

# 基于数据整合研究及药靶虚拟探讨陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎组方规律和作用机制

秦百君<sup>1</sup>, 陈月桥<sup>2</sup>, 宫文浩<sup>1</sup>, 杨昕<sup>1</sup>, 黄梦遥<sup>1</sup>, 陈小霞<sup>1</sup>, 陈国忠<sup>2</sup> (1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

**摘要:** **目的** 基于数据整合研究(处方挖掘、网络药理学、分子对接及动力学模拟)探讨陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)组方规律、作用靶点和潜在机制。**方法** 基于门诊电子病历系统建立“慢性萎缩性胃炎处方用药”数据库,以频数统计、关联分析、系统聚类探讨处方核心药团和聚类新方;网络药理学分析构建药物-成分-靶点网络图,对核心基因富集分析;分子对接及动力学模拟验证核心药靶结合的稳定性。**结果** 纳入 129 张处方,162 味中药,用药寒温并用、辛开苦降,多入肺脾胃经;核心药团为黄芩、半夏、甘草,聚类为类小柴胡汤等 5 种新方。核心药团共 98 个活性成分,作用的 54 个主要靶点富集到脂多糖反应、PI3K-Akt 等 1 904 个生物过程与 319 条信号通路。核心药团主要成分槲皮素、黄芩素、豆甾醇与关键靶点 PTGS2 经分子对接及动力学分析显示均稳定结合。**结论** 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎用药辛苦、寒温并举,善用黄芩、半夏、甘草与柴胡等组成类小柴胡汤,治疗少阳阳明不利证;并拟三白汤诸方健脾温阳降逆、行气利湿除痞。核心药团主要成分与 PTGS2 等关键靶点稳定结合,多途径协同调控胃黏膜增殖、凋亡等相关通路发挥治疗作用。

**关键词:** 处方数据挖掘;网络药理学;药靶模拟;分子对接;慢性萎缩性胃炎;陈国忠;名医经验;类小柴胡汤;三白汤;PTGS2;胃黏膜增殖;凋亡通路

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)02-0201-10

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.02.009

## Explore the Prescription Law and Mechanism of *Chen Guozhong* in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis Based on Data Integration Research and Virtual Drug Target

QIN Baijun<sup>1</sup>, CHEN Yueqiao<sup>2</sup>, GONG Wenhao<sup>1</sup>, YANG Xin<sup>1</sup>, HUANG Mengyao<sup>1</sup>, CHEN Xiaoxia<sup>1</sup>, CHEN Guozhong<sup>2</sup> (1. Guangxi University of Chinese medicine, Nanning 530001 Guangxi, China; 2. First Affiliated Hospital in Guangxi University of Chinese medicine, Nanning 530023 Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** Based on data integration research (prescription mining, network pharmacology, molecular docking and dynamic simulation) to explore the prescription law, action target and potential mechanism of *Chen Guozhong* in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods** The electronic medical record system was used to establish database of “prescription drugs for CAG”. The core drug combination and new prescriptions were discussed by frequency statistics, correlation analysis and systematic clustering. Network pharmacology analysis was applied to construct the drug-component-target network diagram and enrichment maps. The stability of the binding between core drug and target was verified by molecular docking and dynamics simulation. **Results** 129 prescriptions and 162 drugs were included, which were used in combination with frigotherapy and pyreotherapy, acrid-opening and bitter-downbearing, and mostly entered to lung, spleen, and stomach meridian. The core drug is *Scutellaria baicalensis*, *Pinellia ternate* and licorice, which were clustered into five new prescriptions such as *Xiaochaihu*

收稿日期: 2021-06-28

作者简介: 秦百君, 男, 博士研究生, 中医药防治消化系统疾病临床及基础研究。Email: 2650658716@qq.com。通信作者: 陈国忠, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病临床及药理研究。Email: chenin-jp@163.com。

基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2019JJA140220); 广西科技计划项目(2018GXNSFGA281002、桂科攻 1598011-7、桂科 AA17202036); 2020 年度广西研究生教育创新计划资助项目(YCBXJ2021010)。

decoction associated prescriptions, etc. There are 98 active components in core drug combination. 54 targets are enriched to obtain 1 904 biological processes and 319 signal pathways, including lipopolysaccharide reaction and PI3K-Akt. The results of molecular docking and dynamics simulation showed that the main components of the core drug combination, such as quercetin, baicalein and stigmasterol stably bound to PTGS2, respectively. **Conclusion** The combinations of the pungent and the bitter drugs, the cold and the warm drugs were usually used to treat CAG by *Chen Guozhong*. He frequently makes good use of *Xiaochaihu* decoction associated prescriptions, which composed of *Scutellaria baicalensis*, *Pinellia ternate*, licorice and *Bupleuru* in the treatment of the syndrome involving both *Shaoyang* and *Yangming*. The treatment is supplemented with *Sanbai* decoction to strengthen the spleen, warm *yang*, reduce inversion, promote *qi*, diuresis and eliminate ruffian. The main components of core drug combination are stably combined with PTGS2 and play a therapeutic role in multi-channel coordinated regulation of signaling pathways involved in proliferation and apoptosis of gastric mucosa.

**Keywords:** Prescription data mining; network pharmacology; drug target simulation; molecular docking; chronic atrophic gastritis; *Chen Guozhong*; famous doctor experience; *Xiaochaihu* decoction associated prescription; *Sanbai* decoction; PTGS2; proliferation of gastric mucosa; apoptotic pathway

慢性萎缩性胃炎是胃黏膜上皮、腺体萎缩，黏膜基层增厚，可伴幽门腺化生、肠上皮化生、异型增生等病理改变的消化疾病。由于胃黏膜上皮反复受损，严重者可出现癌变<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-3]</sup>表明，本病发病率随年龄增长逐渐增高，50至65岁人群发病率达50%以上，癌症转化率达0.1%。西医多采用抑酸、灭菌、保护胃黏膜对症治疗，中医药有独特的辨证论治优势，在缓解临床症状的同时可有效改善甚至逆转胃黏膜病理恶化，阻止炎癌转化发生<sup>[4]</sup>。慢性萎缩性胃炎属于“胃痛”“痞满”“呕吐”等范畴，《伤寒论》《脾胃论》等均有记载。

陈国忠教授是广西地区脾胃病专家，认为本病病机多为气机失调、痰湿瘀阻、胃阴不足则虚火内生、久之浊毒盘踞，治则当遵吴鞠通之“治中焦如衡，非平不安”，治法上衷程钟龄《医门八法》，分期活用清热、解毒、化湿、攻下、存阴等，使胃腑以通为用、以润为和，可获良效。

本研究通过临床处方数据挖掘，总结陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎的用药规律，借助网络药理学<sup>[5]</sup>解析其处方核心药物的活性成分、靶向基因和信号通路，结合分子对接、动力学模拟预测核心药物靶蛋白的作用情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 慢性萎缩性胃炎临证用药规律分析

**1.1.1 中药处方收集** 于广西中医药大学第一附属医院陈国忠专家门诊，收集经电子胃镜确诊的慢性萎

缩性胃炎处方，时间由2021年2月1日至2021年4月30日，需组方完整且临床疗效确切，主诊断非慢性萎缩性胃炎者排除。共收集129首处方。

**1.1.2 中药数据整理及分析** 参考《中华人民共和国药典》及《中药学》对药物名称、性味归经等规范处理，录入EXCEL建立“慢性萎缩性胃炎处方用药”数据库。以统计软件SPSS Modeler 18.0和SPSS 24.0进行频数统计、Apriori关联分析、系统聚类，得到慢性萎缩性胃炎临床处方的核心药团、高频中药和聚类新方。

### 1.2 慢性萎缩性胃炎核心药团活性成分、作用靶点及生物通路分析

**1.2.1 核心药团成分及疾病基因筛选** 通过中药系统药理学分析平台TCMSP(<http://tcmssp.com/tcmssp.php>)筛选口服生物利用度>30%、类药性>0.18的核心药团的活性成分和靶点；通过GeneCards数据库([www.genecards.org](http://www.genecards.org))、OMIM(<https://omim.org>)、pharmgkb数据库([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org))、Drugbank数据库(<https://go.drugbank.com>)收集以“chronic atrophic gastritis”为关键词检索的疾病基因。

**1.2.2 蛋白质相互作用及中药调控网络构建** 以R语言VennDiagram包计算得到药物和疾病的交集基因集，导入STRING网站(<http://string-db.org>)构建蛋白互作网络；以Cytoscape 3.7.2软件构建核心药团“药物-成分-靶点”调控网络图。

**1.2.3 GO和KEGG通路富集分析** 以CytoNCA拓扑学分析大于网络节点度、介数中心度、接近中心

性、紧密中心性中位数的靶标为网络核心；通过 metascape (<https://metascape.org/>) 对核心靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析 ( $P < 0.05$ )。

**1.3 药靶分子对接及动力学仿真模拟** 以药物小分子和蛋白数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、PDB (<http://www.rcsb.org/>) 收集核心药团的药物分子结构和关键靶点三维结构 (CytoNCA 拓扑学分析排名前 3 位的小分子和第 1 位的靶蛋白), Discovery Studio 软件分子对接, 对 Libdock Score 打分最高的一组药物蛋白复合物分子动力学模拟, 绘制 RMSD、RMSF、氢键图展现复合物构象体系是否稳定。

## 2 结果

### 2.1 慢性萎缩性胃炎组方用药规律及核心药团分析

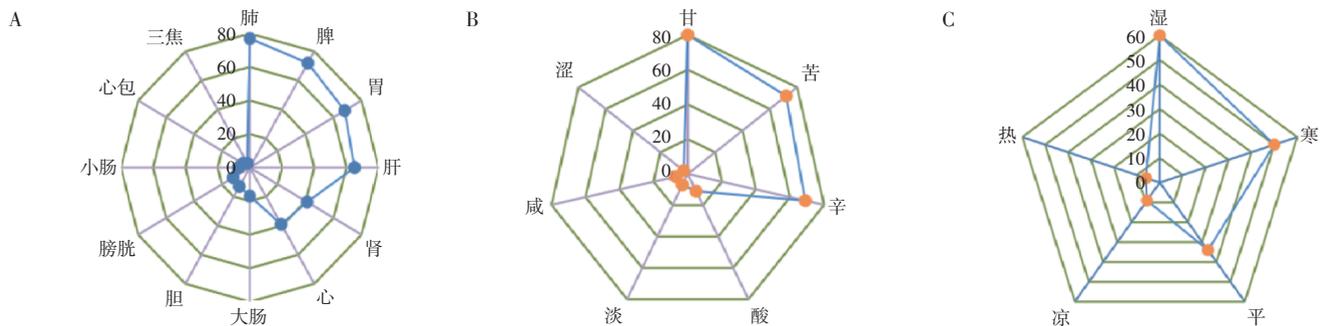
**2.1.1 中药频数统计** 129 首临床处方中药按使用频次降序排列, 共 162 味, 累计频次 1 634 次。频数大于 10 次的中药共 47 味, 其中中药频次 > 10 次、排前 30 位的中药见表 1。

**2.1.2 中药归经、四气五味统计** 对 162 味中药性味归经数据统计分析。同一味中药可入多经, 兼具不同性味, 以心、肝、三焦等五脏六腑 12 个脏器, 酸、甘、淡等 7 味, 寒、凉、平等 5 气分别进行归经、五味、四气统计, 具体频次及排位见图 1。

表 1 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方中高频药物频次表

Table 1 Frequency table of high-frequency drugs in *Chen Guozhong's* prescriptions for the treatment of CAG

| 序号 | 药物 | 频次/次 | 百分比/% | 序号 | 药物  | 频次/次 | 百分比/% | 序号 | 药物  | 频次/次 | 百分比/% |
|----|----|------|-------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 1  | 甘草 | 99   | 76.74 | 11 | 天花粉 | 36   | 27.91 | 21 | 豆蔻  | 19   | 14.73 |
| 2  | 半夏 | 79   | 61.24 | 12 | 附片  | 34   | 26.25 | 22 | 黄芪  | 19   | 14.73 |
| 3  | 党参 | 73   | 56.59 | 13 | 白术  | 29   | 22.48 | 23 | 旋覆花 | 19   | 14.73 |
| 4  | 大枣 | 69   | 53.49 | 14 | 厚朴  | 29   | 22.48 | 24 | 赤芍  | 18   | 13.95 |
| 5  | 黄芩 | 68   | 52.71 | 15 | 木香  | 26   | 20.16 | 25 | 荷叶  | 16   | 12.41 |
| 6  | 茯苓 | 60   | 46.51 | 16 | 黄连  | 23   | 17.83 | 26 | 牡蛎  | 16   | 12.41 |
| 7  | 柴胡 | 59   | 45.74 | 17 | 砂仁  | 23   | 17.83 | 27 | 升麻  | 16   | 12.41 |
| 8  | 生姜 | 56   | 43.41 | 18 | 苍术  | 21   | 16.28 | 28 | 代赭石 | 15   | 11.63 |
| 9  | 干姜 | 48   | 37.21 | 19 | 枳实  | 20   | 15.51 | 29 | 瓦楞子 | 15   | 11.63 |
| 10 | 陈皮 | 41   | 31.78 | 20 | 白芍  | 19   | 14.73 | 30 | 薏苡仁 | 15   | 11.63 |



A. 归经统计: 共 420 次归经频次, 前 3 位为胃经(73 次, 17.38%)、脾经(72 次, 17.14%)、肺经(68 次, 16.21%); B. 五味统计: 共 250 次五味频次, 前 3 位为甘味(80 次, 32.01%)、苦味(72 次, 28.80%)、辛味(69 次, 27.60%); C. 四气统计: 共 159 次四气频次, 前 3 位为性温(60 次, 37.74%)、性寒(51 次, 31.45%)、性平(34 次, 21.38%)

图 1 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方中药物的归经、四气、五味统计图

Figure 1 Statistical chart of meridian tropism, four qi and five flavor of TCM in *Chen Guozhong's* prescriptions for the treatment of CAG

**2.1.3 中药关联分析** 采用 Apriori 算法关联分析处方高频中药, 将展现药物间关联强度的支持度和置信度作为主要指标, 参数设置: 前项数 5、最低条件支持度 10%、最小规则置信度 100%, 共获得 856 种关

联分组。支持度排名最高的核心药团组合为: 黄芩 → 半夏 → 甘草, 支持度 61.240%, 置信度 89.544%, 该 3 味中药均为表 1 所示高频中药。按前后项中药支持度排名, 高频中药支持度排名前 15 位组合及高

频中药的关联网络, 见表 2 和图 2。

2.1.4 中药系统聚类 采用组间连接法对方剂高频中

表 2 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方中高频中药的关联分析

Table 2 Correlation analysis of high-frequency drugs in Chen Guozhong's prescriptions for the treatment of CAG

| 序号 | 后项 | 前项    | 实例 | 支持度/%  | 置信度/%  |
|----|----|-------|----|--------|--------|
| 1  | 黄芩 | 半夏、甘草 | 79 | 61.240 | 89.544 |
| 2  | 半夏 | 党参    | 72 | 55.814 | 90.278 |
| 3  | 黄芩 | 党参    | 72 | 55.814 | 87.501 |
| 4  | 甘草 | 半夏    | 72 | 55.813 | 84.722 |
| 5  | 甘草 | 党参    | 68 | 52.713 | 89.706 |
| 6  | 党参 | 黄芩    | 68 | 52.713 | 88.235 |
| 7  | 半夏 | 黄芩    | 68 | 52.713 | 85.294 |
| 8  | 党参 | 半夏、甘草 | 66 | 51.163 | 86.363 |
| 9  | 甘草 | 黄芩    | 66 | 51.163 | 81.818 |
| 10 | 黄芩 | 党参、甘草 | 65 | 50.388 | 84.615 |
| 11 | 半夏 | 党参、甘草 | 65 | 50.387 | 87.692 |
| 12 | 黄芩 | 党参、半夏 | 63 | 48.837 | 90.476 |
| 13 | 甘草 | 党参、半夏 | 63 | 48.837 | 90.476 |
| 14 | 大枣 | 黄芩、党参 | 61 | 47.287 | 80.327 |
| 15 | 半夏 | 黄芩、党参 | 61 | 47.286 | 93.442 |

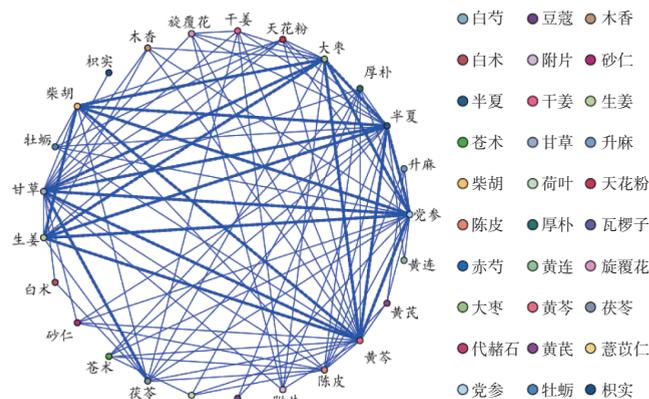


图 2 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方中高频中药的关联网络

Figure 2 Association network of high-frequency drugs in Chen Guozhong's prescriptions for the treatment of CAG

表 3 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方中高频中药的系统聚类组合

Table 3 Systematic cluster combination of high-frequency drugs in Chen Guozhong's prescriptions for the treatment of CAG

| 分类   | 药物组合                            | 类方        | 主证          | 功效               |
|------|---------------------------------|-----------|-------------|------------------|
| 类别 1 | 甘草、半夏、黄芩、党参、大枣、柴胡、生姜、天花粉、牡蛎、瓦楞子 | 小柴胡汤加减    | 肝郁胃热、少阳阳明不利 | 清热解毒、和解少阳, 兼降逆止呕 |
| 类别 2 | 茯苓、白术、白芍                        | 三白汤加减     | 脾不健运, 枢机不利  | 健运脾胃、调畅气机、滋养胃阴   |
| 类别 3 | 附片、干姜、旋覆花、赤芍、代赭石                | 附子旋覆代赭汤加减 | 胃阳不足, 中气上逆  | 温阳补虚、平降胃气        |
| 类别 4 | 陈皮、厚朴、砂仁、苍术、豆蔻、黄芩、荷叶、升麻、薏苡仁     | 黄芩建中汤加减   | 湿阻中焦, 清阳不升  | 行气利湿、升举中阳        |
| 类别 5 | 木香、黄连、枳实                        | 木香枳实丸加减   | 痰气绞结, 中焦不运  | 消痰行气、利湿除痞        |

药(表 2)系统聚类, 30 味高频中药可聚至 5 类别(图 3), 聚类新方结果及主治功效见表 3, 按频率排序为类别 1>类别 2>类别 3>类别 4>类别 5。支持度最高的核心药团组合黄芩、半夏、甘草被聚类至类别 1。

2.2 慢性萎缩性胃炎核心药团成分-靶点-通路预测

2.2.1 处方核心药团活性成分 检索核心药团活性成分, 筛选得到化合物共 142 个, 其中黄芩 36 个、半夏 14 个、甘草 92 个, 选取各药物中口服生物利用度排名前 10 位的化学活性成分展示, 见表 4, 其中编码源于 TCMSP。

2.2.2 处方核心药团抗慢性萎缩性胃炎关键靶点筛选 从 TCMSP 数据库收集到黄芩、半夏、甘草药

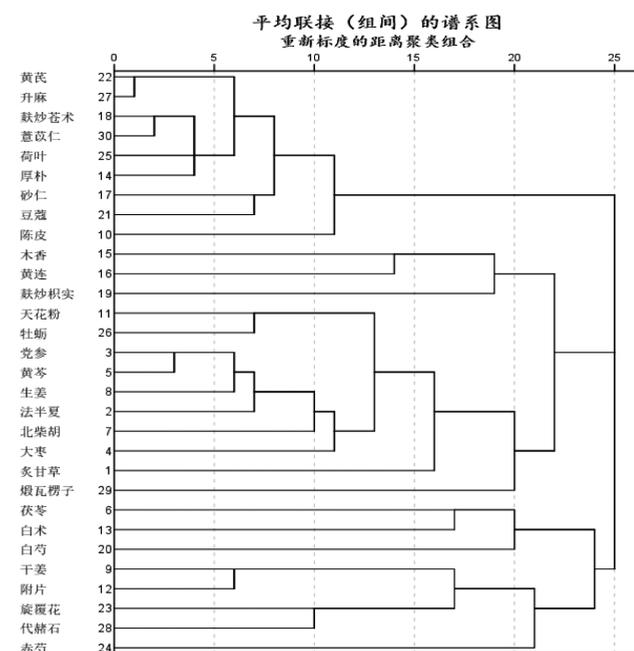


图 3 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方中高频中药的系统聚类分析

Figure 3 Hierarchical cluster analysis of high-frequency prescription for Chen Guozhong's prescriptions for the treatment of CAG

表 4 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方中口服利用度排名前 10 位的核心药团化学活性成分展示

Table 4 Chemical composition of core drug combination of top 10-ranked oral availability in *Chen Guozhong's* prescriptions for the treatment of CAG

| 序号 | 编码        | 化学成分   | 中文名称                              | 口服生物利用度/% | 药物相似性 | 药物 |
|----|-----------|--|-----------------------------------|-----------|-------|----|
| 1  | MOL002934 | NEOBAICALEIN   | 新黄芩素                              | 104.34    | 0.44  | 黄芩 |
| 2  | MOL002932 | Panicolin  | 二甲氧基黄酮                            | 76.26     | 0.29  | 黄芩 |
| 3  | MOL012246 | 5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone                         | 5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮                | 74.24     | 0.26  | 黄芩 |
| 4  | MOL002927 | Skullcapflavone II   | 黄芩黄酮 II                           | 69.51     | 0.44  | 黄芩 |
| 5  | MOL002911 | 2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychalcone                    | 2,6,2',4'-四羟基-6'-甲氧基查尔酮           | 69.04     | 0.22  | 黄芩 |
| 6  | MOL002937 | DIHYDROOROXYLIN  | 二羟基木素                             | 66.06     | 0.23  | 黄芩 |
| 7  | MOL000228 | (2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one               | (2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基铬-4-酮         | 55.23     | 0.2   | 黄芩 |
| 8  | MOL002915 | Salvigenin   | 鼠尾草碱                              | 49.07     | 0.33  | 黄芩 |
| 9  | MOL000073 | ent-Epicatechin  | 表儿茶素                              | 48.96     | 0.24  | 黄芩 |
| 10 | MOL002917 | 5,2',6'-Trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone                      | 5,2',6'-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮            | 45.05     | 0.33  | 黄芩 |
| 11 | MOL006957 | (3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)piperazine-2,5-quinone | (3S,6S)-3-(苄基)-6-(4-羟基苄基)哌嗪-2,5-醌 | 46.89     | 0.27  | 半夏 |
| 12 | MOL006967 | beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9                            | β-D-核糖呋喃糖苷, 黄嘌呤-9                 | 44.72     | 0.21  | 半夏 |
| 13 | MOL000449 | Stigmasterol   | 豆甾醇                               | 43.83     | 0.76  | 半夏 |
| 14 | MOL006937 | 12,13-epoxy-9-hydroxynonadeca-7,10-dienoic acid              | 12,13-环氧-9-羟基壬-7,10-二烯酸           | 42.15     | 0.24  | 半夏 |
| 15 | MOL002776 | Baicalin   | 黄芩苷                               | 40.12     | 0.75  | 半夏 |
| 16 | MOL006936 | 10,13-eicosadienoic  | 10,13-二十碳二烯酸                      | 39.99     | 0.2   | 半夏 |
| 17 | MOL003578 | Cycloartenol   | 环戊醇                               | 38.69     | 0.78  | 半夏 |
| 18 | MOL000358 | beta-sitosterol  | β 谷甾醇                             | 36.91     | 0.75  | 半夏 |
| 19 | MOL001755 | 24-Ethylcholest-4-en-3-one                                   | 24-乙基胆甾-4-烯-3-酮                   | 36.08     | 0.76  | 半夏 |
| 20 | MOL002670 | Cavidine   | 卡文定碱                              | 35.64     | 0.81  | 半夏 |
| 21 | MOL002311 | Glycyrol   | 甘草酚                               | 90.78     | 0.67  | 甘草 |
| 22 | MOL004990 | 7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin                  | 7,2',4'-三羟基-5-甲氧基-3-芳基香豆素         | 83.71     | 0.27  | 甘草 |
| 23 | MOL004904 | licopyranocoumarin   | 甘草香豆素                             | 80.36     | 0.65  | 甘草 |
| 24 | MOL004891 | shinpterocarpin  | 紫檀碱                               | 80.30     | 0.73  | 甘草 |
| 25 | MOL005017 | Phaseol  | 菜豆                                | 78.77     | 0.58  | 甘草 |
| 26 | MOL004841 | Licochalcone B   | 甘草查尔酮乙                            | 76.76     | 0.19  | 甘草 |
| 27 | MOL004810 | glyasperin F   | 葛根素 F                             | 75.84     | 0.54  | 甘草 |
| 28 | MOL001484 | Inermine   | 惰性胺                               | 75.18     | 0.54  | 甘草 |
| 29 | MOL000500 | Vestitol   | 前庭醇                               | 74.66     | 0.21  | 甘草 |
| 30 | MOL005007 | Glyasperins M  | 谷氨酰胺                              | 72.67     | 0.59  | 甘草 |

物靶点去重后共 98 个；疾病基因数据库收集：GeneCards 674 个、OMIM 44 个、pharmgkb 171 个、Drugbank 20 个，去重后共得到 787 个疾病基因；药物靶基因和疾病基因取交集，最终得到 54 个药物-疾病交集靶点(表 5)，并在 String 库构建蛋白质相互作用网络图。PPI 网络共含 54 个节点、1 133 条边，核心基因显示为颜色越深、形状越大的节点(图 4)。

**2.2.3 核心药团复杂调控网络构建** 将药物化学成分、靶基因、节点属性输入 Cytoscape 绘制核心药团调控网络图(图 5)。网络含 133 个节点，成分节点 79 个，靶基因节点 54 个，714 条边；红色菱形代表靶基因，圆圈代表中药有效成分，体现了核心药团多成分、多靶点的作用特点。

经拓扑计算，网络节点度、介数中心度、接近中心性、紧密中心性大于中位数的网络核心中，综合

排名最高的靶基因是 PTGS2，关键化学成分有 MOL000098(querletin, 槲皮素)、MOL002714(baicalin, 黄芩素)、MOL000449 (Stigmasterol, 豆甾醇)等。表 6 列出了网络节点度、介数中心度、接近中心性、紧密中心性均高于中位数的前 15 个化合物基因信息。

**2.2.4 GO 富集分析** GO 富集分析获得靶基因参与的 1 904 个生物学过程。按照富集分数排序，前 10 位富集条目柱状图(图 6)显示生物学过程(BP)主要涉及脂多糖反应、活性氧代谢等，细胞组成(CC)主要聚集丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物、RNA 聚合酶 II 转录因子复合物等，分子功能(MF)集中在氧化还原酶活性、抑制转录因子结合等。

**2.2.5 KEGG 富集分析** KEGG 富集获得核心药团靶基因参与的信号通路为 319 条，根据通路富集的基因数目由高到低排序。排名前 10 位的信号通路信息

表 5 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方的核心药团抗慢性萎缩性胃炎的关键作用靶点

Table 5 Anti-CAG key targets of core drug group in *Chen Guozhong's* prescriptions for the treatment of CAG

| 序号 | 靶点     | 中文注释               | 度值 | 序号 | 靶点     | 中文注释                  | 度值 |
|----|--------|--------------------|----|----|--------|-----------------------|----|
| 1  | MAPK3  | 丝裂原激活蛋白激酶 3        | 52 | 28 | AHR    | 芳基羟受体                 | 45 |
| 2  | MAPK1  | 丝裂原激活蛋白激酶 1        | 51 | 29 | IL4    | 白细胞介素 4               | 45 |
| 3  | CCND1  | G1/S 特异性细胞周期蛋白 D1  | 51 | 30 | VCAM1  | 血管细胞粘附蛋白 1            | 44 |
| 4  | CASP3  | 半胱氨酸蛋白酶 3          | 51 | 31 | GSK3B  | 糖原合成酶激酶 3β            | 43 |
| 5  | FOS    | 原癌基因 c-Fos         | 51 | 32 | PGR    | 孕酮受体                  | 43 |
| 6  | MAPK8  | 丝裂原激活蛋白激酶 8        | 51 | 33 | MMP1   | 基质金属蛋白酶 1             | 43 |
| 7  | JUN    | 转录因子 AP-1          | 51 | 34 | PTGS1  | 前列腺素 G/H 合酶 1         | 42 |
| 8  | AKT1   | 富含脯氨酸的 AKT1        | 51 | 35 | PLAU   | 尿激酶型纤溶酶原激活剂           | 41 |
| 9  | TP53   | 细胞肿瘤抗原 p53         | 51 | 36 | IGF2   | 胰岛素生长因子 II            | 41 |
| 10 | VEGFA  | 血管内皮生长因子 A         | 51 | 37 | GSTP1  | 谷胱甘肽 S-转移酶 P          | 40 |
| 11 | STAT3  | 信号转导与转录激活因子 3      | 51 | 38 | CYP1A1 | 细胞色素 P450 1A1         | 40 |
| 12 | CASP9  | 半胱天冬酶 9            | 50 | 39 | IKKBK  | 核因子 κB 激酶亚基 β 抑制剂     | 39 |
| 13 | PPARG  | 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ    | 50 | 40 | ALOX5  | 多不饱和脂肪酸 5-脂氧合酶        | 38 |
| 14 | PTGS2  | 前列腺素 G/H 合酶 2      | 50 | 41 | CCNB1  | G2/有丝分裂特异性细胞周期蛋白 B1   | 38 |
| 15 | CAT    | 阳离子氨基酸转运蛋白         | 49 | 42 | GSTM1  | 谷胱甘肽 S-转移酶 Mu 1       | 37 |
| 16 | HIF1A  | 缺氧诱导因子 1-α         | 49 | 43 | SELE   | E-选择素(CD62 抗原样家族成员 E) | 36 |
| 17 | MMP9   | 基质金属蛋白酶 9          | 49 | 44 | PRKCA  | 蛋白激酶 Cα 型             | 36 |
| 18 | MAPK14 | 丝裂原激活蛋白激酶 14       | 48 | 45 | CYP3A4 | 细胞色素 P450 3A4         | 35 |
| 19 | CASP8  | 半胱天冬酶 8            | 48 | 46 | NCF1   | 中性粒细胞溶胶因子 1           | 34 |
| 20 | AR     | 雄激素受体              | 48 | 47 | BAX    | 凋亡调节器 BAX             | 33 |
| 21 | SOD1   | 超氧化物歧化酶            | 47 | 48 | RB1    | 视网膜母细胞瘤相关蛋白 1         | 32 |
| 22 | NOS2   | 一氧化氮合酶             | 47 | 49 | CA2    | 碳酸酐酶 2                | 30 |
| 23 | ICAM1  | 胞间粘附分子 1           | 47 | 50 | BCL2   | 凋亡调节器 Bcl-2           | 30 |
| 24 | RELA   | 转录因子 p65           | 47 | 51 | CYP1A2 | 细胞色素 P450 1A2         | 25 |
| 25 | STAT1  | 信号传感器和转录激活因子 1-α/β | 47 | 52 | BAD    | 细胞死亡的 Bcl2 相关激动剂      | 19 |
| 26 | HMOX1  | 血红素加氧酶 1           | 46 | 53 | CHRM3  | 毒蕈碱乙酰胆碱受体 M3          | 6  |
| 27 | MPO    | 过氧化物酶              | 46 | 54 | CHRM5  | 毒蕈碱乙酰胆碱受体 M5          | 1  |

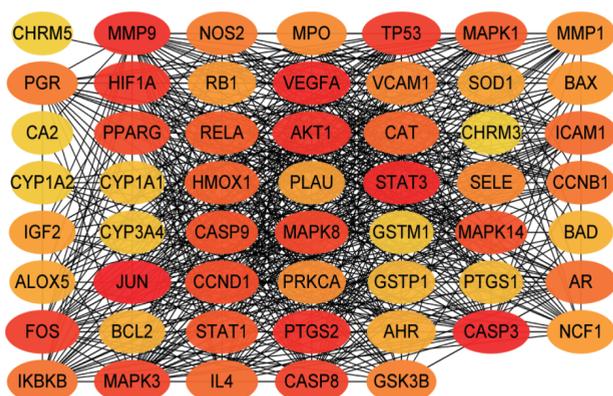


图 4 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方的核心药团抗慢性萎缩性胃炎关键靶点的 PPI 网络

Figure 4 PPI network of anti-CAG key targets of core drug group in *Chen Guozhong's* prescriptions for the treatment of CAG

见表 7。结果显示 MAPK、PI3K-Akt、IL-17 等信号通路可能是处方核心药团抗慢性萎缩性胃炎的靶向通路。

## 2.3 药靶分子对接及动力学仿真模拟

**2.3.1 分子对接** 根据配体小分子与受体生物大分子相互作用模式，探讨核心药物化学成分与靶基因的复合物结构是否稳定。在核心药团复杂调控网络中，CytoNCA 筛选排名前 3 位的成分为：槲皮素、黄芩素、豆甾醇，分别与核心靶基因 PTGS2 蛋白结构 5F19(PDB 蛋白数据库编号) LibDock 方式对接，对接打分为 109.522(5F19-baicalein, 图 7)、105.621(5F19-beta-sitosterol, 图 8)、136.088(5F19-Stigmasterol, 最高打分另色标识, 图 9)，均显示良好的对接稳定性。

**2.3.2 分子动力学模拟** 分子动力学通过牛顿力学模拟一定时间内系统中原子和分子的各种运动，进而评价结合系统的稳定性和灵活性<sup>[6-7]</sup>。对接打分最高的 5F19-Stigmasterol 复合物(PTGS2 与豆甾醇)动力学模拟。均方根误差(RMSD)展示不同结构骨架原子间距离，RMSD 变化趋势是判断构象是否达到稳定的重要表征。图 10 显示，横坐标模拟时间 120 ns，纵

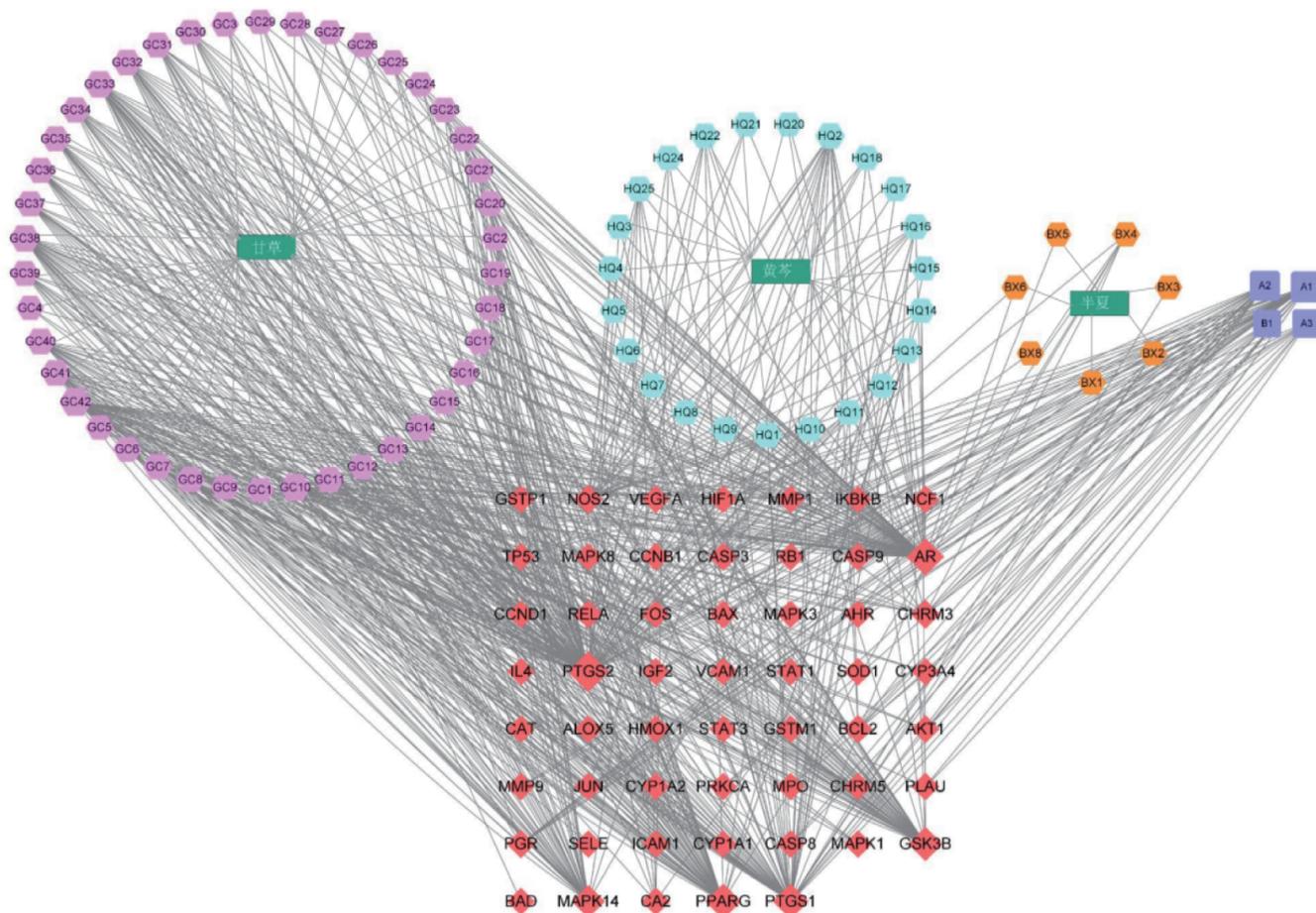


图 5 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方核心药团“药物-成分-靶点”调控网络

Figure 5 “Drug-component-target” regulatory network of core drug group in *Chen Guozhong*’s prescriptions for the treatment of CAG

表 6 陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)处方核心药团化学成分及作用靶点拓扑参数

Table 6 Topological parameters of chemical components and action targets of core drug group in *Chen Guozhong*’s prescriptions for the treatment of CAG

| 序号 | 种类  | 靶点        | 网络节点度 | 介数中心度        | 接近中心性        | 紧密中心性        | 序号 | 种类  | 靶点        | 网络节点度 | 介数中心度         | 接近中心性       | 紧密中心性        |
|----|-----|-----------|-------|--------------|--------------|--------------|----|-----|-----------|-------|---------------|-------------|--------------|
| 1  | 基因  | PTGS2     | 115   | 0.228 014 92 | 16 344.738 0 | 0.580 592 10 | 9  | 基因  | PTGS1     | 70    | 0.141 404 960 | 8 169.366 7 | 0.502 849 00 |
| 2  | 化合物 | MOL000098 | 136   | 0.080 578 07 | 52 268.625 0 | 0.526 865 66 | 10 | 化合物 | MOL002714 | 66    | 0.052 335 583 | 9 621.962 0 | 0.402 050 10 |
| 3  | 基因  | CAMKMT    | 89    | 0.199 190 51 | 4 134.813 5  | 0.422 248 80 | 11 | 基因  | NCOA2     | 65    | 0.130 631 850 | 7 479.220 0 | 0.460 835 52 |
| 4  | 基因  | HSP90AB1  | 88    | 0.181 069 57 | 9 112.853 0  | 0.522 189 40 | 12 | 基因  | SCN5A     | 64    | 0.143 959 670 | 4 749.064 5 | 0.451 406 66 |
| 5  | 基因  | AR        | 85    | 0.196 876 97 | 5 599.562 0  | 0.491 643 46 | 13 | 基因  | CDK2      | 62    | 0.158 323 720 | 1 022.776 1 | 0.355 846 76 |
| 6  | 基因  | ESR1      | 84    | 0.185 462 62 | 3 467.605 5  | 0.387 061 42 | 14 | 化合物 | MOL000449 | 56    | 0.043 472 562 | 5 714.560 5 | 0.401 136 37 |
| 7  | 基因  | PRSS1     | 70    | 0.171 350 63 | 3 898.812 5  | 0.470 666 68 | 15 | 化合物 | MOL000422 | 54    | 0.039 741 896 | 7 289.571 0 | 0.398 419 86 |
| 8  | 基因  | PPARG     | 70    | 0.167 969 35 | 6 808.911 0  | 0.471 925 14 |    |     |           |       |               |             |              |

坐标蛋白质主链 RMSD 值, 经过 80 ns 演化后, 5F19 蛋白 RMSD 波动于 1 nm 附近收敛并达到平衡; 蛋白在整个模拟过程中结构偏差小, 较为稳定。图 11 显示, 均方根浮动(RMSF)显示蛋白质氨基酸复合物中氨基酸残基在活性位点附近波动, 蛋白-配体结合未出现明显的结构变化。氢键体现蛋白-配体动力学相互作用, 图 12 示氢键配对距离在 0.35 nm 内, 键能分布于 1~7  $\text{kal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 蛋白质空间结构结合性质、

动态相互作用性质良好。

### 3 讨论

广西地处亚热带区域, 气候炎热潮湿, 民族饮食厚味炙博, 邪浊停滞, 易伤脾胃, 发为湿热证慢性胃炎, 长期进展为慢性萎缩性胃炎<sup>[8]</sup>。陈国忠教授是广西名中医、主任医师、博士研究生导师, 从事脾胃病临床 30 余年, 临证擅长“清热化湿解毒、化痰



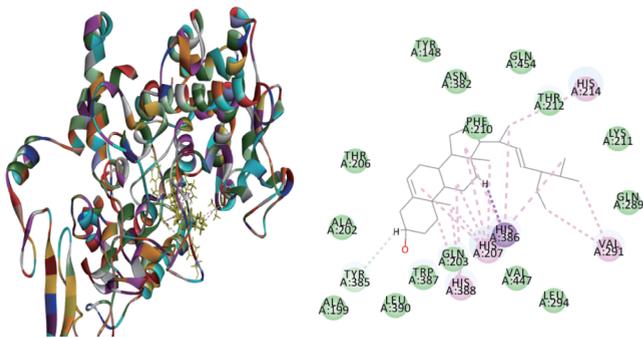


图 9 PTGS2 与豆甾醇分子对接的 3D 和 2D 图  
Figure 9 3D and 2D docking diagram of PTGS2 and stigmasterol molecule

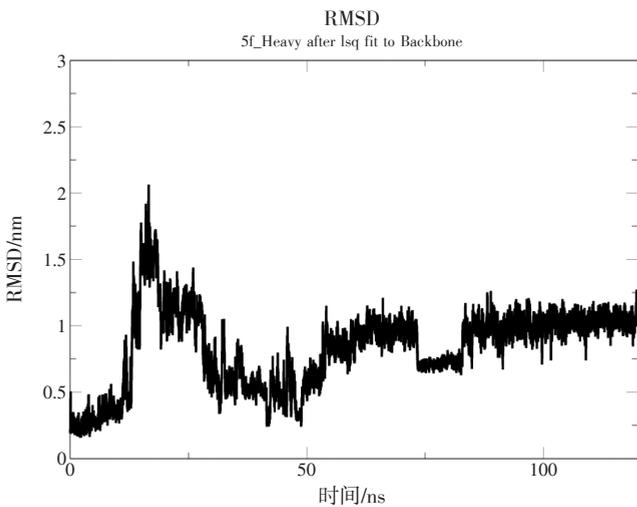


图 10 PTGS2 的氨基酸原子 RMSD 波动图  
Figure 10 RMSD fluctuation diagram of amino acid atom of PTGS2

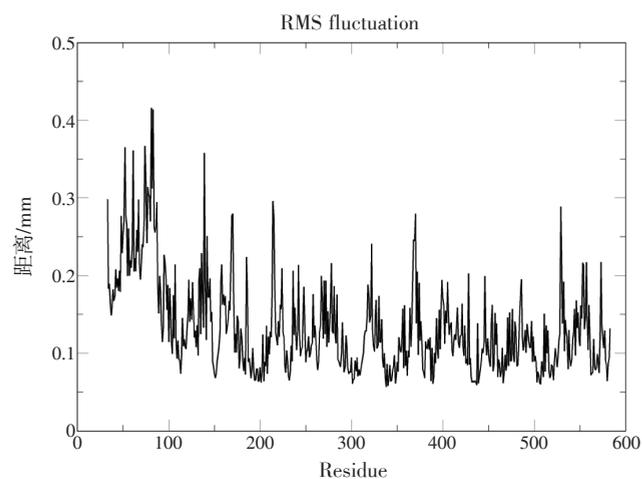


图 11 PTGS2 与豆甾醇结合物氨基酸 RMSF 波动图  
Figure 11 Amino acid RMSF fluctuation diagram of PTGS2 and stigmasterol conjugate

同调治疗慢性萎缩性胃炎的用药特点。

支持度是关联规则的应验次数，置信度是应验次

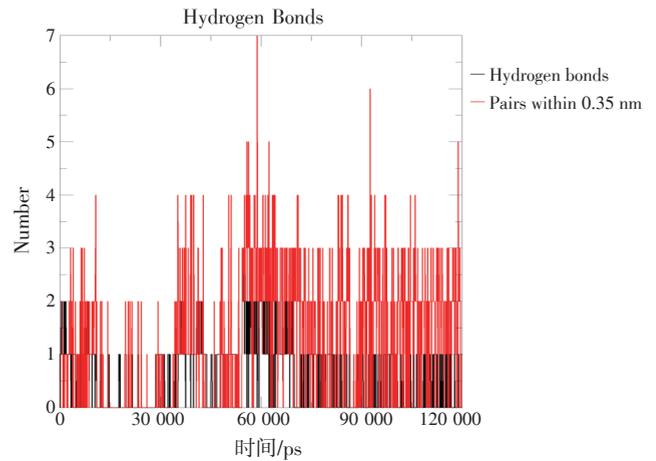


图 12 PTGS2 与豆甾醇结合物蛋白配体相互作用氢键图  
Figure 12 Hydrogen bond diagram of PTGS2 - stigmasterol conjugate

数所占的比例，二者均为体现关联强度的核心要素。高频中药 Apriori 算法关联分析揭示了“黄芩→半夏→甘草”为支持度最高的核心药团。该组合支持度 61.240%，置信度 89.544%，说明其为处方中抗慢性萎缩性胃炎的核心药物。该组合配伍来源于《四圣心源》，由甘草黄芩汤化裁而来。陈国忠教授认为本病多以湿滞痰热毒为主，少阳阳明不利多见，故黄芩清热燥湿、泻火解毒，半夏燥湿化痰、降逆止呕，甘草补脾益气和解，清上化湿调中，契合《医学摘粹》：“湿热熏蒸，盖脾病则陷，胃病则逆，燥热者多，湿寒者少。然上热亦有因于下寒者，清上焦之燥热，不助下焦之湿寒……甘草黄芩汤主之”<sup>[12]</sup>。聚类新方提示陈国忠主用三药与柴胡、生姜等组成类小柴胡汤，可发挥清热解毒、和解少阳功效，治疗胃炎常见的肝郁胃热、少阳阳明不利；并根据临证分清主次证素，拟三白汤、附子旋覆代赭汤、黄芪建中汤、木香枳实丸诸方加减发挥健运脾胃、温阳降逆、行气升阳、利湿除痞等不同功用，可据病情为组方灵活变化提供参考。

该方核心药团(黄芩、半夏、甘草)抗慢性萎缩性胃炎的网络药理学分析显示，所含化合物槲皮素、黄芩素、豆甾醇等是治疗本病的主要活性成分。槲皮素可通过影响 p38 丝裂原活化蛋白激酶、Bel-2 和 Bax 水平，对与幽门螺杆菌感染相关胃炎起保护作用，抑制胃炎细胞凋亡<sup>[13]</sup>；黄芩素可降低 CAG 大鼠 IL-8、NF- $\kappa$ B 含量，提高 HSP70 水平，阻断致病因素对胃黏膜长期慢性炎症损伤从而发挥抗慢性萎缩性胃炎作用<sup>[14]</sup>；李萍等<sup>[15]</sup>基于生物分子网络表明复方中所含的豆甾醇对本病有重要作用的机理。上述活性

成分靶向多个基因,核心基因 GO 富集分析发现该核心药团参与脂多糖反应、抑制氧化还原酶活性等生物过程。KEGG 富集显示 PI3K-Akt、MAPK 等信号通路是黄芩、半夏、甘草抗慢性萎缩性胃炎的主要通路。PI3K-Akt 通过配体激活的酪氨酸激酶受体募集并活化 PI3K 复合物,催化 PIP3 作为第二信使进一步激活下游 Akt 蛋白,后者磷酸化失活的 GSK-3 $\beta$  等蛋白,促进 Cyclin D1 周期调节蛋白表达,从而发挥调控胃黏膜细胞周期、增殖、凋亡等过程,中药可抑制 PI3K、Akt 基因表达,发挥改善大鼠胃黏膜状态的作用<sup>[16-18]</sup>。MAPK 信号通路调控 ERK 下游通路将细胞外信号转导内部,促进核内转录因子磷酸化调控基因表达及胃黏膜细胞增殖,通路激活对于胃黏膜修复也有重要意义<sup>[19]</sup>。

槲皮素、黄芩素、豆甾醇可拮抗本病关键靶点 PTGS2,该基因表达于胃上皮细胞,参与调控肿瘤、炎症、发挥免疫抑制等过程。PTGS2 在幽门螺杆菌感染的急性慢性胃炎中通过被 microRNA-146a 负向调控呈现低表达,发挥与抑制胃癌细胞恶性增殖、侵袭、转移及免疫相关的作用<sup>[20]</sup>。中药下调胃黏膜 PTGS2 表达,调节下游 PIK3CD、PTGFR 从而改善胃炎临床症状,该靶点可能成为今后中药研究的聚焦点<sup>[21]</sup>。分子对接显示槲皮素、黄芩素、豆甾醇与 PTGS2 受体良好结合,动力学仿真模拟也揭示和验证了该核心药靶复合物(豆甾醇与 PTGS2)体内的稳定代谢过程和热力学平衡体系,佐证处方可能通过这些成分调控慢性萎缩性胃炎进展,对治疗本病关键药效物质虚拟筛选及中药单体的新药研发提供了理论依据。

综上,基于数据整合研究发现,陈国忠治疗慢性萎缩性胃炎核心药物组合为黄芩、半夏、甘草,可作用于 PTGS2 等关键靶点,调控胃黏膜细胞周期、增殖、凋亡生物过程及 PI3K 等通路,药靶虚拟揭示核心药靶构象变化趋势及稳定结合状态。本研究为总结名临床证经验、用药规律及处方开发提供了初步证据。

#### 参考文献:

[1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等.慢性胃炎基层诊疗指南(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2020,19(9):776-782.

[2] 李军祥,陈諒,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.

[3] VRIES A D, GRIEKEN N, LOOMAN C, et al. Gastric cancer risk

in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the netherlands[J]. Gastroenterology, 2008, 134(4): 945-952.

[4] 宋青,刘震,黄达.中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J].首都医科大学学报,2019,40(3):479-482.

[5] HOPKINS, ANDREW L. Network pharmacology[J]. Nature Biotechnology, 2007, 25(10): 1110-1111.

[6] SAIKIA S, BORDOLOI M. Molecular docking: challenges, advances and its use in drug discovery perspective[J]. Current drug targets, 2019, 20(5): 501-521.

[7] DAVOOD A, HARCHEGANI A B, KHAMESIPOUR A, et al. Molecular dynamics simulation and docking studies of selenocyanate derivatives as anti-leishmanial agents[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2016, 19(10): 847-854.

[8] 阮博文,周晓玲,李裕珍,等. Hp相关性慢性胃炎中医证型分布及血清胃泌素-17水平的相关性分析[J]. 中国中西医结合消化杂志,2021,29(3):166-169.

[9] 吴瑕,彭飞燕,张天彬,等. 清解化攻法浅析[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(6):43-45.

[10] 徐海荣.《脾胃论》的学术渊源及其理论特色研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2015.

[11] 林如琦,王文荣,李东垣“甘温除热法”的现代临床应用[J]. 中国民间疗法,2021,29(6):12-15.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:56-58.

[13] ZHANG S, HUANG J, XIE X, 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.

[14] 田华,王小平,张峰利. 黄芩素对慢性萎缩性胃炎大鼠胃粘膜保护作用的实验研究[J]. 中医药通报,2015,14(5):62-64.

[15] 李萍,李园,李可歆,等. 基于生物分子网络探讨胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制研究[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(1):48-53.

[16] MAYER I A, ARTEAGA C L. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment[J]. Annual Review of Medicine, 2015, 67(1): 11.

[17] 周云,朱锦,卢志琼,等. PI3K/AKT通路在胃黏膜组织中的表达及意义[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(15):3371-3373.

[18] 严展鹏,徐婷婷,安振涛,等. 健脾益气方对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织PI3K-Akt信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(10):4800-4804.

[19] 蔡泳锋,连大卫,苏锐,等. 氧化应激与幽门螺杆菌感染相关性胃炎[J]. 现代生物医学进展,2016,16(27):5397-5400.

[20] LIU Z, DI W, HU Y, et al. MicroRNA-146a negatively regulates PTGS2 expression induced by Helicobacter pylori in human gastric epithelial cells[J]. Journal of Gastroenterology, 2013, 48(1): 86-92.

[21] 彭艳红,蒋亦昕,白光,等. 胃炎康方对慢性非萎缩性胃炎患者胃泌素相关基因调控通路影响[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(2):42-46.

(编辑:修春)