

基于网络药理学和动物实验探讨平胃胶囊对慢性萎缩性胃炎的影响

李正菊^{1,2}, 庞 帅¹, 牛媛媛¹, 毛兰芳³, 杜晓娟¹, 陶永彪¹, 靳三省⁴, 汪龙德^{2,3*}

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 2. 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃兰州 730000;
3. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃兰州 730020; 4. 甘肃省肿瘤医院, 甘肃兰州 730050)

摘要: 目的 探讨平胃胶囊对慢性萎缩性胃炎(CAG)的影响。方法 TCMSP数据库获取平胃胶囊活性成分和作用靶点, 通过GeneCards、OMIM数据库获取CAG相关靶标, 将药物与疾病靶点取交集。通过STRING数据库建立PPI网络, Cytoscape软件构建“成分-靶点-疾病”网络, 采用网络拓扑分析, 获得核心靶点信息, 进行GO功能、KEGG通路富集分析。通过复合多因素造模方法建立慢性萎缩性胃炎大鼠模型, 随机分为模型组、叶酸组(1.54 mg/kg)和平胃胶囊低、中、高剂量组(1.6、3.2、4.8 g/kg), 给药4周。观察大鼠一般情况, 记录体质量变化, HE染色观察胃组织病理变化, RT-qPCR法检测胃组织Bcl-2、Bax、c-Myc、P21 mRNA表达, Western blot法检测Bcl-2、Bax、c-Myc、P21蛋白表达, 免疫荧光染色检测胃组织Bcl-2、Bax蛋白共表达情况。结果 共得到210个药物-疾病共同靶点, PPI网络提示Bcl-2可能是平胃胶囊治疗CAG的核心靶点之一。KEGG富集显示, JAK-STAT信号通路可能是平胃胶囊改善CAG的关键途径之一。与模型组比较, 叶酸组和平胃胶囊各剂量组大鼠肝脏组织病理形态均有不同程度的改善, Bcl-2、c-Myc mRNA、蛋白表达降低($P<0.05$, $P<0.01$), Bax、P21 mRNA、蛋白表达升高($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 平胃胶囊通过调控胃黏膜凋亡-增殖因子, 促进胃黏膜病理修复, 改善相关症状, 从而发挥治疗CAG的作用。

关键词: 平胃胶囊; 慢性萎缩性胃炎(CAG); 网络药理学; 动物实验; 凋亡; 增殖

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)01-0274-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.040

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是由多种因素导致胃黏膜上皮受损而引起胃黏膜固有腺体减少的胃部疾病, 主要分为胃腺结构被结缔组织取代的非化生性萎缩, 以及黏膜固有层部分或全部由肠腺代替的化生性萎缩, 是正常胃黏膜转化至胃癌前状态或胃癌的重要环节, 并且胃癌发病率与CAG严重程度呈正相关^[1-3]。胃黏膜凭借细胞凋亡-增殖相对稳定保持生理稳态, 细胞凋亡抑制、增殖活跃或两者同时发生是肿瘤发生的生物学基础, 凋亡-增殖失衡是导致胃黏膜发生相关病理变化的关键机制之一, 也是胃癌演化的早期事件^[4-5]。甘肃武威是我国胃癌高发地区, 因此, 预防本病发生是亟需解决的临床问题, 精准诊治CAG是其预防重点^[6]。

中医药治疗CAG优势突出, 将其归属于“胃脘痛”“胃痞”等范畴, 有虚、湿、郁、痰、积、

瘀等证候表现, 基于此, 汪龙德主任医师传承国医大师周信有教授“复方多法、综合运用、整体调节”的学术思想, 研制出中药复方制剂平胃胶囊, 由柴胡、苍术、厚朴等16味中药组成, 前期研究发现它治疗CAG疗效显著^[7-10]。为进一步探讨平胃胶囊对CAG的作用机制, 本研究采用网络药理学和动物实验深入探究该制剂作用靶点及机制, 旨在为推广其临床应用提供实验支撑, 并为相关治疗提供新的思路和方法。

1 材料

1.1 数据库及软件 TCMSP数据库(<https://www.tcmsp-e.com/>); TCMIP数据库(<http://www.tcmip.cn/TCMIP/>); TCMIO数据库(<http://tcnio.xielab.net/>); STRING数据库(<https://string-db.org/>); SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>); OMIM数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)。

收稿日期: 2025-04-07

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(82160883); 汪龙德名中医传承工作室项目[国中医药规财函(2021)242号]; 兰州市城关区科技计划项目(2021-9-2); 敦煌医学与转化教育部重点实验室开放课题(DHYX23-13); 国家中医脾胃病优势专科专项经费开放基金项目(2023PW-03/06); 兰州市科技发展计划项目(2023-ZD-200)

作者简介: 李正菊(1996—), 女, 博士, 从事消化系统疾病中医药防治研究。E-mail: 3319745532@qq.com

*通信作者: 汪龙德(1965—), 男, 主任医师, 博士生导师, 从事消化系统疾病中医药防治研究。E-mail: wwlidd666@163.com

omim.org/); Venny2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>); Metascape 数据库 (<https://metascape.org/>)。Cytoscape 3.7.0 软件; Cytoscape 3.9.1 软件。

1.2 动物 50 只 SPF 级 SD 雄性大鼠, 6~8 周龄, 体质量 (200±20) g, 由甘肃中医药大学动物实验中心提供 [实验动物生产许可证号 SCXK (甘) 2020-0001], 飼养于甘肃中医药大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (甘) 2020-0009], 飼养环境 12 h 光暗交替, 温度 (23±2) °C, 相对湿度 50%~60%。动物实验经甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准 (伦理许可证号 2022-701)。

1.3 药物 平胃胶囊 (甘药制字 Z120022224, 批号 20230201, 0.5 g/粒) 由甘肃中医药大学附属医院制剂中心提供, 方中浙贝母、海螵蛸、黃连混合后粉碎成细粉, 鸡内金单独粉碎成细粉, 其余 12 味中药加水煎煮 3 次, 每次 1 h, 煎液过滤, 滤液合并后浓缩, 加入浙贝母、海螵蛸、黃连细粉, 干燥, 粉碎成细粉, 加入鸡内金细粉混匀, 装入胶囊, 即得, 严格消杀后胶囊去壳, 倒入灭菌后的研钵中充分研磨, 加生理盐水制成不同剂量, 4 °C 冰箱保存。

叶酸 (常州制药厂有限责任公司, 国药准字 H32023302, 5 mg/片) 经严格消杀后除去包装, 倒入灭菌后的研钵中充分研磨, 生理盐水制成 1.54 g/kg 溶液, 4 °C 冰箱保存。

1.4 试剂 Bcl-2 一抗 (美国 Affinity Bioscience 公司, 批号 BF9103); P21 一抗 (美国 Proteintech Group 公司, 批号 0355-1-AP); Bax、c-Myc 一抗、ACTIN 抗体、BCA 蛋白定量检测试剂盒 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 批号 GB12690、GB113748、GB15001、G2026); 无水乙醇、三氯甲烷、异丙醇 (国药集团化学试剂有限公司, 批号 10009218、10006818、80109218); 氨水 (天津市北辰区方正试剂厂, 批号 202152)。

2 方法

2.1 网络药理学

2.1.1 活性成分、靶点获取 采用 TCMSP 数据库, 以生物利用度 (OB) ≥30%、类药性 (DL) ≥0.18 为筛选条件获取平胃胶囊活性成分和靶点, SwissTargetPrediction 数据库对其核心有效物质的靶基因进行预测。

2.1.2 CAG 靶点信息收集及韦恩图构建 以 “chronic atrophic gastritis” 为关键词, 利用

GeneCards、OMIM 数据库筛选 CAG 相关靶标, 去除重复靶标。再将药物靶点与疾病靶点导入 venny 数据库, 映射筛选平胃胶囊和 CAG 交集靶点, 绘制其韦恩图。

2.1.3 “药物-化学成分-靶点” 网络构建 利用 Venny 数据库获取活性成分与 CAG 的交集靶点, Cytoscape 软件构建并可视化药物、化学成分、交集靶点与疾病之间的相互作用。

2.1.4 PPI 网络构建及关键靶点筛选 通过韦恩图确定 CAG 主要靶点, 将其导入 STRING 数据库, 种属为 “*Homo sapiens*”, 构建核心药物组合的蛋白相互作用网络 (protein-protein interaction networks, PPI), 导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 通过网络拓扑参数分析设置中介中心性 (betweenness centrality, BC)、紧密中心性 (closeness centrality, CC)、基团度中心性 (degree centrality, DC), 筛选核心靶点信息。

2.1.5 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析 将筛选出的交集靶点导入至 Metascape 数据库中, 设置种属选项定义为人类物种, 进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析及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, 获取关键生物学过程及信号通路, 分析平胃胶囊治疗 CAG 的潜在信号通路。

2.2 动物实验

2.2.1 分组 50 只大鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为正常组 (7 只) 与造模组 (43 只), 复合因素造模 14 周, 其间大鼠因药物及撕咬而死亡 6 只。造模结束后随机抽取 2 只大鼠评价模型制备情况, 确认复制成功后随机分为模型组、叶酸组和平胃胶囊低、中、高剂量组, 每组 7 只。

2.2.2 模型建立 参照文献 [11-12] 报道采用复合因素方法复制 CAG 模型, 20 mmol/L 脱氧胆酸钠隔天以 1 mL/100 g 体质量灌胃大鼠, 0.1% 氨水 + 60% 乙醇交替饮用, 同时予以单日足食、双日禁食饲养方式, 即 20 mmol/L 脱氧胆酸钠 + 0.1% 氨水 + 60% 乙醇 + 饥饱失常, 正常组大鼠自由进食饮水。第 14 周末, 随机选取 2 只造模组大鼠, 腹腔麻醉后取出胃组织, HE 染色并进行病理检测, 发现胃黏膜固有腺体出现萎缩、数量减少, 黏膜层变薄, 排列稀疏紊乱, 并可见炎性细胞浸润, 提示造模成功。

2.2.3 给药 各组大鼠给药剂量参照《药理学实

验方法学》计算，并且低剂量为0.5倍，高剂量为1.5倍，平均体质量为200 g的大鼠每天灌胃2次，得到中剂量约为3.2 g/100 mL，故低、中、高剂量组分别给予1.6、3.2、4.8 g/kg药液，叶酸组给予1.54 mg/kg药液，空白组与模型组给予1 mL/100 g生理盐水，每天2次，连续4周。

2.2.4 标本采集 给药结束后，大鼠禁食不禁水12 h，称定体质量，3%戊巴比妥钠腹腔麻醉后心脏取血，在室温下静置2~3 h分层，4℃、3 000 r/min离心15 min，取出，静置，抽取血清，分装于离心管中，保存于-80℃冰箱中。固定大鼠并充分暴露腹部，取出全胃组织，生理盐水冲洗干净胃内容物，剪取一半固定于4%多聚甲醛溶液中，另一半液氮速冻后-80℃保存。

2.2.5 指标检测

2.2.5.1 一般情况 实验过程中，观察各组大鼠精神状态、毛发、活动度及进食量，记录其体质量变化。

2.2.5.2 HE染色观察胃组织病理形态变化 将胃组织进行石蜡包埋，经切片、脱蜡后进行苏木素-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色，脱水透明，中性树胶封片，在显微镜下观察其病理形态。

2.2.5.3 RT-qPCR法检测胃组织相关mRNA表达 采用RNA提取液等试剂提取胃黏膜组织总RNA，检测其浓度及纯度，逆转录获取cDNA，进行PCR扩增(95℃预变性30 s, 95℃变性15 s, 60℃退火30 s)，引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	引物序列	产物长度/bp
<i>Bcl-2</i>	正向5'-TTGTGGCCTTCTTGAGTCG-3'	151
	反向5'-GCATCCCAGCCCTCGTTAT-3'	
<i>Bax</i>	正向5'-GGGTGGTGCCTTCTACTT-3'	104
	反向5'-GAAGTCCAGTGCCAGCCCCAT-3'	
<i>c-Myc</i>	正向5'-ACAACCGAAATGCTCCAG-3'	260
	反向5'-TCGCCGTTCTCAGTAAGTC-3'	
<i>P21</i>	正向5'-AACAGTAGACACGAAACAGGCTC-3'	98
	反向5'-GGCATCGTCAACACCCGTCT-3'	
<i>GAPDH</i>	正向5'-CTGGAGAACCTGCCAAGTATG'	138
	反向5'-GGTGAAGATGGAGTTGCT'	

2.2.5.4 Western blot法检测胃组织蛋白表达 取冷冻胃组织200 mg，剪碎，生理盐水冲洗，匀浆裂解，离心取上清，-20℃保存，按照说明书配制蛋白溶液，取适量加PBS稀释，再加5×蛋白上样缓冲液，沸水浴变性15 min，冷却后置于-20℃冰箱中保存。采用SDS-PAGE电泳分离蛋白，转膜，

加封闭液封闭30 min，按照抗体说明书进行一抗稀释，4℃摇床孵育过夜，次日加入稀释后的二抗，孵育30 min，放入化学发光仪中，按照预设程序开始化学发光，采用ImageJ软件分析目标条带灰度值。

2.2.5.5 免疫荧光染色检测胃组织Bcl-2、Bax蛋白表达 将胃组织包埋切片，二甲苯脱蜡，乙醇水化，漂洗，封闭，加入一抗孵育过夜，次日加入二抗，PBS洗涤，加DAPI染液孵育后封片，在荧光显微镜下扫描拍照，采用ImageJ软件分析荧光面积。

2.2.6 统计学分析 通过SPSS 25.0软件进行处理，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，符合正态分布者组间比较采用t检验，方差齐时选择LSD法，方差不齐时选择Dunnett T3法；不符合正态分布者组间比较采用非参数检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验，等级资料比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 网络药理学

3.1.1 有效成分、靶点筛选 采用TCMSP、TCMIP、TCMIO数据库筛选出128种活性成分，其中苍术7种、柴胡8种、浙贝母4种、陈皮4种、延胡索20种、木香12种、厚朴6种、枳壳3种、黄连10种、赤芍3种、鸡内金6种、莪术17种、白及4种、海螵蛸4种、三棱10种、蒲公英10种，其靶点合并去重后得到1 042个，而疾病靶点合并去重后得到1 233个。将活性成分靶点与疾病靶点取交集，获得210个交集靶点，见图1。

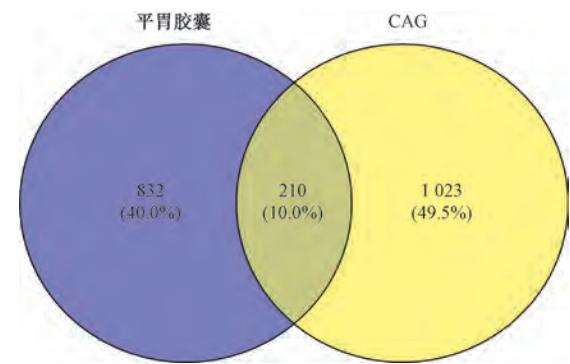
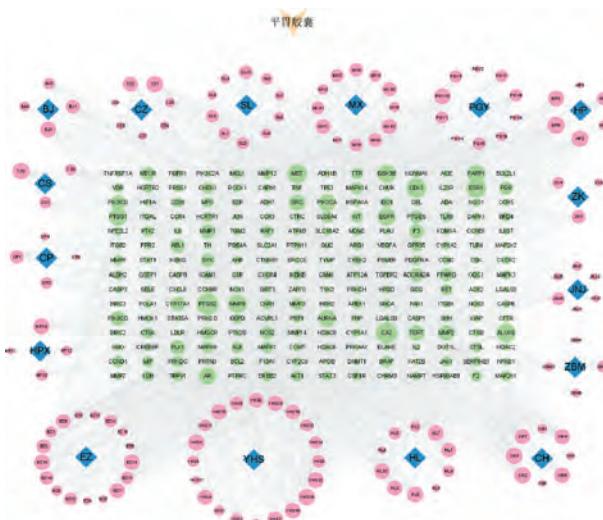


图1 平胃胶囊治疗CAG交集靶点韦恩图

3.1.2 “成分-靶点-疾病”网络 采用Cytoscape 3.9.1软件构建，见图2。

3.1.3 蛋白互作PPI网络 将交集基因导入STRING数据库中，选择物种为“Homo sapiens”，



注：粉色为活性成分，绿色为疾病。

图2 平胃胶囊治疗CAG“成分-靶点-疾病”网络

得到网络，见图3。采用Cytoscape软件得出该网络有37个节点、610条边，绘制核心交集网络图，筛选后获得10个核心靶点，即Bcl-2、TP53、STAT3、IL-6、MMP9、HIF1A、TNF、NFKB1、AKT1、PPARG，见图4。

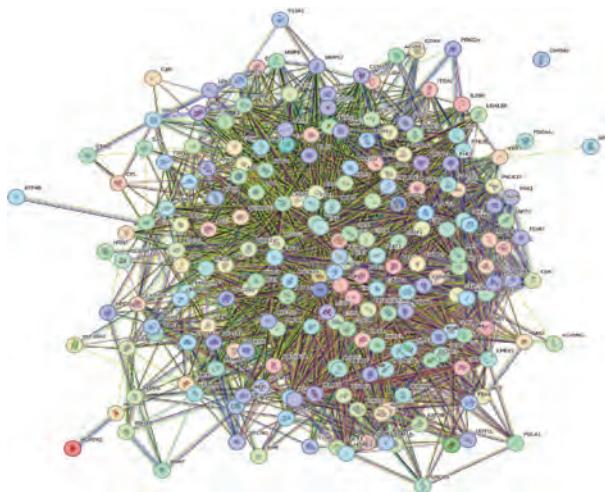


图3 平胃胶囊治疗CAG交集靶点PPI网络

3.1.4 GO功能、KEGG通路富集分析 将GO功能条目中的生物过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF)前10条进行分析，主要涉及细胞对含氮化合物的反应、细胞运动的正向调节、炎症反应、胃泌素信号传导、肿瘤相关通路、蛋白酶激活等，见图5。KEGG主要涉及的信号通路有癌症发病相关途径、脂质与动脉粥样硬化、癌症中的蛋白聚糖、JAK-STAT信号通路等，见图6。

3.2 动物实验

3.2.1 大鼠一般情况及体质量 正常组大鼠体型

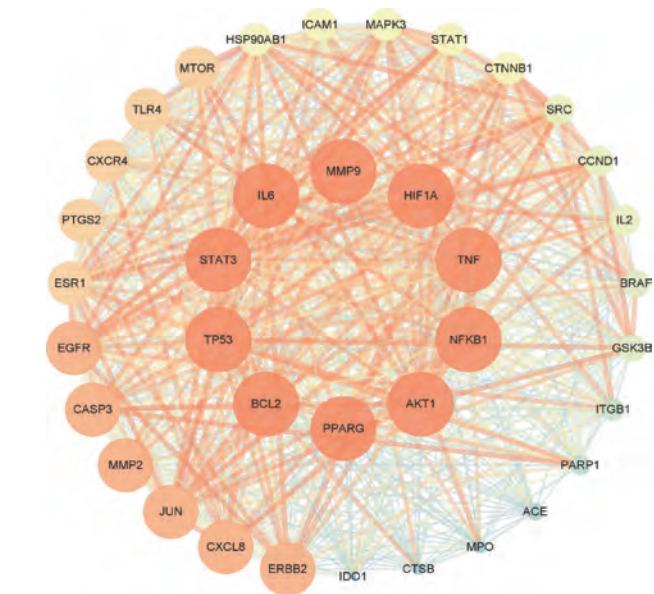


图4 平胃胶囊治疗CAG核心靶点

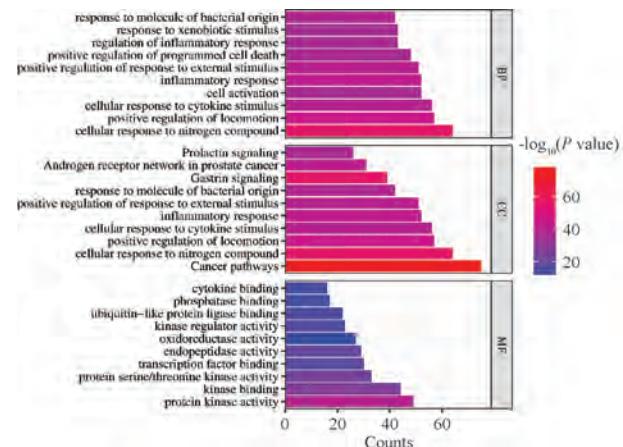


图5 平胃胶囊治疗CAG核心靶点GO富集分析图

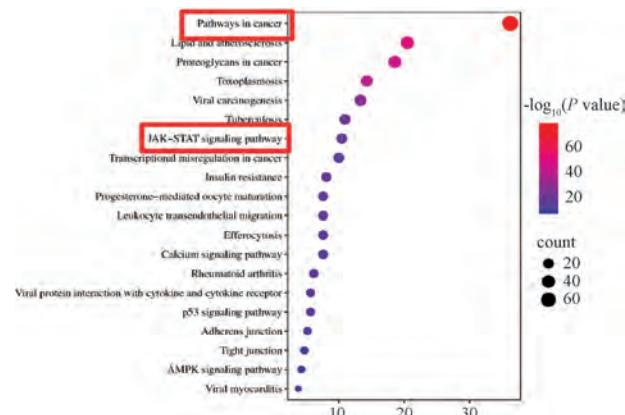


图6 平胃胶囊治疗CAG核心靶点KEGG通路富集分析图

健壮，毛色光泽，精神状态良好；造模组大鼠体型略小，毛色光泽较差，精神欠佳，蜷卧少动，一般状况较差。各组大鼠体质量在0周时，差异无统计学意义($P>0.05$)；在造模第6周开始，与空白组

比较,造模组大鼠体质量减少($P<0.05$),见表2。

表2 造模期间各组大鼠体质量比较(g, $\bar{x}\pm s$, n=6)

周数/周	正常组	造模组
0	212.77±5.40	207.27±4.92
2	253.37±5.52	218.87±6.03
4	258.57±4.36	223.73±3.21
6	275.90±4.63	238.83±3.19*
8	297.67±5.93	263.40±4.49*
10	315.23±12.96	260.00±7.47*
12	337.63±13.54	281.10±10.13*
14	361.93±8.10	300.43±2.01*

注:与正常组比较,* $P<0.05$ 。

给药后4周,与模型组比较,叶酸组和平胃胶囊中、高剂量组大鼠体质量增加($P<0.05$, $P<0.01$),见表3。

表3 给药后各组大鼠体质量比较(g, $\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	给药前	给药后2周	给药后4周
空白组	361.93±8.09	370.87±8.15	389.70±0.99
模型组	300.20±2.01	309.23±7.22	319.94±4.83
叶酸组	304.40±8.35	333.37±3.79*	354.43±2.52**
平胃胶囊低剂量组	297.23±8.50	306.60±3.80	315.73±6.12
平胃胶囊中剂量组	289.93±5.59	322.80±10.56	345.33±7.24*
平胃胶囊高剂量组	300.13±3.27	330.50±4.74	350.10±5.98*

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3.2.2 平胃胶囊对CAG大鼠胃组织病理变化的影响 正常组大鼠胃黏膜腺体规整,腺上皮细胞排列整齐,被覆上皮、小凹上皮排列良好,间质未见炎症细胞;模型组大鼠胃黏膜局部被覆上皮脱落,局

表4 各组大鼠胃组织Bcl-2、Bax、c-Myc、P21 mRNA表达比较($\bar{x}\pm s$, n=3)

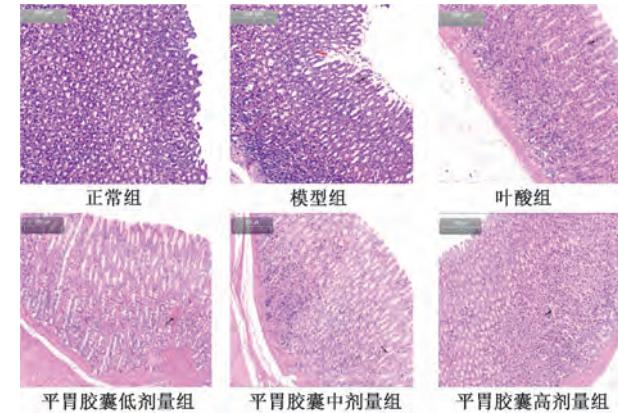
组别	c-Myc	Bcl-2	Bax	P21
正常组	1.00±0.13	1.00±0.10	1.00±0.08	1.00±0.03
模型组	1.72±0.13**	1.52±0.11**	0.78±0.06*	0.12±0.03**
叶酸组	1.46±0.09#	1.11±0.11#	0.96±0.07#	0.63±0.13##
平胃胶囊低剂量组	1.52±0.02#	1.22±0.17#	0.96±0.09#	0.67±0.03##
平胃胶囊中剂量组	1.48±0.07#	1.29±0.08#	0.97±0.06#	0.70±0.03##
平胃胶囊高剂量组	1.34±0.09#	1.03±0.07##	0.99±0.07#	0.71±0.03##

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

3.2.4 平胃胶囊对CAG大鼠胃组织Bcl-2、Bax、c-Myc、P21蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠胃组织Bcl-2、c-Myc蛋白表达升高($P<0.01$),Bax、P21蛋白表达降低($P<0.01$);与模型组比较,叶酸组和平胃胶囊各剂量组大鼠胃组织Bcl-2、c-Myc蛋白表达降低($P<0.01$),Bax、P21蛋白表达升高($P<0.01$),见表5。

3.2.5 平胃胶囊对CAG大鼠胃组织Bcl-2、Bax共表达情况的影响 与正常组比较,模型组大鼠胃组织Bcl-2免疫荧光强度升高($P<0.05$),Bax免疫

部小凹上皮内可见中性白细胞浸润,固有腺体减少,间质纤维组织增生,小血管扩张充血,腺体壁细胞增多,固有层可见淋巴细胞、浆细胞及少数中性白细胞浸润;与模型组比较,叶酸组和平胃胶囊各剂量组大鼠上述病理变化不同程度改善,以平胃胶囊高剂量组最显著,见图7。



注:黑色箭头表示炎症细胞浸润,红色箭头表示被覆上皮脱落。

图7 各组大鼠胃组织HE染色(×200)

3.2.3 平胃胶囊对CAG大鼠胃组织Bcl-2、Bax、c-Myc、P21 mRNA表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠胃组织Bcl-2、c-Myc mRNA表达升高($P<0.01$),Bax、P21 mRNA表达降低($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组比较,叶酸组和平胃胶囊各剂量组大鼠胃组织Bcl-2、c-Myc mRNA表达降低($P<0.05$, $P<0.01$),Bax、P21 mRNA表达升高($P<0.05$, $P<0.01$),见表4。

表4 各组大鼠胃组织Bcl-2、Bax、c-Myc、P21 mRNA表达比较($\bar{x}\pm s$, n=3)

组别	c-Myc	Bcl-2	Bax	P21
正常组	1.00±0.13	1.00±0.10	1.00±0.08	1.00±0.03
模型组	1.72±0.13**	1.52±0.11**	0.78±0.06*	0.12±0.03**
叶酸组	1.46±0.09#	1.11±0.11#	0.96±0.07#	0.63±0.13##
平胃胶囊低剂量组	1.52±0.02#	1.22±0.17#	0.96±0.09#	0.67±0.03##
平胃胶囊中剂量组	1.48±0.07#	1.29±0.08#	0.97±0.06#	0.70±0.03##
平胃胶囊高剂量组	1.34±0.09#	1.03±0.07##	0.99±0.07#	0.71±0.03##

荧光强度降低($P<0.05$);与模型组比较,各给药组大鼠Bcl-2免疫荧光强度降低($P<0.05$),Bax免疫荧光强度升高($P<0.05$),并且两者表达趋势大致呈负相关,即当Bcl-2高表达时Bax表达降低,反之亦然,从而维持胃黏膜细胞凋亡平衡,见表6、图8。

4 讨论

CAG发病机制复杂,胃黏膜上皮细胞增殖-凋亡失衡是其发生发展的核心机制之一^[13]。中医药治疗CAG疗效显著,诸多研究表明,它可从提升

表5 各组大鼠胃组织c-Myc、Bcl-2、Bax、P21蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, n=3)

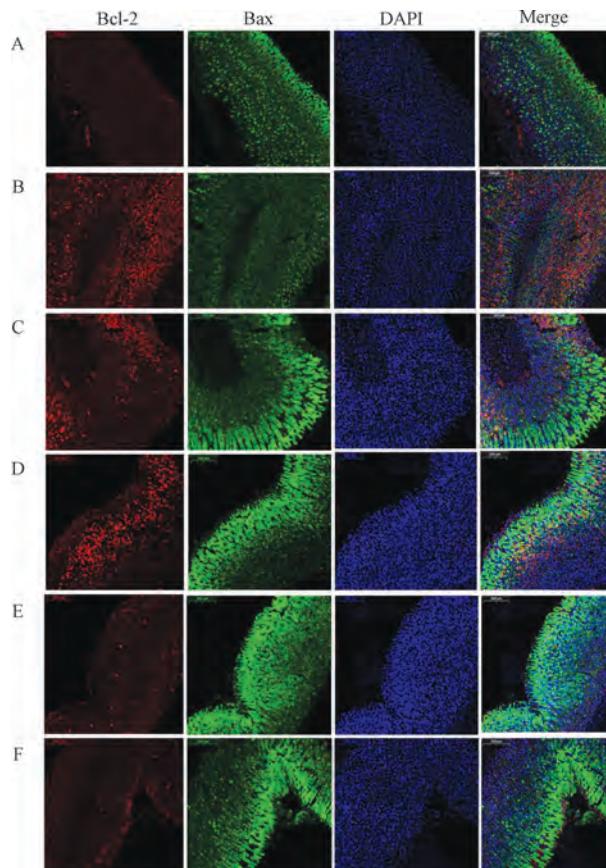
组别	c-Myc	Bcl-2	Bax	P21
正常组	0.20±0.01	0.38±0.01	1.08±0.11	1.86±0.02
模型组	0.81±0.02 **	1.26±0.03 **	0.09±0.04 **	0.72±0.01 **
叶酸组	0.53±0.01 ##	0.69±0.04 ##	1.02±0.09 ##	1.45±0.04 ##
平胃胶囊低剂量组	0.67±0.02 ##	1.05±0.01 ##	0.33±0.05 ##	0.85±0.02 ##
平胃胶囊中剂量组	0.53±0.02 ##	0.68±0.04 ##	0.65±0.12 ##	1.12±0.02 ##
平胃胶囊高剂量组	0.42±0.01 ##	0.50±0.02 ##	1.12±0.18 ##	1.49±0.02 ##

注：与正常组比较，** P<0.01；与模型组比较，## P<0.01。

表6 各组大鼠胃组织Bcl-2、Bax免疫荧光强度比较 ($\bar{x} \pm s$, n=3)

组别	Bcl-2	Bax
正常组	17.41±0.38	42.42±0.58
模型组	37.43±0.30 *	28.92±0.39 *
叶酸组	21.12±0.66 #	41.02±0.54 #
平胃胶囊低剂量组	20.20±0.09 #	41.17±0.95 #
平胃胶囊中剂量组	19.56±0.38 #	41.00±0.93 #
平胃胶囊高剂量组	18.46±0.32 #	41.84±0.03 ##

注：与正常组比较，* P<0.05；与模型组比较，# P<0.05, ## P<0.01。



注：A为正常组，B为模型组，C为叶酸组，D为平胃胶囊低剂量组，E为平胃胶囊中剂量组，F为平胃胶囊高剂量组。

图8 各组大鼠胃组织Bcl-2、Bax蛋白免疫荧光染色 (×200)

幽门螺杆菌的根除率、减轻炎症反应、调控胃黏膜上皮细胞增殖-凋亡因子、调节癌基因表达水平等多途径修复胃黏膜损伤，改善CAG^[14-16]。本研究

利用网络药理学对平胃胶囊治疗CAG的作用机制进行挖掘，PPI网络提示它可能通过Bcl-2、TP53、STAT3等靶点发挥治疗作用；GO富集分析表明，它可能通过调节肿瘤相关通路发挥治疗作用；癌症发病相关途径、JAK-STAT信号通路是KEGG富集功能分析程度较高的2条途径。值得注意的是，JAK-STAT信号通路激活后会进一步影响下游凋亡相关基因、癌基因等因子水平，研究证实，Bcl-2、癌性基因表达异常与胃黏膜病变密切相关^[17]。基于网络药理学，本研究选取JAK-STAT信号通路下游与凋亡-增殖相关因子进行动物实验。

本研究首先通过网络药理学筛选平胃胶囊治疗CAG的靶点，发现Bcl-2是其关键靶点，故以其为切入点。动物实验提示，CAG发生与抗凋亡因子、促凋亡因子表达异常有关，药物干预后各因子表达均有不同程度下调或上调，故平胃胶囊可调控细胞凋亡因子、癌基因因子水平，使凋亡-增殖因子水平趋于平衡，达到治疗慢性萎缩性胃炎的目的。由此可见，调控胃黏膜细胞异常凋亡-增殖因子可能是平胃胶囊干预CAG的作用机制。

Bcl-2家族蛋白作为细胞内源凋亡的“开关”，在调控凋亡方面发挥重要作用，包括抑凋亡蛋白和促凋亡蛋白，最具有代表的是Bcl-2和Bax，两者作为线粒体凋亡通路的关键控制点可维持动态平衡，是衡量细胞凋亡程度的重要指标^[18]。研究显示，当Bcl-2过度表达，抑凋亡基因表达不足时，胃黏膜细胞凋亡-增殖失衡，发生增生、肠化，甚至癌变，癌基因、原癌基因和抑癌基因等因子参与上述病理变化^[19-21]。除此之外，促凋亡基因Bax在凋亡信号通路被激活后可促使凋亡蛋白酶激活因子P21释放，后者作为肿瘤细胞生长抑制因子是抑癌基因，可抑制肿瘤细胞生长^[22]，因此，当机体组织发生与肿瘤相关病变或出现细胞异常增殖分化时P21表达失活，可能是细胞异常增殖或肿瘤发生的可能机制^[23]。c-Myc基因是与细胞生长调节有关的原癌基因，具有诱导细胞凋亡与引起细胞

增殖的双重作用，其正常表达是维持细胞增殖正常的重要因素，但过度表达则出现增殖异常，其程度与 c-Myc 表达呈正相关^[24]。朱景茹等^[25]发现，CAG 模型大鼠胃组织中 c-Myc 呈高表达，而柴芍六君汤可下调其表达，抑制胃黏膜细胞过度增殖。由此可见，胃黏膜细胞异常增殖与 c-Myc 异常表达有关。

综上所述，本研究通过网络药理学和动物实验对平胃胶囊治疗 CAG 的作用机制进行深入探索，揭示它与调控凋亡-增殖因子表达有关，并寻找相关作用靶点，可为该制剂临床应用提供科学依据。

参考文献：

- [1] Drnovsek J, Homan M, Zidar N, et al. Pathogenesis and potential reversibility of intestinal metaplasia-a milestone in gastric carcinogenesis[J]. *Radiol Oncol*, 2024, 58 (2): 186-195.
- [2] Shah S C, Piazuelo M B, Kuipers E J, et al. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1325-1332.
- [3] Li J Q, Pan J L, Xiao D H, et al. Chronic atrophic gastritis and risk of incident upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Med*, 2024, 22(1): 429.
- [4] Yang L J, Liu X Y, Zhu J J, et al. Progress in traditional Chinese medicine against chronic gastritis: from chronic non-atrophic gastritis to gastric precancerous lesions[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16764.
- [5] 黄彬, 谢伟昌, 李健, 等. 萎胃颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 Bcl-2 和 PCNA 表达的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(13): 1139-1141.
- [6] 王艺灿, 王杰, 程祎睿, 等. 基于 TGF-β1/Smads 信号通路探讨香连化浊方对慢性萎缩性胃炎大鼠细胞周期和增殖的影响[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-16 (2024-09-05) [2025-03-24]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20241316>.
- [7] 杨少军, 汪龙德, 张晶, 等. 平胃胶囊治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变 45 例临床研究[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1745-1749.
- [8] 王琦, 杨少军. 平胃胶囊治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24 (11): 2685-2686.
- [9] 王四兵, 汪龙德, 刘晓燕, 等. 平胃胶囊治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化生 45 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(9): 75-76.
- [10] 汪霞, 王丽娟, 牛小英, 等. 基于 Raf/MEK/ERK 通路探讨平胃胶囊含药血清对 MNNG 诱导的人胃黏膜上皮细胞炎癌转化的影响[J]. 中医杂志, 2024, 65(10): 1056-1062.
- [11] 朱景茹, 黄婉仪, 杨宗保, 等. 柴芍六君汤对慢性萎缩性胃炎肝郁脾虚证模型大鼠胃黏膜组织 NF-κB、c-Myc、STAT1 表达的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(11): 984-989.
- [12] 林玲, 韩涛, 陆璐, 等. 慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变动植物模型的总结应用与评述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 220-227.
- [13] Zhou W A, Zhang H, Wang X, et al. Network pharmacology to unveil the mechanism of Moluodan in the treatment of chronic atrophic gastritis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153837.
- [14] Wang L, Lian Y J, Dong J S, et al. Traditional Chinese medicine for chronic atrophic gastritis: Efficacy, mechanisms and targets[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(9): 102053.
- [15] Ma Z, Chen X, Xiong M Y, et al. Cyberpharmacology uncovers the mechanism of the total *Rhizoma Coptidis* extracts ameliorate chronic atrophic gastritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118644.
- [16] 罗慧, 唐梅文, 农复香, 等. 中医药防治慢性萎缩性胃炎癌变作用机制研究进展[J]. 陕西中医, 2023, 44(2): 267-270.
- [17] Tao S, Gu J, Wang Q, et al. Translational control of Bcl-2 promotes apoptosis of gastric carcinoma cells[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 12.
- [18] Anagnostopoulos G K, Stefanou D, Arkoumani E, et al. Bax and Bcl-2 protein expression in gastric precancerous lesions: immunohistochemical study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(11): 1674-1678.
- [19] Gaumer S, Guénal I, Brun S, et al. Bcl-2 and Bax mammalian regulators of apoptosis are functional in drosophila[J]. *Cell Death Differ*, 2000, 7(9): 804-814.
- [20] 徐丽, 金清东, 宫喜, 等. 褪黑素的抗胃癌效应及其引起的 Bcl-2、Bax、p21 和 p53 的表达变化[J]. 生理学报, 2014, 66(6): 723-729.
- [21] 杨闯, 魏振彤, 郑宇, 等. 肝癌中 Bcl-2、Bax 和 C-myc 基因的表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(4): 450-451.
- [22] 黄静, 陈佳茹, 喻莹, 等. 抑癌基因 BLU 在肿瘤中的作用及分子机制研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(11): 1462-1465.
- [23] Wu X Q, Tian C, Zhang Y, et al. DNA dual-color probes for real-time monitoring of p21 mRNA and Bax mRNA during apoptosis in breast cancer cells[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(13): 19482-19489.
- [24] Kanazawa S, Soucek L, Evan G, et al. c-Myc recruits P-TEFb for transcription, cellular proliferation and apoptosis[J]. *Oncogene*, 2003, 22(36): 5707-5711.
- [25] 朱景茹, 洪银洁, 黄婉仪, 等. 柴芍六君汤对肝郁脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡因子的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(7): 9-14.