

论 著
(药学研究)

养胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎作用机制的网络药理学研究

许昊男, 王小敏, 刘姝婷, 许 蕾

[摘要] **目的** 探讨养胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)的潜在活性成分和作用机制。**方法** 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)检索养胃颗粒的潜在活性成分和作用靶点,通过 GeneCards、TTD 数据库获取 CAG 相关疾病靶点,将共同靶点与潜在活性成分导入 Cytoscape 3.10.1 软件构建中药-成分-共同靶点-CAG 相互作用网络,通过 String 11.0 数据库获得共同靶点蛋白相互作用网络及核心靶点;通过 David 数据库进行基因本体论(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。运用 Autodock vina 软件对度值排名前五的潜在活性成分及靶点进行分子对接验证。**结果** 筛选获得养胃颗粒 137 个潜在活性成分,CAG 与 2765 个靶点相关,潜在活性成分与 CAG 有 170 个共同靶点。核心成分包括槲皮素、木犀草素、山柰酚等,核心靶点包括 IL-6、TNF、TP53 等。KEGG 富集分析主要涉及癌症的发病途径、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用等。分子对接结果显示,度值前五的成分与靶点具有较好的结合活性。**结论** 养胃颗粒治疗 CAG 的主要机制可能通过槲皮素等核心成分作用于 IL-6 等靶点发挥作用,为深入阐明养胃颗粒的药效物质基础及作用机制提供参考。

[关键词] 养胃颗粒;慢性萎缩性胃炎;网络药理学;分子对接;作用机制

[中图分类号] R573.3

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-2768(2025)01-0079-08

[DOI] 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.013

Research on mechanism of Yangwei granules in treating chronic atrophic gastritis based on network pharmacology

XU Haonan¹, WANG Xiaomin², LIU Shuting², XU Lei²

(1.Department of Pharmacy, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2.The Fifth Stationed Out-patient Department, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the potential active ingredients and mechanism of Yangwei granules in treating chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods** The potential active components and targets of Yangwei granules were searched by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), and CAG related disease targets were obtained by GeneCards and TTD databases. The common target and potential active ingredients were imported into Cytoscape 3.10.1 software to construct the TCM-component-common target -CAG interaction network, and the common target protein interaction network and core targets were obtained through String 11.0 database. Genetic ontological (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using the David database. Autodock vina software was used to verify the molecular docking of the top five potential active components and targets. **Results** 137 potential active components of

Yangwei granules were selected. CAG was associated with 2765 targets, and there were 170 common targets between CAG and CAG. Core components included quercetin, luteolin, kaempferol, etc. Core targets included IL-6, TNF, TP53, etc. KEGG enrichment analysis mainly involved the pathogenesis of cancer and the role of AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications. The results of molecular docking showed that the top five components had better binding activity with the target. **Conclusion** The main mechanism of

基金项目:国家自然科学基金(81802557);江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金(JY202137)

作者单位:210029 南京,江苏省人民医院药学部(许昊男);
210002 南京,东部战区总医院第五派驻门诊部
(王小敏、刘姝婷、许 蕾)

通信作者:许 蕾, E-mail:18356002797@163.com

Yangwei granules in the treatment of CAG may be through the action of quercetin and other core components on IL-6 and other targets, which provides a reference for further elucidating the pharmacodynamic material basis and mechanism of Yangwei granules.

[Key words] Yangwei granules; chronic atrophic gastritis; network pharmacology; molecular docking; mechanism

0 引言

胃癌是世界上第五大常见癌症,癌症相关死亡率排名第三^[1]。慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)常被认为是胃癌的癌前病变^[2],系指胃黏膜上皮遭受反复损害导致腺体萎缩、数量减少,伴或不伴肠腺化生和(或)假幽门腺化生的慢性胃部疾病^[3]。CAG 在中国患病率高达 25%^[4],年胃癌风险为 0.1%/年,随访 1 年、5 年和 10 年的发生率分别为 0.3%、0.6% 和 0.8%^[5],CAG 反映从胃炎到胃癌的重要进展^[6],有效的干预至关重要。西医多采用铋剂和(或)质子泵抑制剂联合两种抗生素等联合用药方案来根除幽门螺杆菌感染相关性 CAG,不良反应大、病情易复发且亦耐药^[7]。近年来,中药在治疗 CAG 中取得了许多进展^[8-9]。养胃颗粒由黄芪、党参、陈皮、香附、白芍、山药、乌梅和甘草配伍组成,具有养胃健脾,理气和中的功效。研究表明养胃颗粒通过调节 CAG 患者胃肠激素、血管活性肽和胃蛋白酶原水平改善患者症状^[10],联合质子泵抑制剂以及抗生素抗酸抑菌治疗时能够协同降低胃黏膜炎症,减少幽门螺杆菌感染,更有效保护患者胃黏膜功能^[11]。养胃颗粒临床上用于 CAG 的治疗疗效确定,但作用机制尚不明确。

网络药理学是药物研究的一个新模式^[12],广泛用于中药配方药理学机制的研究^[13],组合协同效应^[14]以及新药开发^[15]等。通过网络药理学手段搭建中药-成分-靶点-疾病多层次作用网络,探索养胃颗粒不同成分对不同途径的作用机制,为其临床应用提供初步的理论依据。

1 材料与方法

1.1 养胃颗粒活性成分及靶点的筛选 养胃颗粒由黄芪、党参、陈皮、香附、白芍、山药、乌梅和甘草配伍组成,在 TCMSp 平台(<http://tcmspw.com>)检索这 8 味药材的活性成分,保留符合口服生物利用度($OB \geq 30\%$)和类药性($DL \geq 0.18$)的活性成分并获取其作用靶点^[16]。利用 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)数据库将靶点名称规范为人源的标准基因名称。

1.2 CAG 靶点的筛选及共同靶点的确定 基于疾病靶点相关数据库 GeneCards ([\[cards.org/\]\(https://www.gene-cards.org/\)\)、TTD \(<https://db.idrblab.net/ttd/>\)检索和收集“chronic atrophic gastritis”的疾病靶点,并与养胃颗粒作用靶点取交集得到共同靶点,即养胃颗粒治疗 CAG 的潜在作用靶点。](https://www.gene-</p></div><div data-bbox=)

1.3 养胃颗粒-成分-共同靶点-CAG 作用网络构建 将潜在活性成分以及共同靶点导入 Cytoscape 3.10.1 软件,绘制养胃颗粒-成分-共同靶点-CAG 作用网络图,以不同颜色的节点分别表示药材、活性成分、靶点,成分和靶点以边相连,节点大小与度值成正比,边的粗细与节点间的互作强度成正比,并计算网络的度值。

1.4 蛋白相互作用(PPI)网络构建 基于 String 11.0 数据库(<https://www.string-db.org>)进行蛋白相互作用分析,将共同靶点上传至数据库后,设定物种为“Homo sapiens”,选定 interaction score >0.7 ^[16],获得蛋白之间互作关系。通过 Cytoscape 3.10.1 软件对网络进行可视化展示,节点大小与度值成正比,边的粗细与节点间的互作强度成正比,并计算网络的度值、介数、紧密中心度,以度值的两倍中位数作为筛选条件^[17],确定网络中具有重要贡献的关键靶点。

1.5 基于 MCODE 模块的聚类分析 对共同靶点进行 MCODE 模块分析,设置“Degree Cutoff”为 2,“Node Score Cutoff”为 0.2,“K-Core”为 2,“Max.Depth”为 100^[16],确定养胃颗粒治疗 CAG 有关的靶点模块。

1.6 GO 基因功能及 KEGG 通路分析 基于 David (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库探索核心靶点在基因功能和相关通路中的作用,将靶点上传至数据库后进行 GO 和 KEGG 富集分析,获得养胃颗粒治疗 CAG 可能的作用机制通路。设定 $P < 0.01$,并按照 P 值从小到大进行排序,获取 GO 分析中分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)和细胞组成(cell component, CC)的前 10 个条目,以及 KEGG 富集的前 20 条信号通路^[13],并进行可视化展示。

1.7 分子对接验证 分别在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)及 RCSB PDB(<https://www.rcsb.org/>)数据库中获得度值排名前五成分及靶点的结构文件,应用 AutoDock vina 对成分和靶点进行对接模拟计算,得到最低结合能,结合能越小,表明结合性越好,并利用 PyMOL 软件进行可视化展示。

2 结 果

2.1 养胃颗粒潜在活性成分及靶点的筛选 通过数据库检索到养胃颗粒的 8 味药共收集到 824 个成分,符合 $OB \geq 30$ 和 $DL \geq 0.18$ 有 137 个潜在活性成分,其中黄芪有 16 个、党参有 13 个、陈皮有 5 个、香附有 16 个、白芍有 7 个、山药有 11 个、乌梅有 8 个、甘草有 87 个,重复成分 14 个。通过数据库检索 8 味药的作用靶点共获得 980 个靶点,去除非人源的 237 个靶点后,共得到 743 个靶点。见表 1。

表 1 养胃颗粒的核心成分信息(前十位)

Table 1 Core ingredients information of Yangwei granules (top 10)

成分	OB (%)	DL	度值	药材来源
槲皮素	46.43	0.28	328	炙黄芪 香附 乌梅 甘草
山柰酚	41.88	0.24	145	炙黄芪 香附 白芍 乌梅 甘草
木犀草素	36.16	0.25	80	党参 香附
β -谷甾醇	36.91	0.75	39	香附 白芍 乌梅
异鼠李素	49.60	0.31	33	炙黄芪 香附 甘草
柚皮素	59.29	0.28	26	陈皮 甘草
芒柄花黄素	69.67	0.21	24	炙黄芪 甘草
豆甾醇	43.83	0.76	24	党参 香附 山药 乌梅
7-甲氧基-2-甲基异黄酮	42.56	0.20	22	党参 甘草
毛蕊异黄酮	47.75	0.24	18	炙黄芪 甘草

2.2 养胃颗粒治疗 CAG 潜在靶点的确定 从数据库收集 CAG 相关靶点共计 918 个,将养胃颗粒的作用靶点和 CAG 疾病相关靶点匹配取交集,得共同靶点 170 个,即为养胃颗粒治疗 CAG 潜在靶点。

2.3 养胃颗粒-成分-共同靶点-CAG 作用网络构建 构建的养胃颗粒-成分-共同靶点-CAG 作用网络图如图 1 所示,共包括 251 个节点和 1560 条边,

每条边表示节点之间的相互作用关系。度值前五的成分依次为槲皮素、山柰酚、木犀草素、 β -谷甾醇、异鼠李素,提示可能是养胃颗粒治疗 CAG 的关键成分。

2.4 PPI 网络构建及聚类分析 养胃颗粒 PPI 网络图如图 2 所示,共包括 162 个节点和 1842 条边,其中节点大小与颜色由绿变橙程度与度值均呈正相关,即节点越大、颜色越橙表示节点越重要;边的粗细反映连接评分,边越粗评分越高,即关系越密切。根据网络拓扑参数进一步分析可见,所有节点的度值两倍中位数分别为 34,筛选出 41 个靶点,确定为养胃颗粒治疗 CAG 的关键靶点。度值前五的靶点依次为 IL-6、TNF、TP53、IL1B、AKT1,可能在养胃颗粒中治疗 CAG 中起着关键作用。

对 170 个交集靶点的 PPI 网络图进行 MCODE 模块分析,共获得 5 个功能模块,分别命名为 MCODE1、MCODE2、MCODE3、MCODE4、MCODE5,节点个数分别为 23、32、21、6、4,得分分别为 19.273、13.032、6.800、5.200、3.333。MCODE1 模块包括靶点 IL6、TNF、TP53、IL1B、AKT1 等;MCODE2 模块包括靶点 STAT3、JUN、BCL2、MAPK1、SRC 等;MCODE3 模块包括靶点 BCL2L1、CDKN1A、CASP9、PARP1、CYCS 等;MCODE4 模块包括靶点 CYP1A2、CYP2E1、CYP1A1、GSTP1、GSTM1 等;MCODE5 模块包括靶点 SELE、SELP、ITGB2、F3。表明这些靶点模块可能与养胃颗粒治疗 CAG 有关这些靶点模块。见图 3。将上述两种方法所得的关键靶点取交集,得到 40 个靶点如图 4 所示,确定为养胃颗粒治疗 CAG 的核心靶点。

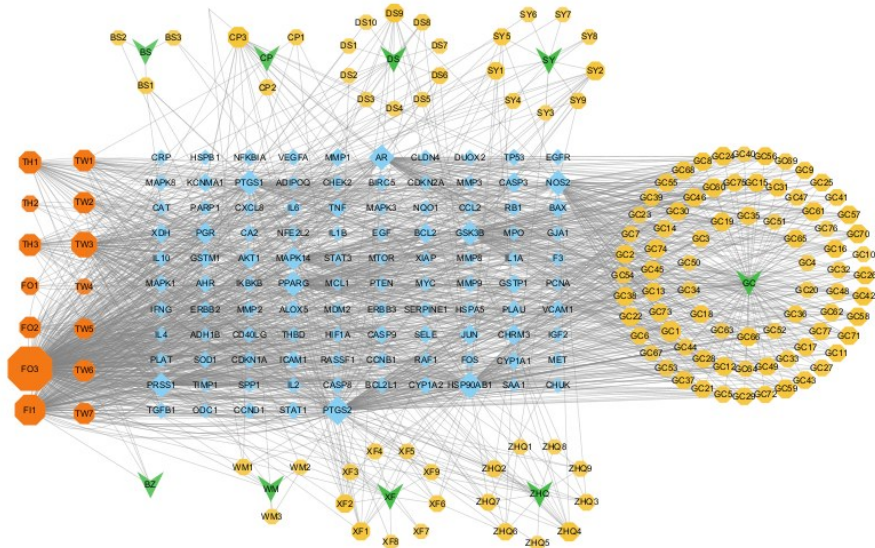


图 1 养胃颗粒-成分-共同靶点-CAG 相互作用网络
Figure 1 Interaction network of Yangwei granules-ingredients-common targets-CAG

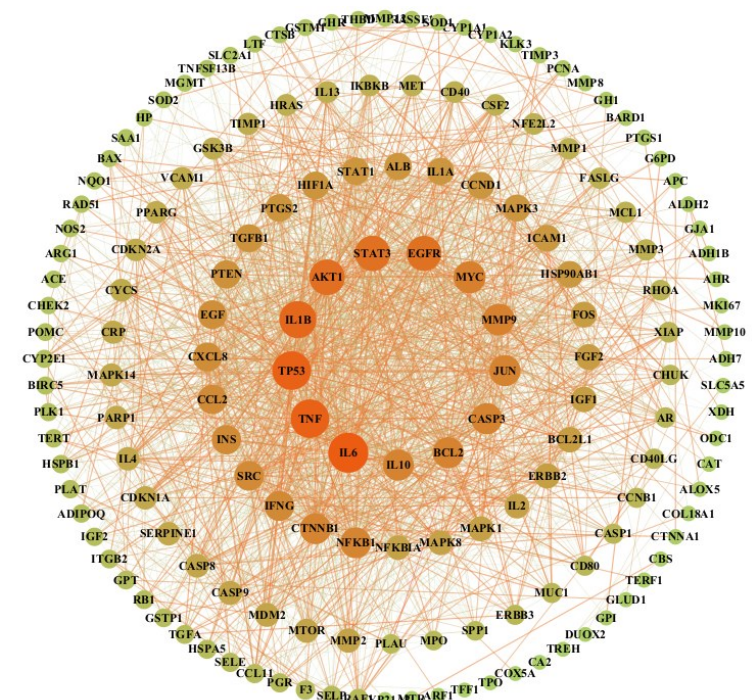
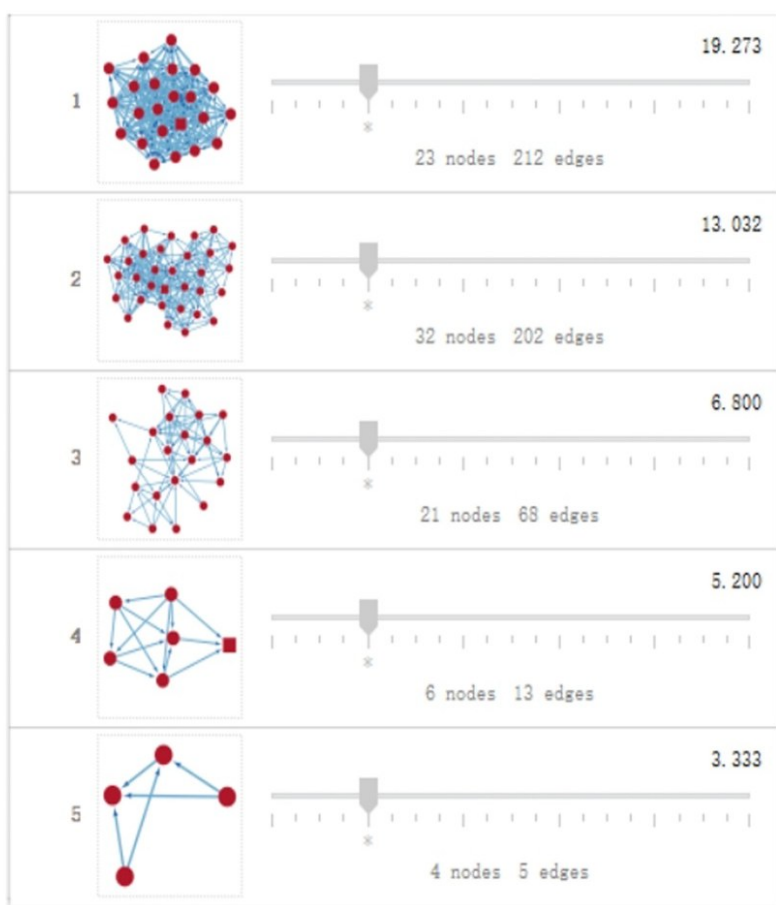
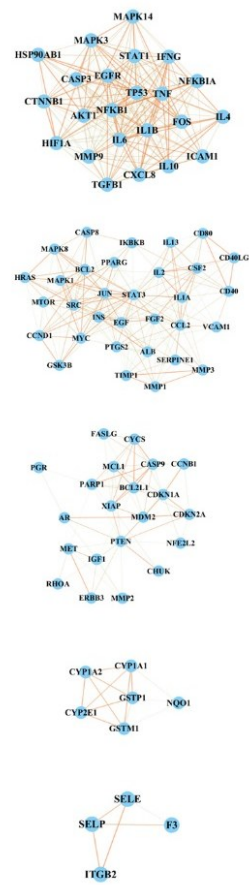


图 2 PPI 网络图

Figure 2 PPI network map



a



b

a: MCODE 子网络信息; b: MCODE 子网络相互作用图

图 3 基于 MCODE 模块的聚类分析结果图

Figure 3 The result graph of cluster analysis based on MCODE

2.5 GO 生物功能注释 基于 David 数据库对筛选出的 40 个核心靶点分别进行 MF、BP 和 CC 的 GO 基因功能分析。 P 值越小,富集显著程度越高,分别选取 3 个层面 P 值较小的前十聚类绘制气泡图,如图 5a。MF 主要涉及同种蛋白结合、酶结合、细胞因子活性、生长因子活性及泛素蛋白连接酶结合等,BP 主要涉及基因表达的正调控、RNA 聚合酶 II 启动子对 pri-miRNA 转录的调控、细胞凋亡过程的负调控、转录的正调控及细胞增殖的调控等,CC 主要涉及胞外区域、大分子复合物、核质、胞质、RNA 聚合酶 II 转录因子复合物等。

2.6 KEGG 通路富集 基于 David 数据库对筛选出的 40 个核心靶点分别进行 KEGG 通路富集分析。 P 值越小,富集显著程度越高, P 值较小的前 20 条

信号通路如图 5b 所示,主要涉及癌症的发病途径、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、脂质与动脉粥样硬化、乙型肝炎、IL-17 信号通路、前列腺癌、恰加斯病、Th17 细胞分化、麻疹、流体剪切应力与动脉粥样硬化、癌症结直肠癌、TNF 信号通路、人巨细胞病毒感染、癌症胰腺癌、癌症中的蛋白聚糖、MAPK 信号通路、利什曼病、C 型凝集素受体信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性等通路。

2.7 分子对接结果 结果如图 6 所示,成分均能与靶点较好地结合,成分与靶点的分子对接结合能如表 2 所示,其中槲皮素、山柰酚、木犀草素、异鼠李素与 TNF 的结合能相对其他靶点与成分对接结合能更低,验证了养胃颗粒中槲皮素、山柰酚、木犀草素、异鼠李素与 TNF 作用而发挥药效。

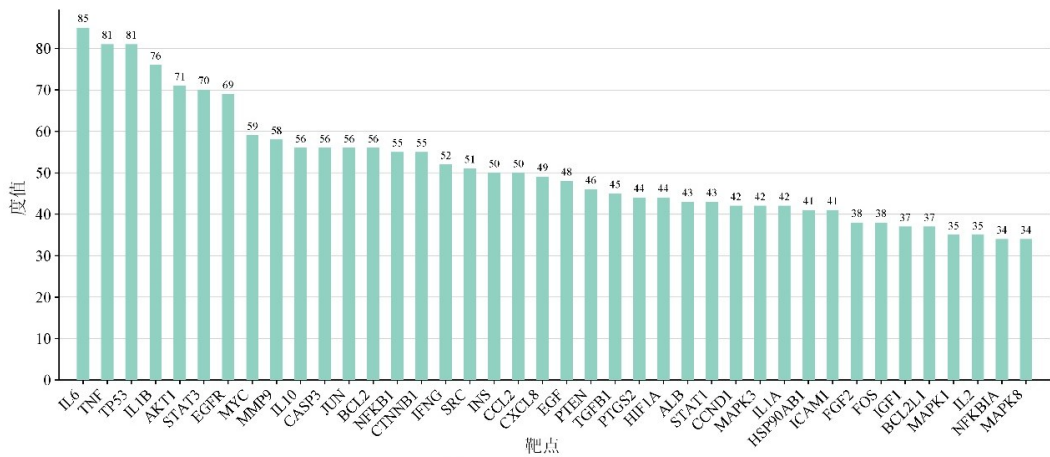


图 4 养胃颗粒治疗 CAG 核心靶点柱状图
Figure 4 Bar chart of core targets for the treatment of CAG with Yangwei granules

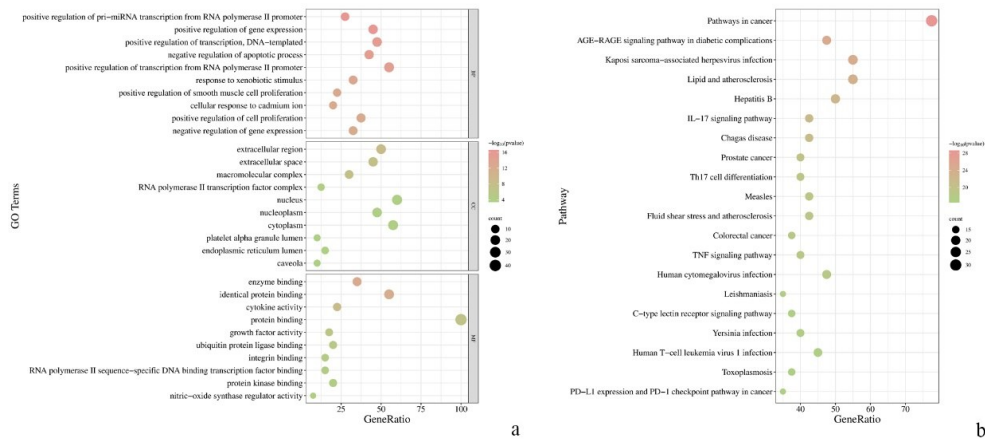


图 5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析气泡图
Figure 5 Diagrams of GO function and KEGG pathway enrichment analysis

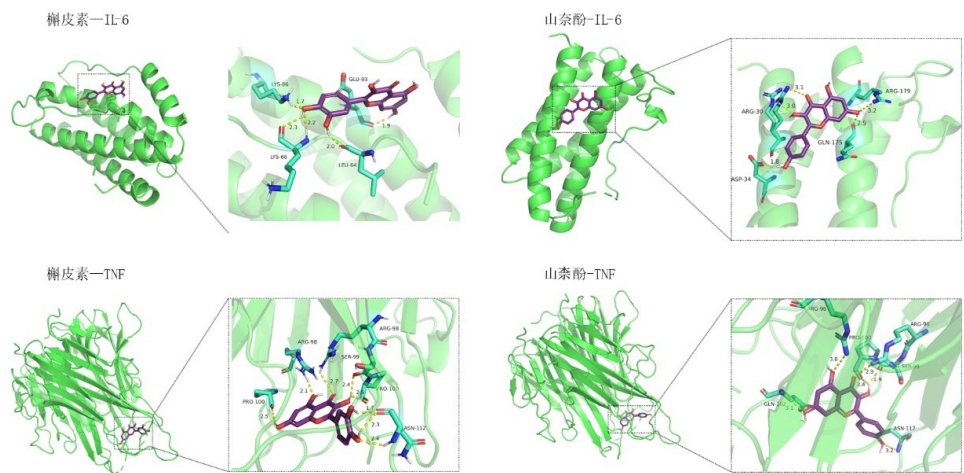


图 6 分子对接结果的可视化
Figure 6 Visualization of molecular docking results

表 2 成分与靶点的分子对接结合能
Table 2 Binding energy of components and targets based on molecular docking

成分	对接结合能(kJ/mol)				
	IL-6	TNF	TP53	IL-1β	AKT1
槲皮素	-6.9	-9.1	-6.5	-7.2	-6.2
山柰酚	-6.9	-8.9	-6.4	-7.2	-6.0
木犀草素	-7.0	-8.9	-6.5	-7.6	-6.1
β-谷甾醇	-6.7	-6.7	-6.7	-7.1	-6.9
异鼠李素	-7.0	-9.0	-6.4	-7.2	-6.3

3 讨 论

养胃颗粒具有养胃健脾,理气和中的功效,用于脾虚气滞所致的胃痛,症见胃脘不舒、胀满疼痛、噯气食少;CAG 见上述证候者。在临床上疗效确切,应用广泛,但具体作用机制尚不明确。本研究通过网络药理学预测养胃颗粒治疗 CAG 的主要活性成分和潜在作用机制。根据表 2, 度值排序靠前的成分包括槲皮素、山柰酚、木犀草素、β-谷甾醇、异鼠李素等。Nie 等^[18]证明槲皮素在体外胃黏膜炎症和肠化生细胞模型中抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,降低炎症反应及肠化生水平。Hsieh 等^[19]亦证实槲皮素通过抑制 TNF-α 诱导的 MMP9 在胃上皮细胞中的表达发挥抗炎作用。此外有多项研究表明槲皮素可诱导胃癌细胞凋亡,具有潜在的抗胃癌作用,且能增强其他抗肿瘤药物疗效^[20-21]。Tu 等^[22]发现山柰酚可通过调节 hedgehog 信号通路降低 IL-6 和 IL-1β 水平,从而起到治疗 CAG 的作用。Kim 等^[23]发现在 HCl/ etoh 处理的胃模型和 CA/ lps 处理的胰腺模型中,山柰酚介导的 Src、Syk、IRAK4、p38 和 JNK 磷酸化的抑制将阻断趋化因子的产生以及 NF-κB 和 AP-

1 管理的其他炎症介质的释放,从而避免胃和胰腺的损伤/坏死。Min 等^[24]发现木犀草素衍生物能显著减小因吡啶美辛引起的胃黏膜损伤的大小,是治疗反流性食管炎和胃炎的有前途的药物。Zhou 等^[25]发现 β-豆甾醇通过抑制 JAK2-STAT3 信号通路的激活,降低 cyclin D1 和 Bcl-2 蛋白的表达,从而起到 CG 治疗的作用。Shi 等^[26]发现异鼠李素通过下调 MAPK14 表达水平,抑制 MAPK/mTOR 信号通路,抑制 HGC-27 细胞增殖和迁移,促进其凋亡,诱导细胞周期阻滞,从而抑制胃腺癌进展。以上研究结论佐证了养胃颗粒治疗 CAG 的物质基础。

通过构建 PPI 网络及聚类分析,筛选的核心靶点包括 IL-6、TNF、TP53、IL-1B、AKT1 等,体现出养胃颗粒多靶点、多通路综合作用的特点。AKT1 参与蛋白质合成、血管生成以及细胞的增殖、代谢、迁移等多种细胞过程^[27],与胃癌的发生发展及转移紧密相关^[28]。蒋欣琪等^[29]发现胃复春片能够上调 CAG 体外模型中 AKT1 表达水平,从而通过 P13K/Akt 通路调控细胞增殖分化等过程促进上皮细胞修复。TNF-α 和 IL-6、IL-1β 是典型的促炎因子,共同介导炎症反应,在 CAG 中表达均升高^[30],其中 IL-6 和 IL-1β 在“正常→慢性非萎缩性胃炎→CAG→胃癌前病变”过程中表达水平逐渐升高,一定程度上可以用来评估胃黏膜损伤程度^[31]。刘璇等^[32]发现猪苓多糖通过抑制 NF-κB 信号通路中的 IL-6 等炎性因子的表达,对胃黏膜上皮细胞发挥保护作用。TNF-α 可以通过激活 IL-6/STAT3 信号通路诱导细胞间质转化,促进胃癌的发生发展^[33]。TP53 属于抑癌基因,约 50% 的癌症涉及一个 TP53 等位基因错义突变和第二个等位

基因缺失,导致抑癌功能丧失^[17,34-35]。Murakami 等^[36]亦证实幽门螺杆菌相关性胃炎患者的内镜活检标本中约 52% 存在 TP53 点突变。高尤亮等^[37]证实通过上调 TP53 的表达促进炎性细胞凋亡,抑制炎性细胞因子表达,从而改善胃黏膜的炎性症状。以上研究结论均证实上述靶点与 CAG 的发生发展密切相关,表明本研究对养胃颗粒治疗 CAG 靶点预测较为可靠。

GO 分析结果表明,养胃颗粒的治疗作用与同种蛋白结合、酶结合、细胞因子活性等分子功能以及对基因表达的正调控、RNA 聚合酶 II 启动子对 pri-miRNA 转录的调控、细胞凋亡过程的负调控等生物过程密切相关。KEGG 分析结果表明,其治疗作用涉及了癌症的发病途径、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、脂质和动脉粥样硬化、乙型肝炎、IL-17 信号通路等。CAG 是胃癌的癌前病变,其部分生物学特点与胃癌相似,因此养胃颗粒与 CAG 的靶点富集到癌症通路恰好可以说明其对癌变的发展具有一定缓解作用。AGE-RAGE 信号通路不仅参与糖尿病的发生,与消化系统疾病的发生亦有关^[38],分布在胃腺以及胃黏膜细胞中的 AGE 与其受体 RAGE 结合后可激活氧化应激、诱导炎症和免疫抑制,促进 CAG 进一步发展^[39-40]。Yang 等^[41]证实 AGE-RAGE 和 TNF 信号通路是苍术治疗慢性胃炎主要的信号通路。IL-17 是 Th17 细胞分泌的一种促炎细胞因子,IL-17 信号通路在炎症反应中十分重要,已有研究表明幽门螺杆菌慢性胃炎程度与血清 IL-17 水平和胃 Th17 细胞呈正相关^[42-43]。Tong 等^[44]证实小檗碱能够通过调节 IL-17 水平发挥治疗 CAG 的作用。

本文利用与中医药整体观相吻合的网络药理学研究手段,构建了养胃颗粒成分-靶点-疾病的多层次网络,初步探索了养胃颗粒的药效物质基础和作用机制,但结果未进行实验验证,且活性成分仅在体内达到一定浓度才能成为药效物质,未结合养胃颗粒活性成分的含量进行研究,未来将进一步完善研究内容,明晰养胃颗粒的药效成分和作用机制。

【参考文献】

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Weng J, Wu XF, Shao P, et al. Medicine for chronic atrophic gastritis: a systematic review, meta-and network pharmacology analysis[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2):2299352.
- [3] 李军祥,陈 喆,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.
- [4] Yin Y, Liang H, Wei N, et al. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11 (12): 3697-3703.
- [5] Yang H, Yang WJ, Hu B. Gastric epithelial histology and precancerous conditions [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(2): 396-412.
- [6] Ma X, Zhang Z, Qin X, et al. Therapeutic Effect of Curcumin on Chronic Atrophic Gastritis (CAG) and Gastric Cancer Is Achieved by Downregulating SDF-1 α /CXCR4/VEGF Expression [J]. *J Oncol*, 2022, 2022:3919053.
- [7] 周 玲,唐梅文,刘文健,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨七方胃痛颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(9):67-72, 157-159.
- [8] Chen X, Shen K, Deng Y, et al. A Randomized Double-blind Clinical Trial of Weierkang Pills for the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2023, 57(2):165-171.
- [9] Wang L, Ding X, Li P, et al. Efficacy and safety of Weifuchun tablet for chronic atrophic gastritis: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(4):e0284411.
- [10] 周本刚,梅宇宙,颜学良,等.养胃颗粒治疗慢性胃炎有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(20):5008-5016.
- [11] 丁 文,危贵君,胡 奕.养胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(7):136-138.
- [12] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11):682-690.
- [13] Shang L, Wang Y, Li J, et al. Mechanism of Sijunzi Decoction in the treatment of colorectal cancer based on network pharmacology and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302 (Pt A):115876.
- [14] Zhao N, Kong H, Liu H, et al. A network pharmacology approach to evaluate the synergistic effect of dihydromyricetin and myricitrin in vine tea on the proliferation of B16F10 cells[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:993133.
- [15] Xu L, Zhang Y, Zhang P, et al. Integrated Metabolomics and Network Pharmacology Strategy-Driven Active Traditional Chinese Medicine Ingredients Discovery for the Alleviation of Cisplatin Nephrotoxicity[J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(12):2411-2421.
- [16] 宋亚南,王 云,张 村,等.基于特征图谱-网络药理学-多指标定量的辣木叶调血脂质量标志物(Q-Marker)研究[J]. *中草药*, 2024, 55(5):1686-1698.
- [17] Wang SY, Zhou SW, Yu B. Exploring the mechanism of Mie-you decoction "homotherapy for heteropathy" to chronic atrophic gastritis and gastric ulcer using network pharmacology-molecular docking[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2024, 33(3):258-271.
- [18] Nie K, Zheng Z, Li X, et al. Explore the active ingredients and potential mechanisms of JianPi QingRe HuaYu Methods in the treatment of gastric inflammation-cancer transformation by net-

- work pharmacology and experimental validation[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1):411.
- [19] Hsieh HL, Yu MC, Cheng LC, *et al.* Quercetin exerts anti-inflammatory effects via inhibiting tumor necrosis factor- α -induced matrix metalloproteinase-9 expression in normal human gastric epithelial cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(11):1139-1158.
- [20] Zhang JY, Lin MT, Zhou MJ, *et al.* Combinational Treatment of Curcumin and Quercetin against Gastric Cancer MGC-803 Cells in Vitro[J]. *Molecules*, 2015, 20(6):11524-11534.
- [21] Lei CS, Hou YC, Pai MH, *et al.* Effects of quercetin combined with anticancer drugs on metastasis-associated factors of gastric cancer cells: in vitro and in vivo studies[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 51:105-113.
- [22] Tu W, Hong Y, Huang M, *et al.* Effect of kaempferol on hedgehog signaling pathway in rats with chronic atrophic gastritis-Based on network pharmacological screening and experimental verification[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145:112451.
- [23] Kim SH, Park JG, Sung GH, *et al.* Kaempferol, a dietary flavonoid, ameliorates acute inflammatory and nociceptive symptoms in gastritis, pancreatitis, and abdominal pain[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(7):1400-1405.
- [24] Min YS, Bai KL, Yim SH, *et al.* The effect of luteolin-7-O-beta-D-glucuronopyranoside on gastritis and esophagitis in rats[J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(6):484-489.
- [25] Zhou S, Duan Y, Deng Y, *et al.* Study on the Mechanism of Lianpu Drink for the Treatment of Chronic Gastritis Based on Network Pharmacology[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6693472.
- [26] Shi XF, Yu Q, Wang KB, *et al.* Active ingredients Isorhamnetin of Croci Srigma inhibit stomach adenocarcinomas progression by MAPK / mTOR signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 12607.
- [27] 许昊男, 王兆耀, 吴慧敏, 等. 蓝芩口服液治疗上呼吸道感染作用机制网络药理学研究[J]. *中国药业*, 2023, 32(16):40-47.
- [28] 马子涵, 贾西云, 徐倩, 等. 胃癌组织中 AKT1 与 STMN1 表达的关系及其临床意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2019, 32(6): 471-474.
- [29] 蒋欣琪, 卢涛, 罗志强, 等. 基于网络药理学及分子对接的胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎机制探讨及体外细胞实验验证[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(10):1959-1971.
- [30] 于春月, 李依聪, 苏泽琦, 等. 慢病消对慢性萎缩性胃炎大鼠血清炎症指标 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达水平的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5):1979-1983.
- [31] 罗楠, 李萌, 夏晨曦, 等. 基于网络药理学的健脾通络解毒方治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(10):1156-1162.
- [32] 刘璇, 耿乐, 冯小可, 等. 猪苓多糖对 Hp 诱导胃黏膜上皮细胞炎症的保护作用[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(6):568-574.
- [33] Chen G, Tang N, Wang C, *et al.* TNF- α -inducing protein of *Helicobacter pylori* induces epithelial-mesenchymal transition (EMT) in gastric cancer cells through activation of IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(2):311-317.
- [34] Shiao YH, Rugge M, Correa P, *et al.* p53 alteration in gastric precancerous lesions[J]. *Am J Pathol*, 1994, 144(3):511-517.
- [35] Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Stemmermann GN, *et al.* TP53 and gastric carcinoma: a review[J]. *Hum Mutat*, 2003, 21(3):258-270.
- [36] Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, *et al.* Analysis of p53 gene mutations in *Helicobacter pylori*-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34(5):474-477.
- [37] 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- α 、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.
- [38] 张玲梅, 张万方. 糖尿病并发亚临床型胃肠病的机制探讨[J]. *山西医科大学学报*, 2003, 34(4):372-373.
- [39] Shen CY, Lu CH, Wu CH, *et al.* The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases [J]. *Molecules*, 2020, 25(23):5591.
- [40] 邢佳宝, 李生隆, 达娃卓玛, 等. 基于数据挖掘、网络药理学技术探讨藏药治疗慢性萎缩性胃炎的用药规律及作用机制[J]. *吉林医药学院学报*, 2024, 45(2):90-96.
- [41] Yang S, Zhang J, Yan Y, *et al.* Network Pharmacology-Based Strategy to Investigate the Pharmacologic Mechanisms of *Atractylodes macrocephala* Koidz. for the Treatment of Chronic Gastritis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10:1629.
- [42] Della Bella C, D'Elios S, Coletta S, *et al.* Increased IL-17A Serum Levels and Gastric Th17 Cells in *Helicobacter pylori*-Infected Patients with Gastric Premalignant Lesions [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6):1662.
- [43] Ghazi HF, Mustafa M, Fahad HM. Interleukin-17 gene Polymorphism, Serum Level and Its Tissue Expression in Iraqi Patients Gastric Lesions [J]. *Med Arch*, 2021, 75(1):23-26.
- [44] Tong Y, Zhao X, Wang R, *et al.* Therapeutic effect of berberine on chronic atrophic gastritis based on plasma and urine metabolisms [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908:174335.

(收稿日期:2024-04-23; 修回日期:2024-06-03)

(责任编辑:缪琴; 英文编辑:邵荣青)