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS45	445638	palmitoleic acid	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS46	18950	mannose	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS47	493570	riboflavine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05

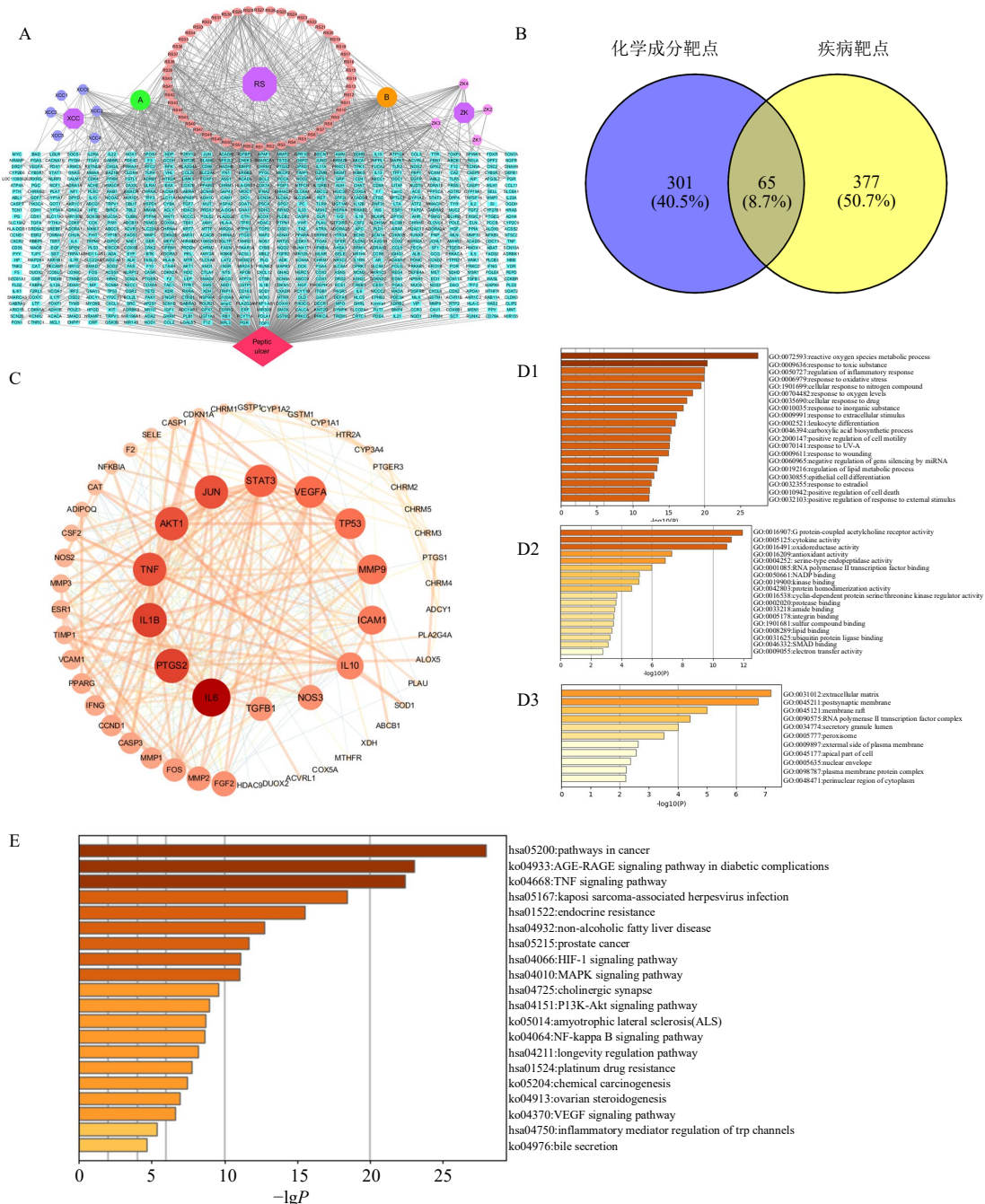
续表 2

编号	CID	化合物	来源	筛选依据
RS48	8209	1-tetradecanol	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS49	285342	deoxyharringtonine	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS50	6042	vitamin B ₁	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS51	5957	adenosine triphosphate	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
RS52	10955174	patchouli alcohol	人参	Score cutoff $\geq$ 120、 $P\leq$ 0.05
ZK1	6450230	marmin	枳壳	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
ZK2	72281	hesperetin	枳壳	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
ZK3	932	naringenin	枳壳	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
ZK4	72344	nobiletin	枳壳	OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18
XCC1	44241698	3,4-secoisopimara-4(18),7,15-triene-3-oic acid	香茶菜	解痉、降压、抗菌 ^[25]
XCC2	64945	ursolic acid	香茶菜	抗炎 ^[26]
XCC3	10494	oleanolic acid	香茶菜	抗菌、抗氧化、抗肿瘤 ^[27]
XCC4	25564831	epimaslinic acid	香茶菜	抗炎、抗肿瘤 ^[28]
XCC5	12309569	7 α -hydroxysitosterol	香茶菜	抗肿瘤 ^[29]
XCC6	72307	sesamin	香茶菜	抗肿瘤、抗炎 ^[30]

表 3 胃复春治疗消化性溃疡的共有靶点信息 (前 30)

Table 3 Common target information of Weifuchun in treatment of peptic ulcer (top 30)

序号	靶点	Uniprot ID	靶点名
1	CHRM3	P20309	muscarinic acetylcholine receptor M3
2	PTGS1	P23219	prostaglandin G/H synthase 1
3	PTGS2	P35354	prostaglandin G/H synthase 2
4	PLAU	P00749	urokinase-type plasminogen activator
5	CHRM1	P11229	muscarinic acetylcholine receptor M1
6	HTR2A	P28223	5-hydroxytryptamine receptor 2A
7	CHRM2	P08172	muscarinic acetylcholine receptor M2
8	CHRM4	P08173	muscarinic acetylcholine receptor M4
9	JUN	P05412	transcription factor AP-1
10	CASP3	P42574	caspase-3
11	TGFB1	P01137	transforming growth factor beta-1 proprotein
12	NOS2	P35228	nitric oxide synthase, inducible
13	PPARG	P37231	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
14	F2	P00734	prothrombin
15	F7	P08709	coagulation factor VII
16	AKT1	P31749	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase
17	TNF	P01375	tumor necrosis factor
18	XDH	P47989	xanthine dehydrogenase/oxidase
19	MMP1	P03956	interstitial collagenase
20	CYP3A4	P08684	cytochrome P450 3A4
21	CYP1A2	P05177	cytochrome P450 1A2
22	CYP1A1	P04798	cytochrome P450 1A1
23	ICAM1	P05362	intercellular adhesion molecule 1
24	SELE	P16581	E-selectin
25	VCAM1	P19320	vascular cell adhesion protein 1
26	ALOX5	P09917	polyunsaturated fatty acid 5-lipoxygenase
27	GSTP1	P09211	glutathione S-transferase P
28	GSTM1	P09488	glutathione S-transferase Mu 1
29	NFKBIA	P25963	NF-kappa-B inhibitor alpha
30	IL1B	P01584	interleukin-1 beta



A-成分-靶点-疾病交互网络 B-韦恩图 C-共有靶点蛋白互作模式图 D-GO 生物分析 (D1-生物过程 D2-分子功能 D3-细胞成分) E-KEGG 通路分析

A-components-targets-disease interaction network B-Venny graph C-diagram of common target protein interaction patterns D-GO analysis (D1-biological processes D2-molecular functions D3-cellular components) E-KEGG pathway analysis

图 3 网络药理学结果

Fig. 3 Network pharmacology results

3 讨论与分析

3.1 研究意义

消化性溃疡为消化系统常见疾病,近 20 年来,由于质子泵抑制剂、抗生素的广泛应用,消化性溃疡的发病率有下降趋势,但随着全球范围内幽门螺

杆菌耐药性的增加,使得目前控制消化性溃疡面临着极大的困难和挑战^[4]。

消化性溃疡的成因是由于在各种致病因子的刺激之下,消化道黏膜发生的炎症反应与坏死性病变,其主要危险因素为幽门螺杆菌感染。一方面幽

幽门螺杆菌在其细胞毒素相关蛋白 (Cag A)、空泡细胞毒素 (Vac A) 等毒力因子的作用下, 诱发局部炎症和免疫反应, 引起黏膜上皮细胞变性和损伤^[31]; 另一方面幽门螺杆菌通过分泌尿素酶水解尿素产生氨中和胃酸, 使得胃黏膜 pH 值升高, 胃酸对胃泌素的正常反馈抑制受到影响, 从而促使 G 细胞分泌大量胃泌素, 加之炎症刺激 G 细胞分泌胃泌素, 形成高胃泌素血症, 刺激胃酸分泌^[2]。二者协同作用促使消化道黏膜损伤和溃疡形成。故目前常采用以抗生素为核心的三联/四联治疗方案。但是化学药所涉及的通路单一, 存在难以有效杀死耐药菌株、复发率高以及不良反应较大等问题^[32]。现有研究表明, 在西医治疗的基础上, 联合中医治疗消化性溃疡存在优势, 能够促进溃疡愈合、提高幽门螺杆菌根除率、降低复发率且不会明显增加药物的不良反应^[33]。

消化性溃疡在中医可归属“胃痛”范畴, 其病位在胃, 与肝脾有关, 基本病机为各种原因导致的胃气机阻滞, 致胃失和降, 不通则痛; 或脾胃虚弱, 气行无力, 络脉失养, 不荣则痛; 或气郁日久, 瘀血阻胃而导致胃脘刺痛^[1]。胃复春中的红参健脾益气, 香茶菜活血化瘀, 麸炒枳壳理气宽中、行气消胀, 符合消化性溃疡的病机特点。

胃复春目前主要应用于胃癌前期病变及胃癌手术后辅助治疗, 本研究基于 Meta 分析桥接网络药理学客观评价胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡的疗效, 并初步探讨其作用机制, 为临床应用提供循证医学证据及参考, 也为后续研究提供基础, 具有承前启后的意义。

3.2 临床疗效分析

本研究所纳入的 14 项研究^[9-22]均评估了胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡的临床疗效和幽门螺杆菌根除率, 5 篇项研究^[12-16]评估了胃泌素水平, 以疗程 [长疗程 (≥ 30 d) 与短疗程 (< 30 d)] 为亚组的情况下, 各指标均有统计学意义。研究结果表明, 与单用常规化学药相比, 胃复春联用常规化学药能够提高幽门螺杆菌根除率以及临床疗效, 并降低胃泌素水平。

3.3 作用机制分析

在 Meta 分析的基础上, 通过网络药理学的方法初步探讨胃复春治疗消化性溃疡的作用机制。研究结果表明, 经过筛选, 胃复春共有 64 个潜在有效成分, 这些成分主要与白细胞介素-6 (interleukin-6,

IL-6)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL1B)、TNF、蛋白激酶 B α (protein kinase B α , AKT1) 等核心靶点有关, 进而作用于相关通路, 起到治疗消化性溃疡的作用。

胃复春由红参、香茶菜、麸炒枳壳组成。红参主要含有人参皂苷、人参多糖、挥发油等成分, 其中人参皂苷及其衍生物能够促进 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的分泌与淋巴细胞的增殖^[34], 可使患 III 型前列腺炎的大鼠血清中 IL-8、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-4、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平降低, 从而降低大鼠的免疫反应^[35], 起到调节机体的免疫功能、缓解炎症反应的作用, 同时人参挥发油还具有一定的抗菌作用^[36]。香茶菜富含萜类化合物, 具有保肝降酶、抗肿瘤、抗菌以及抗炎、增强免疫等效果^[37]。枳壳中的柚皮苷在小鼠炎症模型表现出显著抗炎、镇痛效果^[38]; 亦有研究^[39]指出, 枳壳挥发油具有一定的抑菌活性。基于上述内容, 胃复春各药物均能在不同程度上起到抗炎、抗菌的作用, 本研究利用网络药理学表明其能直接作用于消化性溃疡相关靶点, 是治疗消化性溃疡的潜在物质基础。

GO 生物分析与 KEGG 通路分析富集结果得到大量相关通路, 其中 NF- κ B 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路与胃复春治疗消化性溃疡关系最为密切。

幽门螺杆菌感染人体后, 其 T4SS 蛋白 CagL 与 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素 112 相互作用, 将毒力因子 CagA 注入到胃上皮细胞中, 这一过程会上调 NF- κ B 的表达, 激活 NF- κ B 信号通路^[40]。NF- κ B 具有显著的促炎特性, 可引起大量促炎细胞因子 (如 IL-6、IL-8、TNF- α) 的表达和释放, 从而对组织造成炎症损伤^[41]。

AGE-RAGE 信号通路可激活一系列化学反应, 诱发炎症反应、造成组织损伤。AGE 是由羧甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸、羧甲基缬氨酸等组成的一组稳定的、无均一结构的共价化合物^[42], RAGE 是当前研究最为深入的 AGE 受体, 在正常人体内表达量非常低, 但当体内产生炎症病理变化时, 其表达量会显著增加^[43]。当人体处于异常状态时, RAGE 表达量增加, AGE-RAGE 信号通路可激活 NF- κ B 信号通路^[44], 从而导致一系列炎症反应, 同时激活的 NF- κ B 也会进一步增强 RAGE 的表达, 进而形

成恶性循环^[42]。

TNF 信号通路能够激活 Caspase 蛋白酶、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 NF- κ B 3 条信号通路, 实现其细胞毒性、抗病毒、免疫调节和细胞凋亡等生物学功能, 可造成广泛的组织炎症^[45]。

综上, 胃复春可能是通过调控 NF- κ B 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路等通路, 减轻幽门螺杆菌感染所导致的炎症反应来达到治疗消化性溃疡的目的。

3.4 不足与局限性

本研究的局限性: (1) 由于纳入文献质量一般, 在一定程度上影响了证据的可靠性, 因此期待未来能有更高质量的临床 RCT 以提高结果的可靠性; (2) 消化性溃疡在中医上有较多的证型, 虽然纳入的文献均使用胃复春, 但缺乏辨证施治, 期待未来的临床 RCT 能够增加对中医证型的研究, 以体现中医辨证施治指导临床实践的重要意义; (3) 网络药理学是基于分子网络数据和计算机模拟分析的研究技术, 因此未来还需通过体内外实验加以验证。

4 结论

本研究基于 Meta 分析和网络药理学技术, 综合评价了胃复春联合常规化学药治疗消化性溃疡的疗效, 并初步探讨了其潜在作用机制。研究结果表明, 在纳入的 14 篇文献中, 胃复春联合常规化学药在幽门螺杆菌根除率、临床疗效以及胃泌素水平等指标上均优于单用常规化学药; 通过检索在线数据库, 获取了胃复春的 64 种成分、65 个共有靶点与 160 条相关通路, 主要涉及 NF- κ B 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路等通路, 胃复春可能是通过减轻幽门螺杆菌感染所导致的炎症反应来达到治疗消化性溃疡的目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张声生, 王垂杰, 李玉峰, 等. 消化性溃疡中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4089-4093.
- [2] 敦泽, 郭立芳. 幽门螺杆菌致病机制的研究进展 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(8): 645-648.
- [3] 于萍. 国内消化性溃疡药物治疗现状 [J]. 医学信息, 2019, 32(11): 42-44.
- [4] Lanás A, Chan F K L. Peptic ulcer disease [J]. *Lancet*,

2017, 390(10094): 613-624.

- [5] 白改艳, 李岩. 幽门螺杆菌耐药性机制及中药治疗进展 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(6): 477-481.
- [6] 袁耀宗, 王贞贞. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年, 西安) [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513.
- [7] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 97.
- [8] 中医病证诊断疗效标准 [S]. 1994: 6.
- [9] 禹冬菊, 王鑫. 埃索美拉唑镁肠溶片联合胃复春治疗 Hp 阳性消化性溃疡临床观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(5): 348-350.
- [10] 王旭红. 胶体果胶铋胶囊联合胃复春片治疗胃溃疡 58 例临床观察 [J]. 海峡药学, 2013, 25(2): 148-149.
- [11] 冯艳. 洛赛克联合胃复春片治疗幽门螺杆菌阳性溃疡 35 例临床观察 [J]. 当代医学, 2010, 16(30): 89-90.
- [12] 张馨, 邓茂林, 吴玲霞, 等. 三联疗法与胃复春联合治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评估 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(10): 1937-1939.
- [13] 戴卫. 胃复春联合三联疗法对 Hp 阳性胃溃疡患者 Hp 根除率及胃泌素的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(1): 151-153.
- [14] 杨思为, 刘锡坚, 甄会莲, 等. 胃复春联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡临床观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(7): 402-404.
- [15] 周英勇, 赵点, 杨峰. 胃复春联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡临床疗效评价 [J]. 当代医学, 2018, 24(30): 129-131.
- [16] 邓军芳. 胃复春片联合雷贝拉唑三联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡的疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(4): 579-580.
- [17] 李大军. 胃复春片联合洛赛克治疗幽门螺杆菌阳性溃疡的临床疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(12): 142-143.
- [18] 蒋建斌, 施晓峰, 王琪璋. 胃复春片联合西药治疗胃溃疡 53 例疗效观察 [J]. 新中医, 2015, 47(8): 66-67.
- [19] 苏畅, 朱余兵, 石婷, 等. 胃复春片联合西药治疗胃溃疡的临床疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(36): 7128-7131.
- [20] 陶万红, 劳士权. 胃复春片联合西药治疗胃溃疡临床观察 [J]. 新中医, 2016, 48(2): 41-43.
- [21] 王姬琼. 胃复春在 HP 相关性胃病中的临床疗效观察 [J]. 淮海医药, 2013, 31(2): 160-161.
- [22] 唐明武, 陈文习. 中西医结合治疗胃溃疡疗效观察及安全性分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(1): 194-196.
- [23] Antwi A O, Obiri D D, Osafo N, *et al*. Stigmasterol inhibits lipopolysaccharide-induced innate immune responses in

- murine models [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 105-113.
- [24] Sharmila R, Sindhu G. Evaluate the antigenotoxicity and anticancer role of β -sitosterol by determining oxidative DNA damage and the expression of phosphorylated mitogen-activated protein kinases', C-fos, C-Jun, and endothelial growth factor receptor [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(49): 95-101.
- [25] Bisio A, Pagano B, Romussi A, *et al*. Relative stereochemistry of a diterpene from *Salvia cinnabarina* [J]. *Molecules*, 2007, 12(10): 2279-2287.
- [26] Jang S E, Jeong J J, Hyam S R, *et al*. Ursolic acid isolated from the seed of *Cornus officinalis* ameliorates colitis in mice by inhibiting the binding of lipopolysaccharide to Toll-like receptor 4 on macrophages [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(40): 9711-9721.
- [27] Zhu Y Y, Huang H Y, Wu Y L. Anticancer and apoptotic activities of oleanolic acid are mediated through cell cycle arrest and disruption of mitochondrial membrane potential in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5012-5018.
- [28] Banno N, Akihisa T, Tokuda H, *et al*. Triterpene acids from the leaves of *Perilla frutescens* and their anti-inflammatory and antitumor-promoting effects [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2004, 68(1): 85-90.
- [29] Roh E M, Jin Q, Jin H G, *et al*. Structural implication in cytotoxic effects of sterols from *Sellaginella tamariscina* [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(9): 1347-1353.
- [30] Majdalawieh A F, Massri M, Nasrallah G K. A comprehensive review on the anti-cancer properties and mechanisms of action of sesamin, a lignan in sesame seeds (*Sesamum indicum*) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 512-521.
- [31] 耿春雨, 马智军, 胡继科, 等. 幽门螺杆菌毒力因子及其致病机制研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(7): 108-110.
- [32] 王垂杰, 郝微微, 唐旭东, 等. 消化系统常见病消化性溃疡中医诊疗指南 (基层医生版) [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4721-4726.
- [33] 王艳. 中西医结合治疗消化性溃疡的效果 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(35): 194-196.
- [34] 吕爽. 人参皂苷 Rh2 衍生物体外促进 IFN- γ 分泌及 CTLL-2 细胞增殖的作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [35] 孙睿, 张建文, 梁辉, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对大鼠 III 型前列腺血清细胞免疫因子的影响 [J]. 四川中医, 2017, 35(2): 54-56.
- [36] 杜丽, 张佳彦, 李菲, 等. 中药挥发油临床抑菌作用及其环糊精制剂研究概况 [J]. 药学实践杂志, 2017, 35(5): 394-397.
- [37] 项昭保, 金永生. 蓝萼香茶菜二萜研究进展 [J]. 重庆工商大学学报: 自然科学版, 2020, 37(3): 1-16.
- [38] 龚斌, 李琴, 胡小红, 等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展 [J]. 南方林业科学, 2019, 47(3): 40-45.
- [39] 施学骄, 张杰红, 樊丹青, 等. 枳实、枳壳挥发油化学成分及抑菌活性的比较研究 [J]. 中药与临床, 2012, 3(2): 25-27.
- [40] Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis [J]. *Cell Microbiol*, 2008, 10(8): 1573-1581.
- [41] Liu F X, Fu Y C, Wei C J, *et al*. The expression of GPR109A, NF- κ B and IL-1 β in peripheral blood leukocytes from patients with type 2 diabetes [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2014, 44(4): 443-448.
- [42] Ahmed N, Argirov O K, Minhas H S, *et al*. Assay of advanced glycation endproducts (AGEs): Surveying AGEs by chromatographic assay with derivatization by 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl-carbamate and application to nepsilon-carboxymethyl-lysine- and nepsilon-(1-carboxyethyl)lysine-modified albumin [J]. *Biochem J*, 2002, 364(Pt 1): 1-14.
- [43] 杨超茅, 杨志新, 马晓玲. AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展 [J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1864-1868.
- [44] Jahan H, Choudhary M I. Gliclazide alters macrophages polarization state in diabetic atherosclerosis *in vitro* via blocking AGE-RAGE/TLR4-reactive oxygen species-activated NF- κ B nexus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 894: 173874.
- [45] 伍丹丹, 董卫国. TNF- α 在胃癌发生发展中的作用及治疗研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4): 428-432.

[责任编辑 潘明佳]