

连朴饮防治慢性萎缩性胃炎的作用机理研究

向阳^{1,2,3}, 戚璐¹, 吕文亮^{1*}

¹湖北中医药大学, 武汉 630065; ²生物资源保护与利用湖北省重点实验室; ³湖北民族大学医学部, 恩施 445000

摘要:为探讨连朴饮防治慢性萎缩性胃炎“炎癌转化”的作用机理,在TCMSP数据库中检索获得连朴饮所有中药的活性成分、作用靶标及分子结构,建立数据集;通过GeneCard、OMIM数据库筛选慢性萎缩性胃炎疾病靶标,与连朴饮作用靶标取交集;利用Cytoscape软件构建中药成分-靶标-疾病网络及PPI网络,通过聚类分析获取核心成分与核心靶标;利用R(clusterProfiler包)对共有靶标进行GO、KEGG富集分析;利用AutodockTool、Vina软件将核心靶标与主要成分进行分子对接验证。经筛选获得连朴饮活性成分45种,靶标193个,疾病靶标686个,药物-疾病共有靶标81个;PPI及成分-靶标-疾病网络分析发现FOS、ICAM1、IL1B、IL6、IL10、CCL2、CXCL2、RELA、MAPK8、MAPK1、IFNG、CXCL8为核心靶标,山柰酚、黄芩苷元、 β -谷甾醇、黄豆黄素、豆甾醇、槲皮素为连朴饮的主要活性成分;GO、KEGG富集分析发现连朴饮可能主要通过调节细胞因子受体结合、细胞因子活性、泛素样蛋白连接酶结合、受体配体活性、激酶调节活性等生物学过程,对慢性萎缩性胃炎发挥治疗作用,其机制可能主要涉及IL-17信号通路、Toll样受体信号通路、C型凝集素受体信号通路、Th17细胞分化信号通路等;分子对接结果显示连朴饮主要活性成分与慢病萎缩性胃炎核心靶标具有较强的结合性。研究表明连朴饮中多种活性成分可通过多种生物学过程作用于多种信号通路对慢性萎缩性“炎癌转化”发挥防治作用。

关键词:连朴饮;慢性萎缩性胃炎;网络药理学;分子对接;机制;治疗

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)10-1674-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.10.007

Study on the mechanism of Lianpuyin in preventing and treating chronic atrophic gastritis

XIANG Yang^{1,2,3}, QI Lu¹, LYU Wen-liang^{1*}

¹Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 630065, China;

²Hubei Provincial Key Laboratory of Conservation and Utilization of Biological Resources;

³Hubei Minzu University, Enshi 445000, China

Abstract: To explore the mechanism of the prevention and treatment of Lianpuyin on the pathological of "inflammatory-cancer transformation" of chronic atrophic gastritis, we searched and got the active ingredients, targets and molecular of all traditional Chinese medicines in Lianpuyin from the TCMSP database, and set up a data set; Then, the disease targets of chronic atrophic gastritis were screened in the GeneCard and OMIM databases, and they were intersected with the target of Lianpuyin's traditional Chinese medicine ingredients; Using Cytoscape 3.6.2 software to build the "Chinese medicine component-target-disease" network and PPI network, and got the core ingredients and core targets through cluster analysis; Use R (clusterProfiler package) software to perform GO and KEGG enrichment analysis on common targets; and use AutodockTool and Vina software to perform molecular docking proof on core targets and core ingredients. The study found that Lianpuyin's traditional Chinese medicine contains 45 chemical active ingredients, 193 targets, 686 disease targets, and 81 drug-disease targets; Through PPI network and "component-target-disease" network analysis, FOS, ICAM1, IL1B, IL6, IL10, CCL2, CXCL2, RELA, MAPK8, MAPK1, IFNG, CXCL8 were found as core targets, and kaempferol, baicalein, β -sitosterol, glycitein, stigmasterol, quercetin are the main active ingredients of Chinese medicine contained in Lianpuyin; Through the enrichment analysis of GO and KEGG,

it was found that Lianpuyin may mainly control chronic atrophy by regulating biological processes such as cytokine receptor binding, cytokine activity, ubiquitin-like protein ligase binding, receptor ligand activity, and kinase regulating activity. Gastritis plays a therapeutic role. The mechanism may mainly involve IL-17 signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway, Th17 cell differentiation signaling pathway, etc. ; Finally, through molecular docking experiments, it was found that the main active ingredients contained in Lianpuyin traditional Chinese medicine have strong binding to the core target of chronic atrophic gastritis. Studies have shown that multiple active ingredients contained in Lianpuyin can act on multiple signaling pathways through various biological processes, and thus play a preventive and therapeutic role in the pathological process of "inflammatory-cancer transformation" of chronic atrophic gastritis.

Key words: Lianpuyin; chronic atrophic gastritis; network pharmacology; molecular docking; mechanism; treatment

连朴饮首见于清代医家王孟英所著《霍乱论》，又名王氏连朴饮。初为治疗湿热霍乱而设，《霍乱论·卷下》载：“治湿热蕴伏而成湿热霍乱，兼能行食涤痰”^[1]，方由黄连、厚朴、半夏、石菖蒲、淡豆豉、芦根、栀子七味中药组成，具有清热化湿，理气和中之功效，其证多见湿热蕴伏、霍乱吐利、胸脘痞满、口渴心烦，小便短赤，苔黄腻等。王氏曾言：“诸郁之发，必从热化。土郁者，中焦湿盛，而升降之机乃窒”^[2]，故后世医家多基于此，利用连朴饮开郁化浊、升降气机之功，化裁治疗湿热并重、困阻中焦的内科杂病。

慢性萎缩性胃炎是由多种原因引起的胃组织黏膜的慢性炎症反应，属于消化系统常见病之一^[3]。依据临床症状表现可归于中医“胃脘痛”、“痞满”、“反酸”、“嘈杂”等范畴。现代研究认为 H. pylori 感染是慢性萎缩性胃炎发生的最主要病因，此外胆汁反流、长期服用 NSAIDs 等药物和乙醇摄入是慢性胃炎相对常见的病因^[4]。由于该病机理复杂，病情容易反复发作，抗炎和根除幽门螺杆菌的治疗方式又具有很大的局限性，由慢性非可控性炎症向癌症恶性转化的“炎-癌转化”模式，越来越受到人们的广泛关注。2017 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会将连朴饮列为防治慢性萎缩性、非萎缩性胃炎脾胃湿热证的推荐方剂^[3,4]，虽然连朴饮的临床疗效得到肯定，但其作用机理尚不明晰，本研究旨在运用现代网络药理学方法对连朴饮防治慢性萎缩性胃炎“炎癌转化”作用机理进行探讨，并利用分子对接技术进行初步验证，为今后的研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 连朴饮中药成分与靶标筛选

利用 TCMS (http://tcmsp.com/tcmsp.php) 数据库检索连朴饮方中 7 味中药(黄连、厚朴、半夏、栀子、石菖蒲、芦根、淡豆豉)的活性成分，并进

行靶标预测，设定口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件建立中药成分数据库；下载中药活性成分的 MOL2 格式文件，经 AutoDock 1.5.6 软件处理、转换为 pdbqt 文件保存用于分子对接实验；同时，检索获取所有成分的作用靶标，上传至 Uniprot 数据库进行靶标-基因名称转换保存备用。在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM Gene Map (<https://www.omim.org/search/advanced/geneMap>) 数据库中以“chronic atrophic gastritis”为关键词获取慢性萎缩性胃炎的相关基因，合并数据集并去重后与转换后的中药靶标取交集，作为共有靶标，并利用 Venny 2.1 (<https://bioinfop.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 在线工具绘制韦恩图。

1.2 蛋白互作网络构建

将共有靶标导入 STRING11.0 (<https://string-db.org/>) 平台进行蛋白互作分析，设定物种为 Homo sapiens，置信度大于 0.9 进行筛选，隐藏离散节点，制作 PPI 网络图；下载 tsv 文件，导入 Cytoscape 3.6.2 软件，结合 MCODE 插件进行靶标聚类，筛选与免疫、炎症相关的核心聚类靶标用于分子对接；同时构建中药-成分-靶标-疾病网络，并对网络图拓扑值进行计算，按度值、介度中位数值值的 2 倍卡值筛选获得中药化合物核心节点。

1.3 基因本体、通路分析及分子对接验证

将共有靶标输入 DAVID6.8 在线平台 (<https://david.ncifcrf.gov/conversion.jsp>) 获取靶点蛋白 ID，借助 R (clusterProfiler 包) 进行基因本体、KEGG 信号通路分析，据 $P \leq 0.05$ 进行分析，取 P-value 值最小前 20 条目制图，并根据富集结果抽取与免疫、炎症相关的信号通路分析其作用机理。在 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库以 Homo sapiens 来源检索获取核心靶标的晶体结构，借助 AutoDockTool、Vina 软件与化合物进行分子对接，搜集分析结合能

(kcal/mol)值,佐证连朴饮防治慢性萎缩性胃炎的合理性。

2 结果

2.1 连朴饮中药活性成分及靶标筛选结果

从 TCMSP 数据库中检索发现黄连活性成分 58 个、厚朴 139 个、半夏 116 个、石菖蒲 105 个、栀子 98

个、淡豆豉 15 个、芦根 31 个,按照 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 条件筛选最终获得中药活性成分共 45 种(见表 1),获取作用靶标 193 个;从 GeneCards、OMIM 数据库获得疾病靶标 686 个;将所有中药靶标通过 Uniprot 数据库转换后与疾病靶标取交集,获得共有靶标 81 个(见图 1)。

表 1 连朴饮中药有效成分信息

Table 1 Information on active ingredients in Lianpuyin

名称 Name	分子编号 Mol ID	分子名称 Molecule name	口服生物利用度 OB(%)	类药性 DL
半夏 Rhizoma Pinelliae	MOL005030	Gondoic acid	30.7	0.2
	MOL000519	Coniferin	31.11	0.32
	MOL002670	Cavidine	35.64	0.81
	MOL006967	β -D-Ribofuranoside,xanthine-9	44.72	0.21
	MOL002776	Baicalin	40.12	0.75
	MOL002714	Baicalcin	33.52	0.21
	MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76
	MOL006937	12,13-Epoxy-9-hydroxynonadeca-7,10-dienoic acid	42.15	0.24
	MOL006936	10,13-Eicosadienoic	39.99	0.2
淡豆豉 Semen Sojae Preparatum	MOL006957	(3S,6S)-3-(Benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)piperazine-2,5-quinone	46.89	0.27
	MOL008400	Glycitein	50.48	0.24
厚朴 Cortex Magnoliae Officinalis	MOL011691	6'-O-Malonylglycitin	30.4	0.81
	MOL005980	Neohesperidin	57.44	0.27
	MOL005970	Eucalyptol	60.62	0.32
黄连 Rhizoma Coptidis	MOL002668	Worenine	45.83	0.87
	MOL000762	Palmidin A	35.36	0.65
	MOL000785	Palmatine	64.6	0.65
	MOL013352	Obacunone	43.29	0.77
	MOL008647	Moupinamide	86.71	0.26
	MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19
	MOL002897	Epiberberine	43.09	0.78
	MOL002907	Corchoroside A _{qt}	104.95	0.78
	MOL001458	Coptisine	30.67	0.86
	MOL002904	Berlambine	36.68	0.82
	MOL002894	Berberrubine	35.74	0.73
	MOL001454	Berberine	36.86	0.78
石菖蒲 Rhizoma Acori Graminei	MOL002903	(R)-Canadine	55.37	0.77
	MOL003542	8-Isopentenyl-kaempferol	38.04	0.39
	MOL003576	(1R,3aS,4R,6aS)-1,4-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[4,3-c]furan	52.35	0.62
栀子 Fructus Gardeniae	MOL001506	Supraene	33.55	0.42
	MOL004561	Sudan III	84.07	0.59
	MOL001494	Mandenol	42	0.19

续表 1 (Continued Tab. 1)

名称 Name	分子编号 Mol ID	分子名称 Molecule name	口服生物利用度 OB(%)	类药性 DL
	MOL001942	Isoimperatorin	45.46	0.23
	MOL009038	GBGB	45.58	0.83
	MOL002883	Ethyl oleate (NF)	32.4	0.19
	MOL001406	Crocetin	35.3	0.26
	MOL001941	Ammidin	34.55	0.22
	MOL003095	5-Hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) chromone	51.96	0.41
	MOL007245	3-Methylkempferol	60.16	0.26
	MOL001663	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-Hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	32.03	0.76
栀子 Fructus Gardeniae、 半夏 Rhizoma Pinelliae	MOL000358	β -Sitosterol	36.91	0.75
栀子 Fructus Gardeniae、 黄连 Rhizoma Coptidis	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28
栀子 Fructus Gardeniae、 石菖蒲 Rhizoma Acori Graminei	MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24
石菖蒲 Rhizoma Acori Graminei、 半夏 Rhizoma Pinelliae	MOL003578	Cycloartenol	38.69	0.78
芦根 Rhizoma Phragmitis、 栀子 Fructus Gardeniae、 半夏 Rhizoma Pinelliae	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76

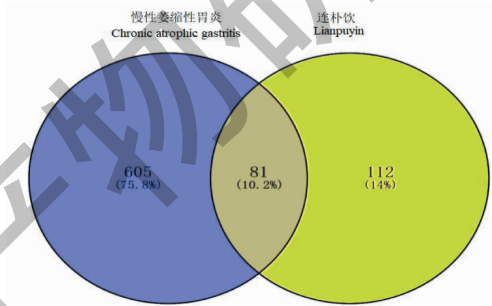


图 1 药物与疾病共同靶标韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of common targets for drugs and disease

2.2 网络构建及蛋白互作结果

通过 STRING11.0 平台分析获得靶标蛋白互作网络图(图 2),其中节点 164 个、边 269 条、平均节点度:6.64、平均局部聚类系数:0.442;利用 Cytoscape 3.6.2 软件的 MCODE 插件对该网络图进行聚类分析得到 4 个子网络,据得分最高创建核心靶标网络图(图 3),核心靶标网络(得分 6.909)中的节点有:原癌基因 c(proto-oncogene c-Fos, FOS)、细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 beta, IL1B)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL6)、白细胞介素 10(interleukin-

10, IL10)、C-C 基序趋化因子 2(c-c motif chemokine 2, CCL2)、C-X-C 基序趋化因子 2(c-x-c motif chemokine 2, CXCL2)、转录因子 p65(transcription factor p65, RELA)、丝裂原活化蛋白激酶 8(mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)、丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、干扰素 γ (interferon gamma, IFNG)、白介素 8(interleukin-8, CXCL8),该核心聚类与免疫炎症关系最为密切,故作为后续分子对接的核心靶标。以共有靶标构建中药-成分-靶标-疾病网络图(图 4),图中三角形节点代表慢性萎缩性胃炎,椭圆形节点代表作用靶标,

菱形节点代表活性成分,箭头节点代表药物。经 NetworkAnalyzer 工具计算该网络度值中位数为 4, 介度中位数为 0.000 389 87, 按度值、介度中位数值

的 2 倍卡值筛选获得中药化合物核心节点(表 2), 提示这些化合物是连朴饮的主要活性成分。

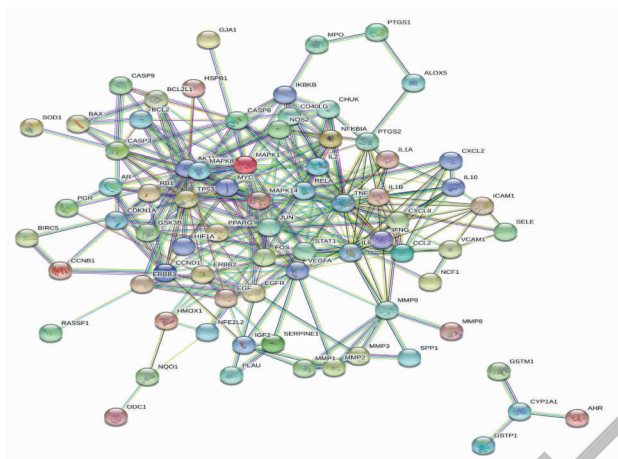


图 2 蛋白互作网络图

Fig. 2 Network diagram of protein-protein interaction

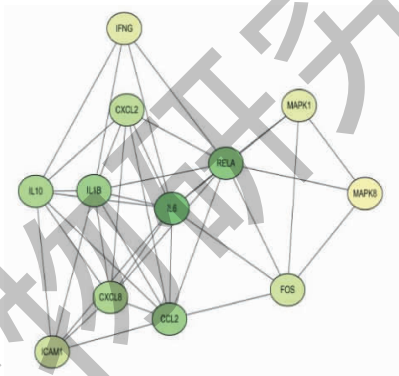


图 3 核心靶标网络图

Fig. 3 Core target network diagram

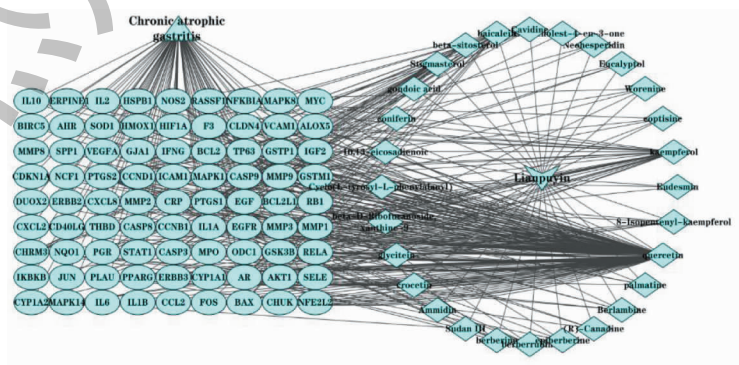


图 4 中药-成分-靶标-疾病网络

Fig. 4 Traditional chinese medicine-ingredient-target-disease network

2.3 靶标基因本体、信号通路富集结果

通过基因本体(GO)富集分析发现连朴饮防治

慢性萎缩性胃炎的生物学作用可能主要涉及细胞因子受体结合、细胞因子活性、泛素样蛋白连接酶结

表 2 主要活性成分信息

Table 2 Main active ingredient information

分子编号 Molecule ID	名称 Name	介度 Betweenness centrality	度值 Degree
MOL000422	山柰酚 Kaempferol	0.052 289 44	28
MOL002714	黄芩苷元 Baicalein	0.024 440 34	18
MOL000358	β -谷甾醇 Beta-sitosterol	0.010 100 6	11
MOL008400	黄豆黄素 Glycitein	0.007 520 17	9
MOL000449	豆甾醇 Stigmasterol	0.003 192 15	11
MOL000098	槲皮素 Quercetin	0.350 536 93	149

合、受体配体活性、激酶调节活性等,取 P -value 值前 20 条目制图如图 5 所示,图中泡泡节点的颜色由蓝到红渐变代表 P -value 值越小,节点由小到大渐变代表富集靶标数量越多。通过 KEGG 信号通路富集分析, P -value 最小前 20 条目如图 6 所示,图中泡泡节点的颜色由蓝到红渐变代表 P 值越小,节点由小到大渐变代表富集靶标数量越多。抽取结果中与免疫、信号传导相关的信号通路有:IL-17 信号通路

(IL-17 signaling pathway)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、Toll 样受体信号通路(Toll-like receptor signaling pathway)、C 型凝集素受体信号通路(C-type lectin receptor signaling pathway)、Th17 细胞分化(Th17 cell differentiation)信号通路,这些信号通路与靶标相互关系如图 7 所示,提示这些信号通路和靶标与慢性萎缩性胃炎“炎癌转化”作用密切相关。

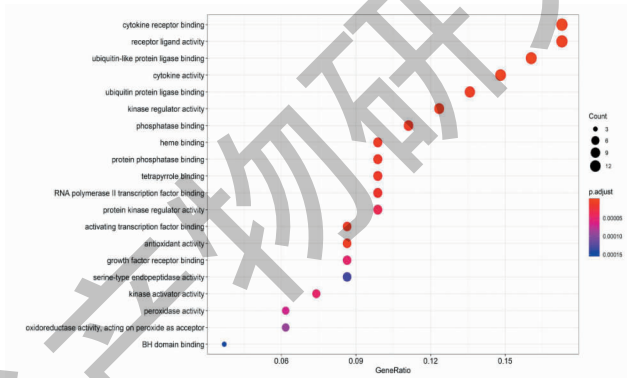


图 5 GO 富集结果信息(top 20)

Fig. 5 GO enrichment result information(top 20)

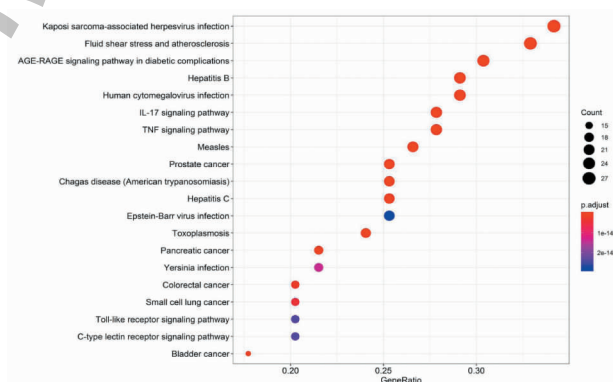


图 6 KEGG 信号通路富集结果信息(top 20)

Fig. 6 KEGG signal pathway enrichment result information(top 20)

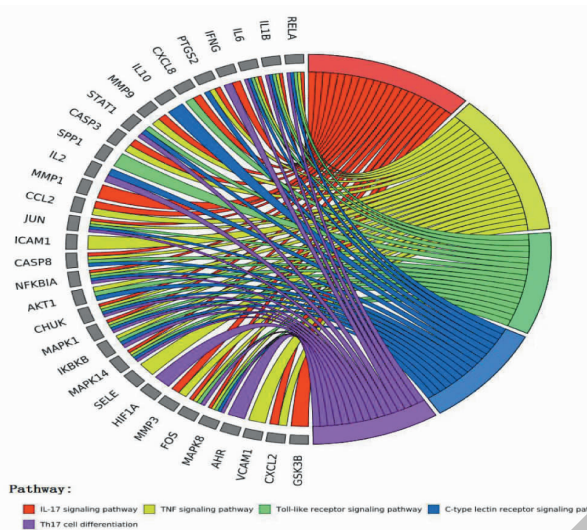


图7 与免疫炎症相关的主要信号通路及靶标的映射信息

Fig. 7 Mapping information of major signaling pathways and targets related to immune inflammation

2.4 分子对接结果

核心靶标 FOS、ICAM1、IL1B、IL6、IL10、CCL2、CXCL2、RELA、MAPK8、MAPK1、IFNG、CXCL8 在 PDB 数据库检索获取到的晶体结构 ID 依次为: 1A02、1IAM、1I1B、1ALU、1ILK、1DOK、5OB5、3QXY、

3ELJ、1PME、1FYH、1ICW, 通过与核心活性成分进行分子对接, 搜集 Vina 对接的结合能(kcal/mol)数值见表3所示, 实验结果显示连朴饮核心成分与核心靶标分子对接的结合能数值均为负, 提示核心靶标与主要活性成分均具有很好的结合性。

表3 分子对接得分信息

Table 3 Molecular docking score information

分子编号 Molecule ID	结合能 Binding energy (kcal/mol)											
	1A02	QALU	1DOK	1FYH	1I1B	1IAM	1ICW	1ILK	1PME	3ELJ	3QXY	5OB5
MOL000098	-7.1	-6.3	-6.4	-7.7	-5.6	-6	-5.2	-6.5	-8.1	-8.5	-7.6	-6
MOL000358	-7.7	-6.4	-6	-7.7	-2.3	-5.7	-5.2	-8.3	-8.1	-8.7	-7.3	-6.6
MOL000422	-7.1	-6.1	-6.2	-7.3	-5.8	-5.7	-4.8	-6.5	-7.9	-8.2	-7.5	-6.5
MOL000449	-7.3	-6.9	-6.6	-7.8	-1.7	-6	-5.2	-9.1	-8.4	-8.2	-7.5	-6.5
MOL002714	-7.4	-6.4	-6.1	-7.6	-5.8	-6.2	-5	-6.9	-8.2	-8.5	-7.5	-6.9
MOL008400	-6.6	-6.3	-5.6	-7.2	-5.1	-5.7	-5	-6.4	-8.2	-8.5	-7.1	-6.2

3 讨论

慢性胃炎是有多种病因引起的胃粘膜慢性炎症反应^[5], 是临床常见病和多发病。由于该病慢性迁延的发病过程, 并且由慢性萎缩伴肠上皮化生到内瘤变最终演化为恶性肿瘤的风险较高, 慢性胃炎-慢性萎缩性胃炎-胃癌转化的“炎癌转化”的模式越来越受到人们的普遍关注。近些年, 课题组在“病证结合”模式下, 借助代谢组学等技术方法证实慢性萎缩性胃炎中医病机存在由湿热致虚、再由湿热致瘀的总体转化趋势, 提出了清热利湿、活血化瘀的治

法^[6]。连朴饮做为脾胃湿热证的代表方剂, 临床研究发现以连朴饮为主方加减在改善慢性胃炎伴糜烂脾胃湿热证的临床症状、内镜下黏膜表现、*Helicobacter pylori* 根除率方面疗效确切^[7]。连朴饮与针刺结合西药对胃痞病脾胃湿热型的临床疗效显著^[8]。在实验研究方面, 有研究证实连朴饮可下调胃癌前病变大鼠胃黏膜 IL-6、NF- κ B 水平的表达, 可以减少胃黏膜的炎症反应, 调节胃黏膜细胞增殖与凋亡的失衡^[8]。本研究发现 IL6 及 NF- κ B 信号通路中关键因子 RELA、IL1B、CXCL8、CXCL2 均是连

朴饮防治慢性萎缩性胃炎的核心靶标,从文献的角度验证了本研究的可靠性。

连朴饮为中医苦泄法的代表方剂,方中黄连性味苦寒,入心、肝、胃、大肠经可燥热泄湿,现代药理学研究证实黄连所含主要成分小檗碱对慢性萎缩性胃炎的主要致病菌(*H. pylori*)具有较强抑制作用^[8,9];厚朴性味苦辛温,可行气化湿,涤痰通滞,基于系统药理学的厚朴药理作用机制研究认为,厚朴主要成分皂苷类化合物、生物碱及挥发油等成分可以对胃肠动力、炎症等起到重要的调节作用^[10];黄连与厚朴相配既能通降湿热,又可升降气机,共为君药。豆豉苦寒入肺胃,可宣发郁热,有研究发现豆豉主要成分黄豆黄素对人胃癌细胞有明显的细胞毒作用,其作用机制可能与激活 MAPK,抑制 STAT3 及 NF- κ B 信号通路有关^[11];栀子苦寒清热,泻三焦火热,有研究认为栀子所含槲皮素可能通过影响 p38MAPK、BCL-2 和 BAX 的水平,防止幽门螺杆菌感染引起的胃炎和凋亡^[12];石菖蒲辛温,芳香化浊、开窍豁痰、理气祛湿,Rahamooz 等^[13]发现石菖蒲活性成分可引起胃癌细胞起到阻滞和下调 Oct4 和 NS 基因的作用,能抑制 HUVECs 细胞的血管生成;半夏辛温,燥湿温中、理气化痰、降逆止呕、消痞散结,所含 β -谷甾醇能抑制胃癌细胞增殖并促进其凋亡,其机制可能与通过 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导细胞自噬作用有关^[14];芦根甘寒,清热利湿、生津止渴,研究发现所含豆甾醇在胃癌细胞 SNU-1 中,能上调 BAX、下调 BCL-2 的表达、抑制癌细胞增殖和迁移,以及抑制 JAK/STAT 信号通路^[15]。纵观连朴饮全方,体现了分解湿热、以及“宣上、畅中、渗下”的治疗思想,为临床防治慢性萎缩性胃炎的运用提供了参考依据。

本研究利用了网络药理学研究方法,搜集连朴饮活性成分与靶标信息构建了成分靶标网络,通过 PPI、GO、KEGG 富集分析发现其作用机制涉及多种生物学过程和多条信号通路,其中与慢性萎缩性胃炎“炎癌转化”相关的代表性的免疫炎症信号通路有:IL-17 信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、C 型凝集素受体信号通路、Th17 细胞分化信号通路等。目前研究证实白介素 17 信号通路在急性和慢性炎症反应中都扮演着重要的角色,其家族信号(IL-17A-F 组成)通过其相应的受体,激活下游通路,包括 NF- κ B、MAPKs 和 C/EBPs,诱导抗菌肽、细胞因子和趋化因子的表达^[16,17], IL-17F

6400A/G 基因多态性与慢性萎缩性胃炎的发生风险显著相关^[18],而黄连素可能通过下调 IL-6、IL-17 的表达有效改善慢性萎缩性胃炎患者的临床症状和病理分级^[19],这也从侧面证实连朴饮可能通过调节 IL-17 信号通路中相关信号因子的表达对慢性萎缩性起到治疗作用。Th17 细胞主要介导慢性炎症,在慢性萎缩性胃炎“炎癌转化”过程中发挥着重要作用,有研究证实 Th17/IL-17 可以促进 *H. pylori* 感染后的细菌定植以及炎症的程度^[20,21],目前在连朴饮的临床研究中发现连朴饮可对 *H. pylori* 感染阳性慢性胃炎具有显著疗效^[22],其如何通过 Th17 细胞分化途径调控慢性萎缩性胃炎“炎癌转化”进程有待进一步研究。慢性萎缩性胃炎作为胃癌前病变,在“炎癌转化”进程中多种促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-8、IL-11、TNF- α 、IFN- γ 等)发挥着重要的作用,同时涉及到多条免疫炎症信号通路,如本次富集分析中发现的 Toll 样受体信号通路、C 型凝集素受体信号通路等,通过分子对接实验发现连朴饮与这些关键靶标具有很好的结合性,但同时需要进一步的研究探讨连朴饮对这些靶标与通路调控表达的具体机制。

综上所述,本次研究借助网络药理学和分子对接的技术方法,阐明了连朴饮活性成分、靶标、信号通路之间的相互作用,发现了多个靶标、信号通路等生物学过程,并进行了初步验证,为今后的药效机制实验研究与临床研究提供了参考依据。

参考文献

- 1 Sheng ZX. Wang Mengying's Medical Book (王孟英医学全书)[M]. Beijing:China Press of Traditional Chinese Medicine,1999:186.
- 2 Wang SX. Revisiting the Cholera Theory (随息居重订霍乱论)[M]. Beijing:People's Medical Publishing House,1993:5.
- 3 Li JX,Chen P,Lu B,et al. Consensus on the diagnosis and treatment of integrated Chinese and Western medicine for chronic atrophic gastritis (2017) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig(中国中西医结合消化杂志),2018,26:121-131.
- 4 Li JX,Chen P,Hu L,et al. Consensus on the diagnosis and treatment of integrated Chinese and Western medicine for chronic non-atrophic gastritis(2017)[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig(中国中西医结合消化杂志),2018,26(1):1-8.

- 5 Zhang SS, Tang XD, Huang SP, et al. Consensus opinions of experts in diagnosis and treatment of chronic gastritis in traditional chinese medicine (2017) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2017, 32:3060-3064.
- 6 Xu XH. Based on metabolomics technology, the research on the evolution rules of chronic non-atrophic gastritis and atrophic gastritis syndrome of damp-heat type of spleen and stomach [D]. Wuhan: University of Traditional Chinese Medicine (湖北中医药大学), 2019.
- 7 Shi WB. Theory research and clinical study on lianpo decoction treating the syndrome of dampness-heat of spleen and stomach of chronic erosive gastritis [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (南京中医药大学), 2013.
- 8 Zhou J. Rhizoma coptidis research for the treatment of chronic atrophic gastritis [D]. Changchun: Jilin University (吉林大学), 2017.
- 9 Wu X, Li X, Dang Z, et al. Berberine demonstrates anti-inflammatory properties in *Helicobacter pylori*-infected mice with chronic gastritis by attenuating the Th17 response triggered by the b cell-activating factor [J]. J Cell Biochem, 2018, 119:5373-5381.
- 10 Wang YY, Wang TJ, Ding LL. Exploring pharmacological mechanism of Magnoliae Officinalis Cortex based on systems pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50:6024-6031.
- 11 Zang YQ, Feng YY, Luo YH, et al. Glycitein induces reactive oxygen species-dependent apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest through the mapk/stat3/nf-kb pathway in human gastric cancer cells [J]. Drug Dev Res, 2019, 80:573-584.
- 12 Zhang S, Huang J, Xie XQ, 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.
- 13 Rahamouz HS, Asadi MH, Akrami H, et al. Anticarcinogenic and anti-angiogenic properties of the extracts of *Acorus calamus* on gastric cancer cells [J]. Avicenna J Phytomed, 2017, 7(2):145-156.
- 14 Sun YC, Liu XW, Pian GZ. Effect and mechanism study on the autophagy and apoptosis induced by β -sitosterol in human gastric cancer cells [J]. J Chin Physician(中国医师杂志), 2019, 21:866-871.
- 15 Li K, Yuan D, Yan R, et al. Stigmasterol exhibits potent anti-tumor effects in human gastric cancer cells mediated via inhibition of cell migration, cell cycle arrest, mitochondrial mediated apoptosis and inhibition of JAK/STAT signalling pathway [J]. J BUON, 2018, 23:1420-1425.
- 16 Song XY, Qian YC. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases [J]. Cell Signal, 2013, 25:2335-2347.
- 17 Song XY, Qian YC. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling [J]. Cytokine, 2013, 62(2):175-182.
- 18 Luo Y, Guo H, Bian W, et al. IL-17 polymorphism is associated with chronic atrophic gastritis [J]. J Third Mil Med Univ (第三军医大学学报), 2010, 32:525-528.
- 19 Yang L, Wang CQ. Clinical observation of berberine in treatment of chronic atrophic gastritis and its influence on IL-6 and IL-17 expressions [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2015, 33:467-469.
- 20 Shi Y. The role of th17 cells and IL-17 on *Helicobacter pylori* infection [D]. Chongqing: Third Military Medical University (第三军医大学), 2009.
- 21 Yang M. The synergy of *Helicobacter pylori* and lipid metabolic disorders in induction of Th17-related cytokines in human gastric cancer [D]. Xiamen: Xiamen University (厦门大学), 2018.
- 22 Chu CC, Shi WR, Chen YZ, et al. Progress of clinical application and experimental research of Lianpu drink [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2018, 36:2478-2480.
- 23 Deng L, Xie Y. *Helicobacter pylori* infection and Toll-like receptors [J]. Int J Dig Dis (国际消化病杂志), 2007, 27(5):317-319.