

引用本文: 吴月霞, 蒙毅, 龚纯, 等. 运用网络药理学方法探讨安胃二号方治疗胃癌前病变的作用机制[J]. 安徽医药, 2022, 26(7): 1292-1296. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.07.005.



◇ 药学研究 ◇

运用网络药理学方法探讨安胃二号方治疗胃癌前病变的作用机制

吴月霞¹, 蒙毅¹, 龚纯¹, 朱永苹², 林寿宁², 许裕伟¹, 康雪莹¹

作者单位:¹广西中医药大学研究生院, 广西壮族自治区 南宁 530001; ²广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 广西壮族自治区 南宁 530011

通信作者: 朱永苹, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为消化系统疾病的中西医结合诊治研究, Email: 529090217@qq.com

基金项目: 广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA281063)

摘要: **目的** 基于网络药理学方法探讨安胃二号方(全国名老中医林寿宁教授的经验方)治疗胃癌前病变的作用机制。**方法** 本研究起止时间为2020年2—3月。通过中药系统药理学数据库和分析平台收集安胃二号方的有效化合物及靶点, 经GEO数据库筛选胃癌前病变的差异表达基因; 利用Venny软件获得安胃二号方治疗胃癌前病变的作用靶点, 通过Sytoscape软件创建安胃二号方治疗胃癌前病变的作用网络, 在String数据库完成蛋白互作网络; 运用DAVID数据库及京都基因与基因组百科全书对安胃二号方治疗胃癌前病变的作用靶点进行GO分析和KEGG分析。**结果** 筛选得到安胃二号方的有效化合物57个、有效靶点233个, 其中有23个化合物及31个靶点作用于胃癌前病变; 蛋白互作网络中有14个蛋白的作用度值在平均节点度以上, GO分析得到342个生物过程和19个细胞成分, KEGG分析得到4条与胃癌前病变相关的通路。**结论** 安胃二号方治疗胃癌前病变可能通过影响前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、白细胞介素(IL)-6、丝裂原活化蛋白激酶3(MAPK3)、基质金属蛋白酶3(MMP3)、炎症趋化因子2(CXCL2)等基因的表达水平, 参与对IL-17信号通路、HIF-1信号通路、TNF信号途径、VEGF信号通路的调控, 通过改变细胞结构及相关生物过程, 减轻胃黏膜炎症损伤, 促进细胞形态及功能恢复, 抑制细胞增殖侵袭, 阻止甚至逆转胃黏膜慢性炎症向胃癌前病变发展, 达到治疗胃癌前病变的目的。

关键词: 胃肠疾病; 癌前状态; 网络Meta分析; 安胃二号方; 网络药理学; 前列腺素内过氧化物合酶2; 白细胞介素6; 丝裂原活化蛋白激酶3; 基质金属蛋白酶3; 炎症趋化因子2

Elucidation of the mechanism of Anwei prescription-2 in the treatment of gastric precancerous lesions based on network pharmacology

WU Yuexia¹, MENG Yi¹, GONG Chun¹, ZHU Yongping², LIN Shouning², XU Yuwei¹, KANG Xueying¹

Author Affiliations: ¹Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region, 530001, China; ²Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region, 530011, China

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of Anwei prescription-2 for the treatment of gastric precancerous lesions based on network pharmacology. **Methods** This study period was from February to March 2020. The effective compounds and targets of Anwei prescription-2 were collected through the traditional Chinese medicine system pharmacology database and analysis platform, and the differentially expressed genes of gastric precancerous lesions were screened by the GEO database. The targets of Anwei prescription-2 in the treatment of gastric precancerous lesions were obtained through Venny software. The Anwei Prescription-2 network in the treatment of gastric precancerous lesions was established by Sytoscape software, and the protein interaction network was completed in STRING database. DAVID database, GO and KEGG analyses were carried out on the targets of Anwei prescription-2 in the treatment of gastric precancerous lesions. **Results** There were 57 effective compounds and 233 effective targets of Anwei prescription-2 were screened, of which 23 compounds and 31 targets act on gastric precancerous lesions. There were 14 proteins in the protein interaction network whose degree of action was above the average node degree. GO analysis obtained 342 biological processes and 19 cellular components, and KEGG analysis obtained 4 pathways related to gastric precancerous lesions. **Conclusions** Anwei prescription-2 may affect the expression levels of genes such as prostaglandin endoperoxide synthase 2 (PTGS2), interleukin 6 (IL6), mitogen-activated pro-

tein kinase 3 (MAPK3), matrix metalloproteinase 3 (MMP3), and inflammatory chemokine 2 (CXCL2) to regulate the IL-17 signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway and VEGF signaling pathway, which will change the cell structure and related biological processes, reduce the inflammatory damage of gastric mucosa, promote the recovery of cell morphology and function, inhibit cell proliferation and invasion, and prevent or even reverse the development of gastric mucosal chronic inflammation to precancerous lesions to treat gastric precancerous lesions.

Key words: Gastrointestinal disease; Precancerous state; Network meta-analysis; *Anwei* prescription-2; Network pharmacology; Prostaglandin endoperoxide synthase 2; Interleukin 6; Mitogen-activated protein kinase 3; Matrix metalloproteinase 3; Inflammatory chemokine 2

胃癌前病变(gastric precancerous lesions, GPL)是在慢性胃炎的基础上伴发上皮内瘤变的胃黏膜病理组织学变化。上皮内瘤变作为重要的癌前病变,主要表现为上皮结构改变和细胞学异常,属于浸润前的肿瘤性改变^[1-2]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是导致胃癌前病变的重要因素,可通过炎性刺激、诱导基因突变等机制致胃上皮细胞出现增殖损伤,使细胞结构及基因表达水平发生改变^[3]。流行病学研究^[4]显示我国胃癌的发病率及病死率在全国恶性肿瘤中高居第二位,因此对胃癌前病变进行及时有效地干预治疗,阻止甚至逆转慢性胃炎向胃癌前病变发展,是防治胃癌的关键。

安胃二号方是全国名老中医林寿宁教授根据胃癌前病变湿邪郁阻,气血涩滞,胃气不和的基本病机^[5]创制的临床有效经验方,由苍术、半夏、陈皮、茯苓、薏苡仁、草果、三七7种中药组成。前期研究发现安胃二号方可明显改善胃癌前病变病人临床症状及病灶组织病变情况,提高Hp根除率^[6];另有研究发现安胃二号方能增加慢性萎缩性胃炎病人胃黏膜TFF1蛋白表达,在促进胃黏膜修复和细胞分化、抑制细胞增殖等方面发挥重要作用^[7];实验研究运用安胃二号方干预胃溃疡大鼠模型,发现安胃二号方能明显抑制胃黏膜组织中核因子(NF)- κ B蛋白活化,通过调控炎性介质、趋化因子和炎性相关酶的过度表达,达到抑制炎症细胞浸润、减轻炎症反应的作用^[8]。本研究将运用网络药理学方法,分析安胃二号方对慢性胃炎向胃癌前病变进展过程中相关基因水平的调控,为开展安胃二号方治疗胃癌前病变的研究提供可参考的理论依据。

1 材料与方法

1.1 安胃二号方的有效化合物及靶点的筛选 本研究起止时间为2020年2—3月。运用中药系统药理学数据库和分析平台(<http://tcmispw.com/tcmispw.php>),筛选安胃二号方中符合口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 的有效化合物,并通过DrugBank数据库(<https://www.drugbank.ca/>)进行靶

点注释。

1.2 胃癌前病变相关基因的筛选 经GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>),以“gastric precancerous lesions”为关键词搜索胃癌前病变及慢性胃炎的相关表达基因,选择GSE55696数据进行挖掘分析。筛选该数据中的19例慢性胃炎样本作为慢性胃炎基因组(样本号GSM1341860~1341878),并整合该数据中的19例低级别上皮内瘤变及20例高级别上皮内瘤变作为胃癌前病变基因组(样本号GSM1341879~1341917),以 $P < 0.05$ 且 $|\log FCI| > 1$ 为标准筛选胃癌前病变与慢性胃炎的差异表达基因,并构建基因差异热图。

1.3 安胃二号方治疗胃癌前病变的作用靶点及化合物网络构建 在Venny中导入安胃二号方的有效靶点及胃癌前病变的差异基因,筛选出的交集基因即为作用靶点,并筛选出安胃二号方治疗胃癌前病变的作用化合物。在Cytoscape导入作用靶点和化合物,设置节点表示作用化合物及靶点,以边表示连接关系,进行网络构建。

1.4 作用靶点的蛋白质相互作用网络构建 在String数据库(<http://string-db.org>)导入安胃二号方治疗胃癌前病变的作用靶点,设定物种“homo sapiens”,构建蛋白质相互作用网络图,获取蛋白互作信息,筛选关键基因。

1.5 安胃二号方治疗胃癌前病变的GO富集分析 使用DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),对安胃二号方治疗胃癌前病变参与调节的具有显著变化的生物过程和细胞成分进行分析。

1.6 安胃二号方治疗胃癌前病变的KEGG富集分析 运用京都基因与基因组百科全书数据库(<https://www.kegg.jp/>),对安胃二号方治疗胃癌前病变参与调控的通路及基因进行分析。

2 结果

2.1 安胃二号方的有效化合物及靶点 通过筛选共获得安胃二号方的57种有效化合物,分别是苍术9种、半夏13种、陈皮5种、茯苓15种、薏苡仁9种、草果8种、三七8种,其中多种中药具有相同种类的化合物。对所得化合物进行基因注释,得到233个

有效靶点。

2.2 胃癌前病变的相关基因 将整理得到的慢性胃炎基因组和胃癌前病变基因组进行数据分析,根据 $P < 0.05$ 且 $|\log FC| > 1$ 筛选得到 1 699 个差异表达基因,其中上调基因 785 个,下调基因 914 个。选择 $|\log FC|$ 数值大小在前 20 个的上调基因及下调基因进行可视化分析。

2.3 安胃二号方治疗胃癌前病变的作用靶点及化合物网络 运用 Venny 软件将安胃二号方的 233 个靶基因与胃癌前病变的 1 699 个差异基因进行取交集,得到安胃二号方治疗胃癌前病变的 31 个作用靶基因,并筛选出安胃二号方治疗胃癌前病变的 23 个作用化合物。通过 Cytoscape 构建安胃二号方治疗胃癌前病变的作用网络,包含 54 个节点和 81 个边缘,表示 7 味中药的 23 个化合物与 31 个基因共有 81 个作用关系。

2.4 作用靶点的蛋白质相互作用网络 将 31 个作用靶点导入 String 数据库,得到靶基因所编码的蛋白质之间相互作用的网络,包含 31 个节点和 69 条边,平均节点度为 4.45,根据节点度数选择前数值大小在前 20 个的蛋白进行条形排列,其中前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、白细胞介素 (IL)-6、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、基质金属蛋白酶 3 (MMP3)、炎性趋化因子 2 (CXCL2) 等 14 个蛋白的作用度值在平均节点度以上,节点度数越大表示蛋白互作关系越多。

2.5 安胃二号方治疗胃癌前病变的 GO 富集分析 安胃二号方治疗胃癌前病变的 31 个作用靶基因富集于对细菌来源分子的反应、对脂多糖的反应、细胞氧化应激反应、多细胞组织内稳态、外部刺激反应的正向调节、血管内皮生长因子的调控等 342 个生物过程;作用于突触膜、受体复合体、膜筏、膜区、内质网内腔、细胞-细胞连接等 19 个细胞。选择具有显著差异的条目进行可视化分析。

2.6 安胃二号方治疗胃癌前病变的 KEGG 富集分析 作用靶点主要富集于 IL-17 信号通路 (hsa04657: PTGS2、FOSL1、IL6、MMP3、CXCL2、MAPK3)、HIF-1 信号通路 (hsa04066: NOS2、IL6、HMOX1、SERPINE1、MAPK3)、肿瘤坏死因子信号途径 (hsa04668: PTGS2、IL6、MMP3、CXCL2、MAPK3)、VEGF 信号通路 (hsa04370: PTGS2、HSPB1、MAPK3)。根据通路与靶点之间的联系,运用 Cytoscape 软件构建基因通路网络。

3 讨论

中医药通过辨证论治与临床实践经验结合的特点,运用多味中药配制成中药复方治疗疾病,通

过协同作用提高治疗效果。本研究通过网络药理学方法得到安胃二号方的 57 个有效化合物及 233 个有效靶点,其中有 23 个化合物及 31 个靶点作用于胃癌前病变的治疗过程,调节 342 个生物过程、19 个细胞成分及 4 条主要信号通路,具有多成分、多靶点、多途径的特点。

安胃二号方治疗胃癌前病变的作用靶点中,PTGS2、IL6、MAPK3、MMP3、CXCL2 等与其他靶点的联系数量均在平均节点度以上,并且还参与调控 IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、TNF 信号途径、VEGF 信号通路中的多条信号通路,这些通路均与细胞炎症反应、细胞增殖及凋亡相关,这与 GO 富集结果一致,因此推测以上靶点可能是安胃二号方治疗胃癌前病变所调控的关键靶点。其中 PTGS2 与安胃二号方中的 6 种中药的 21 个化合物相关,与 9 个作用靶点相互作用,且与以上关键靶点均有联系,还参与调控 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、VEGF 信号通路,在胃癌前病变的治疗过程中发挥重要作用。

PTGS2 又称环氧化酶 2 (COX-2),是前列腺素合成的重要限速酶,正常生理状态下呈低表达状态,在炎症因子、促癌剂等病理因素诱导下可迅速合成呈表达升高趋势,在肿瘤组织炎症微环境中起着关键作用^[9]。目前研究已证实 COX-2 的过度表达可通过多种方式促进炎症进展和肿瘤增殖、侵袭及转移。单辉国等^[10]通过对慢性胃炎、胃癌前病变、胃癌病人胃黏膜免疫组化检测发现 COX-2 的表达水平与病变程度呈正相关,且胃癌前病变及胃癌病人 COX-2 表达阳性率与 Hp 感染后的炎性刺激明显相关;张英辉等^[11]发现 COX-2 和 VEGF 蛋白表达在慢性胃炎、胃癌前病变、胃癌病人胃黏膜中呈逐渐上升趋势,且 COX-2 的过表达可诱导 VEGF 表达升高,促进肿瘤血管生成;刘金狄等^[12]运用中药干预胃癌前病变大鼠模型发现下调大鼠胃黏膜 NF- κ B 及 COX-2 表达水平可促进胃黏膜上皮细胞凋亡、抑制细胞增殖。

IL6 参与调节机体免疫应答和炎症反应,可通过 IL6 的过表达参与肿瘤细胞增殖^[13]。唐菁等^[14]运用 COX-2 抑制剂干预人胃癌细胞模型,发现癌细胞中 COX-2 及 IL-6 表达水平明显降低,细胞增殖明显受限。MAPK3 在磷酸化激活后参与从细胞骨架变化到基因转录的各种细胞反应,对细胞周期和信号转导有调控作用,在抑制细胞增殖分化、诱导免疫应答及稳定细胞形态等方面发挥着重要作用^[15]。Oyeniran、Tanfin^[16]研究发现抑制 COX-2 及 MAPK3/1 通路可改变 MAPK 的联级反应,控制细胞炎症反应

及增殖转移。MMP3能降解细胞外基质中的蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,重塑细胞外基质的动态平衡,在肿瘤侵袭转移中起关键作用^[17]。封慧等^[18]发现胃癌前病变大鼠胃黏膜中COX-2及前列腺素E2的高表达可诱导MMP3的生成和活化,通过破坏细胞基底膜,促进肿瘤细胞浸润及转移。CXCL2是一种原癌基因编码的蛋白,可趋化中性粒细胞迁移加重炎症反应,可促进肿瘤新生血管生成^[19]。有研究发现CXCL2表达在胃炎和胃癌中均有上调,且可能与COX-2高表达诱导PGE2合成增多途径有关^[10]。

安胃二号方治疗胃癌前病变的作用靶点在IL-17信号通路中富集最多,分别是PTGS2、FOSL1、IL6、MMP3、CXCL2、MAPK3,除FOSL1外这些基因同时也参与对TNF信号通路的调节。IL-17信号通路与炎症反应相关,当IL-17结合于靶细胞后可促进炎症因子表达,引起慢性炎症、组织增生及肿瘤新生血管生成^[20]。TNF信号通路参与胃癌发生发展的全过程,对炎症反应发生及肿瘤细胞增殖、浸润和转移均有调控作用^[21]。因此推测安胃二号方治疗胃癌前病变参与调节IL-17信号通路和TNF信号通路可能通过上调MAPK3表达、下调FOS样抗原-1(FOSL1)及MMP3表达,以保持细胞外基质的动态平衡,减少炎症因子对胃上皮细胞的损伤,抑制肿瘤的增殖、侵袭及转移,促进信号转导和细胞周期的正向调控;并且通过下调炎症因子IL6、PTGS2及趋化因子CXCL2水平,调节免疫应答能力,减少炎症反应对胃黏膜的损伤,阻止肿瘤细胞的增殖。

此外,安胃二号方对胃癌前病变的治疗还可通过调节NOS2、IL6、HMOX1、SERPINE1、MAPK3的表达水平调控HIF-1(缺氧诱导因子)信号通路。肿瘤细胞的过度增殖可致血液供应不足形成低氧环境,同时肿瘤因子的刺激可使局部血管通透性增强致大量免疫细胞聚集引起细胞缺氧,加重对胃黏膜的损伤。黄柳向等^[22]发现胃癌前病变大鼠胃黏膜中HIF-1 α 、VEGF呈高表达状态且随病变程度增强,而通过中药进行干预治疗后发现下调HIF-1 α 、VEGF表达可有效逆转胃癌前病变。因此推测其作用机制可能是通过MAPK3及下调纤溶酶原激活物抑制剂1(SERPINE1)的表达,改变细胞基质的重塑功能,诱导免疫应答,阻止肿瘤细胞增殖侵袭;通过下调IL6等炎症因子水平、下调一氧化氮合酶2(NOS2)及血红素加氧酶1(HMOX1)等血管相关基因表达,减轻对胃黏膜上皮细胞及血管的损伤,使病变细胞处于缺血缺氧状态。

VEGF信号通路参与对血管形态和功能的调控,可诱导肿瘤血管生成,对肿瘤的发生和转移起重要作用。Lee等^[23]发现VEGF介导的HSPB1磷酸化可抑制HSPB1分泌及结合活性,并通过对小鼠胃癌模型的观察发现肿瘤细胞可降低HSPB1的分泌,促进肿瘤新生血管生成。安胃二号方治疗胃癌前病变可通过影响PTGS2、HSPB1、MAPK3水平参与调节VEGF信号通路,因此推测其可能通过上调MAPK3水平、下调PTGS2表达以减轻炎性刺激,诱导免疫应答;通过抑制HSPB1(热休克蛋白B1)磷酸化,使HSPB1水平上调,发挥抑制肿瘤血管生成作用。

本研究采用网络药理学方法探讨安胃二号方治疗胃癌前病变的作用机制,推测安胃二号方可能通过影响PTGS2、IL6、MAPK3、MMP3、CXCL2等基因的表达水平,参与对IL-17信号通路、HIF-1信号通路、TNF信号途径、VEGF信号通路的调控,通过改变细胞结构及相关生物过程,减轻胃黏膜炎症损伤,促进胃黏膜细胞形态及功能恢复,抑制细胞增殖侵袭,阻止甚至逆转胃黏膜慢性炎症向胃癌前病变发展,达到治疗胃癌前病变的目的。本研究结果将为开展安胃二号方治疗胃癌前病变的研究提供可参考的理论依据。

参考文献

- [1] NAGTEGAAL ID, ODZE RD, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188.
- [2] 中华医学会消化病学分会. 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] SANDOVAL-BÓRQUEZ A, SAAVEDRA K, CARRASCO-AVINO G, et al. Noncoding genomics in gastric cancer and the gastric precancerous cascade: pathogenesis and biomarkers[J]. *Disease Markers*, 2015, 2015: 503762. DOI: 10.1155/2015/503762.
- [4] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(1): 52-58.
- [5] 林寿宁. 林沛湘学术经验集[M]. 北京: 科学出版社, 2012: 22-23.
- [6] 朱永革, 唐友明, 刘玉, 等. 安胃二号方治疗慢性糜烂性胃炎合并癌前病变的临床观察[J]. *广西中医药*, 2016, 39(3): 31-33.
- [7] 林寿宁. 安胃二号方对CAG患者TFF1的影响[C]//中华中医药学会脾胃病分会, 中华中医药学会脾胃病分会第二十五届全国脾胃病学术交流会论文汇编. 贵阳: 中华中医药学会脾胃病分会, 中华中医药学会, 2013: 150-153.
- [8] 林寿宁, 杨伟兴, 朱永革, 等. 安胃二号方对胃溃疡大鼠BCL-2及NF- κ B的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(9): 1899-1901.
- [9] ECHIZEN K, HIROSE O, MAEDA Y, et al. Inflammation in gas-

- tric cancer; interplay of the COX-2/prostaglandin E2 and Toll-like receptor/MyD88 pathways [J]. *Cancer Science*, 2016, 107(4):391-397.
- [10] 单辉国, 华付, 陈婷, 等. 胃癌和癌前病变黏膜组织环氧化酶-2、表皮生长因子受体表达与幽门螺杆菌感染的相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(5):67-70.
- [11] 张英辉, 闫伟, 乔宝军, 等. COX-2、VEGF-C 蛋白在胃癌及癌前病变组织中的表达及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(10):1040-1043.
- [12] 刘金秋, 刘阳阳, 顾庆华, 等. 欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠胃黏膜关键因子 NF- κ B、COX-2 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10):2354-2357, 后插 9.
- [13] ZHANG JZ, LIU CM, PENG HP, et al. Association of genetic variations in IL-6/IL-6R pathway genes with gastric cancer risk in a Chinese population[J]. *Gene*, 2017, 6(23): 1-4.
- [14] 唐菁, 曲丽梅, 曹维斌, 等. 非甾体类抗炎药阿司匹林、吲哚美辛对胃癌 MGC803 细胞的抑制作用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10):1341-1343.
- [15] CAO HY, XIAO CH, LU HJ, et al. MiR-129 reduces CDDP resistance in gastric cancer cells by inhibiting MAPK3[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(15): 6478-6485.
- [16] OYENIRAN C, TANFIN Z. MAPK14 cooperates with MAPK3/1 to regulate endothelin-1-mediated prostaglandin synthase 2 induction and survival in leiomyoma but not in normal myometrial cells [J]. *Biology of Reproduction*, 2011, 84(3): 495-504.
- [17] REN J, LIU J, SUI X. Correlation of COX-2 and MMP-13 expressions with gastric cancer and their effects on prognosis[J]. *Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 2019, 24(1): 187-193.
- [18] 封慧, 叶柏, 朱莹莹, 等. 健脾活血方对胃癌前病变大鼠胃黏膜 COX-2 及 MMP-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7):161-165.
- [19] MCLEAN MH, MURRAY GI, STEWART KN, et al. The inflammatory microenvironment in colorectal neoplasia [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15366. DOI: 10.1371/journal.pone.0015366.
- [20] MENG X, ZHU S, DONG Q, et al. Expression of Th17/Treg related molecules in gastric cancer tissues[J]. *The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 2018, 29(1): 45-51.
- [21] BIGATTO V, DE BACCO F, CASANOVA E, et al. TNF- α promotes invasive growth through the MET signaling pathway[J]. *Molecular Oncology*, 2015, 9(2): 377-388.
- [22] 黄柳向, 周晶, 喻斌, 等. 莪术健胃方调控 HIF-1 α 、VEGF 表达对胃癌前病变的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5):74-78.
- [23] LEE YJ, LEE HJ, CHOI SH, et al. Soluble HSPB1 regulates VEGF-mediated angiogenesis through their direct interaction[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(2): 229-242.

(收稿日期:2020-08-03, 修回日期:2021-04-02)

引用本文: 范玉梅, 赵明, 赵媛, 等. 黑老虎根提取物调控微小 RNA-193 对肝星状细胞 HSC-T6 增殖凋亡的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(7): 1296-1300. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.07.006.

◇ 药学研究 ◇



黑老虎根提取物调控微小 RNA-193 对肝星状细胞 HSC-T6 增殖凋亡的影响

范玉梅, 赵明, 赵媛, 刘俊英

作者单位: 周口市中心医院消化科, 河南 周口 466330

通信作者: 刘俊英, 男, 主任医师, 研究方向为肝脏疾病, Email: f83462147@qq.com

摘要: **目的** 探讨黑老虎根提取物对肝星状细胞(HSC-T6)增殖、凋亡的影响及分子机制。**方法** 于2018年10月至2019年12月进行该研究。将肝星状细胞HSC-T6分为实验组(1、2、3组)、过表达微小RNA(miR-NC)组、过表达微小RNA-193(miR-193)组、实验3+抑制物miR-NC(anti-miR-NC)组、实验3+抑制物miR-193(anti-miR-193)组。流式细胞仪检测细胞周期及细胞凋亡情况;细胞计数试剂盒8(CCK-8)检测细胞存活率;蛋白质印迹法检测活化胱天蛋白酶-3(cleaved caspase-3)、增殖细胞核抗原(Ki67)蛋白表达;实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测miR-193表达水平。**结果** 与对照组相比,实验2、3组HSC-T6细胞G0-G1期比例[(34.03±2.66)%比(42.60±2.74)%、(50.37±3.42)%]、细胞凋亡率[(7.40±0.88)%比(15.56±1.30)%、(21.75±1.62)%]、cleaved caspase-3(0.23±0.01比0.43±0.02、0.66±0.03)表达、miR-193(0.92±0.04比1.65±0.05、2.69±0.07)表达升高,S期细胞比例、细胞存活率、Ki67表达降低(均 $P<0.05$)。与miR-NC组相比,miR-193组miR-193表达水平、G0-G1期细胞占比、细胞凋亡率、Cleaved caspase-3升高,S期细胞比例、细胞存活率、Ki67表达降低(均 $P<0.05$)。与实验3+anti-miR-NC组相比,实验3+anti-miR-193组细胞存活率、S期细胞比例、Ki67水平升高,细胞凋亡率、G0-G1期细胞比例、Cleaved caspase-3表达降低(均 $P<0.05$)。**结论** 黑老虎根提取物可抑制HSC-T6细胞增殖,促进细胞凋亡,可能通过上调miR-193实现。

关键词: 五味子属; 肝硬化; 黑老虎根提取物; 微小RNA-193; 肝纤维化; 肝星状细胞; 增殖; 凋亡