

基于网络药理学探讨丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制

★ 蔡可珍 郑琴 章德林 朱丽云 吴梦琪 杨明 (江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室 南昌 330004)

[摘要] 目的: 基于网络药理学探讨丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)的作用机制。方法: 通过 GC-MS 方法测定丁香挥发油的化学成分, 利用 TCMSp、PubChem 以及 Swiss Target Prediction 数据库获取相关成分靶点, DisGeNET、OMIM、Gene Card 获取 CAG 相关疾病靶点, 运用 String 数据库构建(蛋白-蛋白相互作用)PPI 网络; 通过 DAVID 实现京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路和基因本体论(GO)功能富集分析。结果: Cytoscape 3.7.1 软件进行可视化分析。筛选出 22 个丁香挥发油化学成分, 预测出 73 个交集靶点。丁香挥发油中的丁香酚、乙酸丁香酚酯等主要化合物通过调节 AKT1、VEGFA、SRC、EGFR 等关键基因, 参与凋亡过程的负调控、炎症反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物过程, 调控肿瘤坏死因子信号通路、VEGF 信号通路、ErbB 信号通路、HIF-1 信号通路, 可能在治疗 CAG 中发挥重要作用。结论: 本研究预测了丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎的潜在活性成分和作用靶点及可能的作用机制, 为进一步研究丁香挥发油防治慢性萎缩性胃炎的作用机制提供理论依据。

[关键词] 丁香挥发油; 网络药理学; 慢性萎缩性胃炎; GC-MS

中图分类号: R285.5 文献标识码: A

消敏灸量组及超敏灸量组的疗效, 消敏灸量组的疗效近似等于超敏灸量组的疗效。

以上研究结果说明热敏隔物灸治疗膝骨关节炎时灸量与灸效密切相关, 用消敏灸量治疗膝骨关节炎的疗效比常规灸量疗效好, 而超敏灸量治疗膝骨关节炎的疗效与消敏灸量无明显差异, 所以应以“消敏定量”作为热敏隔物灸治疗膝骨关节炎时的灸量标准。

参考文献

- [1] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10):1-14.
- [2] 张荣, 张向东, 赵明宇. 膝骨关节炎发病机制及治疗进展[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(5):68-72.
- [3] 陈李专, 陈斌, 林安阳, 等. 膝骨关节炎中西医疗法的临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2):203-206.
- [4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年

- 版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12):705-715.
- [5] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee.[J]. The Journal of rheumatology, 1988, 15(12):1833-1840.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:129-134, 181-182.
- [7] 曹虹, 林云志, 高晓燕, 等. 不同灸量艾灸治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(12):1433-1436.
- [8] 孙妮娜, 田岳凤. 隔物灸的起源及其临床应用[J]. 山西中医药大学学报, 2020, 21(3):169-171,175.
- [9] 谢丁一, 陈彦奇, 李巧林, 等. 陈日新热敏灸临床安全操作经验[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):1869-1871.
- [10] 冯文林. 试论《黄帝内经》中的量效关系[J]. 中医杂志, 2018, 59(19):1624-1627.

(收稿日期: 2021-04-28) 编辑: 宋楠楠

基金项目: 江西省重大科技研发专项(20194ABC28009); 江西省大学生创新创业训练计划项目(202010412213)。
通信作者: 章德林, 博士, 教授, 博士生导师。E-mail: delin5186@sina.com。

The Mechanism of Action of Clove Volatile Oil in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis Based on Network Pharmacology

CAI Ke-zhen, ZHENG Qin, ZHANG De-lin, ZHU Li-yun, WU Meng-qi, YANG Ming

Ministry of Education of Modern Chinese Medicine Preparations Laboratory, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China.

[Abstract] Objective: To explore the mechanism of action of clove volatile oil in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG) based on the method of network pharmacology. **Methods:** The chemical components of the volatile oil of clove were determined by the GC-MS method, and the relevant component targets were obtained by TCMSP, PubChem and Swiss Target Prediction databases, and the CAG-related disease targets were obtained by DisGeNET, OMIM, and Gene Card, and the String database was used to construct (protein-protein interaction) PPI network; realize the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome (KEGG) signaling pathway and gene ontology (GO) functional enrichment analysis through DAVID. Results: Cytoscape 3.7.1 software for visual analysis. Twenty-two chemical constituents of the volatile oil of clove were screened out, and 73 intersection targets were predicted. The main compounds such as eugenol and eugenol acetate in clove volatile oil are involved in the negative regulation of apoptosis process, inflammation, and the positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription by regulating key genes such as AKT1, VEGFA, SRC, and EGFR. The process, regulation of tumor necrosis factor signaling pathway (TNF signaling pathway), VEGF signaling pathway (VEGF signaling pathway), ErbB signaling pathway (ErbB signaling pathway), HIF-1 signaling pathway (HIF-1 signaling pathway), may be used in the treatment of CAG play an important role. **Conclusion:** This study predicts the potential active ingredients, targets and possible mechanisms of clove volatile oil in the treatment of chronic atrophic gastritis, and provides a theoretical basis for further research on the mechanism of clove volatile oil in the prevention and treatment of chronic atrophic gastritis.

[Key words] Clove Volatile Oil; Network Pharmacology; Chronic Atrophic Gastritis; GC-MS

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是以胃黏膜固有腺体萎缩, 数目减少, 或伴肠腺化生和假幽门腺化生, 或有异型增生 (或上皮内瘤变) 为特征的慢性消化系统疾病^[1], 在发展中国家的人群中, 发生萎缩性胃炎的被感染者比例更高, 并且与肠道类型的胃癌的发生率密切相关。幽门螺杆菌 (Hp) 感染后免疫反应介导慢性胃炎的发生、发展^[2-3]。反复或持续 Hp 感染、不良饮食习惯等均为加重胃黏膜萎缩和肠化生的潜在因素^[4]。在众多流行病学和病理学的研究中都已经确定了萎缩性胃炎与胃癌之间的关系^[5-6]。1980年初 WHO 将其定义为胃癌的前期疾病^[7]。由于 CAG 的病因病机尚不明确, 现代医学对本病的治疗仍缺乏满意的治疗手段。近年来, 中药由于具有治疗和调理的双重功能, 且副作用少, 已被慢性萎缩性胃炎患者广泛接受^[8-9]。

丁香为桃金娘科植物丁香 (*Eugenia caryophyllata* Thunb.) 的干燥花蕾。具有温中降逆, 补肾助阳的功效。用于脾胃虚寒, 呃逆呕吐, 食少呕吐^[10]。丁香挥发油的主要活性成分为丁香酚, 具有抗炎、抑菌、麻醉、保护神经细胞等药理作用^[11]。药理实验证明, 丁香酚具有显著的抗氧化活性, 并能抑制幽门螺杆菌的定殖。在体内试验中, 丁香酚可有效抑制 HCl / 乙醇诱导的胃部病变, 并增加黏液含量, 但不能有效地抑制胃液分泌^[12]。丁香酚可以

增加胃蛋白酶分泌和胆汁的分泌, 有效改善肠胃功能, 在中医临床上对寒邪内侵, 阳气受困而见的呃逆泄泻, 脘腹疼痛等脾胃虚寒证有良好疗效, 是临床上治疗胃病的常用药物^[13]。但丁香挥发油治疗 CAG 的机制尚未完全明确。本研究运用 GC-MS 方法对丁香挥发油成分进行分析, 应用网络药理学的方法构建“活性成分—靶点—通路—疾病”间的多层次网络关系, 探讨丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制, 为后期深入研究提供理论基础。

1 材料

1.1 药材 丁香购自于江西江中中药饮片有限公司 (批号 201015), 经江西中医药大学药学院刘荣华鉴定为桃金娘科丁香 (*Engeniacyrophyllata* Thunb) 干燥花蕾。

1.2 试剂与仪器 无水硫酸钠 (西陇科学股份有限公司, 批号 1910141)、无水乙醇 (西陇科学股份有限公司, 批号 2011039) 均为分析纯; DZTW 调温电热套 (北京市永光明医疗仪器有限公司); 移液器 (L14341J 德国艾本德股份公司); EL104 万分之一天平 (赛多利斯上海贸易有限公司); Agilent 7890A/5975C 型气质联用色谱仪 (美国安捷伦公司)。

2 方法

2.1 丁香挥发油的提取 精密称取丁香饮片 50 g, 加入 8 倍量水, 水蒸气蒸馏法提取 8 h, 收集挥发油,

加入适量无水硫酸钠静置过夜^[14]。

2.2 丁香挥发油成分测定

2.2.1 样品制备 取挥发油 250 μ L 于 5 mL 容量瓶,用无水乙醇稀释至刻度,0.22 μ m 微孔滤膜过滤,加入进样瓶,于 4 $^{\circ}$ C 下冷藏,备用。

2.2.2 气质条件^[15] 气相条件:色谱进样口温度:250 $^{\circ}$ C,分流比:50:1,接口温度:300 $^{\circ}$ C,四极杆温度:150 $^{\circ}$ C,离子源温度:230 $^{\circ}$ C,载气类型:氦气,进样量:1 μ L;质量扫描范围 30~550。载气流量设置为 1.0 mL/min。

质谱条件:离子源类型:EI,电子能量:70 eV。升温程序:50 $^{\circ}$ C 开始以 6 $^{\circ}$ C/min 的速度升至 100 $^{\circ}$ C 并保持 2 min,继而以 5 $^{\circ}$ C/min 的速度升至 150 $^{\circ}$ C,保持 5 min,再以 4 $^{\circ}$ C/min 的速度升至 200 $^{\circ}$ C,保持 5 min 后以 5 $^{\circ}$ C/min 的速度升至 250 $^{\circ}$ C,溶剂延迟 3 min。采用 Data Analysis 将阈值调为 16,筛选化学成分。

2.3 丁香挥发油活性成分的筛选 通过中药系统药理学分析数据库(TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)、Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)筛选丁香挥发油主要活性成分靶点,所得主要靶点录入 UniProt 数据库(<http://www.uniprot.org>),限定物种为“人类(Homo sapiens)”,检索相应的 UniProt ID,并获取对应的基因简称。

2.4 慢性萎缩性胃炎靶点 运用 OMIM (<http://www.omim.org/>)、DisGeNET 数据库(<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/home>)、Gene Cards 数据库(<https://www.genecards.org/>),以“慢性萎缩性胃炎”“Chronic atrophic gastrit”“atrophic gastritis”或“CAG”为关键词,删除重复靶点,获取慢性萎缩性胃炎的疾病相关靶点。

2.5 丁香挥发油成分靶点与慢性萎缩性胃炎靶点的构建 通过在线网站 Venny 2.1.0 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)中将丁香挥发油化学成分靶点与慢性萎缩性胃炎靶点取交集,交集靶点即为丁香挥发油治疗 CAG 的潜在作用靶点。将丁香挥发油化学成分与靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件中,构建丁香挥发油化学成分作用靶点网络图。

2.6 蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络的构建 将“2.5”获得的交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>),将组织(organism)设置为“homo sapiens”,阈值设为中等置信度 0.7“Medium

confidence”,获取 PPI 网络功能富集分析,PPI 结果以 tsv 格式下载,导入 Cytoscape 3.7.1 软件,拓拓扑属性分析筛选出 PPI 网络中的关键靶蛋白。

2.7 GO 生物功能及 KEGG 信号通路富集分析 采用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库对交集靶点进行 GO 生物功能与 KEGG 信号通路富集分析,设定标准为 $P < 0.05$,通过 imageGP 作图软件对其结果进行可视化分析。

2.8 组织分布与亚细胞分布 根据度值,将 2.5 得出的关键共有靶点,通过 Gene Cards 数据库、BioGPS,获取器官组织的分布信息和亚细胞分布信息,导入 Cytoscape 3.7.1 软件中,揭示潜在靶点作用部位。

2.9 分子对接 选择 PPI 网络中度值排名前五的靶点蛋白 AKT1、VEGFA、SRC、EGFR、MAPK8 作为对接蛋白与筛选的活性成分对接,在 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>)以 PDB 格式下载蛋白 3D 结构,在 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库下载 3D 结构 Sdf 格式文件。使用 PyMOL 软件对关键靶点蛋白进行去水、加氢等操作,保存为 mol2 格式。将准备好的靶点蛋白和化合物导入 discovery studio 2016 中进行分子对接。

3 结果

3.1 丁香主要活性成分 通过 GC-MS 测定出丁香挥发油化合物共 22 个,如表 1 所示,占挥发油总量的 99.48%,其中含量最高为 Eugenol (59.75%)。丁香挥发油 GC-MS 总离子流图见图 1,大多为酚类、萜烯类、不饱和醇类以及苯类化合物。

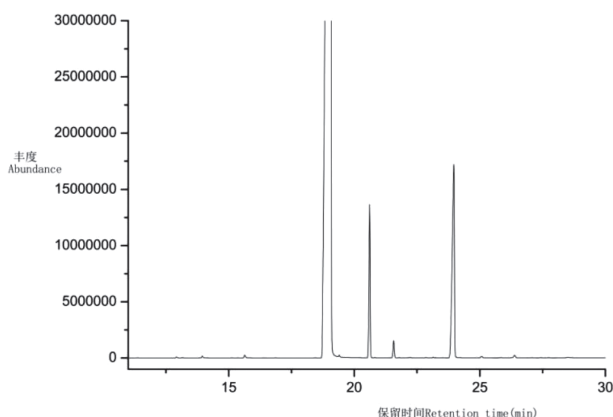


图1 丁香挥发油总离子流图谱

3.2 丁香挥发油化学成分作用靶点的收集 将丁香挥发油的化学成分在 TCMSP、Pubchem、Swiss Target Prediction 数据库进行作用靶点预测,获得作用靶点共 756 个,去除重复靶点后得到 329 个丁香挥发油化学成分作用靶点。

表1 丁香挥发油主要化学成分

序号	化合物名称	CAS	保留时间 /min	百分含量 %
1	Furfural	000098-01-1	4.69	0.01
2	2-Heptanone	000110-43-0	5.7	0.02
3	2-Hexanol, 5-methyl-	000627-59-8	5.86	0.01
4	2-Heptanol, acetate	005921-82-4	9.06	0.03
5	.beta.-Ocimene	013877-91-3	9.27	0.01
6	2-Nonanone	000821-55-6	10.57	0.02
7	Benzoic acid, methyl ester	000093-58-3	10.74	0.01
8	Acetic acid, phenylmethyl ester	000140-11-4	12.92	0.04
9	Benzoic acid, ethyl ester	000093-89-0	13.16	0.01
10	Methyl salicylate	000119-36-8	13.95	0.11
11	Phenol, 4- (2-propenyl) -	000501-92-8	15.63	0.12
12	Eugenol	000097-53-0	19.03	59.74
13	Phenol, 2-methoxy-3- (2-propenyl) -	001941-12-4	19.1	21.96
14	Copaene	003856-25-5	19.41	0.09
15	Caryophyllene	000087-44-5	20.62	5.05
16	Humulene	006753-98-6	21.58	0.62
17	.gamma.-Muurolene	030021-74-0	22.23	0.02
18	.alpha.-Farnesene	000502-61-4	23.15	0.03
19	Phenol, 2-methoxy-4- (2-propenyl) -, acetate	000093-28-7	23.99	11.75
20	Eugenol	000097-53-0	24.2	0.01
21	Bicyclo [7.2.0] undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R- (1R*,4Z,9S*)] -	000118-65-0	26.39	0.14

3.3 疾病潜在靶点筛选 通过 OMIM 数据库、Dis Ge

NET 数据库、Gene Cards 数据库搜索慢性萎缩性胃炎的疾病靶点, 获得 1 411 个基因靶点, 删除重复靶点后, 获取慢性萎缩性胃炎的疾病相关靶点 1 246 个。

3.4 丁香挥发油成分靶点与慢性萎缩性胃炎靶点交集靶点构建

将 329 个丁香挥发油化学成分靶点与 1 246 个慢性萎缩性胃炎靶点进行映射, 共获得 73 个交集靶点, 见图 2。将丁香挥发油化学成分与交集靶点分别导入 Cytoscape 3.7.1 软件中。构建“丁香化学成分-靶点”网络图, 见图 3。其中有节点 104 个, 边 200 条, 每条边代表着“丁香挥发油-疾病靶点”之间的相互关系, 通过运用 Network Analyzer 插件计算分析网络拓扑参数, 网络节点的度值 (Degree) 越大, 表示该节点与其他节点相互作用越多。(紫色三角形和粉色圆形的节点分别代表丁香的活性成分和对应靶点)。在网络中, 有 28 个节点的度值 ≥ 3.84 (平均值), 其中有效节点 16 个。见表 2。

表2 成分-靶点网络有效节点

序号	化合物	度值
1	Phenol, 2-methoxy-4- (2-propenyl) -, acetate	24
2	Eugenol	23
3	2-Nonanone	20
4	2-Heptanone	19
5	2-Heptanol, acetate	18
6	Acetic acid, phenylmethyl ester	10
7	Phenol, 4- (2-propenyl) -	6
8	alpha-humulene	5
9	Aceteugenol	5
10	2-Hexanol, 5-methyl-	5
11	(Z) -caryophyllene	4
12	Isocaryophyllene	4
13	Benzoic acid, ethyl ester	4
14	Methyl salicylate	4
15	Copaene	4
16	.gamma.-Muurolene	4

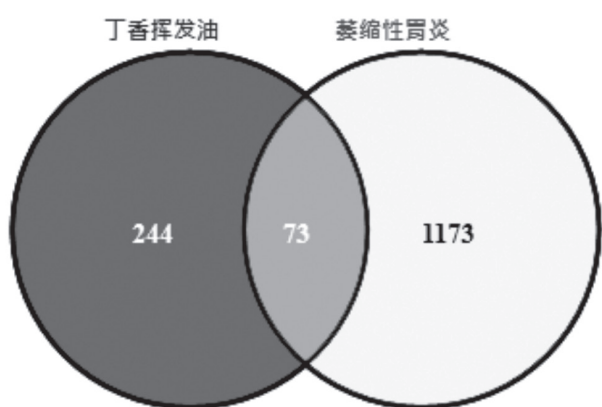


图2 韦恩图

3.5 PPI 构建结果 将73个交集靶点导入String数据库中,获取靶标蛋白互作关系。并将结果导入Cytoscape 3.7.1软件中绘制靶蛋白互作网络图。PPI网络由61个靶蛋白节点和190条相互作用的线组成,如图4所示。运用Network Analyzer插件对靶点进行运算分析,将丁香潜在靶点信息按照Degree值排名整理分析,选取Degree>中位数2倍(即8)以上,筛选出PPI网络中关键靶点15个,AKT1、VEGFA、SRC、EGFR等,如表3所示。提示丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎可能与这些靶点显著相关。

表3 核心靶点

序号	关键靶点	度值	序号	关键靶点	度值
1	AKT1	21	9	ICAM1	13
2	VEGFA	20	10	TLR4	13
3	SRC	20	11	IL1B	13
4	EGFR	16	12	AR	12
5	MAPK8	16	13	VCAM1	10
6	CASP3	14	14	PTK2	10
7	PTGS2	14	15	MET	9
8	MAPK14	13			

3.6 丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎作用靶点 GO 生物功能富集分析结果 采用DAVID数据库对丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎作用靶点GO生物功能富集分析,共获得P<0.05的GO功能条目234条,其中生物过程(BP)174条,细胞组分(CC)23条,分子功能(MF)37条。按P值从低到高排序,分别取BP、CC、MF前15个结果绘制成条形统计图。生物过程主要富集在凋亡过程的负调控(negative regulation of apoptotic process)、

● 中药研究 ●

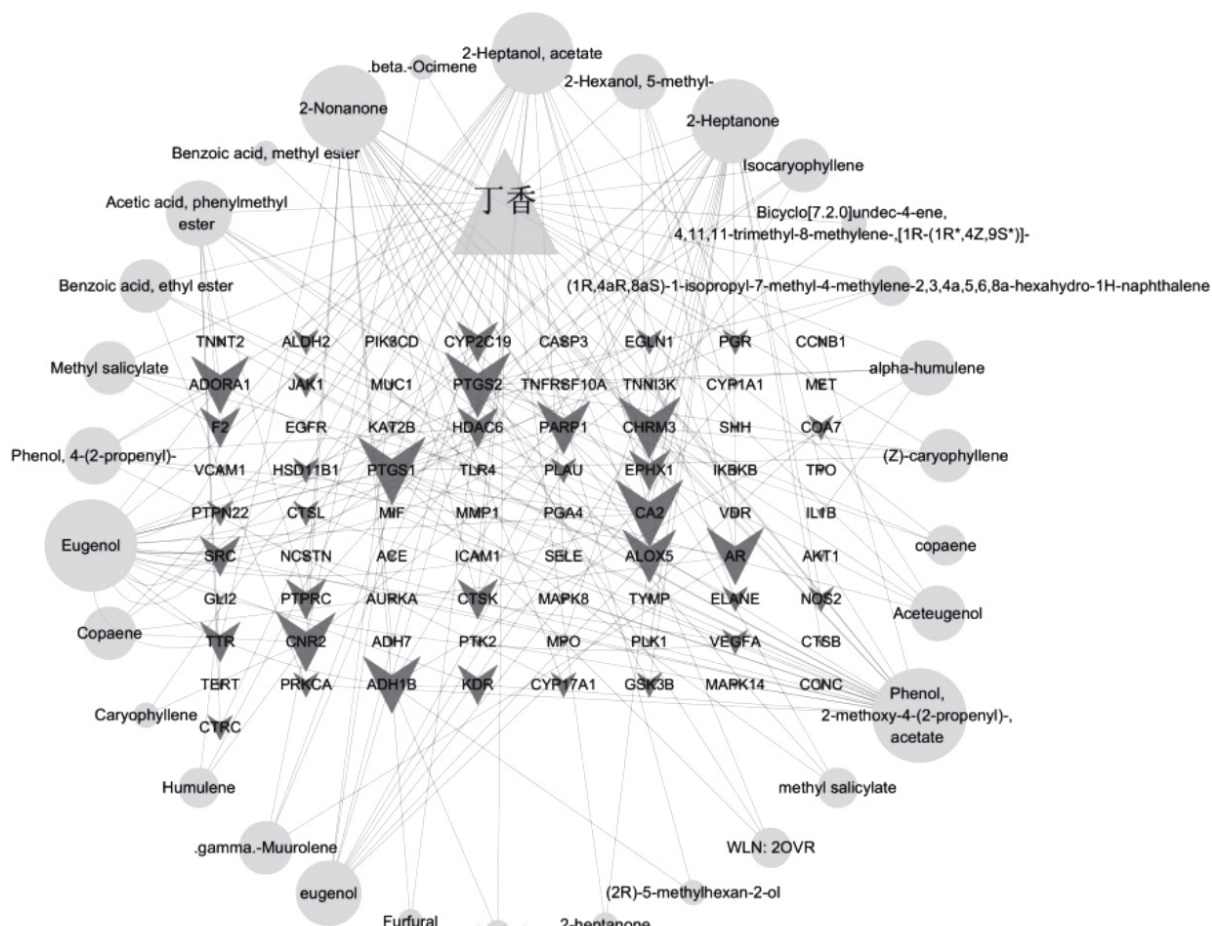


图3 “成分-靶点”网络图

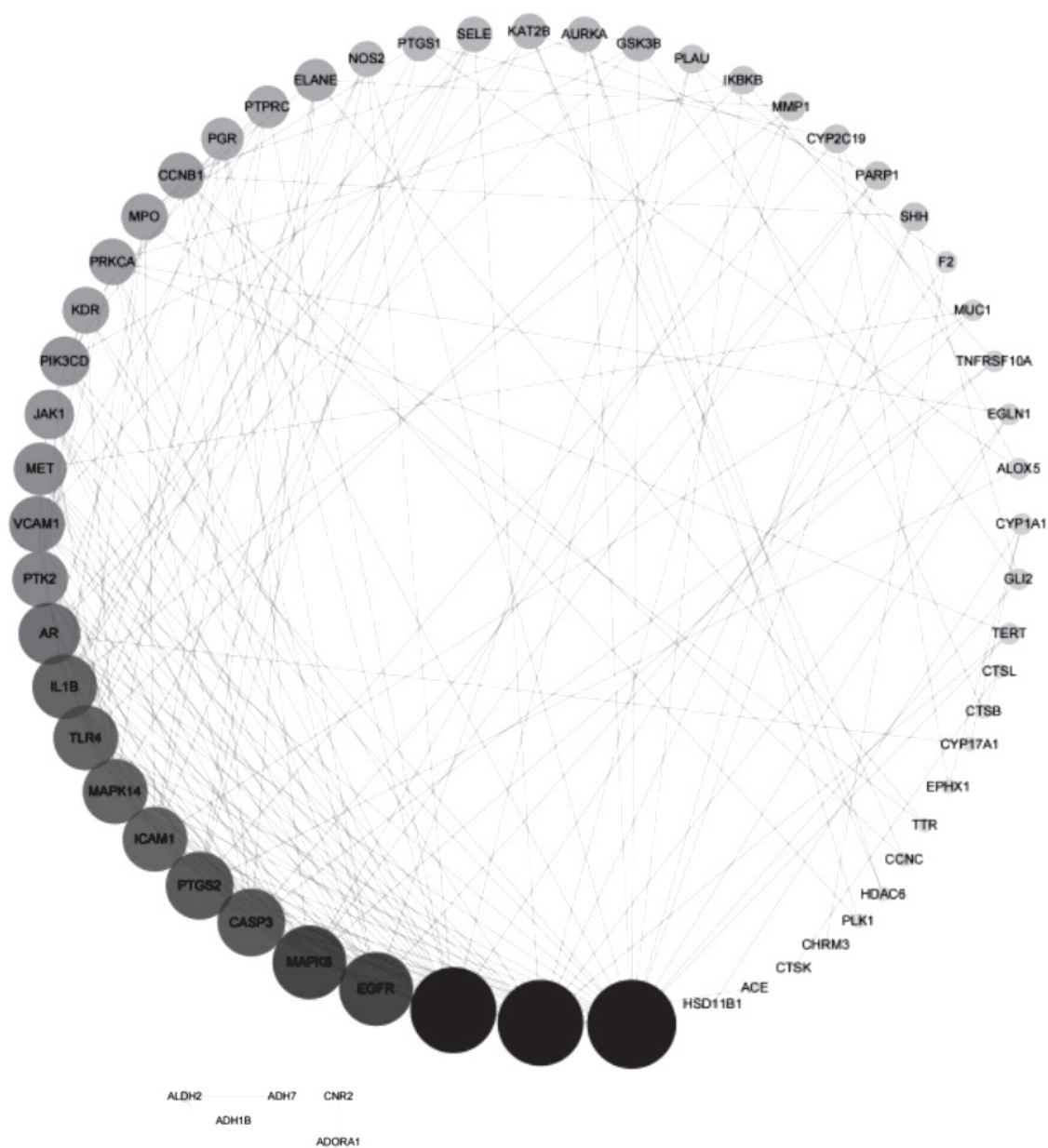


图4 蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 网络

对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide)、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控 (positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、炎症反应 (inflammatory response)、细胞对机械刺激的反应 (cellular response to mechanical stimulus) 等, 细胞组分主要富集在细胞外间隙 (extracellular space)、细胞表面 (cell surface)、膜筏 (membrane raft)、胞浆的核周区域 (perinuclear region of cytoplasm)、胞质 (cytosol)、溶酶体 (lysosome) 等, 分子功能主要富集在酶结合 (enzyme binding)、血红素结合 (heme binding)、蛋白激酶活性 (protein kinase activity)、蛋白结合 (protein binding)、蛋白激酶结合 (protein kinase binding) 等。见图 5-7。

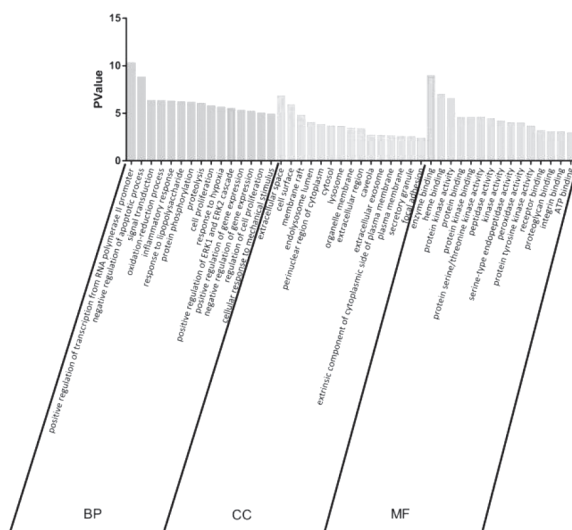


图5 GO富集分析

● 中药研究 ●

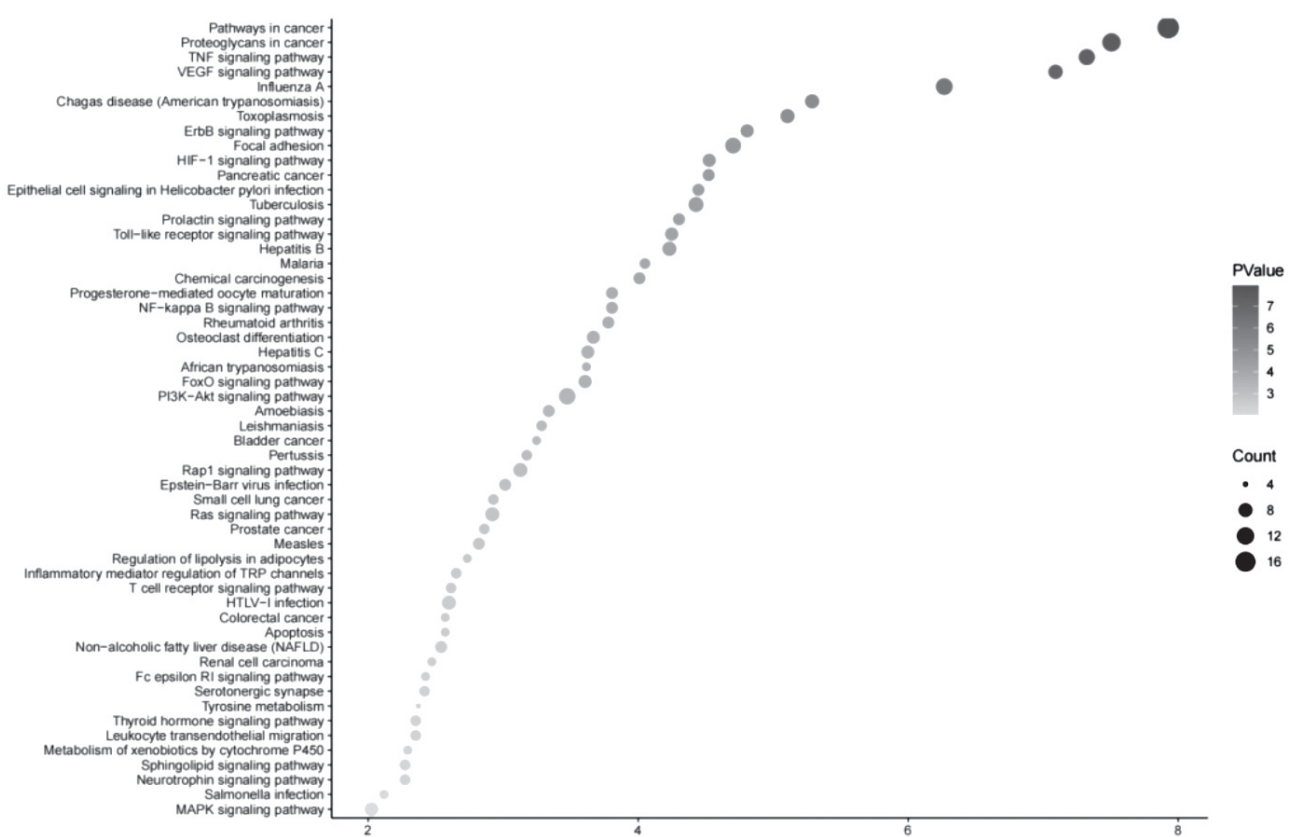


图6 KEGG富集通路



图7 组织-靶点网络图

3.7 KEGG 通路富集分析 采用 DAVID 数据库对丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎作用靶点 KEGG 通路富集分析,共获得 $P < 0.01$ 的通路有 54 条,如图 8 所示,KEGG 富集分析显示,丁香挥发油可以作用于癌症通路 (Pathways in cancer)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway)、VEGF 信号通路 (VEGF signaling pathway)、ErbB 信号通路 (ErbB signaling pathway)、HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 等信号通路。

3.8 组织分布与亚细胞分布 将表 2 所示的关键靶点导入 BioGPS 数据库获取其组织分布信息将组织分布信息导入 Cytoscape 3.7.1 中绘制组织-靶点网络图,图中节点大小代表度值大小,紫色三角形节点代表经筛选后的关键基因,黄色节点代表组织,如图 7 所示。结果表明,关键靶点在平滑肌、全血、淋巴细胞、骨髓细胞中表达。

将表 2 所示的关键靶点导入 Gene cards 数据库,保留 confidence ≥ 5 的各靶点亚细胞分布信息,导入 Cytoscape 3.7.1 中绘制亚细胞-靶点网络图。紫色三角形节点代表经筛选后的关键基因,橘色节点代表亚细胞结构,如图 8 所示。结果表明,关键靶点更多分布于细胞核、细胞质基质、细胞质膜、细胞外液。

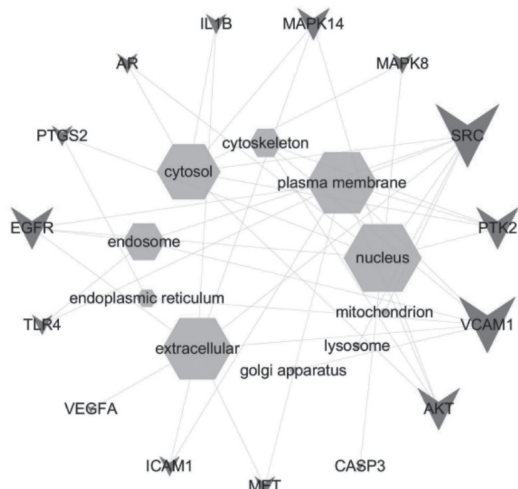


图8 亚细胞-靶点网络图

4 讨论

“整体观念”和“辨证论治”是中医学理论体系两大基本特点,中医学并无“慢性萎缩性胃炎”这一病名,常常将其归属为“胃痞”“虚痞”“痞满”“胃痛”“嘈杂”等范畴^[16]。现代研究表明,中药在治疗与幽门螺杆菌感染 (Hp) 有关的 CAG,改善患者病灶局部及全身症状、提高 Hp 敏感及耐药菌株根除率等方面有显著优势^[17]。

本研究应用网络药理学筛选了丁香挥发油的生物活性成分及其治疗慢性萎缩性胃炎的有效作

用靶点。研究表明,丁香挥发油的主要成分为丁香酚、 α -石竹烯、乙酸丁香酚酯等成分。现代药理学研究结果表明,其主要成分丁香酚通过调控 Bcl-2 家族蛋白、APAF-1、细胞色素 C 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶,抑制侵袭和血管生成,诱导细胞凋亡,表现为 MMPs 活性和 MMP-2、MMP-9、VEGF、VEGFR1、TIMP-2 和 RECK 表达的变化,达到预防胃癌的作用^[18]。在胃愈伤活性研究中,丁香酚能帮助修复溃疡组织结构,恢复超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性。此外,丁香酚可降低胃黏膜髓过氧化物酶活性,增加黏蛋白的分泌^[19]。

本研究通过 GC-MS 筛选出丁香 22 个有效成分,成分靶点与疾病靶点交集出 73 个共同靶点。本研究发现,丁香挥发油治疗 CAG 的作用机制可能与其调控肿瘤坏死因子信号通路、VEGF 信号通路、HIF-1 信号通路,并对相关通路中的肿瘤因子 (AKT1、VEGFA、PTGS2)、炎症反应因子 (IL1B) 具有重要调节作用,进而参与急性炎症应答、细胞因子调节、细胞凋亡等生物过程。VEGFA 具有促进细胞迁移、增殖和血管形成的作用^[20]。CAG 属于癌前病变,抑制 VEGFA 在胃癌中的表达导致血管生成减少,从而减少对肿瘤的营养供应^[21]。VEGF 在慢性萎缩性胃炎及胃癌的表达有显著性差异^[22]。在宿主遗传因素中,白细胞介素-1B (IL-1B)^[23] 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[24] 的多态性与患胃癌的风险息息相关。幽门螺杆菌感染是 CAG 的主要因素。反复或持续的 HP 感染是 CAG 癌变的重要因素^[25]。通过激活巨噬细胞分泌 IL-1B 和中性粒细胞的 NF- κ B 来增强 HP 触发的炎症。Hp 感染生理性诱导的 IL1B 通过影响炎症细胞和上皮细胞而促进胃炎和癌变的发展^[26]。PTGS2 又名 COX-2,是花生四烯酸转化为前列腺素代谢中的关键酶。COX-2 蛋白在胃癌发生的早期 (癌前病变) 呈高表达,并随着胃黏膜病变的加重而逐渐升高^[27]。HIF-1 是一种碱性螺旋-环-螺旋-PAS 结构域转录因子,通过影响血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达和微血管密度来调节血管形成。HIF-1 α 被证明可以促进胃癌的血管生成和肿瘤生长,可能是治疗胃癌的候选分子靶点^[28]。CDK5RAP3 蛋白通过调节 HIF-1 α /VEGFA 信号通路可以抑制胃神经内分泌癌的血管生成^[29]。丁香挥发油的作用机制与上述肿瘤相关信号通路密切相关,进一步验证了其临床广泛用于胃癌前病变和胃癌手术后辅助治疗的适应症。

综上所述,本研究基于多成分、多靶点作用的

研究思路,利用GC-MS技术检测挥发油中的成分,并结合网络药理学研究理念和手段,分析丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎的靶点,构建丁香挥发油抗CAG靶点的交互作用网络,富集抗CAG相关的生物过程和通路,阐述丁香抗CAG的机制,为丁香实验研究及产品开发提供科学依据^[30],并为进一步在临床运用及科学研究提供初步工作基础,也从一定程度上为和新药开发提供了新的方向。

参考文献

- [1] Correa P A. A human model of gastric carcinogenesis[J]. *Cancer Research*, 1988, 48(13):3554-3560.
- [2] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等.中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J].*胃肠病学*, 2017, 22(11):670-687.
- [3] Hunt R H, Camilleri M, Crowe S E, et al. The stomach in health and disease[J]. *Gut*, 2015, 64(10):1650-1668.
- [4] Chooi E, Chen H M, Miao Q, et al. Chronic atrophic gastritis is a progressive disease: analysis of medical reports from Shanghai (1985-2009)[J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(5):318-324.
- [5] Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 1996, 20(S1):8-22.
- [6] Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2000, 95(6):1431-1438.
- [7] Mingao Q C. Expression of growth hormone and its receptor in chronic atrophic gastritis and its clinical significance[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(19):2908-2910.
- [8] 徐伟超,许玉龙,张增博,等.基于隐结构模型的名老中医药专家辨证论治京津冀地区慢性萎缩性胃炎用药规律研究[J].*中国中药杂志*, 2020, 45(7):1691-1697.
- [9] 李秀梅.中医辨证分型治疗萎缩性胃炎的疗效分析[J].*中医临床研究*, 2012, 4(1):20-21.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[S].北京:中国医药科技出版社,2020:4.
- [11] 张环,陈欣,何家俊.丁香油药理作用及在口腔护理产品中的应用[J].*口腔护理用品工业*, 2009, 19(5):23-24.
- [12] Jung J, Lee J H, Bae K H, et al. Anti-gastric Actions of Eugenol and Cinnamic Acid Isolated from *Cinnamomi Ramulus*[J]. *Yakugaku Zasshi-journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 2011, 131(7):1103-1110.
- [13] 朱金段,袁德俊,林新颖.丁香的药理研究现状及临床应用[J].*中国药物经济学*, 2013(1):32-35.
- [14] 张琳,茅风燕,方杨文.公丁香挥发油体外舒张大鼠胸主动脉研究[J].*中南药学*, 2016, 14(2):154-157.
- [15] 于泓鹏,吴克刚,吴彤锐,等.丁香精油的超临界CO₂和溶剂回流萃取及其GC-MS分析[J].*食品与发酵工业*, 2009, 35(1):145-149.
- [16] 张声生,李乾构,唐旭东,等.慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J].*中医杂志*, 2010, 51(8):749-753.
- [17] 张可欣,李慧臻.中医药治疗幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎研究进展[J].*四川中医*, 2020, 38(11):218-220.
- [18] Manikandan P, Murugan R S, Priyadarsini R V, et al. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG[J]. *Life Sciences*, 2010, 86(25-26):936-941.
- [19] Longo B, Sommerfeld E P, de Cássia Melo Vilhena De Andrade Fonseca Da Silva R, et al. Dual role of eugenol on chronic gastric ulcer in rats: Low-dose healing efficacy and the worsening gastric lesion in high doses[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2021, 333:109335.
- [20] Langheinrich M C, Schellerer V, Oeckl K, et al. Molecular mechanisms of lymphatic metastasis in solid tumors of the gastrointestinal tract[J]. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*, 2012.
- [21] Wang X, Chen X, Fang J, et al. Overexpression of both VEGF-A and VEGF-C in gastric cancer correlates with prognosis, and silencing of both is effective to inhibit cancer growth[J]. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*, 2013, 6(4):586-597.
- [22] 武春燕,胡怀远,马国栋,等. COX-2、VEGF、cyclin D1在胃癌及慢性萎缩性胃炎的表达及其意义[J].*蚌埠医学院学报*, 2006(6):622-623.
- [23] El-Omar E M, Carrington M, Chow W H, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer[J]. *Nature*, 2000, 404(6776):398-402.
- [24] Hamajima N, Naito M, Kondo T, et al. Genetic factors involved in the development of *Helicobacter pylori*-related gastric cancer[J]. *Cancer Science*, 2006, 97(11):1129-1138.
- [25] 邹天慧,廖晓宏,陈紫珏.慢性萎缩性胃炎癌变的预警、早期诊断与预防[J].*临床荟萃*, 2019, 34(5):407-411.
- [26] Shigematsu Y, Niwa T, Rehnberg E, et al. Interleukin-1 β induced by *Helicobacter pylori* infection enhances mouse gastric carcinogenesis[J]. *Cancer Letters*, 2013, 340(1):141-147.
- [27] Liu D, He Q, Liu C. Correlations among *Helicobacter pylori* infection and the expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastric mucosa with intestinal metaplasia or dysplasia[J]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2010, 25(4):795-799.
- [28] Nam S Y, Ko Y S, Jung J, et al. A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor- κ B promotes gastric tumour growth and angiogenesis[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(1):166-174.
- [29] Lin J X, Weng X F, Xie X S, et al. CDK5RAP3 inhibits angiogenesis in gastric neuroendocrine carcinoma by modulating AKT/HIF-1 α /VEGFA signaling[J]. *Cancer Cell International*, 2019, 19(1):282.
- [30] 解静,高杉,李琳,等.网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J].*中草药*, 2019, 50(10):2257-2265.

(收稿日期:2021-10-25) 编辑:曾文雪