

基于网络药理学及分子对接技术分析及香胃宁颗粒治疗胃溃疡作用机制

郭晓焕¹, 王汉², 冯士育¹, 曲鲁君¹, 邹文爽²

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021

[摘要] 目的: 采用网络药理学及分子对接技术分析及香胃宁颗粒治疗胃溃疡的作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 及文献检索, 筛选及香胃宁颗粒活性成分和预测靶点, 利用人类基因数据库 (GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM)、药物靶标数据库 (TTD) 筛选出胃溃疡的相关靶点; 运用 Cytoscape3.8.0 软件构建中药复方调控网络图和蛋白质互作 (PPI) 网络, 基于 David 数据库进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 并将重要活性成分与核心靶点进行分子对接验证。结果: 筛选出及香胃宁颗粒 89 个有效成分, 872 个药物靶点, 5 865 个疾病靶点, 根据中药复方调控网络图和 PPI 网络的拓扑学分析结果, 筛选出肿瘤坏死因子 (TNF)、表皮生长因子受体 (EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、肿瘤抑制蛋白 53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1) 等关键靶点, 槲皮素、山药素Ⅲ、山奈酚、贝母素乙等核心成分。GO 分析获得 1 420 个条目, 主要涉及炎症反应、细胞对氧化应激的反应、丝裂原活化蛋白激酶活性、氧化还原酶活性等; KEGG 通路 182 条, 主要涉及 TNF、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT)、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 等信号通路。分子对接显示大多数关键靶点与核心成分对接结合能 < -5.0 kcal/mol, 表明有较强的亲和力。结论: 及香胃宁颗粒可能通过槲皮素、山药素Ⅲ、山奈酚、贝母素乙等成分作用于 TNF、EGFR、MAPK1、TP53、AKT1 等靶点, 调控炎症与免疫、细胞增殖与凋亡等信号通路治疗胃溃疡。

[关键词] 胃溃疡; 及香胃宁颗粒; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 23-0208-11

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.23.035

Analysis of the Mechanism of Action of Jixiang Weining Granules in the Treatment of Gastric Ulcer Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

GUO Xiaohuan¹, WANG Han², FENG Shiyu¹, QU Lujun¹, ZOU Wenshuang²

1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun Jilin 130117, China; 2. The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun Jilin 130021, China

Abstract: **Objective:** To analyze the mechanism of action of Jixiang Weining Granules in the treatment of gastric ulcer (GU) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** Active ingredients and predicted targets of Jixiang Weining Granules were screened through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and literature retrieval. Related targets of GU were identified using the Human Gene Database (GeneCards), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), and Therapeutic Target Database (TTD). Cytoscape 3.8.0 software was used to construct a Chinese medicine compound regulation network and a protein-protein interaction (PPI) network. Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed based on the Database for

[收稿日期] 2025-05-04

[修回日期] 2025-11-22

[基金项目] 吉林省中医药科技项目 (2021029); 吉林省卫生健康科技能力提升项目 (2022LC086)

[作者简介] 郭晓焕 (2000-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: guoxiaohuan3151@163.com。

[通信作者] 邹文爽 (1982-), 女, 副主任医师, E-mail: zws1658@163.com。

Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID). Molecular docking validation was conducted between important active ingredients and core targets. **Results:** A total of 89 effective ingredients, 872 drug targets, and 5 865 disease targets were screened from Jixiang Weining Granules. Based on the topological analysis of the Chinese medicine compound regulation network and PPI network, key targets such as tumor necrosis factor (TNF), epidermal growth factor receptor (EGFR), mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), tumor protein p53 (TP53), and AKT serine/threonine-protein kinase 1 (AKT1), as well as core ingredients including quercetin, batatasin III, kaempferol, and peiminine, were identified. GO analysis yielded 1 420 entries, primarily involved in inflammatory response, cellular response to oxidative stress, mitogen-activated protein kinase activity, and oxidoreductase activity. KEGG analysis identified 182 pathways, mainly involving TNF, Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), and phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B (PI3K-Akt) signaling pathways. Molecular docking showed that the binding affinity between most key targets and core ingredients was < -5.0 kcal/mol, indicating strong binding affinity. **Conclusion:** Jixiang Weining Granules may exert therapeutic effects on GU by acting on targets such as TNF, EGFR, MAPK1, TP53, and AKT1 through ingredients including quercetin, batatasin III, kaempferol, and peiminine, thereby regulating signaling pathways related to inflammation and immunity, cell proliferation and apoptosis.

Keywords: Gastric ulcer; Jixiang Weining Granules; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

胃溃疡是一种以中上腹反复发作性、节律性疼痛为主要表现的常见消化性溃疡(PU)之一^[1]。调查发现,2017年到2018年我国18~64岁成年胃溃疡和幽门螺杆菌(Hp)感染的患病率分别为2.5%和41.5%,其中胃溃疡患者Hp感染率达到58.6%^[2]。Hp感染、非甾体抗炎药的滥用、饮酒、应激等多种因素均可引起胃黏膜损伤而形成溃疡^[3],并且极易引发出血、穿孔、幽门梗阻或癌变等并发症,严重影响患者的生活质量。现代医学多采用质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂、H₂受体拮抗剂等药物治疗胃溃疡,虽然疗效确切,但也产生了细菌耐药性提升,不良反应多,停药后溃疡容易复发等诸多问题^[4]。

及香胃宁颗粒(长春中医药大学附属医院,批准文号:吉药制字Z20160054)是在中医理论体系指导下,结合长春中医药大学附属医院名老中医专家临床经验,经过多年临床实践研制而成的院内制剂。由乌贝散、乌及散、三七白及散等经典名方加减而来,方中包含白及、醋乳香、醋没药、三七、浙贝母、砂仁、海螵蛸、黄芪8种中药。常用于治疗气滞血瘀、肝脾不和所致的PU、急慢性胃炎等,全方位体现了补气化瘀,固本通络,制酸敛疮的特点。研究

表明,高剂量及香胃宁颗粒可降低胃溃疡模型大鼠的溃疡指数,提示及香胃宁颗粒具有显著的抗溃疡活性^[5]。但其作用机制尚未阐明,本研究基于网络药理学与分子对接技术分析及香胃宁颗粒干预胃溃疡的关键活性成分、分子靶标及调控通路,以期为该复方后续临床应用及机制研究提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 及香胃宁颗粒靶点预测和筛选 在中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)中检索及香胃宁颗粒8种中药名称,以口服生物利用度(OB)≥30%,且类药性(DL)≥0.18作为筛选条件,获得各个活性成分的靶蛋白名称。通过查找相关研究文献,对以上药物活性成分进行补充,并从PubChem数据库中下载增加的活性成分结构文件,通过SEA、SwissTarget Prediction数据库对及香胃宁颗粒靶点进行预测。最后,在UniProtKB数据库中筛选出“Reviewed”“Human”所有蛋白名及基因名并下载为excel格式,将上述文件转换为txt格式,利用R语言“symbolTrans.pl”将靶蛋白名转换为简写基因名。

1.2 胃溃疡相关基因收集 在人类基因数据库(GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据

库(OMIM)、药物靶标数据库(TTD)中以“gastric ulcer”进行检索,选用 GeneCards 数据库中采纳分数>1的数据,获得胃溃疡总疾病靶点。

1.3 中药复方调控网络构建 整理及香胃宁颗粒潜在靶点和胃溃疡疾病相关基因。利用 jvenn 绘制其交集靶点韦恩图。将药物-成分-靶点文件与交集靶点文件利用 R 语言获得相关数据文件,并将其导入 Cytoscape(3.8.0)软件进行数据可视化处理,构建出“药物-化合物-靶点-疾病”中药复方调控网络图。运用 Analyze Network 工具计算网络拓扑参数,通过“degree”值筛选出及香胃宁颗粒有效活性成分。

1.4 蛋白质互作(PPI)网络分析及核心靶点筛选 将交集靶点上传至 STRING 数据库进行 PPI 分析,筛选 highest confidence(0.900)的数据,得到 PPI 网络图,结果储存为 TSV 格式,再将上述文件导入 Cytoscape(3.8.0)软件中,借助“CytoNCA”插件对数据进行中心性分析,将数据导出并利用 R 语言“nodeFliter1.R”筛选出“Degree”“Betweenness”“Closeness”“Eigenvector”“LAC”“Network”值大于中间值的靶点,重复上述步骤进行第二次筛选,最后选出及香胃宁颗粒可能作用于胃溃疡的核心靶点。

1.5 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全

书(KEGG)通路富集分析 利用 DAVID 平台导入交集靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析,以 $P<0.05$ 为筛选条件,作为及香胃宁颗粒治疗胃溃疡的主要基因功能富集过程和信号通路,预测及香胃宁颗粒治疗胃溃疡的作用机制,并通过相关文献查阅筛选出与胃溃疡形成相关的 GO 及 KEGG 富集分析各 30 个,运用微生信绘制 GO 及 KEGG 气泡图进行可视化分析。

1.6 分子对接 在 PPI 导出数据中依据“degree”与“Betweenness”筛选出前 10 的核心靶点,在中药复方调控网络导出数据中依据“degree”筛选出前 10 的药物活性成分。在 PDB 数据库中下载核心蛋白结构,将其导入 PyMOL 软件中进行相应处理。在 PubChem 平台获取药物活性成分 2D 结构,利用 Chem3D 软件计算其最小结合能并导出,利用 AutodockTools(1.5.7)软件进行活性成分与靶点蛋白的分子对接,运用 PyMOL 软件对接结果进行可视化分析。

2 结果

2.1 及香胃宁颗粒化学成分及药物靶点 见表 1。通过 TCMSP、OMIM、TTD 数据库相应靶点信息的筛选与文献补充,最终共获得及香胃宁颗粒有效活性成分 89 个,对应靶点 872 个。

表 1 及香胃宁颗粒化学成分

编号	活性成分	OB(%)	DL	药物
MOL005755	1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol	54.18	0.55	白及
MOL005756	2,3,4,7-tetramethoxyphenanthrene	39.09	0.29	白及
MOL005761	3-(p-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	37.98	0.55	白及
MOL005766	3,7-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene-3-O-glucoside	31.46	0.78	白及
MOL005768	4,7-dihydroxy-1-p-hydroxybenzyl-2-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	30.54	0.55	白及
MOL005773	blespirol	43.74	0.86	白及
M4	Glucose	-	-	白及
M5	Mannose	-	-	白及
M6	Gymnoside I	-	-	白及
M7	batatasin III	-	-	白及
M8	shancigusin I	-	-	白及
MOL000211	Mairin	55.38	0.78	黄芪
MOL000239	Jaranol	50.83	0.29	黄芪
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	黄芪
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	黄芪
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	黄芪
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48	黄芪

续表 1 及香胃宁颗粒化学成分

编号	活性成分	OB(%)	DL	药物
MOL000378	7- <i>O</i> -methylisomucronulatol	74.69	0.30	黄芪
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3- <i>O</i> - β -D-glucoside	36.74	0.92	黄芪
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2- <i>c</i>]chromen-3-ol	64.26	0.42	黄芪
MOL000387	Bifendate	31.10	0.67	黄芪
MOL000392	formononetin	69.67	0.21	黄芪
MOL000417	Calycosin	47.75	0.24	黄芪
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	黄芪
MOL000433	FA	68.96	0.71	黄芪
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48	黄芪
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	黄芪、没药、三七
M9	Astragaloside II	-	-	黄芪
M10	Astragaloside IV	-	-	黄芪
MOL001001	quercetin-3- <i>O</i> - β -D-glucuronide	30.66	0.74	没药
MOL001002	ellagic acid	43.06	0.43	没药
MOL001004	pelargonidin	37.99	0.21	没药、浙贝母
MOL001006	poriferasta-7,22E-dien-3 β -ol	42.98	0.76	没药
MOL001009	guggulsterol-VI	54.72	0.43	没药
MOL001013	mansumbinoic acid	48.10	0.32	没药
MOL001026	myrrhanol C	39.96	0.58	没药
MOL001028	(8R)-3-oxo-8-hydroxy-polypoda-13E,17E,21-triene	44.83	0.59	没药
MOL001029	myrrhanones B	34.39	0.67	没药
MOL001031	epimansumbinol	61.81	0.40	没药
MOL001033	diayangambin	63.84	0.81	没药
MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	42.36	0.21	没药
MOL001045	(13E,17E,21E)-8-hydroxypolypodo-13,17,21-trien-3-one	44.34	0.58	没药
MOL001046	(13E,17E,21E)-polypodo-13,17,21-triene-3,18-diol	39.96	0.58	没药
MOL001049	16-hydroperoxymansumbin-13(17)-en-3 β -ol	41.05	0.49	没药
MOL001052	mansumbin-13(17)-en-3,16-dione	41.78	0.45	没药
MOL001061	(16S,20R)-dihydroxydammar-24-en-3-one	37.34	0.78	没药
MOL001062	15 α -hydroxymansumbinone	37.51	0.44	没药
MOL001063	28-acetoxy-15 α -hydroxymansumbinone	41.85	0.67	没药
MOL001095	isofouquierone	40.95	0.78	没药
MOL001126	[(5aS,8aR,9R)-8-oxo-9-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5,5a,6,9-tetrahydroisobenzofurano[6,5- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-8a-yl] acetate	44.08	0.90	没药
MOL001131	phellamurin_qt	56.60	0.39	没药
MOL001138	(3R,20S)-3,20-dihydroxydammar-24-ene	37.49	0.75	没药
MOL001156	3-methoxyfuranoguaia-9-en-8-one	35.15	0.18	没药
MOL001175	Guggulsterone	42.45	0.44	没药
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	没药、三七、砂仁、浙贝母
MOL000449	Stigmasterol	43.83	1.44	没药、三七、砂仁
MOL000490	petunidin	30.05	0.31	没药

续表 1 及香胃宁颗粒化学成分					
编号	活性成分	OB(%)	DL	药物	
MOL000988	4,17(20)-(cis)-pregnadiene-3,16-dione	51.42	0.48	没药	
MOL000996	Guggulsterol IV	33.59	0.74	没药	
M11	2-Methoxy-5-acetoxy-fruranogermacr-1(10)-en-6-one(FAS)	-	-	没药	
MOL001215	tirucallol	42.12	0.75	乳香	
MOL001241	O-acetyl- α -boswellic acid	42.73	0.70	乳香	
MOL001243	3 α -Hydroxy-olean-12-en-24-oic-acid	39.32	0.75	乳香	
MOL001255	Boswellic acid	39.55	0.75	乳香	
MOL001295	phyllocladene	33.40	0.27	乳香	
M12	3-Acetyl-11-keto- β -boswellic acid(AKBA)	-	-	乳香	
MOL001494	Mandenol	42.00	0.19	三七	
MOL001792	DFV	32.76	0.18	三七	
MOL002879	Diop	43.59	0.39	三七	
MOL005344	MOL005344	36.32	0.56	三七	
M13	Dencichine	-	-	三七	
MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76	砂仁	
MOL001771	poriferast-5-en-3 β -ol	36.91	0.75	砂仁	
MOL001973	Sitosteryl acetate	40.39	0.85	砂仁	
MOL007514	methyl icos-11,14-dienoate	39.67	0.23	砂仁	
MOL007535	(5S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,4,5,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6-dione	33.12	0.79	砂仁	
MOL007536	Stigmasta-5,22-dien-3- β -yl acetate	46.44	0.86	砂仁	
M14	bornyl acetate	-	-	砂仁	
M15	camphene	-	-	砂仁	
MOL004440	Peimisine	57.40	0.81	浙贝母	
MOL004443	Zhebeiresinol	58.72	0.19	浙贝母	
MOL004446	6-Methoxyl-2-acetyl-3-methyl-1,4-naphthoquinone-8-O- β -D-glucopyranoside	33.31	0.57	浙贝母	
M16	Peimine	-	-	浙贝母	
M17	Peiminine	-	-	浙贝母	
M18	Picropodophyllin	-	-	浙贝母	
M19	Zhebeirine	-	-	浙贝母	
M1	Sericic acid	-	-	海螵蛸	
M2	Phenylalanine	-	-	海螵蛸	
M3	Glutamic Acid	-	-	海螵蛸	

2.2 胃溃疡疾病相关基因 见图 1(A)。对在 GeneCards、OMIM、TTD 数据库中得到数据进行去重整理后得到 5 865 个胃溃疡相关基因，将药物靶点和胃溃疡相关基因取交集得到 465 个靶点，见图 1(B)。

2.3 中药复方调控网络 见图 2。网络中共有 562 个节点和 1 375 条边，共筛选出 89 个活性成分和 465 个靶点。左侧圆形及六边形表示及香胃宁颗粒 8 味中药

及其活性成分，右侧方块表示胃溃疡相关疾病潜在靶点，以 degree 值为设置条件，颜色越深表明 degree 值越大，排名前 10 位的中药活性成分见表 2。其中槲皮素、山药素Ⅲ、山奈酚、贝母素乙等可能为及香胃宁颗粒治疗胃溃疡的核心成分。

2.4 PPI 网络及核心靶点 见图 3。以 degree 值调节节点的颜色深浅和大小，并以其来判定网络关系图

中靶点的重要性。degree排序前10的关键节点涉及丝裂原活化蛋白激酶1/3(MAPK1/3)与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1/3(AKT1/3)。基于MAPK家族与AKT家族的隶属关系及其功能冗余性,遴选MAPK1和AKT1为代表性靶点,并整合拓扑参数(betweenness)筛选跨模块枢纽蛋白,最终将肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)纳入核心靶点体系。第二次筛选后degree≥23的排名前10位的核心靶点信息见表3。

2.5 GO与KEGG分析 见图4。GO项目显著富集共计1420个,其中生物过程(BP)1013个,涉及炎症反应、细胞对氧化应激的反应、凋亡过程等;细胞组分(CC)有123个,涉及细胞质、内质网等;分子功能(MF)有284个,涉及MAPK活性、氧化还原酶活性等。KEGG通路富集共计182条,选取与胃溃疡关联较强的30条通路制作气泡图见图5,其中

TNF、核因子-κB(NF-κB)、Janus激酶(JAK)-信号转导和转录激活蛋白(STAT)等信号通路与炎症和免疫相关,磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(PI3K-AKT)、血管内皮生长因子(VEGF)等信号通路与细胞增殖和

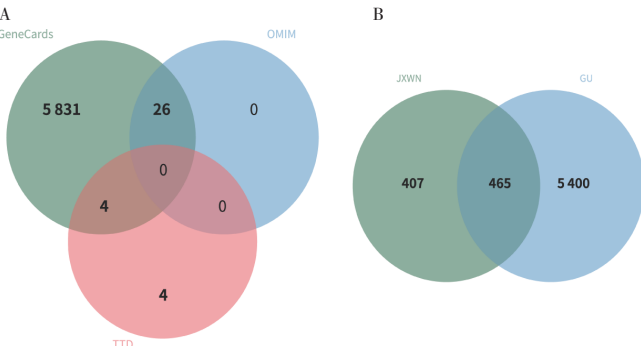


图1 疾病数据库靶点韦恩图(A)及香胃宁颗粒与胃溃疡交集靶点韦恩图(B)

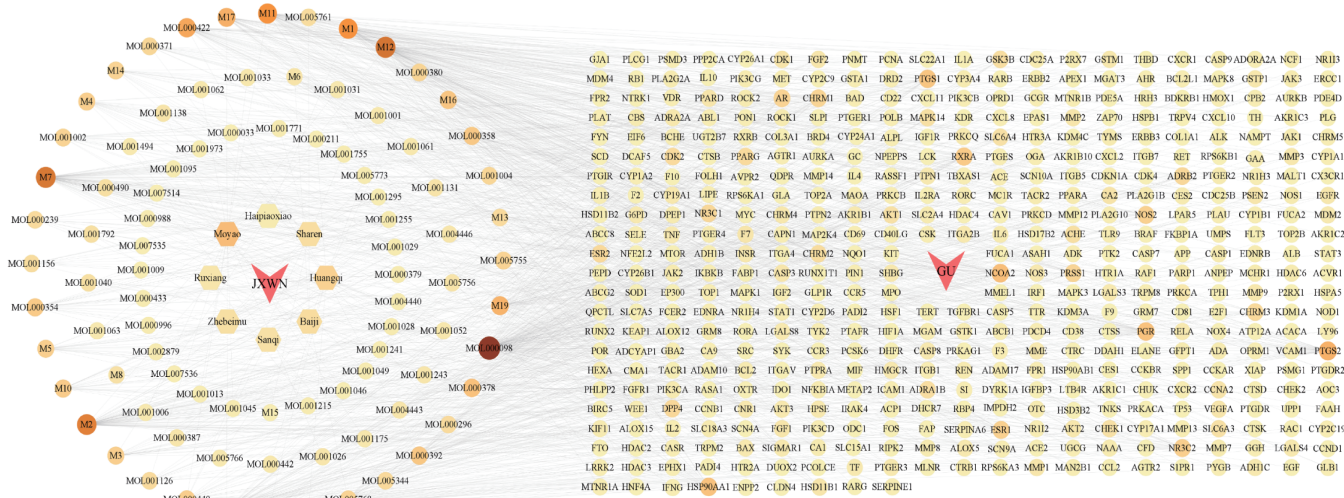


图2 药物-化合物-靶点-疾病

表2 网络中排名前10位的核心成分拓扑学信息

Compounds	化合物	Degree	BC	CC
Quercetin	槲皮素	125	0.281 176 580 081 243 0	0.410 989 010 989 010
AKBA	乙酰-11-酮基-β-乳香酸	83	0.177 007 385 310 068 0	0.382 935 153 583 617
Batatasin III	山药素III	81	0.171 296 881 459 889 0	0.367 868 852 459 016
Picropodophyllin	苦鬼白毒素	78	0.149 188 017 022 415 0	0.372 757 475 083 056
Phenylalanine	苯丙氨酸	75	0.162 151 386 955 116 0	0.359 846 055 163 566
Sericic acid	丝氨酸	63	0.103 397 954 615 344 0	0.366 906 474 820 143
FAS	2-甲氧基-5-乙酰基-咪喃吉玛烷-1(10)-烯-6-酮	62	0.103 435 339 179 679 0	0.365 949 119 373 776
Kaempferol	山奈酚	46	0.045 621 141 448 255 9	0.367 387 033 398 821
Peiminine	贝母素乙	40	0.045 948 580 960 077 4	0.339 794 064 203 513
Zhebeirine	浙贝丙素	38	0.038 377 216 623 033 0	0.340 206 185 567 010

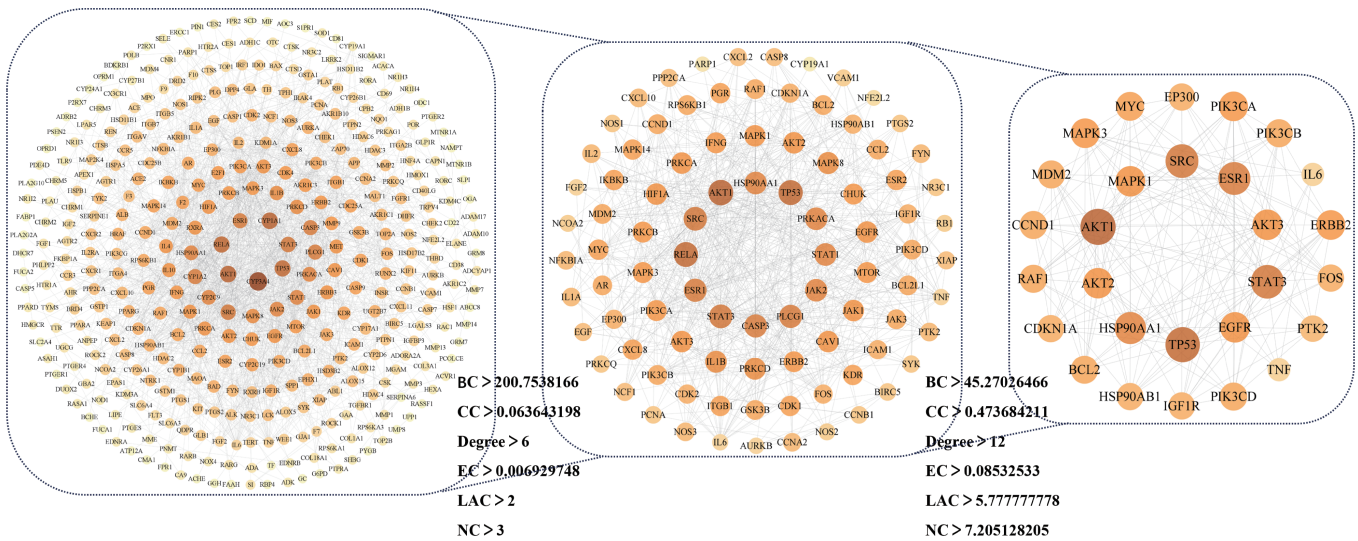


图3 PPI网络分析

表3 网络中的核心靶点拓扑分析

基因	UNPROT_ID	BC	CC	Degree
TP53	P04637	1 267.298 843 0	0.638 297 872	43
AKT1	P31749	823.588 390 8	0.647 482 014	41
SRC	P12931	403.264 317 1	0.592 105 263	34
STAT3	P40763	621.313 127 7	0.616 438 356	34
ESR1	P03372	362.052 415 8	0.588 235 294	30
HSP90AA	P07900	230.307 063 1	0.566 037 736	28
MAPK1	P28482	216.483 858 4	0.588 235 294	27
EGFR	P00533	212.537 528 7	0.566 037 736	25
TNF	P01375	443.750 149 5	0.542 168 675	23
IL-6	P05231	315.668 107 5	0.520 231 214	23

凋亡相关, 化学致癌作用-活性氧物质、叉头框蛋白O(FOXO)信号通路等与氧化应激相关。根据KEGG获得的信息构建“成分-靶点-通路”网络图, 见图6。共涉及19个活性成分, 1 378条边, 30条KEGG通路, 301个节点, 253个靶点。

2.6 分子对接 见图7。将PPI网络中排名前10位的核心靶点与及香胃宁颗粒治疗胃溃疡排名前10的核心成分进行分子对接, 结果大多数结合能< -5.0 kcal/mol, 表明目标蛋白与活性成分之间的相互作用稳定。结合能排名前3的可视化图见图8。其中贝母素乙与TNF的结合能最低, 为-9.9 kcal/mol, 其与TNF残基PRO-100形成2个氢键连接, 见图8A; 槲皮素与MAPK1结合能为-9.5 kcal/mol, 其与MAPK1残基CLN-103、ASN-152、LYS-52形成5个氢键连接,

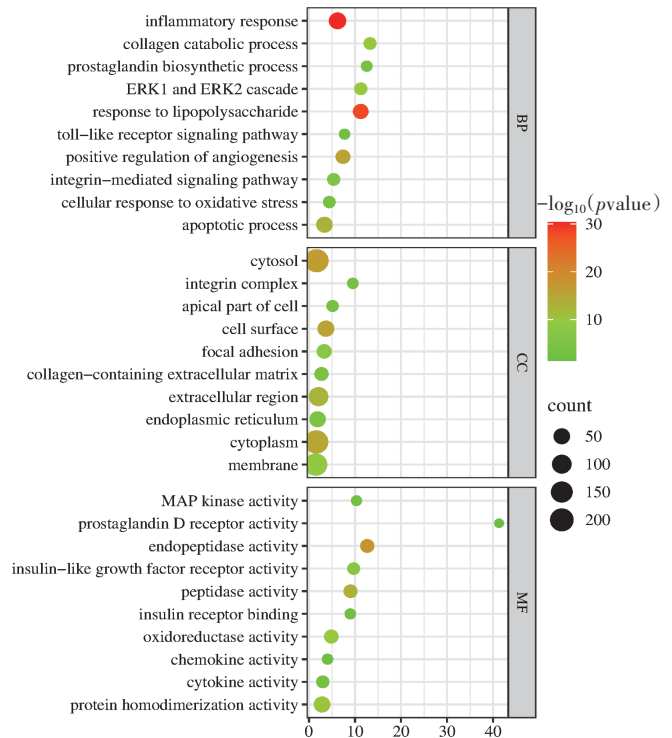
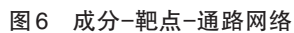


图4 GO功能富集分析

见图8B; 槲皮素与TNF结合能为-9.4 kcal/mol, 其与TNF残基PRO-100、SER-99、GLN-102形成3个氢键连接, 见图8C。

3 讨论

胃溃疡又称糜烂性溃疡, 是由胃黏膜损伤与防御机制紊乱而引起的消化系统疾病^[6]。现代医学认为胃溃疡的胃黏膜损伤与胃酸的异常释放和炎症反应



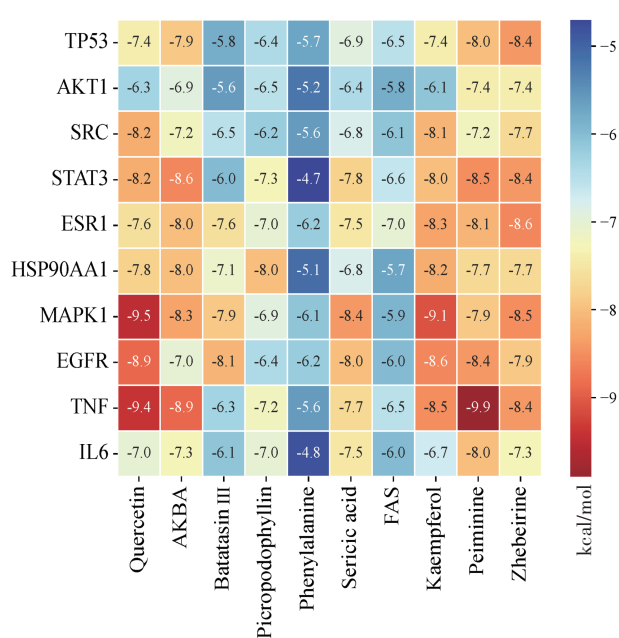


图7 核心成分与核心靶点分子对接结合能热图

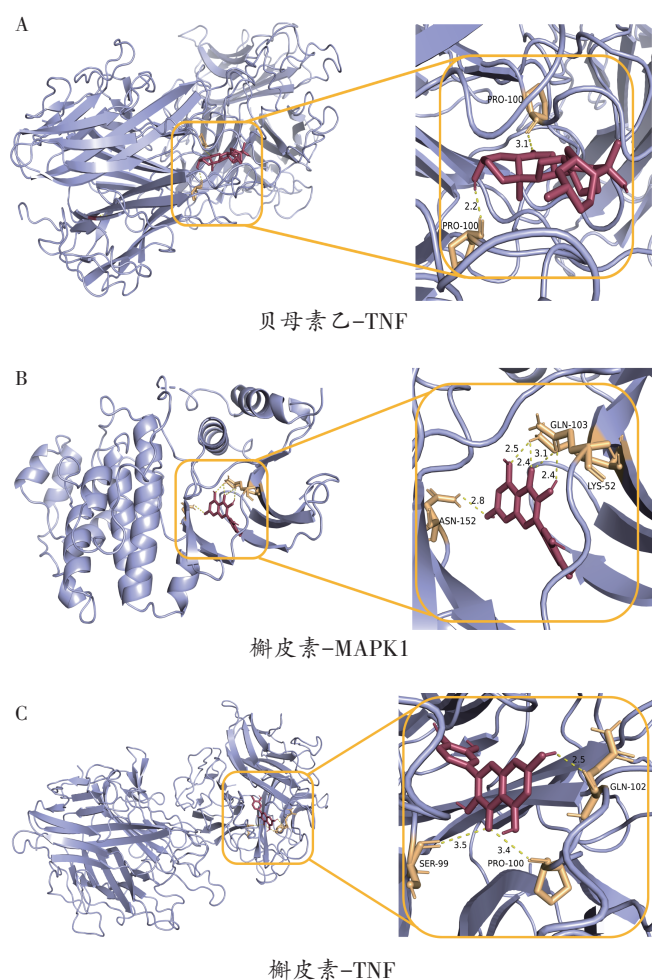


图8 排名前3位分子对接示意图

有关,异常的酸刺激可导致胃黏膜破裂并到达黏膜下层,且炎症和溃疡二者相辅相成^[7]。中医学认为胃溃疡多归属于“胃痛”“胃疡”等范畴。其中“胃疡”一词能够更好的体现胃溃疡黏膜损害的病理机制^[1]。有相关临床研究证实,及香胃宁颗粒在治疗胃黏膜病变方面疗效明显^[8]。其以生血、生肌、排脓、内托疮痈圣药之黄芪及“散瘀定痛,止血而不留瘀”之三七为君;以“定诸经之痛”之乳香,“破宿血、消肿毒”之没药,与行气温中之砂仁为臣;以制酸止痛之海螵蛸,散结排脓之浙贝母,“治热病血瘀而成疾者”之白及为佐,共奏化瘀行气,祛腐生肌之功效,体现了“消、托、补”三法在内科疾病中的应用。

通过网络药理学分析,共得到及香胃宁颗粒89个有效活性成分,其中槲皮素、山药素Ⅲ、山奈酚、贝母素乙等成分对胃溃疡的治疗可能发挥着关键作用。存在于黄芪、没药、三七等草药中的活性成分槲皮素具有强大的抗炎、抗氧化、抗癌特性,通过调节细胞因子和促炎分子的表达以及抑制关键酶来对抗炎症^[9]。研究表明,槲皮素通过调节PI3K-Akt信号通路,抑制细胞凋亡和炎症反应,改善线粒体功能和黏膜屏障,具有潜在的抗胃溃疡作用^[10]。研究发现,存在于没药中的FAS可通过调控MAPK/NF-κB、AKT/NF-κB信号通路实现,并通过细胞与动物模型证明其抗炎镇痛的效果^[11]。方敬贤等^[12]通过动物实验发现山药素Ⅲ对胃黏膜有较好的保护作用。山奈酚是一种黄酮类化合物,具有抗氧化和免疫调节特性。脲酶可催化尿素水解形成氨和二氧化碳,产生的氨通过与人体免疫系统的相互作用对胃上皮造成严重损害,而山奈酚衍生物具有显著的抗菌活性和对Hp生长的抑制作用。Zolghadr L等^[13]通过相关实验和模拟,证实了山奈酚对脲酶具有很好的抑制潜力,进而抑制胃溃疡的发生发展。浙贝母提取物贝母素乙、浙贝丙素具有抗炎、镇痛、抗氧化、抗溃疡、抗癌等作用。研究发现,贝母素乙可能通过作用于NF-κB、MAPK等信号通路发挥抗炎、镇痛的作用^[14-15]。

本研究通过构建PPI网络进行拓扑分析并从多角度综合筛选后,预测得出TP53、AKT1、MAPK1、EGFR、TNF、IL-6等可能是及香胃宁颗粒治疗胃溃疡的核心靶点。TP53作为一种肿瘤抑制蛋白,是人

类肿瘤中最常见的突变基因。研究发现52%的Hp相关性胃炎患者存在TP53点突变,故TP53可通过调节Hp感染等相关机制来减少胃炎的发生^[16]。AKT1作为调控细胞周期进程和代谢稳态的关键效应分子,为PI3K-Akt信号通路中的重要靶点之一,其活性状态可通过磷酸化修饰进行动态调节^[17]。TNF作为多效性细胞因子,通过配体-受体互作触发跨膜受体复合体构象重排,进而激活下游信号转导级联。该生物学过程可介导促炎介质的合成与分泌,并通过调控细胞周期相关蛋白表达及蛋白酶活性,实现对细胞增殖分化与程序性死亡的动态平衡调节。IL-6作为急性期应答核心介质,在病原入侵或组织损伤时可被快速诱导表达。研究表明,病理条件下,IL-6可刺激免疫细胞产生活性氧自由基、溶酶体酶等产物,并在溃疡的发生过程中起重要作用,且IL-6的高表达能够促使炎症的持续发生,最终导致胃黏膜损伤和胃溃疡^[18]。MAPK1是胃黏膜损伤与修复平衡的关键调节因子,其通过多重机制调控胃溃疡进程。在炎症阶段,激活后促进NF- κ B介导的IL-6、TNF- α 等促炎因子释放,加剧黏膜损伤,其还通过抑制Nrf2加重氧化应激,导致ROS蓄积及线粒体功能障碍。修复期则整合EGFR/HIF-1 α 信号,促进细胞迁移和血管新生,优化黏膜再生。表皮生长因子受体(EGFR)是一种跨膜酪氨酸激酶受体,在细胞增殖、分化、迁移及存活中起核心调控作用,通过激活下游信号通路传递生长信号。抗溃疡类药物通过多靶点调控机制作用于胃黏膜修复过程,其分子机制主要涉及表皮生长因子(EGF)及其受体EGFR信号通路的转录激活^[19]。夏德尧等^[20]研究表明EGFR作为一种跨膜糖蛋白,与EGF结合后可形成二聚体促进黏膜的修复,减少胃酸的分泌,从而对胃溃疡的愈合过程具有极其重要的作用,表明降低EGFR的含量,可有效控制炎症在其早期阶段的发生与发展。

GO与KEGG富集分析显示及香胃宁颗粒治疗胃溃疡是多种信号通路共同作用的结果。各通路分子并非独立作用于单一生理或病理进程,而是通过复杂的网络化调控机制,在分子层面形成多维交互模式^[21]。炎症与免疫方面,TNF信号通路是促炎与凋亡的驱动者,Hp感染可诱导巨噬细胞、T细胞分泌TNF- α ,与胃上皮细胞膜上的TNFR1结合,激活下游Caspase级联或NF- κ B通路。NF- κ B信号通路是介

导炎症反应的关键途径,当胃黏膜屏障遭受破坏时,活化的NF- κ B信号通路通过增强其转录调控功能,显著促进促炎介质IL-6、IL-8及TNF- α 的合成与释放^[22]。研究发现,通过抑制NF- κ B信号通路核心调控因子p65及其效应因子TNF- α 的转录水平,可抑制氧化应激和炎症反应,从而降低胃溃疡的发生^[23]。JAK/STAT信号通路的异常活化不仅与Th1/Th2免疫平衡失调密切相关,更通过转录调控促炎因子IL-2、IFN- γ 的表达,形成“信号通路异常-炎症因子失衡-免疫稳态破坏”的恶性循环^[24]。肝胃百合汤对于胃溃疡展现出显著的治疗效果,其机制可能涉及下调JAK2/STAT4磷酸化水平,同步降低血清IL-2、IFN- γ 含量,从而重建Th1/Th2细胞平衡^[25]。细胞增殖与凋亡方面,PI3K/AKT信号通路在细胞内外信号传导中占据核心地位,在胃溃疡的形成与改善方面,可通过调控细胞的氧化应激、凋亡、炎症等多维度机制保护胃黏膜^[26]。尤其在炎症方面,PI3K-AKT信号通路通过抑制NF- κ B活化,减少TNF- α 、IL-6等促炎因子释放,促进抗炎因子IL-10表达,缓解炎症级联,阻断黏膜损伤的恶性循环^[27]。VEGF作为调控血管生成的关键信号分子,其表达水平动态变化与创面转归密切相关。王国威等^[28]实验发现与模型组相比,海螵蛸提取物组创面炎性细胞减少,血清VEGF水平提高,TNF- α 、IL-6水平显著降低,VEGF、PI3K、AKT升高,证实PI3K/AKT/VEGF信号轴在创伤修复中的核心调控地位。氧化应激方面,过量的活性氧还可能导致胃肠道屏障的损伤,从而增加胃肠道通透性并导致包括胃溃疡在内的多种胃肠道疾病。黄攀^[29]通过观察FOXO家族蛋白在正常大鼠与水浸束缚应激大鼠胃黏膜中的表达,证明IGF-1/PTEN/AKT/FOXO与胃溃疡的产生与修复相关。

分子对接结果显示,关键成分贝母素乙对TNF和IL-6表现出最强结合能力,表明其可通过抑制促炎因子发挥抗炎作用;槲皮素和山奈酚对MAPK1和EGFR的高亲和力提示其可能促进黏膜修复;而浙贝丙素对STAT3和TP53的强结合则显示其可调控细胞凋亡与增殖平衡。此外,山药素Ⅲ等成分的协同作用进一步增强了该复方制剂通过多靶点、多通路(抗炎-修复-抗氧化)治疗胃溃疡的潜力,为阐明其“成分-靶点-通路”科学内涵提供了理论依据。

综上,槲皮素、山药素Ⅲ、山奈酚、贝母素乙

等活性成分可能通过炎症与免疫、细胞增殖与凋亡等通路作用于TNF、EGFR、MAPK1、TP53、AKT1等核心靶点,发挥治疗胃溃疡的作用。

[参考文献]

- [1] 李玉锋,王垂杰,蔡敏,等.消化性溃疡中医诊疗专家共识(2023)[J].中医杂志,2024,65(10):1086-1092.
- [2] YANG H, ZHANG M, LI H, et al. Prevalence of common upper gastrointestinal diseases in Chinese adults aged 18-64 years[J]. Sci Bull, 2024, 69(24): 3889-3898.
- [3] ALMADI M A, LU Y, ALALI A A, et al. Peptic ulcer disease[J]. Lancet, 2024, 404(10447): 68-81.
- [4] 苏琬淇,唐梅文,林维帅,等.中医药治疗胃溃疡的作用机制研究进展[J].内蒙古中医药,2025,44(1):139-143.
- [5] 陈声武,张永和,周鸣,等.胃复宁冲剂抗应激型溃疡的实验研究[J].长春中医学院学报,1998,14(3):57.
- [6] 张敏敏.消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年,上海)[J].胃肠病学,2023,28(4):208-225.
- [7] GONG H Y, HAN D, LUO Z C, et al. Xiangshao Decoction alleviates gastric mucosal injury through NRF2 signaling pathway and reduces neuroinflammation in gastric ulcer rats[J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154954.
- [8] 孙静.胃复宁颗粒治疗慢性萎缩性胃炎(胃络瘀血证)的临床研究[D].长春:长春中医药大学,2020.
- [9] AGGARWAL D, CHAUDHARY M, MANDOTRA S K, et al. Anti-inflammatory potential of quercetin: From chemistry and mechanistic insight to nanoformulations[J]. Curr Res Pharmacol Drug Discov, 2025, 8: 100217.
- [10] YAO X, MEI Y, MAO W. Quercetin Improves Mitochondrial Function and Inflammation in H₂O₂-Induced Oxidative Stress Damage in the Gastric Mucosal Epithelial Cell by Regulating the PI3K/AKT Signaling Pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 1386078.
- [11] 赵子樟.乳香-没药功效成分KTDA与FSA配伍抗炎镇痛活性评价及机制研究[D].南京:南京中医药大学,2022.
- [12] 方敬贤.白及非多糖组分治疗胃溃疡的效应成分及机制研究[D].武汉:湖北中医药大学,2025.
- [13] ZOLGHADR L, BEHBEHANI G R, PAKBIN B, et al. Molecular dynamics simulations, molecular docking, and kinetics study of kaempferol interaction on Jack bean urease: Comparison of extended solvation model[J]. Food Sci Nutr, 2022, 10(11): 3585-3597.
- [14] 徐仿周,陈昶,周学琴,等.浙贝乙素的镇痛活性及身体依赖性的实验研究[J].今日药学,2008,18(6):4-6.
- [15] 王耘,胡凯文,安超.贝母素乙联合氨苄西林舒巴坦抗耐药菌感染的体内实验研究[J].中华中医药杂志,2010,25(12):2010-2013.
- [16] 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.
- [17] ZHANG M, ZHANG X Y. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis[J]. Arch Dermatol Res, 2019, 311(2): 83-91.
- [18] 宋春辉,李桂,孟润岭,等.胃康胶囊对胃溃疡患者T细胞亚群及白细胞介素2和6水平的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2007,15(3):156-159.
- [19] 梅宝龙.理中汤联合常规西药治疗对胃溃疡患者胃液表皮生长因子及胃黏膜表皮生长因子受体表达的影响[J].黑龙江医学,2024,48(1):50-52.
- [20] 夏德尧,黄晟哲,赵依如,等.蛇菰多糖对大鼠乙酸型胃溃疡的治疗作用及机制[J].中国药理学通报,2023,39(1):193-199.
- [21] 王誉睿,王汉,邹文爽,等.基于网络药理学及分子对接技术探究荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的作用机制[J].现代药物与临床,2025,40(3):583-595.
- [22] 范明明,刘焯玄,李敬孝,等.中药调控NF- κ B信号通路干预胃溃疡研究进展[J].医学研究杂志,2024,53(3):1-6.
- [23] 完地高,安拉太,黄先菊,等.藏药日官孜玛通过NF- κ B信号通路对小鼠乙醇性胃溃疡的胃保护作用[J].高原科学研究,2024,8(1):92-101.
- [24] 刘彤,李丽,王海丽,等.应激性胃溃疡相关信号通路的研究进展[J].中国比较医学杂志,2021,31(10):114-118,142.
- [25] 毛一之.肝胃百合汤对慢性应激胃溃疡模型小鼠JAK/STAT通路介导Th1/Th2细胞平衡的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2018.
- [26] 何静,祁丽萍,童丽,等.中医药通过调控PI3K-Akt信号通路改善胃溃疡的研究进展[J/OL].西北药学杂志,1-11[2025-05-01]. <https://link.cnki.net/urlid/61.1108.R.20250414.1908.002>.
- [27] ZHOU J P, WANG G Q, HAN R H, et al. Glycopeptides from Paecilomyces sinensis ameliorate ethanol-induced gastric ulcers via anti-inflammation and the miR-9-5p-MEK/ERK signaling pathway[J]. Food Funct, 2021, 12(17): 7664-7675.
- [28] 王国威,卓涛,郑全伟,等.海螵蛸提取物通过调控VEGF/PI3K/Akt通路对难愈性创面修复的影响及作用机制[J].中国临床药理学与治疗学,2025,30(5):577-585.
- [29] 黄攀.IGF-1/PTEN/Akt/FoxO信号通路在大鼠水浸束缚应激中作用研究[D].南京:南京农业大学,2012.

[责任编辑:钟志敏,蒋维超(英文)]