

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.003

# 基于网络药理学的盐酸小檗碱治疗胃炎机制研究

李雪梅<sup>1</sup>, 吴 坚<sup>2</sup>, 徐文坚<sup>1△</sup>

(1. 广东省中山市小榄人民医院, 广东 中山 528400; 2. 广东省汕头市中心医院, 广东 汕头 515000)

**摘要:**目的 探讨盐酸小檗碱(BBRH)治疗胃炎的作用机制。方法 采用 PharmMapper 服务器预测和筛选, 结合 TCSP 和 PuChem 数据库, 并采用 STRING 构建 BBRH 作用靶点互作网络(PPI);以“gastritis”为关键词, 在 GeneCards 数据库中检索与胃炎相关的靶点, 并建立胃炎靶点 PPI 网络;合并 BBRH 靶点和胃炎靶点的 PPI, 构建“药物-靶点-疾病”网络, 并取该网络的交集部分, 即为 BBRH 治疗胃炎的潜在靶点 PPI, 使用 Cytoscape 3.6.1 软件进行拓扑性质分析, 获得 BBRH 治疗胃炎的关键靶点;采用 DAVID 和 ClueGO 对 BBRH 治疗胃炎的信号通路及其生物功能进行分析, 通过分子对接对 BBRH 与主要靶点结合活性进行验证。结果 共获得 31 个 BBRH 治疗胃炎的潜在靶点, 其中 TP53, MAPK1, PTGS2, PPARG 为关键靶点;通路富集和功能注释的结果表明, BBRH 通过调节 TNF 信号通路等炎症通路、B 细胞受体信号通路等免疫通路、PI3K-Akt 信号通路等参与细胞增殖、分化、凋亡的通路干预胃炎的发生与发展, 主要涉及细胞因子介导、活性氧的代谢调节、一氧化氮生物合成过程、血管内皮细胞迁移的调控等 13 个方面的生物学功能。结论 BBRH 具有经多靶点、多环节治疗胃炎的特点, 可为后续深入开展治疗胃炎机制的研究提供思路。

**关键词:**盐酸小檗碱;胃炎;作用机制;网络药理学

中图分类号:R975;R965

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)12-0009-09

## Mechanisms of Berberine Hydrochloride in the Treatment of Gastritis

### Based on Network Pharmacology

LI Xuemei<sup>1</sup>, WU Jian<sup>2</sup>, XU Wenjian<sup>1</sup>

(1. Zhongshan Xiaolan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong, China 528400; 2. Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong, China 515000)

**Abstract: Objective** To explore the mechanism of berberine hydrochloride(BBRH) in the treatment of gastritis by means of network pharmacology. **Methods** With the help of PharmMapper server prediction and screening combined with TCSP and PuChem database and STRING, BBRH protein-protein interaction(PPI) network was constructed. With "gastritis" as the key word, the target related to gastritis was retrieved in GeneCards database, and the PPI network of gastritis target was established. BBRH target and gastritis target were merged. PPI, which was the potential target of BBRH in the treatment of gastritis, was constructed. The key target of BBRH in the treatment of gastritis was obtained by topological analysis using Cytoscape 3.6.1. The signal pathway and biological function of BBRH in the treatment of gastritis were analyzed by DAVID and ClueGO. The binding activity of BBRH to the main target was verified by molecular docking. **Results** Through screening and analysis, 31 potential targets for BBRH in the treatment of gastritis were obtained, among which TP53, MAPK1, PTGS2 and PPARG were the key targets. The results of pathway enrichment and functional annotation showed that BBRH interfered with the development of gastritis by regulating inflammatory pathways such as TNF signaling pathway, B cell receptor signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway and other cancer pathways, mainly involving 13 biological functions, such as regulation of reactive oxygen species metabolism, nitric oxide biosynthesis process, and migration of vascular endothelial cells. **Conclusion** This study reflects the characteristics of BBRH in the treatment of gastritis through multi-target and multi-link and provides ideas for further research on the mechanism of BBRH in the treatment of gastritis.

**Key words:** berberine hydrochloride; gastritis; mechanisms of action; network pharmacology

胃病的发病率高达 80%, 其中以胃炎发病率最高<sup>[1]</sup>。胃炎是各种原因引起的胃黏膜炎症, 为最常见的消化系统疾病, 是一种血管系统的活体组织对损伤因子所发生的复杂防御反应, 通常包括上皮损伤、黏膜炎症反应和上皮再生 3 个过程。机体许多成分参与胃炎反应过程, 主要包括白细胞、血管壁细胞、细胞外基质和胃炎介质等。胃炎常表现为腹胃脘部不适、疼痛、饭后饱胀、嗳气、反酸, 甚至恶心、呕吐等症状<sup>[2]</sup>, 影响其正常饮食和生活方式, 甚至威胁机体健康。目前, 治疗胃炎仍以化

学药物为主, 能快速改善症状, 缓解不适, 但易复发, 甚至会产生严重不良反应。随着现代医学科学研究技术的发展, 药物分离及分析技术的提高, 分子生物学等相关学科研究的深入, 结构确定、作用温和、药效缓慢与持久的药用天然产物逐渐成为开发新药的宝库。

小檗碱(berberine, BBR, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>, 相对分子质量为 336.37)又名黄连素, 可从小檗科、毛茛科、芸香科、鼠李科等属植物中提取分离的异喹啉类生物碱<sup>[3]</sup>, 是除青蒿素、三氧化二砷及阿帕替尼外, 我国自主研发的药

第一作者: 李雪梅, 女, 大学本科, 药师, 主要从事中心药房药品调配和各科室药品管理工作, (电子信箱)568205401@qq.com。

△通信作者: 徐文坚, 男, 大学本科, 药师, 主要从事妇幼门诊药房的药品调配和维护工作, (电子信箱)wen657296410@163.com。

用植物单体药物,来源广泛,成本低,不良反应小<sup>[4-5]</sup>,临床应用广泛,极具开发潜能。临床常用的盐酸小檗碱(BBRH,相对分子质量 372.87)具有多种生物活性,以及抗炎、抗菌、降糖、调脂、抗痢疾、抗肿瘤等药理活性<sup>[6-15]</sup>,可用于治疗消化性溃疡、胃炎、肠炎等消化系统疾病<sup>[16]</sup>。BBRH 治疗胃炎效果良好,但其作用机制尚未见系统报道。目前绝大多数药物以个别靶点和通路作为研究对象阐明其作用机制,但该方法难以全面地反映具有天然属性的盐酸小檗碱的药理机制。网络药理学基于系统生物学理论,从药物、靶点与疾病间相互作用的整体性和系统性出发,通过采用复杂生物网络模型,揭示药物、基因、靶点、疾病之间复杂的整体生物网络关系,在此基础上分析、预测药物的药理学机制<sup>[17-20]</sup>。目前,多采用网络药理学方法研究天然单体药物和西药的药理机制,如丹参酮 II<sub>A</sub>、苦参碱、大黄素、人参二醇、牛磺鹅去氧胆酸、臭椿酮、阿帕替尼等成分和药物的机制分析<sup>[21-27]</sup>。本研究中基于网络药理学的分析方法,从整体、系统的生物学角度综合探讨 BBRH 治疗胃炎的作用机制,为 BBRH 药理机制的阐明及其更多临床应用的开发提供研究思路。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 BBRH 靶点收集及其互作网络(PPI)构建

在 NCBI 数据库中获得 berberine 的 SDF 格式文件,并将其上传 PharmMapper 服务器([http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/submit\\_file.php](http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/submit_file.php))进行靶点预测,设置获得前 300 个人类靶点及其名称、匹配值(score)、PDBID 等信息;将 PDBID 导入 UniProt(<https://www.uniprot.org/>)数据库中检索和矫正,剔除重复、非人源与不规范的靶点,并结合 TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)和 Pubchem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)收集的靶点建立 Berberine 的靶点数据库;将 BBRH 潜在靶点导入 STRING 数据库(<http://string-db.org>),选定物种为人类,最后导出 BBRH 潜在靶点 PPI 网络文件,并使用 Cytoscape 3.6.1 软件进行可视化分析。

### 1.2 BBRH 治疗胃炎的潜在靶点确认及 PPI 构建

以“gastritis”为关键词,在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库中检索与胃炎相关的靶点,建立胃炎相关靶点数据库;按 1.1 项下同法构建胃炎 PPI 网络;对 BBRH 潜在靶点 PPI 网络和胃炎相关靶点 PPI 网络进行交集比对,确认 BBRH 治疗胃炎的潜在直接作用靶点及间接作用靶点,按 1.1 项下同法构建 BBRH 治疗胃炎的潜在作用靶点 PPI 网络;采用 Cytoscape 3.6.1 软件自带的“Network Analysis”插件对该 PPI 网络进行拓扑性质分析,包括度数(degree)和介

数中心度(betweenness)<sup>[28-29]</sup>,以大于或等于 1 倍介数中心度(betweenness)和接近中心度(closeness)中位数及大于或等于 2 倍度数(degree)的中位数为条件筛选关键靶点<sup>[30]</sup>。

### 1.3 相关通路和注释分析及其网络构建

使用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对靶点进行 KEGG 生物通路富集分析,并使用 Cytoscape 3.5.1 软件的 ClueGO 插件对 BBRH 治疗胃炎的生物学功能进行注释分析,并采用其 Merge 与 Union 功能构建“药物-靶点-通路”网络。

### 1.4 药物-靶点的分子对接验证

采用 Discovery studio 2.5, AutoDock 1.5.6, PyMOL 软件,分别对原配体和蛋白进行预处理、对接、作图,以结合自由能( $\Delta G_{\text{bind}}$ )为参考指标, $\Delta G_{\text{bind}}$  值越小,BBRH 与靶点的结合能力越强,并从最优构象上分析 BBRH 与靶点的结合模式,从分子水平探讨两者的结合情况,准确了解靶点和活性小分子间的相互作用<sup>[31]</sup>。

## 2 结果与分析

### 2.1 BBRH 靶点收集及其 PPI 网络构建

合并 PharmMapper(227)和 TCMSP(49)及 Pubchem(54)3 个数据库的 BBRH 靶点,并取 PharmMapper 数据库中 score 排序前 30 个靶点及其他 2 个数据库的靶点,剔除重复项后共获得 117 个靶点,详见图 1。可见,117 个靶点共存在 1 242 条关系,对该网络的拓扑信息进行分析可知,degree, betweenness, closeness 的中位数分别为 8, 0.002 8, 0.433, 且符合大于或等于 1 倍 betweenness 和 closeness 中位数及大于或等于 2 倍 degree 中位数的靶点共 20 个,该类靶点是 BBRH 作用的潜在关键靶点。结果见表 1。

### 2.2 胃炎相关靶点的收集及其 PPI 网络构建

从 GeneCards 数据库获得 882 个与胃炎相关的靶点,对 BBRH 靶点与胃炎相关靶点进行比对,得出 31 个 BBRH 治疗胃炎的潜在直接靶点,包括 TP53, MAPK1, COX-2, PPARG, IFN- $\gamma$  等。BBRH 靶点与胃炎靶点的韦恩图见图 2。在 BBRH 治疗胃炎的潜在直接靶点 PPI 网络中有 30 个靶点存在相互作用,且构成 127 条关系,详见图 3。对 BBRH 治疗胃炎的潜在直接靶点 PPI 网络进行 Network Analyzer 分析发现,该 PPI 网络中的 degree, betweenness, closeness 分别为 6.5, 0.007 29, 0.537, 其中符合筛选条件的靶点有 TP53, MAPK1, COX-2, PPARG, 这 4 个靶点是连接其他靶点的枢纽,提示其在 BBRH 治疗胃炎过程中可起到关键作用。

此外, BBRH 治疗胃炎的 31 个潜在直接靶点与 651 个胃炎相关靶点存在相互作用关系,表明 BBRH 通过直接作用到 31 个潜在靶点上而再影响到 651 个靶点的活

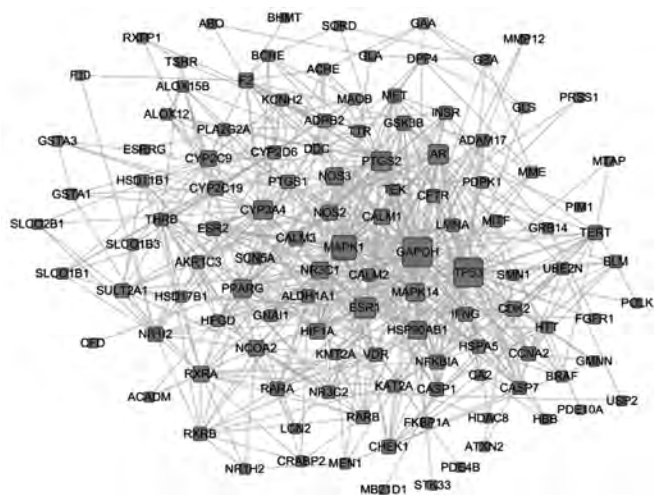


图1 盐酸小檗碱作用靶点的交互网络

表1 关键药物靶点的拓扑参数基本情况

| Protein name                                     | Gene name | Betweenness | Closeness | Degree |
|--------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|--------|
| Coagulation factor II                            | F2        | 0.053       | 0.504     | 16     |
| Prostaglandin G/H synthase 2                     | COX-2     | 0.046       | 0.552     | 30     |
| Nuclear receptor subfamily 1 group I member 2    | NR1I2     | 0.033       | 0.489     | 16     |
| Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase         | GAPDH     | 0.212       | 0.655     | 58     |
| Cytochrome P450 3A4                              | CYP3A4    | 0.080       | 0.540     | 28     |
| Hypoxia-inducible factor 1-alpha                 | HIF-1α    | 0.004       | 0.500     | 18     |
| Heat shock protein HSP 90-beta                   | HSP90AB1  | 0.037       | 0.511     | 25     |
| Mitogen-activated protein kinase 1               | MAPK1     | 0.072       | 0.586     | 43     |
| Nitric oxide synthase, endothelial               | eNOS      | 0.020       | 0.518     | 23     |
| Mitogen-activated protein kinase 14              | MAPK14    | 0.012       | 0.525     | 25     |
| Nitric oxide synthase, inducible                 | iNOS      | 0.004       | 0.492     | 16     |
| Calmodulin-1                                     | CALM1     | 0.021       | 0.485     | 18     |
| Estrogen receptor                                | ESR1      | 0.048       | 0.560     | 34     |
| Cellular tumor antigen p53                       | TP53      | 0.192       | 0.648     | 56     |
| Peroxisome proliferator-activated receptor gamma | PPARG     | 0.051       | 0.518     | 26     |
| Glucocorticoid receptor                          | NR3C1     | 0.029       | 0.535     | 22     |
| Retinoic acid receptor RXR-alpha                 | RXRA      | 0.020       | 0.468     | 19     |
| Androgen receptor                                | AR        | 0.063       | 0.555     | 30     |
| Nuclear receptor coactivator 2                   | NCOA2     | 0.019       | 0.492     | 19     |
| Cyclin-dependent kinase 2                        | CDK2      | 0.009       | 0.492     | 17     |

性,详见表2;对间接靶点 PPI 网络进行拓扑性质分析,

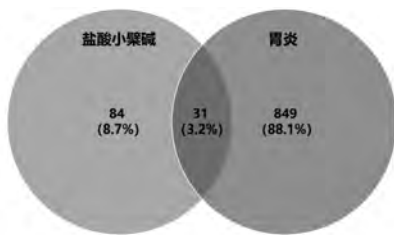


图2 盐酸小檗碱治疗胃炎的潜在直接靶点韦恩图

并列出了该网络符合关键参数条件的前50个靶点,其中包括白细胞介素6(IL-6)等靶点。结果见表3。

### 2.3 相关通路和注释分析及其网络构建

对靶点进行 ClueGO 生物功能注释,BBRH 治疗胃炎的潜在生物学功能主要概括为13个方面的内容,如细胞因子介导信号通路调节、活性氧的代谢调节、一氧化氮生物合成过程、血管内皮细胞迁移的调控、外源性凋亡信号通路的调控、RNA 聚合物的转录、端粒酶活性的调节等,该类生物功能均与细胞增殖、细胞迁移、细胞凋亡、血管再生、细胞周期的调控,以及转录、翻译、信号转导、炎症反应、免疫应激等生物过程密切相关,提示 BBRH 对胃炎的治疗是通过多种生命过程共同干预胃炎的发生、发展实现的。

为了进一步探讨 BBRH 治疗胃炎的潜在作用机制,将31个潜在靶点映射到 DAVID 数据库,进行 KEGG 通路富集,共富集到64条信号通路(见表4),其中  $P > 0.05$  的通路共有50条,主要与炎症、癌症、免疫等相关(包括 TNF 信号通路等炎症通路、B 细胞受体信号通路等免疫通路、PI3K-Akt 信号通路等常见肿瘤经典通路)。共12个靶点富集在幽门螺杆菌感染的上皮细胞信号传导(DDR1, IκB-α, MAPK14)、缺氧诱导因子-1 信号通路(HIF-1α, IFN-γ, MAPK1, iNOS, eNOS)、血管内皮生长因子信号通路(MAPK1, iNOS, eNOS, COX-2)、肿瘤坏死因子信号通路(IκB-α, COX-2, MAPK14, MAPK1)、花生四烯酸代谢通路(COX-1, COX-2)、病灶粘连(BRAF, DDR1, GSK-3β, MAPK1)等与胃炎的发生,发展密切相关的信号通路中,体现了 BBRH 干预胃炎的多途径作用特点。为更清晰地了解 BBRH 干预胃炎

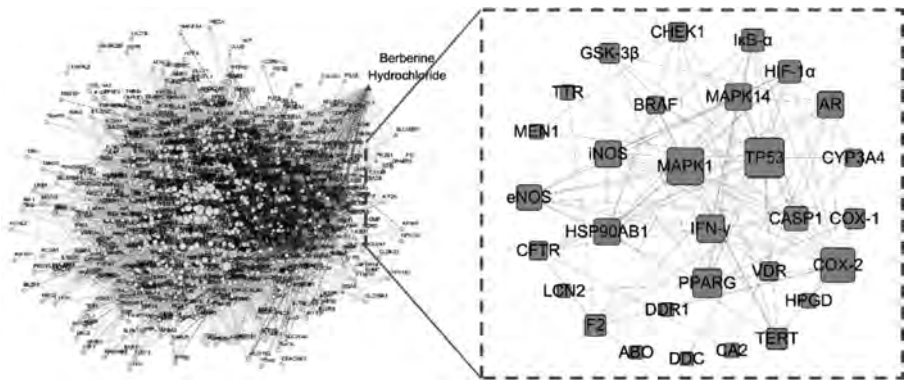


图3 盐酸小檗碱治疗胃炎的潜在直接靶点 PPI 网络



表2 盐酸小檗碱治疗胃炎的潜在直接靶点的拓扑参数基本情况

| Protein name                                        | Gene name               | Betweenness | Closeness | Degree |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------|-----------|--------|
| Checkpoint kinase - 1                               | CHEK1                   | 0.004 5     | 0.483 3   | 5      |
| Tumor suppressor p53                                | TP53                    | 0.214 7     | 0.783 8   | 21     |
| Mitogen - activated protein kinase 14               | MAPK14                  | 0.012 2     | 0.604 2   | 11     |
| Mitogen - activated protein kinase 1                | MAPK1                   | 0.150 3     | 0.743 6   | 19     |
| Glycogen synthase kinase - 3 beta                   | GSK - 3 $\beta$         | 0.004 0     | 0.547 2   | 6      |
| NF - kappa - B inhibitor alpha                      | I $\kappa$ B - $\alpha$ | 0.000 6     | 0.547 2   | 8      |
| Androgen receptor                                   | AR                      | 0.126 8     | 0.591 8   | 11     |
| Heat shock protein HSP 90 - beta                    | HSP90AB1                | 0.029 8     | 0.568 6   | 11     |
| Telomerase reverse transcriptase                    | TERT                    | 0.008 9     | 0.527 3   | 7      |
| Hypoxia - inducible factor 1 - alpha                | HIF - 1 $\alpha$        | 0.006 7     | 0.568 6   | 8      |
| Peroxisome proliferator - activated receptor gamma  | PPARG                   | 0.089 6     | 0.604 2   | 13     |
| Caspase - 1                                         | CASP1                   | 0.012 4     | 0.568 6   | 9      |
| Nitric oxide synthase, endothelial                  | eNOS                    | 0.011 7     | 0.568 6   | 10     |
| Serine/threonine - protein kinase B - raf           | BRAF                    | 0.000 0     | 0.475 4   | 4      |
| Nitric oxide synthase, inducible                    | iNOS                    | 0.008 6     | 0.580 0   | 11     |
| Coagulation factor II                               | F2                      | 0.089 1     | 0.547 2   | 7      |
| Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator | CFTR                    | 0.023 0     | 0.500 0   | 5      |
| Interferon gamma                                    | IFN - $\gamma$          | 0.027 6     | 0.604 2   | 12     |
| Transferrin                                         | TTR                     | 0.000 0     | 0.460 3   | 2      |
| Prostaglandin G/H synthase 2                        | COX - 2                 | 0.186 2     | 0.707 3   | 17     |
| Prostaglandin G/H synthase 1                        | COX - 1                 | 0.007 9     | 0.475 4   | 6      |
| 15 - hydroxyprostaglandin dehydrogenase             | HPGD                    | 0.000 0     | 0.426 5   | 2      |
| Vitamin D3 receptor                                 | VDR                     | 0.004 6     | 0.500 0   | 5      |
| Cytochrome P450 3A4                                 | CYP3A4                  | 0.006 2     | 0.500 0   | 4      |
| Menin                                               | MEN1                    | 0.000 0     | 0.453 1   | 2      |
| Lipocalin - 2                                       | LCN2                    | 0.000 0     | 0.381 6   | 1      |
| Carbonic anhydrase 2                                | CA2                     | 0.001 6     | 0.402 8   | 2      |
| Aromatic - L - amino - acid decarboxylase           | DDC                     | 0.000 0     | 0.376 6   | 1      |
| Epithelial discoidin domain - containing receptor 1 | DDR1                    | 0.000 0     | 0.420 3   | 1      |
| Histo - blood group ABO system transferase          | ABO                     | 0.000 0     | 0.358 0   | 1      |

的潜在机制,本研究中构建了“药物 - 靶点 - 通路”可视

表3 间接靶点的关键节点拓扑参数基本信息

| Target | Betweenness | Closeness | Degree | Target   | Betweenness | Closeness | Degree |
|--------|-------------|-----------|--------|----------|-------------|-----------|--------|
| IL6    | 0.043       | 0.699     | 372    | CCND1    | 0.009       | 0.592     | 210    |
| AKT1   | 0.042       | 0.678     | 343    | CDH1     | 0.013       | 0.591     | 209    |
| TNF    | 0.031       | 0.675     | 340    | HRAS     | 0.011       | 0.591     | 206    |
| ALB    | 0.036       | 0.656     | 311    | CSF2     | 0.005       | 0.581     | 197    |
| INS    | 0.030       | 0.648     | 299    | ITGAM    | 0.004       | 0.577     | 196    |
| VEGFA  | 0.019       | 0.642     | 292    | TLR2     | 0.006       | 0.577     | 196    |
| STAT3  | 0.017       | 0.637     | 286    | NOTCH1   | 0.009       | 0.580     | 192    |
| EGFR   | 0.026       | 0.635     | 282    | ICAM1    | 0.004       | 0.578     | 192    |
| EGF    | 0.022       | 0.630     | 275    | PTEN     | 0.008       | 0.580     | 189    |
| IL10   | 0.014       | 0.629     | 272    | IL17A    | 0.003       | 0.569     | 188    |
| CXCL8  | 0.013       | 0.623     | 270    | IGF1     | 0.009       | 0.575     | 184    |
| MAPK3  | 0.017       | 0.622     | 263    | CTLA4    | 0.005       | 0.567     | 183    |
| MYC    | 0.023       | 0.621     | 259    | ERBB2    | 0.010       | 0.577     | 182    |
| IL2    | 0.011       | 0.606     | 240    | CXCR4    | 0.004       | 0.569     | 177    |
| TLR4   | 0.011       | 0.606     | 239    | FGF2     | 0.006       | 0.569     | 173    |
| CASP3  | 0.012       | 0.608     | 237    | IL13     | 0.004       | 0.559     | 173    |
| IL1B   | 0.011       | 0.603     | 237    | FOS      | 0.010       | 0.573     | 172    |
| MAPK8  | 0.012       | 0.608     | 237    | CTNNB1   | 0.010       | 0.568     | 171    |
| IL4    | 0.008       | 0.603     | 230    | FOXP3    | 0.005       | 0.566     | 170    |
| FN1    | 0.011       | 0.595     | 226    | CD40     | 0.003       | 0.560     | 169    |
| MMP9   | 0.009       | 0.597     | 225    | KRAS     | 0.006       | 0.567     | 166    |
| JUN    | 0.012       | 0.599     | 222    | CCL5     | 0.002       | 0.556     | 166    |
| SRC    | 0.013       | 0.598     | 219    | CD34     | 0.003       | 0.562     | 162    |
| CD44   | 0.008       | 0.591     | 216    | HSP90AA1 | 0.011       | 0.564     | 161    |
| CCL2   | 0.005       | 0.587     | 212    | ANXA5    | 0.003       | 0.564     | 158    |

化网络,有助于 BBHR 干预胃炎机制的阐释。详见图 5。

#### 2.4 分子对接验证

将富集在与胃炎发生、发展密切相关通路的 12 个潜在靶点与 BBRH 进行分子对接(见图 4),配体与受体结合的构象稳定时能量越低,发生作用可能性越大。本研究中的分子对接结果表明,BBRH 与 12 个靶点的亲

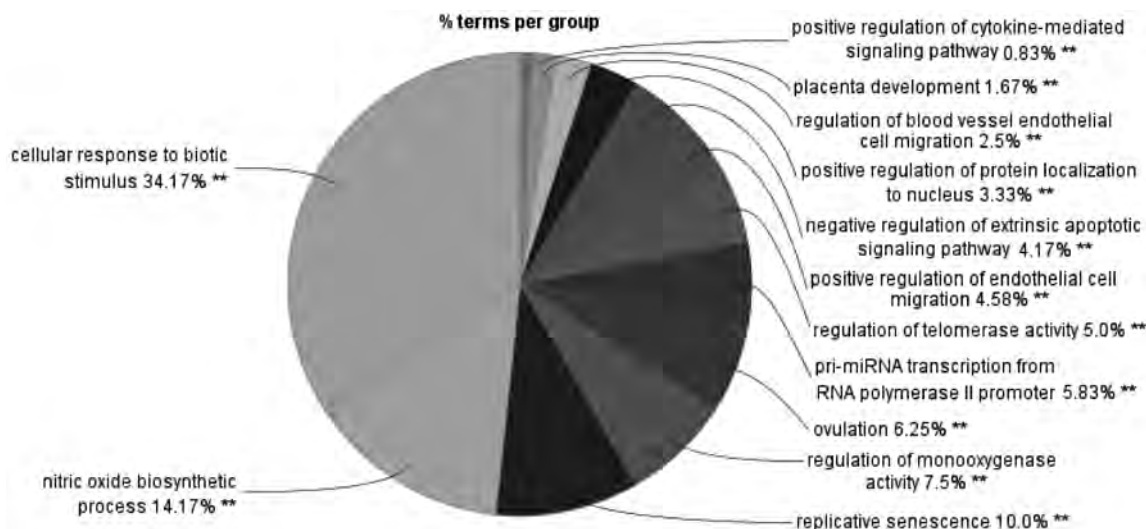


图4 盐酸小檗碱治疗胃炎的生物学功能注释

表4 盐酸小檗碱治疗胃炎的信号通路

| Pathway                                   | Count | Count% | P - Value    | Pathway                                                    | Count | Count% | P - Value |
|-------------------------------------------|-------|--------|--------------|------------------------------------------------------------|-------|--------|-----------|
| Pathways in cancer                        | 12    | 38.71  | 0.000 000 25 | Chemical carcinogenesis                                    | 4     | 12.90  | 0.004 5   |
| Prostate cancer                           | 7     | 22.58  | 0.000 001 4  | Transcriptional misregulation in cancer                    | 5     | 16.13  | 0.005     |
| Serotonergic synapse                      | 7     | 22.58  | 0.000 005 4  | Small cell lung cancer                                     | 4     | 12.90  | 0.005 3   |
| Leishmaniasis                             | 6     | 19.35  | 0.000 009 9  | Progesterone - mediated oocyte maturation                  | 4     | 12.90  | 0.005 6   |
| NOD - like receptor signaling pathway     | 5     | 16.13  | 0.000 08     | Tuberculosis                                               | 5     | 16.13  | 0.006 1   |
| Neurotrophin signaling pathway            | 6     | 19.35  | 0.000 13     | Linoleic acid metabolism                                   | 3     | 9.68   | 0.006 5   |
| Hepatitis C                               | 6     | 19.35  | 0.000 2      | TNF signaling pathway                                      | 4     | 12.90  | 0.01      |
| Thyroid cancer                            | 4     | 12.90  | 0.000 23     | Thyroid hormone signaling pathway                          | 4     | 12.90  | 0.012     |
| Salmonella infection                      | 5     | 16.13  | 0.000 37     | Bladder cancer                                             | 3     | 9.68   | 0.013     |
| HIF - 1 signaling pathway                 | 5     | 16.13  | 0.000 65     | PI3K - Akt signaling pathway                               | 6     | 19.35  | 0.014     |
| Influenza A                               | 6     | 19.35  | 0.000 71     | Sphingolipid signaling pathway                             | 4     | 12.90  | 0.014     |
| T cell receptor signaling pathway         | 5     | 16.13  | 0.000 76     | Platelet activation                                        | 4     | 12.90  | 0.017     |
| Chagas disease (American trypanosomiasis) | 5     | 16.13  | 0.000 88     | Measles                                                    | 4     | 12.90  | 0.018     |
| Toxoplasmosis                             | 5     | 16.13  | 0.001 1      | Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)                        | 3     | 9.68   | 0.019     |
| Endometrial cancer                        | 4     | 12.90  | 0.001 3      | HTLV - I infection                                         | 5     | 16.13  | 0.021     |
| Proteoglycans in cancer                   | 6     | 19.35  | 0.001 3      | Non - small cell lung cancer                               | 3     | 9.68   | 0.023     |
| VEGF signaling pathway                    | 4     | 12.90  | 0.002 1      | Shigellosis                                                | 3     | 9.68   | 0.029     |
| Arachidonic acid metabolism               | 2     | 12.90  | 0.002 1      | Glioma                                                     | 3     | 9.68   | 0.03      |
| Osteoclast differentiation                | 5     | 16.13  | 0.002 1      | Cell cycle                                                 | 3     | 9.68   | 0.03      |
| Colorectal cancer                         | 4     | 12.90  | 0.002 2      | Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection | 3     | 9.68   | 0.032     |
| Central carbon metabolism in cancer       | 4     | 12.90  | 0.002 4      | B cell receptor signaling pathway                          | 3     | 9.68   | 0.034     |
| Renal cell carcinoma                      | 4     | 12.90  | 0.002 6      | Focal adhesion                                             | 4     | 12.90  | 0.036     |
| Melanoma                                  | 4     | 12.90  | 0.003 2      | Chemokine signaling pathway                                | 4     | 12.90  | 0.042     |
| Chronic myeloid leukemia                  | 4     | 12.90  | 0.003 3      | cAMP signaling pathway                                     | 4     | 12.90  | 0.05      |
| Pertussis                                 | 4     | 12.90  | 0.003 7      |                                                            |       |        |           |

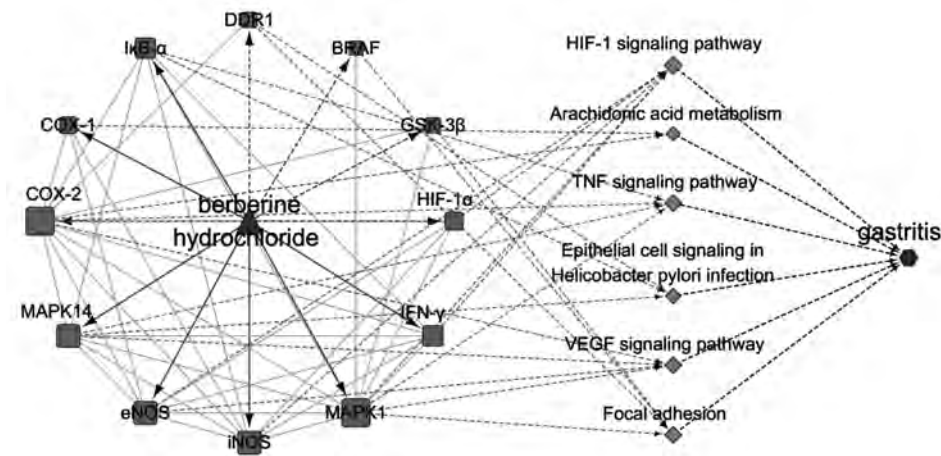


图5 盐酸小檗碱对胃炎的“药物-靶点-通路”干预网络

和力和各蛋白原配体的亲和力相近,其中亲和力最强的是 iNOS(见图 6),BBRH 与 iNOS 的 Tyr-483, Gln-199, Trp-366 存在氢键作用,其自由能为 -10.1 kcal/mol, 不仅接近于原配体与该蛋白的自由能,且结合最稳定。详见表 5。此外, BBRH 与 IFN- $\gamma$ , MAPK1, eNOS, GSK-3 $\beta$  等靶点的自由结合能较其对应的原配体更低,且存在氢键作用。与原配体的结合相比, BBRH 与这

些靶点的结合更亲和和稳定,体现了 BBRH 多靶点的作用特点。

### 3 讨论

网络药理学是一种集系统生物学和多向药理学及计算机分析技术网络为一体的新型学科,其可将药物和疾病紧密关联起来<sup>[32]</sup>,建立既复杂又清晰的药物-靶点-疾病的相互作用网络,助力现代药物研究者从系统

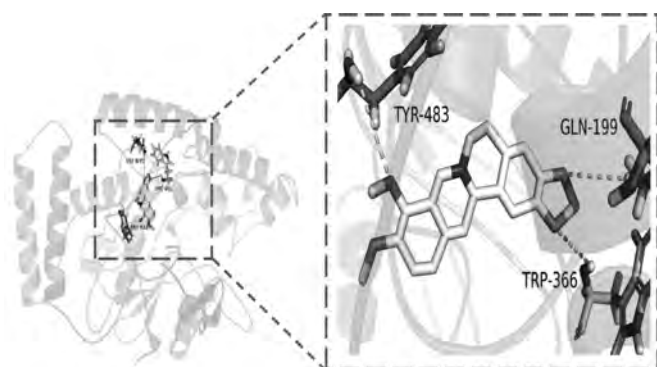


图6 盐酸小檗碱与 NOS2 分子对接图

表5 盐酸小檗碱与 14 个重要靶点的对接结果

| 序号 | Target name            | PDBID | $\Delta G_{\text{bind}}$ (kcal/mol) |                 |
|----|------------------------|-------|-------------------------------------|-----------------|
|    |                        |       | Berberine hydrochloride             | Original ligand |
| 1  | HIF-1 $\alpha$         | 3OUH  | -7.4                                | -7.6            |
| 2  | IFN- $\gamma$          | 3BES  | -4.5                                | -4.0            |
| 3  | MAPK1                  | 2OJG  | -9.5                                | -8.8            |
| 4  | NOS2                   | 3E65  | -10.1                               | -11.8           |
| 5  | NSO3                   | 3E7G  | -7.9                                | -6.3            |
| 6  | MAPK14                 | 4R3C  | -8.5                                | -10.6           |
| 7  | COX-1                  | 3KK6  | -8.7                                | -7.9            |
| 8  | I $\kappa$ B- $\alpha$ | 5EBZ  | -8.6                                | -10.0           |
| 9  | DDR1                   | 5BVK  | -7.2                                | -8.2            |
| 10 | BRAF                   | 4MNF  | -9.8                                | -10.6           |
| 11 | GSK-3 $\beta$          | 4ACC  | -8.7                                | -8.1            |
| 12 | COX-2                  | 3LN1  | -9.1                                | -11.9           |

和整体的角度阐明和理解药物作用机制,可为先导化合物的发现、新药靶点的识别等研究提供新策略和思路<sup>[33-34]</sup>。本研究中通过网络药理学研究发现,BBRH 可通过多靶点、多通路的作用特性干预胃炎的发生、发展。

通过 PharmMapper 服务器和 TCMSP 数据库获得的 BBRH 靶点与利用 GeneCards 数据库得到的胃炎相关靶点进行对比与分析,并预测到 BBRH 干预胃炎的潜在靶点共 31 个。然后利用 STRING 数据库构建 PPI,分析发现,共有 30 个蛋白存在相互作用关系,其中 COX-2, MAPK1, TP53, PPAPG 等靶点较关键,这表明 BBRH 干预胃炎的效果是通过多靶点相互作用实现的。随后利用 ClueGO 对这些靶点进行 GO 生物功能注释,结果表明,这些靶点主要参与机体多种应激反应和多种蛋白酶的生物合成过程,也参与蛋白、氨基酸、脂质等代谢,调控细胞增殖与凋亡、免疫应答及信号传导,调控多种金属离子的运转和多种蛋白激酶的活性及细胞活化等作用,提示 BBRH 干预胃炎的作用可通过多层次、多途径实现。

对以上靶点进行 KEGG 通路富集分析发现,31 个靶点分布在 64 条信号通路上,其中 12 个靶点富集在

6 条与胃炎发生、发展密切相关的通路上,主要为酶类(包括蛋白酶、蛋白激酶、氧化还原酶等)、受体、转录因子等。分子对接结果也表明,BBRH 与这些靶点均有良好的结合,进一步分析发现,COX-2 和 MAPK1 分别都富集在 3 条通路中,且为在 12 个靶点中的拓扑参数最大的 2 个靶点。此外,BBRH 与 iNOS 的结合最亲和,表明其在 BBRH 干预胃炎的过程中发挥着较重要的作用,提示网络药理学对 BBRH 干预胃炎的机制研究具有一定的可靠性和参考价值。

COX 主要分为 COX1 和 COX-2,前者在大多数正常组织中表达,负责生理性 PG 的生成,后者在正常内环境中不表达,但其升高可导致炎症级联反应和组织损害,并与炎症程度呈正相关。COX-2 是催化花生四烯酸(AA)裂解为前列腺素类等致炎介质的关键酶,其介导的级联反应可调节炎症性介质 NO 和前列腺素类(PGs)的合成和释放,该酶活性的降低或抑制能有效控制炎症的发生<sup>[35]</sup>。有研究发现,胃炎患者的 COX-2 的蛋白表达阳性率很高<sup>[36]</sup>,表明 COX-2 蛋白的表达可促进黏膜的炎症反应<sup>[37]</sup>。因此,对 COX-2 蛋白表达下降可修复胃黏膜并恢复其正常的生理功能,进而缓解胃炎的症状<sup>[38]</sup>。

BBRH 具有保护胃肠道黏膜的作用,可诱导胃肠黏膜中 PGE2 含量的增加,COX-1 表达的升高及 COX-2 表达的降低<sup>[39]</sup>,同时,促进可能与胃肠黏膜血管内皮细胞分泌 NO 密切相关的 eNOS 的表达,介导胃黏膜血管内皮细胞依赖性舒张反应,改善胃局部微循环,通过修复胃黏膜的损伤,恢复胃肠黏膜的生理功能、增强其对外界刺激的防御能力,从而实现 BBRH 对胃肠黏膜的保护作用。

MAPK1(ERK 1/2)和 MAPK14(p38)均为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族成员,参与机体对外界环境应激的适应、炎症反应等多种生理、病理过程,是多种抗炎药物作用的共同通路<sup>[40]</sup>。在生理状态下,NF- $\kappa$ B 以 p50-p65 异源二聚体的形式存在,且与 I $\kappa$ B 结合而处于失活状态<sup>[41]</sup>。I $\kappa$ B- $\alpha$  是遏制 NF- $\kappa$ B 核因子活性的关键蛋白<sup>[42]</sup>,可通过与 NF- $\kappa$ B 二聚体结合,使 NF- $\kappa$ B 以失活的静息状态存在细胞质中。但当细胞受到外界刺激时,I $\kappa$ B- $\alpha$  被磷酸化<sup>[43]</sup>,NF- $\kappa$ B 变为游离状态,启动相关基因的转录和表达,诱导相关炎症因子、趋化因子及炎症介质表达,放大炎症损伤<sup>[44]</sup>。BBRH 能下调 MAPK 信号通路中 ERK 1/2 和 p38 蛋白磷酸化水平,提高两者总蛋白的表达水平<sup>[45]</sup>。此外,BBRH 还能降低 NF- $\kappa$ B 信号通路中 p65 蛋白和 I $\kappa$ B- $\alpha$  的磷酸化水平和提高 I $\kappa$ B- $\alpha$  总蛋白表达水平<sup>[46]</sup>,从而减少炎症因子的转录和表达,减轻炎症对组织的继续损伤而发挥其抗炎效应。



BRAF 作为一种蛋白激酶也参与了促有丝分裂信号从细胞膜到细胞核的传递,能磷酸化 MAPK1 激活 MAPK/ERK 信号通路,影响细胞分裂、分化和分泌<sup>[47]</sup>。由分子对接结果可知,BBRH 可与 BRAF 的 Lys483, Ser467, Phe595, Ser463 形成较稳定的氢键,据此推测 BRAF 也是 BBRH 参与胃炎治疗的重要靶点。

慢性胃炎多由幽门螺杆菌感染引发。幽门螺杆菌是定植于胃黏膜表面和黏膜层之间的微需氧菌,其细胞壁的主要成分为脂多糖,可使单核细胞、巨噬细胞分泌抗原物质,幽门螺杆菌感染机体的同时可刺激 iNOS 表达增高,该蛋白诱导产生的 NO 含量也随之增加<sup>[48]</sup>,进而引起并加剧了胃黏膜的炎性反应,造成胃黏膜发生损伤及萎缩等变化。故幽门螺杆菌的阳性率越高,慢性胃炎的症状就越重<sup>[49]</sup>。

在机制方面,受体酪氨酸激酶(DDR1)在多个脏器的炎症中发挥重要作用<sup>[50-51]</sup>,参与调节炎性细胞在病灶的聚集和浸润,可通过促进炎性细胞对胶原基质屏障的黏附和侵袭作用<sup>[52]</sup>,在多种炎症性疾病的发生、进展中发挥关键作用<sup>[53]</sup>。BBRH 在体内外对幽门螺杆菌均有较强的抑制或杀灭作用,其机制可能为抑制细菌在胃上皮的附着和增殖<sup>[54]</sup>。此外,BBRH 还可抑制促炎因子 iNOS 的表达<sup>[55]</sup>,减少炎性介质的产生。

在炎性反应和缺氧环境中,缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )对此环境中的代谢、增殖、凋亡、炎性免疫反应中发挥重要作用<sup>[56-58]</sup>。目前,HIF-1 与 PI3K,MAPK, NF- $\kappa$ B 信号传导通路之间联系紧密<sup>[59-60]</sup>,多个促炎因子的转录和表达受 HIF-1 的调控<sup>[61]</sup>,如 HIF-1 $\alpha$  调节 iNOS 表达升高后产生的 NO 可促进炎性细胞释放 TNF- $\alpha$ ,放大炎性反应。同时,TNF- $\alpha$ <sup>[62]</sup>,IL-1 $\beta$ <sup>[63]</sup>, ROS<sup>[64]</sup>,NO<sup>[65]</sup>、生长因子<sup>[66]</sup>等致炎因子也能激活 HIF-1 $\alpha$  的转录和表达,提示 HIF-1 与炎性反应过程密切相关<sup>[67]</sup>,并认为 HIF-1 $\alpha$  可能作为炎症疾病治疗的一个新靶点<sup>[68-69]</sup>。分子对接结果显示,HIF-1 $\alpha$  与 Tyr310, Arg383, Arg322 形成稳定的氢键,提示 HIF-1 $\alpha$  也可能在 BBRH 治疗胃炎的过程中起到非常重要的作用。

糖原合酶激酶 3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )是一种广泛表达在真核生物中的一种多功能丝氨酸/苏氨酸激酶,参与细胞分化、增殖、凋亡、代谢等多种细胞活动过程<sup>[70-72]</sup>。GSK-3 $\beta$  可参与调控炎症信号转导通路<sup>[73]</sup>,在炎症性疾病的发生、发展中可选择性地调控炎症信号的转导。在不同致病源刺激下,GSK-3 $\beta$  可选择性调控 MyD88 和 TRF 依赖性的信号转导通路,正向调控促炎因子和 IFN- $\gamma$  的产生,介导不同的炎性反应<sup>[74-75]</sup>,当 GSK-3 $\beta$  活性受到抑制或其基因被敲除后,可下调 IL-16,IL-12, TNF- $\alpha$  等促炎因子的产生,上调 IL-10 等抗炎因子的分泌<sup>[76-77]</sup>。对分子的对接结果分析发现,BBRH 与 GSK-3 $\beta$

的 Tyr134, Ser467, Phe201, Gln185 形成较稳定的氢键,推测 GSK-3 $\beta$  也可能参与了 BBRH 对胃炎的治疗。

综上所述,可通过调节多条生物通路共同作用抑制炎性因子的产生,促进胃黏膜保护物质的分泌,阻断病菌迁移、侵袭、增殖、凋亡等过程干预胃炎的发生、发展。因此,推测 BBRH 主要可通过修复胃黏膜、减轻炎症损伤、消除幽门螺杆菌感染等功能发挥其治疗胃炎的作用。

本研究中通过“药物-靶点-疾病”关系网络的构建,获得了 BBRH 干预胃炎的重要靶点,其中 BBRH 与部分靶点的作用已有文献证实,在一定程度上确证了本研究的准确性,其余靶点的作用尚需进一步探讨,并给予实验确证;初步解释了 BBRH 干预胃炎的作用是通过多层次调控实现的,为今后更加深入地阐明 BBRH 治疗胃炎的机制提供了理论依据和线索。

#### 参考文献:

- [1] CICALA M, EMERENZIANI S, GUARINO MP, et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (39): 6529 - 6535.
- [2] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第14版. 北京:人民卫生出版社, 2013:1914 - 1916.
- [3] 肖培根, 肖伟, 许利嘉, 等. 黄连及含小檗碱类生物碱的中草药[J]. 中国现代中药, 2016, 18(11):1381 - 1385.
- [4] 邢宇, 刘鑫, 林园, 等. 小檗碱药理作用及其临床应用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6):491 - 502.
- [5] 李宇馨, 李瑞海. 小檗碱抗炎活性研究[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(1):43 - 44.
- [6] 李亨, 段瑞生. 小檗碱在自身免疫性疾病治疗中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(4):265 - 267.
- [7] ZHANG Y, LI X, ZHANG Q, et al. Berberine hydrochloride prevents postsurgery intestinal adhesion and inflammation in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 349(3):417 - 426.
- [8] CHEN L, BU Q, XU H, et al. The effect of berberine hydrochloride on Enterococcus faecalis biofilm formation and dispersion in vitro[J]. Microbiol Res, 2016, 186 - 187:44 - 51.
- [9] XIAO CW, JI QA, WEI Q, et al. Antifungal activity of berberine hydrochloride and palmatine hydrochloride against Microsporum canis-induced dermatitis in rabbits and underlying mechanism[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15:177.
- [10] 苏晓叶, 邢俊武, 鞠娟, 等. 辛伐他汀联合黄连素治疗高脂血症 60 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(21):41 - 42.
- [11] 翟蓓. 盐酸小檗碱联合辛伐他汀对实验性高脂血症的降血脂作用研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(22):52 - 53.
- [12] LYRA A, LAHTINEN S, TIHONEN K, et al. Intestinal microbiota and overweight[J]. Benef Microbes, 2010, 1(4):407 - 421.
- [13] 栾艳平, 苏峰, 倪军, 等. 益生菌和小檗碱对肠道菌群失调诱导糖尿病预防的研究[J]. 中华灾害救援医学, 2019, 7(7):414 - 418.
- [14] QI HW, XIN LY, XU X, et al. Epithelial-mesenchymal transition markers to predict response of berberine in suppressing lung

- cancer invasion and metastasis[J]. J Transl Med, 2014, 12:22.
- [15] CHIDAMBARA MURTHY KN, JAYAPRAKASHA GK, PATIL BS. The natural alkaloid berberine targets multiple pathways to induce cell death in cultured human colon cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 688(1-3): 14-21.
- [16] 蒋红艳, 杨元娟, 兰作平, 等. 小檗碱治疗消化系统疾病的药理学研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(1): 145-146.
- [17] BARABÁSI AL, GULBAHCE N, LOSCALZO J. Network medicine: a network-based approach to human disease[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(1): 56-68.
- [18] 宋阔魁, 毕天, 展晓日, 等. 网络药理学指导下的中药有效成分发现策略[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014(1): 27-31.
- [19] SHENG S, WANG J, WANG L, et al. Network pharmacology analyses of the antithrombotic pharmacological mechanism of FufangXueshuantong Capsule with experimental support using disseminated intravascular coagulation rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(3): 735-744.
- [20] LI HY, ZHAO LH, ZHANG B, et al. A network pharmacology approach to determine active compounds and action mechanisms of ge-gen-qinlian decoction for treatment of type 2 diabetes[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014(1): 495840.
- [21] 王珂欣, 高丽, 周玉枝, 等. 基于网络药理学的苦参碱抗肝癌作用及机制研究[J]. 药科学报, 2017, 52(6): 888-896.
- [22] ZHANG AH, SUN H, YANG B, et al. Predicting new molecular targets for rhein using network pharmacology[J]. BMC Systems Biology, 2012, 6(1): 20.
- [23] 赵松峰, 张晓坚. 基于反向分子对接和网络药理学的臭椿酮抗肿瘤作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(17): 4085-4092.
- [24] 徐文华, 郑景辉, 赵阳, 等. 基于网络药理学和生物信息学的丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>治疗冠心病的分子生物学机制分析[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1131-1140.
- [25] 李磊, 图门巴雅尔, 李培锋, 等. 牛磺鹅去氧胆酸抗炎作用机制的网络药理学研究[J]. 药科学报, 2018, 53(12): 2064-2075.
- [26] 朱婉婷, 范雪梅, 位华, 等. 基于网络药理学探讨阿帕替尼治疗乳腺癌的作用机制[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(18): 1569-1573.
- [27] 陈少军, 陈宏降, 郭章华. 反向分子对接法预测丹参醇A的潜在靶点[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 58-61.
- [28] LIU AL, DU GH. Network pharmacology: new guidelines for drug discovery[J]. Acta Pharm Sin, 2010, 45(12): 1472-1477.
- [29] 周文霞, 王同兴, 程肖蕊, 等. 网络药理学研究中的网络分析技术[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 399-409.
- [30] 郭国松, 郑丽婷, 马庆, 等. 基于网络药理学的两面针干预炎症靶点预测及作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(3): 659-668.
- [31] 李家璜, 胡校, 郑伟娟, 等. 计算机模拟筛选雷公藤内酯醇治疗银屑病的靶标蛋白[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(13): 1133-1138.
- [32] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 883-892.
- [33] XU Y, LUO Q, LIN T, et al. U12, a UDCA derivative, acts as an anti-hepatoma drug lead and inhibits the mTOR/S6K1 and cyclin/CDK complex pathways[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113479.
- [34] WU Z, WANG Y, CHEN L. Network-based drug repositioning[J]. Mol Bios, 2013, 9(6): 1268-1281.
- [35] JIAN Z, JING H, LE Z. The down-regulation of microRNA-137 contributes to the up-regulation of retinoblastoma cell proliferation and invasion by regulating COX-2/PGE2 signaling[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 106: 35-42.
- [36] 吴县斌, 苏东星, 潘志刚, 等. HIF-1 $\alpha$ /COX-2在疣状胃炎患者胃黏膜组织中的表达及临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 15(36): 5680-5683.
- [37] 李合国, 劳绍贤. 清浊安中汤对慢性胃炎脾胃湿热证大鼠模型环氧合酶-2的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 166-169.
- [38] 赵凡, 唐德才, 张硕, 等. 枳术颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织 COX-2 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 150-155.
- [39] 王瑾, 张烁, 吕宾. 小檗碱对非甾体消炎药相关性胃肠损伤的保护作用及其机制研究[J]. 胃肠病学, 2012, 17(8): 466-470.
- [40] PLOTNIKOV A, ZEHORAI E, PROCACCIA S, et al. The MAPK cascades: signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813: 1619-1633.
- [41] TIERI P, TERMANINI A, BELLAVISTA E, et al. Charting the NF-KB Pathway Interatomic Map[J]. PLoS One, 2012, 7(3): 326-328.
- [42] ZHOU R, LI X, HU G, et al. miR-16 Targets Transcriptional Corepressor SMRT and Modulates NF-KB Regulated Transactivation of Interleukin-8 Gene[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30772.
- [43] ADAM MH, YOUNG, ELAINE C, et al. Regional Susceptibility to TNF- $\alpha$  Induction of Murine Brain Inflammation via Classical IKK/NF-KB Signalling[J]. PLoS One, 2012, 7(6): 390394.
- [44] KIEMER AK, HARTUNG T, HUBER C, et al. Phyllanthus amarus has anti-inflammatory potential by inhibition of iNOS, COX-2 and cytokines via the NF-KB pathway[J]. J Hepatol, 2003, 38(3): 289-297.
- [45] LI YH, XIAO HT, HU DD, et al. Berberine ameliorates chronic relapsing dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6 mice by suppressing Th17 responses[J]. Pharmacol Res, 2016, 110: 227-239.
- [46] 朱喜梅. 盐酸小檗碱对脂多糖所致巨噬细胞炎症的抗炎作用及其机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [47] 李磊, 图门巴雅尔, 李培锋, 等. 牛磺鹅去氧胆酸抗炎作用机制的网络药理学研究[J]. 药科学报, 2018, 53(12): 2064-2075.
- [48] 伍红英, 方慧祺, 邓燕, 等. 尾型同源异型盒基因肿瘤坏



- 死因子 $\alpha$ 蛋白表达及幽门螺杆菌感染与慢性胃病伴肠上皮化生关系研究[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(4): 20–23.
- [49] 李慕然, 刘艳迪, 唐涛, 等. 幽门螺杆菌和慢性胃炎胃黏膜病理变化的关系研究[J]. 天津医药, 2015, 43(1): 54–56.
- [50] KERROCH M, ALFIERI C, DORISON A, et al. Protective effects of genetic inhibition of discoidin domain receptor 1 in experimental renal disease[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21262.
- [51] SEO M, KIM S, KIM SH, et al. Discoidin domain receptor 1 mediates collagen-induced inflammatory activation of microglia in culture[J]. J Neurosci Res, 2008, 86(5): 1087–1095.
- [52] SONG S, SHACKEL NA, WANG XM, et al. Discoidin domain receptor 1: Isoform expression and potential functions in cirrhotic human liver[J]. Am J Pathol, 2011, 178(3): 1134–1144.
- [53] FRANCO C, BRITTO K, WONG E, et al. Discoidin domain receptor 1 on bone marrow-derived cells promotes macrophage accumulation during atherogenesis[J]. Circ Rep, 2009, 105(11): 1141–1148.
- [54] 蔡阳. 黄连解毒汤抑制幽门螺杆菌感染的作用机理[J]. 国外医学: 植物分册, 1999, 14(3): 128–129.
- [55] MIMA A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: new insights on its inhibition as new therapeutic targets[J]. J Diabetes Res, 2013, 2013(143): 2463–2485.
- [56] SEMENZA GL. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism[J]. Curr Opin Genet Dev, 2010, 20(1): 5156.
- [57] ZHONG H, WANG R, KELAVKAR U, et al. Enzyme 15-lipoxygenase 1 promotes hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  turnover and reduces vascular endothelial growth factor expression: implications for angiogenesis[J]. Cancer Med, 2014, 3(3): 514–525.
- [58] DEWI FR, FATCHIYAH F. Methylation impact analysis of erythropoietin (EPO) Gene to hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) activity[J]. Bioinformation, 2013, 9(15): 782–787.
- [59] JIANG H, ZHU YS, XU H, et al. Inflammatory stimulation and hypoxia cooperatively activate HIF-1 $\alpha$  in bronchial epithelial cells: involvement of PI3K and NF- $\kappa$ B[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 298(5): 660–669.
- [60] RATHNASAMY G, LING EA, KAUR C. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  mediates iron uptake which induces inflammatory response in amoeboid microglial cells in developing periventricular white matter through MAP kinase pathway[J]. Neuropharmacology, 2014, 77(6): 428–440.
- [61] 栾飞, 王谨涵, 李茂星, 等. 缺氧诱导因子-1与炎症关系的研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(2): 92–97.
- [62] PEYSSONNAUX C, CEJUDO-MARTIN P, DOEDENS A, et al. Cutting edge: essential role of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in development of lipopolysaccharide-induced sepsis[J]. J Immunol, 2007, 178(12): 7516–7519.
- [63] PATWARI PP, O'CAIN P, GOODMAN DM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist intron-2 variable number of tandem repeats polymorphism and respiratory failure in children with community-acquired pneumonia[J]. Pediatr Crit Care Med, 2008, 9(6): 553–559.
- [64] 蒋云燕, 谢梅. 低氧诱导因子-1与低氧性肺损伤的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(10): 626–629.
- [65] KUWABARA M, KAKINUMA Y, ANDO M, et al. Nitric oxide stimulates vascular endothelial growth factor[J]. J Physiol Sci, 2006, 56(1): 95–101.
- [66] SLOMIANY MG, BLACKL A, KIBBERY MM, et al. IGF-1 induced vascular endothelial growth factor secretion in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Biochem and Biophys Res Communication 2006, 342(2): 851–858.
- [67] DAI M, MIAO ZH, REN X, et al. MFTZ-1 reduces constitutive and inducible HIF-1 accumulation and VEGF secretion independent of its topoisomerase II inhibition[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(9): 2281–2291.
- [68] HADDAD JJ, HARB HL. Cytokines and the regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$ [J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(3): 461–483.
- [69] DANG EV, BARBI J, YANG HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1[J]. Cell, 2011, 146(5): 772–784.
- [70] YANG S, ABBOTT GW, GAO WD, et al. Involvement of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  in Liver Ischemic Conditioning Induced Cardioprotection against Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury in Rats[J]. Journal of Applied Physiology, 2017, 122(5): 1095–1105.
- [71] BEUREL E, GRIECO SF, JOPE RS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) regulation, actions, and diseases[J]. Pharmacol Ther, 2015, 148: 114–131.
- [72] SUTHERLAND C. What Are the bona fide GSK3 Substrates? [J]. International Journal of Alzheimers Disease, 2011, 2011: 505607.
- [73] MARTIN M, REHANI K, JOPE RS, et al. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3[J]. Nature Immunology, 2005, 6(8): 777–784.
- [74] BORRELLO S, NICOLO C, DELOGU G, et al. TLR a crossroads between infections and autoimmunity[J]. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2011, 24(3): 549–556.
- [75] WANG H, BROWN J, GU Z, et al. Mantin M rapamycin complex I and glycogen synthase kinase 3-beta signaling Convergence of the mammalian target pathways regulates the innate inflammatory response[J]. Journal of Immunology, 2011(1869): 5217–5226.
- [76] NANDAN D, CAMARGO DE OLIVEIRA C, MOENREZA-KHANLOU A, et al. Myeloid cell IL-10 production in response to leishmania involves inactivation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  downstream of phosphatidylinositol-3 kinase[J]. Journal of Immunology, 2012, 188: (1)367–378.
- [77] PAUL J, NASKAR K, CHOWDHURY S, et al. TLR mediated GSK3 $\beta$  activation suppresses CREB mediated IL-10 production to induce a protective immune response against murine visceral leishmaniasis[J]. Biochimie, 2014, 107: 235–246.

(收稿日期: 2019-10-10; 修回日期: 2020-01-08)