

基于网络药理学和分子对接技术分析南芪清幽方治疗幽门螺杆菌感染作用机制

俞珍, 冯祥兴

广州中医药大学附属清远中医院, 广东 清远 511500

[摘要] 目的: 基于网络药理学、分子对接技术分析南芪清幽方治疗幽门螺杆菌 (Hp) 感染可能的作用机制。方法: 利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、文献检索及SwissADME工具筛选南芪清幽方的活性成分, 利用SwissTargetPrediction、TCMSP数据库检索活性成分的作用靶点, 通过GeneCards、OMIM数据库检索Hp感染的相关靶点。利用微生信网站筛选出活性成分作用靶点与疾病靶点的交集靶点。采用Cytoscape 3.10.2软件构建药物-成分-靶点网络图, 筛选出核心活性成分。利用STRING数据库构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 筛选出核心靶点。在DAVID数据库中进行交集靶点的基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。通过分子对接预测活性成分与核心靶点的结合活性。结果: 筛选出59种南芪清幽方活性成分, 其中核心成分为环桑色烯、木犀草素、槲皮素、山柰酚。活性成分的作用靶点与疾病靶点交集后得到269个潜在作用靶点, 核心靶点为甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1 (AKT1)、白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF) 及表皮生长因子受体 (EGFR)。GO功能富集分析的生物过程主要富集在胰岛素样生长因子受体、血小板衍生生长因子受体 β 、血管内皮生长因子、胰岛素受体等信号通路。根据KEGG通路富集分析结果, 共涉及176条信号通路, 与磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)-AKT、低氧诱导因子-1 (HIF-1)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路密切相关。分子对接结果显示核心成分与核心靶点有良好的对接活性。结论: 南芪清幽方可能通过环桑色烯、木犀草素、槲皮素、山柰酚等活性成分, 作用于GAPDH、AKT1、IL-6、TNF、EGFR等靶点, 调控PI3K-AKT、HIF-1、MAPK等信号通路治疗Hp感染。

[关键词] 幽门螺杆菌感染; 南芪清幽方; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 01-0204-10

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.01.034

Analysis of Mechanism of Nanqi Qingyou Prescription in Treating Helicobacter pylori Infection Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

YU Zhen, FENG Xiangxing

Qingyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Qingyuan Guangdong 511500, China

Abstract: **Objective:** To analysis the potential mechanism of Nanqi Qingyou Prescription in treating Helicobacter pylori (Hp) infection using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active components of Nanqi Qingyou Prescription were screened using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), literature retrieval, and SwissADME. The targets of these active components were collected via SwissTargetPrediction and TCMSP. Relevant targets of Hp infection were retrieved from the GeneCards and

[收稿日期] 2025-07-05

[修回日期] 2025-10-21

[基金项目] 清远市科技计划项目 (2021DZX017)

[作者简介] 俞珍 (1999-), 女, 住院医师。

[通信作者] 冯祥兴 (1979-), 男, 主任医师。

OMIM databases. The overlapping targets between the action targets of active ingredients and disease targets were screened out using the MicroBioinformatics website. The Cytoscape 3.10.2 software was used to construct a "medicine-component-potential target" network and the core active components were screened out. The STRING database was employed to build a protein-protein interaction (PPI) network and the core targets were screened out. The DAVID database was used for Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of intersecting targets. Molecular docking was performed to predict the affinity between active components and core targets. **Results:** A total of 59 active components were identified in Nanqi Qingyou Prescription, with the core components being cyclomorusin, luteolin, quercetin, and kaempferol. After intersecting the targets of the active components with disease-related targets, 269 potential therapeutic targets were obtained. The core targets were glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), AKT serine/threonine protein kinase 1 (AKT1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), and epidermal growth factor receptor (EGFR). The biological processes enriched in the GO functional enrichment analysis mainly included the insulin-like growth factor receptor signaling pathway, platelet-derived growth factor receptor β signaling pathway, vascular endothelial growth factor signaling pathway, and insulin receptor signaling pathway. According to the KEGG pathway enrichment analysis results, a total of 176 signaling pathways were involved, which were closely related to the PI3K-AKT signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. Molecular docking showed that the core components had good binding affinity with potential targets. **Conclusion:** Nanqi Qingyou Prescription may mediate the Hp infection process through active components such as cyclomorusin, luteolin, quercetin, and kaempferol, acting on targets including GAPDH, AKT1, IL-6, TNF, and EGFR. Its mechanism is associated with signaling pathways like the PI3K-Akt signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, and MAPK signaling pathway.

Keywords: Helicobacter pylori infection; Nanqi Qingyou Prescription; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

幽门螺杆菌(Hp)属革兰阴性杆菌,是消化性溃疡、胃黏膜相关组织淋巴瘤的高风险因素^[1-2],主要定植于人类胃黏膜表面,长期刺激会破坏胃黏膜屏障并改变胃的生理结构,导致胃部炎症^[3]。目前临床广泛使用根除Hp的方法为抗生素四联疗法,但由于相关药物长期、广泛使用,抗生素耐药问题日渐凸显,Hp根除率也逐渐呈下降趋势^[4],中医药防治Hp感染成为新的研究方向。

从中医病因分析,Hp属外邪的一种,Hp感染临床多表现为上腹部胀满、疼痛、嗝气、反酸等症状,病机关键为本虚邪盛,脾胃虚弱为本,湿热内蕴为标,脾胃湿热证为临床常见证型。根据中医学扶正祛邪的治疗原则,应在清热祛湿的同时健运脾胃。南芪清幽方是广州中医药大学附属清远中医院脾胃病科经验方,由五指毛桃、地榆、诃子、丁香组成。五指毛桃为岭南特色道地药材,补气而不助热,被

称为“南芪”,具有益气健脾的功效;地榆有凉血止血、解毒等功效;丁香有降逆止痛的功效;诃子有涩肠止泻之效。全方融健脾、清利于一体,补而不滞,温而不燥,清而不伤正,与Hp感染的关键病机相契合,具有较好的应用前景。现代药理学研究表明,五指毛桃具有抑菌抗炎、抗氧化、保护胃黏膜等作用^[5];诃子有抗氧化、抗炎、抗菌、胃肠道保护等生物活性^[6];丁香的抗菌、抗炎、抗氧化等药理作用也被证实^[7]。已有研究证明由五指毛桃、诃子、丁香组成的诃子清幽方对Hp标准菌株和临床菌株均有良好的体外抑制活性,且临床应用具有良好的疗效^[8]。一项临床研究结果显示,地榆胶囊联合三联疗法治疗脾胃湿热型Hp相关慢性非萎缩性胃炎,相较于单纯三联疗法,不仅根除率更优,且疾病复发率更低、安全性更佳^[9]。在诃子清幽方基础上加用有抗氧化、抗炎、抗菌等作用的地榆^[10]则组成了南芪清

幽方。

1 研究资料与方法

1.1 药物活性成分筛选和作用靶点预测 利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)将生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18定为筛选条件,分别检索五指毛桃、丁香、地榆、诃子的活性成分。在TCMSP数据库未搜索到五指毛桃,通过检索文献查询五指毛桃的成分及结构式。在TCMSP数据库中按照上述筛选条件挑选出药物的活性成分,在TCMSP数据库中未能查询到的成分,可在PubChem数据库中找到其SMILES号,通过SwissADME工具预测潜在的活性成分,纳入条件为“高胃肠道吸收”和“药物相似性DL分析”中超过3个“是,0违规”,且不超过五边形的化合物,根据检索所得的活性成分的SMILES号,在SwissTargetPrediction数据库以Probability值≥0为筛选条件获取其对应的靶点。若查询不到某个活性成分的靶点,则使用TCMSP数据库所记录的成分对应靶点进行补充,利用Uniprot数据库将所获取的靶点名称规范转化成“Homo sapiens(Human)”的Gene Name。

1.2 疾病靶点收集 利用GeneCards、OMIM数据库检索“Helicobacter pylori”“Helicobacter pylori infection”,合并从2个数据库获取的所有相关靶点,删除其中重复的靶点,得到疾病靶点。

1.3 交集靶点获取 利用微生信平台,获取活性成分作用靶点与疾病靶点的交集靶点,绘制交集靶点韦恩图。

1.4 潜在靶点相互作用网络的构建 将交集靶点导入STRING数据库,选择研究物种为“Homo sapiens”,设置置信度0.900,并隐藏游离的节点,获取靶点相互作用关系,导出蛋白质相互作用(PPI)网络图及TSV文件,将保存的TSV文件导入Cytoscape 3.10.2软件,用CytoNCA插件筛选出Degree值最大的前5个靶点作为核心靶点。

1.5 南芪清幽方“药物-成分-靶点”网络图构建

利用Excel 2016软件建立Type文件和Network文件,导入Cytoscape 3.10.2软件进行可视化,绘制南芪清幽方“药物-成分-靶点”网络图,并运用CytoNCA插件筛选出Degree值最大的前4个成分作为核心活性成分。

1.6 基因本体(GO)功能、京都基因与基因组百科全

书(KEGG)通路富集分析及其可视化 将交集靶点上传至DAVID数据库,从生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)3个层面进行GO功能富集分析及KEGG通路富集分析,在GO分析结果中选取排名前15的条目及KEGG通路分析结果中排名前15的通路,使用微生信平台将结果分别以柱形图和气泡图的形式展现。

1.7 分子对接验证 在PDB网站下载核心靶点对应靶蛋白结构文件作为受体,从TCMSP数据库和PubChem数据库中下载核心活性成分的结构,转为mol2结构文件作为配体;利用PyMOL软件对靶蛋白进行去除水分子、加氢、计算电荷等处理,使用AutoDock Tools软件进行半柔性对接,而后进行可视化。

2 研究结果

2.1 南芪清幽方活性成分收集结果 根据筛选条件,除去无靶点成分及重复成分,得到59个活性成分。见表1。

表1 南芪清幽方活性成分收集结果

PubChem CID	成分	来源
64971	mairin	地榆
222284	beta-sitosterol	地榆、丁香、五指毛桃
5280863	kaempferol	地榆、丁香、五指毛桃
/	alexandrin_qt	地榆
/	methyl-2,3,6-tri-O-galloyl-β-D-glucopyranoside	地榆
/	3,7,8-Tri-O-methylelagic acid	地榆
/	3-O-galloylprocyanidin B-3	地榆
11972411	methyl 4,6-di-O-galloyl-beta-D-glucopyranoside	地榆
/	methyl-6-O-galloyl-β-D-glucopyranoside	地榆
/	daucosterol_qt	地榆
/	sauvissimoside R1	地榆
/	gambirinin B-3	地榆
5280343	quercetin	地榆、丁香、五指毛桃
/	ellagic acid	诃子
/	sennosideE_qt	诃子
/	7-dehydrosigmasterol	诃子
71308174	chebulic acid	诃子
3213	ellipticine	诃子
/	peraksine	诃子
5748152	(R)-(6-methoxy-4-quinolyl)-[(2R,4R,5S)-5-vinylquinuclidin-2-yl]methanol	诃子
/	cheilanthifoline	诃子
/	strictosamide_qt	丁香

续表1 南芪清幽方活性成分收集结果

PubChem CID	成分	来源
6950754	ZINC03860434	丁香
5280794	stigmasterol	丁香、五指毛桃
5280442	acacetin	五指毛桃
5280445	luteolin	五指毛桃
/	α -amyrin acetate	五指毛桃
/	3 β -hydroxyl-stigmast-5-en-7-one	五指毛桃
638072	squalene	五指毛桃
26305	nodakenetin	五指毛桃
/	evofolin B	五指毛桃
12358389	α -amyrin	五指毛桃
92097	taraxerol	五指毛桃
932	5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	五指毛桃
9064	cianidanol	五指毛桃
5481969	cyclomorusin	五指毛桃
5375166	(E)-suberenol	五指毛桃
7896	1,3-butandiol	五指毛桃
179	2-butanone,3-hydroxy	五指毛桃
10796936	1,2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalen-1-ol	五指毛桃
19602	2-pentyl furan	五指毛桃
5833	spironolactone	五指毛桃
107243	1-(2-Furyl)ethanol	五指毛桃
821434	hydrated hesperidin	五指毛桃
10955962	salicifoliol	五指毛桃
192547	zhepeiresinol	五指毛桃
/	pubinernoid A	五指毛桃
44421292	7-O-Ethylguaiaicol glycerol	五指毛桃
10264377	2-[4-(3-Hydroxypropyl)-2-methoxyphenoxy]propane-1,3-diol	五指毛桃
12309636	(-)-pinoresinol	五指毛桃
/	clove oil	五指毛桃
1254	dL-menthol	五指毛桃
69301	1,3,5-trimethoxybenzene	五指毛桃
10313649	3,4-dimethoxyphenyl-1-O- β -D-glucoside	五指毛桃
65080	phenyl- β -D-glucopyranoside	五指毛桃
7276	styrene oxide	五指毛桃
434253	24,25-dihydroxycholecalciferol	五指毛桃
10913	cyclopentasiloxane	五指毛桃
91588	(1S)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6,7-diol	五指毛桃

2.2 药物-疾病交集靶点 通过 SwissTargetPrediction 数据库和 TCMSP 数据库共获取 634 个南芪清幽方活性成分的作用靶点,通过 Genecards、OMIM 数据库共筛选出 2 706 个疾病靶点。将药物活性成分作用靶

点与疾病靶点取交集并绘制韦恩图,共获得 269 个交集靶点。见图 1。

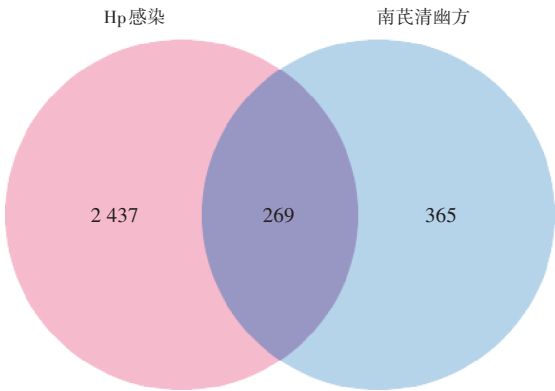


图1 交集靶点韦恩图

2.3 “药物-成分-靶点”网络 将南芪清幽方中的药物、活性成分和对应的潜在靶点导入 Cytoscape 3.10.2 软件构建网络,见图 2。所有活性成分中, Degree 值最大的前 4 个成分依次是环桑色烯、木犀草素、槲皮素、山柰酚。见表 2。

2.4 潜在靶点相互作用网络 利用 STRING 数据库得到靶点相互作用关系并导出网络图,见图 3。共含有节点 269 个,代表所有的潜在靶点蛋白;边线 5 640 条,代表靶点蛋白之间的相互作用关系。利用 CytoNCA 插件将 Degree 值从大到小筛选,前 5 个靶点分别为甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)、表皮生长因子受体(EGFR),见图 4。

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析结果 GO 功能富集分析结果显示,在 BP 层面,共富集到 960 个条目;在 CC 层面,共富集到 111 个条目;在 MF 层面,共富集到 259 个条目。选取排名前 15 个条目绘制柱形图,见图 5。其中, BP 主要富集在染色质重塑、蛋白质磷酸化、激酶插入域受体(KIT)信号通路、巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)信号通路等; CC 主要富

表2 Degree 值排名前4的活性成分表

PubChem CID	成分中文名	成分英文名	Degree 值
5481969	环桑色烯	cyclomorusin	56
5280445	木犀草素	luteolin	54
5280343	槲皮素	quercetin	54
5280863	山柰酚	kaempferol	54

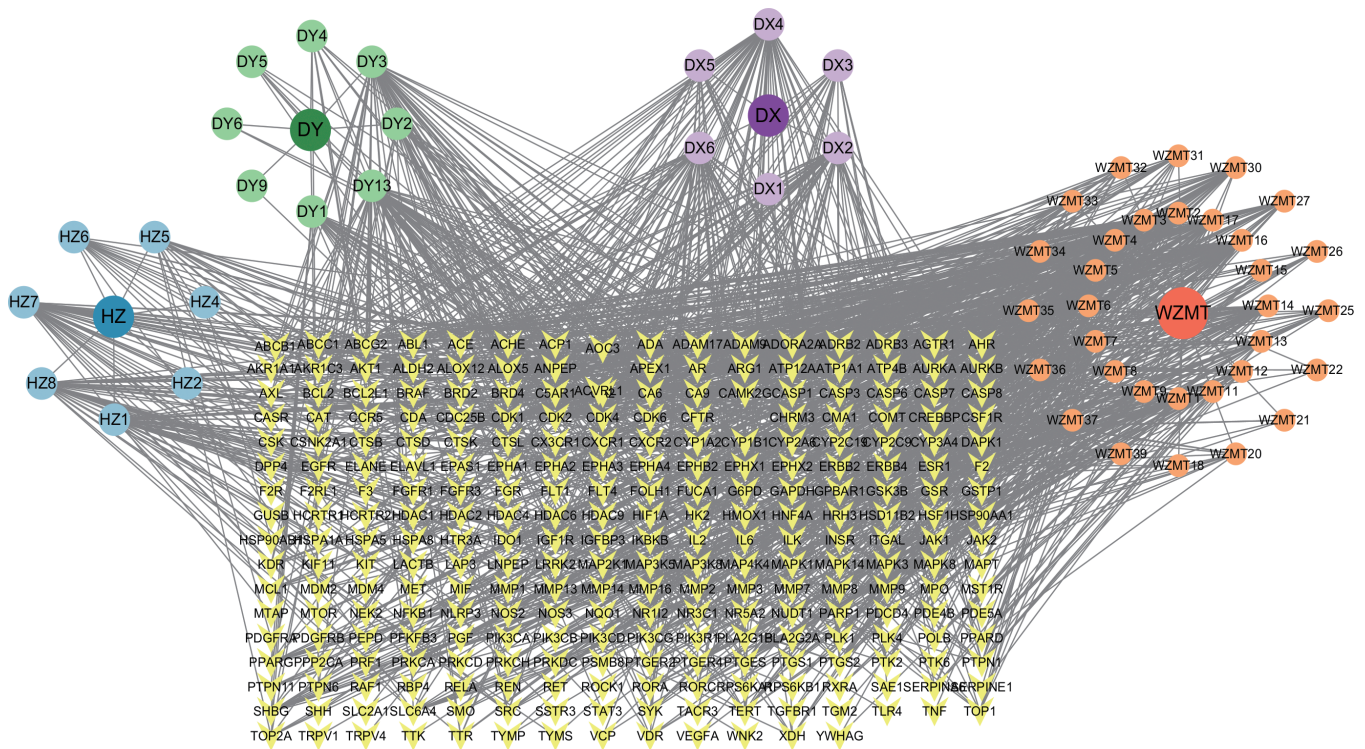


图2 药物-成分-靶点网络图

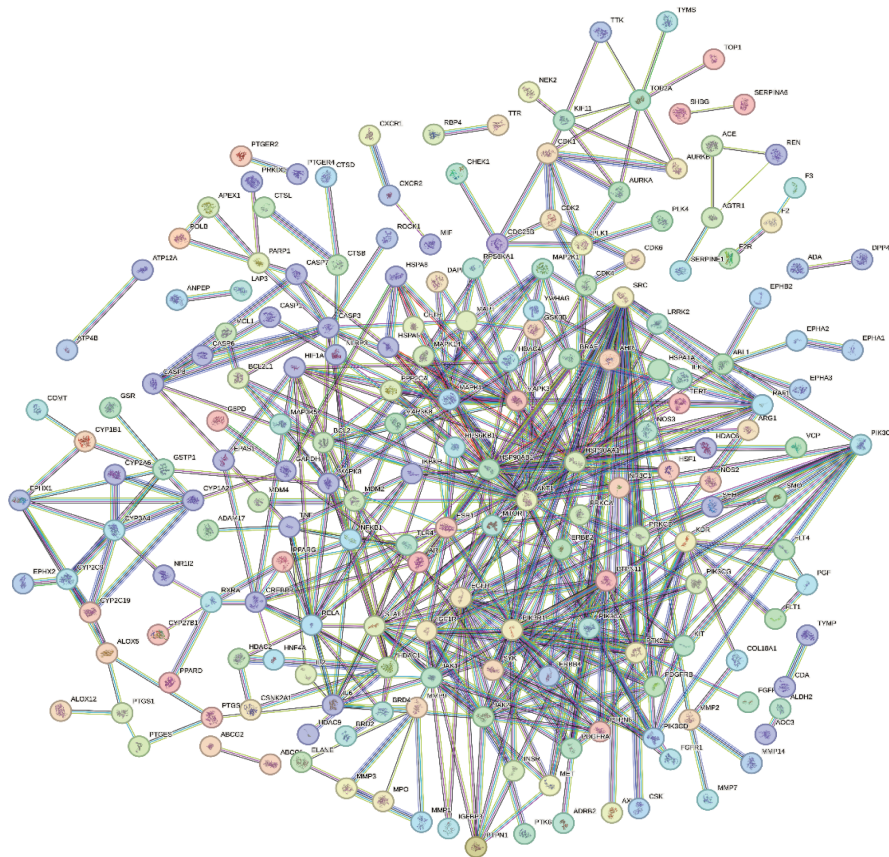


图3 PPI互作网络图

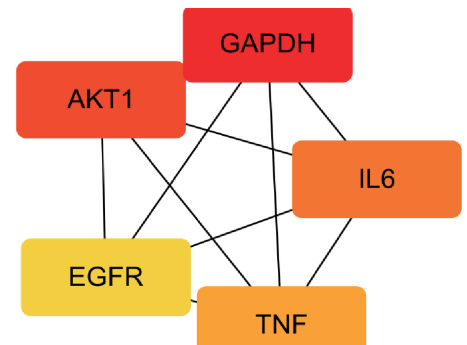


图4 核心靶点图

集在细胞质、细胞表面、含蛋白质的复合物、富含纤维胶凝蛋白-1(Ficolin-1)的颗粒腔、核被膜等；MF主要富集在腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)结合、组蛋白H3Y41激酶活性、蛋白酪氨酸激酶、MCSF受体活性等。

KEGG 通路富集分析结果共涉及 176 条信号通路，排名前 15 的通路见图 6，主要涉及磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)-AKT、低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路密切相关。

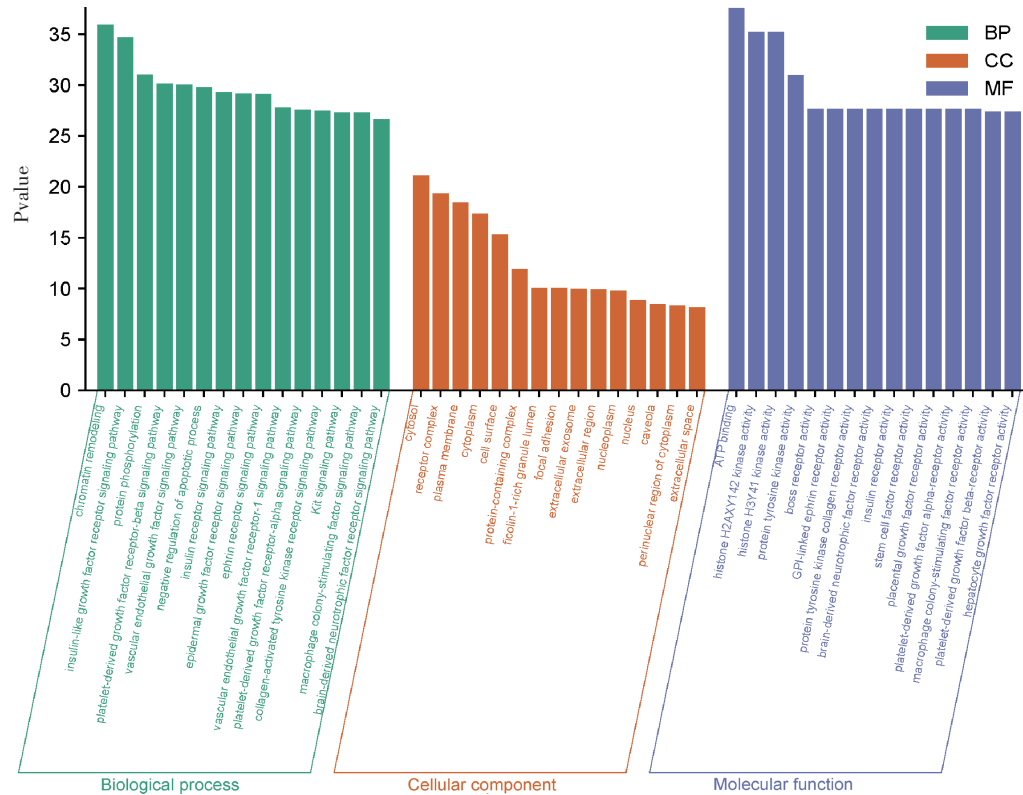


图5 GO功能富集图

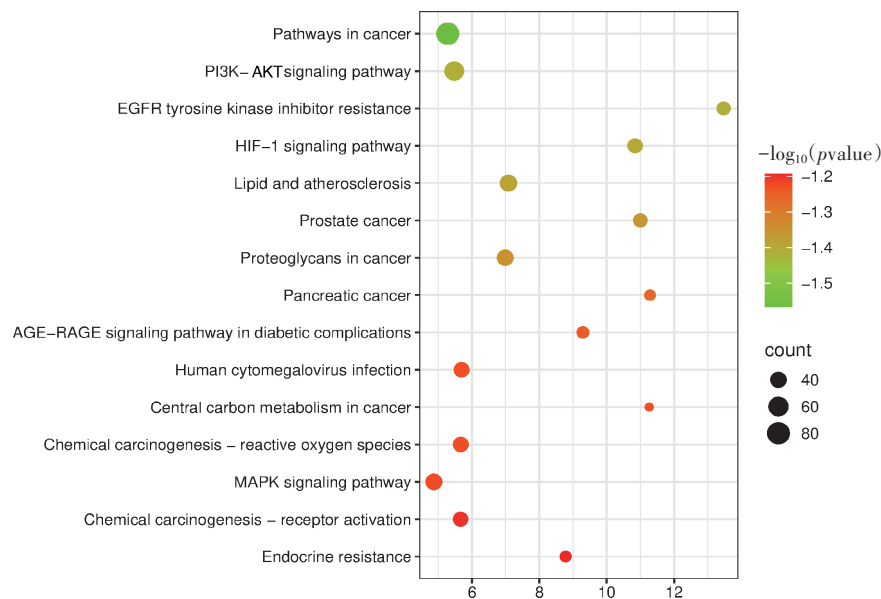


图6 KEGG通路富集图

2.6 分子对接结果 核心成分环桑色烯、木犀草素、槲皮素、山柰酚与核心靶点 GAPDH、AKT1、IL-6、TNF、EGFR 的分子对接结合能均 < -5 kcal/mol, 提示

相互之间具有较强的结合力, 将结合能绘制为热图, 见图7。部分活性成分与靶蛋白的结合细节见图8。

	AKT1	EGFR	GAPDH	IL6	TNF	kcal/mol
cyclomorusin	-8.5	-7.9	-11.4	-10.7	-9.1	
kaempferol	-7.0	-5.9	-8.1	-8.1	-7.4	
luteolin	-7.3	-6.3	-8.5	-7.9	-7.9	
quercetin	-7.6	-6.6	-8.6	-7.2	-7.5	

图7 结合能热图

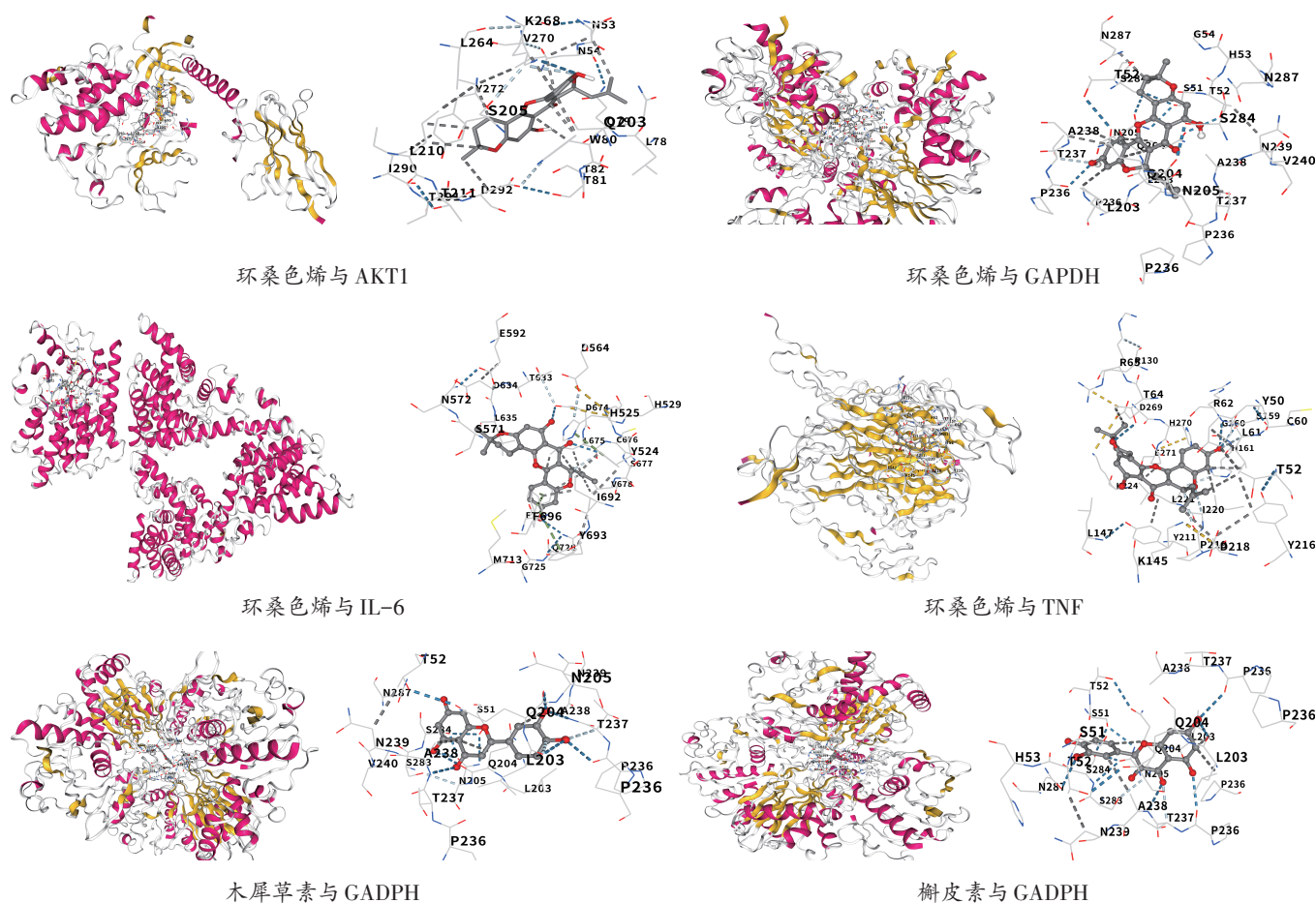


图8 分子对接模式图

3 讨论

本研究采用网络药理学和分子对接的方法, 分析南芪清幽方治疗 Hp 感染的潜在机制。通过分析, Degree 值排在前4的活性成分为环桑色烯、木犀草素、槲皮素和山柰酚, 以上4种成分均属黄酮类化合物。

黄酮类化合物是一类广泛存在于植物中的多酚类物质, 生物活性多样, 也具有十分广泛的药理作用, 包括抗氧化、抗炎、抗病毒、抗肿瘤及调节免疫等^[11-15]。研究表明, 环桑色烯具有抗菌、抗炎、抗癌等作用^[16-18]。木犀草素是一种天然黄酮类化合物,

广泛存在于蔬菜和中草药中,有研究表明,木犀草素对Hp菌株具有杀菌活性^[19]。Hp是人体内常见的产生脲酶的细菌,脲酶能够分解尿素,提高胃内pH值,帮助Hp在胃部定植及生存^[20]。木犀草素可通过结合脲酶活性位点,降低其活性,破坏Hp的定植^[21]。木犀草素还可以通过抑制核因子(NF)- κ B和MAPK通路,减少IL-6、TNF- α 等促炎因子释放,减轻炎症,保护胃黏膜^[22-23]。木犀草素与克拉霉素、阿莫西林等联用时,可降低Hp对抗生素的耐药性,增强抗生素的疗效,提高根除率^[24]。槲皮素对Hp也有较好的抑制作用,研究表明,槲皮素在体外对Hp菌株具有抗菌活性,能够抑制菌株的生长^[25];在对Hp感染的小鼠实验中,结果显示槲皮素可降低炎症细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 和 γ -干扰素)的释放,减少Hp引起的炎症反应^[26];还有研究证明,槲皮素能控制与Hp感染相关的胃黏膜炎症和细胞凋亡,从而保护胃上皮细胞^[27];同时,其通过调节细胞周期蛋白减少增殖、诱导细胞凋亡、引起细胞周期停滞和抑制有丝分裂过程来发挥抗肿瘤作用^[28]。山奈酚是一种类黄酮,对Hp具有直接抗菌作用^[29-30],能够通过干扰细胞质膜的流动性和稳定性达到消灭Hp的目的^[31];通过抑制NF- κ B的活性并降低炎症因子IL-1 β 和IL-8的基因表达^[32-35],抑制Hp的细胞毒素相关基因A蛋白(CagA)和空泡毒素A蛋白(VacA)易位,下调促炎细胞因子的表达而显示出抗炎作用^[36]。以上分析说明南芪清幽方的核心成分多具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗肿瘤的特性。

通过PPI分析,核心作用靶点为GAPDH、AKT1、IL-6、TNF和EGFR。GAPDH是糖酵解反应一个重要的酶,其可调节癌细胞增殖和迁移,并且与患者预后不良有关^[37]。AKT1是PI3K/AKT/mTOR信号通路的核心分子,参与细胞增殖、存活、代谢和凋亡调控^[38]。AKT1高表达的Hp感染者可能更易进展为胃癌,需早期干预^[39]。Hp感染时IL-6可过度表达,且随着炎症程度的增加其表达也增加^[40]。TNF是一种调节细胞因子,Hp感染胃黏膜后,通过毒力因子激活宿主固有免疫系统,诱导巨噬细胞、中性粒细胞等释放TNF等炎症因子,导致胃黏膜损伤和慢性炎症。当TNF与细胞膜上的受体蛋白结合后,可以激活TNF信号通路,促进炎症因子的释放^[41]。EGFR是一种与表皮生长因子结合的细胞表面蛋白,可促进肿瘤细

胞增殖、肿瘤内及周围血管生成,促进肿瘤细胞黏附、侵袭与转移,抑制肿瘤细胞凋亡^[42]。表皮生长因子(EGF)及其受体EGFR参与慢性萎缩性胃炎疾病的发展过程,并且受慢性炎症的刺激,致使EGFR表达上升,与EGF相结合后,活化MAPK信号通路,进一步导致胃黏膜细胞异常增殖,调控胃癌的发生、发展^[43]。通过以上对核心靶点的分析,南芪清幽方可能通过作用于炎症、肿瘤相关节点蛋白来发挥治疗Hp感染的作用。

GO功能富集分析结果主要涉及染色质重塑、蛋白质磷酸化、凋亡过程的负调节等BP,通过作用在胞浆、受体复合物、质膜、细胞表面等部位发挥组蛋白H2AXY142激酶活性、组蛋白H3Y41激酶活性、蛋白酪氨酸激酶等MF。KEGG通路富集分析结果显示南芪清幽方抗Hp感染主要与PI3K-AKT、HIF-1、MAPK等信号通路密切相关。PI3K-AKT信号通路是细胞中重要的生存和增殖调控通路,参与细胞生长、代谢、凋亡等过程,该通路的异常激活与多种疾病(如癌症、炎症和感染)密切相关^[44]。Hp通过毒力因子(如CagA、VacA)激活PI3K-AKT,抑制宿主细胞凋亡,促进Hp长期定植^[45]。Hp感染胃上皮细胞会激活PI3K/AKT/mTOR级联反应,诱导胃上皮细胞转化为肿瘤细胞,增加胃癌发生的风险^[46]。HIF-1信号通路是细胞应对缺氧环境的一种重要调节机制,HIF-1 α 可以调节多种炎症相关基因的表达,促进炎症细胞的募集和活化,增强炎症反应^[47];Hp感染后,HIF-1信号通路被激活,可调节细胞的代谢,在相对缺氧微环境中,HIF-1 α 可促进糖酵解相关基因的表达,使胃上皮细胞的代谢方式向糖酵解转变,为细胞在缺氧条件下提供能量支持,有利于Hp的生存和繁殖,同时也可能影响胃上皮细胞的正常功能和稳态,促进胃部疾病进展^[48];Hp的某些毒力因子,如尿素酶等,可诱导HIF-1 α 的表达^[49]。HIF-1 α 反过来可能增强Hp的毒力,促进细菌对胃黏膜的黏附、侵袭以及免疫逃逸等能力,使细菌能够更好地在胃部定植和引发疾病^[50]。MAPK信号通路是调控细胞增殖、分化、凋亡和应激反应的核心信号网络^[51]。Hp激活MAPK炎症信号通路,促使效应蛋白胞外信号调节激酶(ERK)、p38和c-Jun氨基末端激酶(JNK)等磷酸化,进而诱导促炎因子及趋化因子的表达和分泌,引发胃部炎症反应,ERK、JNK水平升高程度与

胃癌风险正相关^[52]。

综上,笔者基于网络药理学与分子对接技术分析结果推测,南芪清幽方可能通过环桑色烯、木犀草素、槲皮素、山柰酚等活性成分,作用于GAPDH、AKT1、IL6、TNF、EGFR等靶点,调控PI3K-AKT、HIF-1、MAPK等信号通路治疗Hp感染。

[参考文献]

- [1] MANABE N, MATSUEDA K, HARUMA K. Epidemiological Review of Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in Asian Countries[J]. *Digestion*, 2022, 103(1): 29-36.
- [2] ZAVROS Y, MERCHANT J L. The immune micro environment in gastric adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(1): 451-467.
- [3] MALFERTHEINER P, CAMARGO M C, EL-OMAR E, et al. Helicobacter pylori infection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 19.
- [4] 张宇, 赵颖, 王蓉. 中西医结合治疗幽门螺杆菌相关性胃炎研究进展[J]. *光明中医*, 2024, 39(24): 5057-5061.
- [5] 劳景莉, 于旭东, 蔡泽坪, 等. 五指毛桃化学成分和药理作用研究进展[J]. *热带农业科学*, 2018, 38(5): 82-87.
- [6] 张玉霞, 张樱山, 张国霞, 等. 药食同源藏药诃子的研究进展及应用前景分析[J]. *中国野生植物资源*, 2024, 43(S1): 49-58.
- [7] 李莎莎, 李凡, 李芳, 等. 丁香化学成分与药理作用研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(5): 863-868.
- [8] 王延华, 冯中, 姚美村, 等. 诃子清幽方提取工艺优化及体外抗幽门螺杆菌活性研究[J]. *中国医药工业杂志*, 2024, 55(4): 540-544.
- [9] 林蓓蓓. 地榆胶囊联合三联疗法治疗脾胃湿热型Hp相关慢性非萎缩性胃炎的临床观察[D]. 广东药科大学, 2021.
- [10] 吴杰, 谢开勇, 袁丽, 等. 近五年地榆的药理作用机制研究进展[J]. *环球中医药*, 2024, 17(8): 1669-1678.
- [11] 张桐, 肖更生, 刘东杰, 等. 贡柑皮多甲氧基黄酮的提取优化及其油脂抗氧化稳定性研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2024, 15(5): 220-229.
- [12] DIAS M C, PINTO D C G A, SILVA A M S. Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity[J]. *Molecules*, 2021, 26(17): 5377.
- [13] BADSHAH S L, FAISAL S, MUHAMMAD A, et al. Antiviral activities of flavonoids[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111596.
- [14] MA J, LI P, MA Y H, et al. Extraction of flavonoids from black mulberry wine residues and their antioxidant and anticancer activity in vitro[J]. *Heliyon*, 2024, 10(10): e27333.
- [15] CIUMARNEAN L, MILACIU M V, RUNCAN O, et al. The effects of flavonoids in cardiovascular diseases[J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4320.
- [16] TABASSUM R, KOUSAR S, MUSTAFA G, et al. In Silico Method for the Screening of Phytochemicals against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus[J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 5100400.
- [17] 成胜荣. 同源异效桑源药材(桑叶、桑枝、桑白皮、桑椹)的物质基础研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [18] ALIBAKHSI A, MALEKZADEH R, HOSSEINI S A, et al. Investigation of the therapeutic role of native plant compounds against colorectal cancer based on system biology and virtual screening[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11451.
- [19] TRAN TRUNG H, TRUONG THI HUYNH H, NGUYEN THI THUY L, et al. Growth-Inhibiting, Bactericidal, Antibiofilm, and Urease Inhibitory Activities of Hibiscus rosa sinensis L. Flower Constituents toward Antibiotic Sensitive- and Resistant-Strains of Helicobacter pylori[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(32): 20080-20089.
- [20] 敦泽, 郭立芳. 幽门螺杆菌致病机制的研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(8): 645-648.
- [21] 徐文艳, 黄干荣, 廖丽娟, 等. 植物源黄酮类化合物对幽门螺杆菌脲酶抑制作用的研究进展[J]. *医药导报*, 2024, 43(8): 1309-1314.
- [22] 于倩, 巫冠中. 木犀草素抗炎机制的研究进展[J]. *药学研究*, 2019, 38(2): 108-111, 119.
- [23] 姜亚玲, 李文渊, 冯爽, 等. 木犀草素的结构修饰及其生物活性研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6889-6902.
- [24] MOSS S F, SHAH S C, TAN M C, et al. Evolving Concepts in Helicobacter pylori Management[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(2): 267-283.
- [25] 张舒宁, 叶淳, 兰清华, 等. 槲皮素的生药资源、药理作用及主要剂型研究进展[J]. *温州医科大学学报*, 2025, 55(1): 66-74.
- [26] TAKEUCHI H, TRANG VT, MORIMOTO N, et al. Natural products and food components with anti-Helicobacter pylori activities[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27): 8971-8.
- [27] BROWN J C, WANG J, KASMAN L, et al. Activities of muscadine grape skin and quercetin against Helicobacter pylori infection in mice[J]. *Appl Microbiol*, 2011, 110(1): 139-146.
- [28] ZHANG S, HUANG J, XIE X Q, 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.
- [29] REYES-FARIAS M, CARRASCO-POZO C. The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3177.
- [30] CALDERON-MONTANO J M, BURGOS-MORON, MORON E, et al. A review on the dietary flavonoid kaempferol[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11(4): 298-344.
- [31] YANG R, LI J, WANG J, et al. Kaempferol inhibits the growth of Helicobacter pylori in a manner distinct from antibiotics[J]. *Food Biochem*, 2022, 46(9): e14210.

- [32] KOWALSKI J, SAMOJEDNY A, PAUL M, et al. Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha genes in J774.2 macrophages[J]. *Pharmacol Rep*, 2005, 57(3): 390-394.
- [33] LEE S, KIM Y J, KWON S, et al. Inhibitory effects of flavonoids on TNF-alpha-induced IL-8 gene expression in HEK 293 cells[J]. *BMB Rep*, 2009, 42(5): 265-270.
- [34] HÄMÄLÄINEN M, NIEMINEN R, VUORELA P, et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages[J]. *Mediators Inflamm*, 2007, 2007: 45673.
- [35] CHEN C C, CHOW M P, HUANG W C, et al. Flavonoids inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells through activator protein-1 and nuclear factor-kappaB: structure-activity relationships[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(3): 683-693.
- [36] YEOM M J, LEE M H, KIM D H, et al. Anti-inflammatory effects of Kaempferol on Helicobacter pylori-induced inflammation[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(1): 166-173.
- [37] WANG J, YU X T, CAO X Y, et al. GAPDH: A common housekeeping gene with an oncogenic role in pan-cancer[J]. *Comput Struct Biotechnol*, 2023, 21: 4056-4069.
- [38] SIZEK H, HAMEL A, DERITEI D, et al. Boolean model of growth signaling, cell cycle and apoptosis predicts the molecular mechanism of aberrant cell cycle progression driven by hyperactive PI3K[J]. *PLoS Comput Biol*, 2019, 15(3): e1006402.
- [39] XIE Y, LIU L. Analysis of correlation between HP infection and activation of PI3K/Akt pathway in mucosal tissues of gastric cancer and precancerous lesions[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 5615-5620.
- [40] 黄懋敏, 董丹丹, 亓丹丹, 等. 慢性萎缩性胃炎患者Hp感染与TGF-βR II、IL-6和TNF-α的表达研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(5): 751-756.
- [41] KALLIOLIAS G D, IVASHKIV L B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 49-62.
- [42] MIYAMOTO Y, SUYAMA K, BABA H. Recent advances in targeting the EGFR signaling pathway for the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 752.
- [43] RASHD M, SHAH1 S G, VERMA T, et al. Tumor-specific over expression of his tonegene, H3C14 in gastric cancer is mediated through EGFR-FOXC1 axis[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2021, 1864(4-5): 194703.
- [44] ACOSTA-MARTINEZ M, CABAIL M Z. The PI3K/Akt pathway in Meta-inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15330.
- [45] NAGY T A, FREY M R, YAN F, et al. Helicobacter pylori regulates cellular migration and apoptosis by activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling[J]. *Infect Dis*, 2009, 199(5): 641-51.
- [46] MORGOS D T, STEGANI C, MIRICESCU D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR and MAPK Signaling Pathways in Gastric Cancer[J]. *Int Mol Sci*, 2024, 25(3): 1848.
- [47] NOTO J M, PIAZUELO M B, ROMERO-GALLO J, et al. Targeting hypoxia-inducible factor-1 alpha suppresses Helicobacter pylori-induced gastric injury via attenuation of both cag-mediated microbial virulence and proinflammatory host responses[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2263936.
- [48] XIAO Y, LIU X, XIE K, et al. Mitochondrial dysfunction induced by HIF-1α under hypoxia contributes to the development of gastric mucosal lesions[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(4): e1653.
- [49] LU Y, RONG J, LAI Y, et al. The degree of Helicobacter pylori infection affects the state of macrophage polarization through crosstalk between ROS and HIF-1α[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5281795.
- [50] TAPIA H A, GARCÍA-NAVARRETE C, SILVA P, et al. Helicobacter pylori infection promotes the formation of the β-catenin/HIF-1α complex, enabling adaptive responses in gastric cancer cells[J]. *FEBS J*, 2025, 292(21): 5769-5788.
- [51] SHANG K J, ZHAO Z H, CHEN H, et al. Anti-inflammatory potential of wampee (Clausena lansium (Lour.) Skeels) polyphenol extract in ulcerative colitis: Gut microbiota and TLR4-p38 MAPK/NF-κB signaling axis regulation[J]. *Foods*, 2025, 14(4): 619-624.
- [52] LIU X, WANG D, WEI X, et al. Selectively Antagonizing the NOD1-Mediated Inflammatory Signaling Pathway Mitigates the Gastric Inflammation Induced by Helicobacter pylori Infection[J]. *Med Chem*, 2024, 67(24): 22145-22167.

[责任编辑: 吴凌, 蒋维超(英文)]