

白蔻 - 砂仁药对治疗慢性萎缩性胃炎分子机制探讨

敬海洋¹, 刘毅^{2*}

¹成都中医药大学附属医院消化内科, 四川 成都

²成都中医药大学基础医学院, 四川 成都

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2025年1月17日; 发布日期: 2025年1月29日

摘要

目的: 通过网络药理学及分子对接技术探讨白蔻 - 砂仁药对治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制。方法: 借助TCMSP、TCMID、ETCM等数据库检索筛选出白蔻 - 砂仁药对的化学成分, 通过Swiss Target Prediction数据库检索化合物的潜在靶点信息, 从OMIM、Genecards、TTD中获取慢性萎缩性胃炎的疾病相关基因, 应用Venny 2.1线上作图平台将两者进行映射得到交集基因。运用Cytoscape构建“药物 - 活性成分 - 作用靶点”网络, 使用R软件进行基因本体(GO)功能富集分析和基因相互作用(KEGG)通路富集分析, 预测其作用机制。将“药物 - 活性成分 - 作用靶点”网络中degree排名较前的4个化合物与部分靶点进行分子对接, 进一步验证预测结果的可靠性。结果: 经过“药物 - 活性成分 - 作用靶点”网络的构建, 发现关键靶点涉及BCL2、CASP9、PTGS1、CASP3、PGR等蛋白。GO分析的生物学过程条目与炎症、免疫以及神经递质水平调节有密切联系。KEGG通路富集结果主要与神经调节、免疫炎症、内分泌调节等方面相关。结论: 通过网络药理学和分子对接技术, 为阐释白蔻 - 砂仁治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制提供了科学依据, 白蔻 - 砂仁药对可能通过抑制肠化生、保护胃黏膜等发挥治疗慢性萎缩性胃炎的作用。

关键词

慢性萎缩性胃炎, 砂仁, 白蔻, 网络药理学, 分子对接

Molecular Mechanism of Amomi Fructus— Amomi Fructus Rotundus for Chronic Atrophic Gastritis

Haiyang Jing¹, Yi Liu^{2*}

¹Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²College of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 敬海洋, 刘毅. 白蔻-砂仁药对治疗慢性萎缩性胃炎分子机制探讨[J]. 中医学, 2025, 14(1): 412-421.
DOI: 10.12677/tcm.2025.141063

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 17th, 2025; published: Jan. 29th, 2025

Abstract

Objective: To explore the therapeutic mechanism of Amomi Fructus and Amomi Fructus Rotundus herbal pair in treating chronic atrophic gastritis using network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods:** Chemical components of the herbal pair were screened using databases such as TCMSP, TCMID, and ETCM. Potential targets of the compounds were retrieved from the Swiss Target Prediction database. Disease-related genes for chronic atrophic gastritis were obtained from OMIM, Genecards, and TTD. Venny 2.1 online diagramming platform was applied to map and intersect the two sets of genes. A “drug-active components-target” network was constructed using Cytoscape, and R software was employed for Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis to predict the mechanism of action. Molecular docking was performed with four compounds ranking high in degree from the “drug-active components-target” network and some targets to further validate the reliability of the predicted results. **Results:** The construction of the “drug-active components-target” network revealed key targets including BCL2, CASP9, PTGS1, CASP3, PGR, and other proteins. GO analysis showed biological processes closely related to inflammation, immunity, and neurotransmitter level regulation. KEGG pathway enrichment results were primarily associated with neural regulation, immune inflammation, and endocrine regulation. **Conclusion:** Network pharmacology and molecular docking techniques provided a scientific basis for elucidating the therapeutic mechanism of Amomi Fructus and Amomi Fructus Rotundus in treating chronic atrophic gastritis. The herbal pair may exert its therapeutic effects by inhibiting intestinal metaplasia and protecting gastric mucosa.

Keywords

Chronic Atrophic Gastritis, Amomi Fructus, Amomi Fructus Rotundus, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CAG 是慢性胃炎的一种类型, 指多种病因导致胃黏膜上皮在反复损伤后, 尤其是幽门螺旋杆菌感染后, 导致固有腺体减少, 并可能伴随纤维组织替代、肠腺化生和/或假幽门腺化生的慢性胃部疾病[1]。这种状况会导致胃酸分泌减少, 影响消化功能, 并可能引发一系列腹痛、反酸、腹胀、上消化道出血等症状和并发症[2]。CAG 的治疗期望是延缓或阻止病变进展, 降低癌变风险, 并改善患者的临床症状。西医治疗主要集中在改善胃黏膜炎症, 延缓疾病进展。根据临床症状使用促动力药物、消化酶制剂和抑酸药来缓解症状。对于有明显精神因素的患者, 可加用抗抑郁或抗焦虑药物。对于幽门螺杆菌(HP)感染阳性的患者, 根除 HP 仍然是治疗 CAG 和肠化最基本的方法。对于确诊为高级别上皮内瘤变的患者, 应采取内镜下治疗或手术治疗[3]。

中医古籍中并无 CAG 病名, 据其症状可归属于“胃痞”“胃痛”“吐酸”“嘈杂”等范畴。其病因多与饮食失宜、情志失调、劳逸失常、先天禀赋不足及外感六淫相关, 气机升降密切相关[4]。砂仁为姜

科植物阳春砂仁、绿壳砂仁和海南砂仁的成熟时实或种子,《本草求真》称为醒脾调胃之要药,《本草纲目》提及砂仁为“和脾行气,消食逐寒,除霍乱,止恶心,消胀满……治脏寒之泻……”,《本草汇言》:“砂仁,温中和气之药也”,《中国药典》中提出辛,温。归脾、胃、肾经,有化湿开胃,温脾止泻之功效[5]。白蔻为姜科植物白豆蔻或爪哇白豆蔻的干燥成熟果实。《本草求真》称“肺家散气要药;其辛温香窜,流行三焦,温暖脾胃”《本草求真》:“理脾胃元气”,《中国药典》中提出辛,温。归肺、脾、胃经,有化湿行气,温中止呕,开胃消食之效[6]。《证治准绳·女科》中翻胃吐食可用太仓丸,由白豆蔻 二两、砂仁 二两、丁香 一两、陈仓米(土炒) 一升组成,主治:脾胃虚弱,不进饮食。反胃呕吐。

2. 方法与材料

2.1. 收集药物中的活性成分及其潜在靶点

运用中药系统药理数据库(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)进行药物组成药物的活性成分的筛选。以药物“砂仁、白蔻”为检索词,根据药代动力学特征 ADME (吸收、分配、代谢和排泄),设定筛选条件:以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性指数(DL) ≥ 0.18 ,将砂仁、白蔻的有效活性成分及其作用靶点统一整合,得到砂仁、白蔻有效成分及其相关靶向基因及其作用的靶点[7]。

2.2. 药物治疗 CAG 靶点的相关基因筛选

通过 GeneCards 数据库,以“Chronic Atrophic Gastritis, CAG”作为关键词检索,获取所有 CAG 疾病靶点基因。使用 R 语言 Venn 包,将药物作用靶点基因与 CAG 的相关基因取交集,即得到药物治疗 CAG 形成的目标靶点基因。

2.3. 蛋白互作网络构建及核心靶点基因的筛选

将砂仁、白蔻治疗 CAG 的目标靶点基因导入 String 数据库,设置以下参数:物种为“Homo sapiens (人类)”,最低作用分数设置为 0.7,并且隐藏所有孤立蛋白节点,即得到砂仁、白蔻治疗 CAG 的蛋白互作网(Protein-Protein Interaction Network, PPI)。

2.4. 药物 - 成分 - 靶点 - 疾病互作网络的构建

将药物 - 有效活性成分 - 靶点基因 - 疾病形成数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件,利用 Cytoscape 软件中的 NetworkAnalyzer 工具计算网络的拓扑学性质,经调整得到“有效活性成分 - 靶点基因 - CAG”网络调控关系图。

2.5. GO 和 KEGG 富集分析

将砂仁、白蔻与 CAG 的相关靶点使用 R clusterProfiler4.6.2 包分别进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和基于京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,GO 富集分析以 $P < 0.05$ 为筛选条件,选取结果中 P 值小于 0.05 的前 10 个生物学条目绘制条形图。KEGG 富集分析同样以 $P < 0.05$ 为显著富集筛选条件,选取 $P < 0.05$ 的前 20 条信号通路绘制气泡图进行可视化分析。

2.6. 分子对接

一般而言,在一个网络中 Degree 值越高,它的地位也就越重要。也就是说在蛋白相互作用网络中 Degree 值越靠前的蛋白在药物治疗 CAG 中发挥着重要作用。利用 AutoDock Vina (1.1.2)对活性成分和关

键靶点进行分子对接，验证其相互作用活性。具体方法如下：1) 从 TCMSP 官网下载 mol2 格式的化合物，然后倒入 Chembio3D 进行能量最小化，然后导入 AutodockTools-1.5.6 加氢、计算电荷、分配电荷、设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式；2) 从 PDB (<http://www.rcsb.org/>)数据库下载关键靶点蛋白(人源蛋白优先，原始配体与要对接的活性成分结构相似度高的优先，选取分辨率高的)；3) 将蛋白倒入 PyMoL (2.3.0)去除原始配体和水分子，然后将蛋白导入 AutoDocktools (v1.5.6)进行加氢、计算电荷、分配电荷、指定原子类型并保存为“pdbqt”格式；4) 使用 POCASA 1.1 预测蛋白结合位点，格点盒子的大小设定为 60 × 60 × 60 (每个格点的间距为 0.375Å)，其余参数为默认设置。5) 利用 PyMOL2.3.0 进行相互作用模式分析[8]。

3. 结果与分析

3.1. 砂仁、白蔻活性成分的筛选

通过 TCMSP 检索砂仁、白蔻的化学成分，经过筛选后，以口服生物利用度(OB)≥ 30%，类药性指数(DL)≥ 0.18，有效成分见下表(表 1)。

Table 1. Main active components of Amomi Fructus—Amomi Fructus Rotundus in treating CAG
表 1. 砂仁 - 白蔻药对治疗 CAG 的主要活性成分

活性成分 ID	英文全称
MOL000130	CAM
MOL000196	L-Bornyl acetate
MOL000118	(L)-alpha-Terpineol
MOL007536	Stigmasta-5,22-dien-3-beta-yl acetate
MOL000125	(-)-alpha-Pinene
MOL000199	Safrol
MOL000126	(-)-nopinene
MOL003975	icosa-11,14,17-trienoic acid methyl ester
MOL000449	Stigmasterol
MOL000119	ZINC02040970
MOL001973	Sitosteryl acetate
MOL000198	(R)-linalool
MOL000122	1,8-cineole
MOL007514	methyl icosa-11,14-dienoate
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol
MOL000358	beta-sitosterol
MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one
MOL000019	D-Camphene
MOL007535	(5S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,4,5,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6-dione
MOL007180	vitamin-e
MOL000193	(Z)-caryophyllene

续表

MOL000117	Cymol
MOL000128	NERYLACETATE
MOL000105	protocatechuic acid
MOL000197	Myrcene
MOL000130	CAM
MOL000196	L-Bornyl acetate
MOL000118	(L)-alpha-Terpineol
MOL007536	Stigmasta-5,22-dien-3-beta-yl acetate
MOL000125	(-)-alpha-Pinene
MOL000199	Safrol

3.2. 活性成分及疾病相关靶点收集

将 PERL 转化得到的砂仁、白蔻靶基因，与 GeneCards 数据库挖掘到的 CAG 的靶基因进行筛选去重，获得 10 个砂仁、白蔻与 CAG 的交集靶点，绘制韦恩图如下(图 1)。

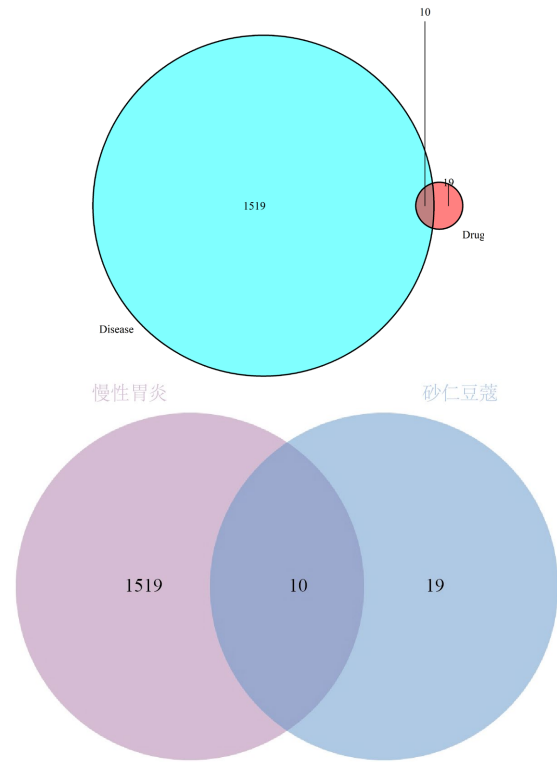


Figure 1. Venn diagram of Amomi Fructus—Amomi Fructus Rotundus-CAG intersection target

图 1. 砂仁 - 白蔻药对与 CAG 交集靶点韦恩图

3.3. “药物 - 成分 - 主要靶点 - 通路 - 疾病”网络

将砂仁、白蔻主要靶点及疾病和相关通路导入 Cytoscape 3.9.0 中进行可视化处理，构建“药物 - 成

分-靶点-疾病”网络图(图 2)。其中同一活性成分可能对应不同靶点, 不同活性成分也可能对应同一靶点, 这表明砂仁、白蔻是通过多成分多靶点作用于 CAG。

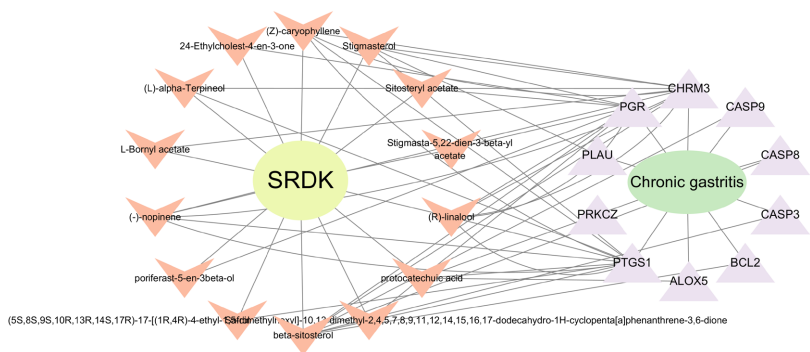


Figure 2. Chinese medicine-active ingredient-target network diagram
图 2. 中药-活性成分-靶点网络图

3.4. PPI 网络图构建及关键靶点筛选

将 10 个交集靶点导入 String 数据库进行分析, 得到 PPI 蛋白互动图, 如图(图 3、图 4)。

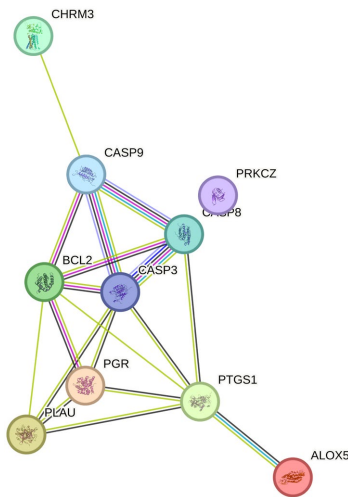


Figure 3. PPI network diagram of potential targets of Amomi Fructus—Amomi Fructus Rotundus in the treatment of CAG
图 3. 砂仁-白蔻药对治疗 CAG 的潜在靶点 PPI 网络图

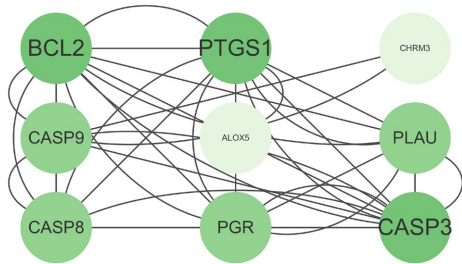


Figure 4. Key targets of Amomi Fructus—Amomi Fructus Rotundus in the treatment of CAG
图 4. 砂仁-白蔻药对治疗 CAG 的关键靶点

3.5. 对药物治疗 CAG 交集靶点的 GO 分析结果

使用 R 软件将筛选出的核心靶标基因转化为 ID，在 R 软件中输入 ID 文件，进行 GO 富集分析，从而获得相关生物学过程及信号通路，使用 R 软件将富集分析出的结果转化为条形图，如图(图 5)。

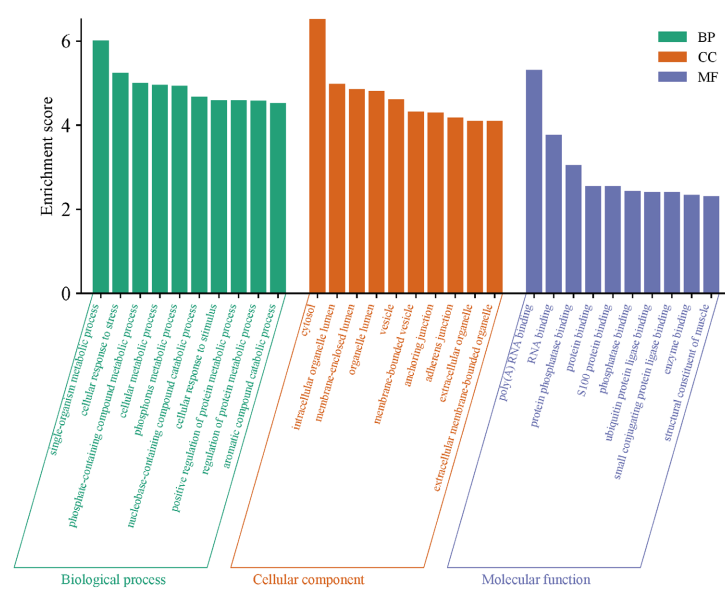


Figure 5. GO functional enrichment analysis of potential targets of Amomi Fructus—Amomi Fructus Rotundus in the treatment of CAG
图 5. 砂仁 - 白蔻药对治疗 CAG 的潜在靶点 GO 功能富集分析

3.6. KEGG 代谢通路富集分析

对靶点进行 KEGG 通路富集分析，纵坐标为不同 KEGG 通路，气泡大小为基因个数，横坐标为 fold enrichment，颜色深浅同样为 $-\lg(P)$ ，本研究选取下载结果中 $P < 0.05$ ，前 20 条通路绘制气泡图进行可视化分析，如图所示(图 6)。

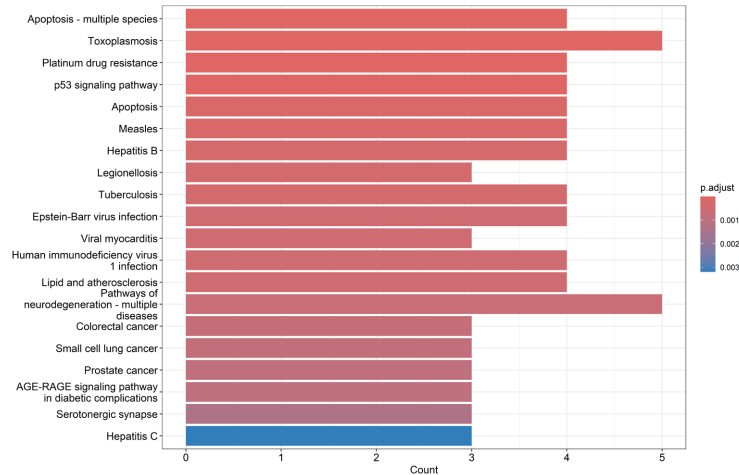


Figure 6. KEGG pathway enrichment analysis of Amomi Fructus—Amomi Fructus Rotundus in the treatment of CAG
图 6. 砂仁 - 白蔻药对治疗 CAG 的 KEGG 通路富集分析

3.7. 活性成分 - 靶蛋白分子对接分析

根据前文的分析可知选取前 5 个重要靶点与度值较高的化合物进行半柔性对接,通过结合能(affinity)来表示小分子与靶蛋白结合的好坏,结合能小于 0 代表小分子与靶蛋白可自由结合, 值越小说结合的可能性也就越高[9]。

对接结果表明小分子均能进入靶蛋白的活性中心,选取与每个蛋白对接最好的小分子作图进行展示; beta-sitosterol 与 BCL2 的 GLN-79 形成氢键,氢键的长度为 2.2Å; Stigmasterol 与 CASP3 的 PHE-250 形成氢键,氢键的长度为 3.1Å; beta-sitosterol 与 CASP9 的 LYS-398、TYR-397、ILE-396 形成氢键,氢键的长度分别为 2.2Å、2.6Å、2.5Å; Stigmasterol 与 PGR 的 LYS-731 形成氢键,氢键的长度为 2.4Å; beta-sitosterol 与 PTGS1 的 ARG-83 形成氢键,氢键的长度为 2.3Å、1.9Å,对接结果详见下表(表 2, 图 6~图 11)。

Table 2. Docking results of core small molecules and core target proteins
表 2. 核心小分子与核心靶蛋白对接结果

靶点	PDB ID	化合物	结合能(kcal/mol)	靶点	PDB ID	化合物	结合能(kcal/mol)
BCL2	5FCG	MOL000126	-5.7	CASP3	4JJE	MOL000126	-5.7
		MOL000193	-6.5			MOL000193	-6.6
		MOL000198	-5.1			MOL000198	-4.7
		MOL000358	-7.5			MOL000358	-7.4
		MOL000449	-7.4			MOL000449	-7.5
CASP9	1NW9	MOL000126	-4.9	PGR	1SQN	MOL000126	-5.8
		MOL000193	-5.5			MOL000193	-7.8
		MOL000198	-4.4			MOL000198	-5.3
		MOL000358	-7			MOL000358	-8.5
		MOL000449	-6.9			MOL000449	-8.6
PTGS1	6Y3C	MOL000126	-5.2				
		MOL000193	-6.8				
		MOL000198	-5.9				
		MOL000358	-8.8				
		MOL000449	-8.3				

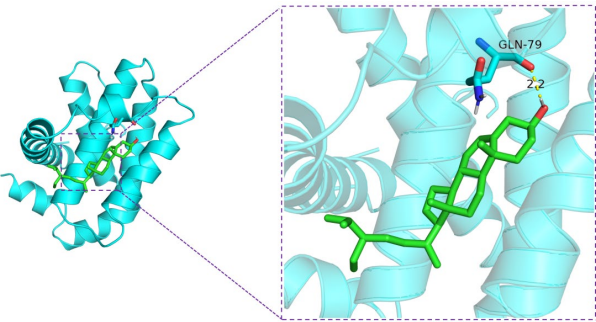


Figure 7. Analysis of interaction pattern between beta-sitosterol and BCL2 protein
图 7. beta-sitosterol 与 BCL2 蛋白相互作用模式分析

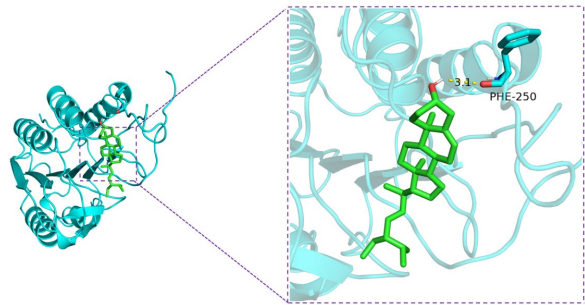


Figure 8. Analysis of interaction patterns between Stigmasterol and CASP3 protein

图 8. Stigmasterol 与 CASP3 蛋白相互作用模式分析

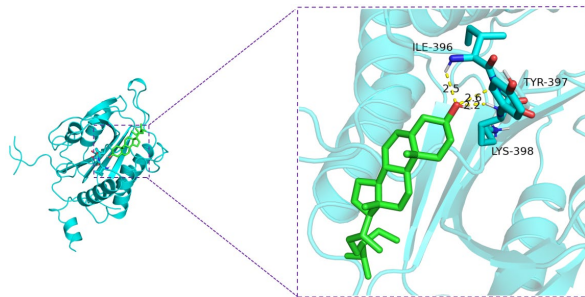


Figure 9. Analysis of interaction pattern between beta-sitosterol and CASP9 protein

图 9. beta-sitosterol 与 CASP9 蛋白相互作用模式分析

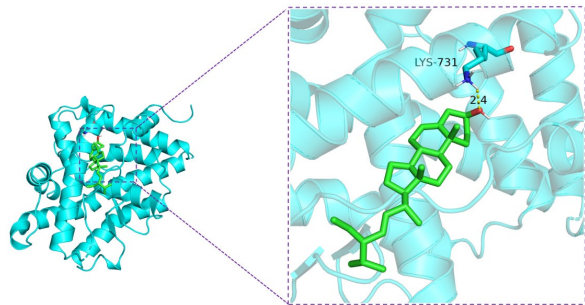


Figure 10. Analysis of interaction patterns between Stigmasterol and PGR proteins

图 10. Stigmasterol 与 PGR 蛋白相互作用模式分析

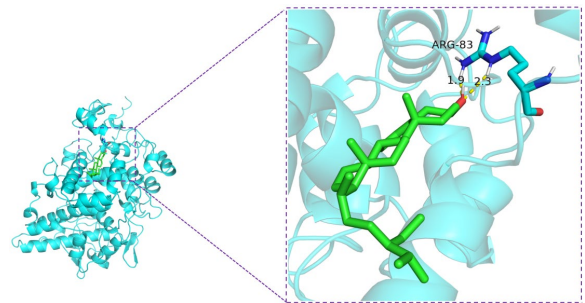


Figure 11. Analysis of interaction pattern between beta-sitosterol and PTGS1 protein

图 11. beta-sitosterol 与 PTGS1 蛋白相互作用模式分析

4. 小结

根据“药物-活性成分-作用靶点”网络、PPI网络及分子对接结果,发现 BCL2、CASP9、PTGS1、CASP3、PGR 等在网络中具有重要的地位,推测砂仁-白蔻药对可能通过这些靶点起到治疗 CAG 的作用。

BCL2 家族调节蛋白中的创始成员,可通过诱导凋亡(促凋亡)或者抑制凋亡(抗凋亡)来调节细胞凋亡。CASP9 和 CASP3 是 caspase 家族的成员,该家族的蛋白酶在细胞凋亡信号传导途径中扮演关键角色。CASP9 和 CASP3 可产生级联反应,一旦 CASP9 被激活,它会进一步激活执行者 CASP3,这些执行者会切割细胞内的关键蛋白质,导致细胞结构和功能的破坏,最终导致细胞凋亡。CAG 伴肠化是常见的癌前病变,砂仁-白蔻药对可能通过 BCL2、CASP9、CASP3 等靶基因,起到抑制肠化生向胃癌进展的作用。PGR 是一种与孕激素结合并在体内发挥生物学效应的蛋白质。大量研究表明,雌激素在调节胃肠功能和影响胃癌发生发展中发挥重要作用。PTGS1 也被称为环氧化酶 1 (Cyclooxygenase-1, COX-1),是编码催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶之一的基因。在胃黏膜中表达较高,产生的前列腺素有助于保护胃黏膜免受损伤。在肿瘤进展过程中,PTGS1 可能促进细胞增殖,因此其在癌症治疗中的潜在也是一个研究热点。

根据 GO 分析,大多数靶点集中在激素调控和代谢过程相关的生物学过程中,这些过程与炎症、免疫及神经递质水平调节密切相关。KEGG 通路富集分析显示,前 20 条通路主要涉及神经调节、免疫炎症及内分泌调节。

本研究通过网络药理学和分子对接技术对白蔻-砂仁药对治疗 CAG 的潜在物质基础和分子机制、作用通路进行了探讨,体现了其多成分、多靶点、多途径治疗的特点,为进一步深入探究白蔻-砂仁药对的药理作用机制提供了新思路,但其结果仍需后续的基础研究进行验证。

参考文献

- [1] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎诊治指南(2022 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2023, 28(3): 149-180.
- [2] Liu, Y., Huang, T., Wang, L., Wang, Y., Liu, Y., Bai, J., *et al.* (2025) Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis, Precancerous Lesions and Gastric Cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, **337**, Article ID: 118812. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118812>
- [3] Rodriguez-Castro, K., Franceschi, M., Noto, A., *et al.* (2018) Clinical Manifestations of Chronic Atrophic Gastritis. *Acta Biomedica*, **89**, 88-92.
- [4] 李军祥, 陈詒, 吕宾, 等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131.
- [5] 桂新景, 范雪花, 马蕊, 等. 砂仁的本草考证[J]. 中药材, 2022, 45(7): 1762-1768.
- [6] 肖淑华, 李宇棋, 胡国婷, 等. 白豆蔻化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(21): 2548-2556.
- [7] 张琪, 常久, 季巍巍, 等. 网络药理学在中医药领域的研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(11): 186-190.
- [8] 张代峰, 胡晨骏, 胡孔法. 网络药理学在中药领域的应用和展望[J]. 医学信息学杂志, 2024, 45(6): 30-36+56.
- [9] 赵晨, 夏春光, 于敏, 等. 分子对接软件在药物设计中的应用[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(3): 234-240.