

本文引文格式:王玥,许奎.基于治未病理论整合网络药理学与分子对接探讨左金丸治疗幽门螺杆菌相关性胃炎机制[J].右江民族医学院学报,2025,47(4):591-599.

【论著与临床报道】

基于治未病理论整合网络药理学与分子对接探讨 左金丸治疗幽门螺杆菌相关性胃炎机制

王玥¹,许奎²

1. 安徽中医药大学,安徽 合肥 230000;
2. 安徽省芜湖市中医医院,安徽 芜湖 241000)

摘要:目的 将中医“治未病”思想与网络药理学及分子对接技术相融合,深入挖掘左金丸在治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)相关性胃炎过程中的作用机制。方法 在中草药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索左金丸组方药物的有效成分并预测其作用靶点,应用 OMIM、Genecards、Drugbank、TTD、PharmGKB 数据库检索 Hp 相关性胃炎治疗靶点,通过 Venn 图筛选药物与疾病的交集靶点,借助 STRING 数据库开展多蛋白互作分析,将获得的交集靶点输入 DAVID 数据库,依次开展 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析。取前 3 位核心靶点与吴茱萸—黄连药物有效成分 degree 值排名前 10 位进行分子对接和结合能预测。结果 筛选出左金丸中吴茱萸有效成分 30 个,对应靶点 546 个,黄连有效成分 15 个,对应靶点 379 个, Hp 相关性胃炎相关的疾病靶点 2 382 个,交集靶点 259 个。对交集靶点进行多蛋白互作分析,发现 STAT3、SRC、AKT1 等 19 个靶点为左金丸治疗 Hp 相关性胃炎的核心靶点。对核心靶点进行 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析,发现左金丸发挥治疗 Hp 相关性胃炎作用的机制与磷酸化、蛋白质磷酸化、细胞群体增殖的正向调节等生物学过程以及 PI3K-Akt、NF- κ B、HIF-1、MAPK 等信号通路有关。分子对接的结果表明,左金丸中的有效成分与疾病核心靶点可有效结合。结论 左金丸借助多种有效成分,作用于 STAT3、SRC、AKT1 等关键靶点,通过激活 PI3K-Akt、NF- κ B、HIF-1、MAPK 等通路,呈现出成分—靶点—通路多元化的特性,实现对 Hp 相关性胃炎的干预与治疗,体现了“治未病”理论在疾病治疗中的作用。

关键词:治未病;左金丸;幽门螺杆菌相关性胃炎;网络药理学

中图分类号:R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2025)04-0591-09

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.04.007

Exploring the mechanism of Zuojin Pill in treating *Helicobacter pylori*-associated gastritis by integrating network pharmacology and molecular docking based on the theory of Preventive Treatment of Disease

WANG Yue¹, XU Kui²

1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, Anhui, China;
2. Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhu 241000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To integrate the Traditional Chinese Medicine (TCM) concept of “Preventive Treatment of Disease” with network pharmacology and molecular docking technology, to comprehensively investigate the mechanism of action of Zuojin Pill (ZJP) in treating *Helicobacter pylori* (Hp)-associated gastritis.

第一作者:王玥,在读硕士研究生,研究方向:中医内科治未病研究,E-mail:1250312609@qq.com

通讯作者:许奎,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脾胃、肝胆系慢性病证的体质学特征与中医药防治,E-mail:2970761123@qq.com

Methods The active components and their corresponding targets of the herbal medicines in ZJP were retrieved and predicted using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The therapeutic targets for Hp-associated gastritis were searched from databases including OMIM, Genecards, Drugbank, TTD, and PharmGKB. The intersection targets of the drug and the disease were screened using a Venn diagram. Protein-protein interaction (PPI) analysis was performed via the STRING database. The obtained intersection targets were input into the DAVID database for Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis in sequence. The top 3 core targets and the top 10 active components of *Evodia rutaecarpa* and *Coptis chinensis* ranked by degree value were selected for molecular docking and binding energy prediction. **Results** A total of 30 active components from *Evodia rutaecarpa* (corresponding to 546 targets) and 15 from *Coptis chinensis* (corresponding to 379 targets) were identified. A total of 2 382 disease targets related to Hp-associated gastritis were retrieved, with 259 intersection targets. PPI analysis of the intersection targets revealed 19 core targets of ZJP for Hp-associated gastritis, including STAT3, SRC, and AKT1. GO functional enrichment and KEGG pathway enrichment analyses of the core targets showed that the therapeutic mechanism of ZJP for Hp-associated gastritis was related to biological processes such as phosphorylation, protein phosphorylation, and positive regulation of cell population proliferation, as well as signaling pathways including PI3K-Akt, NF- κ B, HIF-1, and MAPK. Molecular docking results confirmed strong binding affinity between the active components of ZJP and the core disease targets. **Conclusion** ZJP acts on key targets such as STAT3, SRC, and AKT1 through multiple active components, and activates pathways including PI3K-Akt, NF- κ B, HIF-1, and MAPK, exhibiting the characteristics of multi-component, multi-target, and multi-pathway. It thereby achieves intervention and treatment of Hp-associated gastritis, reflecting the role of the “Preventive Treatment of Disease” theory in disease management.

Key words: Preventive Treatment of Disease; Zuojin Pill; *Helicobacter pylori*-associated gastritis; network pharmacology

在临床上,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)相关性胃炎通常会致使患者出现上腹部不适,诸如隐痛、胀满之感,还常伴有嗝气、恶心甚至呕吐等症状。就我国现状而言, Hp 在自然人群中的感染率约 54.76%,整体处于较高水平^[1],当 Hp 附着并定植于胃黏膜后,会损害胃黏膜屏障,是胃癌发病的高风险因素^[2]。感染 Hp 后可引发胃黏膜炎症反应,若未有效控制而持续恶化,会出现胃黏膜上皮萎缩、肠上皮化生、异型增生等癌前病变,最终可能进展为胃癌,这种由炎症相关性疾病逐步向肿瘤演变、转化的动态历程,即为“炎癌转化”^[3]。中医“治未病”思想强调“未病先防、既病防变和瘥后防复”,与 Hp 相关性胃炎“炎癌转化”防治诉求紧密契合,为疾病防治提供了独特思路。在胃炎初始感染未显症时,倡导养生固本、增强脾胃正气;炎症发作期,通过辨证论治阻止病势恶化;缓解后,调摄脏腑以防复发。根据不同症状表现, Hp 相关性胃炎可以归类为“胃痛”“痞满”“嘈杂”“呕吐”等中医病名。目前,西医在治疗 Hp 相关性胃炎时,以铋剂四联方案为首选方案,即铋剂、质子泵抑制剂保护胃黏膜,两种抗菌药物联合杀菌的治疗策略,据相关资料,该方案对 Hp 感染的平均根除率能达到约 81.3%^[4]。但

是伴随抗生素大量频繁使用, Hp 耐药性日益严重,其中克拉霉素以及甲硝唑的耐药情况较严重,且呈上升趋势^[5]。

现代医学研究发现,中药方剂可以抑制 Hp 生长繁殖、定植,改善炎症反应,调节胃黏膜免疫微环境^[6]。抑制 Hp 的繁殖、定植,体现了“治未病”思想中的“未病先防”的要求;而对炎症的改善作用体现了“既病防变”的特点;“瘥后防复”则表现在调节胃黏膜免疫微环境,促进修复与免疫稳态,防止复发。左金丸源自《丹溪心法》,配方中黄连与吴茱萸按 6:1 的比例调配。二者协同作用,黄连凭苦寒之性泻火,吴茱萸以辛热特质反佐,既化解黄连过于苦寒可能带来的凉遏问题,又能引领黄连药力深入肝经,清泻肝火,体现出“寒热平调,辛开苦降”的配伍理念。药理学研究证实,左金丸可抑制 Hp 的繁殖,调节胃肠蠕动,并对溃疡、炎症、肿瘤等诸多方面均具良好疗效^[7]。但中药复方制剂,成分复杂,其作用机制是成分—靶点—通路多元化,目前,左金丸抗 Hp 相关性胃炎的研究主要聚焦于临床疗效观察,对左金丸干预 Hp 相关性胃炎的分子机制仍存在局限,尤其是针对胃黏膜慢性炎症、细胞恶性转化及免疫微环境的调控网络尚未系统解析。本研究运

用网络药理学和分子对接技术,结合“治未病”理论,以通过早期干预、阻断疾病进展为核心,在实验设计中,以“未病先防”理论指导,优先筛选抑菌或具有黏膜保护功能的成分、靶点;基于“既病防变”理论,选择具有抗炎功能的靶点、通路;“瘥后防复”层面,着重分析具有修复特性的靶点或通路。通过深入挖掘左金丸在治疗 Hp 相关性胃炎中的作用机制,为后续临床实践与实验探索筑牢理论根基。

1 材料与方法

1.1 左金丸有效成分收集及靶点预测 在中草药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcm-spw.com/tcm-spw.php>)数据库检索吴茱萸和黄连的有效成分,采用口服生物利用度(OB)≥30%且类药相似度(DL)≥0.18的标准;在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中输入筛选出的有效成分,获得 Smiles 号,在 Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch>)中,进入 Homo sapiens 模块,以 Probability≥0.1 为标准获得预测靶点。运用 Cytoscape 3.10.2 软件将左金丸治疗 Hp 相关性胃炎的药物—有效成分—靶点进行蛋白质相互作用 PPI 网络可视化分析。同时,以度值(Degree)、介数中心性(Betweenness)、接近中心性(Closeness)值分析数据,其中,度值反映节点在网络中与其他节点的连接数目,高 Degree 值往往代表在 PPI 网络图中占据重要地位,在治疗中可能发挥更大作用^[8],本研究选取 Degree 值前 10 位的成分作为候选,降低后续分子对接验证的盲目性。

1.2 疾病治疗靶点的收集 在 PharmGKB 数据库(<https://www.pharmgkb.org>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org>)、TTD 数据库(<https://db.idrblab.net>)、Drugbank 数据库(<https://go.drugbank.com>)和 Genecards 数据库(<https://www.genecards.org>)5 种疾病数据库中,以关键词“Helicobacter pylori”进行检索,获得疾病相关靶点,去重并记录。

1.3 左金丸治疗 Hp 相关性胃炎有效靶点的筛选 利用韦恩图制作程序(<https://jvonn.toulouse.inra.fr/app/example.html>),将吴茱萸和黄连的预测靶点与疾病治疗靶点导入并取交集,交集靶点记录为药物治疗有效靶点。通过 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org>)分析蛋白质之间相互作用关系,设置可信度得分≥0.9,使用 Cytoscape 3.10.2 软件分析数据,并利用 CytoNCA 插件,分别以度值(Degree)、介数中心性(Betweenness)、接近中心性(Closeness)、特

征向量中心性(Eigenvector)、局部平均联通度(LAC)、拓扑网络(Network)的中位数进行卡值,筛选更可靠的核心靶点,并绘制 PPI 网络图。

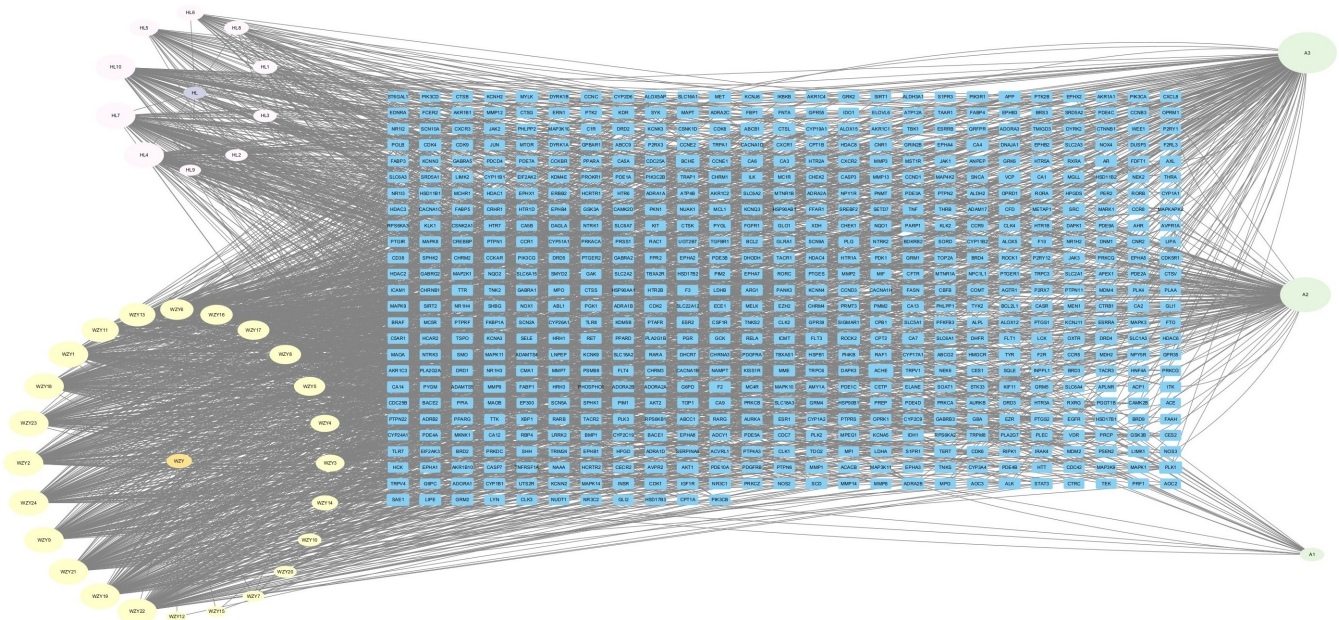
1.4 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析 在 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov>)中进行有效靶点的 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析,GO 和 KEGG 的结果均以 $P < 0.01$ 表示具有统计学意义。筛选 GO 分析结果中居前 10 位的结果,以条形图展示;筛选 KEGG 分析结果中排名居前 20 的结果,以气泡图展示,将上述筛选出的关键信息进行可视化展示。

1.5 构建靶点—通路 PPI 网络图 将 KEGG 中前 20 条具有显著差异的信号通路及其对应的靶点,导入 Cytoscape 3.10.2 软件,构建黄连—吴茱萸用于治疗 Hp 相关性胃炎的靶点—通路网络。

1.6 分子对接验证 将筛选出的核心靶点导入 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org>)中,下载所需的蛋白质结构 PDB 格式文件,借助 PyMOL 软件对蛋白质进行去水及分离配体操作,将操作后的蛋白质结构数据通过 AutoDock 1.5.7 软件转换为 PDBQT 格式;从 PubChem 数据库下载 Degree 值排名前 10 位的有效成分小分子结构 3D. sdf 格式文件,运用 OpenBabel 3.1.1 软件将其转变为 Mol2 格式文件结构,运用 AutoDock 1.5.7 软件对 these 小分子与核心靶点受体进行对接模拟计算,最后,通过 PyMOL 软件,导入模拟计算结果和处理后的小分子 PDBQT 格式文件,运行 align 命令,计算 RMSD(Root Mean Square Deviation,均方根偏差); $RMSD < 2 \text{ \AA}$;通常认为对接构象可信,与参考结构高度一致。

2 结果

2.1 中药的有效成分和疾病作用靶点 经过在相关数据库中检索以及筛选,从 TCMSP 中共获得吴茱萸有效成分 30 个,在 Swiss Target Prediction 数据库中预测得到靶点 546 个;黄连有效成分 15 个,预测得到靶点 379 个。将筛选出的靶点以及与之对应的药物成分信息,全部导入 Cytoscape 3.10.2 软件当中,对中药、有效成分和靶点之间的关联进行可视化处理(见图 1),取 Degree 值排名前 10 的有效成分展开分析(见表 1)。共获取到 2 382 个与 Hp 相关性胃炎相关的疾病靶点,将这些靶点与经过去重处理后得到的 636 个左金丸靶点,通过韦恩图制作程序处理,获得 259 个交集靶点,即为 Hp 相关性胃炎的治疗靶点(见图 2)。



注:黄色椭圆形代表药物吴茱萸的有效成分,紫色椭圆形代表药物黄连的有效成分,绿色椭圆形代表两种药物共同作用成分;蓝色长方形代表药物作用靶点;其中颜色越深,图形越大,代表相互作用关系越密切。

图 1 左金丸药物—有效成分—靶点网络

表 1 左金丸中 Degree 值排名前 10 的有效成分

中文名	英文名	Degree	Betweenness	Closeness
槲皮素	Quercetin	202	0.047	0.378
黄柏酮	Obacunone	160	0.077	0.369
N-反式阿魏酰酪胺	Moupinamide	101	0.128	0.376
8-氧化小檗碱	Berlambine	101	0.093	0.374
黄藤素	Palmatine	101	0.095	0.374
吴茱萸次碱	Rutaecarpine	101	0.096	0.376
6-羟基木犀草素	6-OH-Luteolin	101	0.050	0.377
吴茱萸碱	Evodiamide	101	0.076	0.376
异鼠李素	Isorhamnetin	101	0.046	0.377
吴茱萸果酰胺 I	Goshuyamide I	101	0.080	0.377

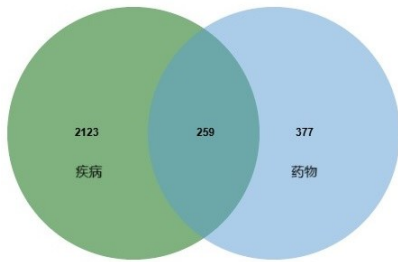


图 2 左金丸与 Hp 相关性胃炎的交集靶点

2.2 蛋白互作网络的构建 利用 STRING 数据库,对 259 个药物—疾病交集靶点进行多蛋白互作关系构建,设置评分 ≥ 0.9 并导入 Cytoscape 3.10.2 软件分析参数,最初为 209 个节点、784 条边的网络关系,以参数: Degree、Betweenness、Closeness、Eigenvector、LAC、Network 的中位数筛选 2 次后最终获得 19 个节点、99 条边的网络关系,即为 19 个左金丸治疗 Hp 相关性胃炎核心靶点(见图 3)。

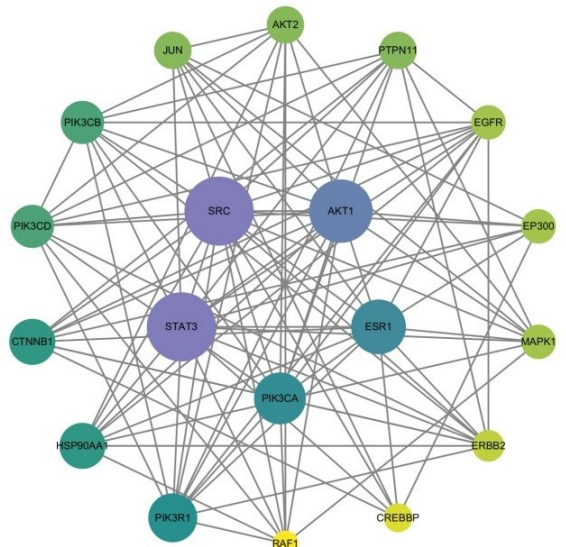


图 3 核心靶点 PPI

2.3 GO 与 KEGG 富集分析 将交集靶点在 DAVID 数据库中进行 GO 富集分析,根据参与的生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)值进行筛选,分析 P 值排名前 10 的结果,发现与生物过程相关的主要在磷酸化、蛋白质磷酸化、细胞群体增殖的正向调节、细胞凋亡过程的负向调节、肽酰-酪氨酸磷酸化等;细胞组分可通过细胞质、质膜、受体复合物、核质等发挥

作用;涉及到 ATP 结合、蛋白激酶活性、蛋白丝氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等分子功能(见图 4)。经 KEGG 通路富集分析,共获得 177 个信号通路,取排名前 20 个信号通路(见图 5),发现 PI3K-Akt、NF-κB、HIF-1、MAPK 等信号通路发挥治疗 Hp 相关性胃炎疾病的作用。

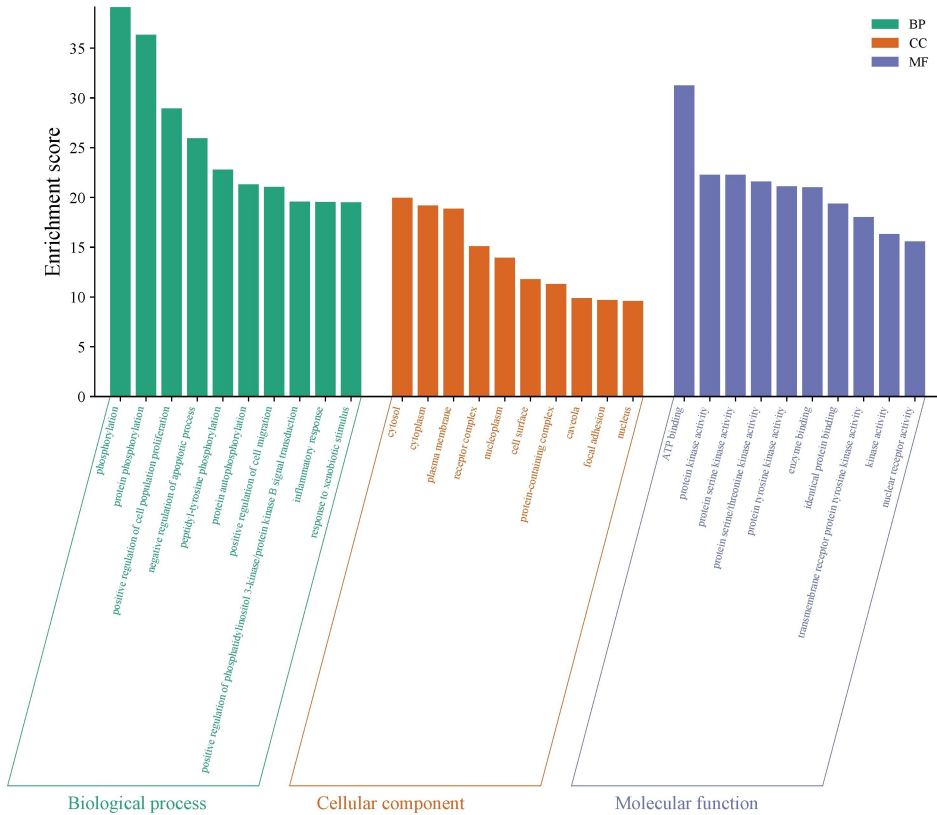


图 4 GO 分析排名前 10 的结果柱状图

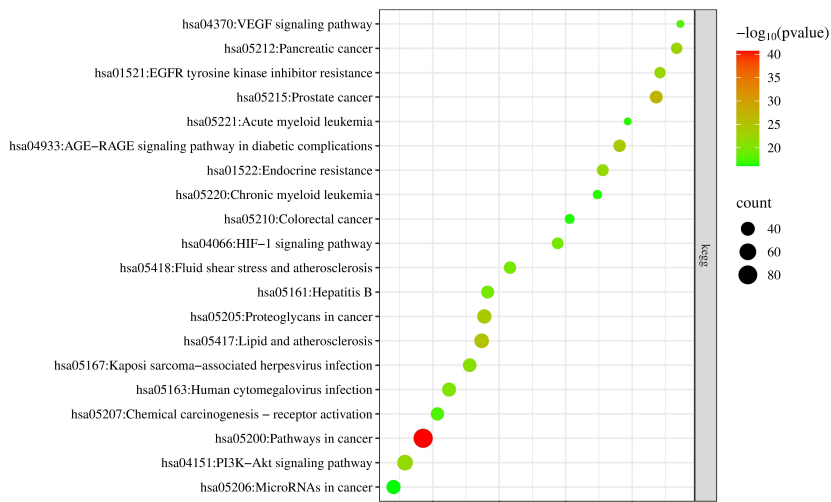
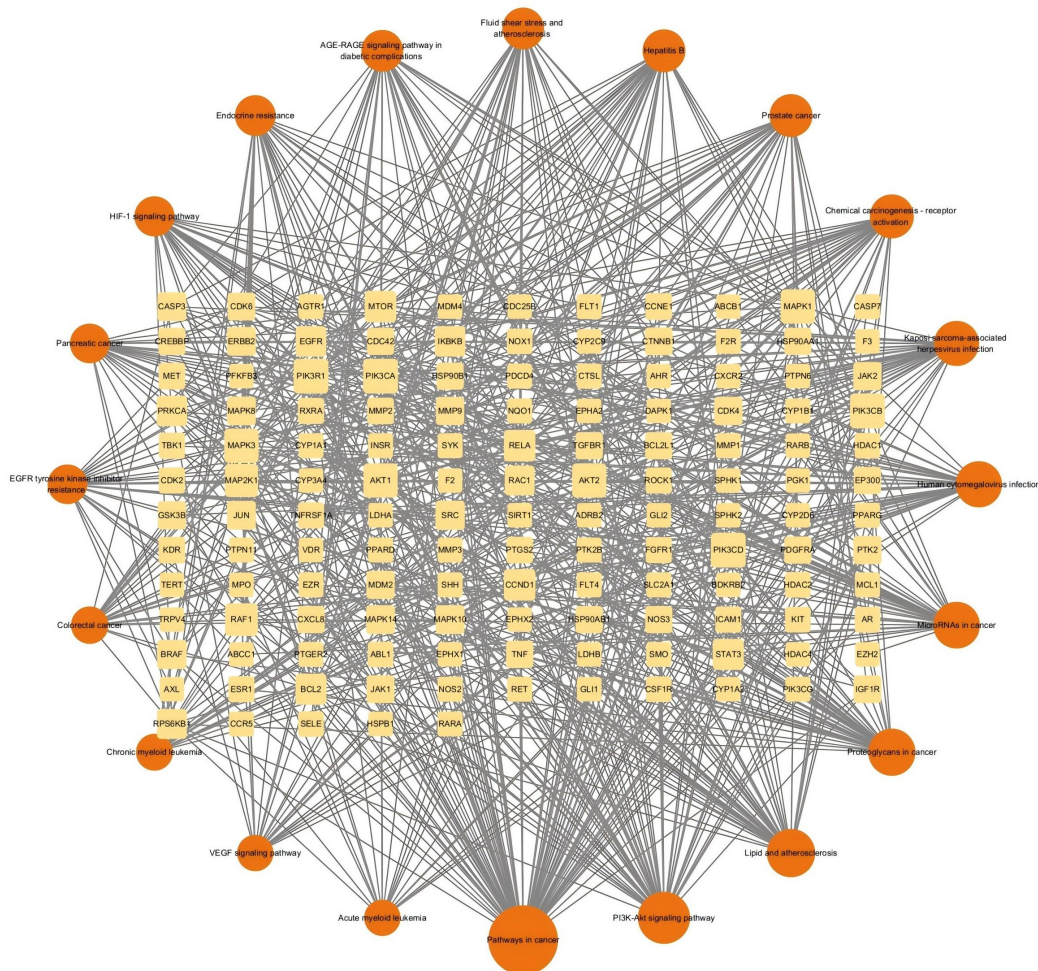


图 5 KEGG 气泡图

2.4 构建靶点-通路 PPI 网络图 将 KEGG 中前 20 条具有显著差异的信号通路及其对应的靶点,导入 Cytoscape 3.10.2 软件,构建黄连-吴茱萸用于治疗 Hp 相关性胃炎的靶点-通路网络(见图 6)。该网络

中共 157 个节点,其中 20 个圆形节点代表信号通路,137 个长方形节点为药组治疗 Hp 相关性胃炎的潜在作用靶点。



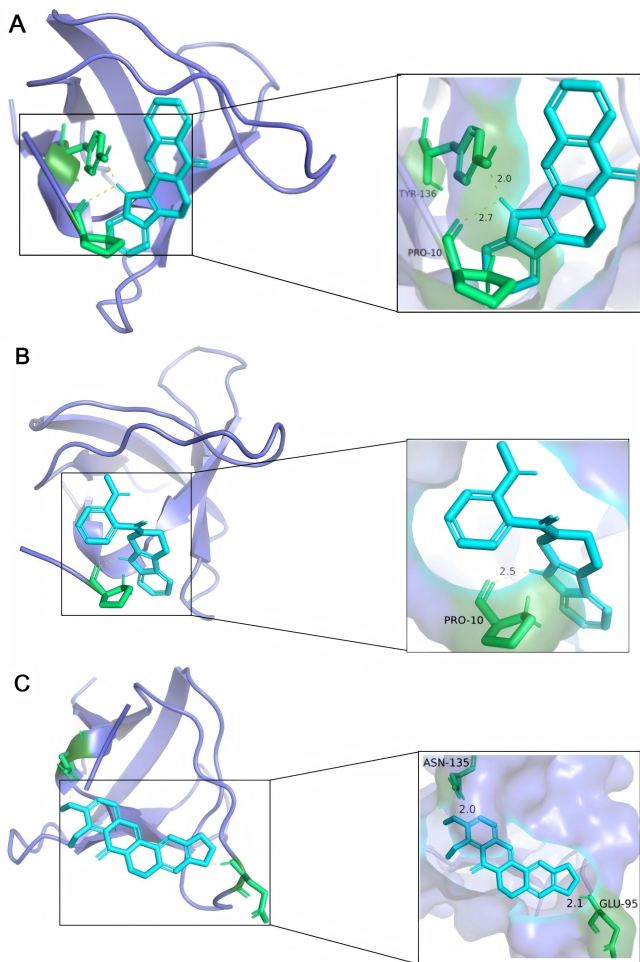
注:橙色圆形代表信号通路,黄色长方形代表靶点;其中颜色越深,图形越大,代表相互作用关系越密切。

图 6 左金丸治疗 Hp 相关性胃炎的靶点-通路网络

2.5 分子对接验证 将左金丸药物有效成分中,以度值排名前 10 位的有效成分与核心靶点 STAT3、SRC、AKT1 导入 AutoDock 1.5.7 软件,获得有效成分(配体)与核心靶点(受体)的结合能分析结果及 RMSD 值(见表 2),结合能反映了受体与配体之间相互作用力的强度,如果结合能为负值且绝对值越大,就表明受体与配体结合时释放出的能量越多,意味着二者结合得越紧密,复合物的稳定性也就越高,说明配体和受体之间的亲和力更强,更有可能发生有效的相互作用;RMSD<2Å,确保了对接模型的结构合理性。其中以结合效果较好的非受体酪氨酸激酶 SRC 原癌基因与吴茱萸次碱、吴茱萸果酰胺 I、8-氧化小檗碱进行可视化展示(见图 7)。

表 2 左金丸有效成分与核心靶点分子对接结合能(kJ·mol⁻¹)/RMSD 值(Å)

名称	STAT3	SRC	AKT1
槲皮素	-3.31/0.001	-3.64/0.012	-2.9/0.001
黄柏酮	-6.15/0.001	-5.62/0.000	-6.73/0.000
N-反式阿魏酰酪胺	-4.16/1.844	-5.67/1.762	-5.14/1.523
8-氧化小檗碱	-4.68/0.000	-6.43/0.000	-5.73/0.000
黄藤素	-4.17/0.000	-5.81/0.000	-3.66/0.000
吴茱萸次碱	-6.32/0.001	-6.98/0.001	-6.56/0.000
6-羟基本尿草素	-2.72/0.001	-5.25/0.001	-5.14/0.005
吴茱萸碱	-4.05/0.511	-5.75/1.253	-5.01/1.559
异鼠李素	-2.55/0.001	-5.35/0.008	-2.61/0.010
吴茱萸果酰胺 I	-5.54/0.000	-6.61/0.000	-6.2/0.000



注:A 为非受体酪氨酸激酶 SRC 原癌基因与吴茱萸次碱;
B 为非受体酪氨酸激酶 SRC 原癌基因与吴茱萸果酰胺 I;
C 为非受体酪氨酸激酶 SRC 原癌基因与 8-氧化小檗碱。
图 7 左金丸治疗 Hp 相关性胃炎部分有效成分与核心靶点非受体酪氨酸激酶 SRC 原癌基因分子对接结果图

3 讨论

慢性胃炎中医分型主要包括肝胃不和、脾胃湿热、脾胃虚弱、胃阴不足、胃络瘀阻证等^[9]。左金丸中黄连作为君药,凭借苦寒特性发挥主导作用,吴茱萸充当佐药,以辛热特质辅助,具有清肝泻火、降逆止呕的功效。在临床应用方面,左金丸常被应用于以口干、口苦,恶心、呕吐,反酸、烧心,两胁疼痛等为主要临床表现的证候治疗^[10]。故本研究选择左金丸为治疗药物,将传统“治未病”理论与现代医学相结合,以保护胃黏膜、抑菌及抑制炎症发展为切入点探究左金丸干预 Hp 相关性胃炎的作用机制。利用 TCMSp 数据库,共筛选出 45 个左金丸有效成分。其中,黄连与吴茱萸存在槲皮素、黄柏酮和小檗碱 3 种共有成分。基于这些有效成分,进一步预测出 379 个对应靶点,而用于治疗 Hp 相关性胃炎的潜在靶点有 259 个。通过构建中药—成分—靶点网络图,揭示了左金丸治疗 Hp 相关性胃炎,是依靠多成分、多靶点的协同模式发挥治疗作用的。

对左金丸治疗 Hp 相关性胃炎的靶点—有效成分进行分析可知,槲皮素、吴茱萸次碱、黄柏酮、黄藤素等成分可能在治疗中起到关键效用。槲皮素是一种源自植物的多酚,具备良好的抗癌、抗炎、抗病毒、抗氧化和保护胃肠道细胞的作用^[11],不仅如此,槲皮素还能通过调控氧化应激因子,优化信号转导通路,对癌变起到预防或抑制功效^[12]。吴茱萸次碱具有抗氧化、抗炎、保护心血管等多种生物学特性,相关研究发现,该成分可缓解冷束缚应激引发的胃黏膜损伤与细胞凋亡现象^[13],并且可以通过促进细胞间紧密连接、抑制炎症因子的表达,激活相关通路,削减脂质过氧化以及铁死亡给组织造成的损伤,进而发挥保护胃黏膜的作用^[14]。黄柏酮属于柠檬苦素类化合物,药理活性涵盖抗炎、抗氧化、抗病毒以及抗肿瘤等多个方面^[15],或可通过降低转录因子复合体 AP-1 下游如 INOS、IL-6、IL-1 β 、MCP-1 等促炎基因的转录与表达来实现其抗炎机制^[16]。黄藤素具有明确的抗菌作用,能够抑制 Hp 增殖,并且有抑制炎症反应、抗氧化以及中和胃酸改善胃黏膜损伤等功能^[17]。药物成分通过发挥抗炎、抗氧化、保护胃黏膜等作用,可以提升胃黏膜屏障功能抵御 Hp 定植与毒素侵袭,增强局部微环境的抗病能力,阻断 Hp 感染的病理启动环节,与黄藤素抑菌作用一起实现“未病先防”“瘥后防复”,同时也可以阻止 Hp 感染后的持续损伤,遏制“炎癌转化”进程,实现“既病防变”。

本研究共发现 19 个左金丸治疗 Hp 相关性胃炎核心靶点,根据核心靶点网络图分析,STAT3、SRC、AKT1 3 个靶点在 Hp 感染诱导的胃黏膜炎症与细胞周期紊乱中起主要调控作用,是构成调控炎症—癌变轴的关键枢纽。有研究发现,Hp 感染可以激活 NF- κ B 通路,诱导 IL-6 等细胞因子的表达,促进信号转导和转录激活因子 3(STAT3)的自分泌激活^[18]。此外,STAT3 可以调控多种细胞功能,包括细胞增殖、急性炎症反应、血管生成以及细胞凋亡,Hp 的细胞毒素 CagA 在胃上皮细胞内被磷酸化后,可以诱导 STAT3 激活,当 STAT3 持续激活时,会促进慢性炎症和癌变的发生^[19]。SRC 是 Src 家族激酶(SFK)的核心成员,在 Hp 感染初期,SFK 会介导 CagA 蛋白上 EPIYA 基序中的 EPIYA-C 或 EPIYA-D 位点发生选择性酪氨酸磷酸化,磷酸化后的 CagA 能够与多种细胞内蛋白相互作用,触发 ERK/MAPK 信号通路,导致上皮基因的异常表达^[20]。AKT1 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)3 种亚型(AKT1、AKT2 和 AKT3)之一,称为 AKT 激酶,Hp 感染可以通过激活 AKT 激酶,导致糖原合成酶激酶 GSK3 β 磷酸化和失活,诱导上皮—间质转化(EMT),从而促进炎—癌转化的发生^[21]。本研究

发现了 STAT3、SRC、AKT1 等关键靶点,这些靶点在 Hp 感染介导的炎症反应、信号传导及上皮间质转化过程中发挥核心作用,提示早期干预这些信号通路可能阻断慢性炎症向恶性转化的病理进程。从“治未病”角度而言,左金丸通过多靶点协同调控,既能抑制 Hp 感染引发的 STAT3 异常激活,又可阻断 SRC 介导的病理变化及 AKT1 诱导的上皮间质转化,体现了中医“未病先防、既病防变”的防治思想。

在 KEGG 富集分析结果中,PI3K-Akt、NF- κ B、HIF-1、MAPK 等通路与 Hp 相关性胃炎有着较为密切的关系。有研究发现, Hp 感染可以增加 Polo 样激酶 1(PLK1)的表达,从而诱导磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)磷酸化,激活 PI3K/Akt 通路,诱导胃黏膜细胞异常增殖^[22]。PI3K 介导细胞炎症反应调节过程,PI3K 的激活会促使 Akt 活化,激活 NF- κ B,诱导多种炎症相关基因的表达,抑制 PI3K-Akt/NF- κ B 通路的激活,可以减少氧化应激和炎症反应^[23]。而 NF- κ B 作为细胞内诱导性转录因子家族成员,能被诸如细菌毒力因子、病毒、脂多糖、紫外线等细胞外信号激活^[24], Hp 可以通过激活 NF- κ B 通路,上调趋化因子(CXCL1、CXCL2 等)和细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等)调节免疫应答和炎症反应,从而引发胃黏膜损伤^[25]。此外,缺氧诱导因子 HIF-1 α 是 HIF-1 通路的核心调控因子, Hp 附着于胃黏膜组织,会促进胃上皮细胞中 STAT3 和 HIF-1 α 的表达,可能加快胃黏膜组织向癌变状态转变^[26]。 Hp 体外膜的主要构成成分脂多糖(LPS),是致使胃黏膜损伤的主要原因之一,该损伤过程需借助丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通道,完成细胞外信号向细胞及核内的转导,进而诱导炎症细胞合成并释放多种炎症因子^[27]。根据以上通路信息可以推测,通过调节 PI3K-Akt、NF- κ B、HIF-1、MAPK 等通路的激活,或可在疾病发生前,疾病进展中及疾病改善后 3 个阶段,起到“治未病”的功效。

综上所述,将中医“治未病”思想与网络药理学相融合,针对左金丸治疗 Hp 相关性胃炎的作用原理展开了探索,结果显示,左金丸可通过多种有效成分作用于 STAT3、SRC、AKT1 等 259 种靶点,并且与 PI3K-Akt、NF- κ B、HIF-1、MAPK 等通路紧密关联。本研究基于已有文献,进一步阐释了左金丸在治疗 Hp 相关性胃炎时的内在机制,彰显出中医在理论层面与临床治疗方面的独特优势,但目前所揭示的作用机制仍需后续开展实验探究来进行严谨验证。

参考文献:

[1] 张万岱,胡伏莲,萧树东,等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗,2010,15

(5):265-270.

- [2] 赫捷,陈万青,李兆申,等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. 中国肿瘤,2022,31(7):488-527.
- [3] 李园,赵莹,陈萌,等. 从中医学视角探讨慢性胃炎“炎癌转化”过程的免疫失衡与重建[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(1):92-96.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 胃肠病学,2022,27(3):150-162.
- [5] CHEN J N,LI P H,HUANG Y,et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in different regions of China:a systematic review and meta-analysis[J]. Pathogens,2022,11(7):786.
- [6] 覃俊媛,彭成,孙晨,等. 中药抗幽门螺杆菌感染的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2022,39(5):710-716.
- [7] 张书琦,李伟霞,张辉,等. 基于系统药理学分析黄连—吴茱萸药对治疗胃肠道疾病[J]. 中医学报,2020,35(5):1065-1072.
- [8] 胡子朝,王睿,张雯婧,等. 基于网络药理学和分子对接的半夏厚朴汤合左金丸治疗慢性萎缩性胃炎机制[J]. 云南中医中药杂志,2024,45(3):69-77.
- [9] 王萍,卞立群,杨倩,等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中华中医药杂志,2023,38(12):5904-5911.
- [10] 王小嘉,张玉峰. 左金丸药理作用及临床研究现状[J]. 中医学报,2024,39(7):1462-1469.
- [11] LI Y,YAO J Y,HAN C Y,et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. Nutrients,2016,8(3):167.
- [12] 王静芳,李珂,刘金海,等. 天然抗氧化剂——槲皮素[J]. 化学与粘合,2024,46(6):611-615,630.
- [13] 李政,饶璇,李文群,等. 吴茱萸次碱通过激动 TRPV1/CGRP 信号通路抑制冷束缚应激诱导的胃黏膜损伤[J]. 中南药学,2020,18(6):910-913.
- [14] 常蕾. 左金丸及其有效成分吴茱萸次碱对阿司匹林诱导大鼠急性胃损伤的保护作用及机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2024.
- [15] 罗晓平. 基于粘膜屏障/肠道微生态探讨黄柏酮减轻小鼠溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 上海:上海中医药大学,2020.
- [16] 刘芬. 黄柏酮靶向抑制 MIF 抗炎作用研究[D]. 北京:北京协和医学院,2016.
- [17] 王艳梅,高丽华,史文慧,等. 黄藤素的药动学与药效学研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2024,33(16):2330-2336.
- [18] SOUTTO M,BHAT N,KHALAFI S,et al. NF- κ B-dependent activation of STAT3 by *H. pylori* is suppressed by TFF1[J]. Cancer Cell Int,2021,21(1):444.
- [19] MENHENIOTT T R,JUDD L M,GIRAUD A S. STAT3:a critical component in the response to *Helicobacter pylori* infection [J]. Cell Microbiol,2015,17(11):1570-1582.
- [20] WANG H Q,ZHAO M,SHI F,et al. A review of signal

- pathway induced by virulent protein CagA of *Helicobacter pylori* [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1062803.
- [21] OUYANG Y B, LIU G, XU W T, et al. *Helicobacter pylori* induces epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via the AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21 (2): 165.
- [22] XU W T, HUANG Y, YANG Z, et al. *Helicobacter pylori* promotes gastric epithelial cell survival through the PLK1/PI3K/Akt pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5703-5713.
- [23] 徐璐, 张冬雨, 王瑞锋, 茯苓酸调节 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对大鼠幽门螺旋杆菌相关性胃炎的治疗作用 [J]. *基础医学与临床*, 2024, 44(4): 489-495.
- [24] 薛婧, 江锋, 李怡雯. 中医药调控 NF- κ B 信号通路治疗幽门螺杆菌感染[J/OL]. *中医学报*, 1-10[2024-12-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20241018.0915.002.html>.
- [25] 李慧敏, 高锦明. NF- κ B 在幽门螺杆菌诱导胃癌发展及治疗中的作用研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31 (23): 4476-4480.
- [26] 丁文杰. STAT3 和 HIF-1 α 在幽门螺杆菌致胃黏膜病变发展过程中的作用及机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [27] 田华, 黄毓娟. 蒲公英多糖对幽门螺杆菌相关性胃炎大鼠胃黏膜炎性反应及 MAPK/ERK 通路的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(35): 3877-3880.
- 收稿日期: 2025-03-13; 修回日期: 2025-04-04
(本文编辑 覃洪含)

(上接第 590 页)

- [23] 吴雪芳, 李霜, 胡建军, 等. 结直肠癌中 K-RAS 基因突变与 p53 蛋白表达的临床意义及相关性 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(10): 1215-1218.
- [24] PANDYA J A, NATARAJAN S. A correlation of immunohistochemical expression of TP53 and severity of inflammation with varying grades of oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(3): 564-570.
- [25] LAPKE N, LU Y J, LIAO C T, et al. Missense mutations in the TP53 DNA-binding domain predict outcomes in patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (28): 44194-44210.
- [26] NUNNERY S E, MAYER I A. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in hormone-positive breast cancer [J]. *Drugs*, 2020, 80(16): 1685-1697.
- [27] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22 (1): 138.
- [28] LEIPHRAKPAM P D, ARE C. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a target for colorectal cancer treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3178.
- [29] PENG M J, FAN S Q, LI J J, et al. Programmed death-ligand 1 signaling and expression are reversible by lycopene via PI3K/AKT and Raf/MEK/ERK pathways in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Genes Nutr*, 2022, 17(1): 3.
- [30] LI Y C, HE S M, HE Z X, et al. Plumbagin induces apoptotic and autophagic cell death through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344 (2): 239-259.
- [31] LI Z, ZHAO Q W, LIU X Y, et al. Capsaicin combined with cisplatin inhibits TGF- β 1-induced EMT and TSCC cells migration via the Claudin-1/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 300.
- [32] PARK H B, BAEK K H. E3 ligases and deubiquitinating enzymes regulating the MAPK signaling pathway in cancers [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188736.
- [33] ZHOU Y Q, MEI X S, LI Y, et al. Cordycepin inhibits the proliferation and progression of NPC by targeting the MAPK/ERK and β -catenin pathways [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(1): 20.
- [34] KHOO S H, WU P R, YE H K T, et al. Biological and clinical significance of the AGE-RAGE axis in the aggressiveness and prognosis of prostate cancer [J]. *J Food Drug Anal*, 2023, 31(4): 664-682.
- [35] MUTHYALAIH Y S, JONNALAGADDA B, JOHN C M, et al. Impact of Advanced Glycation End products (AGEs) and its receptor (RAGE) on cancer metabolic signaling pathways and its progression [J]. *Glycoconj J*, 2021, 38(6): 717-734.
- [36] WAGHELA B N, VAIDYA F U, RANJAN K, et al. AGE-RAGE synergy influences programmed cell death signaling to promote cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 585-598.
- [37] EL-FAR A H, SROGA G, AI JAOUNI S A, et al. Role and mechanisms of RAGE-ligand complexes and RAGE-inhibitors in cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3613.
- 收稿日期: 2025-01-22; 修回日期: 2025-05-29
(本文编辑 钟琳)