

网络药理学在中医药治疗慢性萎缩胃炎机制的研究进展

张威威 张智凯 尹静雯

广西中医药大学研究生院 广西南宁 530000

摘要:慢性萎缩性胃炎是临床常见病,给人民的生活及工作带来了诸多的困扰。中医药治疗慢性萎缩性胃炎取得了一定疗效,其作用机制目前尚未完全阐明。网络药理学通过构建网络预测中药治疗疾病的作用机制。因此通过总结网络药理学在中医药治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制相关文献进行综述,以期在治疗慢性萎缩性胃炎的基础研究上及相关应用上提供参考。

关键词:网络药理学;慢性萎缩性胃炎;中药;综述

Progress of network pharmacology in TCM treatment of chronic atrophic gastritis

Weiwei Zhang, Zhikai Zhang, Jingwen Yin

Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, 530000, Guangxi

Abstract: Chronic atrophic gastritis is a common clinical disease that causes many troubles in people's daily life and work. Traditional Chinese medicine has achieved certain curative effects in the treatment of chronic atrophic gastritis, but its mechanism of action has not been fully elucidated. Network pharmacology predicts the mechanism of traditional Chinese medicine in treating diseases by constructing networks. Therefore, this article summarizes the literature related to the mechanism of action of network pharmacology in the treatment of chronic atrophic gastritis with traditional Chinese medicine, in order to provide a reference for basic research and related applications in the treatment of chronic atrophic gastritis.

Keywords: network pharmacology; chronic atrophic gastritis; traditional Chinese medicine; review

慢性胃炎 (chronic gastritis) 是由各种病因引起的胃黏膜慢性炎症的临床常见病及多发病^[1]。流行病学研究显示慢性胃炎占胃镜检查人数 80% 以上,而慢性萎缩性胃炎可显著增加胃癌的发生率,在临床上越来越引起重视^[2]。历代中医学家认为气滞致病、或湿热淤滞、或脾胃虚弱、或淤血阻络引起。中医药成分复杂,治疗疗效显著,但作用机制尚未完全阐明。近年来网络药理学方法引入中医药基础研究,通过多靶点、多通路发挥对慢性萎缩性胃炎的治疗作用研究,为临床处方用药及基础科学研究提供了一定的科学依据。

一、网络药理学

网络药理学^[3]概念首次于 2007 年由 Hopkins 提出。网络药理学从系统生物学、基因组学、药理学等多学科角度理解病证和药物作用机制,以多成分-多靶点-多通路来预测疾病发展作用机制。利用网络药理学研究方法构建“药物-靶标-疾病”网络,这有望为中药复方制剂及新药的研发提供科学依据及研究方向。

二、网络药理学在中药治疗慢性萎缩性胃炎领域中的应用

网络药理学在慢性萎缩性胃炎作用机制的研究领域应用非常广泛。笔者根据其研究分类的不同,分为单味药、药对配伍、复方中药、名医核心组方四个部分进行论述。

2.1 单味中药对治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究

梁玉华,梅全喜等^[4]研究党参治疗慢性萎缩性胃炎的机制,结果提示党参治疗潜在基因的生物功能主要涉及以

下方面: NF- κ B 结合,半胱氨酸型内肽酶影响染色体结合,蛋白质异二聚化活性等。KEGG 富集分析结果显示,党参治疗慢性萎缩性胃炎潜在基因的显著通路主要包括 PI3K/AKT、TNF 信号通路等。其他研究发现党参可能是通过抑制 Hp,降低血清中 TNF- α 的含量达到保护胃黏膜的作用。PI3K/AKT 信号通路过度活化还会加重炎症相关癌变进程。

蔡可珍,郑琴等^[5]通过提取丁香挥发油中的主要化合物,结合网络药理学研究其治疗慢性萎缩性胃炎机制发现发现丁香可主要涉及参与凋亡过程的负调控、炎症反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物过程。KEGG 通路富集分析结果显示丁香挥发油可能在调控 TNF 信号通路、VEGF 信号通路、ErbB 信号通路、HIF-1 信号通路中治疗慢性萎缩性胃炎中发挥重要作用。相关研究也表明 VEGF 在慢性萎缩性胃炎及胃癌的表达有显著性差异。综上丁香挥发油抗慢性萎缩性胃炎作用具有复杂的分子网络关系。

赵琦,张飞等^[6]通过网络药理学及分子对接研究铁皮石斛分析得出铁皮石斛主要成分槲皮素、柚皮素等对慢性萎缩性胃炎发挥作用,主要作用于 AKT1、MAPK3、EGFR 等相关核心靶点。生物富集及 KEGG 分析出细胞外基质、蛋白激酶活性、对氧化应激的反应等生物学功能和 IL-17、癌症的途径、细胞凋亡通路可能与慢性萎缩性胃炎的发展有关。分子对接结果得出柚皮素、槲皮素与核心靶点 MMP-9 的对接亲和度较高。同时相关研究^[7]表明 IL-17 表达在感染 Hp 慢性胃炎中呈正相关,可促进炎症的发生。

韩小娟,程茜菲等^[8]采用网络药理学和分子对接技术,

对朱砂七治疗胃炎进行探索,分析出朱砂七治疗胃炎的核心靶点为 HIF1A、IL6、VEGFA 和 EGFR 及调控 TNF、Apoptosis、EGFR、HIF-1 等信号通路以治疗胃炎。分子对接提示化合物 quercetin 对于 HIF1A、IL6、VEGFA 和 EGFR 的亲和力较好。研究发现^[9]白细胞介素 IL6 在激活与调节免疫细胞,介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用。EGFR 通过促进细胞分化及增殖来修复损伤胃黏膜,抑制胃酸分泌等。

2.2 中药药对治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究

贾庆玲,王煜姣等^[10]利用网络药理学研究莪术-黄连药对富集分析和通路分析结果表明主要涉及凋亡过程的负调控、酶结合和 TNF、MAPK、Toll 样受体、NF- κ B 信号通路等相关通路。其中主要通路 TNF 信号通路上涉及 TNF、MMP-9、AKT1、IL-6、IL-1 β 等相关靶点基因。动物实验表明^[11],慢性萎缩性胃炎大鼠血清 IL-6、TGF- β 1 含量均存在不同程度的增加。其他研究^[12]证实慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜组织中可见 TNF- α 、MMP-9、IL-1 β 等指标高表达。

涂文玲,林泽豪等^[13]通过网络药理学结合分子对接研究三棱-莪术治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究发现三棱-莪术治疗慢性萎缩性胃炎的可能机制主要涉及 IL-17、TNF、P53、HIF-1 等相关信号通路。主要是通过抗炎、调控细胞凋亡等达到治疗效果。

张慧,王艳艳等^[14]通过网络药理学分析探索吴茱萸-黄连药对治疗胃炎的作用机制。吴茱萸-黄连药对主要活性成分为生物碱类,作用 HIF-1 信号通路、TNF 信号通路等发挥抗炎、抗氧化保护自身等作用。同时相关研究^[15]表明 HIF-1 信号通路在生物发育、损伤修复等生理和病理生理过程中具有重要。

2.3 中药复方治疗慢性胃萎缩性胃炎作用机制研究

许文倩,秦雪梅等^[16]发现黄芪建中汤作用靶点主要涉及细胞过程的增殖与凋亡、与铁离子结合并参与免疫反应、调节氧水平等生物过程发挥治疗作用。作用通路主要涉及癌症通路、精氨酸和脯氨酸代谢、VEGF 信号转导等。另外有实验证实黄芪建中汤调节大鼠(胃黏膜损伤模型) VEGF 蛋白的表达,达到修补胃黏膜作用。相关研究^[17]表明精氨酸和脯氨酸代谢与慢性萎缩性胃炎的发病机制密切相关,主要参与了氧化应激、调节胃肠道菌群等多个生化反应。

杨良俊,蔡甜甜等^[18]基于网络药理学的四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究表明四君子汤中的活性成分可针对慢性萎缩性胃炎的关键靶点包括 PTGS2 等发挥治疗作用。通过 TNF、P53、PI3K/AKT 信号通路来调控慢性萎缩性胃炎的进展等。相关研究^[19]表明四君子汤能调控 TNF- α 及 IL-6 水平以达到修复胃黏膜。另外也有研究证实 P53 在慢性萎缩性胃炎的进展中发挥着重要。

李昆阳,刘华一等^[20]基于网络药理学探索丹参饮治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究表明丹参饮的主要通过调控 PTGS2、PPARG、NR1H2 等相关靶点蛋白,干预机体的氧化还原、增殖凋亡、炎症反应等生物途径,并可能通过

HIF-1、PI3K/AKT 等信号通路来治疗慢性萎缩性胃炎。相关研究也表明丹参饮可以通过调控 PI3K/AKT 等信号通路来达到修复胃黏膜的作用。

卢启明,胡小英等^[21]基于网络药理学和分子对接探析健脾丸治疗慢性胃炎的作用机制表明 IL-6、VEGFA、TP53 为潜在的关键核心靶点。健脾丸治疗慢性胃炎的关键信号通路主要有细胞凋亡、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE、C 型凝集素受体信号通路等多个通路。

刘少玲,谢梅娟等^[22]通过网络药理学研究益胃汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制。KEGG 通路富集分析结果显示作用机制涉及 PI3K-AKT、ERBB、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药,雌激素信号通路等信号通路生物进程。主要通过抗炎、抗幽门螺旋杆菌和促进胃黏膜修复等方面发挥治疗慢性萎缩性胃炎作用。

陈婷,王伟等^[23]通过网络药理学研究芪莲舒痞方治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制。信号通路分析提示主要与癌症相关通路、PI3K-AKT 信号通路、TNF 信号通路、低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路密切相关。分子对接提示槲皮素与 Tp53、IL-6I、L-1 β 等结合能力强。

向阳,戚璐^[24]等利用网络药理学研究连朴饮防治慢性萎缩性胃炎的作用机理。研究发现连朴饮有 41 中主要成分,与慢性萎缩性胃炎共有 81 个靶点,对慢性萎缩性胃炎发挥治疗作用可能主要通过调节细胞因子受体结合、细胞因子活性等生物学过程,其机制可能主要涉及 IL-17 信号通路、Th17 细胞分化信号通路等。证实了连朴饮多成份、多靶点、多途径治疗慢性萎缩性胃炎。

2.4 名医核心组方治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究

郑蕾蕾,沙颖^[25]等基于数据挖掘和网络药理学分析李恩复治疗慢性萎缩性胃炎用药规律和作用机制,核心药物为当归、川芎、白芍,治疗慢性萎缩性胃炎涉及的通路为癌症、AMPK、FoxO 信号通路等,与 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物过程有关。

邹琦^[26]通过网络药理学对杜建民名医工作室治疗慢性胃炎经验挖掘及核心处方作用机制,研究发现慢性胃炎核心处方治疗慢性胃炎的主要通路有癌症、PI3K-Akt、IL-17、Th17 细胞分化、Toll 样受体、HIF-1 等多条信号通路等,主要的生物过程包括对无机物的反应、对氧化应激的反应、对细菌的反应、凋亡信号通路、对脂多糖的反应等。这表明其通过多靶点、多通路发挥治疗疾病作用。

三、总结与展望

综上所述,通过网络药理学研究方法构建药物与慢性萎缩性胃炎网络,揭示之间的作用关系,阐明了作用机制,同时引入分子对接及实验验证,为新药研发及试验等基础研究提供了更多的研究思路。同时网络药理学取得很大突破,但也存在诸多不足,相信随着科技的进步,网络药理学及数据库的不断完善,其在中医药研究方面将得到更进一步发展。

参考文献:

[1]唐旭东,王风云,张声生,等.消化系统常见病慢性非萎缩性胃炎中医诊疗指南(基层医生版)[J].中华中医药

杂志,2019,34(08):3613-3618.

[3] 张声生,唐旭东,黄穗平,等.慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(07):3060-3064.

[3] Hopkins Andrew L. Network pharmacology. [J]. Nature biotechnology, 2007, 25(10): 1110-1.

[4] 梁玉华,梅全喜,李亦聪,等.基于网络药理学的党参治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究[J].时珍国医国药,2020,31(04):838-841.

[5] 蔡可珍,郑琴,章德林,等.基于网络药理学探讨丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J].江西中医药大学学报,2022,34(01):66-74.

[6] 赵琦,张飞,刘杰民,等.基于网络药理学和分子对接方法探究铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J].现代药物与临床,2022,37(04):692-699.

[7] Ghazi HF, Mustafa M, Fahad HM. Interleukin-17 gene Polymorphism, Serum Level and Its Tissue Expression in Iraqi Patients Gastric Lesions. Med Arch. 2021 Feb;75(1):23-26.

[8] 韩小娟,程茜菲,丁芳芳,等.基于网络药理学和分子对接技术研究朱砂七治疗胃炎作用机制[J].南开大学学报(自然科学版),2022,55(03):81-88.

[9] Tian M, Dong J, Wang Z, Lu S, Geng F. The effects and mechanism of Kangfuxin on improving healing quality and preventing recurrence of gastric ulcer. Biomed Pharmacother. 2021 Jun;138:111513.

[10] 贾庆玲,王煜姣,丛军,等.基于网络药理学探讨莪术-黄连药对治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J].山东医药,2022,62(02):18-21.

[11] 魏玥,杨晋翔,王再见,等.益气化痰解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠 EGFR/MAPK 信号通路的影响[J].北京中医药大学学报,2015,38(02):95-99.

[12] 于春月,李依聪,苏泽琦,等.慢痞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(05):1979-1983.

[13] 涂文玲,林泽豪,连雄瀚,等.基于网络药理学探讨三棱-莪术治疗慢性萎缩性胃炎的分子机制[J].亚太传统医药,2021,17(12):172-176.

[14] 张慧,王艳艳,黄莉莉,等.基于网络药理学探讨吴茱萸-黄连药对治疗胃炎的机制研究[J].中医药学报,2020,48(08):29-36.

[15] 赵名,范明,朱玲玲.HIF-1 通路在低氧调控神经

干细胞发育中的作用[J].生物化学与生物物理进展,2019,46(11):1050-1054.

[16] 许文倩,秦雪梅,刘月涛.基于网络药理学的黄芪建中汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究[J].中草药,2018,49(15):3550-3561.

[17] Alsan Cetin I, Atasoy BM, Cilaker S, Alicikus LZ, Karaman M, Ersoy N, Demiral AN, Yilmaz O. A Diet Containing Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate, L-Glutamine and L-Arginine Ameliorates Chemoradiation-Induced Gastrointestinal Injury in Rats. Radiat Res. 2015 Oct;184(4):411-21.

[18] 杨良俊,蔡甜甜,李嘉丽,等.基于网络药理学的四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究[J].辽宁中医杂志,2019,46(09):1803-1806+2013.

[19] 周克平,宋文龙,肖林秀,等.四君子汤通过影响 TNF- α 、IL-6 干预脾虚大鼠胃黏膜损伤的实验研究[J].实用中西医结合临床,2021,21(19):4-7+16.

[20] 李昆阳,刘华一.基于网络药理学探索丹参饮治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究[J].环球中医药,2020,13(08):1323-1332.

[21] 卢启明,胡小英.基于网络药理学和分子对接解析健脾丸治疗慢性胃炎的作用机制[J].中国医学物理学杂志,2021,38(11):1421-1429.

[22] 刘少玲,谢梅娟,谭雪群,等.益胃汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制的网络药理学研究[J].中国民族民间医药,2021,30(15):43-48+58.

[23] 陈婷,王伟,王永森,等.芪莲舒痞方治疗慢性萎缩性胃炎的网络药理学研究[J].山东中医药大学学报,2021,45(04):462-473+570.

[24] 向阳,戚璐,吕文亮.连朴饮防治慢性萎缩性胃炎的作用机理研究[J].天然产物研究与开发,2020,32(10):1674-1682.

[25] 郑蕾蕾,沙颖,李焕,等.基于数据挖掘和网络药理学分析李恩复治疗慢性萎缩性胃炎用药规律和作用机制[J].中国医药导报,2022,19(06):6-10.

[26] 邹琦.杜建民名医工作室治疗慢性胃炎经验挖掘及核心处方作用机制研究[D].湖北中医药大学,2022.

作者简介:张威威(1991—),男,河南人,在读研究生,广西中医药大学,中西医结合临床,研究方向:内科疾病的中西医结合防治。