

## 基于网络药理学及分子对接技术探讨半夏泻心汤治疗慢性浅表性胃炎的潜在作用机制

周玉其<sup>1</sup>, 向世俊<sup>1</sup>, 周春颖<sup>1</sup>, 陆多多<sup>1</sup>, 崔嘉乐<sup>1</sup>, 雷熙<sup>1</sup>, 吴佳楠<sup>1</sup>, 黄一兴<sup>1</sup>, 张维炊<sup>1</sup>, 杜以宽<sup>2\*</sup>, 杨春<sup>1\*</sup> (1. 广东医科大学东莞市干细胞与再生组织工程重点实验室, 广东东莞 523808; 2. 东莞市人民医院中心实验室, 广东东莞 523059)

**摘要:** 目的 利用网络药理学和分子对接技术研究半夏泻心汤治疗慢性浅表性胃炎(CSG)的活性成分及其潜在作用机制。方法 通过TCMSP数据库检索获取半夏泻心汤的有效成分和对应的作用靶点, GeneCard和OMIM数据库筛选得到CSG疾病靶点。借助Uniprot数据库对靶点进行基因注释, 将药物和疾病交集靶点通过Cytoscape 3.7.2软件建立网络图, 再基于String数据库构建蛋白网络互作(PPI)图, 根据介数中心性、紧密度及节点连接度筛选获得半夏泻心汤治疗CSG的核心靶点, 并通过DAVID数据库进行GO和KEGG富集分析, 最后利用Ledock软件将关键活性成分和核心靶点进行分子对接验证。结果 获得半夏泻心汤164种有效成分和267个作用靶点, CSG疾病靶点583个, 其中半夏泻心汤与CSG的交集靶点89个, 包括STAT3、JUN、TP53、AKT1、MAPK1、RELA和TNF等11个核心靶点。筛选得到214条GO条目和85条KEGG信号通路, 主要富集在癌症通路、TNF信号通路和HIF-1信号通路等。分子对接结果显示核心成分与关键靶点具有较好的结合活性。结论 半夏泻心汤治疗CSG具有“多组分-多靶点-多通路”的作用特点。

**关键词:** 半夏泻心汤; 慢性浅表性胃炎; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R 285.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2023)02-0145-10

### Potential mechanism of Banxia Xiexin decoction in chronic superficial gastritis based on network pharmacology and molecular docking technology

ZHOU Yu-qi<sup>1</sup>, XIANG Shi-jun<sup>1</sup>, ZHOU Chun-ying<sup>1</sup>, LU Duo-duo<sup>1</sup>, CUI Jia-le<sup>1</sup>, LEI Xi<sup>1</sup>, WU Jia-nan<sup>1</sup>, HUANG Yi-xing<sup>1</sup>, ZHANG Wei-chui<sup>1</sup>, DU Yi-kuan<sup>2\*</sup>, YANG Chun<sup>1\*</sup> (1. Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Tissue Engineering, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. Central Laboratory, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, China)

**Abstract:** Objective To study the active components and potential action mechanism of Banxia Xiexin decoction (BXD) in chronic superficial gastritis (CSG) using network pharmacology and molecular docking technology. Methods The active components and corresponding targets of BXD were retrieved from TCMSP database, and CSG targets were screened from GeneCard and OMIM databases. Gene annotation of these targets was performed using Uniprot database. The network diagram of the intersection targets between drugs and CSG was established by Cytoscape 3.7.2 software, and PPI protein interaction network was then constructed using String database. The core targets of BXD for CSG treatment were screened by betweenness centrality, compactness, and node connectivity, and underwent GO and KEGG enrichment analysis using DAVID database. Finally, the molecular docking between key active components and core targets was verified using Ledock software. Results There were 164 active components and 267 action targets of BXD, and 583 disease targets of CSG. The intersection targets between them were 89, including 11 core targets such as STAT3, JUN, TP53, AKT1, MAPK1, RELA, and TNF. A total of 214 GO entries and 85 KEGG signaling pathways were screened, mainly in cancer, TNF and HIF-1 signaling pathways. Molecular

收稿日期: 2022-08-12

基金项目: 广东省自然科学基金(2021A1515011580, 2021B1515140012), 东莞市社会发展科技项目(20211800905342), 广东医科大学大学生创新创业训练项目(GDMU2020010, GDMU2020078, GDMU2021003, GDMU2021049)

作者简介: 周玉其(1996-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: zhouyuqi@163.com

通信作者: 杜以宽(1983-), 男, 博士, 副研究员, E-mail: yikuan.du@foxmail.com

杨春(1982-), 女, 博士, 副教授, E-mail: yangchunangel@163.com

docking showed high binding activities between core components and key targets. Conclusion BXD has the “multi-component-multi-target-multi-pathway” features in treating CSG.

**Key words:** Banxia Xiexin decoction; chronic superficial gastritis; network pharmacology; molecular docking

慢性浅表性胃炎(CSG)是指胃黏膜在幽门螺杆菌(Hp)感染和炎症细胞浸润等各种致病因素作用下所致的非萎缩性慢性炎症性病变,患病率极高,约占接受胃镜检查者的80%~90%<sup>[1]</sup>,如未获得有效治疗,可发展为慢性萎缩性胃炎(CAG),少数还存在癌变风险<sup>[2]</sup>。在临床上对CSG的治疗没有特效药,多以对症治疗为主,主要包括根除Hp、胃黏膜保护、抑酸和增强胃肠动力等,虽然能取得一定的疗效,但存在复阳率高和副作用大的问题<sup>[3]</sup>。CSG属中医“胃脘”“心下痞”等范畴,发病机制主要是脾胃受损致胃失和降、脾失健运,使脾胃的纳运和升降的功能失调,气机郁滞,日久可致“湿阻”“食积”“痰结”“血瘀”等病理表现,从而加重病情。近年来,中医药治疗CSG的疗效,尤其是在降低复发率和显著改善患者临床症状等方面的作用逐渐得到了临床的认可<sup>[4]</sup>。其中,中医的经典方剂——半夏泻心汤在临床上疗效突出。该方剂由半夏、黄芩、干姜、人参、甘草、黄连和大枣等组成,具有辛开苦降、寒热平调、补泻兼施的配伍特点以及具有和胃降逆、散结除痞、和中健脾的功效<sup>[5]</sup>。此外,半夏泻心汤还有抗炎、抗幽门螺旋杆菌、保护胃黏膜、抗氧化应激、调节胃肠功能和免疫调节的作用<sup>[6-7]</sup>。半夏泻心汤可显著改善Hp感染、胃酸分泌过多和胃黏膜损坏等临床症状<sup>[8]</sup>,但其作用的分子生物学机制目前尚不清楚。在大数据时代,网络药理学有助于更好地系统性研究中医药,对中医药研究具有重要的实践指导意义,且分子对接技术可以弥补药理实验带来的不足,为中药活性成分的筛选提供解决方法<sup>[9-10]</sup>。本研究通过网络药理学的研究方法探讨半夏泻心汤治疗CSG的潜在分子机制,并运用分子对接技术验证,为更深入研究半夏泻心汤治疗CSG的活性成分及分子机制提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 半夏泻心汤有效成分和靶点的收集

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmssp.com/tcmssp.php>)分别查找半夏泻心汤中的药材:半夏、黄连、黄芩、干姜、人参、甘草和大枣,并获取相应的化学成分。以口服利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18为条件进行有效成分的筛选,并运用TCMSP数据库查找筛选所得化合物对应的靶点,

然后通过Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)将筛选出的靶点转化为对应的Gene Symbol和Uniprot ID。

### 1.2 CSG靶点获取

以“chronic superficial gastritis”为关键词在Gene Cards数据库(<https://www.genecards.org/>)和OMIM数据库(<https://omim.org/>)中获取CSG疾病靶点,将收集的靶点汇总,去重后得到CSG疾病靶点。

### 1.3 药材-成分-靶点图的构建

根据收集到的半夏泻心汤药材的有效成分和对应的靶点,使用Cytoscape 3.8.2软件建立“药材-成分-靶点”网络,并使用软件自带的“Network Analyzer”板块进行网络拓扑学分析。

### 1.4 蛋白网络互作(PPI)图构建

将收集到的有效成分对应的靶点和CSG疾病靶点进行比对,筛选出两者交集的靶点,将交集靶点输入string数据库(<https://db.org/>)进行PPI网络分析,分析模式设置为“Multiple proteins”,物种限制为“Homo sapiens”,置信度设置为≥0.90,并隐藏孤立蛋白,导出TSV文件。然后使用Cytoscape 3.7.2软件绘制PPI网络,采用“Network Analyzer”板块对该网络进行网络拓扑学分析,根据介数中心性、紧密度及节点连接度筛选得到核心靶点。

### 1.5 基因生物功能学(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将两者交集的靶点的Gene symbol输入DAVID 6.8(<https://david.ncicrf.gov/>),设置物种为“Homo sapiens”进行GO和KEGG通路富集分析,然后使用微生物信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)将GO分析结果用条形图表示,KEGG分析结果用气泡图表示。

### 1.6 成分-靶点-通路网络的构建和拓扑分析

为了进一步说明成分、靶点和通路之间的关系,使用Cytoscape 3.8.2软件构建“成分-靶点-通路”网络图,并对网络进行拓扑分析,以介数中心性、紧密度和节点连接度分析得到核心成分。

### 1.7 分子对接验证

从PDB数据库(<http://www1.rcsb.org/>)中下载核心靶点蛋白质结构,使用Chimera软件除去其他多余的链和水分子,利用Pymol获得对接盒子信息。从

TCMSP 数据库中下载化合物的 mol2 文件后, 导入 Chem 3D 软件, 调整化合物空间构象, Minimize 能量优化, 保存为 mol2 结构。使用Ledock 软件上传化合物和蛋白文件, 输入盒子信息, 将化合物以及对应靶蛋白对接, 获取对接结果。利用Pymol 对结果进行分析, 得到化合物- 靶蛋白对接图。

## 2 结果

### 2.1 半夏泻心汤化学成分及靶标筛选结果

以OB $\geq$ 30% 和DL $\geq$ 0.18 为筛选条件, 共获得活性成分 212 种, 去除重复成分后共 191 种, 其中 25 种成分未能在TCMSP 数据库中查询到对应的靶点, 2 种成分的靶点无法在Uniprot 数据库中找到对应的Gene Symbol 和Uniprot ID, 所以最终筛选得到 164 个有效成分和 267 个靶点。

### 2.2 CSG 靶点的获取

选取在GeneCards 数据库靶点中大于中位数的前 351 个靶点和OMIM 数据库中的前 300 个靶点, 汇总

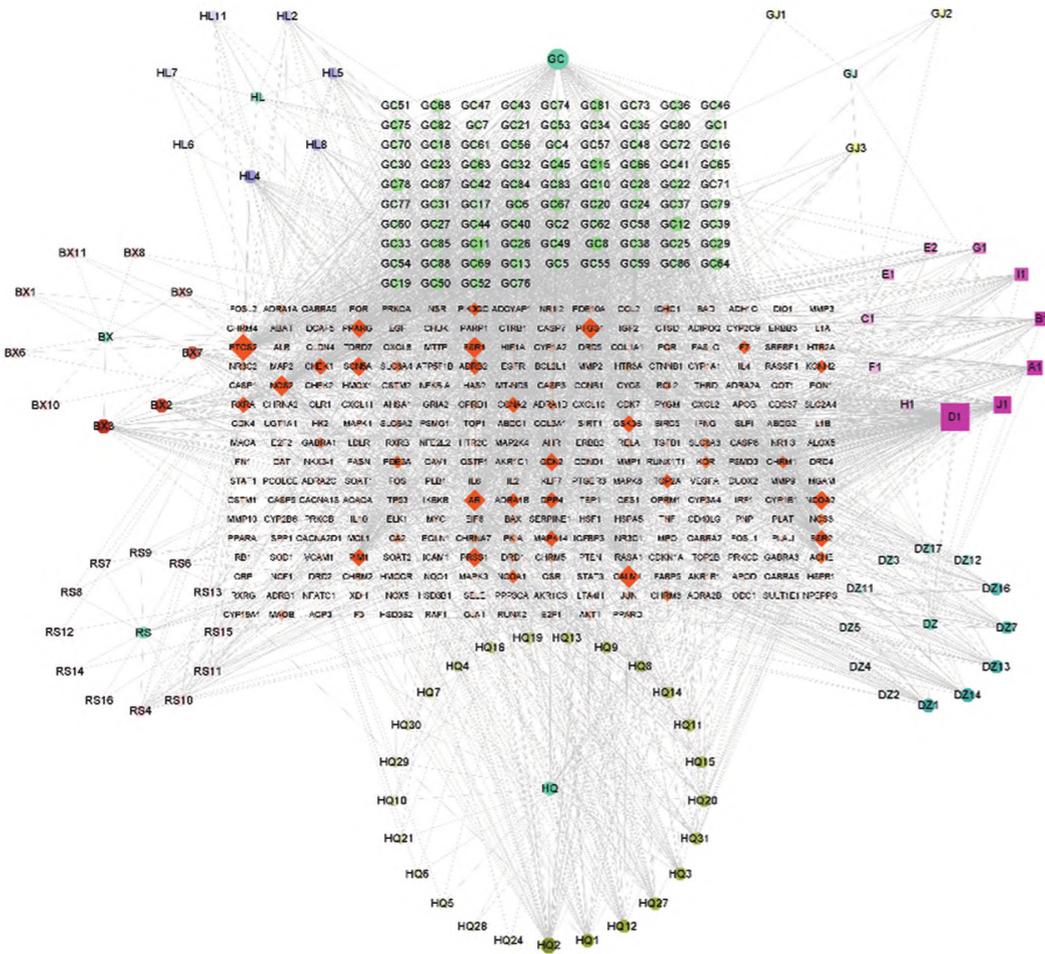
去重后最终获得 583 个疾病靶点。

### 2.3 药材- 成分- 靶点网络的构建和分析结果

使用Cytoscape 3.8.2 软件建立“药材-成分-靶点”的网络图(图 1), 图中包含 438 个节点, 2 610 条边。其中, 7 个天蓝色圆形节点是中药, 11 个粉红色正方形节点是 7 味中药的共有成分; 153 个正六边形节点是 7 味中药分别的独有成分; 7 个紫色的是黄连的成分, 85 个浅绿色的是甘草的成分, 3 个黄色的是干姜的成分, 12 个深蓝色的是大枣的成分, 25 个棕绿色的是黄芩的成分, 12 个肉色的是人参会的成分, 9 个深红色的是半夏的成分, 267 个橙红色菱形的是药物靶点。

### 2.4 PPI 网络互作结果

将中药有效成分对应的靶点和CSG 疾病靶点进行比较, 筛选出两者交集的靶点共 89 个, 如图 2 所示。将交集的靶点输入String 数据分析平台, 进行蛋白互作用分析后, 再运用Cytoscape3.7.2 软件绘制PPI 网络图, 见图 3。该网络共涉及 85 个靶点(有 4 个靶点为孤



HL: 黄连; GC: 甘草; GJ: 干姜; GZ: 大枣; HQ: 黄芩; RS: 人参; BX: 半夏; 成分节点上的标签是笔者自行编写的ID, 此ID与TCMSP 数据库的MOLID 是对应关系

图 1 半夏泻心汤药材- 成分- 靶点网络图

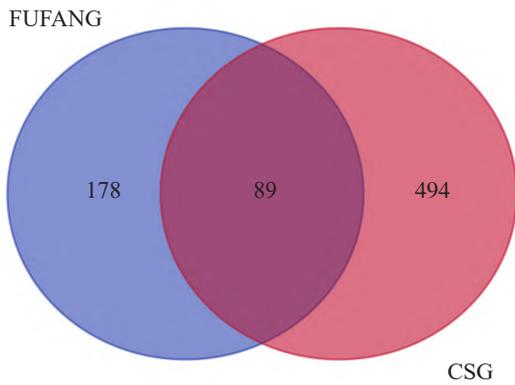


图2 半夏泻心汤有效成分和CSG疾病的交集靶点

立蛋白)和362条边。在PPI网络中随着节点连接度值和combined-score增大,节点和边均逐渐增大,颜色亦由红转变为蓝。PPI网络显示,以STAT3、JUN、TP53、MAPK1、RELA、AKT1和TNF等节点为中心,节点连接度值较高。以介数中心性大于中位数0.005644,紧密度大于中位数0.411765,节点连接度大于两倍中

位数14为条件,筛选得到STAT3、JUN、TP53、AKT1、MAPK1、RELA和TNF等11个核心靶点,见表1。

2.5 GO富集及KEGG富集分析

使用DAVID 6.8对两者交集的89个靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,获得715条GO条目和112条KEGG通路。然后以错误发现率(FDR) <0.01为筛选条件,得到214条GO条目,其中分子功能(MF)22条、生物过程(BP)175条、细胞组成(CC)17条以及KEGG通路85条。对于GO富集分析结果,按照FDR值从小到大的顺序进行排序,各取排列前10的条目做成三合一柱状图,图中条形的长度代表相应条目所富集基因数量,如图4所示。在生物过程方面,靶点主要富集在RNA聚合酶II启动子转录的正调控、凋亡过程的负调控、对药物的反应和基因表达的正调控等过程上。在细胞组分方面,靶点主要富集在细胞质、细胞外间隙、胞外区、线粒体和细胞质的核周区域和蛋白质复合体等处。在分子功能方面,这些靶点主

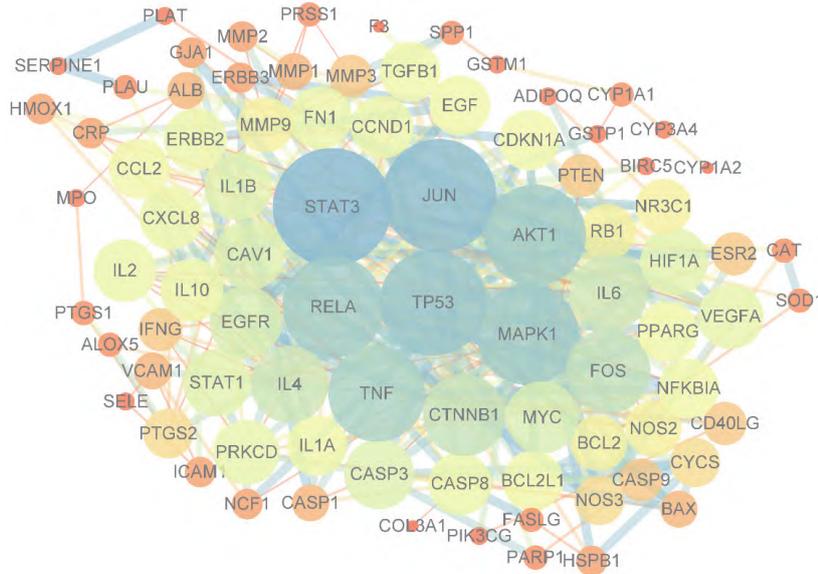


图3 PPI网络图

表1 11个核心靶点

基因	蛋白	介数中心性	紧密度	节点连接度
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	0.190356	0.575342	33
JUN	Transcription factor AP-1	0.143158	0.545455	31
TP53	Cellular tumor antigen p53	0.103181	0.535032	28
AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	0.109007	0.512195	26
MAPK1	Mitogen-activated protein kinase 1	0.089948	0.531646	26
RELA	Transcription factor p65	0.037389	0.512195	26
TNF	Tumor necrosis factor	0.071711	0.500000	24
FOS	Proto-oncogene c-Fos	0.023929	0.491228	19
CTNNB1	Catenin beta-1	0.036151	0.491228	18
IL-4	Interleukin-4	0.036220	0.471910	16
IL-6	Interleukin-6	0.016784	0.469274	16

要与蛋白质、酶和转录因子结合,具有蛋白质同源和同源二聚体活性等。对于KEGG 分析结果,按照FDR 值从小到大的顺序进行排序,取排列前 10 的条目进行可视化,制成气泡图,如图 5 所示。KEGG 富集分析结果显示,靶点主要富集在结直肠癌、膀胱癌和胰腺癌等

癌症通路、TNF 信号通路和HIF-1 信号通路等。

### 2.6 成分-靶点- 通路网络的构建和拓扑分析

利用 Cytoscape3.8.2 软件对药物活性成分-作用靶点-通路进行网络构建,得到一个具有 199 个节点、608 条边的网络,见图 6。紫色的节点代表药物活性

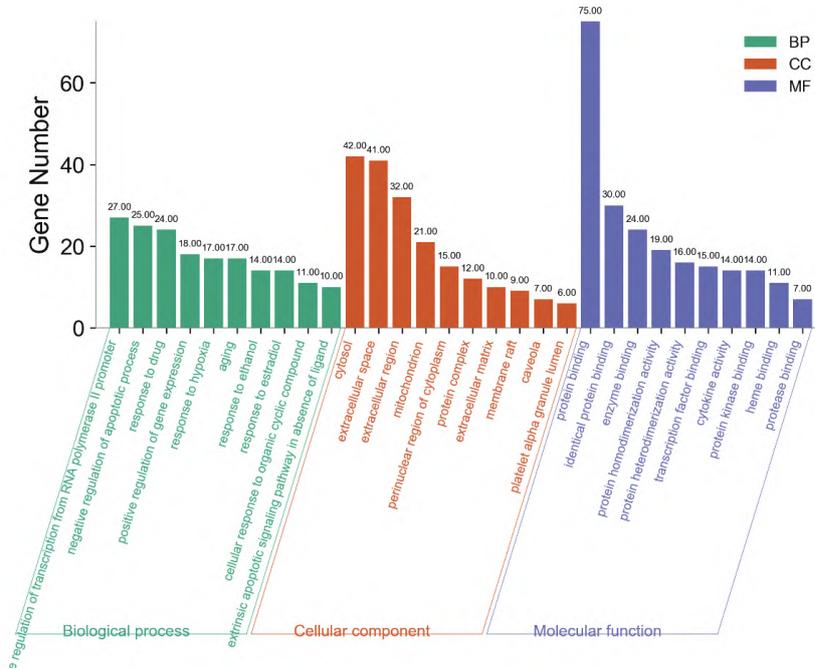


图 4 GO 功能富集分析结果

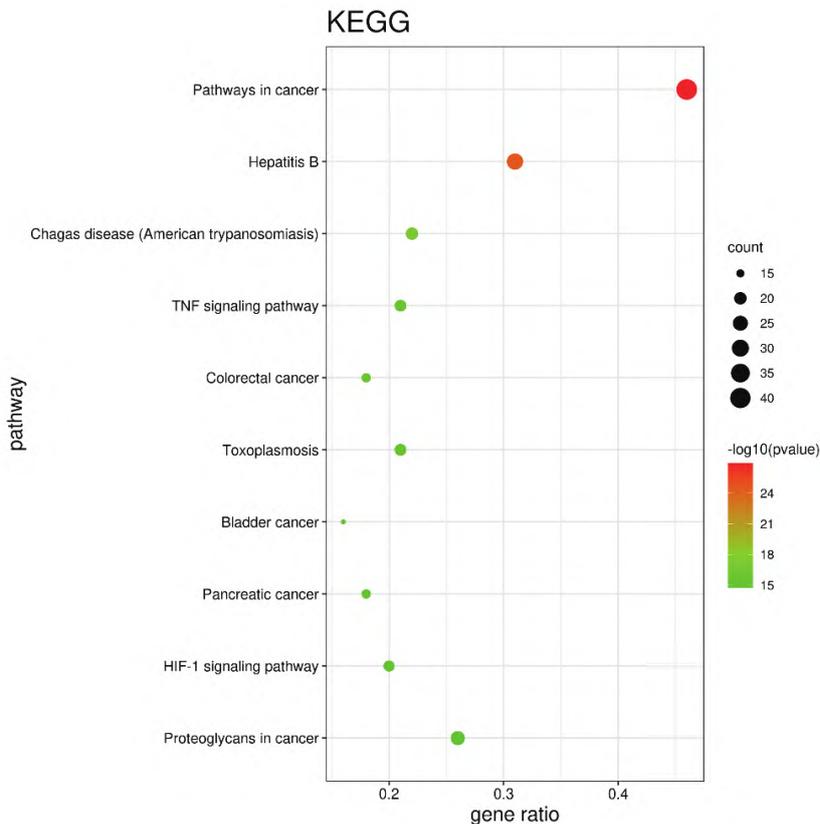
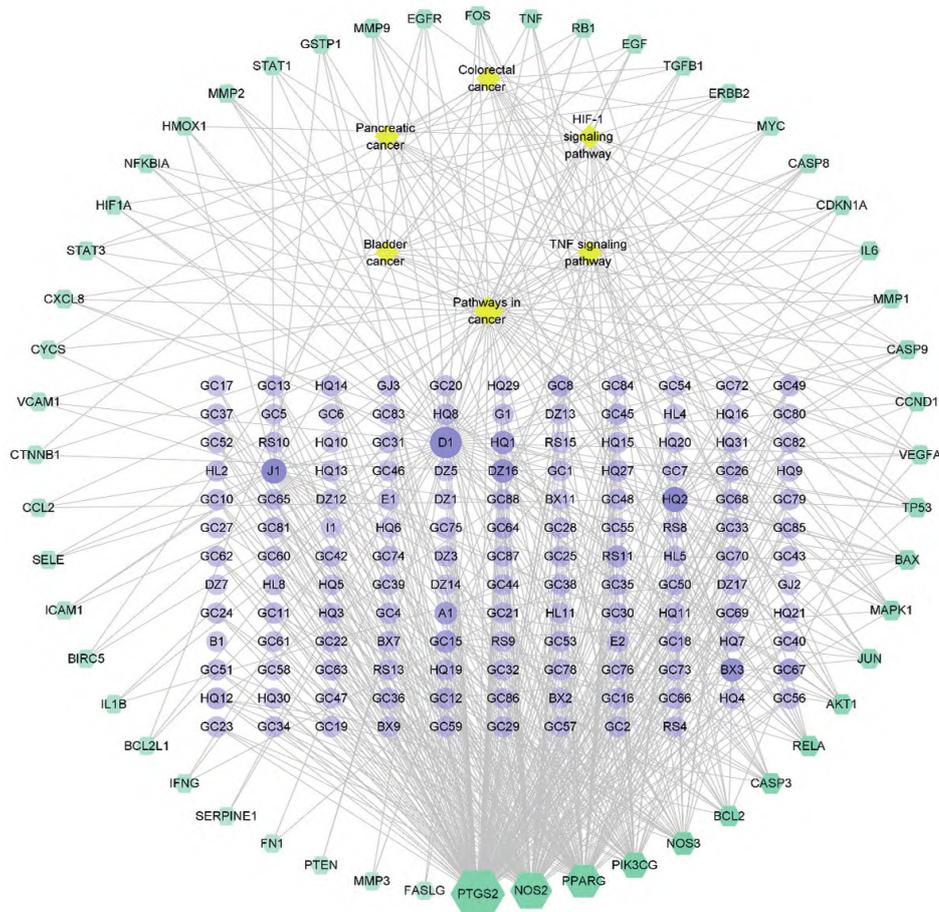


图 5 KEGG 通路分析

成分,青色的节点代表作用靶点,黄色的节点代表通路。通过“Network Analyzer”对网络进行分析,以介数中心性大于中位数 0.000195,紧密度大于中位数 0.441964,节点连接度大于 2 倍中位数 6,筛选得到网络中 10 个核心活性成分,见表 2。槲皮素连接靶点有 46 个,汉黄芩素 20 个,山奈酚 19 个,黄芩素 13 个, $\beta$ -胡萝卜素 13 个,金合欢素 11 个,甘草查耳酮 A 9 个。

2.7 分子对接验证  
从“成分-靶点-通路”网络中筛选出来的 11 个

核心成分中选前 3 个成分及其对应靶点与PPI中的关键靶点中相同的靶点进行分子对接,得到结果见表 3。分子对接吻合度越小代表配体与受体蛋白结合性越好,发生作用的可能性越大。关键靶蛋白与有效成分的结合能均远低于-5.0 KJ/mol。各靶点与成分的 3D 结合模型见图 7。化合物-靶蛋白对接图显示化合物与靶蛋白能形成氢键等分子间作用力,进一步说明了筛选结果的可靠性。

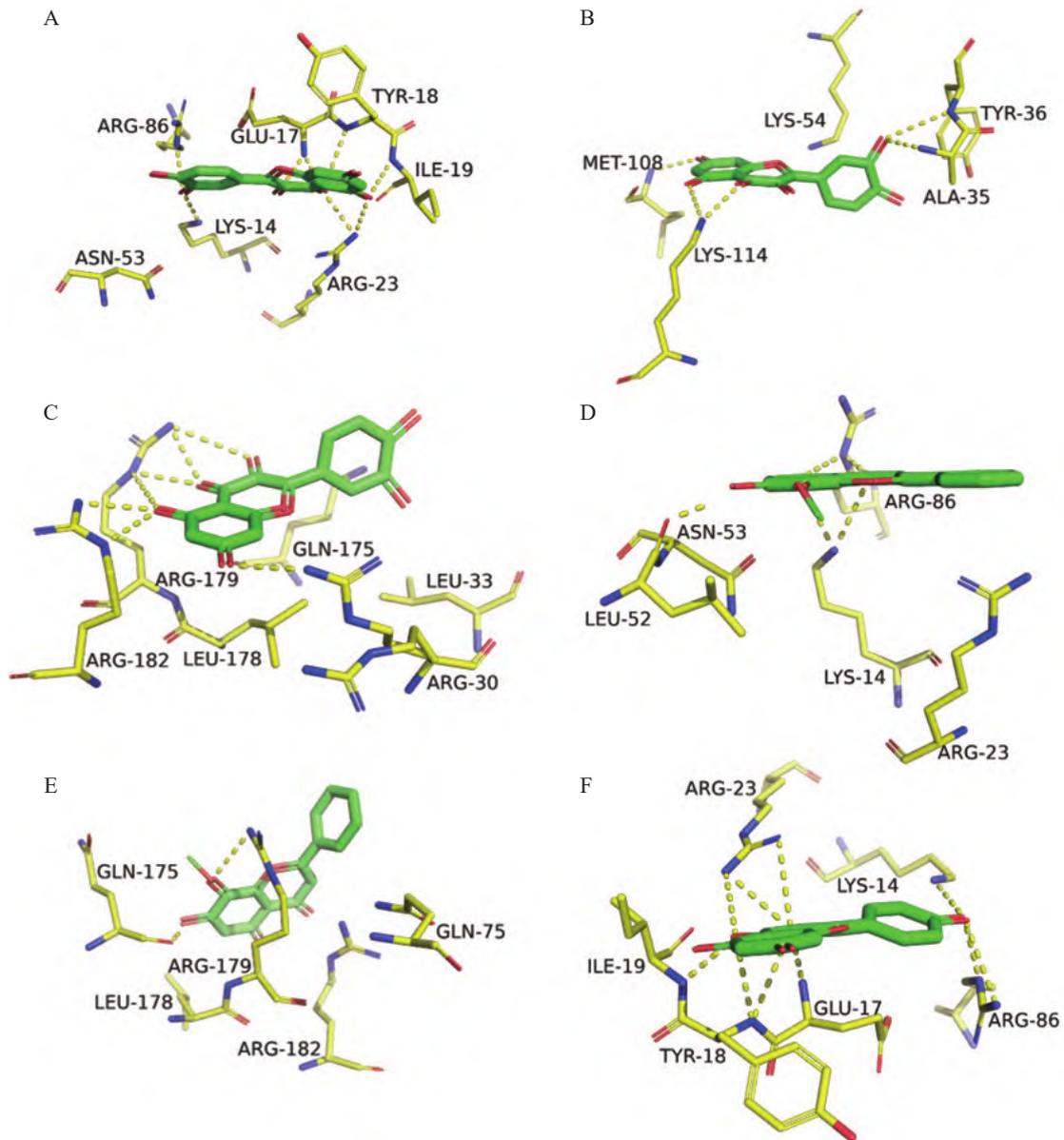


成分节点上的标签是笔者自行编写的ID,此ID与TCMSP数据库的MOLID是对应关系

图 6 药物活性成分-作用靶点-通路网络图

表 2 成分-靶点-通路网络中核心成分拓扑学性质

ID	MOL ID	活性成分	中文名	介数中心性	紧密度	节点连接度
D1	MOL000098	quercetin	槲皮素	0.123727	0.55618	46
HQ2	MOL000173	wogonin	汉黄芩素	0.032162	0.48529	20
J1	MOL000422	kaempferol	山奈酚	0.031006	0.48293	19
BX3	MOL002714	baicalein	黄芩素	0.012917	0.46479	13
DZ16	MOL002773	beta-carotene	$\beta$ -胡萝卜素	0.013749	0.46479	13
HQ1	MOL001689	acacetin	金合欢素	0.011598	0.46047	11
GC67	MOL000497	licochalcone A	甘草查耳酮A	0.011208	0.46047	9
GC15	MOL004328	naringenin	柚皮素	0.006327	0.46047	9
A1	MOL000358	beta-sitosterol	$\beta$ -甾醇	0.006163	0.45413	9
RS11	MOL005344	ginsenoside Rh2	人参皂苷Rh2	0.007196	0.44796	7



A. AKT1 与槲皮素对接结果; B. MAPK1 与槲皮素对接结果; C. IL-6 与槲皮素对接结果; D. AKT1 与汉黄芩素对接结果; E. IL-6 与汉黄芩素对接结果; F. AKT1 与山奈酚对接结果

图7 各靶点与药物成分相互作用的分子对接示意图

表3 关键靶点及其对应化合物分子对接结果

关键靶点	成分	分子对接吻合度
AKT1	槲皮素	-25.06 KJ/mol
IL-6	槲皮素	-25.02 KJ/mol
MAPK1	槲皮素	-19.37 KJ/mol
AKT1	汉黄芩素	-19.79 KJ/mol
IL-6	汉黄芩素	-17.87 KJ/mol
AKT1	山奈酚	-23.14 KJ/mol

### 3 讨论

慢性胃炎是一种进行性、终身性炎症,可在数年或数十年逐步发展为萎缩性胃炎,而萎缩性胃炎是目前公认的癌前病变,可进展为胃癌<sup>[11]</sup>。循证医学表明,

半夏泻心汤在改善CSG患者胃脘痛、痞满、嗝气症状疗效明显,且Hp转阴率和胃镜改善率都优于对照组,有助于防止疾病进一步进展,符合中医“治未病”的思想理念,体现了中医药独特的优越性<sup>[12]</sup>。

本研究通过对“成分-靶点-通路”网络的拓扑分析可以得知槲皮素、汉黄芩素、山奈酚、黄芩素和β-胡萝卜素的度值较高,提示可能是半夏泻心汤治疗CSG的主要有效成分。研究表明,槲皮素还可以通过上调BCL-2水平,下调BAX水平,使BCL-2/BAX比例增加,抑制胃上皮细胞凋亡,同时可以下调p38MAPK信号通路,促进细胞周期进展来增强胃黏膜细胞的增殖,从而发挥保护胃黏膜的作用<sup>[13]</sup>。汉黄芩素是从黄芩中

提取的一种黄酮类物质,具有抗肿瘤活性,其机制可能是通过降低HIF-1 $\alpha$ 和MCT-4蛋白的表达抑制胃癌细胞SGC7901的增殖,可以上调PFP等的表达增加NK细胞对胃癌细胞的杀伤活性<sup>[14-15]</sup>。山奈酚还可以通过抑制中性粒细胞聚集和髓过氧化物酶(MPO)的活性,调节炎症细胞因子表达水平及促进NO生成发挥胃保护作用<sup>[16]</sup>。研究表明,黄芩素对酸化乙醇诱导的胃急性溃疡的保护作用与抗氧化应激、抑制胃酸分泌、增加胃黏液分泌、调节炎症的机制有关<sup>[17]</sup>。

由PPI网络图可知半夏泻心汤治疗CSG的主要靶点为STAT3、TP53、TNF和IL-6等。这些靶点主要与炎症、细胞凋亡、氧化应激和免疫调节等相关。AKT1属于蛋白激酶超家族,它不仅能调节细胞代谢,还能调节细胞迁移和侵袭,具有致癌作用<sup>[18]</sup>。研究表明,与未感染Hp的非萎缩性胃炎相比,感染Hp的非萎缩性胃炎p-Akt表达增加,且在慢性萎缩性胃炎和胃癌中AKT1表达显著增加<sup>[19-21]</sup>,我们推测AKT1可能与CSG疾病的恶性转化有关。研究报道黄连和半夏可以降低大鼠胃黏膜组织中AKT mRNA和p-Akt1的表达水平<sup>[22]</sup>。槲皮素也可以通过降低p-Akt水平,抑制PI3K/Akt信号通路诱导细胞凋亡来抑制胃癌干细胞的生长,还能激活p53/AMPK/mTOR信号通路,增强胃癌细胞自噬水平,诱导胃癌细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤功能<sup>[23-24]</sup>。此外,黄芩素处理的胃癌MGC-803细胞也可以抑制PI3K/AKT信号通路并诱导其自噬<sup>[25]</sup>。综上所述,半夏泻心汤可能是通过多种有效活性成分协同靶向AKT1途径抑制细胞增殖、促进细胞凋亡和自噬发挥治疗作用。

STAT3是JAK-STAT信号通路的重要成员,与细胞的增殖、分化及凋亡等密切相关,可调控机体炎症和免疫反应等生理病理过程<sup>[26]</sup>。研究发现激活JAK1/STAT3信号通路会促进巨噬细胞发生极化并释放TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8等炎症因子<sup>[27]</sup>。而山奈酚可以通过抑制JAK1和JAK2的磷酸化阻断LPS处理的巨噬细胞中的JAK-STAT信号通路抑制炎症发生<sup>[28]</sup>。同时槲皮素也可以抑制IL-6和IFN- $\gamma$ ,减少p-STAT1和STAT3蛋白,抑制CCA细胞中的JAK-STAT级联反应<sup>[29]</sup>。TP53又被称为p53,属于抑癌基因,与抗炎活动有关<sup>[30]</sup>。有研究报道,p53可以显著抑制小鼠原发性巨噬细胞TNF- $\alpha$ 基因表达,降低血清TNF- $\alpha$ 水平,发挥抗炎的作用<sup>[31]</sup>。高允亮等<sup>[32]</sup>研究发现,可以通过上调p53的表达促进炎症细胞凋亡,抑制TNF- $\alpha$ 等炎症细胞因子表达,从而使胃黏膜症状减轻。TNF- $\alpha$ 可以诱导炎症细胞损伤胃

黏膜,破坏胃黏膜的保护屏障<sup>[33]</sup>。陈永灿等<sup>[34]</sup>的研究表明,半夏泻心汤可以通过下调NF- $\kappa$ B的表达抑制炎症细胞TNF- $\alpha$ 等的转录、释放,从而促进胃黏膜组织的修复。NF- $\kappa$ B的过度激活是炎症反应的重要原因之一,槲皮素和山奈酚能够通过调节其活性,在mRNA和蛋白水平抑制iNOS、COX-2和C蛋白反应,发挥抗炎作用<sup>[35-36]</sup>。槲皮素还可通过TNFR-c-Src-ERK1/2-c-Fos和NF- $\kappa$ B通路下调TNF- $\alpha$ 诱导的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达发挥对人胃黏膜上皮损伤的抗炎保护作用<sup>[37]</sup>。IL-6是炎症起始阶段的重要促炎症因子,槲皮素可以抑制脂多糖(LPS)诱导的中性粒细胞表达IL-6发挥早期抗炎作用<sup>[38]</sup>。在LPS诱导的THP1巨噬细胞中汉黄芩素可以通过显著抑制IL-6/STAT3、PI3K/AKT信号通路发挥抗炎作用<sup>[39]</sup>。吉英等<sup>[40]</sup>研究发现,半夏泻心汤可以下调IL-6水平抑制胃溃疡患者的炎症反应。综上所述,半夏泻心汤可能是通过多种有效活性成分协同调节复杂的炎症信号传递级联反应发挥抗炎作用。

由KEGG富集分析结果显示,半夏泻心汤与CSG的交集靶点主要富集在癌症通路、TNF信号通路和HIF-1信号通路上。Hp是非萎缩性胃炎向萎缩性胃炎发展、发生癌前病变和癌症的重要因素,根除Hp可以减少癌前病变,预防胃癌的发生、发展<sup>[41-42]</sup>。研究发现,Hp感染慢性胃炎患者血清中TNF- $\alpha$ 和IL-6水平明显升高,且血清TNF- $\alpha$ 和IL-6表达水平与慢性胃炎的严重程度密切相关<sup>[43]</sup>。刁卓等<sup>[44]</sup>实验表明TNF- $\alpha$ 在胃癌中的表达明显高于癌旁正常组织,并证明了胃癌中存在RIP3/TNF- $\alpha$ 通路上调介导的程序性细胞坏死。郭春秀等<sup>[45]</sup>的研究结果表明,半夏泻心汤可以抑制NF- $\kappa$ B/STAT3信号通路的激活,减少炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8和原癌基因BCL-2的表达,从而抑制癌前病变的发生和发展;同时,还可通过抑制Hp,降低血清中TNF- $\alpha$ 含量,发挥对Hp相关性胃炎的治疗作用。综上所述,半夏泻心汤治疗CSG的作用与抑制Hp感染及对TNF信号通路进行调控有关,也进一步印证了我们的预测结果。

HIF-1 $\alpha$ 是重要的促癌基因,在缺氧条件下该基因被激活从而起到促进癌细胞增殖和转移过程的作用<sup>[46]</sup>。胃黏膜的血管损伤可使其发生缺氧性病变,诱导产生血管内皮生长因子(VEGF),胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞微血管损伤所致缺氧环境可诱导HIF1- $\alpha$ 的表达,HIF1- $\alpha$ 可能通过上调VEGF的蛋白表达促进胃癌发生<sup>[47]</sup>。王红丽<sup>[48]</sup>的研究表明,半夏泻

心汤可以通过抑制HIF-1 $\alpha$ 等的表达,减轻机体炎症反应及血管内皮损伤从而缓解症状。由于胃黏膜的炎症刺激, NF- $\kappa$ B活化并激活HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路,发生局部缺氧并加重炎症反应<sup>[49]</sup>。杨佳伟<sup>[50]</sup>在单用槲皮素的情况下,发现其可抑制HIF-1 $\alpha$ 的表达,抑制LOVO细胞的迁移。有研究发现黄芩素可以降低HIF-1 $\alpha$ 的表达和转录活性;黄芩素与TLR4直接结合也可以抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路,减少血管生成<sup>[51-52]</sup>。综上所述,半夏泻心汤可能通过调控HIF-1信号通路治疗CSG。

本研究通过网络药理学分析并结合文献研究,发现槲皮素、汉黄芩素、山奈酚、黄芩素和 $\beta$ -胡萝卜素等为半夏泻心汤的主要活性成分,通过分子对接验证了槲皮素、汉黄芩素、山奈酚与核心靶点AKT1、IL-6和MAPK1结合均较好,与已有的文献呼应。本研究从成分、靶点和信号通路的角度研究半夏泻心汤治疗CSG的作用机制,为阐明半夏泻心汤治疗CSG的活性成分和潜在作用机制提供了一定的参考价值,但所得结果有待进一步通过实验进行验证。

#### 参考文献:

- [1]张声生,李乾构,黄穗平,等.慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(3):207-209.
- [2]方明,张国庆.香砂养胃汤联合替普瑞酮胶囊对慢性浅表性胃炎患者外周血胃肠激素、T淋巴细胞亚群、IL-8、IL-32、MCP-1的影响[J].中药材,2020,43(11):2812-2816.
- [3]王桂峰,丁秀领,傅琳.中医药治疗慢性浅表性胃炎临床治疗现状[J].天津药学,2020,32(2):69-72.
- [4]海兴华,王晓宇,刘芳,等.中医药治疗慢性浅表性胃炎的研究进展[J].中国处方药,2021,19(10):22-26.
- [5]张家栋,彭丽萍,朱迪.半夏泻心汤治疗慢性胃炎临床研究现状[J].亚太传统医药,2017,13(3):68-70.
- [6]殷贝,李佑生,陈玲玲,等.半夏泻心方在消化系统疾病中的应用及疗效机制研究进展[J].广州中医药大学学报,2019,36(2):292-296.
- [7]甘丽华,杨坤,郭超峰.半夏泻心汤类方的方证释义与现代研究概况[EB/OL].[2022-09-28].<https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20220725.1312.065.html>.
- [8]陈豪,郭伦君.中西医结合治疗慢性浅表性胃炎临床观察[J].实用中医药杂志,2022,38(7):1134-1136.
- [9]许晴,李智,万梅绪,等.中药活性成分筛选新技术研究进展[J].药物评价研究,2021,44(7):1541-1547.
- [10]陈健,陈启龙.网络药理学在中医药研究中的现状及思考[J].上海中医药大学学报,2021,35(5):1-6,13.
- [11]SIPPONEN P, MAAROOS H I. Chronic gastritis[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(6): 657-667.
- [12]李冀,赵一点,宋一婵.半夏泻心汤为基础方治疗慢性浅表性胃炎的Meta分析[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(5):808-812.
- [13]ZHANG S, HUANG J, XIE X, 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.
- [14]WANG S J, ZHAO J K, REN S, et al. Wogonin affects the energy metabolism of SGC-7901 and A549 cells[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 911-918.
- [15]许琳,王营,陈复兴,等.汉黄芩素对人NK细胞杀伤胃癌MKN45细胞的影响及其机制研究[J].免疫学杂志,2014,30(9):804-808.
- [16]LI Q, HU X, XUAN Y, et al. Kaempferol protects ethanol-induced gastric ulcers in mice via pro-inflammatory cytokines and NO[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2018, 50(3): 246-253.
- [17]RIBEIRO A R S, DO NASCIMENTO VALENÇA J D, DA SILVA SANTOS J, et al. The effects of baicalein on gastric mucosal ulcerations in mice: Protective pathways and anti-secretory mechanisms[J]. Chem Biol Interact, 2016, 260: 33-41.
- [18]CHEN Y J, WU C S, SHIEH J J, et al. Baicalein triggers mitochondria-mediated apoptosis and enhances the antileukemic effect of vincristine in childhood acute lymphoblastic leukemia CCRF-CEM cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 124747.
- [19]SASAKI T, YAMASHITA Y, KUNIYASU H. AKT plays a crucial role in gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2015, 10(2): 607-611.
- [20]HAO X, LIU Y, ZHOU P, et al. Integrating network pharmacology and experimental validation to investigate the mechanisms of huazhuojiedu decoction to treat chronic atrophic gastritis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 2638362.
- [21]ZHANG J, GUO H, ZHU J S, et al. Inhibition of phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway decreases hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  expression and increases therapeutic efficacy of paclitaxel in human hypoxic gastric cancer cells [J]. Oncol Lett, 2014, 7(5): 1401-1408.
- [22]向阳,黄琼,袁林.黄连半夏药对治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究[EB/OL].[2022-05-23][2022-09-28].<https://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20220920.1632.024.html>.
- [23]SHEN X, SI Y, WANG Z, et al. Quercetin inhibits the growth of human gastric cancer stem cells by inducing mitochondrial-dependent apoptosis through the inhibition of PI3K/Akt signaling[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(2): 619-626.
- [24]李欣,林明哲,赵久达.槲皮素对胃癌相关p53/AMPK/mTOR信号通路的影响[J].天津医药,2021,49(11):1143-1147.

- [25] 乔丹, 李英顺, 邢健, 等. 黄芩素抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT) 信号通路并诱导 MGC-803 细胞自噬[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(7): 613-618.
- [26] 蔺焕萍, 王巧侠, 王小平, 等. 基于 VEGF, STAT3 和 HIF-1 $\alpha$  信号转导分子探讨参佛胃康逆转小鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变作用机制[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(10): 2320-2322.
- [27] 田琳, 黄铭涵, 李思汉, 等. 从 JAK1/STAT3 信号通路探讨复方胃炎合剂抑制慢性萎缩性胃炎进展的分子机制[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(9): 37-40.
- [28] LEE S B, SHIN J S, HAN H S, et al. Kaempferol 7-O- $\beta$ -D-glucoside isolated from the leaves of *Cudrania tricuspidata* inhibits LPS-induced expression of pro-inflammatory mediators through inactivation of NF- $\kappa$ B, AP-1, and JAK-STAT in RAW 264.7 macrophages[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 284: 101-111.
- [29] SENGGUNPRAI L, KUKONGVIRIYAPAN V, PRAWAN A, et al. Quercetin and EGCG exhibit chemopreventive effects in cholangiocarcinoma cells via suppression of JAK/STAT signaling pathway: Quercetin and EGCG inhibit JAK/STAT in cholangiocarcinoma[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(6): 841-848.
- [30] BARABUTIS N, SCHALLY AV, SIEJKA A. P53, GHRH, inflammation and cancer[J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 557-562.
- [31] TANG X, O' REILLY A, ASANO M, et al. p53 peptide prevents LITAF-induced TNF-alpha-mediated mouse lung lesions and endotoxic shock[J]. *Curr Mol Med*, 2011, 11(6): 439-452.
- [32] 高允亮, 黄铭涵, 方文怡, 等. 健脾清化散瘀饮对脾虚湿热血瘀证慢性萎缩性胃炎黏膜 TNF- $\alpha$ 、p53、Ki-67 表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(8): 590-594.
- [33] 朱毅东, 史和平, 吴云龙. 清热解毒通里攻下法辅助西医疗重急性胰腺炎疗效及对炎症细胞因子、肠道微生态的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(28): 3098-3101, 3105.
- [34] 陈永灿, 杨汐茵, 陈宇, 等. 半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠炎症因子的影响[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(12): 876-877.
- [35] 蔡智谋, 王晓慧, 蒋冰之, 等. 槲皮素免疫学作用研究进展[J]. 教育教学论坛, 2016(16): 83-84.
- [36] JEONG H Y, SUNG G H, KIM J H, et al. Syk and Src are major pharmacological targets of a *Cerbera manghas* methanol extract with kaempferol-based anti-inflammatory activity[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(2): 960-969.
- [37] HSIEH H L, YU M C, CHENG L C, et al. Quercetin exerts anti-inflammatory effects via inhibiting tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced matrix metalloproteinase-9 expression in normal human gastric epithelial cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(11): 1139-1158.
- [38] 李昕, 刘佳佳, 何浩, 等. 槲皮素对 LPS 诱导的中性粒细胞产生白介素 6 的影响[J]. 免疫学杂志, 2006(1): 40-42, 46.
- [39] 陈玉文, 李诗琪, 黄小鹏, 等. 基于 IL-6/STAT3、PI3K/Akt 通路探讨汉黄芩素对 LPS 诱导下 THP1 巨噬细胞炎症反应的影响[J]. 中药材, 2022(7): 1730-1734.
- [40] 吉英, 刘美娟, 杨苗苗. 半夏泻心汤对胃溃疡患者 Hp 清除率及血清 IL-2、IL-6 的影响[J]. 光明中医, 2020, 35(12): 1799-1801.
- [41] 高玮, 许平, 徐萍. hABH2 参与幽门螺旋杆菌致胃癌发生机制的相关研究[J]. 海南医学, 2019, 30(8): 983-986.
- [42] WENG C Y, XU J L, SUN S P, et al. Helicobacter pylori eradication: Exploring its impacts on the gastric mucosa[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(31): 5152-5170.
- [43] 郑凤, 张水英, 孙茂原, 等. 慢性胃炎患者幽门螺旋杆菌感染与 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的表达研究[J]. 中国初级卫生保健, 2021, 35(7): 90-91, 94.
- [44] 刁卓, 刘晓超, 唐玉虎, 等. RIP3 及 TNF- $\alpha$  在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(14): 2283-2287.
- [45] 郭春秀, 罗桂香, 谭达全. 半夏泻心汤有效组分甘草酸对幽门螺杆菌相关性胃炎胃黏膜保护作用和对 TNF- $\alpha$  影响的研究[J]. 新中医, 2013, 45(1): 144-146.
- [46] 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.
- [47] 张成哲, 卓俊城, 蔡甜甜, 等. 胃炎 1 号方对胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞缺氧及缺氧耐受的影响[J]. 中成药, 2017, 39(5): 896-901.
- [48] 王红丽. 半夏泻心汤加化疗治疗对胃癌患者低氧诱导因子-1 $\alpha$ 、单核细胞趋化因子-1、内皮素-1 及免疫功能的影响[J]. 药品评价, 2021, 18(21): 1324-1326.
- [49] 杨汉彬. 胃炎 I 号对萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  通路的调控研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [50] 杨佳伟. 缺氧条件槲皮素单用或联合 5-FU 抑制晚期结直肠癌的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [51] CHEN Y, ZHANG J, ZHANG M, et al. Baicalein resensitizes tamoxifen-resistant breast cancer cells by reducing aerobic glycolysis and reversing mitochondrial dysfunction via inhibition of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(11): e577.
- [52] CHEN M, ZHONG K, TAN J, et al. Baicalein is a novel TLR4-targeting therapeutics agent that inhibits TLR4/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(11): e564.