

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2025.05.18

# 基于网络药理学和分子对接探讨归芍生腺汤 治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制\*

韦金秀<sup>1</sup>, 刘礼剑<sup>1△</sup>, 黎丽群<sup>1</sup>, 杨成宁<sup>1</sup>, 钟焕英<sup>2</sup>

1 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023; 2 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

**[摘要]** 目的:采用网络药理学方法分析归芍生腺汤治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的作用机制。方法:从中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSp)、中药分子机制的生物信息学分析工具(abioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMAN-TCM)数据库检索归芍生腺汤各味药的主要化学成分,并从TCMSp、传统中药集成数据库(traditional Chinese medicine integrated database, TCMID)、SwissTargetPrediction等数据库获取主要化学成分的靶点信息。采用Cytoscape构建网络模型并进行网络分析,用STRING和RStudio软件进行靶点功能富集分析。通过AutoTools软件进行分子对接验证。结果:归芍生腺汤共12味中药,包含145个活性化合物、340个化合物预测靶点、105个化合物和疾病相关共同靶点,其中归芍生腺汤治疗CAG的关键基因有白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、缺氧可诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和蛋白激酶B1(protein kinase B 1, AKT1)。富集分析提示归芍生腺汤是通过多通路、多靶点治疗CAG,其中包括PI3K-AKT、HIF-1、JAK-STAT等信号通路。分子对接结果表明归芍生腺汤活性化合物与IL-6、TNF、STAT3、EGFR、HIF-1 $\alpha$ 和AKT1关键靶点具有较高结合能力。结论:归芍生腺汤治疗CAG具有多成分、多靶点和多通路的药效特点,为其治疗提供新思路。

**[关键词]** 慢性萎缩性胃炎;归芍生腺汤;网络药理学;分子对接

**[中图分类号]** R256.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)05-0094-07

## Mechanism of Treatment of Chronic Atrophic Gastritis with *Guishao Shengxian Tang* Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

WEI Jinxiu<sup>1</sup>, LIU Lijian<sup>1△</sup>, LI Liqun<sup>1</sup>, YANG Chengning<sup>1</sup>, ZHONG Huanying<sup>2</sup>

1 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China;

2 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

**Abstract** Objective: To analyze the mechanism of *Guishao Shengxian Tang* in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG) based on network pharmacology. Methods: The main chemical ingredients of *Guishao Shengxian Tang* were searched from TCMSp and BATMAN - TCM, the information of the targets of the main chemical ingredients were obtained from TCMSp, TCMID, and SwissTargetPrediction. Cytoscape was used to construct the network models and perform network analysis, STRING and R Studio were applied to conduct enrichment analysis of targets. Molecular docking validation was performed by AutoTools software. Results: There were 12 herbs contained in *Guishao Shengxian Tang*, containing 145 active compounds, 340 predicted targets of the compounds, 105 shared targets between compounds and diseases, among them, the key genes of the treatment of CAG by *Guishao Shengxian Tang* were IL-6, TNF, STAT3, EGFR, HIF-1 $\alpha$  and Akt. Enrichment analysis suggested that the decoction is a multi-pathway, multi-targeted treatment for CAG, among them, the pathways contain PI3K-AKT signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and JAK-STAT signaling pathway. The results of molecular docking indicated that active compounds of the decoction have high binding capacity to the key targets of IL-6, TNF, STAT3, EGFR, HIF-1 $\alpha$  and AKT. Conclusion: The decoction could treat CAG through multi-ingredient, multi-target and multi-pathway, which could provide new ideas for the treatment of CAG.

**Keywords** chronic atrophic gastritis; *Guishao Shengxian Tang*; network pharmacology; molecular docking

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是常见的消化道疾病,以胃黏膜固有腺的数量减少或消失为主要特征。CAG发病率为10.9%,确诊后5年内胃癌的年发病率为0.1%<sup>[1-2]</sup>。

CAG被定义为胃癌的癌前状态,早期防治CAG可降低胃癌的发病率。

中医无CAG病名,依据其临床表现将其归属于“胃脘痛”“痞满”“呃逆”等范畴,且辨证复杂,多

有兼病、兼证。中医药治疗CAG紧扣其病机,辨证施治,疗效突出,可延缓病程、改善症状、逆转萎缩。归芍生腺汤由当归芍药散加乌梅、牡丹皮、甘草、牡蛎、龙骨、三七等组成。当归芍药散加味治疗CAG不仅能减轻临床症状,还能减轻胃黏膜萎缩、肠化程度<sup>[3]</sup>。经三七干预CAG大鼠后,可改善大鼠胃黏膜的萎缩性病变,并能逆转腺上皮的不典型增生和肠上皮化生<sup>[4]</sup>。然而,归芍生腺汤治疗CAG的具体药物有效成分及相关靶点尚未明确。本研究运用网络药理学,结合数据分析、网络数据库检索及分子对接,初步探讨归芍生腺汤治疗CAG的作用机制。

## 1 研究方法

**1.1 归芍生腺汤活性成分筛选及靶点预测** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSp, <https://tcmsp.w.com/tcmsp.php>)、中药分子机制的生物信息学分析工具(abioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/index.php/Home/Index/index>),分别以“白芍”“当归”“白术”“茯苓”“川芎”“泽泻”“乌梅”“牡丹皮”“甘草”“牡蛎”“龙骨”“三七”为关键词,检索归芍生腺汤的化学成分。各成分的靶标信息从TCMSp<sup>[5]</sup>,TCMID (<http://119.3.41.228:8000/tcmid/>)和Swiss-TargetPrediction (<http://www.swisstarget-prediction.ch/>)中获取。TCMSp选择口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%和类药性(drug-likeness,DL)≥0.18;BATMAN-TCM选择阈值>20、 $P<0.05$ 为筛选标准<sup>[6]</sup>。借助Gene symbol (<https://string-db.org/>)和UniProt (<https://www.uniprot.org/>)数据库查询靶标蛋白对应的基因名。

**1.2 靶标网络的构建和分析** 在在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man,OMIM,<https://omim.org/>)、人类基因数据库(the human gene database, GeneCards, <https://www.genecards.org/>)<sup>[7]</sup>、比较毒理基因组学数据库(comparative toxicogenomics database,CTD,<http://ctdbase.org/>)<sup>[8]</sup>中检索筛选CAG相关基因。合并所得基因并去除重复数据,最后结果为CAG相关靶点。进一步采用STRING (<https://string-db.org/>)数据库整合归芍生腺汤靶标群与CAG的共有基因,采用Cytoscape

3.8.2软件构建网络模型并进行网络分析。

**1.3 网络图的构建** 应用Cytoscape软件构建归芍生腺汤CAG活性化合物和预测靶点构建药物-化合物-靶点网络并分析。

**1.4 蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络的构建** 通过Venny(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对化合物靶点和CAG靶点取交集,将所得治疗CAG的潜在作用靶点录入STRING网站获得PPI网络。将所得数据导入Cytoscape软件中进行拓扑分析,使用ClusterMarker功能对PPI网络进行模块分析。

**1.5 富集分析** 对ClusterMarker分析后,将获得的本药治疗CAG的潜在关键基因导入RStudio软件中,利用clusterProfiler包进行基因本体论(gene ontology,GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。富集分析结果通过ggplot2包可视化。

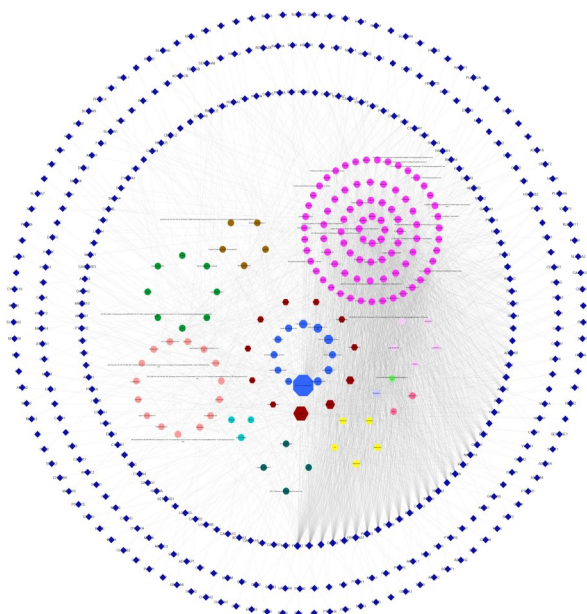
**1.6 分子对接** 在RCSBPDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载蛋白的pdb格式文件;经PyMol 4.5.0软件前期处理后上传AutodockTools 1.5.6加氢、加电荷等处理。在PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库下载小分子药物的SDF文件处理后上传至AutodockTools 1.5.6进行处理后保存配体。最后进行对接运算后,整理分析对接结果,根据结合自由能(affinity)把受体-配体对进行筛选排序。使用PyMol 4.5.0软件可视化处理,查看配体受体结合位点的结合情况。

## 2 结果

**2.1 活性化合物筛选** 通过TCMSp(OB≥30%且DL≥0.18),BATMAN-TCM选择阈值>20、 $P<0.05$ 为筛选标准检索白芍、当归、白术、茯苓、川芎、泽泻、乌梅、牡丹皮、甘草、牡蛎、龙骨、三七,筛选出活性化合物145个。

**2.2 药物-化合物-靶点相互作用网络** 该网络共包括497个节点、2386条边。归芍生腺汤中个别中药存在相同化合物:谷甾醇(sitosterol)为白芍、川芎、泽泻、牡丹皮、甘草共有;山柰酚(kaempferol)为白芍、乌梅、牡丹皮、川芎、甘草共有; $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)为白芍、当归、乌梅、三七共有;(+) -catechin、benzoyl paeoniflorin为白芍、牡丹皮共有;Mairin为白芍、牡丹皮、甘草共有;Mandenol为三七、川芎共有;槲皮素(quercetin)为乌梅、三七、牡丹皮、甘草共有;DFV为三七、甘草共有;Calcium Phosphate、

Calcium Carbonate为龙骨、牡蛎共有。各边表示化合物与靶点间的相互作用关系,见图1。



注:蓝色多边形代表药物;深蓝色菱形代表靶点;红色六边形代表共同化合物;玫红色、浅粉色、浅绿色、紫色、红色、黄色、深绿色、天蓝色、橙色、草绿色、棕色圆形分别代表甘草、白芍、牡丹皮、当归、三七、川芎、乌梅、牡蛎、茯苓、泽泻、白术化合物。根据度值大小,尺寸由小到大

图1 药物-化合物-靶点网络图

**2.3 构建PPI网络** 在Venny选取药物和疾病靶点共同靶点,共105个,见图2。将150个共同靶点导入STRING分析,通过Cytoscape分析最终得到PPI网络图,见图3。根据网络拓扑学筛选度值(degree)、介数(betweenness centrality,BC)、紧密中心度(closeness centrality,CC)大于平均值的节点进行分析,连接靶点较多表示在网络中的作用越关键,越有可能是CAG的关键靶点,见图4。PPI网络中有103个节点和2234条边,同时使用Cytoscape的clusterprofiler功能对PPI网络进行模块分析,靶点链接越多表明其越有可能共同执行某种生物过程,其中模块1与CAG最相关,见图5。

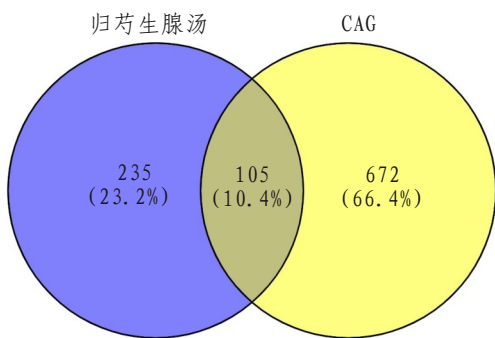


图2 归芍生腺汤共同靶点韦恩图

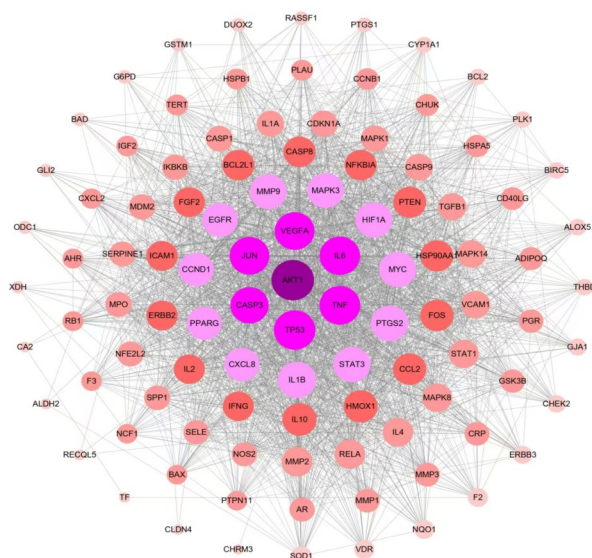


图3 归芍生腺汤治疗GCA的PPI网络图

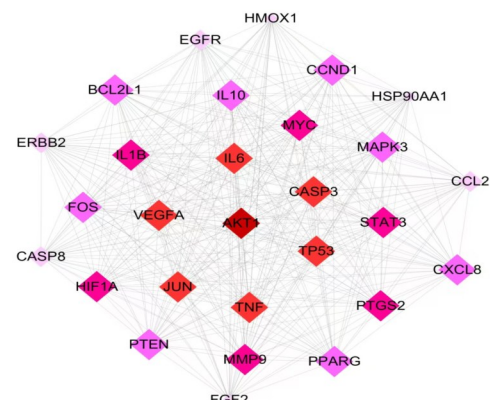


图4 候选靶点

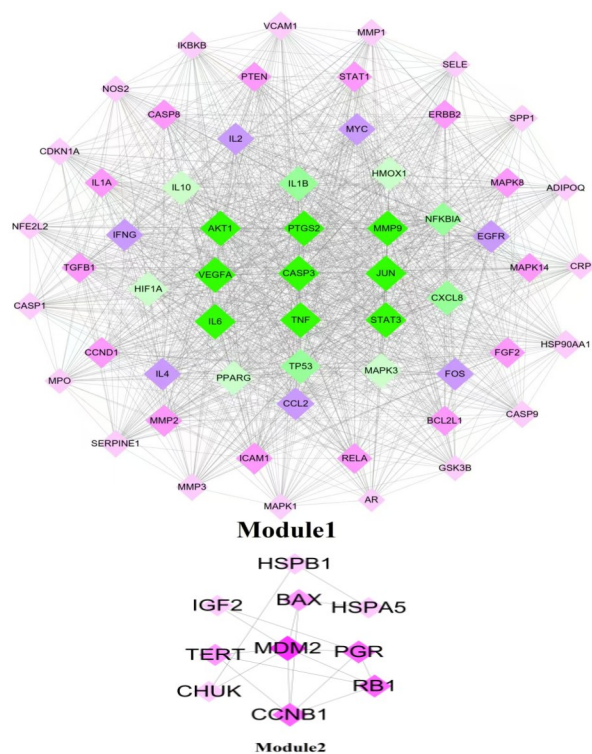


图5 PPI网络模块

2.4 GO和KEGG信号通路富集分析 对PPI网络进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,最终得到1742个富集GO条目,见图6—7。其中与生物过程(biological process,BP)相关的条目有1646条;与细胞组分(cellular component,CC)相关的GO条目有24条;与分子功能(molecular

function,MF)相关的有72条。图中展示前10显著的条目,表明归芍生腺汤可能通过参与多种生物调控过程发挥治疗CAG的作用。KEGG通路富集分析结果共得到156条通路,图中展示前20显著的通路。展示与CAG密切相关的PI3K-AKT信号通路。见图8。

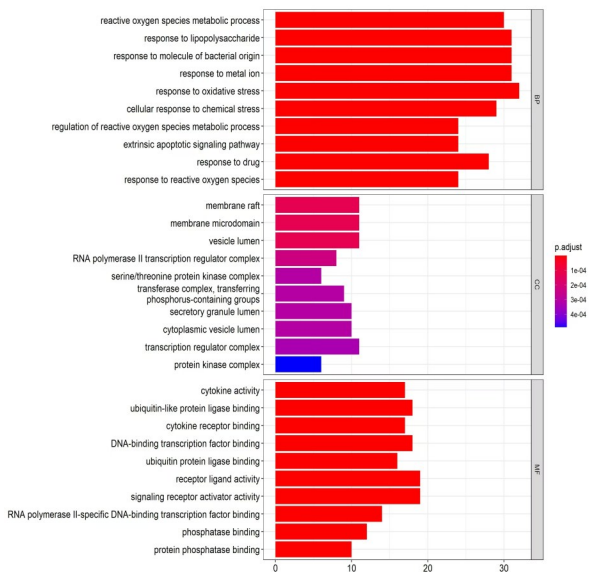


图6 GO功能富集分析

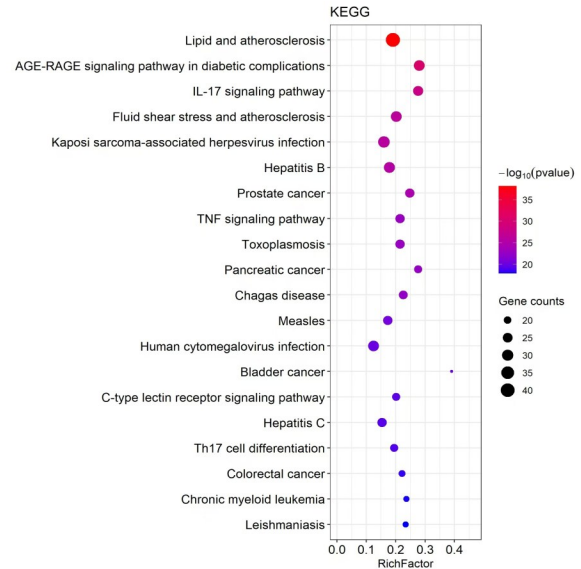


图7 KEGG通路富集分析

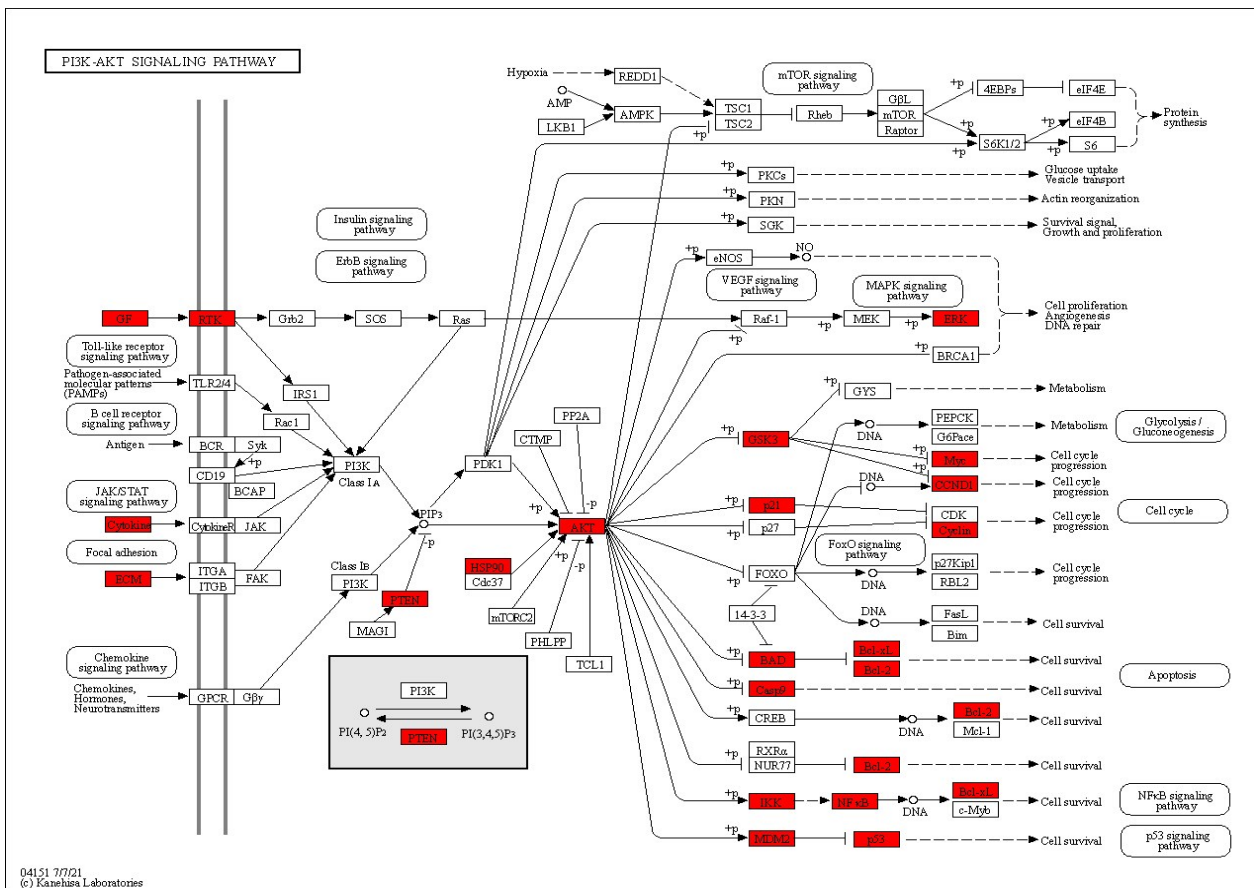
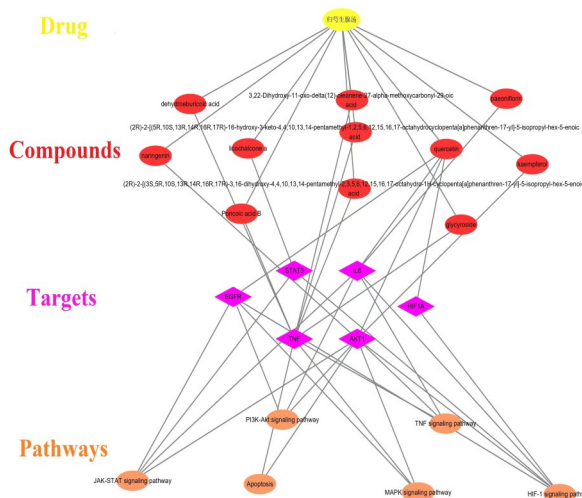


图8 PI3K-AKT信号通路

2.5 中药-成分-靶点-通路相互作用网络图 选择归芍生腺汤治疗CAG的28个候选靶点进行KEGG通路富集分析,经筛选后得到归芍生腺汤治疗CAG的6条信号通路,包括TNF、MAPK、PI3K-AKT、HIF-1、Apoptosis和JAK-STAT,“药物-成分-靶点-通路”相互作用网络见图9。

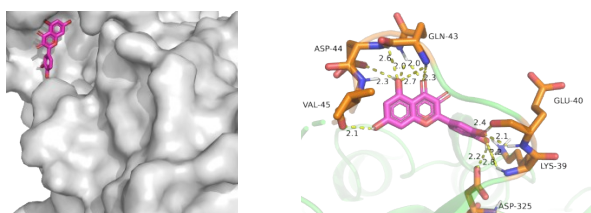
2.6 分子对接 采用AutoDockTools软件对部分关键靶点的化合物进行分子对接,结合活性(affinity) <math>-5 \text{ kcal/mol}</math>表示结合活性较好<sup>[9]</sup>。可知槲皮素(queracetin)与蛋白激酶B1(protein kinase B1, AKT1)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、缺氧可诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 $\alpha$ ),甘草查尔酮A(licochalcone A)与信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),黄甘草苷(glycyroside)和肿瘤坏死因子(tumor necro-

sis factor, TNF)均有较好结合活性。见图10。

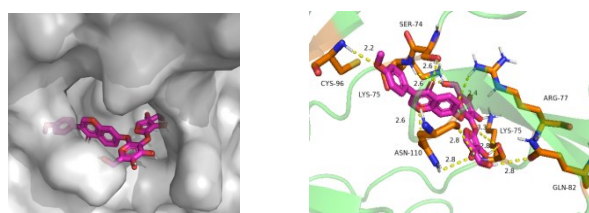


注:图中浅蓝色椭圆形代表归芍生腺汤,红色椭圆形代表归芍生腺汤活性成分,紫色菱形代表归芍生腺汤治疗CAG的关键靶点,橙色椭圆形代表靶点相关通路。

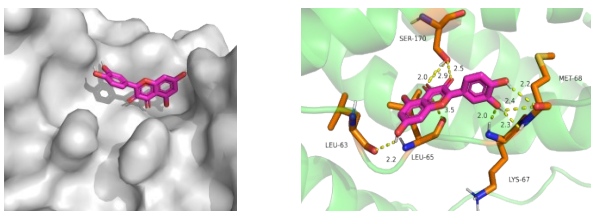
图9 归芍生腺汤-成分-靶点-通路网络



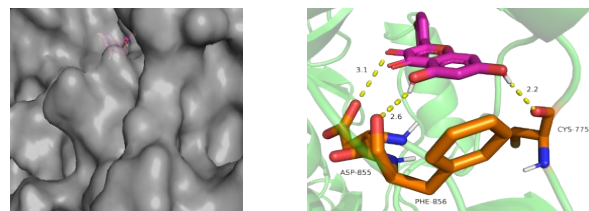
quercetin和AKT1(结合活性:-8.8 kcal/mol)



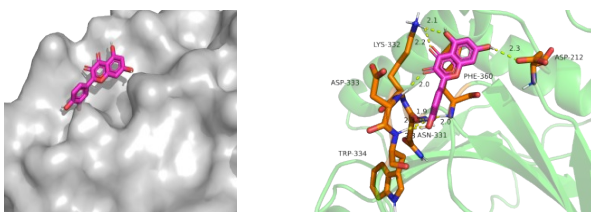
glycyroside和TNF(结合活性:-9.36 kcal/mol)



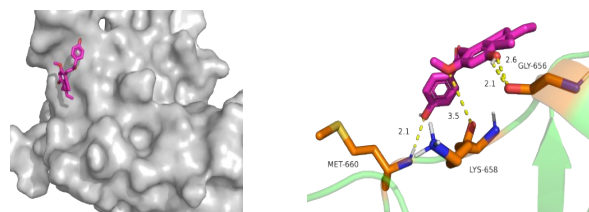
quercetin和IL-6(结合活性:-7.64 kcal/mol)



quercetin和EGFR(结合活性:-7.14 kcal/mol)



quercetin和HIF1 $\alpha$ (结合活性:-8.46 kcal/mol)



licochalconeA和STAT3(结合活性:-5.01 kcal/mol)

图10 归芍生腺汤治疗CAG关键靶点与化合物分子对接图

### 3 讨论

3.1 归芍生腺汤治疗CAG的有效成分分析 运用网络药理学对归芍生腺汤治疗CAG进行系统化研究,经筛选后,方中12味药有145个有效成分,药物-化合物-靶点网络示quercetin、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、谷甾醇的度值较高。其中,槲皮素、山柰酚作为黄酮类化合物具有抗肿瘤、抗氧化、清除自由

基及护胃的作用<sup>[10-11]</sup>。槲皮素可诱导细胞凋亡、坏死、自噬和抗幽门螺杆菌的活性,并且可减轻急性胃黏膜损伤中活性氧的产生,从而发挥护胃作用<sup>[12-13]</sup>。同时,CAG是胃癌的癌前病变,山柰酚可通过上调miR-181a使MAPK/ERK和PI3K通路失活从而抑制人胃癌SNU-216细胞的增殖,达到防治CAG的作用<sup>[14]</sup>。肖志彬等<sup>[15]</sup>发现 $\beta$ -谷甾醇可通过

加速机体氧自由基的清除,提高血清NO含量,降低TNF- $\alpha$ 聚集与释放,从而减少阿司匹林导致的胃黏膜损伤。 $\beta$ -谷甾醇与豆甾醇属于植物甾醇类化合物,具有抗胃溃疡、保护胃黏膜的作用<sup>[16]</sup>。芍药苷是白芍的主要成分,可通过调控JAK/STAT3、PI3K/AKT等通路调节机体免疫功能,抑制肿瘤,从而达到防治CAG的作用<sup>[17]</sup>。因此,可以认为归芍生腺汤是通过多种化合物共同发生作用而达到治疗CAG的目的。

**3.2 归芍生腺汤治疗CAG的主要作用靶点分析** 通过“蛋白质互作网络”及查阅大量文献,发现IL-6、TNF、STAT3、EGFR、HIF-1 $\alpha$ 、AKT1可能是归芍生腺汤治疗CAG关键的靶点。IL-6和TNF- $\alpha$ 是促炎细胞因子,参与多种生物学过程。IL-6与Hp相关性CAG患者的慢性炎症程度、萎缩程度、肠上皮化生和上皮内瘤变有关<sup>[18]</sup>。CAG患者胃黏膜IL-6、TNF- $\alpha$ 水平较正常人升高,且其水平随胃黏膜病变加重而增强<sup>[19]</sup>。TNF- $\alpha$ 能以剂量依赖性抑制胃酸分泌<sup>[20]</sup>。STAT3在CAG患者胃黏膜中呈高表达,并且随着胃黏膜损伤程度越重,其表达越高<sup>[21]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 在CAG患者及胃癌患者中表达均较正常人升高<sup>[22]</sup>。王坤等<sup>[23]</sup>认为,下调HIF-1 $\alpha$ 可减少胃黏膜萎缩。在萎缩性胃炎的大鼠中EGFR呈高表达,且与CAG癌变有关<sup>[24]</sup>。AKT是PI3K的下游效应基因,严展鹏等<sup>[25]</sup>认为,通过抑制PI3K/AKT信号通路可减轻CAG大鼠胃黏膜萎缩状态。研究表明,通过下调AKT1的表达可抑制胃癌细胞生长<sup>[26]</sup>。

**3.3 归芍生腺汤治疗CAG的富集分析** 经功能富集分析得出,归芍生腺汤治疗CAG显著富集在多种生物过程、细胞成分和分子功能上,如生物过程的活性氧代谢过程、脂多糖、上皮细胞增殖调控,细胞成分的线粒体外膜、胞质囊腔、血小板颗粒腔,分子功能的细胞因子活性、信号受体激活物的活性。归芍生腺汤治疗CAG可通过多种通路介导,如:PI3K/AKT、HIF-1、JAK/STAT信号通路。PI3K/AKT信号通路参与细胞的生长、增殖、自噬、凋亡、血管生成等过程<sup>[27]</sup>。抑制PI3K/AKT表达后,可促进胃癌细胞凋亡,抑制胃癌细胞增殖<sup>[28]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 信号是胃癌进展的启动子,通过调节HIF-1 $\alpha$ 信号通路可改善胃黏膜血液微循环,减轻CAG癌前病变<sup>[1]</sup>。JAK/STAT信号通路是已知的三条炎症信号传导通路之一,激活JAK酶族后可刺激STAT3磷酸化形成P-STAT3,从而诱导Bcl-2等基因表达,进而抑制胃黏膜细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

综上所述,归芍生腺汤治疗CAG是基于多种

中药活性成分、多靶点和多通路的药效特点起效的。本研究对阐明归芍生腺汤治疗CAG的作用机制具有一定借鉴意义,但仍需进一步实验或临床验证。

#### 参考文献

- [1] YIN J, YI J Y, YANG C, et al. *Weiqi* decoction attenuated chronic atrophic gastritis with precancerous lesion through regulating microcirculation disturbance and HIF-1 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1-12.
- [2] 王亚杰, 国嵩, 杨洋, 等. 慢性萎缩性胃炎的流行病学及其危险因素分析 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(11): 874-878.
- [3] 刘礼剑, 黄念慈, 文亦磊, 等. 当归芍药散加味治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床疗效观察 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(9): 712-716.
- [4] 石雪迎, 赵凤志, 戴欣, 等. 三七对大鼠实验性慢性萎缩性胃炎癌前病变作用的形态学观察 [J]. *北京中医药大学学报*, 1999, 22(6): 45-47.
- [5] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [6] 邓志军, 李阿荣, 罗永佳, 等. 基于网络药理学技术研究鸡血藤治疗疼痛作用机制 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(7): 835-840.
- [7] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54(1): 1-33.
- [8] DAVIS A P, GRONDIN C J, JOHNSON R J, et al. The comparative toxicogenomics database: update 2019 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(1): 948-954.
- [9] 洋雯茜, 黄志鸿, 袁海胜, 等. 基于网络药理学的龙菊清肝胶囊治疗原发性高血压作用机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(5): 1261-1266.
- [10] 张莉霞, 刘东彦, 石晓峰, 等. HPLC法同时测定雪松果中槲皮素、山柰酚和异鼠李素的含量 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4): 1540-1542.
- [11] CAMPOS VIDAL Y, HERRERA RUIZ M, TREJO-TAPIA G, et al. Gastroprotective activity of kaempferol glycosides from *Malvaviscus arboreus* Cav [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268(1): 113-133.
- [12] 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, 75(4): 115-124.
- [13] HAGHI A, AZIMI H, RAHIMI R. A comprehensive review on pharmacotherapeutics of three phytochemicals, curcumin, quercetin, and allicin, in the treatment of gastric cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2017, 48(4): 314-320.
- [14] ZHANG F, MA C. Kaempferol suppresses human gastric cancer SNU-216 cell proliferation, promotes cell autophagy, but has no influence on cell apoptosis [J].