基于生物信息学从铁死亡角度筛选慢性萎缩性胃炎的天然活性成分

郑伊惠，胡金叶，黄少杰，郑洋，王佳慧，汪磊，杨仕权*（广西中医药大学赛恩斯新医药学院医学系，广西 南宁 530222）

摘要：目的 本研究旨在利用机器学习和网络药理学探讨基于生物信息学从铁死亡角度筛选慢性萎缩性胃炎的天然活性成分，为治疗慢性萎缩性胃炎（CAG）开辟新视野。**方法** 在GEO数据库中检索与慢性萎缩性胃炎相关的数据集，在FerrDb数据库收集与铁死亡相关靶点。利用R软件包GEO-query获取慢性萎缩性胃炎（CAG）相关数据集GSE27411的表达谱和临床信息，并筛选差异靶点，将铁死亡与CAG差异表达的交互靶点构建蛋白互作网络，并对关键靶点借助VarElect工具进行表型分析。通过机器学习算法支持向量机（support vector machine，SVM）进一步筛选疾病靶点基因。铁死亡与CAG的天然活性成分为潜在作用靶点。利用clusterProfiler包对潜在靶点进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能富集分析和WikiPathways通路富集分析。利用Lasso回归筛选铁死亡与CAG的天然活性成分。利用Coremine定位药物小分子，并通过TCMSP找到天然药物小分子所来源的天然药物及其所对应靶点后进行分子对接分析。**结果** 筛选到GSE27411数据集，差异分析后获取993个靶点，同时得到455个铁死亡靶点。进行交互处理后得到29个共同靶点，功能富集分析发现共同靶点与脂质与动脉样硬化、活性氧、RIG-I-样受体信号通路、FoxO信号通路等有关。通过LASSO-COX获取7个诊断性基因：JUN、EGFR、BRD4、ATG5、BACH1、QSOX1、NR1D2。Coremine显示Apabetalone、cobaltiprotoporphyrin、sulmazole、4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole、tin protoporphyrin IX、Chloroquine、Gefitinib等多个药物成分，形成了较好的分子对接。其中cobaltiprotoporphyrin对接结果最佳，可能对治疗CAG具有重要意义。**结论** 本研究通过生物信息学手段和药物规律分析，从铁死亡角度治疗CAG方向上提供基础理论与数据支持，为寻找CAG治疗靶点药物的研究提供一个新的切入点。

关键词：慢性萎缩性胃炎；铁死亡；天然药物；生物信息；机器学习

中图分类号：R966　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）01-0024-10

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.01.006

Bioinformatics-based Screening of Natural Active Ingredients for Chronic Atrophic Gastritis from An Ferroptosis Perspective

ZHENG Yihui, HU Jinye, HUANG Shaojie, ZHENG Yang, WANG Jiahui, WANG Lei, YANG Shiquan*（*Department of Medicine, Sainz New Medical College, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi* 530222, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE The aim of this study is to explore the bioinformatics-based screening of natural active ingredients for chronic atrophic gastritis（CAG）from the perspective of ferroptosis using machine learning and network pharmacology, thereby opening a new horizon for the treatment of CAG. **METHODS** Datasets related to CAG were retrieved from the GEO database, and ferroptosis-related targets were collected from the FerrDb database. The R package GEO-query was used to obtain the expression profiles and clinical information of the CAG-related dataset GSE27411, followed by screening of differential targets and CAG differentially expressed targets were used to construct a protein-protein interaction（PPI）network, and the phenotypes of the key targets were analyzed using the VarElect tool. Support vector machine（SVM）, a machine learning algorithm, was employed to further screen disease target genes. These natural active ingredients take the overlapping targets of ferroptosis and CAG as their potential action targets. Gene Ontology（GO）functional enrichment analysis and WikiPathwayss enrichment analysis were performed on the potential targets using the R package clusterProfiler. LASSO regression was utilized to screen natural active ingredients related to ferroptosis and CAG. The Coremine database was used to identify small-molecule drugs, and the TCMSP database was employed to find the natural drugs from which these small-molecule natural products are derived as well as their corresponding targets, followed by molecular docking analysis. **RESULTS** The GSE27411 dataset was selected for analysis. After differential expression analysis, 993 CAG-related differential targets were identified, along with 455 ferroptosis-related targets. A total of 29 overlapping targets were obtained through intersection analysis. Functional enrichment analysis revealed that these overlapping targets were associated with lipids and

基金项目：广西自然科学基金项目（2023GXNSFBA026274；2024GXNSFAA010235）；广西中医药大学赛恩斯新医药学院2024年大学生创新训练计划项目（202413643015）；国家自然科学基金项目（82204755）；广西壮瑶药重点实验室基金资助项目（GXZYYKF2023-05）。

作者简介：郑伊惠，研究方向：民族药防治消化系统疾病　　***通信作者：**杨仕权，助理研究员，研究方向：民族药防治消化系统疾病，E-mail：duoduo6181@126.com

atherosclerosis, reactive oxygen species (ROS), the RIG-I-like receptor signaling pathway, the FoxO signaling pathway, among others. Seven diagnostic genes were identified via LASSO-COX regression analysis: JUN, EGFR, BRD4, ATG5, BACH1, QSOX1, and NR1D2. Coremine identified several small-molecule drugs, including Apabetalone, cobaltiprotoporphyrin, sulmazole, 4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole, tin protoporphyrin IX, Chloroquine and Gefitinib, all of which exhibited favorable molecular docking result. Among these, cobaltiprotoporphyrin showed the optimal docking performance, suggesting its potential significance for CAG treatment. **CONCLUSION** Through bioinformatics approaches and drug regularity analysis, this study provides basic theoretical and data support for the treatment of CAG from the perspective of ferroptosis, and offers a new entry point for the search of therapeutic drugs targeting CAG.

KEYWORDS: chronic atrophic gastritis; ferroptosis; natural medicine; bioinformatics; machine learning

慢性萎缩性胃炎（CAG）属于常见的慢性胃黏膜病变，乃是胃癌的一种癌前状态。其主要病理变化表现为胃黏膜上皮与腺体萎缩、黏膜变薄、黏膜肌层增厚，并伴有肠上皮化生、不典型增生等[1]。胃黏膜萎缩涵盖生理性萎缩和病理性萎缩，而病理性萎缩又包含非化生性萎缩和化生性萎缩，在临床中进展为胃腺癌最为常见的黏膜状态即为胃黏膜萎缩与肠上皮化生（Intestinal metaplasia，IM），二者共同被称为CAG[2]。依据Correa模型[3]对于肠型胃癌（占胃癌80%以上）发生模式的阐述，其过程为正常胃黏膜-慢性非萎缩性胃炎-CAG-肠上皮化生-上皮内瘤变-胃癌。胃黏膜损伤是CAG的起始环节，GMECs的大量异常死亡是导致胃黏膜损伤的关键因素。研究显示，铁过载引发的细胞铁死亡能够推动多种胃肠道疾病的发展，对铁死亡进行抑制能够缓解肠缺血-再灌注、溃疡性结肠炎[3]。铁过载可借助Fenton反应促使活性氧（ROS）释放增加，对线粒体造成损伤使其膜电位降低，最终诱导细胞铁死亡[4]。故而，抑制铁死亡是对CAG进行防治的有效途径[4]。

铁死亡（ferroptosis）作为一种全新的调节性细胞死亡方式，参与肿瘤、免疫以及炎症性疾病的发生与发展过程中。其中，氧化损伤与抗氧化防御之间的失衡是铁死亡的核心环节，而由活性氧（reactive oxygen species，ROS）所导致的脂质过氧化物积累以及氧化还原失衡，是铁死亡发生及调控的关键所在[5,6]。研究表明[7]，中药活性成分在促进或者抑制铁死亡药理作用方面具有良好的前景，同时由于天然活性成分具有多靶点、不良反应少和经济压力小的优势使其在铁死亡的研究中占有重要地位。

肿瘤细胞能够通过适应氧化环境来对铁死亡进行调控，进而推动肿瘤的生长及恶性进展。现已证明，诱导肿瘤细胞铁死亡可作为治疗肿瘤的一种有效策略。然而，围绕铁死亡防治CAG目前仍缺乏明确的靶点和药物。故而，本研究将借助公共数据库，以铁死亡为切入点，揭示CAG与铁死亡共同的分子生物学机制，筛选出基于铁死亡防治CAG的潜在天然活性成分，从而为CAG的防治以及新药研发提供崭新的思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据获取从美国生物技术信息中心基因表达综合（Gene Expression Omnibus，GEO）数据库（https://www.ncbi. nlm.nih.gov/geo/）收集CAG相关数据，获得训练集GSE27411中6例CAG患者和6例健康对照（healthy control，HC）的基因表达样本。GSE27411数据标题为“Transcriptional analysis reveals the molecular details of atrophic gastritis in Helicobacter pylori infected corpus mucosa”，发表时间为2014年2月4日，发表平台为BMC Med Genomics。

1.2 差异基因表达分析

使用R软件（版本4.2.20）中limma程序包分析GSE27411数据集的差异基因，其中以$P<0.05$且$|LogFC|>0.3$为条件进行筛选，并将排序靠前的结果进行可视化分析。同时使用Pheatmap程序包制作差异基因热图及使用ggplot2程序包制作火山图。

1.3 基因本体和京都基因与基因组百科全书富集分析

为了揭示CAG的潜在生物功能，使用R软件包Cluster Profiler进行基因本体（gene ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）富集分析，设置$P<0.05$时具有统计学意义，即富集较显著，并且将GO和KEGG分析的前7个结果进行可视化绘制出GO和KEGG富集分析图。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络制作及核心基因的获取验证

将共同基因导入STRING11.5分析平台（https://

cn.string-db.org/)，物种设置为“Homo sapiens”（人类），构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein- protein interaction，PPI）网络并进行可视化。将结果以TSV格式导入Cytoscape3.8.2软件，构建PPI网络图，采用Cytoscape的cytoHubba插件，依据Betweenness计算方法进行拓扑结构分析、筛选核心基因。同时基于验证集GSE27411采用Wilcoxon检验进行表达差异验证，验证通过即为核心基因。

1.5 机器学习筛选关键基因

通过R软件包glmnet、e107进行最小绝对收缩和选择算子（the least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）算法和支持向量机-递归特征消除（support vector machine-recursive feature elimination，SVM-RFE）分析鉴定关键基因。用VennDiagram将二者获得的基因取交集，最后所得到的交集即CAG能量代谢的关键基因。对关键基因绘制接受者操作特征（receiver operating characteristics，ROC）曲线并计算曲线下面积（area under the curves，AUC），以检测关键基因的诊断效能。

1.6 Coremine筛选靶向关键靶点的天然活性成分

将关键基因导入Coremine，检索得到与关键基因相互作用的化合物，以Excel表格的形式导出。

1.7 关键靶点与天然活性成分分子对接

从ZINC数据库（http://zinc15.docking.org）中下载化合物结构，使用AutoDock软件进行加氢、加电子等操作。从PDB数据（https://www.rcsb.org/）下载相关蛋白的3D结构，运用DiscoverStudio 3.0软件对蛋白质进行去水、加氢等操作后，利用AutoDock vina进行分子对接。

2 结果

2.1 数据处理

GSE27411数据集中6例CAG患者和6例HC绘制差异基因火山图，筛选出上调基因60个，下调基因174个，见图1。

2.2 支持向量机分析

支持向量机（support vector machine，svm）是一类对数据进行二元分类的广义线性分类器，属于机器学习中的监督学习。本研究利用svm进一步预测靶点基因对于疾病和正常状态的影响。RANK值大于1 000的差异靶点基因被定义为疾病靶点基因。铁死亡与CAG的交集靶点为潜在作用靶点，结果采用韦恩图展示，见图2。其29个铁死亡与CAG的交集靶点分别为ATG5、GSTM1、FOXO4、IFNA16、SIAH2、GPX4、TMSB4Y、NR1D2、PTEN、EGFR、JUN、PARP16、BACH1、MIB2、MIB1、SLC39A14、PEBP1、ELAVL1、CIRBP、NEDD4 L、IFNA7、QSOX1、SREBF2、METTL14、ALOX15、PPP1R13 L、STK11、LPCAT3、BRD4。

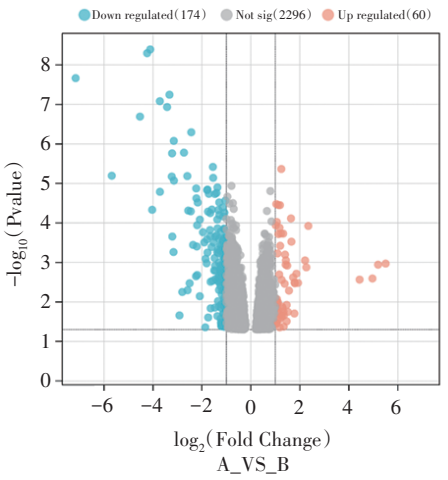


图1 差异基因火山图

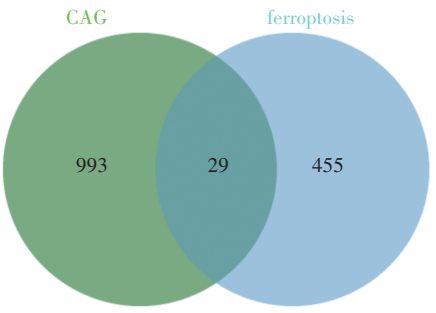


图2 铁死亡与CAG的交集靶点韦恩图

2.3 基因集富集分析

取交集得到29个CAG中的免靶点基因，并进行KEGG和GO分析。采用cluster Profiler包对29个交集靶点进行GO富集分析，以$P<0.05$为条件进行筛选后共得到56个GO条目（BP：37个；CC：7个；MF：12个），选择每项前7个GO条目绘制气泡图，见图3。分析发现，BP主要富集在RNA聚合酶II转录的正调控、蛋白质泛素化等；CC主要富集在胞质、核浆、细胞质、核等；MF主要富集在相同的蛋白质结合、酶结合等。将所得的靶点基因输入DAVID数据库进行KEGG分析，以调整P值<0.05，FDR<0.25，并创建了弦图以可视化这些富集结果，见图4。分析所得，交集靶点主要富集在脂质与动脉样硬化、ROS、RIG-I-样受体信号通路、FoxO信号通路等。

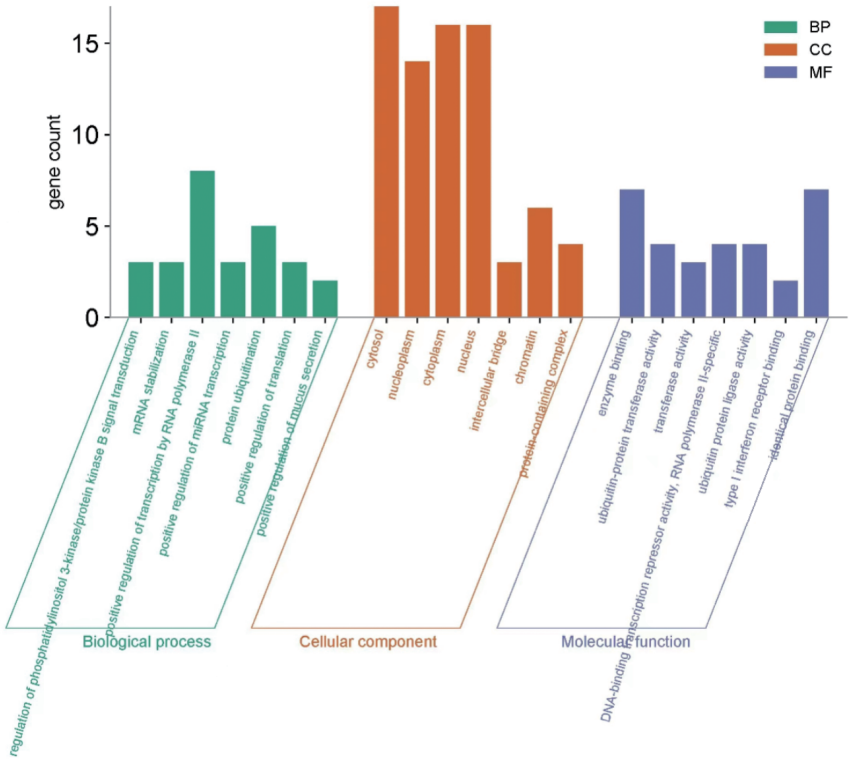


图3　共同基因GO和KEGG富集分析前7条富集结果可视化

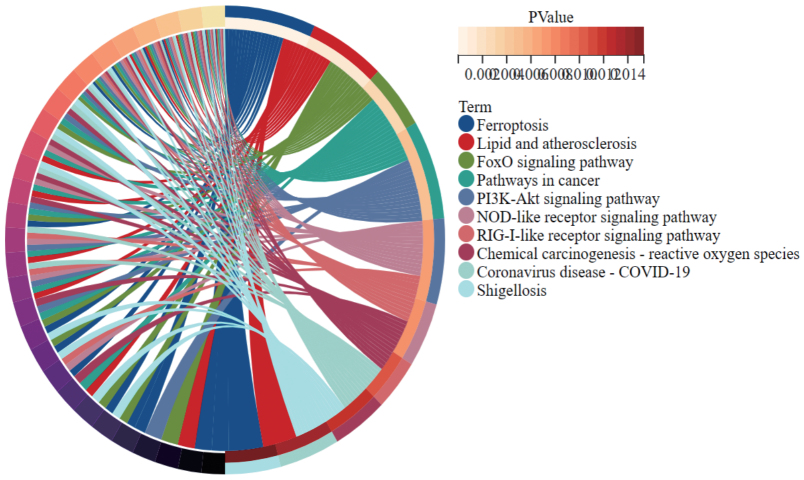


图4　KEGG弦图

2.4　PPI网络及核心基因

CAG潜在靶点基因PPI网络节点29个，边40条，平均度值为2.76，图中节点的大小及颜色深浅与其度值成正比，见图5。将29个交集靶蛋白输入到String数据库，选择Homo，进行蛋白质相互作用分析，筛选核心靶点并隐藏没有相互联系的蛋白进行制图，见图6。采用Cytoscape的cytoHubba插件，基于Degree值计算取前10个核心基因即JUN、ATG5、BRD4、EGFR、PTEN、ELAVL1、STK11、ALOX15、GPX4、LPCAT3，见图7，其核心基因具体信息见于表1。

2.5　关键基因的筛选

为了进一步确定并鉴定共同基因中具有诊断性意义的基因，寻找密切相关的诊断性生物标志物。使用LASSO算法筛选出7个关键基因，设置λ值为0.19，最终筛选出7个关键预后基因，分别为JUN、EGFR、BRD4、ATG5、BACH1、QSOX1、NR1D2，见图8。其自变量回归系数如图9所示，图中有7条

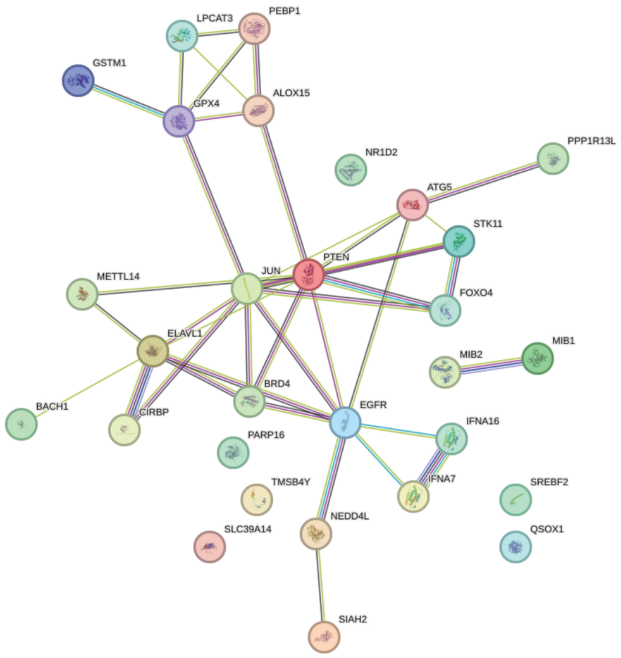


图5 PPI相互作用网络图

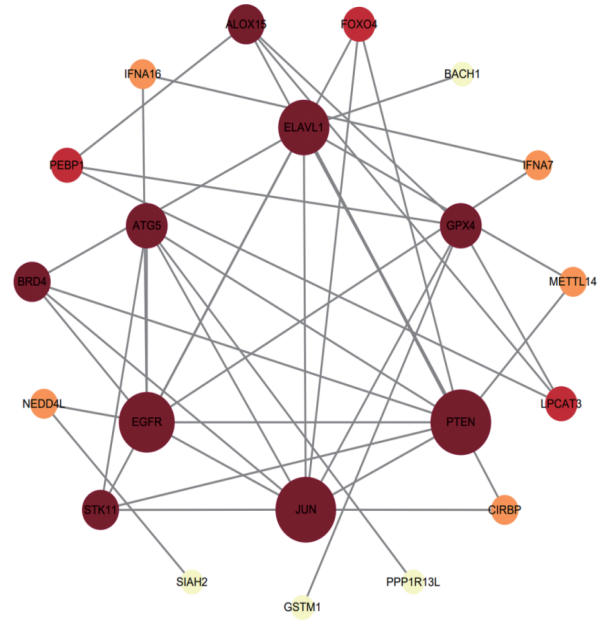


图6 PPI数据图

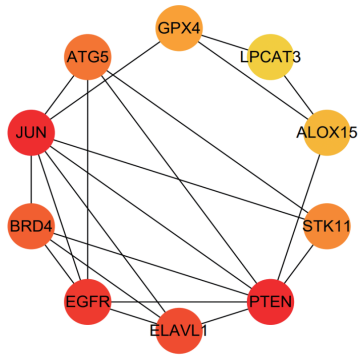


图7 PPI Degree前10图

表1 PPI蛋白之间互作连线数

基因	Degree值	接近中心性	集聚系数
PTEN	9	0.606 060 606 060 606 1	0.361 111 111 111 111 1
JUN	9	0.625	0.361 111 111 111 111 1
EGFR	8	0.571 428 571 428 571 4	0.321 428 571 428 571 45
ELAVL1	7	0.526 315 789 473 684 2	0.380 952 380 952 380 93
GPX4	5	0.465 116 279 069 767 44	0.3
ATG5	5	0.5	0.5
STK11	4	0.444 444 444 444 444 4	0.833 333 333 333 333 4
BRD4	4	0.487 804 878 048 780 53	1.0
ALOX15	4	0.454 545 454 545 454 53	0.5
LPCAT3	3	0.344 827 586 206 896 6	1.0

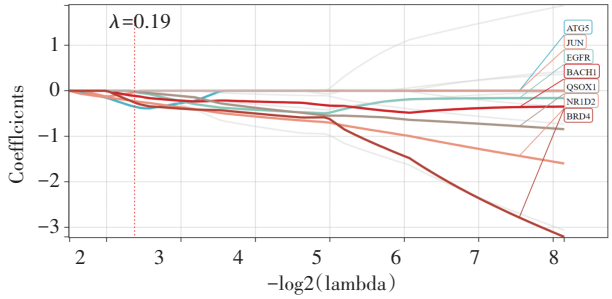


图8 lasso回归分析交叉验证曲线

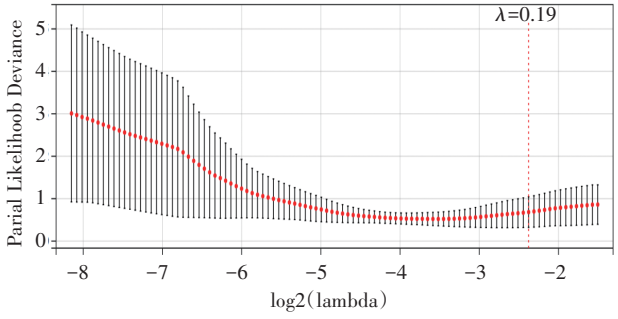


图9 lasso系数路径图

不同颜色的线代表了7个变量，颜色越暗代表其Degree值越大，其颜色深浅依次为PTEN、JUN、EGFR、ELAVL1、GPX4、ATG5、STK11、BRD4、ALOX15、LPCAT3。每一条曲线代表了每一个自变量系数的变化轨迹。AUC越接近1.0，检测方法真实性越高。采用ROC曲线分析7个基因的AUC值，评价其对CAG诊断的敏感性和特异度，AUC值均大于0.8，说明有一定的准确性，提示7个基因具有较高的诊断价值，见图10。筛选出7个关键基因进行生存曲线（又称Kaplan-Meier曲线），旨在描述各组患者的生存状况，见图11。筛选出7个关键基因进行预后热图分析，蓝色柱状RiskScore为低水平，红色柱状RiskScore为高水平（R代表红色，B代表蓝色），见图12。

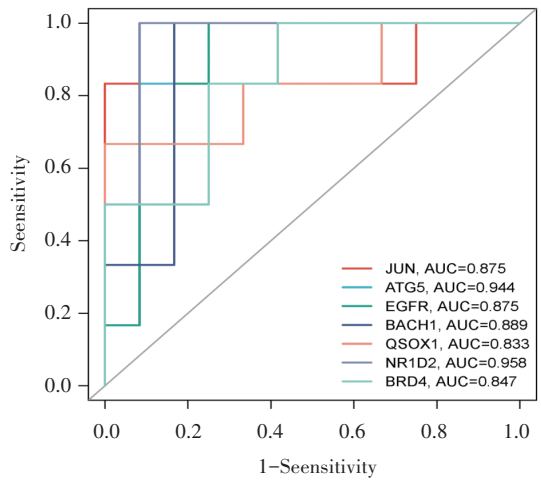


图10 ROC曲线图

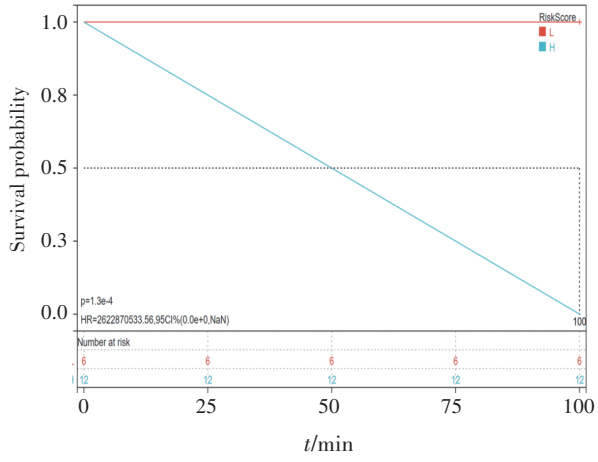


图11 K-B曲线

2.6 药物的预测与验证

通过Coremine数据库寻找与关键候选靶点相匹配的化合物，通过活性能来预测为关键靶点的天然化合物，见表2。结合能是评价受体与配体结合稳定性的标准，一般认为，结合能小于−4.25、−5.0或−7.0 kcal·mol^{-1}分别表明受体与配体之间具有一定、良好或强的结合活性。本研究结果显示，小分子化合物配体为阿帕他隆（Apabetalone）、原卟啉钴（cobaltiprotoporphyrin）、硫马唑（sulmazole）、4-（4-氟苯基）-2-（4-羟基苯基）-5-（4-吡啶基）咪唑（4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl) imidazole）、锡原卟啉IX（tin protoporphyrin IX）、氯奎（Chloroquine）、吉非替尼（Gefitinib）分别与靶点蛋白JUN、EGFR、BRD4、ATG5、BACH1、QSOX1、NR1D2结合效果如图13所示，颜色的差异代表结合活性的差异程度，颜色越接近蓝色说明结合活性越好，则接近红色表示结合活性较差（图中R为红色，B为蓝色）。Apabetalone、cobaltiprotoporphyrin、sulmazole、4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole、tin protoporphyrin IX、Chloroquine、Gefitinib对接平均结合能分别是−5.76、−6.94、−6.25、−6.78、−5.06、−5.92、−5.58 kcal·mol^{-1}，其中cobaltiprotoporphyrin对接结果最佳，对接结合能分别为−7.42、−7.9、−10.21、−5.02、−6.29、−5.01、−6.74 kcal·mol^{-1}，提示其与7个靶点之间有较强的结合活性，验证了

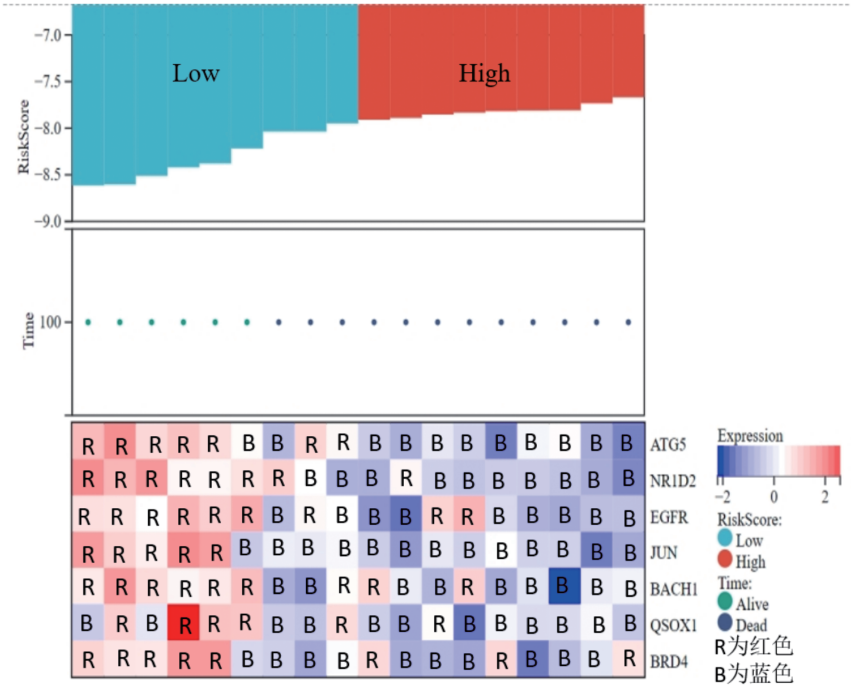


图12 预后热图分析

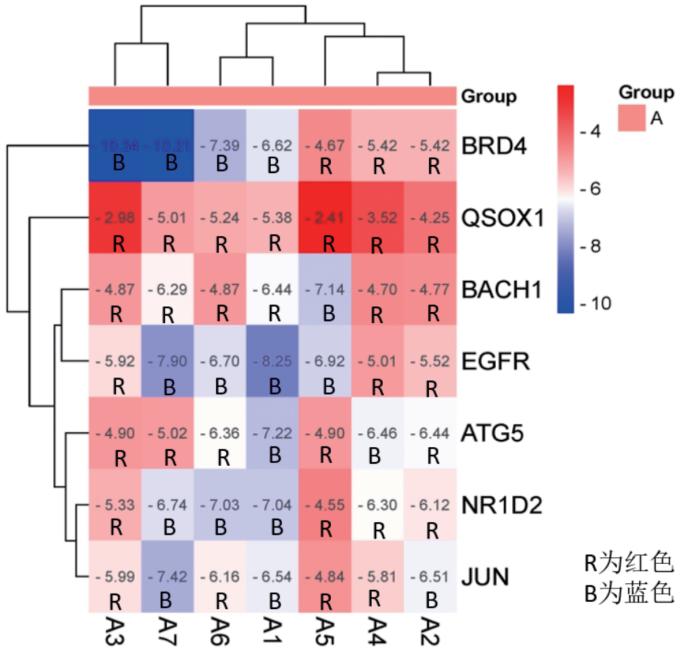
表2　关键活性成分与靶点的对接结合能(kcal·mol^{-1})

靶点	化合物	活性能
JUN	4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole	−6.54
	pyrazolanthrone	−5.74
EGFR	Lapatinib	−4.59
	Tyrosine	−3.67
	Afatinib	−4.52
	Osimertinib	−4.39
	Erlotinib	−2.26
	Gefitinib	−8.38
BRD4	BRD4 Inhibitor PLX51107	−8.69
	BET Inhibitor BMS-986158	−9.76
	Apabetalone	−10.34
	Mivebresib	−6.93
	Molibresib	−9.48
	Birabresib	−5.64
ATG5	bafilomycin A1	−2.55
	Chloroquine	−6.46
BACH1	rapanone	−2.66
	tin protoporphyrin IX	−7.14
	Biliverdine	−3.62
QSOX1	sulmazole	−5.26
	furfuryl mercaptan	−3.14
	cephaelin	−5.16
	tris(2-carboxyethyl)phosphine	−3.83
NR1D2	cobaltiprotoporphyrin	−6.74
	Chlorpropham	−5.75
	diithiol	−4.92

预测药物-靶点关系的可靠性，选择最佳对接结果进行可视化操作，见图14。此外，对接结合能小于−8 kcal·mol^{-1}的对接结果进行可视化操作，见图15。

3　讨论

本文研究综合应用去批次处理等生物信息方法，筛选出CAG与铁死亡交集的29个靶点。利用LASSO-COX和ROC分析进一步确定并鉴定共同靶点中具有诊断性意义的靶点，结果表明JUN、EGFR、BRD4、ATG5、BACH1、QSOX1、NR1D2都可能是CAG发生、发展的潜在生物标志物和铁死亡干预的作用靶点。研究表明[8]，JUN家族转录因子中的一员——c-Jun能够反式激活大量直接或间接参与调控细胞增殖以及肿瘤转化的基因。c-Jun在磷酸化后被激活，进而能诱导诸多如ETS和NF-κB等被激活的转录因子，由此产生众多重要的细胞增殖和生长调节因子，例如c-Myc、细胞周期蛋白D1和c-Fos[9]。c-Jun可通过促进细胞增殖，从而直接充当致癌基因[10]。EGFR即表皮生长因子受体，它是原癌基因c-erbB-1表达的具有酪氨酸激酶活性的受体，广泛参与到细胞的增殖、分化过程当中，并且与胃癌、乳腺癌、结肠癌等肿瘤的发生发展紧密相关[11]。有研究表明[12]，EGFR能够作为肿瘤预后评价的标志物，在恶性肿瘤患者中，EGFR的异常表达通常被



注：A1为4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole，A2为Gefitinib，A3为Apabetalone，A4为Chloroquine，A5为tin protoporphyrin IX，A6为sulmazole，A7为cobaltiprotoporphyrin。

图13　结合活性的差异程度

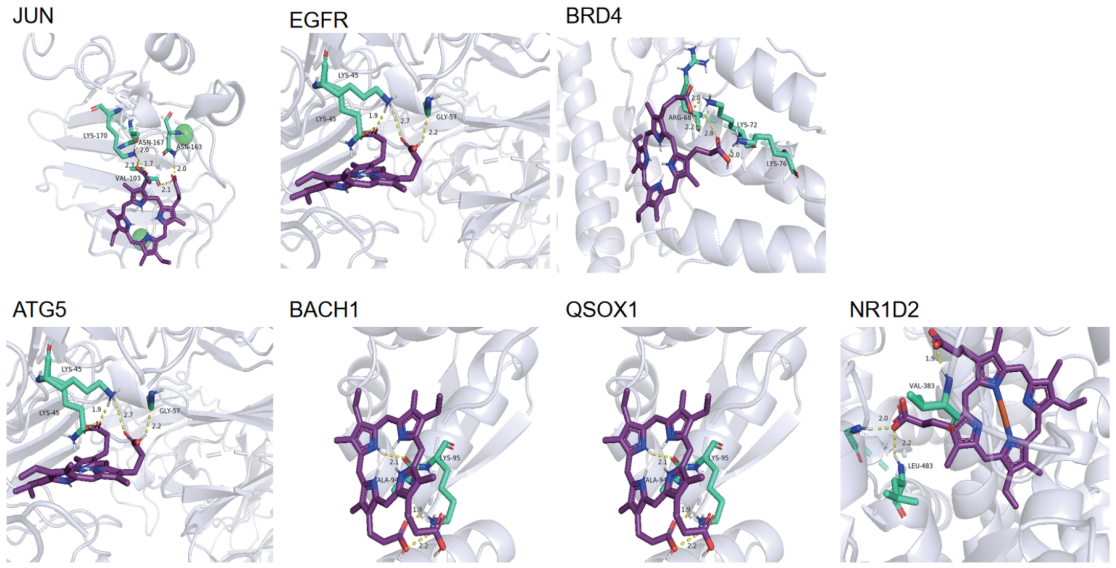


图14 cobaltiprotoporphyrin与靶点分子对接结果可视化

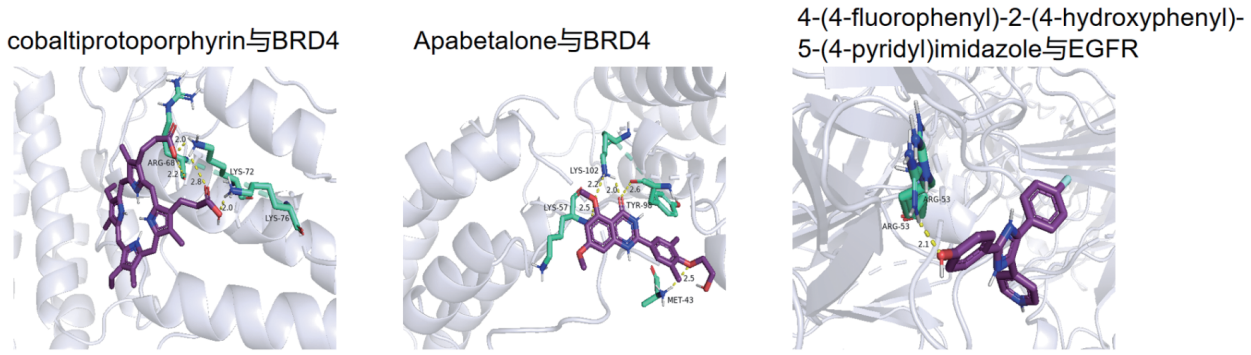


图15 结合能小于-8kcal/mol的分子对接结果可视化

视作预后不良的重要指标。此外，EGFR可通过PI3K/mTOR信号通路来促进胃癌细胞的增殖和转移[12]。BRD4在细胞恶性转化和肿瘤进展中起着重要作用，参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、耐药、肿瘤血管生成、肿瘤干细胞自我更新等一系列过程[13,14]。同时，BRD4还能够直接识别并与组蛋白乙酰化的赖氨酸残基相结合，招募并形成一系列关键的调控复合物，进而协同调控众多癌基因的转录，以此促进肿瘤的发生以及癌细胞的快速增殖[15]。MMP-13在多种恶性肿瘤组织中均有表达，能够提升肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[16]。此外，BRD4是胃癌发生与发展过程中的重要基因，其可能通过调控MMP-13来影响肿瘤的侵袭、转移以及患者的预后。ATG5在不典型增生组和胃癌组织中的mRNA及蛋白表达较高，这意味着随着肿瘤的逐步进展，ATG5的表达水平不断升高，自噬作用也不断增强，并且在ATG5蛋白侵及外膜且有淋巴结转移的胃癌组织中，其自噬水平进一步上调，由此可推测恶性程度越高以及处于进展期的胃癌，其自噬活性水平会显著上调，这表明与ATG5相关的自噬水平上调对胃癌的发展有着重要的推动作用[17,18]。Lv团队研究发现[19]，自噬过程若出现异常激活，会对机体内的细胞器及蛋白质造成破坏，进而为肿瘤细胞的增殖与浸润创造条件。此外，异常表达的ATG5会对细胞内的新陈代谢以及凋亡速率产生影响，致使细胞内环境陷入紊乱状态，这是恶性肿瘤形成与发展过程中的关键环节。Chen团队研究发现[20]，BACH1可能通过抑制相关抑癌基因和相关抗氧化应激反应基因，破坏胃上皮细胞原本的氧化应激、衰老、凋亡机制间的平衡，以此通过转录调节促胃癌转移基因，刺激胃癌细胞活性等方式参与胃癌的发生与发展。有研究表明[21]，QSOX1在细胞外基质的合成中起着重要作用，且与恶性肿瘤的发生存在关联。NR1D2参与到细胞代谢、增殖、自噬以及炎症反应

等诸多生理过程中[22]。Myc基因作为原癌基因，参与了调节DNA复制、细胞生长及细胞凋亡等过程，其大量表达将会诱导肿瘤的发生[23]。有研究表明[24]，C-Myc能够与NR1D2的E-box相结合并上调NR1D2的转录。而NR1D2可促进胃癌组织中的从头脂质合成，通过控制癌细胞增殖极为重要的合成代谢途径来推动肿瘤的发生[25]。

通过Coremine从已发表的文献中整理化学、遗传学、表型和疾病之间的关联性，发现以上靶点均与化学和药物引起的胃炎、CAG、胃癌等关系较大。整合各种数据广泛用于预测基因的潜在药物靶点为4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole、Gefitinib、Apabetalone、Chloroquine、tin protoporphyrin IX、sulmazole、cobaltiprotoporphyrin。根据现有的临床证据，4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole，是一种ATP结合口袋特异性抑制剂，也是一种p38 MAPK抑制剂，具有抗肿瘤、抗炎和抗病毒等药理作用。tin protoporphyrin IX显著抑制了癌细胞的增殖。sulmazole可增强Ca^{2+}的敏感性，影响炎症介质的分泌。Gefitinib可妨碍肿瘤的生长、转移和血管生成，并增加肿瘤细胞的凋亡。其过度表达导致抗凋亡Ras信号转导级联的激活增强，随后导致胃癌细胞存活率增加和细胞增殖失控[26]。Apabetalone可降低炎症标志物[27]。Chloroquine和cobaltiprotoporphyrin是抗炎剂，可能赋予对胃炎的治疗效果[28]。分子对接结果发现，cobaltiprotoporphyrin对接活性最佳，平均结合能可以达到-6.94 kcal·mol^{-1}，提示cobaltiprotoporphyrin与靶点之间有较强的结合活性。cobaltiprotoporphyrin具有抗氧作用，能够清除自由基，减轻氧化应激对胃黏膜的损伤；同时，还可促进血红蛋白合成，可能帮助改善血液循环，从而促进受损组织的修复。这都说明了cobaltiprotoporphyrin具有调节炎症反应，对胃炎的病理过程产生积极影响。其次，活性能小于-8 kcal·mol^{-1}表明具有较强的结合活性，在本研究中Apabetalone与BRD4和4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole与EGFR的结合能小于-8 kcal·mol^{-1}，这说明了其具有较强的结合活性。肠道菌群是宿主共同进化的代谢器官，对于营养物质的吸收、能量代谢、肠道免疫系统的成熟以及保护胃肠道黏膜免受病原菌感染等方面起着重要作用[29]。有研究发现[30]，apabetalone可以有效调节肠道微生物组的组成，影响厚壁菌门和拟杆菌门之间的平衡，这说明了Apabetalone可以通过调节肠道菌群来影响胃肠道。H.pylori是革兰氏阴性有鞭毛的螺旋形弯曲杆菌，能够在胃酸中生存，导致慢性胃炎的发生[31]。p38是一种丝裂原活化蛋白激酶，，其参与了细胞周期调控、细胞凋亡以及炎症反应等多种生物学过程[32]。在感染H.pylori的过程中，p38 MAPK通路中相关蛋白表达水平明显上调，炎症也急剧发生发展[31]。而4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole可以抑制p38激酶活性，这说明了4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole通过抑制p38 MAPK通路从而抑制胃炎的发生。

共同基因的GO和KEGG功能富集分析显示，大多数富集的基因集与交集靶点主要富集在脂质与动脉粥样硬化、ROS、FoxO信号通路等有关。铁死亡会使ROS引起脂质过氧化物的积累和氧化还原失衡，从而使机体处于失衡状态继而调控CAG。研究表明FoxO转录因子在多种肿瘤细胞中发挥肿瘤抑制因子的作用。其抗肿瘤机制可能包括参与细胞周期调控和细胞凋亡调控。FoxO转录因子可能既是一种细胞增殖的负性调节因子，亦是一种细胞凋亡促进因子[33,34]。

综上所述，cobaltiprotoporphyrin通过多组分、多靶点、多通路协同机制干预CAG，Apabetalone、cobaltiprotoporphyrin、sulmazole、tin protoporphyrin IX、Chloroquine、Gefitinib、4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole等7种天然化合物与靶点结合都显示出良好的活性，结合活性较强的cobaltiprotoporphyrin、Apabetalone和4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)imidazole作为治疗CAG的新靶点，可能对铁死亡调控及逆转CAG的进程具有重要意义。

参考文献

[1] Donaldson J, Powell S, Rickards N, *et al*. What is the pathogenic CAG expansion length in Huntington's disease?[J].J Huntingtons Dis, 2021, 10(1): 175-202.

[2] Lamb C A, Kennedy N A, Raine T, *et al*. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J].Gut, 2019, 68(S3): s1-s106.

[3] 石建玲，段恋，程波，等. 胃幽门螺杆菌感染与慢性胃炎病理变化的相关性分析[J]. 中国实验诊断学，2015，19(12)：2069-2072.

[4] 张晴朗. 基于细胞铁死亡探讨加味七方胃痛颗粒治疗胃癌的分子机制研究[D]. 南宁：广西中医药大学，2023.

[5] 崔引航，唐梅文，谢家诚，等.加味七方胃痛颗粒含药血清对胃黏膜上皮细胞铁死亡的影响及机制研究[J].中药材，2024，47(1)：183-190.
[6] 张运辉，张训浩，杨梦琳，等.涤痰汤通过JNK/p53信号通路改善阿尔茨海默病大鼠铁死亡及认知功能障碍[J].中国现代应用药学，2025，42(2)：190-198.
[7] 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.
[8] Zhang L，Xiang J Y，Zhang F，*et al*.MSCs can be a double-edged sword in tumorigenesis[J].Front Oncol，2022，12：1047907.
[9] Low H B，Zhang Y L.Regulatory roles of MAPK phosphatases in cancer[J].Immune Netw，2016，16(2)：85.
[10] 崔英楠.JUN-PPP1R15A/GADD34抵抗葡萄糖剥夺诱导的肿瘤微环境能量应激和促进胃癌进展的作用及机制研究[D].长春：吉林大学，2024.
[11] Habban Akhter M，Sateesh Madhav N，Ahmad J.Epidermal growth factor receptor based active targeting：a paradigm shift towards advance tumor therapy[J].Artif Cells Nanomed Biotechnol，2018，46(sup2)：1188-1198.
[12] 张鹤瑞，韦之见，罗盼权，等.SATB1和EGFR在胃癌中的功能及其临床意义[J].安徽医科大学学报，2024，59(8)：1476-1482.
[13] Zuber J，Shi J W，Wang E，*et al*.RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia[J].Nature，2011，478(7370)：524-528.
[14] da Motta L L，Ledaki I，Purshouse K，*et al*.The BET inhibitor JQ1 selectively impairs tumour response to hypoxia and downregulates CA9 and angiogenesis in triple negative breast cancer[J].Oncogene，2017，36(1)：122-132.
[15] 覃中毅.溴结构域蛋白BRD4维持胃癌细胞高侵袭转移特性的作用及机制研究[D].重庆：中国人民解放军陆军军医大学，2019.
[16] Fan Y C，Gan Y，Shen Y L，*et al*.Leptin signaling enhances cell invasion and promotes the metastasis of human pancreatic cancer *via* increasing MMP-13 production[J].Oncotarget，2015，6(18)：16120-16134.
[17] 许祥云，陈书昌，孔德九，等.自噬相关基因LC3和ATG5在胃癌中的表达及临床意义[J].实用医学杂志，2020，36(14)：1939-1945.
[18] 黄山，喻俊峰，尤祥云，等.前列腺癌中自噬性细胞死亡的分子通路和调控机制综述[J].实用临床医药杂志，2024，28(10)：131-135.
[19] Lv L X，Zhou Z X，Zhou Z，*et al*.Hispidin induces autophagic and necrotic death in SGC-7901 gastric cancer cells through lysosomal membrane permeabilization by inhibiting tubulin polymerization [J].Oncotarget，2017，8(16)：26992-27006.
[20] 陈冲，周波，常家聪.BACH1在胃癌中的表达及其临床意义[J].安徽医科大学学报，2020，55(10)：1575-1578.
[21] 阮铭暄，李阳，黄斐.QSOX1在骨肉瘤中的表达及其作用机制[J].安徽医科大学学报，2023，58(10)：1682-1688.
[22] Migita H，Morser J，Kawai K.Rev-erbalpha upregulates NF-kappaB-responsive genes in vascular smooth muscle cells[J].FEBS Lett，2004，561(1-3)：69-74.
[23] Mazzoccoli G，Sothern R B，Greco A，*et al*.Time-related dynamics of variation in core clock gene expression levels in tissues relevant to the immune system[J].Int J Immunopathol Pharmacol，2011，24(4)：869-879.
[24] Chung S，Lee E J，Yun S，*et al*.Impact of circadian nuclear receptor REV-ERBα on midbrain dopamine production and mood regulation[J].Cell，2014，157(4)：858-868.
[25] Mosure S A，Strutzenberg T S，Shang J S，*et al*.Structural basis for heme-dependent NCoR binding to the transcriptional repressor REV-ERBβ[J].Sci Adv，2021，7(5)：eabc6479.
[26] 李洁，王婷，李琦.S100钙结合蛋白A6对EGFR19号外显子缺失的人肺腺癌细胞吉非替尼耐药性的影响[J].实用心脑肺血管病杂志，2024，32(7)：71-74.
[27] 张萱萱.BET抑制剂Apabetalone激活并清除HIV-1病毒潜伏储存库的作用及机制研究[D].广州：南方医科大学，2018.
[28] 陈宇.氯喹对卵巢癌细胞增殖、迁移和自噬的影响及化疗增敏作用[D].武汉：武汉大学，2022.
[29] 陈宗坤，牛志强，王妍，等.肝移植围手术期肠道微生态变化研究进展[J].中国微生态学杂志，2023，35(1)：103-109.
[30] Wang M，Huang Z H，Zhu Y H，*et al*.The bromodomain and extra-terminal protein inhibitor apabetalone ameliorates kidney injury in diabetes by regulating cholesterol accumulation and modulating the gut microbiota[J].Kidney Int Rep，2024，10(2)：522-534.
[31] 张梦薇.探讨p38MAPK信号通路介导的头花蓼治疗幽门螺杆菌胃炎的研究机制[D].贵阳：贵州医科大学，2018.
[32] Johnson R A，Huong S M，Huang E S.Inhibitory effect of 4-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-pyridyl)$_1$H－imidazole on HCMV DNA replication and permissive infection[J].Antiviral Res，1999，41(3)：101-111.
[33] 张超.胃癌发生过程中转录因子FOXO4表达、临床意义及其与Hp感染的关系[D].济南：山东大学，2013.
[34] 周季青，黎华建，曾煜豪，等.黄芩苷通过抑制ROS介导的PI3K/Akt/FoxO3a信号通路诱导HepG2细胞铁死亡[J].中国中药杂志，2024，49(5)：1327-1334.

（收稿日期：2025-02-27；在线出版日期：2025-12-24）