

夏苍和胃颗粒剂治疗慢性萎缩性胃炎的网络药理学研究及分子对接验证

于盈^{1*}, 王欣怡^{1*}, 张汇升¹, 吕晶¹, 刘彬¹, 王晓^{2#}, 张丽平³

¹辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳

²沈阳医学院附属中心医院消化内科, 辽宁 沈阳

³菏泽市中医医院药物临床试验机构, 山东 菏泽

收稿日期: 2023年6月10日; 录用日期: 2023年7月6日; 发布日期: 2023年7月13日

摘要

本文采用网络药理学方法和分子对接技术对夏苍和胃颗粒剂治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的作用机制进行探讨。通过在线数据库挖掘筛选得到颗粒剂的主要活性成分作用的潜在靶点以及CAG相关的疾病靶点。在筛选得到颗粒剂与疾病的交集基因的基础上构建“疾病-中药-主要成分-关键靶点(基因)”网络关系以及PPI互作网络。并且进行GO富集分析和KEGG通路分析, 利用Auto Dock Vina软件进行进一步分子对接验证。最终筛选得到颗粒剂217种活性成分、275个相关靶点以及818种疾病基因。取交集筛选得到药物-疾病交集靶点100个, 通过PPI蛋白互作分析得到颗粒剂治疗CAG可能与AKT1、TP53、IL6、TNF、VEGFA、CASP3等靶点有关。GO富集分析涉及434条注释, KEGG富集分析得到191条相关信号通路信息。分子对接发现木犀草素与TP53、IL6的对接活性最高。本文利用网络药理学方法和分子对接技术验证了夏苍和胃颗粒剂能够通过多种组分、多个靶点、多条通路对CAG起到治疗作用, 为进一步改良药物提高疗效提供依据和有益参考。

关键词

半夏泻心汤, 网络药理学, 慢性萎缩性胃炎

Network Pharmacology Study and Molecular Docking Validation of Xia Cang He Wei Granules in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis

Ying Yu^{1*}, Xinyi Wang^{1*}, Huisheng Zhang¹, Jing Lv¹, Bin Liu¹, Xiao Wang^{2#}, Liping Zhang³

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 于盈, 王欣怡, 张汇升, 吕晶, 刘彬, 王晓, 张丽平. 夏苍和胃颗粒剂治疗慢性萎缩性胃炎的网络药理学研究及分子对接验证[J]. 药物资讯, 2023, 12(4): 290-299. DOI: 10.12677/pi.2023.124037

¹School of Pharmaceutical Sciences, Liaoning University, Shenyang Liaoning

²Department of Gastroenterology, Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang Liaoning

³Drug Clinical Trial Institution, Heze Traditional Chinese Medicine Hospital, Heze Shandong

Received: Jun. 10th, 2023; accepted: Jul. 6th, 2023; published: Jul. 13th, 2023

Abstract

The mechanism of action of Xia Cang He Wei Granules in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG) was examined in this study using network pharmacology and molecule docking approaches. Online database mining screening was used to identify illness targets connected to CAG as well as possible candidates for the major active components of granules. On the basis of screening the intersection genes between granules and diseases, the network relationship of “disease-herb-main component-key target (gene)” and PPI interaction network were constructed. And GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis were performed, and further molecular docking validation was performed using Auto Dock Vina software. Finally, 217 active components, 275 related targets and 818 disease genes of granules were screened. A total of 100 targets of drug-disease intersection were obtained by intersection screening, and PPI protein interaction analysis showed that the treatment of CAG with granules may be related to AKT1, TP53, IL6, TNF, VEGFA, CASP3 and other targets. GO enrichment analysis involved 434 annotations, and KEGG enrichment analysis yielded 191 relevant signaling pathway information. Molecular docking revealed that luteolin had the highest docking activity with TP53 and IL6. In this paper, network pharmacology and molecular docking techniques were used to verify that Xia Cang He Wei Granules could play a therapeutic role in CAG through a variety of components, multiple targets, and multiple pathways, providing a basis and useful reference for further improving the efficacy of drugs.

Keywords

Banxia Xiexin Decoction, Network Pharmacology, Chronic Atrophic Gastritis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是目前临床环境中常见的一种疾病,是以多种治病因素造成的胃粘膜层变薄、腺体萎缩等病理现象为特点的消化系统疾病[1]。患者表现主要为上腹胀痛、暖气、贫血以及消化功能障碍等症状[2]。患有 CAG 情况严重者甚至会发展成胃癌,因此这一疾病已被世界卫生组织列为胃癌的癌前疾病[3]。在目前的临床诊治中,西医疗效的效果并不能达到理想状态。而中医药具有毒副作用小、适应症广、成本低等特点,日渐被应用于 CAG 的临床治疗[4]。半夏泻心汤是东汉时期著名医家张仲景写于《伤寒论·辨太阳病脉证并治方》中的方剂[5]。原方常被用于治疗小柴胡汤证误下所导致的脾胃受损,胃气痞塞,寒热错杂的病症。随着现代分析仪器的不断发展,对半夏泻心汤进行现代药理学的深入探究,发现其含有黄酮、皂苷以及生物碱等多种天然有效产物[6],在胃肠道疾病、内分泌疾病等系统疾病中有着显著的治疗效果。

本研究拟考察对传统名方半夏泻心汤进行加减化裁得到的颗粒剂—夏苍和胃颗粒剂(后文简称“该颗粒剂”)是中医院结合多年临床经验,以半夏泻心汤这一经典方剂为基础开发出的协定处方胃炎颗粒,在治疗包括 CAG 等各型胃炎胃溃疡疾病中展现出较好的治疗效果。但颗粒剂对治疗 CAG 的相关作用机制尚不明确,因此本研究拟采用网络药理学以及分子对接技术相结合的手段,对颗粒剂治疗 CAG 的作用机制进行探讨,为研究该颗粒剂治疗 CAG 提供可靠依据。

2. 资料与方法

2.1. 颗粒剂主要活性成分筛选及潜在靶点预测

夏苍和胃颗粒剂主要成分包含半夏、苍术、陈皮、党参、佛手、甘草、干姜、厚朴、黄连、黄芩、麦芽、木香、旋覆花 13 味中药。通过中药系统药理学数据库和分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) (<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)对这 13 味中药的化学成分进行检索[7],得到相应的活性成分。再以口服利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和药物类药相似性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 这两个药动学参数作为筛选条件[8],筛选得到颗粒剂的主要活性化合物。继续利用该数据库预测活性成分所对应的潜在靶点,并将所得到的靶标信息通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)转化为人类对应的基因名,从而得到颗粒剂有效成分的靶标基因。

2.2. CAG 颗粒剂疗法靶点的识别

在 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)中将检索关键字设置为“chronic atrophic gastritis”,以此得到 CAG 的疾病靶点。筛选颗粒剂主要活性成分的作用靶标与 CAG 疾病靶点取交集,获得颗粒剂治疗 CAG 的有效靶点。

2.3. “疾病 - 中药 - 主要成分 - 关键靶点(基因)”的网络图构建

在通过取交集得到有效靶点的基础上对颗粒剂的化合成分进行整合筛选,得到包含交集靶点的主要活性成分。向 Cytoscape 3.9.1 软件中导入共有的有效靶点以及主要活性成分来进行“CAG - 颗粒剂 - 主要成分 - 关键靶点(基因)”网络图的绘制和构建。并且通过软件内“Tools”中包含的“Network Analyzer”功能进行拓扑分析。

2.4. 筛选共有靶点蛋白互作(PPI)网络分析

将取交集筛选得到有效靶标导入到 STRING 数据分析平台(<http://string-db.org/>),在数据分析模式中选择“Multiple proteins”,并将物种限定为“Homo sapiens”,以此获得共有靶点的蛋白与蛋白之间相互作用关系。将上述关系保存为后缀“.tsv”的格式文件导入到 Cytoscape 3.9.1 软件,绘制构建 PPI 网络图,并进行可视化处理。通过软件中的“Tools”的“Network Analyzer”功能进行网络拓扑学分析。

2.5. 基因本体(GO)分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将颗粒剂治疗 CAG 有效靶点导入 Metascape 数据分析平台(<https://metascape.org/>),限制物种为“H. sapiens”,在设定 $P < 0.01$ 的基础上开展 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析。在微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>)中以数据结果为基础分别开展“富集气泡图”和“BP, CC, MF 三合一”柱状图的可视化分析。

2.6. 分子对接验证

在基于“CAG - 颗粒剂 - 主要成分 - 关键靶点(基因)”网络图中选择 Degree 值排名靠前的活性成分,

并将其导入到 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)来获取有效成分的 2D 结构的 SDF 格式文件。使用 Chem3D 软件对活性成分的结构进行优化处理,以获得能量最低化的对接配体。并且将颗粒剂-CAG 的 PPI 网络分析结果中 Degree 值前几的关键靶点导入到 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)来检索蛋白结构。在筛选过程中以“Homo sapiens”为参照物种,且具有配体蛋白的条件来下载分辨率较高的蛋白结构。利用 PyMOL 软件对蛋白结构进行预处理,包括删除水分子和配体蛋白,以获得对受体。在此基础上运用 Autodock Vina 软件开展分子对接验证,并将上述验证结果通过 PyMOL 软件以可视化的方式呈现。

3. 结果

3.1. 颗粒剂的主要活性成分及颗粒剂——CAG 相关靶点分析

利用 TCMSP 数据库对颗粒剂的组成成分进行了检索,在筛选条件为 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的基础上共得到 245 种活性成分,包括半夏 13 种、佛手 5 种、陈皮 5 种、木香 6 种、麦芽 18 种、黄连 14 种、甘草 92 种、旋覆花 19 种、干姜 5 种、黄芩 36 种、厚朴 2 种、苍术 9 种、党参 21 种。其中 31 种成分未查询到相应的靶标数据。去除重复值后,得到 217 种活性成分和 275 个靶点。在 GeneCards 数据库中得到和 CAG 相关的致病基因 818 种。将颗粒剂的靶点与疾病基因进行对比筛选,得到 100 个交集基因。详见图 1。

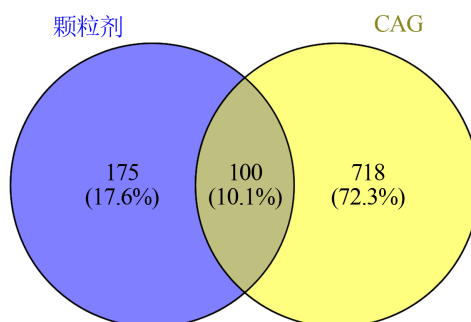


Figure 1. Venn's diagram of disease gene-herbs target gene
图 1. “疾病基因 - 中药靶标基因”韦恩图

3.2. 构建 PPI 蛋白互作网络

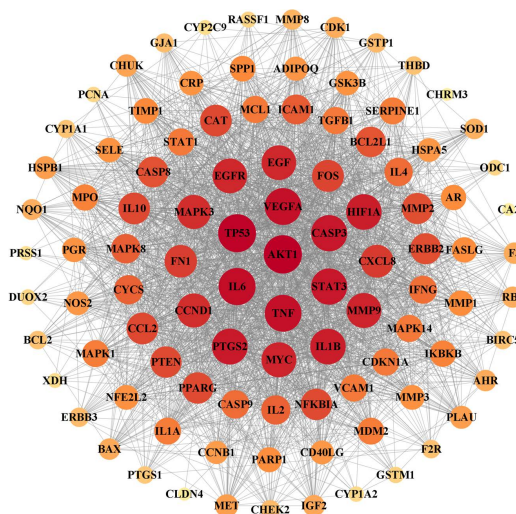


Figure 2. PPI network diagram
图 2. PPI 网络图

将颗粒剂与 CAG 交集基因导入到 STRING 数据分析平台, 进行 PPI 蛋白相互作用关系的构建。利用 Cytoscape 3.9.1 软件对 PPI 图进行构建和美化, 详见图 2。通过 Cytoscape 3.9.1 软件进行网络拓扑分析, 得到的 PPI 网络中涵盖 100 个节点和 2212 条边。节点的饱和度越高、面积越大, 代表该节点 Degree 数值越高, 意味着其在网络中越重要[9]。利用 Tools 工具对 Degree 数值的大小进行排序, 筛选得到相互作用排名前 8 的蛋白作为关键核心靶点, 其升序排序为: 环加氧酶 2 (PTGS2)、信号传导与转录激活因子 3 (STAT3)、半胱氨酸蛋白水解酶 3 (CASP3)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素-6 (IL6)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、苏氨酸蛋白激酶(AKT1)。

3.3. 构建“疾病-中药-主要成分-关键靶点(基因)”的网络关系

去除颗粒剂中不包含交集基因的化学成分后, 筛选得到相关的活性成分 202 种, 其中包括半夏 9 种、苍术 4 种、厚朴 2 种、旋覆花 16 种、陈皮 5 种、佛手 4 种、党参 13 种、黄连 9 种、黄芩 30 种、甘草 86 种、木香 5 种、麦芽 14 种、干姜 5 种。将相关活性成分、交集靶点、颗粒剂组成成分导入到 Cytoscape 3.9.1 软件中进行“疾病-中药-主要成分-关键靶点(基因)”网络关系的可视化分析, 详见图 3。

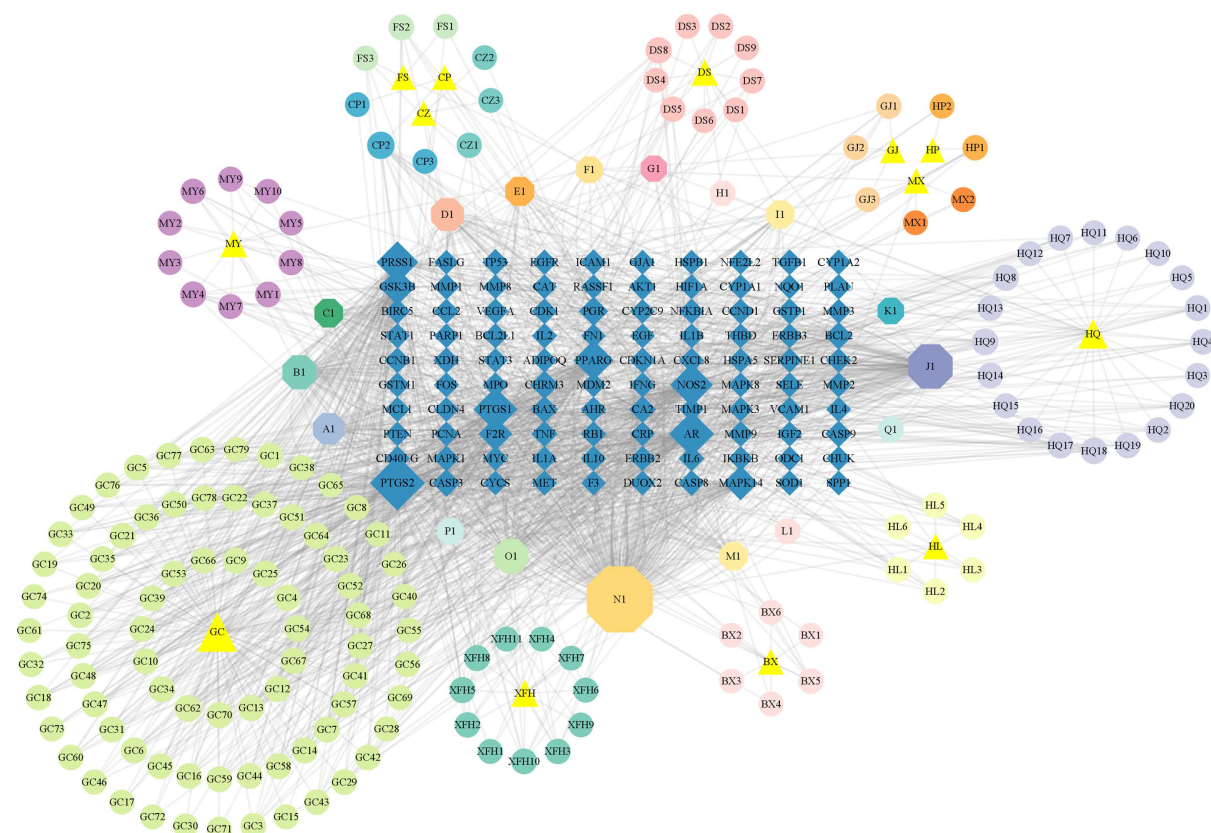


Figure 3. Network diagram of “Disease-Traditional Chinese Medicine-Main Component-Critical Target (Gene)”

图 3. “疾病-中药-主要成分-关键靶点(基因)”网络图

3.4. GO 功能富集分析结果

通过 Metascape 平台对 100 个药物-疾病的交叉靶标进行 GO 功能富集分析, 设置 $P < 0.01$ 并且限制物种为 “H. sapiens”。结果显示, 颗粒剂治疗 CAG 的有效靶点涉及到 434 条 GO 注释, 其中包括 227 条与生物学过程(biological process, BP)相关, 主要涉及对脂多糖的反应、对辐射的反应、细胞运动正调节

以及细胞对压力反应的调控、对外来生物刺激的反应等;122条GO注释与分子功能(molecular function, MF)相关,包括细胞因子活性、DNA-结合转录因子结合、蛋白质同源二聚化活性、激酶结合以及泛素样蛋白连接酶结合;85条GO注释与细胞组成(cellular component, CC)相关,主要包括脂筏、囊泡腔、转录调节复合物以及 Bcl-2 家族蛋白复合物等。利用微生信平台将显著性排名靠前的条目进行“BP、CC、MF 三合一”柱状图的可视化分析,详见图4。

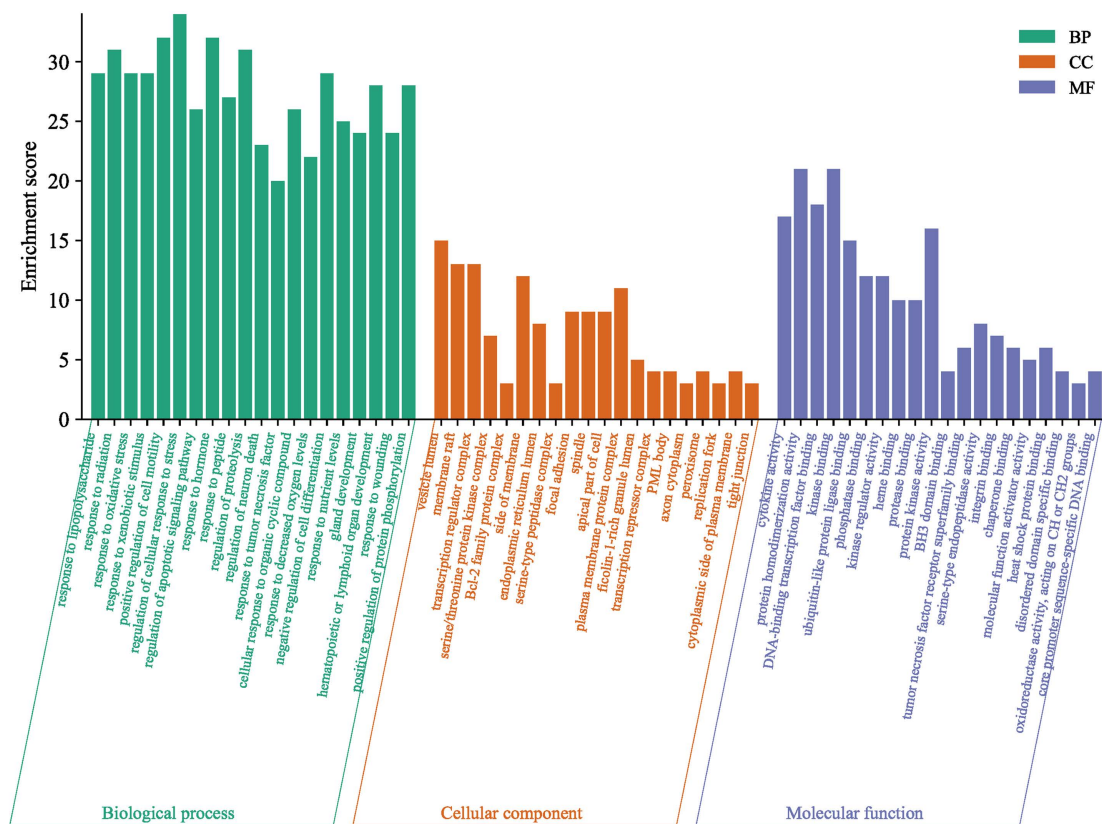


Figure 4. GO enrichment analysis

图4. GO 富集分析

3.5. KEGG 通路富集分析结果

在筛选得到的100个交集靶点的基础上,利用Matescape数据分析平台进行KEGG通路富集分析,得到191条相关的信号通路信息。排除疟疾这一疾病通路,发现主要涉及癌症通路、脂质与动脉粥样硬化通路、糖尿病并发症晚期糖基化终末产物及其受体信号通路(AGE-RAGE)、前列腺癌、磷脂酰肌醇-3-羟激酶-蛋白激酶B信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、癌症的转录失调通路(Transcriptional misregulation in cancer)、Janus激酶-信号传导及转录激活因子1信号通路(JAK-STAT signaling pathway)、坏死性凋亡(Necroptosis)、同种异体移植排斥(Allograft rejection)、化学致癌-DNA加合物(Chemical carcinogenesis-DNA adducts)、自然杀伤细胞介导的细胞毒性(Natural killer cell mediated cytotoxicity)、长寿调节通路(Longevity regulating pathway)、核因子- κ B(NF- κ B)通路(NF-kappa B signaling pathway)、Hippo信号通路(Hippo signaling pathway)、松弛素信号通路(Relaxin signaling pathway)以及5-羟色胺能突触信号通路(Serotonergic synapse)、化学致癌-受体激活通路(Chemical carcinogenesis-receptor activation)等。利用微生信平台根据P值大小,将排名靠前的20个相关条目进行“富集气泡图”的可视化分析,详见图5。

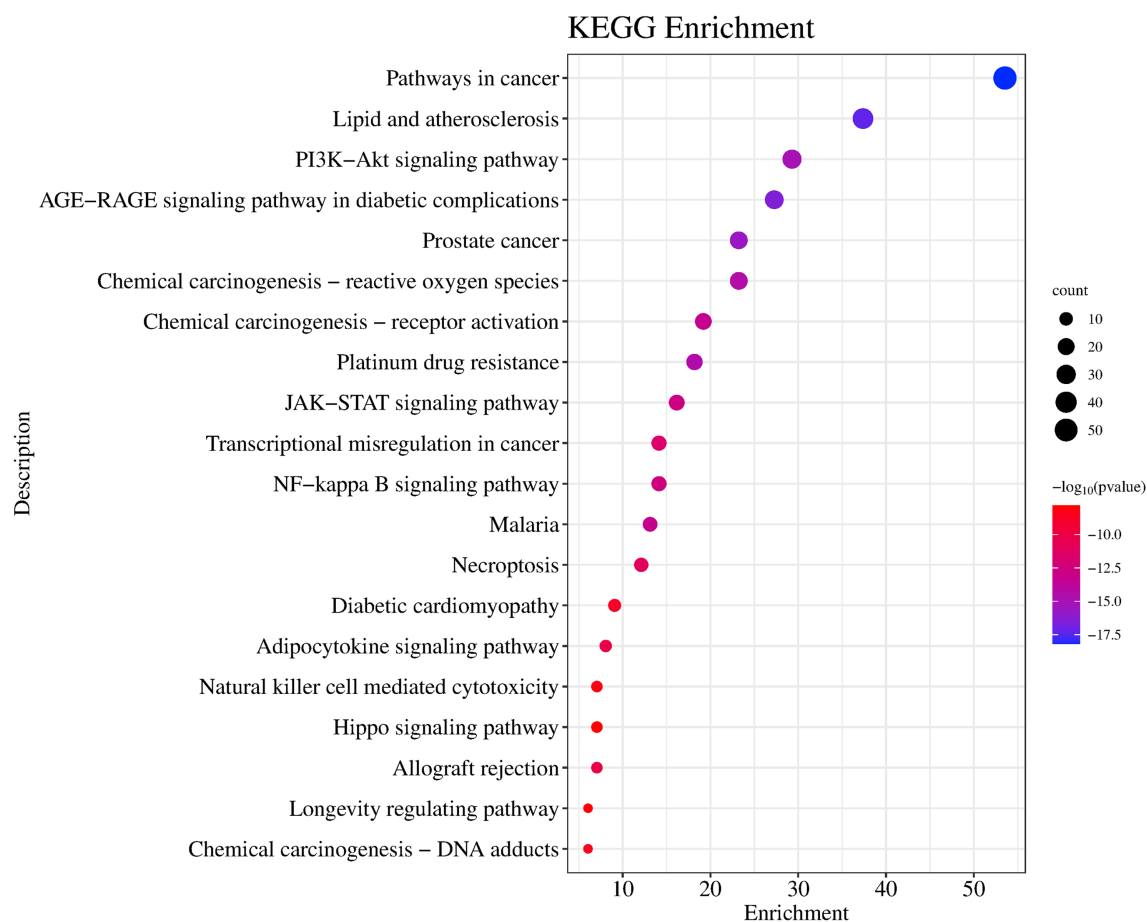


Figure 5. KEGG pathway analysis

图 5. KEGG 通路分析

3.6. 分子对接验证

Table 1. Docking binding energy between active ingredient and critical target in granules

表 1. 颗粒剂中活性成分与关键靶点对接结合能

活性成分	关键靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
槲皮素	AKT1	-6.1
槲皮素	TP53	-8.0
槲皮素	IL6	-8.1
槲皮素	TNF	-6.9
木犀草素	AKT1	-6.1
木犀草素	TP53	-8.4
木犀草素	IL6	-8.4
木犀草素	TNF	-6.6
山柰酚	AKT1	-5.7

Continued

山柰酚	TP53	-8.0
山柰酚	IL6	-7.9
山柰酚	TNF	-6.1
β -谷甾醇	AKT1	-5.3
β -谷甾醇	TP53	-6.3
β -谷甾醇	IL6	-6.0
β -谷甾醇	TNF	-5.3
汉黄芩素	AKT1	-6.1
汉黄芩素	TP53	-7.9
汉黄芩素	IL6	-8.0
汉黄芩素	TNF	-6.6

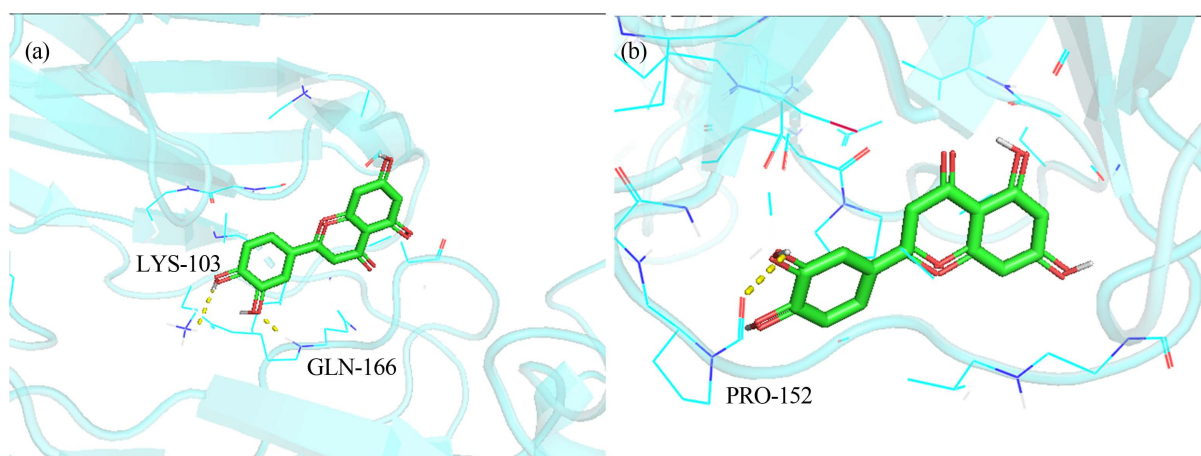


Figure 6. Docking diagram of Luteolin with IL6 and TP53

图 6. 木犀草素和 IL6、TP53 对接图

为了更进一步地探究颗粒剂活性成分与关键靶标之间的相互作用关系, 选取“疾病 - 中药 - 主要成分 - 关键靶点(基因)”网络中活性成分 Degree 值前 5 位: 槲皮素(quercetin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、汉黄芩素(wogonin)、黄芩素(Baicalein)以及 PPI 蛋白互作网络中关键靶点 Degree 值排名前 4 的 AKT1、TP53、IL6、TNF, 采用分子对接技术进行验证。分子对接过程中, 在结合能低于 0 的基础上认为两者能够自发结合。通常情况下, 受体与配体相互结合过程中所放出的能量越低, 越有可能发生作用, 对接的效果越高。当结合能 ≤ -5.0 kcal/mol 时, 发现两者结合能力良好; 当结合能 ≤ -7.0 kcal/mol 时, 发现配体与受体之间具有较强的结合活性[10]。结果表明, 木犀草素与 TP53、IL6 的对接现象表现最佳, 详见表 1、图 6。

4. 讨论

中药复方作为治疗疾病的一种手段, 承载“多成分、多途径、多靶点”的协同效应。目前, 为了更好地建立合理的中医药整体研究方法、解决中药活性成分不清楚、药物质量难以控制的缺点[11], “网络

药理学”这一门新学科伴随着分子生物学、大数据算法等技术的引入和发展应用而生。全面研究中中药方剂在治疗疾病时参与作用的相关靶点、化合物和信号通路,对中药方剂分子层面的作用机制做进一步阐释,为现代中药研究的推进提供了新的发展思路、为研究中药复方药物的作用机制提供了方向。在 CAG 的流行病学研究中发现慢性胃炎患者中有 1/3 患有萎缩性病变,其中年龄超过 50 岁的患者的胃萎缩率可高达 50% [12], 严重情况下甚至会导致胃癌的发生。相对于西医缺乏专门的治疗手段,中医药具有的独特优势包括肝肾损害风险小、复发率低等,已经成为目前治疗 CAG 的热点[13]。

本研究采用网络药理学方法以及分子对接技术进行分析验证,得到汉黄芩素、山奈酚、 β -谷甾醇、槲皮素、黄芩素、木犀草素等颗粒剂有效活性成分,作为治疗 CAG 的物质基础发挥作用。其中槲皮素、木犀草素以及山奈酚等都属于天然黄酮类化合物。在这中间槲皮素作为具有胃保护活性、抗炎、抗肿瘤的活性已被广泛认可, Hu 等[14]利用化学发光探针观察得到槲皮素通过减弱胃黏膜损伤中活性氧的产生从而降低胃部损伤,发挥了保护胃粘膜的作用。并且耿威等[15]通过检测浓度不同的槲皮素组对胃癌细胞的增殖、侵袭情况,发现胃癌细胞增殖能力的下降可能是槲皮素降低了 Cav-1 的表达。木犀草素具有抗肿瘤、抗病毒等[16]药理学作用,研究发现[17]其受到 JAK/STAT 信号通路的调控,进而促使胃癌细胞的凋亡、抑制胃癌细胞增生来发挥治疗作用。山奈酚、汉黄芩素以及黄芩素可以通过多种途径发挥抗肿瘤作用,涵盖抑制肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤的血管形成等[18] [19] [20]。 β -谷甾醇是一种具有抗菌、抗炎等多种生物功能的四环三萜类化合物,研究表明[21]其能够缓解幽门螺旋杆菌感染性胃炎小鼠的胃部炎症状况,对改善胃肠道的健康有帮助。以上成分均属于“疾病-中药-主要成分-关键靶点(基因)”网络的核心活性成分,表明这些活性成分在颗粒剂治疗 CAG 发挥关键作用。

由 PPI 蛋白互作网络图以及分子对接验证的结果可知,颗粒剂治疗 CAG 所涉及到的重要靶点包括 AKT1、TP53、IL6、TNF 等。其中 AKT 作为一种 1 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶在细胞的增值和迁移过程中有着重要地位[22],通过进一步的动物实验观察发现化浊解毒汤中包含的某些组分能够有效抑制 CAG 中的 AKT1 的表达,以此来缓解胃癌前病变的严重程度[23]。TP53 作为一种重要的抑癌基因,有相关研究发现胃癌组织中 TP53 蛋白的高度表达与其组织分化程度和肿瘤的进展有关[24]。IL-6 属于一种促炎因子,相关研究表明,升阳益胃汤可以缓解慢性胃炎大鼠胃黏膜的病理性损伤,相关作用机制之一为调控 IL-6 及其他炎症因子的分泌[25]。另外有研究发现半夏泻心汤及有效成分能降低血清中 TNF- α 水平来缓解胃粘膜的炎症反应,从而保护胃黏膜[26]。通过 GO 功能富集分析图得到颗粒剂主要通过细胞对应激反应的调节、对激素的反应、蛋白质均二聚活性、激酶结合、囊腔、脂筏等生物学过程对 CAG 产生治疗效果。通过 KEGG 富集分析得到,颗粒剂治疗 CAG 主要涉及化学致癌-DNA 加合物、癌症通路、Hippo 信号通路、前列腺癌、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(Akt)信号通路等。其中 PI3K-Akt 信号通路涉及到细胞的生长繁殖、自噬凋亡等过程,在疾病的发展过程中起到了重要的调控作用[27]。

综上,本研究构建了颗粒剂中有效成分集,筛选挖掘出了药物作用于 CAG 的有效靶点,并且对关键靶标基因进行 PPI 蛋白相互作用关系的分析以及富集分析,在此基础上进行分子对接验证。分析了传统名方半夏泻心汤进行加减化裁所制成的颗粒剂治疗 CAG 作用机制。表明了颗粒剂通过“多种化合物、多个作用靶点、多条信号通路”对 CAG 产生治疗效果,发挥出了天然药材的优势,为研究该颗粒剂治疗 CAG 的临床应用提供有效的理论依据。

基金项目

本文由 2022 年度沈阳市科学技术计划(22-321-33-98)和辽宁大学“大学生创新创业训练计划项目”资助。

参考文献

- [1] 施婧瑶, 吴丹, 黄铭涵, 等. 从阳虚论述慢性萎缩性胃炎[J]. 世界中医药, 2022, 17(2): 225-228.
- [2] 李春颖. 半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J]. 哈尔滨医药, 2022, 42(4): 136-137.
- [3] Rugge, M., Correa, P., Dixon, M.F., *et al.* (2002) Gastric Mucosal Atrophy: Interobserver Consistency Using New Criteria for Classification and Grading. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16**, 1249-1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>
- [4] 魏玮, 杨洋. 慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势[J]. 中医杂志, 2016, 57(1): 36-40.
- [5] 张晓芬, 卞华, 张慧珍, 等. 伤寒杂病论[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2012.
- [6] Wang, Y., Xu, R., Xiao, J., *et al.* (2014) Quantitative analysis of Flavonoids, Alkaloids and Saponins of BanxiaXiexin Decoction Using Ultra-High Performance Liquid Chromatography Coupled with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **88**, 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.10.002>
- [7] 黄越, 方崇锴, 聂多锐, 等. 基于网络药理学和分子对接预测黄芪-莜术治疗胃癌的分子机制[J]. 山东科学, 2022, 35(5): 16-25.
- [8] 周熠, 那立欣. 基于网络药理学的桑叶-红花治疗 2 型糖尿病作用机制探讨[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(5): 77-85, 96.
- [9] 徐楚楚, 罗梦雪, 方霜霜, 等. 基于网络药理学探讨半夏泻心汤“异病同治”慢性萎缩性胃炎和失眠共同作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 118-124.
- [10] 尹令迪, 郑雪洁, 宋丹丹, 等. 基于网络药理学和分子对接探究葛根调控溃疡性结肠炎的分子机制[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(3): 474-482.
- [11] Yan, D. and Xiao, X.H. (2011) Investigation on Pattern and Methods of Quality Control for Chinese Materia Medica based on Dao-Diherbs and Bioassay Bioassay for *Coptis chinensis*. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **46**, 568-572.
- [12] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2006, 11(11): 674-684.
- [13] 宋昊鲲, 李慧臻. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎研究进展[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(12): 118-121.
- [14] Hu, X.T., Ding, C., Zhou, N., *et al.* (2015) Quercetin Protects Gastric Epithelial Cell from Oxidative Damage *in Vitro* and *in Vivo*. *European Journal of Pharmacology*, **754**, 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.02.007>
- [15] 耿威, 仇慧颖, 李林, 等. 槲皮素对胃癌细胞增殖及侵袭的调控作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 34-36.
- [16] 王琪, 李坤伟, 周长征. 木犀草素的药理作用及制剂研究进展[J]. 北京联合大学学报, 2022, 36(1): 59-63.
- [17] 杨晓晔, 豆发福, 李恒. 木犀草素基于 JAK/STAT 信号通路对 SGC7901 胃癌细胞的作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(7): 514-517.
- [18] 杜标炎, 周瑶, 谭宇蕙, 等. 山奈酚对人胃癌 MGC-803 细胞的生长抑制及诱导凋亡作用[J]. 肿瘤, 2010, 30(6): 477-480.
- [19] 张艳青, 庞磊, 吴克艳, 等. 汉黄芩素对胃癌细胞分泌 TGF- β 1 及诱导 Treg 细胞的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 20-23.
- [20] 谢建伟, 黄昌明, 张祥福, 等. 黄芩素对胃癌细胞血管生成的作用研究[J]. 中国现代医生, 2009, 47(6): 36-37.
- [21] 陈铁民, 刘永辉, 温建新, 等. β -谷甾醇对幽门螺杆菌感染性胃炎小鼠炎症影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23): 2811-2815.
- [22] McGinnis, J.E., Venegas, L.A., Lopez, H., *et al.* (2018) A Recombinant Affinity Reagent Specific for a Phosphopeptide of Akt1. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 3305-3305. <https://doi.org/10.3390/ijms19113305>
- [23] Hao, X., Liu, Y., Zhou, P., *et al.* (2020) Integrating Network Pharmacology and Experimental Validation to Investigate the Mechanisms of Huazhuojiedu Decoction to Treat Chronic Atrophic Gastritis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 2638362. <https://doi.org/10.1155/2020/2638362>
- [24] 周展新, 尹晓华, 谢黎明, 等. TP53 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 医学食疗与健康, 2018(8): 223-224.
- [25] 周永麒, 周文龙, 钱诗维, 等. 升阳益胃汤对慢性胃炎小鼠胃组织病理变化及血清 IL-2、IL-6 的影响[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(5): 744-746.
- [26] 罗桂香, 尹抗抗, 谭达全. 半夏泻心汤及其有效组分黄芩苷对幽门螺杆菌相关性胃炎胃黏膜保护作用和对 TNF- α 影响的研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(1): 19-20.
- [27] 胡倩, 易屏. 胃癌分子信号通路及其干预的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(7): 576-583.