

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.14.015

胃复春片治疗胃癌前病变作用机制的网络药理学研究*

朱秀芳¹,邱硕程²,杨 兰¹,何竹涵²,王建欣^{1,2},李 超^{1Δ},杨继章³

(1. 河北医科大学第一医院,河北 石家庄 050031; 2. 河北医科大学药学院,河北 石家庄 050017; 3. 清华大学附属北京清华长庚医院,北京 102218)

摘要:目的 探讨胃复春片治疗胃癌前病变的作用机制。方法 利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、Swiss Target Prediction 数据库,结合相关文献,收集胃复春片的活性成分和作用靶点,通过检索 Genecards,OMIM,DisGeNET 和 Drugbank 数据库收集胃癌前病变相关疾病靶点,取交集后利用 Cytoscape 软件构建“成分-靶点-疾病”网络,并进行蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络构建与分析,筛选得到核心靶点;利用 Metascape 平台进行基因本体论(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,使用 Auto Dock Tools 和 PyMOL 软件对核心靶点与中药小分子配体行分子对接。结果 共筛选出活性成分 50 个,潜在靶点 512 个,活性成分-疾病靶点 208 个;成功建立一、二、三级及核心靶点 PPI 网络,核心靶点为 NPM1, HSPA5, HNRNP, YWHAZ, MCM2, HNRNP1, PABPC1, ILF3, EEF1A1;GO 功能富集分析涉及 643 个条目,KEGG 通路富集分析主要涉及剪接体、乙醇成瘾、细胞周期、前列腺癌、PI3K-Akt 信号通路、泛素介导的蛋白水解等相关通路。分子对接结果显示,活性成分与多个核心靶点蛋白结合活性良好。结论 胃复春片可通过 chrysosplenol D、hesperetin 等活性成分,以 NPM1, HSPA5, HNRNP, YWHAZ, MCM2, HNRNP1, PABPC1, ILF3, EEF1A1 为关键靶点,主要通过剪接体、乙醇成瘾、细胞周期、前列腺癌、PI3K-Akt 信号通路、泛素介导的蛋白水解等通路发挥治疗胃癌前病变的作用。

关键词:胃复春片;胃癌前病变;网络药理学;分子对接;作用机制

中图分类号:R979.1;R285

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)14-0064-08

Mechanism of Weifuchun Tablets in the Treatment of Precancerous Lesions of Gastric Cancer Based on Network Pharmacology

ZHU Xiufang¹, QIU Shuocheng², YANG Lan¹, HE Zhuhan², WANG Jianxin^{1,2}, LI Chao¹, YANG Jizhang³

(1. The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050017; 3. Beijing Tsinghua Changgung Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing, China 102218)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Weifuchun Tablets in the treatment of precancerous lesions of gastric cancer (PLGC). **Methods** The active components and action targets of Weifuchun Tablets were collected through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Swiss Target Prediction database and relevant literature. The PLGC-related disease targets were screened from GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), DisGeNET and Drugbank databases. After the intersection, the "component-target-disease" network was constructed by Cytoscape software, and protein-protein interaction (PPI) network was constructed and analyzed to screen the key targets. Metascape platform was used for gene ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Finally, Auto Dock Tools and PyMOL software were used for molecular docking of key targets and small molecule ligands of traditional Chinese medicine. **Results** Fifty active components of Weifuchun Tablets in the treatment of PLGC were obtained, including 512 potential

*基金项目:河北省重点研发计划项目[20377763D];河北医科大学大学生创新性实验计划项目[USIP2021317]。

第一作者:朱秀芳,女,硕士,副主任医师,研究方向为消化系统疾病及药物临床试验,(电子信箱)77133276@qq.com。

Δ通信作者:李超,男,硕士,副主任医师,研究方向为消化系统疾病,(电子信箱)11581988@qq.com。

- Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(22):5034-5041.
- [14] WEN W, LI J, WANG L, et al. Inhibition of NEDD4 inhibits cell growth and invasion and induces cell apoptosis in bladder cancer cells[J]. Cell Cycle, 2017, 16(16):1509-1514.
- [15] ZHANG P, HONG HY, SUN XJ, et al. MicroRNA-10b regulates epithelial-mesenchymal transition by modulating KLF4/Notch1/E-cadherin in cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(2):141-156.
- [16] ALKARAKI A, ALSHAER W, WEHAIBI S, et al. Enhancing chemosensitivity of wild-type and drug-resistant MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell line to doxorubicin by silencing of STAT3, Notch-1, and β -catenin genes[J]. Breast Cancer, 2020, 27(5):989-998.
- [17] 徐卓,张萌,张志磊,等. PBX3 基因调控 p38MAPK 信号对肝癌细胞生长及 5-氟尿嘧啶化疗敏感性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9):2231-2235.
- [18] SUN H, BURROLA S, WU J, et al. Extracellular Vesicles in the Development of Cancer Therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17):6097.

(收稿日期:2021-08-01;修回日期:2021-12-12)

targets and 208 active components – disease targets. The primary, secondary and tertiary PPI networks and PPI network of key targets have been successfully established, and the key targets were NPM1, HSPA5, HNRNP, YWHAZ, MCM2, HNRNPA1, PABPC1, ILF3 and EEF1A1. A total of 643 items were analyzed by GO function enrichment analysis, while the spliceosome, alcohol addiction, cell cycle, prostate cancer, PI3K – Akt signaling, ubiquitin – mediated proteolysis and other related pathways were involved in KEGG pathway enrichment analysis. The results of molecular docking showed that the active components had a good binding activity with multiple key target proteins. **Conclusion** The mechanism of Weifuchun Tablets in the treatment of PLGC through chrysosplenolD, Hesperetin and other active components with NPM1, HSPA5, HNRNP, YWHAZ, MCM2, HNRNPA1, PABPC1, ILF3, EEF1A1 as the key targets, and with spliceosome, ethanol addiction, cell cycle, prostate cancer, PI3K – Akt signaling, ubiquitin – mediated proteolysis pathways as the signaling pathway.

Key words: Weifuchun Tablets; precancerous lesions of gastric cancer; network pharmacology; molecular docking; mechanism

胃癌的发病率在所有癌症中位列第5, 2020年全球死亡人数约76万, 居癌症总死亡人数的第4位^[1], 远高于全球癌症死亡平均水平。胃癌的病理发展可经慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生和异型增生的胃癌前病变多个阶段^[2]。目前认为, 针对其病因的一级预防难度较大。而胃癌前病变具有一定的可逆性^[3], 以其治疗作为胃癌二级预防的一部分, 在胃癌的治疗中具有重要的现实意义。胃癌前病变属中医“胃脘痛”“胃痞”范畴, 其病位在胃, 其本在脾。脾虚基础上邪气乘袭, 致气滞中焦、痰阻胃络是引起胃癌前病变的重要因素。健脾扶正兼理气、驱邪护正是其治疗原则。胃复春片由红参、香茶菜、麸炒枳壳组方, 有健脾益气、活血解毒、祛邪功效, 能有效抑制或逆转脾虚邪滞所致胃癌前病变的病理进展和“胃脘痛”“胃痞”的表证。但受限于中药成分复杂, 其药理机制尚未完全阐明。为此, 本研究中采用网络药理学和分子对接技术预测胃复春片治疗胃癌前病变的活性靶点、信号通路及分子基础, 探讨其治疗胃癌前病变的作用机制, 为其临床使用和深入开发提供理论支持^[2]。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 活性成分收集和靶点预测

活性成分收集: 利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, 2.3版)收集胃复春片的活性成分[ADME/T筛选参数设定为口服利用度(OB) ≥ 30%, 类药性(DL) ≥ 0.18], 并参考2015年至2021年香茶菜相关文献^[4-9]进行活性成分补充。

靶点预测: 利用TCMSP预测胃复春片活性成分靶点, 并采用Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)预测文献报道的活性成分潜在靶点, 纳入Possibility > 0.1的靶点进行补充。通过Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>; 更新于2020年12月15日)将蛋白靶点转换为基因靶点。

1.2 胃癌前病变疾病靶点收集

以“precancerous lesions of gastric cancer”“dysplasia of gastric mucosa”“intestinal metaplasia”为关键词, 利用Genecards(<https://www.genecards.org>, 5.8版, 更新于

2022年1月28日), OMIM(<https://omim.org/>, 更新于2021年12月), DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>, 更新于2021年5月4日), Drugbank(<https://go.drugbank.com/>, 5.1.8版, 更新于2021年1月3日)数据库进行检索, 收集胃癌前病变相关靶点, 并整合去除重复基因。

1.3 活性成分 – 靶点 – 疾病网络建立

利用Cytoscape 3.7.1软件构建中药 – 成分 – 靶点网络。将活性成分靶点与疾病靶点导入Venny(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>, 2.1版)平台制作交集靶点韦恩图, 并将交集靶点导入Cytoscape构建成分 – 靶点 – 疾病网络。上述网络节点大小均以节点度(Degree)加权。

1.4 蛋白 – 蛋白相互作用(PPI)网络构建

将交集靶点导入Cytoscape, 利用插件Bisogenet 3.0.0进行分析和可视化, 借助network analyzer工具计算网络的拓扑参数, 以节点度 ≥ 2倍中位数为条件筛选主要靶点一级PPI网络。以节点度 ≥ 54筛选主要靶点互作(二级PPI)网络, 利用cytPNCa工具对主要PPI网络再次进行拓扑学分析, 计算网络的介度(Betweenness)、紧密度(Closeness)、LAC、邻域连通性参数(Neighborhood Connectivity), 以主要参数介度、紧密度、节点度同时位于前10%(即介度 ≥ 3 643.482、紧密度 ≥ 0.517 169、节点度 ≥ 223.6)筛选, 得三级PPI网络, 最后以次要参数LAC、邻域连通性同时不低于其中位数(即LAC ≥ 32.63、邻域连通性 ≥ 50)筛选, 得到核心靶点PPI网络。最后以节点度对节点的大小和颜色进行加权处理, 对核心PPI网络进行优化, 节点越大, 颜色越偏向暖色, 则说明其参与蛋白相互作用的环节越多。

1.5 富集分析

将得到的核心靶点导入Metascape(<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>, 更新于2021年12月18日)进行基因本体论(GO)和京都基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。其中GO分析包括细胞组分(CC)、生物过程(BP)、分子功能(MF), 参数设置, $P < 0.01$ 、最小计数(Min Overlap)为5、最小

富集(Min Enrichment) > 1.5。以 Kappa 评分作为层次聚类的相似性指标,将相似性 > 0.3 的子树条目视为一个簇,以簇内统计学意义最大的项来代表该簇。

1.6 分子对接

将核心靶点与中药小分子配体相匹配,从 PubChem 数据库中下载核心靶点所对应的分子配体 2D 结构,导入 Chem 3D(20.0.0.41 版)软件,利用其构建配体的 3D 结构并进行最小结合能优化,保存为 mol2 文件。利用 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)下载核心靶点蛋白受体的 3D 结构,通过 PyMOL 2.5.2 软件对靶点蛋白 3D 结构进行去水、去配体处理。将处理后的受体导入 AutoDock Tools 1.5.7 软件,进行加氢处理,保存为 pdbqt 文件。于 AutoDock Tools 中设置配体受体结合的 Grid Box 参数,以 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行分子对接,通过 PyMOL 软件将结果可视化并标注配体受体的结合关系。

2 结果

2.1 成分分析及成分-靶点网络

共收集活性成分 50 个,其中红参 18 个,香茶菜 26 个,枳壳 6 个。汇总得活性成分潜在靶点 512 个,见表 1。中药-成分-靶点网络见图 1,共包含 550 个节点、1 859 条线。

2.2 靶点收集及活性成分-靶点-疾病互作网络

共获得胃癌前病变活性靶点 2 093 个。韦恩图发现 208 个共有靶点(见图 2)。成分-靶点-疾病网络图有 246 个节点和 347 条线(见图 3)。节点度较大的 5 个活性成分分别为 XCC1, XCC13, ZK2, ZK3, A, 面积越大的成分参与的生物功能越多,在胃癌前病变的治疗中发挥的作用越大。

2.3 胃复春片治疗胃癌前病变 PPI 网络

依次可得含 7 180 个节点、172 088 条线的一级 PPI 网络,含 1 858 个节点、79 667 条线的二级 PPI 网络,含 133 个节点、3 162 条线的三级 PPI 网络,含 66 个节点、1 109 条线的核心靶点 PPI 网络。筛选流程见图 4,节点度加权优化后核心靶点 PPI 网络见图 5。其中 NPM1, HSPA5, HNRNPK, YWHAZ, MCM2, HNRNPA1, PAB-PC1, ILF3, EEF1A1 在 PPI 中发挥的作用较大。

2.4 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析中, BP 涉及 499 个条目、36 个簇,参与包括基因沉默的调控、mRNA 代谢过程的调节、细胞对 DNA 损伤刺激的反应、生物节律过程、病毒过程、mRNA 代谢过程的负调控、内在凋亡信号通路等过程(图 6 A); CC 涉及 57 个条目、16 个簇,涵盖核染色体、核糖核蛋白复合体、转移酶复合体、富 ficolin-1 颗粒腔等(图 6 B); MF 涉及 87 个条目、21 个簇,包括与细胞黏附分子、与泛素蛋白连接酶、与蛋白质结构域(特异性)、与转录因子、与组蛋白脱乙酰基酶、与蛋白激酶等的结

表 1 胃复春片活性成分及其靶点

Tab. 1 Active components and targets of Weifuchun Tablets		
PubChem ID	ID	活性成分
8346	HS1	DNOP
11975273	HS2	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetra-cosa-2,6,10,14,18,22-hexaene
119307	HS3	ginsenoside rh2
441923	HS4	ginsenoside RG1
44241698	XCC1	3,4-secoisopimara-4(18),7,15-triene-3-oic acid
64945	XCC2	ursolic acid
10494	XCC3	oleanolic acid
25564831	XCC4	epimaslinic acid
12309569	XCC5	7 α -hydroxysitosterol
72307	XCC6	sesamin
5280794	XCC7	stigmasterol
5281515	XCC8	caryophyllene B
5351516	XCC9	ergosterol peroxide
64971	XCC10	betulinic acid
44241698	XCC11	3,4-secoisopimara-4
44241698	XCC12	7,15-triene-3-oic acid
5280699	XCC13	chrysosplenol D
985	XCC14	palmitic acid
92231	XCC15	spathulenol
158370	XCC16	sesaminone
15917998	XCC17	3-epicorolic acid
471426	XCC18	euscaphic acid
689075	XCC19	methylcaffeate
102041673	XCC20	rabdosinate
101787485	XCC21	lophanic acid
44241698	XCC22	3,4-secoisopimara-4(18),7,15-triene-3-oic acid
15541536	XCC23	isopimara-7,15-dien-3-one
10681421	XCC24	(-)-clovane-2,9-diol
3026	XCC25	dibutyl phthalate
6450230	ZK1	marmin
72281	ZK2	hesperetin
439246	ZK3	naringenin
72344	ZK4	nobiletin
442439	ZK5	neohesperidin
222284	A	β -sitosterol

合(图 6 C)。KEGG 通路富集分析中,94 条通路、11 个簇富集有潜在靶点,涉及乙醇成瘾(Alcoholism)、细胞周期(Cell cycle)、前列腺癌(Prostate cancer)、剪接体(Spliceosome)、PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、泛素介导的蛋白水解(Ubiquitin mediated proteolysis)等通路(图 6 D)。这些通路与多种癌症和细胞异常增殖与表达有关。

2.5 分子对接

最终选取 ESR1, HSP90AA1, PARP1, VCP, EGFR,

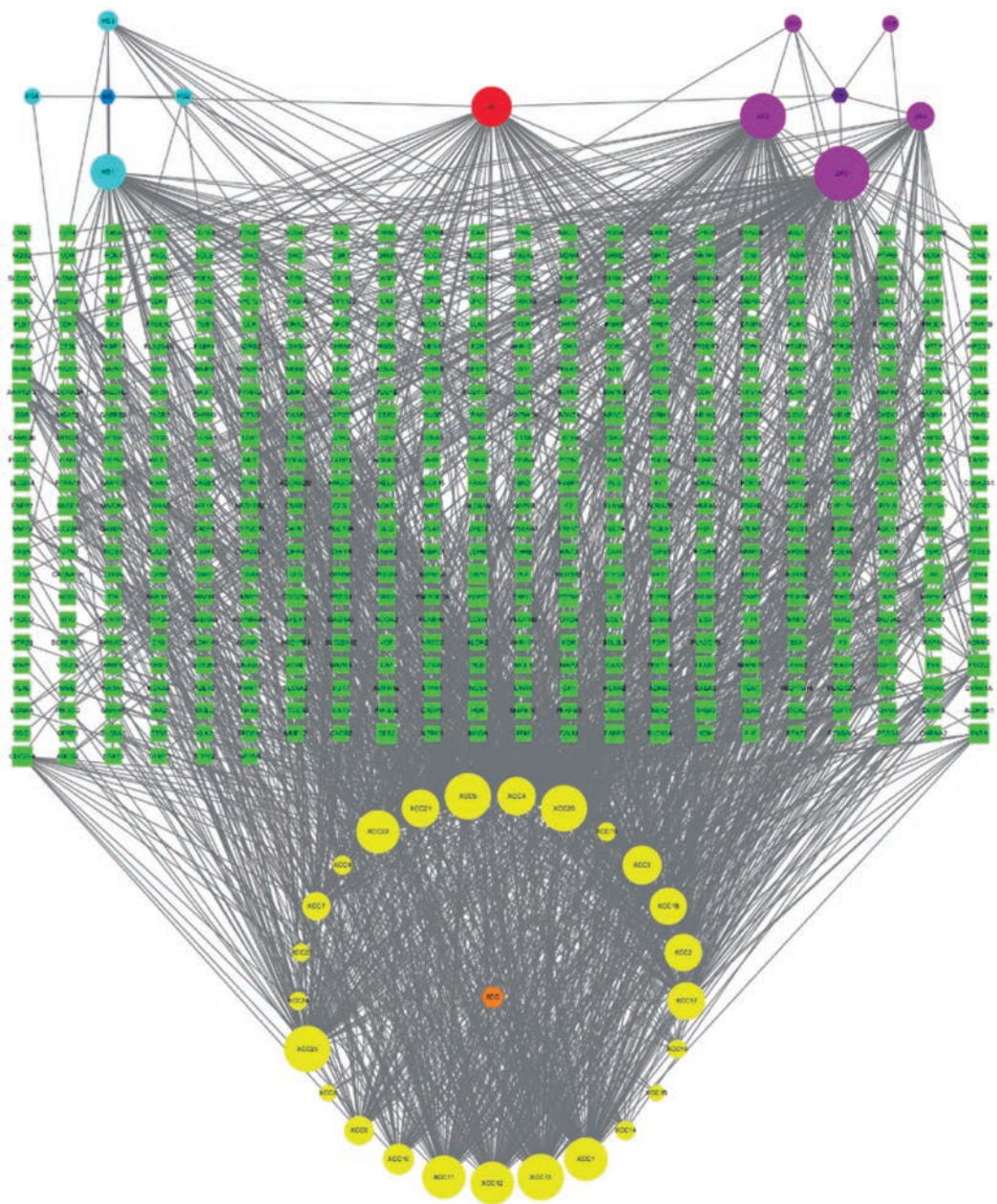


图 1 中药 - 成分 - 靶点网络

Fig. 1 Traditional Chinese medicine - components - target networks

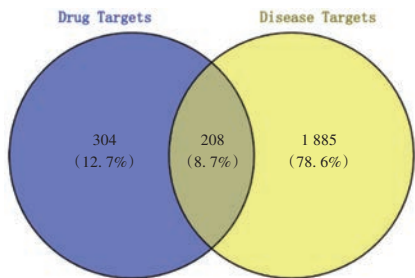


图 2 活性成分 - 疾病靶点韦恩图

Fig. 2 Wayne diagram of active components - disease targets

TP53, PABPC1, CDK2 这 8 个核心靶点作为蛋白受体和其对应的 14 个小分子作为配体, 并对其进行分子对接。配体与受体间氢键以黄色虚线表示, 并标注连接处的

蛋白残基名称。配体受体间结合活性最好的前 11 对相互作用结果见表 2, 对接结果见图 7。

3 讨论

胃癌的发生是一个连续恶化的病理过程, 目前最经济有效的方式是在胃癌前病变阶段进行治疗并逆转疾病发展^[10]。而西医对此多以对症治疗和抗幽门螺杆菌治疗为主, 并无特异性化学药物治疗方案。中医治疗理念多注重整体观念及辨证论治, 以中医理论为依据采用中医药对胃癌前病变进行干预获得临床广泛认可^[11-12]。胃复春片为治疗胃癌前病变常见中成药, 虽其疗效已获证实^[13], 但受限于复杂的化学成分体系, 传统的药理学方法很难找到其作用的靶点和通路^[14], 临

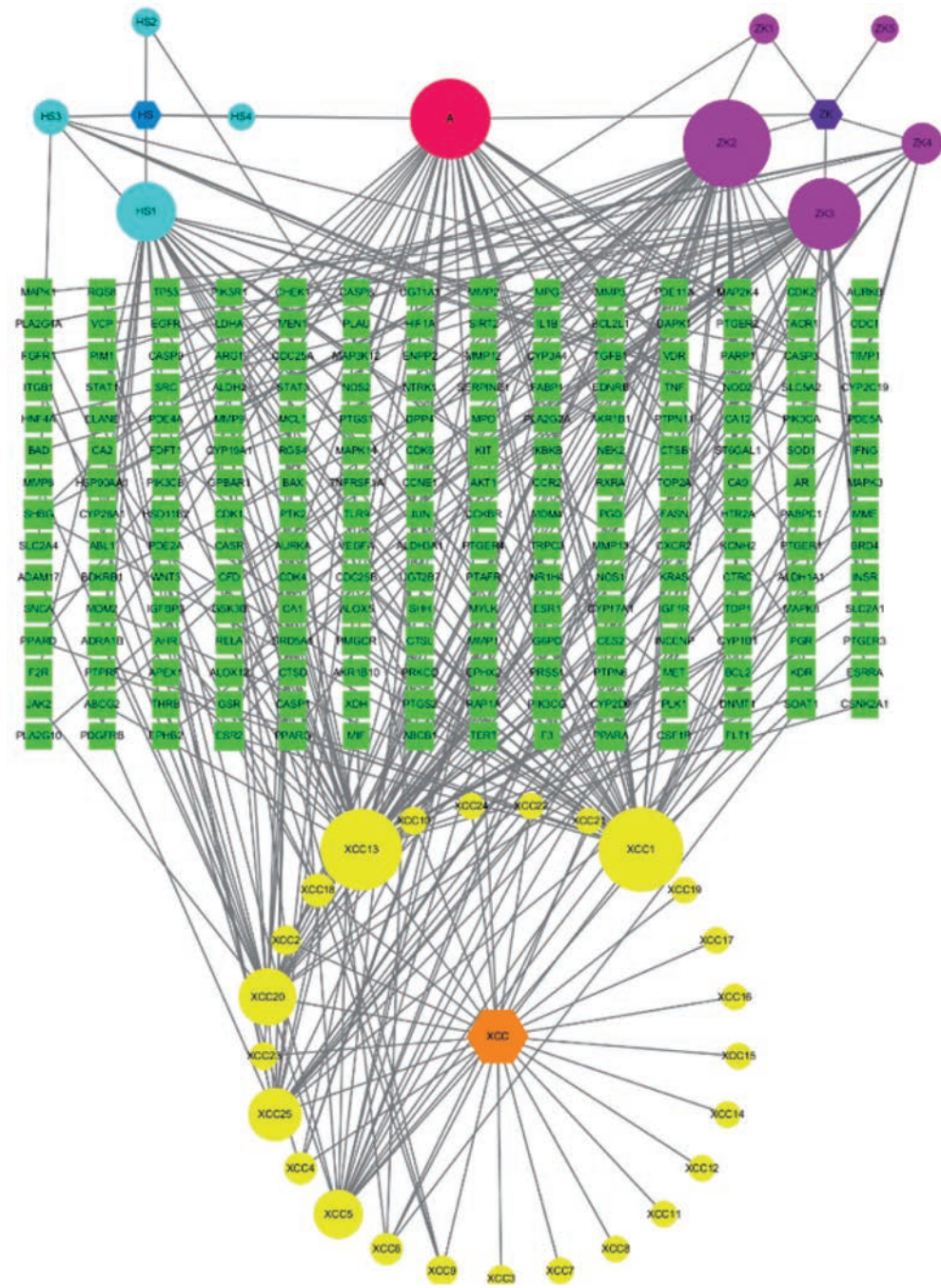


图3 成分-靶点-疾病网络图
Fig. 3 Network of components - targets - disease

床应用缺乏理论支持。网络药理学以系统生物学为基础,能建立起活性成分、靶点分子、生物功能间的复杂网络,从而预测可能的药理作用机制^[14]。分子对接技术借助大数据分析,通过高性能计算准确地模拟小分子配体与蛋白受体间的互作关系,在药物设计领域应用广泛^[15]。本研究中借助网络药理学联合分子对接的方法,建立成分-靶点-疾病网络,探究胃复春片治疗胃癌前病变的靶点通路关系,并通过分子对接技术,进一步在分子-蛋白互作层面模拟其结合活性。

本研究中经数据库筛选和靶点预测,最终得到活

性成分 50 个,与胃癌前病变相关靶点 208 个,交集靶点主要为胃复春片中的 3,4 - secoisopimara - 4(18),7,15 - triene - 3 - oic acid、chrysosplenol D、hesperetin、naringenin 和 β - sitosterol。经 PPI 网络分析,其药理作用与 NPM1, HSPA5, HNRNPK, YWHAZ, MCM2, HNRNPA1, PABPC1, ILF3, EEF1A1 等核心靶点有关。经 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,胃复春片治疗胃癌前病变时与核染色体、核糖核蛋白复合体、转移酶复合物等作用,经基因沉默的调控、mRNA 代谢过程的调节、DNA 损伤刺激的调节等过程与细胞黏附分子、泛素蛋白连

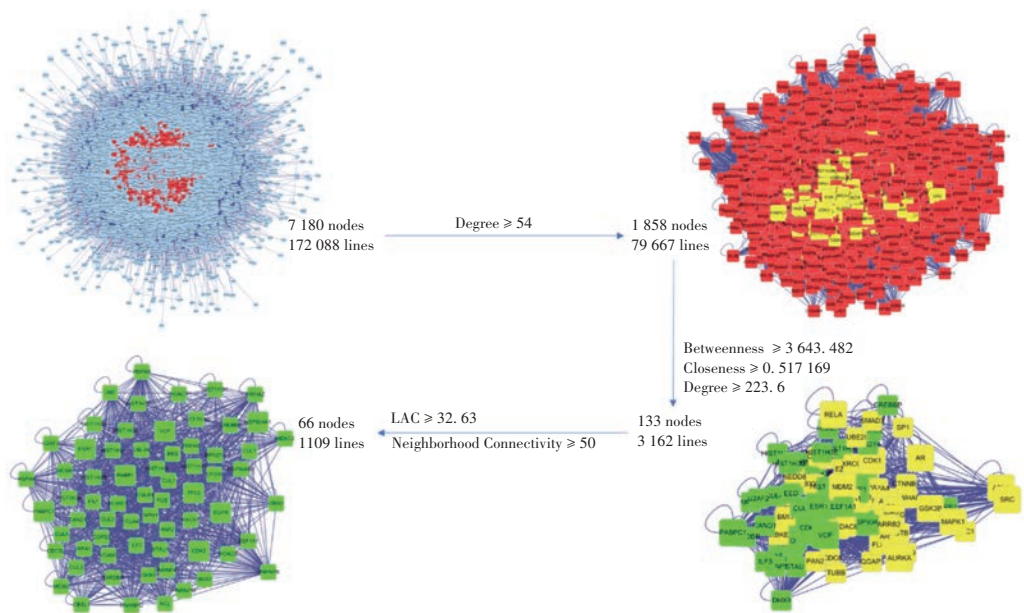


图 4 核心 PPI 网络筛选流程

Fig. 4 Flow chart of screening PPI network of key targets

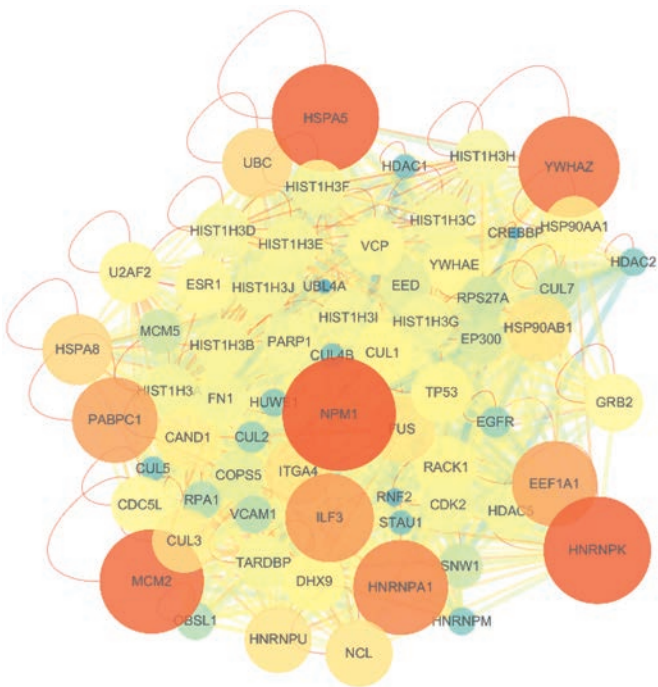


图 5 核心靶点 PPI 网络

Fig. 5 PPI network of key targets

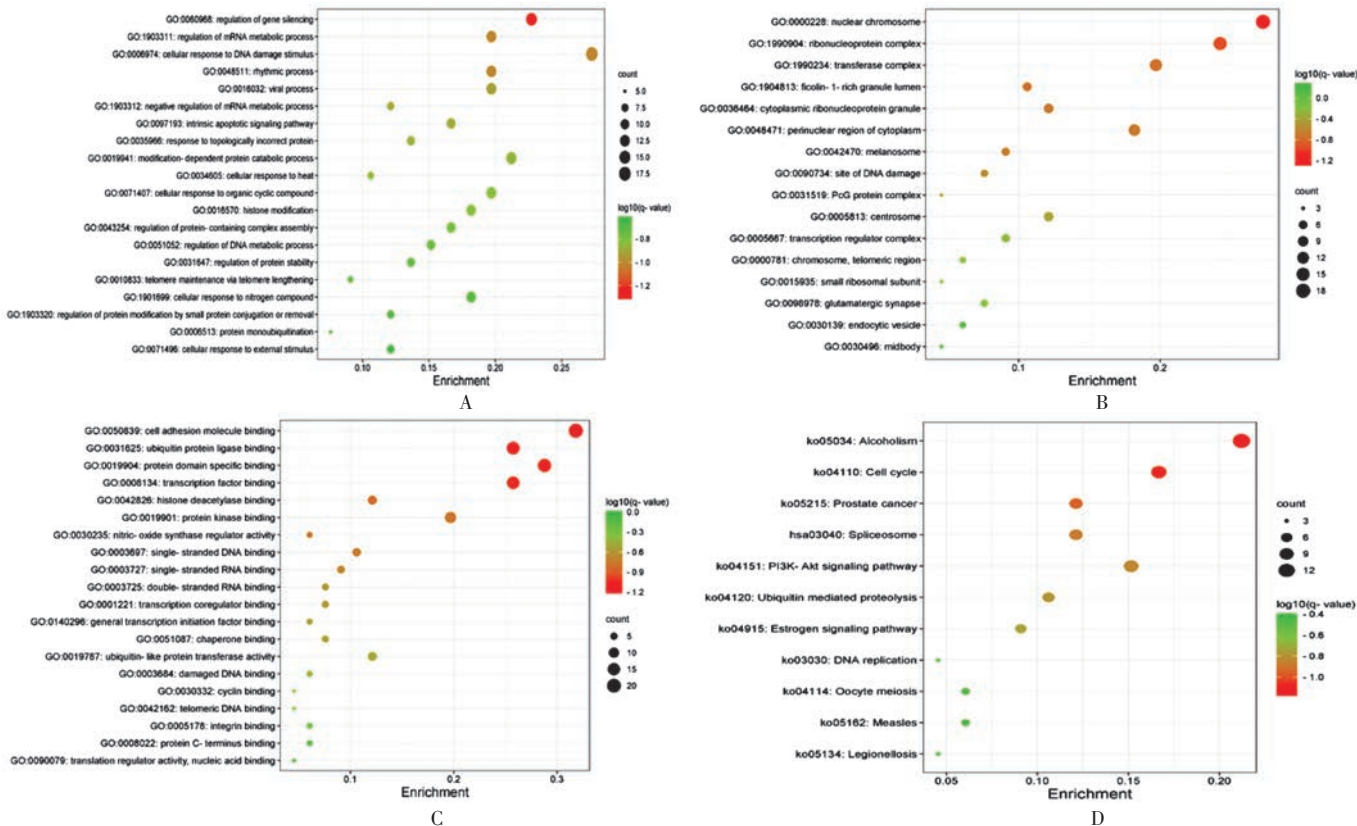
接酶、蛋白质结构域等结合,通过乙醇成癌、细胞周期、前列腺癌、PI3K - Akt 信号通路等通路发挥疗效。此外分子对接结果显示,其小分子活性成分能与 HIS 及 GLY 等多个核心靶点蛋白残基单位结合,有较好的结合活性,进一步证实胃复春片在分子 - 蛋白相互作用层面的药理作用机制。

PI3K 在包括胃癌、前列腺癌在内的多种恶性肿瘤中起重要的信号转导作用。PI3K / AKT 信号通路的激活,可促进癌症细胞增殖、生长和迁移等环节,与胃黏

膜上皮细胞异型增生有密不可分的关系^[16]。WANG 等^[2]曾通过网络药理学联合体外实验验证的方法,证明抑制 HRAS - PI3K - AKT 通路能抑制下游 MDM2 及 p21 等蛋白的表达,从而抑制异常表达的细胞停留在 G₂ / M 期。此外,通过抑制剪接体通路、破坏剪接体活性,可抑制 Wnt 相关通路的蛋白表达。而现有研究表明,包括 Wnt / β - catenin 在内的 Wnt 相关通路在胃癌中呈高表达^[17-18]。虽目前尚未有以抑制乙醇作用通路来探究其对胃癌前病变或胃癌的抑制作用,但近年来,乙醇在胃食管癌中的研究结果表明,乙醇成癌通路的激活或成为胃癌前病变发展中的一个重要环节^[19]。

目前,胃复春片治疗胃癌前病变的药理学研究多以改善胃黏膜微生态入手^[20]。本研究中利用网络药理学方法预测了胃复春片在胃癌前病变治疗中的潜在靶点和作用通路,并首次结合分子对接技术,模拟了活性成分与靶点蛋白的结合活性,为探究中药胃复春片在胃癌前病变治疗中的药理机制提供了可靠参考。由于网络药理学方法是基于系统生物学大数据分析来预测其可能的药理机制,不同的算法和模型均有可能对其准确性产生影响,故本研究存在一定的局限性,后续仍需进一步进行动物实验加以验证。

综上所述,经本研究结果可预测,胃复春片在胃癌前病变治疗中,以 chrysosplenol D, hesperetin 等多种活性成分,作用于 NPM1, HSPA5, HNRNPK, YWHAZ, MCM2, HNRNPA1, PABPC1, ILF3, EEF1A1 等核心靶点,通过 PI3K - Akt 信号通路、乙醇成癌、细胞周期、前列腺癌、剪接体等通路,实现其调控细胞异常增殖、生长、凋亡的功能,从而发挥治疗胃癌前病变的作用。



A. GO - BP B. GO - CC C. GO - MF D. KEGG 信号通路

图 6 富集分析结果

A. GO - BP B. GO - CC C. GO - MF D. KEGG signaling pathway

Fig. 6 Results of enrichment analysis

表 2 分子对接配体受体相互作用

Tab. 2 Interaction of molecular docking ligand receptor

核心靶点	受体 PDB 编号	成分 ID	小分子配体	作用的残基
ESR1	5aav	ZK2	hesperetin	HIS - 476、ASP - 473、GLU - 470
	5aav	ZK3	naringenin	SER - 304、HIS - 305、ALA - 307、ASP - 369
HSP90AA1	6ltk	ZK3	naringenin	ASN - 83、LYS - 185、HIS - 189
PARP1	6nrj	XCC20	rabdosinate	SER - 864、ASN - 868、ARG - 878、GLY - 894、TYR - 889、TYR - 896
	6nrj	ZK2	hesperetin	THR - 910、ASN - 906、HIS - 909
VCP	5ftj	ZK3	naringenin	GLU - 314、LYS - 315、HIS - 317、LYS - 312、ARG - 322
EGFR	5yu9	XCC20	rabdosinate	LYS - 875、ARG - 803、ARG - 841、ALA - 722
TP53	3igl	XCC11	3,4 - secoisopimara - 4	ARG - 156、GLU - 204、VAL - 143
	2xwr	ZK4	nobiletin	PHE - 113、HIS - 115、ASN - 131
CDK2	6gue	XCC20	rabdosinate	VAL - 69、HIS - 71、HIS - 296、SER - 0、ILE - 70、ASP - 68
	6gue	ZK2	hesperetin	THR - 72、ASN - 73、HIS - 296

参考文献

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[2] WANG Y, CHU FH, LIN J, et al. Erianinthe main active ingredient of Dendrobium chrysotoxumLindl, inhibits precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) through suppression of the HRAS - PI3K - AKT signaling pathway as revealed by network pharmacology and *in vitro* experimental verification[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 279: 114399.

[3] PIMENTEL - NUNES P, LIBÂNIO D, MARCOS - PINTO R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) , European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) , European Society of Pathology (ESP) , and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019[J]. Endoscopy, 2019, 51(4): 365 - 388.

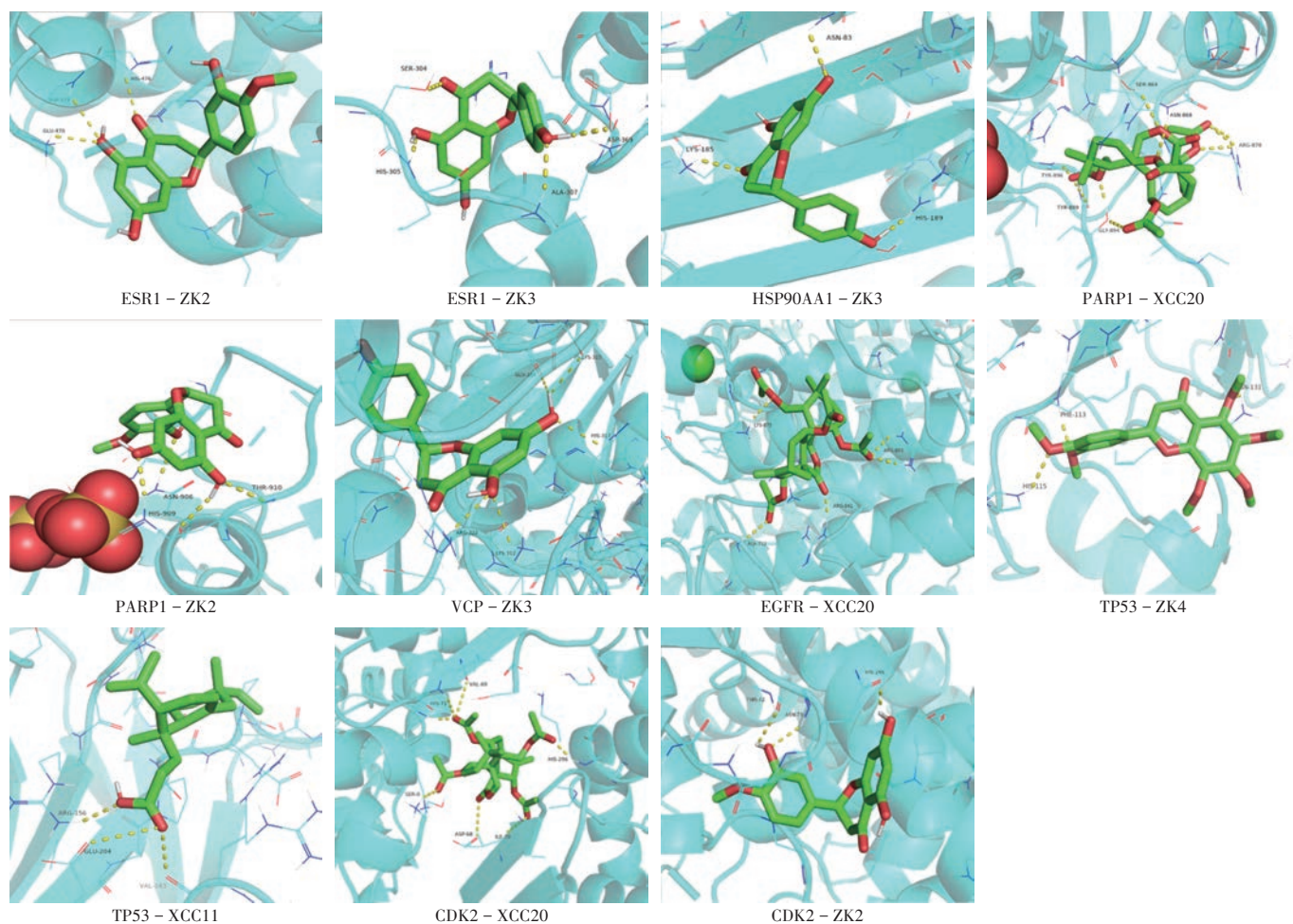


图7 分子对接结果

Fig. 7 Results of molecular docking

- [4] 杨 恒,杨家越,代 耀,等. 基于Meta分析桥接网络药理学的胃复春治疗消化性溃疡疗效评价及潜在作用机制研究[J]. 中草药,2021,52(21):6625-6636.
- [5] 邹 娟,董明洪,周 浪,等. 荔波产香茶菜化学成分研究[J]. 中草药,2020,51(17):4405-4410.
- [6] 张玲霞,刘雅琳,吴 鸿,等. 鄂西香茶菜化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(2):319-323.
- [7] 刘 晓,叶江海,李继新,等. 道真产淡黄香茶菜化学成分研究[J]. 中草药,2021,52(11):3187-3192.
- [8] 叶江海,邓 锐,邹 娟,等. 柄叶香茶菜化学成分的研究[J]. 中草药,2019,50(13):3024-3028.
- [9] 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,2020:1265.
- [10] 焦 洋,李 玥,吴 东,等. 不同内镜技术进行早期胃癌筛查的成本效果分析[J]. 中华消化内镜杂志,2016,33(9):613-617.
- [11] 聂建华,欧阳文娟,聂 斌,等. 基于数据分析的“胃癌前病变”中医药精准治疗研究[J]. 时珍国医国药,2020,31(12):3047-3049.
- [12] 独思静,方霜霜,陶紫晶,等. 从胃微生态探讨中医药防治胃癌前病变机制[J]. 中国中西医结合消化杂志,2021,29(9):674-676.
- [13] 李小雷,王晓琦,屈海鸥. 胃复春和维A酸对胃癌前病变患者基因Rb和C-erbB-2表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(6):493-496.
- [14] LUO TT, LU Y, YAN SK, et al. Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective[J]. Chin J Integr Med,2020,26(1):72-80.
- [15] DONG D, XU ZJ, ZHONG W, et al. Parallelization of Molecular Docking: A Review[J]. Curr Top Med Chem,2018,18(12):1015-1028.
- [16] ALZHRANI AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside[J]. Semin Cancer Biol,2019,59:125-132.
- [17] TAM BY, CHIU K, CHUNG HK, et al. The CLK inhibitor SM08502 induces anti-tumor activity and reduces Wnt pathway gene expression in gastrointestinal cancer models [J]. Cancer Lett,2020,473:186-197.
- [18] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/ β -catenin signaling and disease[J]. Cell,2012,149(6):1192-1205.
- [19] DONG J, THRIFT AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(5):509-517.
- [20] 吕 兴,吕高虹,叶 冠. 胃复春对幽门螺杆菌诱导GES-1细胞恶性转化的保护机制[J]. 上海医药,2020,41(7):58-61.

(收稿日期:2022-01-18;修回日期:2022-03-07)