

基于网络药理学与分子对接分析探讨半夏泻心汤防治幽门螺杆菌感染的作用机制

朱新元¹, 夏建磊^{1,2}, 任温怡¹, 陈立翔¹, 姜鑫^{1,2}, 张敏^{1,2}, 李瑶瑶^{1,2*}

¹扬州大学附属医院消化内科, 江苏 扬州

²扬州大学消化病研究所, 江苏 扬州

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月27日

摘要

研究目的: 以网络药理学和分子对接技术为基础, 探讨半夏泻心汤的主要活性化合物、潜在靶点及相关的通路, 以根除幽门螺杆菌(Hp)的感染。研究方法: 该研究以中药系统药理资料库(TCMSP)、SwissADME、SwissTargetPrediction资料库为基础, 对半夏泻心汤的活性成分及其对应靶点进行筛选; 同时, 幽门螺杆菌感染相关疾病靶点的获取是通过GeneCards和OMIM数据库获得的。借助于String数据库构建蛋白互作(PPI)网络, 利用Cytoscape3.8.0构建“药物-成分-靶点”网络, 然后对其中的主要活性成分及核心靶标进行识别。进一步采用R 4.4.3对关键靶点进行基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 以揭示其潜在生物学过程与信号通路。最后, 最后, 利用CB-Dock2进行分子对接, 以验证活性成分与核心靶点之间的结合能力。研究结果: 本次研究共筛选出160种活性成分, 被认定为关键有效化合物的有槲皮素、含黄芩素和山酚, 它们对应的靶点有1127个。与2566个Hp感染相关靶点进行交集分析后, 得到458个共同作用靶点, 包括STAT3、MAPK1、AKT1和TP53等。蛋白互作网络分析进一步识别出STAT3、MAPK1、AKT1和ESR1处于网络核心位置。富集分析结果显示, 这些靶点显著富集于PI3K-Akt、MAPK、FoxO等96条信号通路, 提示半夏泻心汤可能通过多通路协同发挥治疗效应。分子对接结果表明, 槲皮素、山柰酚等类黄酮成分与AKT1、ESR1等靶标均表现出较强的结合活性, 且结合能量均低于-7.0 kcal/mol, 证实了其良好的结合稳定性。研究结论: 半夏泻心汤通过其多组分特性, 借助多靶点作用与多通路调控的协同机制, 实现对Hp毒力活性的抑制、炎症信号的调节、黏膜屏障功能的恢复以及炎症转化过程的干预, 从而达成抗Hp效应。

关键词

半夏泻心汤, 幽门螺杆菌感染, 网络药理学, 作用机制

*通讯作者。

Exploring the Mechanism of Action of Banxia Xiexin Decoction in Preventing and Treating *Helicobacter pylori* Infection Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Analysis

Xinyuan Zhu¹, Jianlei Xia^{1,2}, Wenyi Ren¹, Lixiang Chen¹, Xin Jiang^{1,2}, Min Zhang^{1,2}, Yaoyao Li^{1,2*}

¹Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

²Institute of Digestive Diseases, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 27, 2026

Abstract

Objective: This paper aims to explore the main active compounds, potential targets, and related pathways of Banxia Xiexin Decoction in eradicating *Helicobacter pylori* (Hp) infection based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active ingredients and their targets in Banxia Xiexin Decoction were identified using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP), the SwissADME database, and the SwissTargetPrediction database. Hp infection-related targets were retrieved from the GeneCards and OMIM databases. Cytoscape 3.8.0 and the String database were utilized to create the “drug-compound-potentialtarget” network for the Chinese herbal compound and the protein-protein interaction (PPI) network diagram, respectively, in order to analyze the primary active ingredients and target proteins present in the decoction. R version 4.4.3 was used to conduct functional enrichment analysis for Gene Ontology (GO) and pathway enrichment analysis for Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). CB-Dock2 was utilized to perform molecular docking, which allowed the binding between the main parts and the targets to be confirmed. **Results:** A total of 160 active ingredients were screened out, among which the main effective components included quercetin, wogonin, and kaempferol, corresponding to 1127 drug targets. By intersecting with 2566 Hp infection-related targets, 458 core targets were obtained, mainly including STAT3, MAPK1, AKT1, and TP53. The main targets were STAT3, MAPK1, AKT1, and ESR1, according to the PPI network. Enrichment analysis indicated that Banxia Xiexin Decoction regulates 96 signaling pathways, such as PI3K-Akt, MAPK, and FoxO. Molecular docking verification revealed that the binding energy of quercetin, kaempferol, etc., with targets such as AKT1 and ESR1 was lower than -7.0 kcal/mol, indicating stable binding. **Conclusion:** Banxia Xiexin Decoction demonstrates anti-Hp effects through synergistic actions involving multiple components, targets, and pathways. These effects include the inhibition of virulence factor activity, modulation of inflammatory signals, repair of the mucosal barrier, and suppression of inflammation-related cancer transformation.

Keywords

Banxia Xiexin Decoction, *Helicobacter pylori* Infection, Network Pharmacology, Mechanism of Action



1. 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是一种全球性健康问题,感染率超过 50% [1],与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等消化道疾病密切相关[2]。目前,抗生素四联疗法是临床上常用的根除方案,但随着耐药菌株的不断增加,其根除率显著下降,治疗效果受到严峻挑战[2] [3]。针对这一现状,《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》提出,可考虑应用半夏泻心汤联合四联疗法治疗难治幽门螺杆菌感染;而在不适合服用铋剂的病人中,单用半夏泻心汤也能达到类似的根治作用。已有研究表明,半夏泻心汤既能使 HP 根除率提高,又可使病人临床症状得到改善,对抗生素治疗造成的不良反应也能起到缓解作用,在临床上表现出良好的应用潜能[4]。然而,该方剂的确切作用机制尚不明确,限制了其更广泛的推广与应用。因此,本研究借助于网络药理学、分子对接等现代研究方法,为其在临床上的应用提供药理依据,初步探索半夏泻心汤在抗幽门螺杆菌感染中的作用靶点及信号途径。

2. 材料与方法

2.1. 有效化合物及作用靶点的筛选

本研究首先基于 TCMSP 数据库(<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>),对半夏泻心汤全方所包含的七味药材(半夏、黄芩、黄连、干姜、人参、大枣、甘草)的化学成分进行系统检索。依据国际通用的药物动力学(ADME)筛选原则,设定口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 作为初步门槛,以预测具有潜在药用价值的活性成分。为进一步精确筛选,研究在 SwissADME 于线平台(<http://www.swissadme.ch/>),设定“胃肠道吸收(GIabsorption)”为“高”等级,并要求至少满足两项标准(≥2 个“Yes”),在药物相似性“药物相似度”的评价结果中,获得高置信度的活性化合物列表。对筛选后的活性成分,利用 TCMSP 数据库内嵌的靶点信息以及 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)的预测结果,分别搜集其可能作用的蛋白质靶点。最终,将来自两个数据库的靶点信息合并,取并集整合,构建出半夏泻心汤作用潜在靶点的全集,为后续网络药理学分析奠定基础。

2.2. 疾病相关目标的获取和潜在核心目标的筛选

通过检索 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)与 OMIM (<https://www.omim.org/>),以“*Helicobacter pylori* infection”(幽门螺杆菌感染)为关键词,收集并汇总 Hp 感染相关的疾病靶点。随后,将已获得的半夏泻心汤药物作用靶点与上述疾病靶点进行比对,并借助韦恩(Venn)图分析法,提取两者之间的共同靶点。这些交集靶点被确定为该复方治疗 Hp 感染的潜在核心作用靶点,用于后续深入的机制探讨。

2.3. 联合靶网建设及核心靶点挖掘

利用 Cytoscape3.8.0 基于已取得的目标靶点,绘制“药物-成分-靶点”三元关系网络图。通过网络拓扑学分析,计算每个节点的度值(Degree),并依据该数值动态调整图中节点的大小,以此直观预测半夏泻心汤中的关键化合物。为确定核心靶点,将共同靶点在 STRING 数据库中进行 PPI 分析,并将结果导入 Cytoscape,同样基于度值这一拓扑参数进行二次筛选,最终锁定少数处于网络枢纽地位的核心靶标。

2.4. 富集分析

运用 R 4.4.3 对核心靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析涉及 3 个范畴：生物过程(BP)，分子功能(MF)，细胞组分；KEGG 分析的目的是对相关信号途径进行揭示。分析结果均通过可视化图表呈现。

2.5. 分子对接

在从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获得半夏泻心汤主要活性成分的分子结构文献(格式为 mol2)，同时从蛋白质数据库中下载核心靶点蛋白的三维晶体结构。利用 CBdock2 [5]将活性化合物与对应靶蛋白进行柔性对接，以评估化合物与靶点之间的结合亲和力与作用模式，并对分子对接结果进行可视化呈现与分析。

3. 结果

3.1. 活性成分及其潜在作用靶点的筛选与鉴定

通过 TCMSP 数据库获得 212 种活性成分，去重并结合 SwissADME 数据库进一步筛选后，得到 160 种活性成分。通过 TCMSP 数据库搜索后获得 2628 个蛋白靶点，结合 SwissTargetPrediction 数据库得到 12,506 个蛋白靶点，取二者并集并且筛重后得到 1127 个蛋白靶点。在筛选出的众多活性成分中，槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素与异鼠李素所关联的潜在靶点数量最为丰富，提示这些成分可能是半夏泻心汤发挥药理效应的关键物质基础。

3.2. 获取与疾病相关的靶点，筛选潜在的幽门螺杆菌根除半夏泻心汤靶点

通过 GeneCards 和 OMIM 数据库，分别以“*Helicobacter pylori* Infection”为关键词，分别检索出 2545 个和 89 个与 HP 感染相关的靶点，获得去重后的 2566 个与疾病相关的靶点。通过韦恩图比对筛选中药活性化合物作用靶点(Medicine target)与 HP 感染相关疾病靶点(H.pylori infection)的交集靶点，作为半夏泻心汤根除 Hp 的潜在靶点，得到 458 个潜在靶点(见图 1)。

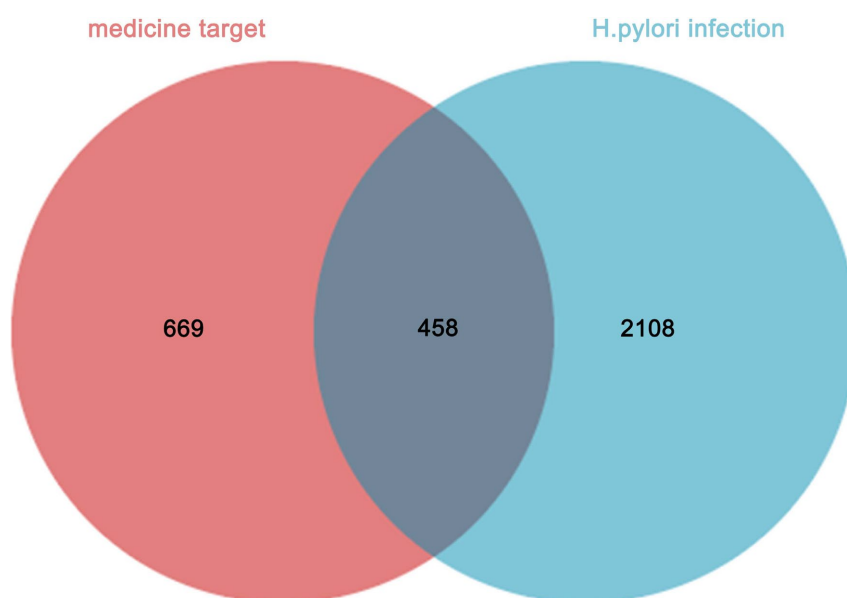


Figure 1. Venn analysis of the targets of Banxia Xiexin Decoction and Hp infection-related targets
图 1. 半夏泻心汤作用靶点与幽门螺杆菌感染相关靶点韦恩分析

3.3. 构建“药物-成分-靶点”网络

基于已获得的靶点与成分数据, 筛选其中 degree 值较高的活性成分和靶点进行可视化, 构建了一个包含 144 个节点和 319 条边的“药物-成分-靶点”调控网络(见图 2)。

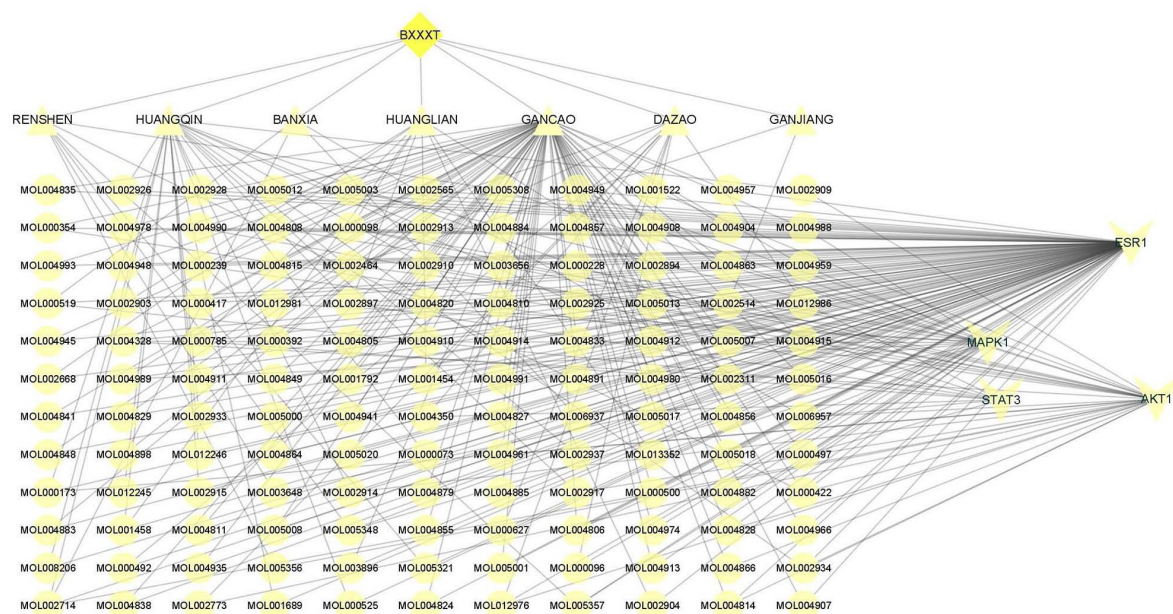


Figure 2. Drug-ingredient-target network

图 2. 药物-成分-靶点网络

通过拓扑学分析, 并依据度值(Degree)这一关键参数对节点重要性进行排序。

分析发现, 槲皮素、山柰酚等成分的度值最高, 可预测为半夏泻心汤中起核心治疗作用的关键化合物(见表 1)。

Table 1. Degree value of the drug's key active ingredient

表 1. 药物关键活性成分 Degree 值

MOL 号	英文名称	中文名称	Degree
MOL000098	quercetin	槲皮素	146
MOL000422	kaempferol	山柰酚	85
MOL000173	wogonin	汉黄芩素	81
MOL002714	baicalein	黄芩素	75
MOL000354	isorhamnetin	异鼠李素	71

3.4. 蛋白互作网络构建与核心靶点挖掘

将筛选获得的 458 个潜在作用靶点导入 STRING 数据库, 设定置信度阈值 >0.9, 获取蛋白质相互作用关系, 并借助 Cytoscape 构建 PPI 网络。该网络共包含 114 个节点和 955 条相互作用边。在网络可视化中, 节点直径大小反映其度值(Degree)高低, 直径越大则 Degree 越高, 节点颜色按数值由黄色渐变为红

色；边的粗细与颜色变化分别代表结合置信度的大小，数值越高边越粗，颜色由浅绿色逐渐变为深绿色。进一步利用 Cytoscape 导出网络拓扑参数筛选，得到 4 个核心靶点分别为：AKT1、STAT3、ESR1、MAPK1 (见图 3)。

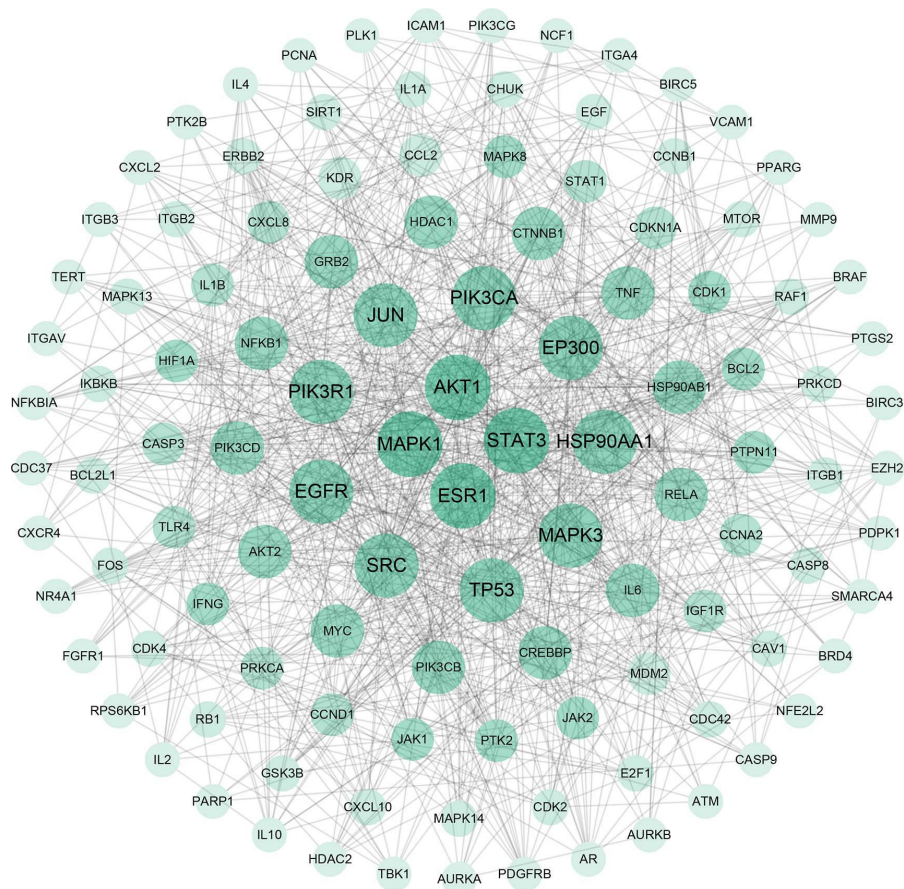


Figure 3. Core target network

图 3. 核心靶点网络

3.5. KEGG 及 GO 富集分析

GO 功能富集圈图(图 4)展示了差异表达基因在生物过程(BP)、细胞组分(CC)及分子功能(MF)三大类别的富集特征，圈图最外圈标注的 18 个 GO ID 及其对应中文功能条目如下：生物过程类别中，显著富集的条目包括 GO: 0006915 (凋亡过程)、GO: 0006468 (蛋白质磷酸化)、GO: 0006281 (DNA 修复)、GO: 0006351 (转录起始)、GO: 0006396 (RNA 加工)、GO: 0007049 (细胞周期)、GO: 0007165 (信号转导)、GO: 0008283 (细胞增殖)；细胞组分类别中，主要富集于 GO: 0005634 (细胞核)、GO: 0005737 (细胞质)、GO: 0005840 (核糖体)、GO: 0005886 (质膜)、GO: 0016020 (膜)、GO: 0070062 (细胞外分泌体)；分子功能类别中，差异基因显著富集于 GO: 0003677 (DNA 结合)、GO: 0003723 (RNA 结合)、GO: 0005515 (蛋白结合)、GO: 0005524 (ATP 结合)。结合圈图内部富集参数可知，上述 GO 条目均呈现不同程度的显著富集，其中多个条目具有较高的富集显著性($-\log_{10}(\text{P value})$ 较高)，且包含一定数量的差异表达基因，表明差异基因广泛参与细胞代谢、信号传递、物质转运、结构组成等多个生物学层面，为后续解析差异基因的具体功能及调控机制提供了明确的注释依据。

KEGG 通路富集分析用于治疗 HP 感染的半夏泻心汤的信号通路主要涉及 PI3k-Akt、MAPK、FoxO、TNF 信号通路等，见图 5。

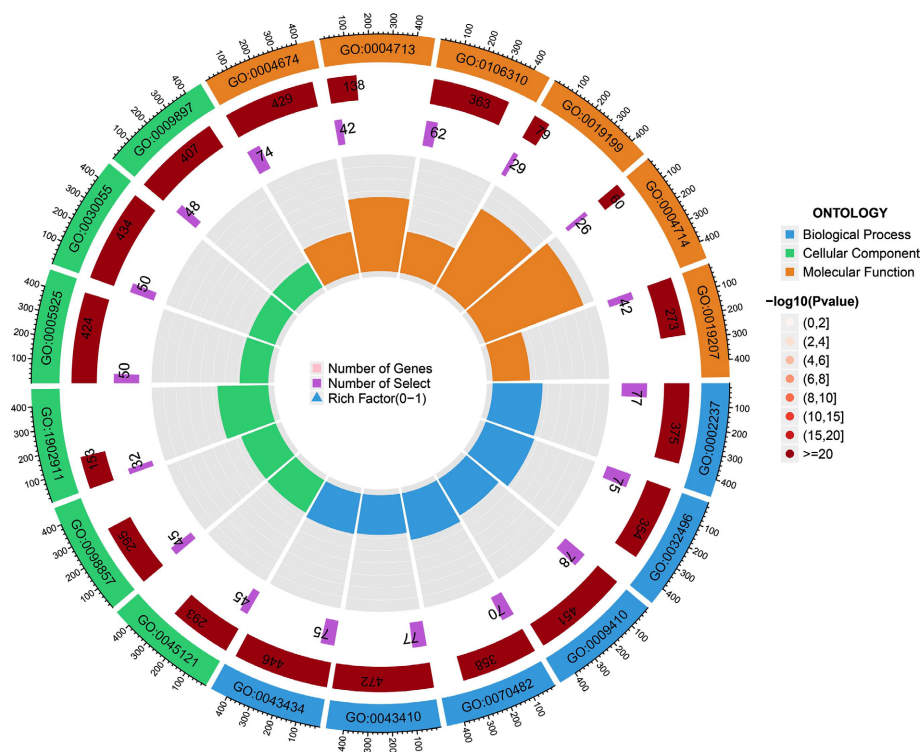


Figure 4. GO enrichment analysis
图 4. GO 富集分析

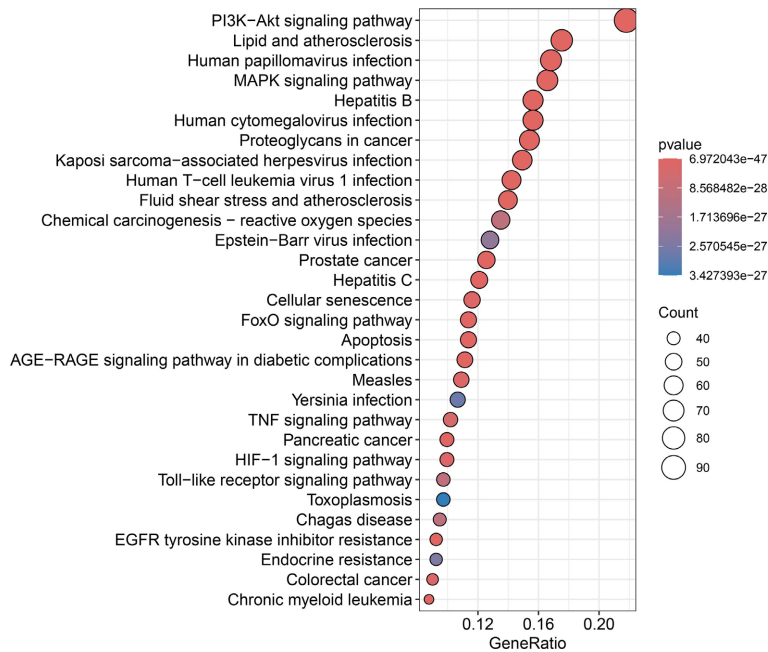


Figure 5. KEGG enrichment analysis
图 5. KEGG 富集分析

3.6. 分子对接验证

为了验证关键化合物和核心靶点之间的相互作用，分子对接验证了 Degree 较高的成分和靶点。通常认为结合能小于-7 kcal/mol，说明配体和靶蛋白间结合活动良好；而且结合能越低，他们之间的结合就会越稳定。研究选取了对接打分排名前六的最优结合构象进行可视化展示，详见表 2、图 6。

Table 2. Molecular docking score table of core targets and compounds

表 2. 核心靶点与化合物的分子对接得分表

蛋白名称	分子结构	化合物	结合能(kCal/mol)
AKT1	8UW9	槲皮素	-9.5
AKT1	8UW9	山柰酚	-9.1
ESR1	8DU8	汉黄芩素	-8.3
MAPK1	8AOH	槲皮素	-8.0
STAT3	6NJS	粗毛甘草素 M	-7.9
MAPK1	8AOH	黄藤素	-7.8
ESR1	U8	山柰酚	-7.6
STAT3	6NJS	光甘草定	-6.8

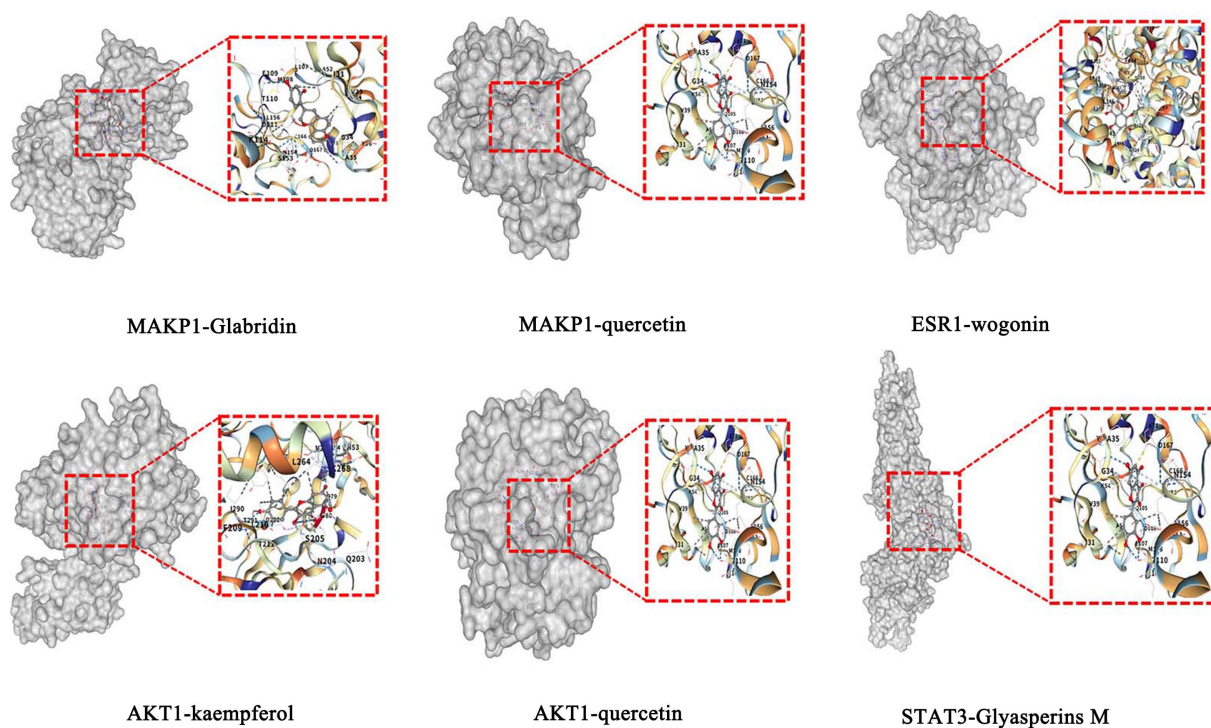


Figure 6. Molecular docking result diagram

图 6. 分子对接结果图

4. 讨论

Hp 感染患者以口苦、口气秽浊、暖气反酸、烧心、恶心呕吐、纳差等为主要表现，归属“胃痛”“痞

满”“吐酸”等范畴,可纳入“湿热”“邪气”的致病范畴[6][7]。半夏泻心汤出自《伤寒论》,具有“辛开苦降、寒热并调”之特点,功效为和胃降逆、消痞散结,主治寒热错杂、中焦痞塞所致的心下痞满,同时治疗难治性 Hp 感染具有重要作用[4]。

本研究运用网络药理学与分子对接技术,系统深入地探讨了半夏泻心汤治疗幽门螺杆菌(Hp)感染的潜在作用机制。研究表明,半夏泻心汤通过多成分、多靶点、多途径的协同作用发挥抗 Hp 感染效果,其 160 个活性成分可作用于 AKT1、ESR1、MAPK1、STAT3 等关键靶点,并调控 PI3K-Akt、MAPK、FoxO、TNF 等多个重要信号通路,从而在分子层面显著抑制 Hp 的致病过程。

基于分子对接模拟的结果显示,半夏泻心汤中的活性成分与 Hp 相关靶蛋白具有显著的结合活性,提示其可能通过直接相互作用影响靶点功能。进一步分析表明,在该方抗 Hp 感染的活性成分中, Degree 值靠前的活性成分——槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素及异鼠李素,均属于类黄酮天然化合物[8],且能够与多个靶标广泛相互作用。槲皮素和山柰酚均可抑制 Hp 释放细胞空泡毒素(VacA),从而阻断该毒素诱导的细胞死亡;此外,两者还能减少胃黏膜中 Hp 的定植,缓解炎症反应并抑制脂质过氧化[8]-[10]。黄芩素及汉黄芩素均为黄芩提取物[11]。其中黄芩素能够下调 Hp VacA 基因的表达,减弱细菌的毒力与黏附能力,并减轻宿主炎症反应[8];汉黄芩素则通过靶向 COX-2 信号通路及下游炎症介质发挥抗炎作用,同时还表现出抗肿瘤活性[11][12]。有文献显示异鼠李素有体外抗 HP 的作用[13]。

根据靶标相互作用网络图及富集分析,半夏泻心汤抗 Hp 感染的核心靶点(AKT1、STAT3、ESR1、MAPK1)显著富集于 PI3K-Akt、MAPK、FoxO 及 TNF 等信号通路中,提示该复方可能通过调控这些通路中的关键靶点发挥协同治疗作用。PI3K-AKT 通路是 Hp 感染中炎症反应的关键信号枢纽。Hp 毒力因子 CagA 通过激活该通路,促使 NF- κ B p65 亚基磷酸化,进而显著增加 IL-8 等促炎因子的表达[14]。此外,作为该通路的核心分子,AKT1 在 Hp 感染过程中被激活,其激酶活性增强可促进 TP53 的泛素化及蛋白酶体降解,从而实现 TP53 的负向调控[15][16]。MAPK1 作为 MAPK 家族的核心成员,参与调控细胞生长、分化、凋亡及免疫炎症反应。MAPK 家族是细胞内高度保守的信号传导通路,主要包括 ERK、JNK 和 p38 三个核心亚家族[17],参与调控细胞生长、分化、凋亡及免疫炎症反应,在致病菌感染过程中,这些通路被激活,诱导 IL-8、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-17 等炎性因子的释放[18][19]。在 Hp 感染的过程中,其毒力因子 CagA 通过激活 ERK 通路显著上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,减少细胞凋亡并促进增殖,同时通过 JNK/p38 抑制 VacA 的促凋亡效应[20][21]。STAT3 是 JAK-STAT 信号通路的核心组成部分,调控炎症与免疫应答,其通过促进巨噬细胞极化,上调 TNF- α 、IL-8 等炎症因子,加剧胃黏膜炎性损伤[22][23]。TNF 信号通路在细胞凋亡过程中扮演关键角色, Hp 通过依赖 TNF 或不依赖 TNF 的机制,导致巨噬细胞发生凋亡,进而促进细菌在胃黏膜的定植。此外, Hp 感染本身可刺激机体生成 TNF,从而提升胃癌发生的风险[24]。另一方面, STAT3 富集于 FOXO 信号通路,且参与调控细胞的存活、凋亡等进程[25],可调控 FOXO1/3A,增加 IL-6 的分泌,加重炎症反应[26]。ESR1 在感染早期可通过 AMPK/mTOR 等自噬通路促进细菌清除,抑制巨噬细胞和中性粒细胞的过度活化,拮抗促炎介质(如 IL-6、TNF- α)的生成,进而缓解过度炎症反应[27][28]。

半夏泻心汤主治寒热错杂、中焦痞塞之证[4]。寒证与热证在分子层面均可表现为炎症与免疫反应,热证患者呈高免疫炎症应答状态,而寒证患者则呈低炎症免疫应答状态[29]。Hp 感染过程中,炎症反应相关的关键通路(如 PI3K-Akt、MAPK、TNF、JAK-STAT)大量激活,AMPK/mTOR 自噬通路被抑制[30],既符合热证又符合寒证,上热下寒,气机失和,邪气乘虚,故而心下痞满[31]。

分子对接结果显示,槲皮素、山柰酚和汉黄芩素等关键黄酮类成分与上述核心靶标蛋白(如 AKT1、MAPK1)均具有较高的亲和性,提示这些化合物可能是半夏泻心汤发挥抗 Hp 感染作用的主要物质基础,通过多靶点调控促进胃黏膜修复并抑制炎症反应。

本研究系统地阐明了半夏泻心汤中调控幽门螺杆菌(Hp)感染的活性成分、主要靶点及相关信号通路。从分子层面解析了该复方多成分、多靶点对抗幽门螺杆菌感染的潜在机制。研究成果为半夏泻心汤在抗Hp感染方面的后续深入研究和临床应用提供了坚实的理论支撑与方向指引。但该研究主要是借助网络药理学方法分析预测半夏泻心汤干预HP可能存在的靶点、通路等,尚有不足,如需明确半夏泻心汤的有效成分对HP靶点的作用机理或发现新的靶点和药效成分。下一步,我们将采用Hp感染的GES-1细胞模型,通过Western Blot技术检测经槲皮素、山柰酚、汉黄芩素等处理后,PI3K/AKT/mTOR通路关键蛋白的磷酸化水平变化,以验证本研究的核心预测。

基金项目

国自然面上(82273084); 国自然青年(82404358); 扬州市基础 Research 计划(联合专项)卫生健康类重点项目(2024-1-05); 江苏省卫生健康委员会重点项目(K2024042); 扬州医学重点学科(YZYXZDXK-12)。

参考文献

- [1] Tshibangu-Kabamba, E. and Yamaoka, Y. (2021) *Helicobacter pylori* Infection and Antibiotic Resistance—From Biology to Clinical Implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 613-629. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00449-x>
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 胃肠病学, 2022, 27(3): 150-162.
- [3] 崔璨璨, 李长锋, 张斌. 幽门螺旋杆菌感染治疗方案的研究现状和进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(6): 1287-1290.
- [4] 龚欣杨, 李合鹏, 黄超群. 半夏泻心汤治疗幽门螺杆菌感染研究进展[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(10): 238-242.
- [5] Liu, Y., Yang, X., Gan, J., Chen, S., Xiao, Z. and Cao, Y. (2022) Cb-Dock2: Improved Protein-Ligand Blind Docking by Integrating Cavity Detection, Docking and Homologous Template Fitting. *Nucleic Acids Research*, **50**, W159-W164. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac394>
- [6] 由立忠. 幽门螺旋杆菌感染的中医认识[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2016, 16(19): 156-157.
- [7] 楚振荣. 中医药治疗幽门螺旋杆菌感染相关疾病的研究进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(12): 1731-1734.
- [8] González, A., Casado, J. and Lanás, Á. (2021) Fighting the Antibiotic Crisis: Flavonoids as Promising Antibacterial Drugs against *Helicobacter pylori* Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 709749. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.709749>
- [9] Yeon, M.J., Lee, M.H., Kim, D.H., Yang, J.Y., Woo, H.J., Kwon, H.J., et al. (2019) Anti-Inflammatory Effects of Kaempferol on *Helicobacter pylori*-Induced Inflammation. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **83**, 166-173. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1528140>
- [10] Zhang, S., Huang, J., Xie, X., He, Y., Mo, F. and Luo, Z. (2017) 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. *Molecules*, **22**, Article 744. <https://doi.org/10.3390/molecules22050744>
- [11] 高鑫, 尹柏坤, 左军. 黄芩提取物及其有效成分的药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2025, 53(3): 112-117.
- [12] Huynh, D.L., Ngau, T.H., Nguyen, N.H., Tran, G. and Nguyen, C.T. (2020) Potential Therapeutic and Pharmacological Effects of Wogonin: An Updated Review. *Molecular Biology Reports*, **47**, 9779-9789. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05972-9>
- [13] Ustün, O., Özçelik, B., Akyön, Y., Abbasoglu, U. and Yesilada, E. (2006) Flavonoids with Anti-*Helicobacter pylori* Activity from *Cistus laurifolius* Leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, **108**, 457-461. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.06.001>
- [14] 朱海涛, 郑志超, 张剑军, 等. 幽门螺杆菌通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶信号来调节细胞迁移[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(3): 265-268.
- [15] Wei, J., Nagy, T.A., Vilgelm, A., Zaika, E., Ogden, S.R., Romero-Gallo, J., et al. (2010) Regulation of p53 Tumor Suppressor by *Helicobacter pylori* in Gastric Epithelial Cells. *Gastroenterology*, **139**, 1333-1343.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.018>
- [16] 钱磊, 刘地发, 徐杰, 等. p53、COX-2 基因多态性与胃癌幽门螺杆菌感染的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023,

- 33(13): 1967-1971.
- [17] Gong, T., Si, K., Liu, H., *et al.* (2022) Research Advances in the Role of MAPK Cascade in Regulation of Cell Growth, Immunity, Inflammation, and Cancer. *Journal of Central South University (Medical Science Edition)*, **47**, 1721-1728.
- [18] 李彦霖, 郁叶, 郭婷莉, 等. 氧化应激和炎症反应中 Nrf2/HO-1 与 MAPK 的相关性[J]. 医学综述, 2021, 27(1): 8-13.
- [19] 贺文煜, 张海明, 袁昌劲. 高良姜素通过 PI3K/Akt 及 p38-MAPK 信号通路增强胃癌 SGC-7901 细胞对阿帕替尼的敏感性[J]. 天津医药, 2019, 47(10): 1020-1025.
- [20] 刘粉霞, 陈丽, 孙宁, 等. 幽门螺旋杆菌毒力因子 CagA 介导的 ERK 信号通路活化对胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(5): 1063-1068.
- [21] Oldani, A., Cormont, M., Hofman, V., Chiozzi, V., Oregioni, O., Canonici, A., *et al.* (2009) *Helicobacter pylori* Counteracts the Apoptotic Action of Its VacA Toxin by Injecting the CagA Protein into Gastric Epithelial Cells. *PLOS Pathogens*, **5**, e1000603. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000603>
- [22] 蔺焕萍, 王巧侠, 王小平, 等. 基于 VEGF, STAT3 和 HIF-1 α 信号转导分子探讨参佛胃康逆转小鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变作用机制[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(10): 2320-2322.
- [23] 田琳, 黄铭涵, 李思汉, 等. 从 JAK1/STAT3 信号通路探讨复方胃炎合剂抑制慢性萎缩性胃炎进展的分子机制[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(9): 37-40+154.
- [24] Pathak, S.K., Tavares, R., de Klerk, N., Spetz, A. and Jonsson, A. (2013) *Helicobacter pylori* Protein JHP0290 Binds to Multiple Cell Types and Induces Macrophage Apoptosis via Tumor Necrosis Factor (TNF)-Dependent and Independent Pathways. *PLOS ONE*, **8**, e77872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077872>
- [25] Ju, W., Zhang, Q., Wang, Y., Pan, K., Li, Y., Zhao, S., *et al.* (2026) Cangfu Daotan Decoction Treats PCOS-IR through the IL6/JAK2/STAT3/FOXO4 Signaling Pathway. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1661000. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1661000>
- [26] Oh, H., Yu, C., Golestaneh, N., Amadi-Obi, A., Lee, Y.S., Eseonu, A., *et al.* (2011) STAT3 Protein Promotes T-Cell Survival and Inhibits Interleukin-2 Production through Up-Regulation of Class O Forkhead Transcription Factors. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 30888-30897. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.253500>
- [27] Wang, Y., Du, J., Wu, X., Abdelrehem, A., Ren, Y., Liu, C., *et al.* (2021) Crosstalk between Autophagy and Microbiota in Cancer Progression. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01461-0>
- [28] 陈大雷, 姜葵, 陈岩, 等. 幽门螺杆菌合并下呼吸道感染患者 sTREM-1、ESR、TGF- β 1 变化及对治疗结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1324-1328.
- [29] Chen, P., Wang, B., Zhang, P. and Li, S. (2024) Cold and Hot Syndromes in Traditional Chinese Medicine: Insights from the Perspective of Immunometabolic Homeostasis. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, **10**, 434-442. https://doi.org/10.4103/wjtc.wjtc_53_23
- [30] Kim, I., Lee, J., Oh, S.J., Yoon, M., Jang, S., Holland, R.L., *et al.* (2018) *Helicobacter pylori* Infection Modulates Host Cell Metabolism through Vaca-Dependent Inhibition of mTORC1. *Cell Host & Microbe*, **23**, 583-593.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.04.006>
- [31] 李付平, 葛玉琴, 宗义君, 等. 半夏泻心汤的古代文献考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 164-171.