

基于网络药理学和动物实验探讨平胃胶囊调节 M1 型巨噬细胞改善慢性萎缩性胃炎大鼠的作用

张 晶^{1,2}, 刘 坦¹, 王小英¹, 刘克成¹, 毛兰芳², 李佳琪¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 基于网络药理学和动物实验探讨调节 M1 型巨噬细胞改善慢性萎缩性胃炎 (CAG) 大鼠的作用。**方法** 利用 TCMSP 及 HERB 数据库筛选平胃胶囊有效活性成分及对应靶点, GeneCards、NCBI 和 OMIM 数据库中检索 CAG 疾病靶点, Cytoscape 构建“药物-活性成分-作用靶点”网络图, 并构建 PPI 网络, DAVID 数据库进行 GO 功能及 KEGG 富集分析。60 只 SD 大鼠随机分为正常组 (8 只)、模型组、平胃胶囊低、中、高剂量组、抑制剂组, 每组 7 只, 除正常组外, 其余采用 MNNG 灌胃联合饥饱失常建立 CAG 大鼠模型, 正常组、模型组大鼠灌胃给予生理盐水, 平胃胶囊低、中、高剂量组分别灌胃给予 27、54、108 mg/mL 胃胶囊溶液, 抑制剂组腹腔注射给予 5 mg/kg SB203580 溶液。HE 染色观察胃黏膜病理学变化, ELISA 法检测血清 IL-1 β 、TNF- α 水平, IF 染色检测胃黏膜 CD68、CD86 表达, RT-PCR 法检测胃黏膜 CD86、iNOS、p38MAPK、ERK1/2 mRNA 表达, Westem blot 法检测胃黏膜 p38MAPK、ERK1/2 蛋白表达。**结果** 共获得平胃胶囊活性成分 161 个, 83 个治疗 CAG 的潜在靶点, 13 种核心成分; MAPK 通路可能是关键通路之一。与正常组比较, 模型组大鼠胃黏膜出现中、重度萎缩, 腺体排列紊乱、数量减少, 大量炎性细胞浸润; 血清 IL-1 β 、TNF- α 水平升高 ($P<0.05$); 胃组织磷酸化 p38MAPK、磷酸化 ERK1/2 蛋白表达升高 ($P<0.05$), p38MAPK、ERK1/2、CD86、iNOS mRNA 表达升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 平胃胶囊中、高剂量组、抑制剂组血清 IL-1 β 、TNF- α 表达下降 ($P<0.05$); 胃组织 p-p38MAPK、p-ERK1/2 蛋白表达下降 ($P<0.05$), p38MAPK、ERK1/2、CD86、iNOS 表达下降 ($P<0.05$)。**结论** 平胃胶囊能够调控 p38MAPK/ERK 通路, 抑制 M1 型巨噬细胞, 改善胃黏膜炎症反应, 发挥治疗 CAG 的作用。

关键词: 平胃胶囊; 慢性萎缩性胃炎 (CAG); M1 巨噬细胞; 网络药理学; p38MAPK/ERK 信号通路

中图分类号: R285.5; R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2435-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.042

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是慢性胃炎按照 Correa 模式向胃癌进展的重要阶段, 与胃癌的发病率呈正相关, CAG 患者胃癌的发病风险是普通人的 3 倍以上, 且随年龄增长发病风险逐渐增加^[1]。现有研究表明, 引起 CAG 的各种因素促使大量巨噬细胞聚集至胃黏膜下层, 其中 M1 型巨噬细胞在各种细胞因子的作用下发生活化, 并产生多种促炎因子, 如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等, 引起胃黏膜慢性炎症^[2]。而中医药通过整体调节和辨证论治, 能明显改善患者的临床症状、提高生活质量, 对胃黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生等胃组织病理形态也有改善作用。

平胃胶囊是甘肃中医药大学附属医院院内制剂, 在平胃散基础上加减化裁而来, 全方共奏健脾燥湿、疏肝理气、和胃止痛之功, 同时兼有化痰通

络之效。课题组前期研究表明, 平胃胶囊可明显改善 CAG 患者临床表现, 减轻 CAG 患者胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生, 并且调节胃肠功能、清除幽门螺杆菌, 干预癌前病变的进程^[3-5], 但具体作用机制尚不明确。因此, 本研究基于网络药理学进行预测分析, 探讨平胃胶囊治疗 CAG 的作用机制, 并通过动物实验进行验证。

1 材料与方法

1.1 网络药理学

1.1.1 平胃胶囊活性成分及对应靶点获取 在 TCMSP 数据库中输入平胃胶囊组成药物, 筛选活性成分, 筛选条件为口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 生物利用度 (drug-like properties, DL) ≥ 0.18 ; 同时在 TCMSP、HERB 数据库中检索活性成分对应靶点, 运用

收稿日期: 2026-03-19

基金项目: 兰州市科技发展指导性计划项目 (2023-ZD-222, 2023-ZD-200); 甘肃中医药大学附属医院国家中医脾胃病优势专科 2023 年专项经费开放基金项目 (2023PW-06)

作者简介: 张 晶 (1977—), 男, 副教授, 硕士研究生导师, 从事消化系统疾病的中医药防治的研究。E-mail: 17181871@qq.com

UniProt 数据库完成靶点名称转化, 限制物种为“*Homo sapiens*”, 剔除重复, 获得平胃胶囊活性成分和对应靶点。

1.1.2 CAG 相关靶点获取 以“chronic atrophic gastritis”为关键词, 在 GeneCards、NCBI 和 OMIM 数据库中检索 CAG 疾病靶点, 其中 GeneCards 数据库中以关联度 ≥ 1 为筛选条件。合并 3 个数据库中疾病靶点, 剔除重复, 最终获得 CAG 疾病靶点, 取交集制作韦恩图。

1.1.3 “平胃胶囊-活性成分-作用靶点”网络图及核心成分获取 将潜在靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“平胃胶囊-活性成分-作用靶点”网络图, 利用“Network Analyzer”进行网络拓扑学分析, 按 Degree 值筛选核心成分。

1.1.4 PPI 网络图构建 利用 STRING 数据库构建 PPI 网络, 设置物种为“*Homo sapiens*”, 置信度为 0.7, 建立潜在靶点之间的网络图。利用 CytoNCA 插件以 betweenness (BC)、closeness (CC)、degree (DC)、eigenvector (EC)、local average connectivity-based method (LAC) 和 network (NC) 值大于中位数为条件进行 2 次筛选, 筛选得到平胃胶囊治疗 CAG 关键靶点。

1.1.5 GO 和 KEGG 富集分析 利用 DAVID 数据库, 设置物种“*Homo sapiens*”, 参数错误发现率 (FDR) <0.01 , $P<0.05$, 进行 GO 和 KEGG 富集分析。将获得的结果导入微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行可视化分析和代谢通路筛选。

1.2 动物实验

1.2.1 动物 60 只 SPF 级 SD 雄性大鼠, 6~8 周龄, 体质量 (200 ± 20) g, 购自甘肃中医药大学实验动物中心 [实验动物生产许可证号 SCXK (甘) 2021-0001], 饲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) 2021-0004], 环境温度 22~25 ℃, 相对湿度 50%~70%。本实验经甘肃中医药大学实验动物管理伦理委员会批准进行 (批准号 SY2023-774)。

1.2.2 药物与试剂 平胃胶囊 (甘肃中医药大学附属医院制剂中心, 批号 20230909, 0.5 g/粒); *N*-甲基-*N*-硝基-*N*-亚硝基胍 (MNNG, 上海麦克林生物生化科技有限公司, 批号 M813171); p38 MAPK 抑制剂 SB203580 (美国 GLP BIO 公司, 批号 GC13595)。IL-1 β 、TNF- α ELISA 检测试剂盒 (江苏酶免实业有限公司, 货号 2408R38、

2408R23); p38、p-ERK1/2 抗体 (美国 GeneTex 公司, 货号 GTX110720, GTX635617); CD68、p-p38、ERK1/2 抗体 (美国 Immunoway 公司, 货号 YM3050、YP0338、YM3677); CD86 抗体 (北京博奥森生物技术有限公司, 批号 bsm-52375R); HE 染色试剂盒、RIPA 裂解液、TBST 缓冲液、30% 制胶液 (北京索莱宝科技有限公司); PVDF 膜 (美国 Millipore 公司)。

1.2.3 仪器 病理切片机 (金华市益迪医疗设备有限公司); 电泳转印系统全套 (美国 Bio-Rad 公司); 高速冷冻离心机 (四川蜀科仪器有限公司); 荧光定量 PCR 仪 [鲲鹏基因 (北京) 科技有限责任公司]; ICX50 型显微拍照系统 (宁波舜宇仪器有限公司)。

1.2.4 造模分组与给药 SPF 级 SD 大鼠 60 只, 适应型喂养 7 d, 随机分为正常组 (8 只)、造模组 (52 只), 参考文献 [6] 对造模组进行 CAG 模型制备, 正常组给予普通饲料, 自由饮水和进食, 造模组给予 120 $\mu\text{g/mL}$ MNNG 液灌胃, 每天 1 次, 剂量 5 mL/kg, 并联合饥饱失常法 (2 天饱食, 1 天禁食交替进行)。造模过程中观察大鼠一般情况, 连续造模至第 8、10 周, 各随机抽取 2 只 CAG 模型大鼠, 进行胃黏膜病理形态学检查, 直至 2 只大鼠病理均示为胃黏膜变薄、腺体数量减少、萎缩, 炎性细胞浸润, 表明造模成功。造模成功后, 将 CAG 模型大鼠随机分为模型组、平胃胶囊低、中、高剂量组、抑制剂组, 每组 7 只。正常组、模型组大鼠给予 1 mL/100 g 生理盐水灌胃, 平胃胶囊低、中、高剂量组分别给予 27、54、108 mg/mL (临床有效剂量的 1/2、1、2 倍) 平胃胶囊溶液灌胃, 每天 1 次, 抑制剂组给予 5 mg/kg SB203580 溶液腹腔注射, 隔日 1 次, 疗程 28 d。

1.2.5 取材 给药结束后, 大鼠禁食不禁水 12 h, 麻醉后分离腹主动脉后取血, 室温静置 2 h 后, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 置于 -80 ℃ 冰箱保存。取出全胃, 沿胃大弯剪开, 冲洗内容物, 一部分用 4% 多聚甲醛固定, 一部分置于 -80 ℃ 冰箱保存。

1.2.6 HE 染色观察大鼠胃黏膜病理学变化 取 4% 多聚甲醛固定的大鼠胃组织的胃窦部分, 石蜡包埋, 制备病理切片, HE 染色, 显微镜下观察并拍照。参照文献 [7] 方法, 通过萎缩情况、炎症情况进行评分, 根据严重程度分别计 0、1、2、3 分, 见表 1。

表 1 胃组织病变评分标准

病理指标	评分/分	病理描述
萎缩	0	无
	1	少量壁细胞丢失,主细胞壁细胞分界清晰
	2	中度腺体萎缩,固有腺体数减少超过 1/3,少于 2/3
	3	重度腺体萎缩,固有腺体数减少超过 2/3,甚至消失
炎症	0	无
	1	轻度炎症细胞浸润,累及固有层上 1/3
	2	中度炎症细胞浸润,累及整个固有层甚至成灶性分布
	3	弥漫性炎症细胞浸润,累及黏膜层、黏膜下层

1.2.7 ELISA 法检测大鼠血清 IL-1β、TNF-α 水平 取各组大鼠离心后的血清上清液,按 ELISA 试剂盒说明书步骤严格操作,检测大鼠血清 IL-1β、TNF-α 水平。

1.2.8 免疫荧光染色 (IF) 法检测大鼠胃黏膜 CD68、CD86 表达 将胃黏膜组织病理切片依次经过二甲苯脱蜡、乙醇梯度复水、清洗、抗原高压修复、洗涤、封闭、孵育,加一抗,4℃孵育过夜,PBS 漂洗,DAPI 复染细胞核,室温孵育 10 min,置于荧光显微镜下观察并采集图像。

1.2.9 RT-PCR 法检测大鼠胃黏膜 CD86、iNOS、p38MAPK、ERK1/2 mRNA 表达 使用 RNA 提取液等试剂提取胃黏膜组织总 RNA,检测其浓度及纯度,逆转录获得 cDNA (条件为 25℃ 5 min, 55℃ 15 min, 85℃ 5 min); PCR 扩增反应条件为 95℃, 5 min; 95℃ 10 s, 60℃ 20 s, 72℃ 20 s, 40 个循环。结果采用 2^{-ΔΔCT} 法进行分析,以 GAPDH 作为内参基因,引物序列见表 2。

表 2 引物序列

基因	序列(5'→3')	长度/bp
ERK1/2	正向 AACCCAAACAAGCGCATCAC	87
	反向 AGCCACTGTTTCATCTGTCTG	
P38	正向 TGAACCTTCGCAAATGTATT	149
	反向 CTCATCATCAGGGTCGTG	
iNOS	正向 TTCACGACACCCCTTACCAC	103
	反向 CTGGGTCTCTGTGTCAAACCTC	
CD86	正向 TGGGCGCAGAGAACTTGAT	112
	反向 AAGCCCGTGTCTTGATCTG	
GAPDH	正向 CATCTTCTGTGCACTGCC	217
	反向 ACCAGCTTCCATTCTCAG	

1.2.10 Westem blot 法检测大鼠胃黏膜 p38MAPK、ERK1/2 蛋白表达 取各组胃组织,剪碎后加入 RIPA 裂解液,置于低温匀浆仪中充分匀浆,4℃、12 000 r/min 离心 15 min,取上清液,BCA 法检测

蛋白浓度,依次进行电泳、转膜、封闭;加入 p38MAPK、ERK1/2、p-p38MAPK、p-ERK1/2 一抗,4℃孵育过夜,洗膜后加二抗,温室孵育 1 h,洗膜后显色,采用 Image J 软件进行灰度值分析。

1.2.11 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理,符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的数据,组间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 网络药理学

2.1.1 平胃胶囊有效成分及靶点 经 TCMSP 数据库检索,获得平胃胶囊活性成分 161 种,分别在 TCMSP 和 HERB 数据库获得 109 和 150 个对应靶点,剔除重复,最终获得平胃胶囊活性成分靶点 197 个。

2.1.2 平胃胶囊与 CAG 交集靶点 在 GeneCards、OMIM 和 NCBI 数据库获得 CAG 疾病靶点,剔除重复得到 1 303 个靶点,与平胃胶囊有效成分作用靶点取交集,得到 83 个交集靶点,见图 1。

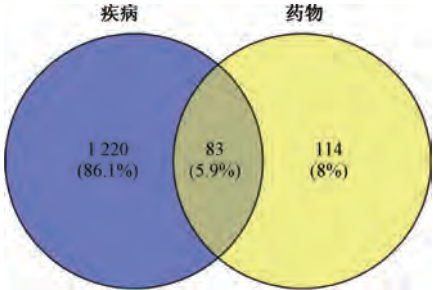


图 1 药物-疾病靶点交集韦恩图

2.1.3 平胃胶囊“成分-靶点-疾病”网络分析 “平胃胶囊-活性成分-作用靶点”网络图见图 2,由 114 个节点和 376 条边组成,按照 Degree 值筛选得到了 13 种核心成分,分别是 wogonin (汉黄芩素)、naringenin (柚皮素)、arachidonic acid (花生四烯酸)、berberine (小檗碱)、licochalcone B (甘草查尔酮 B)、deoxypodophyllotoxin (脱氧鬼臼毒素)、palmatine (黄藤素)、neohesperidin (新橙皮苷)、tetrahydrocorysamine (四氢刻叶紫堇明碱)、glyasperins M (粗毛甘草素 M)、coniferin (松柏苷)、sinensetin (甲基化黄酮)、isosinensetin (异橙黄酮)。

2.1.4 PPI 网络构建与分析 PPI 网络图见图 3,由 77 个节点和 677 条边组成,第 1 次筛选条件为 BC>16.379、CC>0.521、DC>15、EC>0.883、

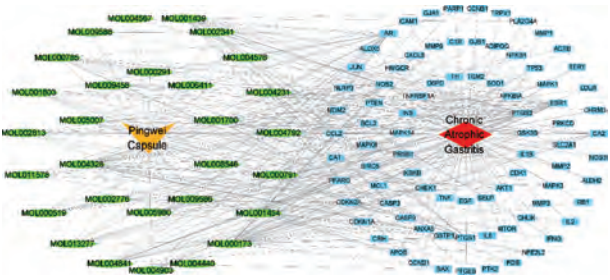


图2 平胃胶囊-活性成分-作用靶点网络图

LAC>10.267、NC>12.005，得到31个节点和330条边，见图3B；第2次筛选条件为BC>5.700、CC>0.769、DC>21、EC>0.174、LAC>16.364、NC>18.213，得到12个节点和66条边，见图6C。经过2次筛选，得到排名前12的靶点，分别为MAPK3、TNF、IL-1B、BCL2、NFKB1、FOS、JUN、TP53、AKT1、IL-6、ACTB和CASP3。

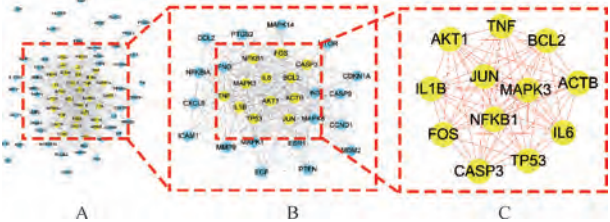


图3 核心靶点图

2.1.5 GO功能及KEGG富集分析 GO富集分析获得186条功能条目，其中生物学过程（BP）150条，细胞组分（CC）13条，分子功能（MF）23条，主要涉及炎症反应、对肿瘤坏死因子的细胞反应、对脂多糖的反应、对外源性刺激的反应等，见图4。KEGG富集分析得到通路140条，将排名前30的富集通路绘制成柱状图，可知平胃胶囊治疗CAG的信号通路主要涉及MAPK、TNF、IL-17等信号通路，见图5。

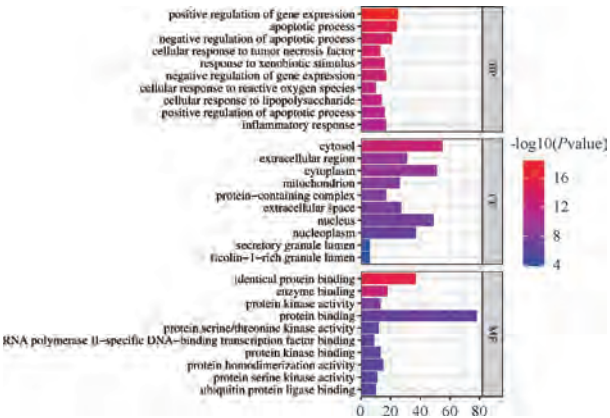


图4 GO富集分析结果

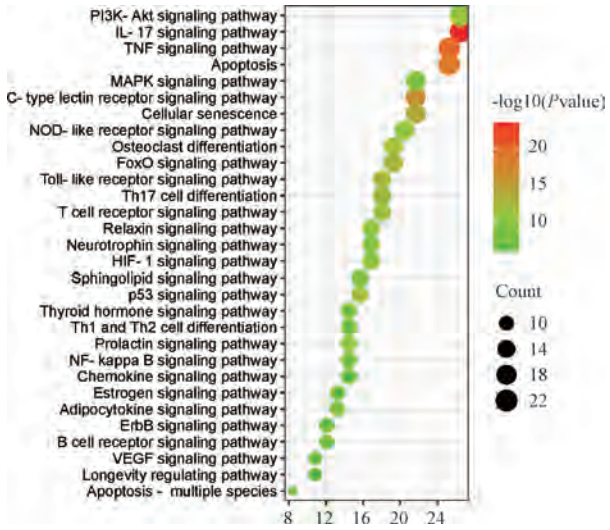


图5 KEGG富集分析结果

2.2 动物实验验证

2.2.1 平胃胶囊对CAG大鼠胃组织病理变化的影响 与正常组比较，模型组大鼠胃黏膜中、重度萎缩，腺体排列紊乱、数量减少，大量炎性细胞浸润；平胃胶囊中、高剂量组大鼠腺体萎缩改善，数量增加，炎症性细胞减少；平胃胶囊低剂量组改善不明显；抑制剂组胃黏膜轻度萎缩，炎性细胞减少，见图6。与正常组比较，模型组胃黏膜病理评分升高（ $P<0.05$ ）；与模型组比较，平胃胶囊中、高剂量组、抑制剂组胃黏膜病理评分降低（ $P<0.05$ ），见表3。

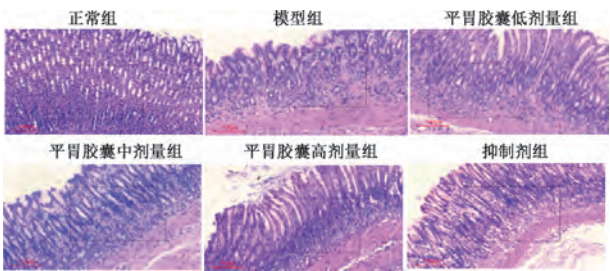


图6 各组大鼠胃组织病理变化（HE染色，×200）

表3 各组大鼠胃黏膜病理评分比较 [分, $M(Q_{25}, Q_{75})$]

组别	萎缩	炎症
正常组	0(0,0)	0(0,0)
模型组	2.00(2.00,2.00) [#]	2.00(2.00,2.00) [#]
平胃胶囊低剂量组	1.25(1.00,2.00)	1.50(1.00,2.00)
平胃胶囊中剂量组	0.50(1.00,1.00) [*]	1.00(1.00,2.00) [*]
平胃胶囊高剂量组	1.00(1.00,1.00) [*]	1.25(1.00,1.00) [*]
抑制剂组	1.00(1.00,1.00) [*]	1.50(0.00,1.00) [*]

注：与正常组比较，[#] $P<0.05$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ 。

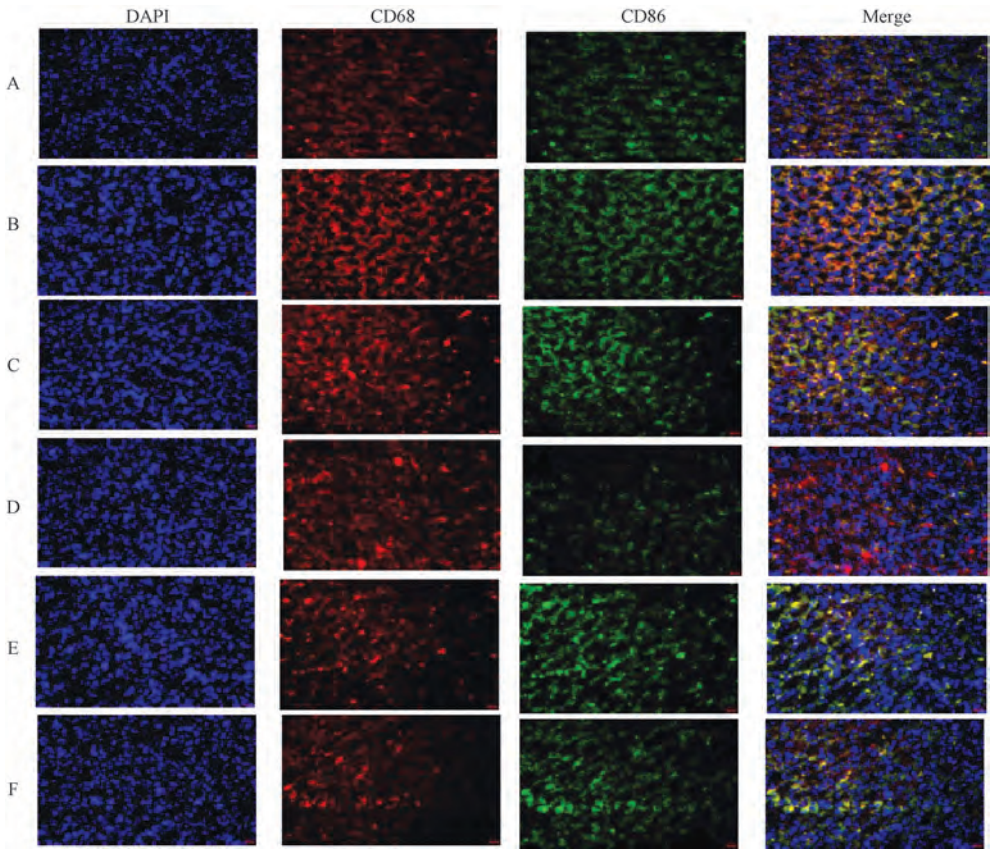
2.2.2 平胃胶囊对 CAG 大鼠血清 IL-1β、TNF-α 的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清中 IL-1β、TNF-α 水平升高 ($P<0.05$);与模型组比较,平胃胶囊中、高剂量组、抑制剂组 IL-1β、TNF-α 水平降低 ($P<0.05$),见表 4。

2.2.3 平胃胶囊对 CAG 大鼠胃组织 CD68、CD86 表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠胃组织中 CD68、CD86 表达升高 ($P<0.05$);与模型组比较,平胃胶囊中、高剂量组及抑制剂组 CD68、CD86 表达降低 ($P<0.05$),见图 7、表 5。

表 4 各组大鼠血清中 IL-1β、TNF-α 的含量水平 ($\bar{x}\pm s$, $n=7$)

组别	IL-1β/(ng·mL ⁻¹)	TNF-α/(ng·mL ⁻¹)
正常组	33.42±6.32	375.13±20.41
模型组	61.66±8.20 [#]	511.77±31.74 [#]
平胃胶囊低剂量组	53.87±4.83	476.52±32.65
平胃胶囊中剂量组	34.47±2.03 [*]	407.62±23.37 [*]
平胃胶囊高剂量组	39.25±2.56 [*]	441.72±39.10 [*]
抑制剂组	45.46±4.26 [*]	455.55±17.55 [*]

注:与正常组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$ 。



注: A 为正常组, B 为模型组, C 为平胃胶囊低剂量组, D 为平胃胶囊中剂量组, E 为平胃胶囊高剂量组, F 为抑制剂组。
胃组织 CD86 (M1 型巨噬细胞标志物) 染为绿色, CD68 (巨噬细胞标志物) 染为红色, DAPI (细胞核) 染为蓝色。

图 7 各组大鼠胃组织 CD68、CD86 的表达

表 5 各组大鼠胃组织 CD68、CD86 的水平 ($\bar{x}\pm s$, $n=7$)

组别	CD68	CD86
正常组	38.69±2.09	36.42±3.73
模型组	68.46±2.78 [#]	59.46±1.00 [#]
平胃胶囊低剂量组	62.13±3.45	56.88±2.63
平胃胶囊中剂量组	51.39±2.63 [*]	41.87±2.39 [*]
平胃胶囊高剂量组	53.60±5.70 [*]	47.83±2.89 [*]
抑制剂组	54.62±3.25 [*]	51.05±1.55 [*]

注:与正常组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.2.4 平胃胶囊对 CAG 大鼠胃组织 CD86、iNOS、p38MAPK、ERK1/2 mRNA 的影响 与正常组比较,模型组大鼠 CD86、iNOS、p38MAPK、ERK1/2

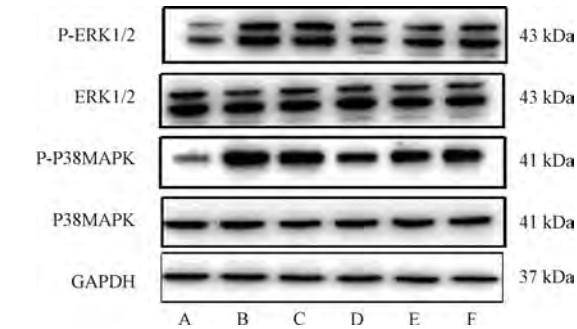
mRNA 表达升高 ($P<0.05$);与模型组比较,平胃胶囊中、高剂量组、抑制剂组 CD86、iNOS、p38MAPK、ERK1/2 mRNA 表达降低 ($P<0.05$),见表 6。

2.2.5 平胃胶囊对 CAG 大鼠胃组织 p38MAPK、ERK1/2 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠胃组织 p-p38MAPK、p-ERK1/2 蛋白表达升高 ($P<0.05$);与模型组比较,平胃胶囊中、高剂量组及抑制剂组 p-p38MAPK、p-ERK1/2 蛋白表达降低 ($P<0.05$),见图 8、表 7。

表 6 各组大鼠胃组织 CD86、iNOS、p38MAPK、ERK1/2 mRNA 的表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=7$)

组别	CD86	iNOS	p38MAPK	ERK1/2
正常组	1.00±0.05	1.00±0.04	1.00±0.06	1.00±0.05
模型组	1.82±0.04 [#]	2.39±0.09 [#]	2.05±0.03 [#]	1.85±0.08 [#]
平胃胶囊低剂量组	1.76±0.06	2.28±0.09	1.97±0.05	1.76±0.09
平胃胶囊中剂量组	1.13±0.43 [*]	1.20±0.07 [*]	1.21±0.07 [*]	1.14±0.04 [*]
平胃胶囊高剂量组	1.24±0.07 [*]	1.41±0.07 [*]	1.39±0.09 [*]	1.29±0.08 [*]
抑制剂组	1.53±0.07 [*]	1.80±0.09 [*]	1.62±0.02 [*]	1.45±0.04 [*]

注：与正常组比较,[#] $P<0.05$ ；与模型组比较,^{*} $P<0.05$ 。



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

图 8 各组 CAG 大鼠胃组织蛋白条带图

表 7 各组大鼠胃组织 p38MAPK、ERK1/2 蛋白的表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=7$)

组别	p-p38MAPK/ p38MAPK	p-ERK1/2/ERK1/2
正常组	1.00±0.26	1.00±0.14
模型组	3.70±0.18 [#]	3.05±0.16 [#]
平胃胶囊低剂量组	3.59±0.13	2.87±0.31
平胃胶囊中剂量组	1.94±0.31 [*]	1.52±0.13 [*]
平胃胶囊高剂量组	2.41±0.12 [*]	1.85±0.17 [*]
抑制剂组	2.97±0.07 [*]	2.22±0.09 [*]

注：与正常组比较,[#] $P<0.05$ ；与模型组比较,^{*} $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究利用网络药理学对平胃胶囊治疗 CAG 的作用机制进行预测分析，通过“药物有效成分-疾病靶点”筛选得到 13 种核心成分，其中小檗碱可明显减轻 MNNG 诱导的 CAG 胃黏膜炎症反应，改善胃组织损伤，能够降低炎症因子 IL-8、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达^[8]；田家豪等^[9]发现小檗碱可通过抑制 JAK2/STAT3 通路改善 CAG 大鼠炎症反应。黄芩素具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、保护胃黏膜、改善肠道菌群等作用^[10]。田华等^[11]发现黄芩素可减少 NF-B 和 COX-2 的合成、增加 HSP70 的合成以减轻胃黏膜的损伤。黄藤素可调节炎症因子释放，对胃黏膜氧化应激和炎症反应起到缓解作用，减少 IL-7、NF- κ B 的释放，可能通过 STAT1/CXCL10 信号轴促进胃黏膜恢复^[12]。PPI 网络分析

显示，平胃胶囊可能通过 MAPK3、TNF、TP53、AKT1、IL-6 等靶点发挥作用，表明平胃胶囊干预 CAG 的进程具有多靶点、多途径特点。GO 及 KEGG 分析结果显示，涉及的通路有 MAPK 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路等。MAPK 信号通路包含 4 个亚群，分别为 ERK1/2、p38MAPK、JUK、ERK5，参与细胞分化、增殖、凋亡等过程，与 CAG 的发病机制密切相关，也是胃炎向胃癌发展的重要信号通路，其中 ERK 和 p38MAPK 磷酸化参与了巨噬细胞极化^[13]。本研究发现，平胃胶囊能够减少 CAG 大鼠胃组织 M1 型巨噬细胞标志物 CD68、CD86 及 iNOS 的表达，且相关研究表明 M1 型巨噬细胞极化与 MAPK 密切相关^[14]。且 SB203580 是 MAPK 信号通路的抑制剂，在本实验中加入通路抑制剂组进行观察，基于以上分析结果，选取 p38MAPK/ERK 通路进行验证。

M1 型巨噬细胞通过释放大量的 iNOS、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子，进一步扩大胃黏膜炎症反应^[15]。iNOS 被激活时释放大量的 NO，进而激活炎症介质的生成，加重炎症反应，导致胃损伤^[16]。有研究表明，香砂六君子汤可降低 iNOS 蛋白及基因的表达，减少 NO 释放，减轻胃黏膜炎症反应，发挥胃黏膜保护作用^[17]。IL-1 β 、TNF- α 在 CAG 中均高度表达，研究显示 IL-1 β 是炎-癌转化的关键因子之一，TNF- α 与 CAG 严重程度成正相关^[18]。巨噬细胞炎症因子表达下降，有利于胃黏膜损伤快速修复，并将抑制胃黏膜炎症反应的强度^[19]。杨贵珍等^[20]研究发现半夏泻心汤抑制巨噬细胞分泌炎症因子，治疗胃炎的机制可能与抑制 MAPK 信号通路 ERK、p38 的磷酸化水平有关。王领等^[21]发现七氟醚能够降低 p38 磷酸化表达，抑制 p38MAPK 信号通路，从而调控 M1 巨噬细胞极化。本研究结果与上述大致相同，本研究发现平胃胶囊干预后能够降低 MNNG 诱导的 CAG 大鼠胃组织 CD68、CD86 及 iNOS 的表达，降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 水平，并且下调 p-p38MAPK、p-

ERK1/2 表达,且 SB203580 抑制剂组中上述指标表达降低,但均不及平胃胶囊中、高剂量组,提示平胃胶囊能够调控 p38MAPK/ERK 通路,抑制 M1 型巨噬细胞,改善胃黏膜炎症反应,发挥治疗 CAG 的作用。

综上所述,本研究通过网络药理学和动物实验验证,对平胃胶囊治疗 CAG 的机制进行预测分析与验证,阐明平胃胶囊通过减轻胃黏膜炎症反应发挥治疗 CAG 的作用,为临床应用提供了实验依据。但需进一步进行细胞实验,对 p38MAPK/ERK 通路及通路抑制剂组进行详细探讨。

参考文献:

[1] Yin Y, Liang H L, Wei N, *et al.* Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(12): 3697-3703.

[2] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.

[3] 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症转化的影响[J]. *中医杂志*, 2024, 65(10): 1056-1062.

[4] 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.

[5] 杨 博,汪龙德,张 晶,等. 联合平胃胶囊治疗幽门螺杆菌感染性慢性胃炎肝郁脾虚兼湿热证的临床研究[J]. *甘肃科技*, 2023, 39(3): 75-79.

[6] 于春月,李依聪,苏泽琦,等. MNNG 负荷多因素致大鼠慢性萎缩性胃炎中医病证结合动物模型研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 292-296.

[7] 王梦蕾,吴一峰,睢建亮,等. 摩罗丹大蜜丸对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响[J]. *中成药*, 2024, 46 (5): 1476-1482.

[8] Tong Y L, Liu L, Wang R, *et al.* Berberine attenuates chronic atrophic gastritis induced by MNNG and its potential mechanism[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 644638.

[9] 田家豪,石棕棕,费素娟. 小檗碱通过抑制凋亡和炎症减

轻大鼠慢性萎缩性胃炎病变的效果[J]. *世界中医药*, 2023, 18(2): 200-205.

[10] 高建亭,路晨月,师鑫潮,等. 黄芩素的药理作用及增溶技术研究进展[J]. *动物医学进展*, 2024, 45(11): 83-87.

[11] 田 华,王小平,张峰利. 黄芩素对慢性萎缩性胃炎大鼠胃粘膜保护作用的实验研究[J]. *中医药通报*, 2015, 14(5): 62-64.

[12] Zhou Y, Wang Q J, Tang W Y, *et al.* Palmitate ameliorates N-methyl-N'-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis through the STAT1/CXCL10 axis[J]. *FASEB J*, 2024, 38(18): e70037.

[13] Wang L Q, Zhang W T, Cen R, *et al.* ALA-PDT regulates macrophage M1 polarization *via* ERK/MAPK-NLRP3 pathway to promote the early inflammatory response[J]. *Lasers Surg Med*, 2022, 54(10): 1309-1320.

[14] Alam S, Liu Q, Liu S, *et al.* Up-regulated cathepsin C induces macrophage M1 polarization through FAK-triggered p38 MAPK/NF-κB pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(2): 111472.

[15] Shen Km, Hoffann A. Functional hallmarks of healthy macrophage responses: their regulatory basis and disease relevance[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 295-321.

[16] Naito Y, Takagi T, Okada H, *et al.* Expression of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide-modified proteins in *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastric mucosa[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(Suppl 2): S250-S257.

[17] 白 敏,成映霞,段永强,等. 香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜相关因子水平的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(11): 52-57.

[18] Machado J C, Figueiredo C, Canedo P, *et al.* A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 364-371.

[19] 杨贵珍,郑月娟,姜 昕,等. 半夏泻心汤调控巨噬细胞分泌 HSP70 抗 Hp 性胃炎作用机制研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(1): 1-5.

[20] 杨贵珍,孙锦霞,王 莉,等. 半夏泻心汤通过介导 MAPK 信号通路抑制巨噬细胞炎症因子的分泌[J]. *上海中医药大学学报*, 2018, 32(5): 67-72.

[21] 王 领,赵 雪,王金林. 七氟醚通过 p38/MAPK 信号通路抑制脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞 M1 型极化[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(9): 1850-1855.