

# 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的用药规律及机制研究<sup>△</sup>

李萌<sup>1\*</sup>, 田志华<sup>1,2</sup>, 陈丁铭<sup>1,2</sup>, 陈敬予<sup>1</sup>, 王少丽<sup>1</sup>, 刘震<sup>1#</sup> (1. 中国中医科学院广安门医院脾胃病科, 北京 100053; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

中图分类号 R932; R96

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)07-0783-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.004



**摘要** 目的: 探讨中药干预慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的用药规律, 分析常用药对的潜在作用机制。方法: 检索中国知网、万方数据库和维普数据库中收录的文献(建库至 2022 年 6 月 30 日), 利用 Excel、SPSS Modeler 18.1 和 SPSS Statistics 26 软件对纳入的中药进行频次统计、关联规则分析和聚类分析, 再利用中药系统药理学数据库与分析平台、GeneCards、STRING 和 Cytoscape 等工具进行蛋白质-蛋白质相互作用、京都基因与基因组百科全书通路富集分析, 揭示潜在作用机制。结果: 共筛选出处方 100 个, 中药 187 味, 药性以温、平、寒为主, 药味以苦、甘为主, 归经多为脾、胃经。使用频次≥20 次的中药 21 味, 白术-白花蛇舌草为支持度最高的药物组合。白术-白花蛇舌草药对治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的核心成分为槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇, 核心靶点为肿瘤蛋白 p53、蛋白激酶 B1 和转录因子 AP-1 等, 主要作用通路为肿瘤相关通路、乙型肝炎病毒和晚期糖基化终末产物 (AGE)-AGE 受体信号通路等。分子对接结果显示, 3 个关键成分与 3 个核心靶点具有较好的结合活性。结论: 中药治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生以健脾理气、清热活血为主, 白术-白花蛇舌草从多成分、多靶点、多通路对慢性萎缩性胃炎合并肠上皮化生发挥治疗作用, 为进一步进行机制研究奠定了理论基础。

**关键词** 中药; 慢性萎缩性胃炎; 肠上皮化生; 用药规律; 作用机制

## Medication Laws and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis Complicated with Intestinal Metaplasia Based on Network Pharmacology and Data Mining<sup>△</sup>

LI Meng<sup>1</sup>, TIAN Zhihua<sup>1,2</sup>, CHEN Dingming<sup>1,2</sup>, CHEN Jingyu<sup>1</sup>, WANG Shaoli<sup>1</sup>, LIU Zhen<sup>1</sup> (1. Dept. of Spleen And Stomach Diseases, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore medication laws of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic atrophic gastritis complicated with intestinal metaplasia, and to analyze the potential mechanism of common drug pairs. METHODS: CNKI, Wanfang and VIP databases were retrieved (from database establishment to Jun. 30th, 2022). Excel, SPSS Modeler 18.1 and SPSS Statistics 26 were used for frequency statistics, association rule analysis and cluster analysis of the included traditional Chinese medicine. Protein-protein interaction, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis were performed by using Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, GeneCards, STRING, Cytoscape and other tools to reveal the potential mechanisms. RESULTS: A total of 100 prescriptions were screened out, with 187 traditional Chinese medicines. The medicinal properties were mainly warm, calm and cold. The medicinal tastes were mainly bitter and sweet. The main meridians were spleen and stomach. There were 21 kinds of traditional Chinese medicine used more than 20 times. *Atractylodes macrocephala koidz-Hedyotis diffusae herba* was the most supported drug combination. The key components of *Atractylodes macrocephala koidz-Hedyotis diffusae herba* in the treatment of chronic atrophic gastritis complicated with intestinal metaplasia were quercetin,  $\beta$ -sitosterol and stigmasterol. The core targets were tumor protein p53, protein kinase B1 and transcription factor AP-1. The main pathways of action were tumor-associated pathways, hepatitis B virus and advanced glycosylation end (AGE) product-AGE receptor signaling pathways. Molecular docking results

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 82174352); 首都卫生发展科研专项资助项目(No. 首发 2020-2-4152); 中央高水平中医医院临床科研业务费资助项目(No. HLCMHP2023085)

\* 博士研究生。研究方向: 中医药脾胃病研究。E-mail: zxyjslm@163.com

# 通信作者: 主任医师, 博士, 博士生导师。研究方向: 中医内科肝胆脾胃病研究。E-mail: doctorliuzhen@126.com

showed strong binding activity of 3 key components to 3 core targets. CONCLUSIONS: Traditional Chinese medicine in the treatment of chronic atrophic gastritis complicated with intestinal metaplasia mainly based on strengthening the spleen, regulating the Qi, clearing heat and promoting blood circulation. *Atractylodes macrocephala koidz-Hedyotis diffusae herba* exerts the therapeutic effects on chronic atrophic gastritis complicated with intestinal metaplasia from multiple components, multiple targets and multiple pathways, laying a theoretical foundation for further mechanism research.

**KEYWORDS** Traditional Chinese medicine; Chronic atrophic gastritis; Intestinal metaplasia; Medication laws; Mechanism

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是以胃黏膜固有腺体萎缩、胃黏膜变薄和腺体数目减少等病理变化为主的胃部病变<sup>[1]</sup>。肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)指胃黏膜固有腺体被肠化生或者假幽门腺化生所替代,是CAG的一种重要的病理表现。同时,CAG、IM处于Correa教授<sup>[2]</sup>提出的肠型胃癌(gastric cancer, GC)发展阶段的关键节点,具有一定的癌变风险,相关流行病学调查表明CAG和IM患者的GC年发生率为0.1%和0.25%<sup>[3]</sup>。因此,针对CAG合并IM患者开展积极治疗,是防治早期GC的关键措施<sup>[4]</sup>。目前,现代医学对于CAG合并IM发病机制的研究有限,认为与幽门螺杆菌感染、年龄和胃内菌群有关,且缺乏明确的治疗方法与关键药物<sup>[5]</sup>。近年来,中医在治疗CAG伴IM方面有大量临床和实验研究开展,取得了不错的研究成果。为进一步分析中药在治疗CAG伴IM时的用药规律,本研究开展数据挖掘研究,并利用网络药理学方法,探索常用药对的作用机制,以方便临床治疗和相关研究的开展。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)研究对象为CAG伴IM患者;(2)进行中药干预,可联合常规西药治疗;(3)文献类型为期刊文献。

1.1.2 排除标准:(1)对于重复发表的文献,仅纳入发表时间较早的文献;(2)文献无法获取;(3)方剂具体药物组成不详;(4)不同文献中方剂组成一致时,不重复纳入。

### 1.2 检索策略

在中国知网、万方数据库和维普数据库中选择“慢性萎缩性胃炎”“肠上皮化生”和“肠化生”作为主题词进行检索,检索时间为建库至2022年6月30日,将检索结果汇总后去重,共检索到相关文献227篇。同时通过《中国中西医结合消化病杂志》《胃肠病》等消化病专业期刊进行重点筛查,补充相关文献。

### 1.3 数据处理

由2名研究者提取纳入文献中的治法、方剂名称、药物组成及剂量信息,汇总至Excel软件中,构建数据挖掘数据库,交叉核对信息,以保证结果准确性。根据《中华人民共和国药典:一部》(2020年版)<sup>[6]</sup>、《中医学》(新世纪第4版)<sup>[7]</sup>进行中药名称标准化处理,例如,将“田七”规范为“三七”,将“八月札”规范为“预知子”。参照《中医临床诊疗术语·治法部分》<sup>[8]</sup>,对治法术语进行规范。

### 1.4 数据挖掘分析

(1)频数统计:利用Excel软件对中药用药、四气、五味、归经和治法的频次进行统计;(2)关联规则分析:以中药名称为横坐标、处方编号为纵坐标建立中药矩阵,使用二分类变量记

录用药信息,将中药矩阵导入SPSS Modeler 18.1软件,通过构建“数据源→数据类型→网络”数据流,进行药物可视化分析,同时利用Apriori模型进行药物关联分析;(3)聚类分析:采用SPSS Statistics 26.0软件,通过Ward方法构建树状聚类。

### 1.5 网络药理学分析

(1)中药活性成分筛选与靶点预测:通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)<sup>[9]</sup>检索中药中所含的化学成分,设置生物利用度≥30%、类药性≥0.18,获取活性成分及对应的靶点蛋白<sup>[10]</sup>。(2)疾病靶点收集与交集靶点获取:检索GeneCards数据库(<https://www.genecards.org>)、人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM, <https://omim.org>)、治疗靶点数据库(TTD, <https://db.idrblab.net/ttd/>),获取疾病靶点,通过Venny 2.1网站(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)获取交集靶点,从而获得常用药对治疗CAG伴IM的潜在靶点。(3)蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建:将交集靶点上传至STRING平台<sup>[11]</sup>,构建PPI网络,并导入Cytoscape 3.9.1软件,利用CytoNCA插件对PPI网络进行集中性分析和评估,以筛选潜在关键基因。(4)京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析:将交集靶点上传至Metascape平台(<https://metascape.org/gp/index.html>)<sup>[12]</sup>,进行KEGG通路富集分析,通过OmicShare网站(<https://www.omicshare.com>)绘制高级气泡图,富集结果中P值以颜色表示,基因数用气泡大小表示。(5)成分-靶点-通路网络构建:将中药活性成分、交集靶点、前20条通路导入Cytoscape软件,构建成分-靶点-通路网络。(6)分子对接:以常用药对的活性成分为配体,以其核心靶点为受体,利用Open Babel GUI软件将配体的SDF格式文件转为PDB格式文件,利用PyMOL软件对蛋白进行去水、去原有配体的预处理。利用AutoDock 4.2.6软件进行分子对接,结合能<-20.93 kJ/mol即认为小分子与对接蛋白结合能力较强,将结合能最低的组合导入PyMOL软件,绘制三维图谱,实现对接结果的可视化。

## 2 结果

### 2.1 频数统计

本研究共筛选出处方100个,涉及中药187味,总频数1246次。共有21味中药频数≥20次,其中白术、白花蛇舌草、白芍、莪术和黄芪用药频数排序居前5位,计算高频中药的平均剂量,见表1。对高频中药进行中药四性、五味及归经统计,见表2。提取治法信息,并进行汇总统计,结果显示,活血法、健脾法、理气法和解毒法为最常见治法。

### 2.2 关联规则分析

利用SPSS Modeler软件中Apriori算法进行建模,二联关

表 1 高频中药(频数≥20 次)的频数与用量分析

序号	中药	频数/次	平均剂量/g	序号	中药	频数/次	平均剂量/g
1	白术	62	13	12	黄连	29	7
2	白花蛇舌草	41	20	13	木香	25	9
3	白芍	39	14	14	柴胡	23	9
4	莪术	39	11	15	蒲公英	23	20
5	黄芪	37	23	16	鸡内金	23	11
6	党参	36	15	17	三七	22	5
7	陈皮	35	9	18	砂仁	22	6
8	茯苓	34	14	19	香附	22	11
9	丹参	32	18	20	枳壳	21	10
10	炙甘草	31	6	21	薏苡仁	21	24
11	甘草	30	5				

表 2 高频中药(频数≥20 次)的药性分析

序号	四性	频数/次	五味	频数/次	归经	频数/次
1	温	230	苦	369	脾	506
2	平	176	甘	360	胃	350
3	微寒	115	辛	187	肺	247
4	寒	93	酸	60	肝	229
5	微温	37	淡	55	心	156

联规则设置最低支持度为 20%, 最小置信度为 50%, 运行后获得相关数据 72 条, 选取支持度  $\geq 35\%$  的数据构建表 3, 其中白花蛇舌草→白术为支持度最高的药物组合。采用 SPSS modeler 对中药间关联规则进行可视化, 图中用连线粗细表示关联性的强弱, 连线越粗表示两味中药间关联度越强, 见图 1。

表 3 中药间关联规则分析(二联, 支持度≥35%)

编号	后项	前项	支持度/%	置信度/%
1	白术	白花蛇舌草	41.00	68.29
2	黄芪	莪术	39.00	51.28
3	白术	白芍	39.00	71.79
4	白花蛇舌草	莪术	39.00	51.28
5	白术	莪术	39.00	66.67
6	茯苓	黄芪	37.00	51.35
7	莪术	黄芪	37.00	54.05
8	白花蛇舌草	黄芪	37.00	51.35
9	白术	黄芪	37.00	78.38
10	茯苓	党参	35.00	54.29
11	黄芪	党参	35.00	51.43
12	白花蛇舌草	党参	35.00	51.43
13	白术	党参	35.00	80.00
14	白术	陈皮	35.00	74.29

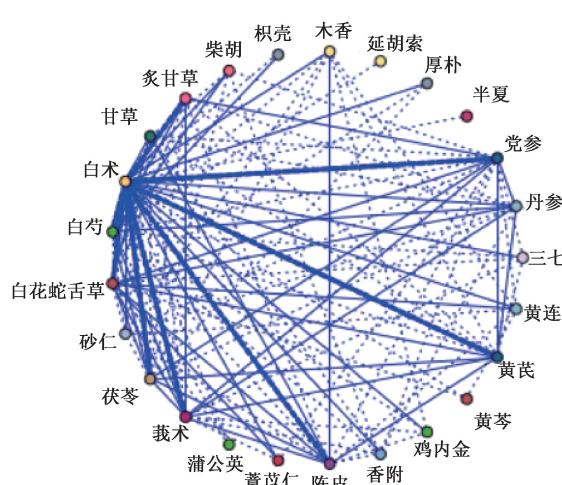


图 1 中药间关联规则可视化网络图

2.3 聚类分析

利用 SPSS Statistics 软件对高频中药进行聚类分析, 见图 2, 图中纵轴代表中药, 横轴代表药物之间“距离”<sup>[13]</sup>。因此, 根据谱系图中中药间“距离”的远近将中药聚为 5 类, 分别为 C1: 白芍, 柴胡, 枳壳, 甘草, 香附; C2: 木香, 砂仁, 陈皮, 鸡内金; C3: 蒲公英, 三七; C4: 白花蛇舌草, 薏苡仁, 黄连; C5: 白术, 茯苓, 党参, 黄芪, 莪术, 丹参, 炙甘草。

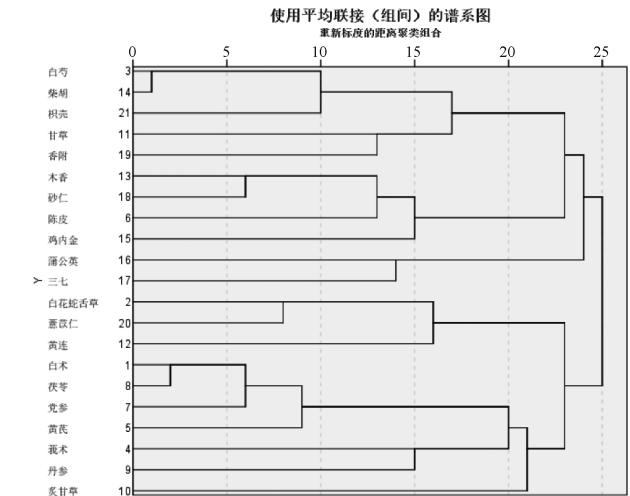


图 2 高频中药(频数≥20 次)聚类分析

2.4 白术-白花蛇舌草药对治疗 CAG 伴 IM 的作用机制研究

2.4.1 药对活性成分筛选与靶点预测: 通过 TCMSP 数据库筛选后共获得 9 个活性成分, 其中白花蛇舌草 5 个、白术 4 个, 见表 4。利用 TCMSP 数据库进行靶点预测, 共得到 179 个靶点蛋白。

表 4 白术-白花蛇舌草治疗 CAG 伴 IM 的核心靶点

靶点	英文名称	中文名称	度值
TP53	tumor protein p53	肿瘤蛋白 p53	44
Akt1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	蛋白激酶 B1	43
JUN	transcription factor ap-1	转录因子 AP-1	42
CASP3	caspase 3	胱天蛋白酶 3	41
PTGS2	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	前列腺素内过氧化物合成酶 2	41
VEGFA	vascular endothelial growth factor A	血管内皮生长因子 A	41
TNF	tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子	40
MYC	myc proto-oncogene protein	Myc 原癌基因蛋白	40
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1	丝裂原活化蛋白激酶 1	39
EGF	epidermal growth factor	表皮生长因子	39

2.4.2 疾病靶点筛选: 在 GeneCards 数据库中提取 Score 值  $\geq$  中位数的靶点, 与 OMIM、TTD 数据库中检索结果进行合并去重, 共得到 194 个 CAG 疾病靶点、571 个疾病靶点和 90 个药对活性成分靶点, 将三者相匹配映射, 得到 48 个共同靶点, 即为白术-白花蛇舌草治疗 CAG 伴 IM 的关键靶点。

2.4.3 PPI 网络构建: 将关键靶点通过 STRING、Cytoscape 工具绘制 PPI 网络, 见图 3。该网络由 48 个节点、715 条连线构成, 图中度值越大, 节点越大, 在网络中作用越重要。根据度值筛选出白术-白花蛇舌草药对发挥治疗作用的核心靶点, 见表 4。

2.4.4 KEGG 富集分析: 利用 Metascape 平台对白术-白花蛇舌草干预 CAG 伴 IM 相关靶点进行 KEGG 富集分析, 根据  $P$  值排序, 提取前 20 条富集分析结果, 见表 5。其中排序靠前的

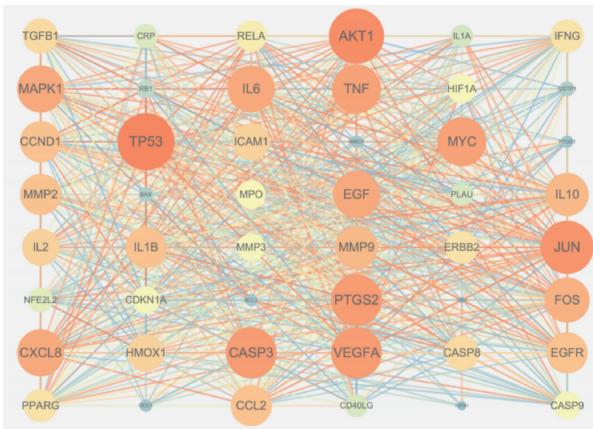


图3 白术-白花蛇舌草对治疗 CAG 伴 IM 关键靶点的 PPI 网络

通路为肿瘤相关通路、乙型肝炎病毒和晚期糖基化终末产物(AGE)-AGE受体(RAGE)信号通路。利用OmicShare平台构建气泡图,见图4。图中气泡颜色代表P值的大小,P值越小,通路与疾病关系越密切;气泡的大小代表通路中基因数量,横轴表示该通路基因数与总基因数的比例<sup>[14]</sup>。

表5 KEGG富集分析通路(前20条)

编号	通路	基因数/个
hsa05200	pathways in cancer	34
hsa05161	hepatitis B	21
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	18
hsa05418	fluid shear stress and atherosclerosis	19
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	20
hsa05163	human cytomegalovirus infection	20
hsa05210	colorectal cancer	16
hsa05215	prostate cancer	16
hsa05219	bladder cancer	13
hsa04657	IL-17 signaling pathway	15
hsa05160	hepatitis C	17
hsa05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	15
hsa04668	TNF signaling pathway	15
hsa05212	pancreatic cancer	14
hsa05162	measles	16
hsa05205	proteoglycans in cancer	17
hsa05122	endocrine resistance	14
hsa05169	Epstein-Barr virus infection	18
hsa05124	platinum drug resistance	13
hsa05323	rheumatoid arthritis	13

2.4.5 成分-靶点-通路网络构建:利用Cytoscape软件构建成分-靶点-通路网络,见图5。利用软件内置Network Analyzer工具计算各节点拓扑值,活性成分中槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇的度值排序较高;度值排序靠前的靶点为Akt1、MAPK1和TP53。

2.4.6 分子对接结果:由成分-靶点-通路网络得到,槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇为主要活性成分,Akt1、MAPK1和TP53为核心靶点,将二者进行分子对接。结果显示,活性成分与核心靶点均能在自然状态下结合,最低结合能在-24.24~-36.38 kJ/mol,见表6。其中 $\beta$ -谷甾醇与Akt1、MAPK1和TP53,豆甾醇与MAPK1、TP53结合能分别为-34.87、-34.91、-36.38 kJ/mol,-36.17、-34.53 kJ/mol,结合能力最好,验证了网络药理学的预测结果,用pymol可视化,见图6。为使本研

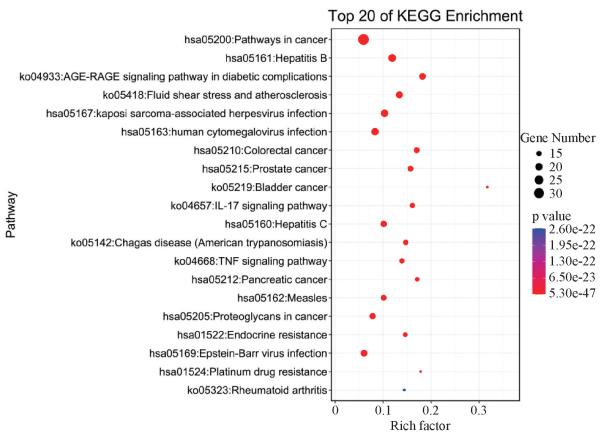


图4 白术-白花蛇舌草药对治疗 CAG 伴 IM 的作用靶点富集气泡图

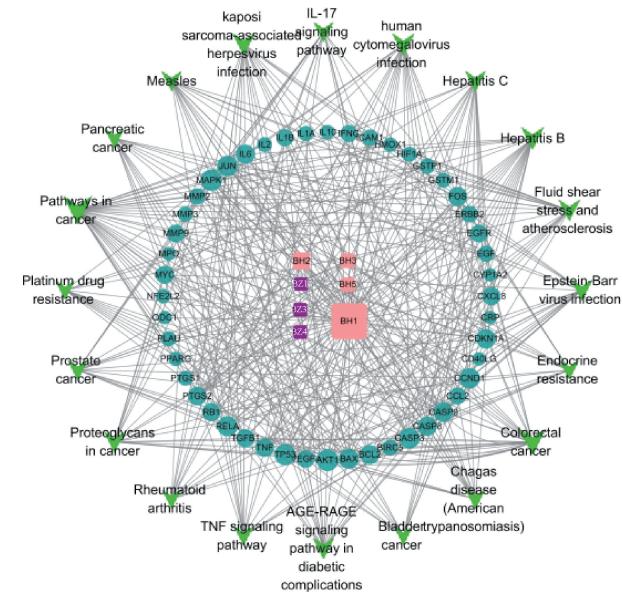


图5 白术-白花蛇舌草药对治疗 CAG 伴 IM 的成分-靶点-通路网络

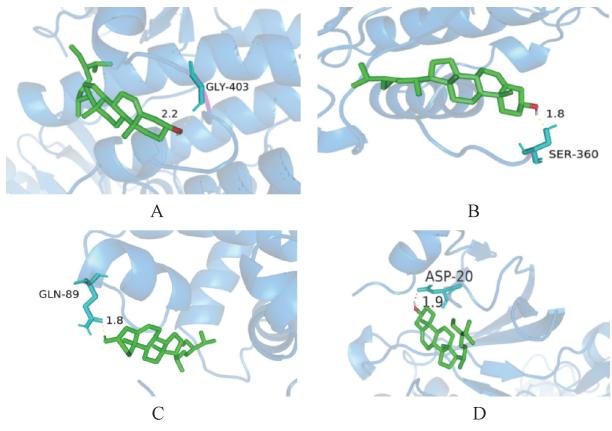
究结果更具说服力,查阅文献后发现乌药的主要成分吉马酮已通过实验证实,结果表明其可通过调控TP53、B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)和Bcl-2相关X蛋白等关键蛋白的表达来诱导GC相关细胞SGC-7901凋亡,从而达到明显抑制GC细胞增殖的作用<sup>[15]</sup>,故将吉马酮作阳性配体进行对照。分子对接结果显示,与吉马酮相比,槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇与核心靶点的结合能力相近或更好,提示白术-白花蛇舌草的主要活性成分或对胃黏膜癌变起抑制作用。

表6 主要活性成分与核心靶点的分子对接结果

靶蛋白	PDB ID	结合能/(kJ/mol)			
		槲皮素	$\beta$ -谷甾醇	豆甾醇	吉马酮(阳性对照)
Akt1	4GV1	-27.04	-34.87	-31.98	-28.17
MAPK1	4QP2	-30.14	-34.91	-36.17	-28.17
TP53	6SL4	-24.99	-36.38	-34.53	-24.24

### 3 讨论

近年来,随着互联网和信息技术的发展,以数据驱动、多学科协同为特点的数据密集型科研范式不断形成和发展,通



A. Akt1 与  $\beta$ -谷甾醇; B. MAPK1 与  $\beta$ -谷甾醇; C.  $\beta$ -谷甾醇与 TP53; D. MAPK1 与豆甾醇。

图 6 分子对接结果

过深入挖掘和分析海量数据,揭示内在规律,进而推动科学发现<sup>[16]</sup>。数据挖掘和网络药理学在方剂研究中的应用便是数据密集型科研范式与中医药结合的具体体现,目前已被广泛用于肝硬化<sup>[17]</sup>、银屑病<sup>[18]</sup>和功能性消化不良<sup>[19]</sup>等疾病的研中。其中数据挖掘方法融合了人工智能、数据库技术及可视化技术,可以从中医药多因素、非线性复杂诊疗数据中挖掘出临床用药的潜在规律<sup>[20-21]</sup>。网络药理学以高通量组学数据分析、计算机虚拟计算和网络在线数据库检索为支撑,综合研究药物、靶点和疾病之间的相互关系<sup>[22-24]</sup>。数据挖掘和网络药理学的整合分析,有助于挖掘疾病治疗的核心药物,提取核心药物的作用成分,分析潜在的关键靶点,从而为药物-疾病的效应关系提供清晰的视野,最终实现从临床到基础、从宏观和微观的整体研究。

### 3.1 虚、瘀、毒为 CAG 伴 IM 的关键病机

中医经典著作中并没有 CAG 伴 IM 的病名,但根据其临床表现的不同,可归属于中医“胃痛”“痞满”和“吐酸”等疾病范畴,本病病性多虚实夹杂<sup>[25-26]</sup>。

在治疗 CAG 伴 IM 的高频药物中,以健脾益气、清热解毒类药物最为多见,治疗中多选择温、平、寒以及苦、甘之品。甘温或甘平药物合用可发挥补虚扶正的功效,如白术、黄芪、党参和炙甘草等;常配伍辛温之品以行气助运,如陈皮、木香和柴胡等;苦寒之品可发挥清热解毒的作用,如白花蛇舌草、黄连和蒲公英等。活血化瘀法为出现次数最多的治法,与疾病本身病程长、易复发的特点相符,正如清代著名医学家叶天士所言,“初病在经,久病入络,以经主气,络主血”。结合用药频次统计发现,常用的活血药有莪术、丹参和三七,此类药物可起到增加胃黏膜血流量、促进炎症吸收和恢复萎缩腺体的作用<sup>[27]</sup>。江苏省中医院周晓虹教授认为,在运用活血化瘀治疗的同时,也应仔细辨别血瘀证虚实寒热的不同,使用益气活血、理气活血、清热活血和养阴活血的治法进行治疗<sup>[28]</sup>。对于血瘀明显的患者,南京中医药大学叶丽红教授常酌情加入虫类药,如地龙、蜈蚣和九香虫,以增强散结通络的效果<sup>[29]</sup>。河北省中医院刘启泉教授善于在行气活血药的基础上加入防风、荆芥等风药,以通达阳气、消散瘀血<sup>[30]</sup>。关联规则分析发

现,白术-白花蛇舌草为临床最常用药对,也符合疾病虚实兼夹的基本病机。白术为甘温之品,具有健脾益气的功效<sup>[31]</sup>;白花蛇舌草味苦性寒,能够清热解毒、活血止痛;两药合用,共助健脾通络解毒之力。此外,白术中所含的白术丙酮可起到抑制胃酸分泌的作用<sup>[32]</sup>;白花蛇舌草具有抗炎杀菌、调节免疫和抗肿瘤等多种功效<sup>[33]</sup>。

### 3.2 多成分、多靶点、多通路为中药的作用特点

本研究利用网络药理学方法,发现槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇可能为白术-白花蛇舌草药对发挥治疗作用的主要活性成分。槲皮素是天然黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎作用<sup>[34]</sup>;同时,对于前列腺癌<sup>[35]</sup>、黑色素瘤<sup>[36]</sup>和肝癌<sup>[37]</sup>等多种肿瘤细胞生长具有抑制作用。有研究发现,槲皮素可以抑制 GC 细胞 MGC-803<sup>[38]</sup>、BGC-823<sup>[39]</sup> 和 SGC-7901<sup>[40]</sup> 的增殖。植物固醇化学结构与胆固醇相似, $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇是常见的植物固醇<sup>[41]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇可以通过降低白细胞介素 6、TNF- $\alpha$  水平,发挥抗炎作用<sup>[42]</sup>。此外,有研究证实, $\beta$ -谷甾醇通过调控腺苷酸激活蛋白激酶、磷脂酶与张力蛋白同源物和热休克蛋白 90 的表达,发挥在人胃腺癌细胞株和异种移植小鼠模型中的抗肿瘤作用<sup>[43]</sup>。PPI 网络显示,TP53、Akt1 和 JUN 等为白术-白花蛇舌草药对发挥治疗作用的核心靶点。TP53 基因与人类恶性肿瘤的发生关系较为密切,其表达能够影响肿瘤细胞增殖、分化等过程<sup>[44]</sup>。研究发现,TP53 基因可以参与胃黏膜的损伤和修复的过程,若基因发生异常表达,将会损害胃黏膜屏障、促进胃黏膜细胞的凋亡,进而诱导正常细胞向恶性肿瘤细胞转变<sup>[45]</sup>。Akt1 可以抑制细胞凋亡,对肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等过程产生影响<sup>[46]</sup>。有研究发现,通过干预 Akt 的磷酸化过程,可以促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤转移<sup>[47]</sup>。

综上所述,本研究通过数据挖掘和网络药理学方法,总结了中医治疗 CAG 伴 IM 的用药规律,治疗方法以健脾益气为主,同时配合清热解毒、活血化瘀的方法;白术-白花蛇舌草为最常用的药对,槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇可能为白术-白花蛇舌草药对发挥治疗作用的主要活性成分,并运用分子对接验证了该结论,其作用于 TP53、Akt1 和 JUN 等核心靶点,通过肿瘤相关通路、乙型肝炎病毒通路和 AGE-RAGE 信号通路等通路发挥治疗作用。本研究可为临床治疗提供参考,为实验研究提供选题思路。

### 参考文献

- [1] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等.中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J].胃肠病学,2017,22(11):670-687.
- [2] CORREA P, PIAZUELO M B. The gastric precancerous cascade [J]. J Dig Dis, 2012, 13(1): 2-9.
- [3] DE VRIES A C, VAN GRIEKEN N C, LOOMAN C W, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands [J]. Gastroenterology, 2008, 134(4): 945-952.
- [4] 郭春梅,丁士刚.胃黏膜异型增生和肠化生的研究进展[J].胃肠病学,2010,15(2):124-125.
- [5] 陈幽兰,唐志鹏.慢性萎缩性胃炎伴肠化生的诊断和治疗[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(10):796-800.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:1-404.

- [7] 钟赣生. 中药学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 148-771.
- [8] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语 第3部分: 治法: GB/T 16751.3—2023[S]. 北京: 国家技术监督局, 2023.
- [9] RU J L, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [10] 陈婷, 王伟, 刘维菊, 等. 基于网络药理学的黄芪桂枝五物汤治疗胃溃疡功效研究与初步验证[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(2): 199-208.
- [11] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [12] ZHOU Y Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1523.
- [13] 熹向军, 张兆萍, 章浩展, 等. 基于数据挖掘的名老中医治疗不孕的用药规律分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1491-1496.
- [14] 韦凌霞, 丁茂鹏, 王志旺, 等. 基于数据挖掘及网络药理学方法探讨含当归中药复方抗肝纤维化的用药规律及作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11): 1323-1331.
- [15] 梁霄, 张筠昊, 白皓天, 等. 基于网络药理学及体外实验验证探讨乌药抗胃癌的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18): 5008-5021.
- [16] 崔蒙, 吴朝晖, 乔延江, 等. 中医药信息学概论[M]. 北京: 科学出版社, 2016: 78-79.
- [17] 周佳林, 李文杰, 黄雪云, 等. 基于网络药理学和数据挖掘探讨中药调控铁死亡干预肝硬化的用药规律研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(12): 1433-1438, 1445.
- [18] 陈新荣, 郑继源, 陈达满, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨名老中医用清热凉血药治疗银屑病的组方规律和作用机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(9): 1500-1506.
- [19] 韩海瑞, 赵玲玲, 林伟, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗功能性消化不良的用药规律及作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(1): 47-56.
- [20] ZHAO Y F, XIE Q, HE L Y, et al. Comparsion analysis of data mining models applied to clinical research in traditional Chinese medicine[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(5): 627-634.
- [21] 潘晔, 娄静, 潘玉颖, 等. 中医药数据挖掘现状分析与创新探索[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(5): 5-9.
- [22] 许海玉, 黄璐琦, 卢鹏, 等. 基于体内 ADME 过程和网络药理学的中药现代研究思路[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(2): 142-145.
- [23] 刘艾林, 杜冠华. 网络药理学: 药物发现的新思想[J]. 药学学报, 2010, 45(12): 1472-1477.
- [24] ZHANG R Z, ZHU X, BAI H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 123.
- [25] 贾艮林, 梁国英, 单葳葳, 等. 谢晶日教授治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化经验浅析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(1): 67-69.
- [26] 李军祥, 陈詠, 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.
- [27] 白海燕, 陈国会, 杜志杰, 等. 活血解毒方治疗慢性萎缩性胃炎并轻、中度肠上皮化生 119 例临床观察[J]. 河北中医药学报, 2007, 22(2): 12-14.
- [28] 张俊, 周晓虹. 周晓虹从瘀论治慢性萎缩性胃炎经验探究[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(3): 232-234, 242.
- [29] 商婷婷, 叶丽红. 叶丽红教授治疗慢性萎缩性胃炎经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(5): 455-457, 461.
- [30] 郝旭曼, 石芳, 李念, 等. 刘启泉治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生用药特点[J]. 江苏中医药, 2018, 50(8): 15-17.
- [31] 包琦, 邸莎, 赵林华, 等. 白术临床应用及其用量[J]. 吉林中医药, 2019, 39(5): 585-588.
- [32] 吕兰薰, 顿宝生, 赵和熙. 中药药理与临床新用[M]. 西安: 陕西人民出版社, 2001: 308.
- [33] 崔健, 施松善, 王顺春, 等. 白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(7): 57-59.
- [34] XIANG T, FANG Y, WANG S X. Quercetin suppresses HeLa cells by blocking PI3K/Akt pathway [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2014, 34(5): 740-744.
- [35] LEE D H, SZCZEPANSKI M, LEE Y J. Role of Bax in quercetin-induced apoptosis in human prostate cancer cells [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(12): 2345-2355.
- [36] THANGASAMY T, SITTADJODY S, MITCHELL G C, et al. Quercetin abrogates chemoresistance in melanoma cells by modulating deltaNp73[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 282.
- [37] 张继红, 梁力建, 黄洁夫. Quercetin 调节肝癌 HepG2 细胞 Fas 表达诱导细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(5): 997-1001.
- [38] 于志君, 何丽娅, 陈勇, 等. 槲皮素对胃癌 MGC-803 细胞 VEGF-C 及 VEGFR-3 表达水平的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(8): 678-680.
- [39] 王晓燕, 张尤历, 张恒, 等. 槲皮素对人胃癌细胞侵袭和 MMP-2 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(3): 215-218.
- [40] 许振, 彭琼, 甘惠中, 等. 槲皮素对胃癌细胞 SGC-7901 上皮间质转化的抑制作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(3): 227-230.
- [41] 余焕玲, 毕研霞, 肖荣, 等.  $\beta$  谷固醇对高脂饲料喂养小鼠空间学习记忆能力的影响[J]. 首都医科大学学报, 2008, 29(6): 724-727.
- [42] KURANO M, HASEGAWA K, KUNIMI M, et al. Sitosterol prevents obesity-related chronic inflammation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(2): 191-198.
- [43] SHIN E J, CHOI H K, SUNG M J, et al. Anti-tumour effects of beta-sitosterol are mediated by AMPK/PTEN/HSP90 axis in AGS human gastric adenocarcinoma cells and xenograft mouse models [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 152: 60-70.
- [44] 吴小芳, 尹方, 吴英芬, 等. 幽门螺杆菌感染胃癌发生风险与 TP53 基因多态性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1301-1304.
- [45] STOEH R, WEISSER R, WENDLER O, et al. P53 codon 72 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the penis: a Caucasian case-control study[J]. J Cancer, 2018, 9(22): 4234-4241.
- [46] RIGGIO M, PERRONE M C, POLO M L, et al. AKT1 and AKT2 isoforms play distinct roles during breast cancer progression through the regulation of specific downstream proteins[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44244.
- [47] HOXHAJ G, MANNING B D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(2): 74-88.

(收稿日期:2024-01-16 修回日期:2024-03-01)