

摩罗丹浓缩丸通过TNF/PI3K/AKT信号通路治疗慢性萎缩性胃炎



陈锦¹, 何琳俐¹, 高颖¹, 张宽^{1,2}

1. 福建中医药大学附属第二人民医院药学部 (福州 350003)
2. 福建省医疗机构中药制剂重点实验室 (福州 350003)

【摘要】目的 探究摩罗丹浓缩丸 (Moluodan concentrated pill, MLD) 治疗慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 潜在的分子机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)、中医药综合数据库 (Traditional Chinese Medicine Integrated Database, TCMID)、中医药整合药理学研究平台 (Integrative Pharmacology-based Research Platform of Traditional Chinese Medicine, TCMIP) 和中药免疫肿瘤学数据库 (Traditional Chinese Medicine on Immuno-Oncology, TCMIO) 获取 MLD 的化合物和化合物相关靶点 (compound-related target, CRT); DisGeNET 和 GeneCards 数据库获取 CAG 相关靶点基因 (CAG related target gene, CAG-RTG); 采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建 MLD 化合物-CRT 网络, 并将 CRT 和 CAG-RTG 取交集获取 MLD 相关疾病靶点 (MLD-related disease target, MLD-RDT); 利用 STRING 数据库构建 MLD-RDT 的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 并进行拓扑结构分析, 筛选重要靶点。采用基因本体论 (Gene Ontology, GO) 富集分析与京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路富集分析探索 MLD 治疗 CAG 的主要分子机制。**结果** MLD 中共有 259 个活性分子, 获得 961 个靶基因, 其中 179 个可能与 CAG 相关。PPI 网络显示, AKT1、TNF、IL-6、TP53、IL-1 β 等是 MLD 治疗 CAG 的关键靶点。富集分析显示, MLD 治疗 CAG 的关键通路为 PI3K-AKT 信号通路和 TNF 信号通路。**结论** MLD 可能通过介导 TNF/PI3K/AKT 信号通路治疗 CAG。

【关键词】 摩罗丹浓缩丸; 慢性萎缩性胃炎; TNF/PI3K/AKT 信号通路; 分子机制

【中图分类号】 R 573.3 **【文献标识码】** A

Moluodan concentrated pill in the treatment of chronic atrophic gastritis through the TNF/PI3K/AKT signaling pathway

CHEN Jin¹, He Linli¹, GAO Ying¹, ZHANG Kuan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China

2. Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Preparations in Medical Institutions of Fujian Province, Fuzhou 350003, China

Corresponding author: ZHANG Kuan, Email: zzkk0602@126.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202408182

通信作者: 张宽, Email: zzkk0602@126.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

【Abstract】Objective To explore the potential molecular mechanism of Moluodan concentrated pill (MLD) in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods** The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Traditional Chinese Medicine Integrated Database (TCMID), Integrative Pharmacology-based Research Platform of Traditional Chinese Medicine (TCMIP), and Traditional Chinese Medicine on Immuno-Oncology (TCMIO) were used to obtain the compounds of MLD and compound-related targets (CRTs). DisGeNET and GeneCards databases were used to obtain CAG related target genes (CAG-RTGs). The MLD compound-CRT network was constructed using Cytoscape 3.7.2 software, and the intersection of CRTs and CAG-RTGs was taken to obtain MLD-related disease targets (MLD-RDTs). The STRING database was used to construct the protein-protein interaction (PPI) network of MLD-RDTs and perform topological structure analysis to screen for important targets. Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway enrichment analysis were used to explore the main molecular mechanism of MLD in the treatment of CAG. **Results** A total of 259 active molecules in MLD obtained 961 target genes, of which 179 may be related to CAG. The PPI network showed that AKT1, TNF, IL-6, TP53, IL-1 β , etc. were the key targets of MLD in the treatment of CAG. Enrichment analysis showed that the key pathways of MLD in the treatment of CAG were the PI3K-AKT signaling pathway and the TNF signaling pathway. **Conclusion** MLD may treat CAG by mediating the TNF/PI3K/AKT signaling pathway.

【Keywords】 Moluodan concentrated pill; Chronic atrophic gastritis; TNF/PI3K/AKT signaling pathway; Molecular mechanism

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是消化系统常见的胃黏膜组织慢性炎症性疾病, 可伴有或不伴有肠上皮化生及不典型增生^[1]。粘膜萎缩、血管暴露和粘膜结节是 CAG 的主要特征^[2]。CAG 是一种癌前病变, 其发生发展与幽门螺旋杆菌 (helicobacter pylori, HP) 感染密切相关^[3]。现有研究表明, “慢性非萎缩性胃炎 - 慢性萎缩性胃炎 - 肠上皮化生 - 非典型增生” 是胃癌独特的进展模式^[4]。CAG 患者的胃癌发病率因地区和种族而差异较大, 但在亚洲国家中最高^[5]。因此, 早期对 CAG 进行诊断和治疗对于阻断慢性胃炎的“炎症 - 癌症转化”过程、减缓胃癌进展至关重要。

中医药在 CAG 的临床诊疗中发挥重要作用^[6]。摩罗丹浓缩丸 (Moluodan concentrated pill, MLD) 是一种专利中药, 由百合、茯苓、白术、三七等 18 种中药组成, 可有效治疗 CAG^[7-8]。《中成药治疗慢性胃炎临床应用指南》^[9] 推荐 MLD 用于胃癌癌前病变的治疗, 特别是轻度不典型增生。既往研究显示, 与叶酸联合维生素 E 治疗相比, MLD 能更有效地改善胃粘膜萎缩、肠上皮

化生和低级别上皮内瘤变^[10]。此外, 与标准雷贝拉唑三联治疗相比, MLD 联合雷贝拉唑三联治疗 HP 阳性胃炎患者疗效更显著, 临床症状改善更明显^[7, 11]。然而, MLD 在 CAG 治疗中的确切作用机制尚不明确。网络药理学是一种结合系统生物学、网络分析、连接性、冗余性和多态性的药物设计方法, 为中药基础研究提供了一种新的途径^[12]。本研究拟采用网络药理学探索 MLD 治疗 CAG 的可能机制, 为 MLD 的临床应用提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 数据获取

利用中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) (<https://www.tcm-sp-e.com/#/database>)、中医药综合数据库 (Traditional Chinese Medicine Integrated Database, TCMID) (<https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/437>)、中医药整合药理学研究平台 (Integrative Pharmacology-based Research Platform of Traditional Chinese Medicine, TCMIP) ([<https://slyyx.whuznhmedj.com/>](http://</p></div><div data-bbox=)

www.tcmip.cn/)、中药免疫肿瘤学数据库(Traditional Chinese Medicine on Immuno-Oncology, TCMIO) (<http://tcmio.xielab.net/>) 获取 MLD 所有单药的化合物及化合物相关靶点 (compound-related target, CRT)。以口服利用度 ≥ 0.3 和口服利用度 ≥ 0.18 为化合物筛选条件。

采用 DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库进行疾病鉴定。以“Chronic atrophic gastritis”为关键词收集 CAG 相关靶点基因, 共获取 884 个 CAG 相关靶点基因 (CAG related target gene, CAG-RTG)。

1.2 网络构建

采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建 MLD 化合物-CRT 网络。将 CRT 和 CAG-RTG 取交集获取 MLD 相关疾病靶点 (MLD-related disease target, MLD-RDT)。利用 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 构建 MLD-RDT 的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 设置如下筛选条件: ① “Homo sapiens”; ② “minimum required interaction score=0.9”; ③ “hide disconnected nodes”。采用 Cytoscape 3.7.2 软件对 PPI 网络进行可视化, 并进行拓扑结构分析, 筛选重要靶点。

1.3 生物信息学分析

对 MLD-RDT 进行基因本体论 (Gene Ontology,

GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析, 以进一步探索 MLD 治疗 CAG 的生物学功能。生物信息学分析基于 Hiplot 生物医学可视化平台 (<https://hiplot.com.cn/>) 进行。

2 结果

2.1 MLD化合物、化合物靶点和疾病靶点鉴定

共获取 MLD 化合物 827 个。利用 PubMed 数据库进行检索, 排除重复或不相关化合物, 最终获取 259 个化合物, 并确定 961 个 CRT。通过 DisGeNET 和 GeneCards 数据库共获取 884 个 CAG-RTG。

2.2 化合物-CRT网络构建

根据鉴定的 MLD 化合物和 CRT 构建化合物-CRT 网络, 见图 1。该网络包括 558 个节点和 3 395 条边, 展示了化合物和靶点之间的相互作用关系。其中, 没食子酸、哈巴昔、芍药苷、香蒲新甙、异鼠李素-3-O-新橙皮苷、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、玄参甙和人参皂苷 Rb1 为主要化合物, 其来源详见表 1。

2.3 PPI网络分析

通过 CRT 与 CAG-RTG 取交集, 共获取 179 个靶点用于 PPI 网络分析 (图 2)。采用

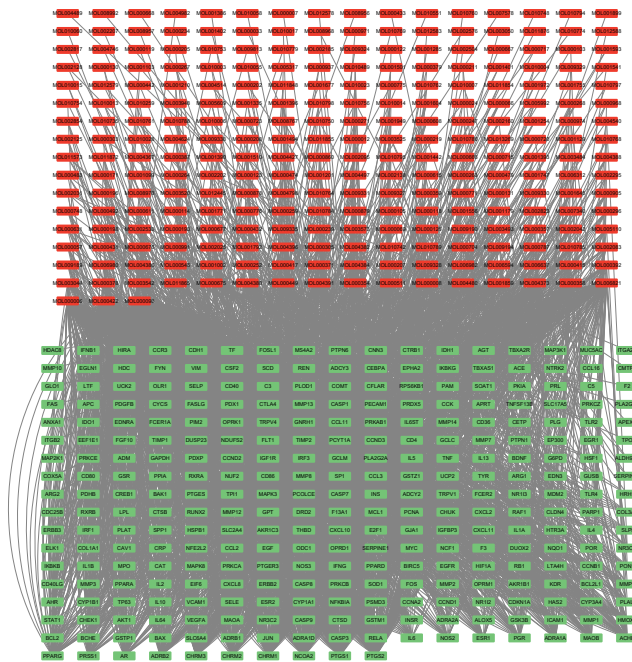


图1 MLD化合物-CRT网络图

Figure 1. The compound-CRT network of MLD

表1 MLD中化合物来源
Table 1. Source of compounds in MLD

序号	化合物	中药
1	没食子酸 (gallic acid)	地榆、白芍
2	哈巴苷 (harpagide)	玄参
3	芍药甙 (paeoniflorin)	白芍
4	香蒲新甙 (typhaneoside)	蒲黄
5	异鼠李素-3-O-新橙皮苷 (isorhamnetin-3-o-neohesperidoside)	蒲黄
6	三七皂苷 R1 (notoginsenoside R1)	三七
7	人参皂苷Rg1 (ginsenoside Rg1)	三七
8	玄参甙 (harpagoside)	玄参
9	人参皂苷 Rb1 (ginsenoside Rb1)	三七

Cytoscape 网络分析插件计算 PPI 网络中平均最短路径长度和中心度。如表 2 所示, AKT1、TNF、IL-6、TP53、IL-1β 等是 MLD 治疗 CAG 的重要靶点。

2.4 GO和KEGG通路富集分析

在 GO 分析中, 生物过程 (biologic process, BP)、细胞组成 (cellular composition, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 富集的前

10个项目如图 3 所示, 包括炎症反应和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 两者均与 CAG 的病理生理有显著的直接相关性。此外, KEGG 富集分析显示, 相互作用的靶点与 10 条 CAG 相关通路相关, 包括 TNF 信号通路和 PI3K/AKT 信号通路, 详见图4、图 5。

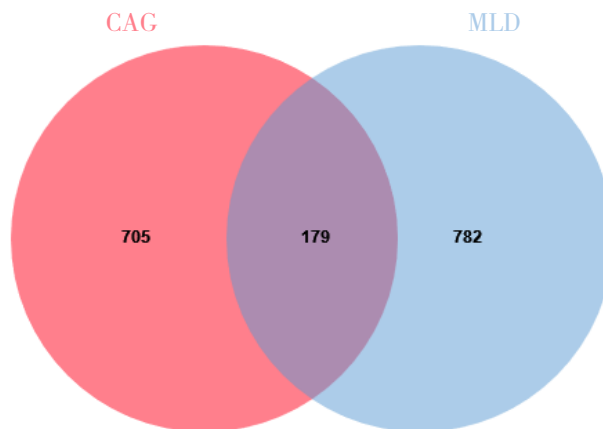


图2 MLD和CAG靶点韦恩图
Figure 2. Venn diagram of MLD and CAG targets

表2 排名前10的靶点核心参数
Table 2. Core parameters of the top 10 targets

靶点	度	中心度	最短路径长度
AKT1	120	0.136 774 668	0.718 518 519
TNF	101	0.072 127 478	0.666 666 667
IL-6	95	0.052 912 188	0.653 198 653
TP53	93	0.064 981 039	0.651 006 711
IL-1β	88	0.031 128 744	0.627 831 715

续表2

靶点	度	中心度	最短路径长度
VEGFA	83	0.031 128 744	0.627 831 715
JUN	82	0.047 771 074	0.629 870 130
EGFR	76	0.018 191 414	0.604 361 371
CASP3	73	0.012 967 142	0.598 765 432
SRC	72	0.047 666 162	0.598 765 432

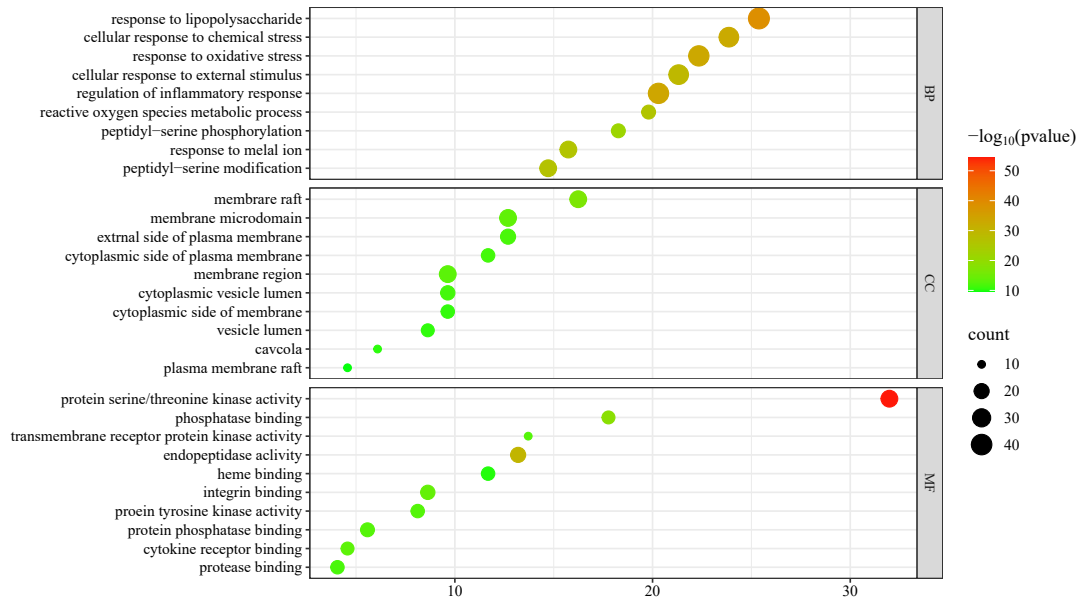


图3 GO富集分析

Figure 3. GO enrichment analysis

注：BP. 生物过程；CC. 细胞组成；MF. 分子功能。

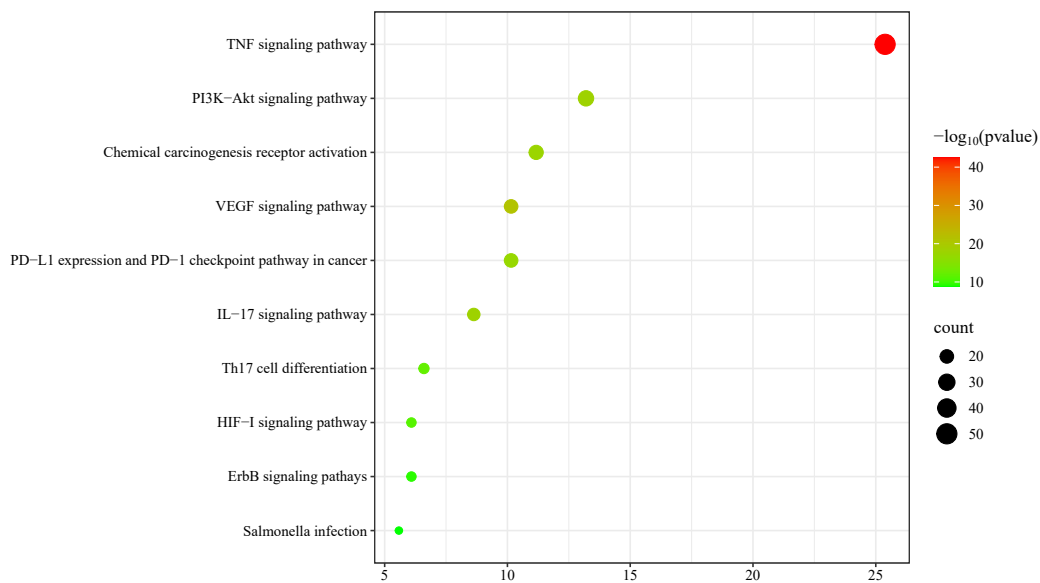


图4 KEGG通路富集分析

Figure 4. KEGG pathway enrichment analysis

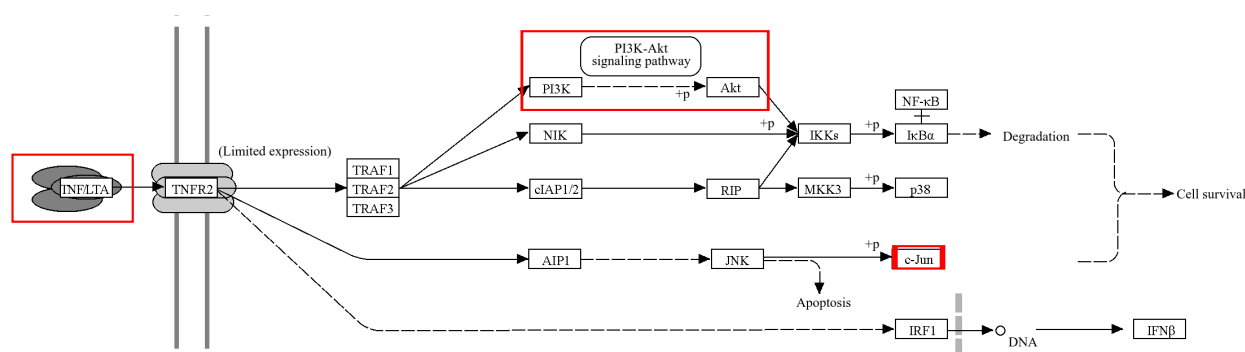


图5 TNF信号通路

Figure 5. TNF signaling pathway

3 讨论

CAG 是一种常见的胃肠道疾病，若处理不当，将会增加胃癌风险。中医以其独特的优势在 CAG 治疗中发挥重要作用。临床指南指出，MLD 具有协调脾胃、消除气滞、激活血液循环、缓解疼痛等作用^[9]。本研究基于网络药理学分析初步探讨了 MLD 治疗 CAG 的机制，发现 MLD 可能通过调节 TNF/PI3K/AKT 信号通路治疗 CAG。

PPI 网络分析显示，TNF 和 AKT1 可能是 MLD 治疗 CAG 的关键靶点。TNF 是一种由巨噬细胞分泌产生的炎症细胞因子。一定含量的 TNF 对机体具有保护作用，可使机体免受病原体侵害^[13]。此外，TNF 还与胃癌的发生发展密切相关^[14]。有研究显示，CAG 大鼠模型血清 TNF 表达水平显著上调，CAG 患者血清 TNF 含量也显著上升，且经治疗后下降^[13, 15]；HP 相关性胃炎患者胃黏膜中 TNF- α 的表达增加^[16]。AKT1 属于丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族成员，是 AKT 的一种亚型。研究表明，CAG 与蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性相关^[17]，且有动物实验显示，CAG 大鼠 AKT1 表达水平上调^[18]。上述研究均表明 TNF 和 AKT1 在 CAG 的发生发展中发挥重要作用。

GO 和 KEGG 通路富集分析显示，MLD 可能主要通过 10 个关键信号通路干扰炎症反应和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性，从而发挥疗效。CAG 的发生发展与 HP 感染密切相关。与其他感染不同，HP 可能在宿主整个生命活动中存活，即便是在炎症反应消失以后^[19]。TNF- α 信号通路与胃肿瘤的发展密切相关，此外，TNF 信号通路还可介导胃炎向胃癌的转化过程^[20]。TNF 信号

通路的下游是 PI3K/AKT 信号通路，根据 KEGG 的分析结果，其为第二个关键的信号通路。TNF 和 PI3K/AKT 信号通路的激活可触发炎症和免疫抑制^[21]，因此，抑制 TNF/PI3K/AKT 信号通路对 CAG 的治疗至关重要。

综上所述，MLD 可能通过介导 TNF/PI3K/AKT 信号通路治疗 CAG，为进一步研究其作用机制提供了思路。然而，由于数据库信息有限及缺乏试验验证，MLD 对 TNF 信号通路的调控是否与 CAG 的进展和预后相联系，仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Li X, Feng M, Yuan G. Clinical efficacy of *Weisu* granule combined with *Weifuchun* tablet in the treatment of chronic atrophic gastritis and its effect on serum G-17, PG I and PG II levels[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1): 275-284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35173844/>
- 2 Zhou W, 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. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153837.
- 3 Pei B, Wen Z, Yang Q, et al. Risk factors analysis and prediction model establishment of intestinal metaplasia or dysplasia in patients with chronic atrophic gastritis: a multi-center retrospective study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 912331. DOI: 10.3389/fmed.2022.912331.
- 4 Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG),

- European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019[J]. *Endoscopy*, 2019, 51(4): 365–388. DOI: [10.1055/a-0859-1883](https://doi.org/10.1055/a-0859-1883).
- 5 Yin Y, Li H, Feng J, et al. Prevalence and clinical and endoscopic characteristics of cervical inlet patch (heterotopic gastric mucosa): a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2022, 56(3): e250–e262. DOI: [10.1097/MCG.0000000000001516](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001516).
- 6 Yan ZX, Dai YK, Ma T, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine for chronic gastritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20): e15710. DOI: [10.1097/MD.00000000000015710](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015710).
- 7 Tang XD, Zhou LY, Zhang ST, et al. Randomized double-blind clinical trial of Moluodan for the treatment of chronic atrophic gastritis with dysplasia[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1): 9–18. DOI: [10.1007/s11655-015-2114-5](https://doi.org/10.1007/s11655-015-2114-5).
- 8 殷苗苗, 睢建亮, 王梦蕾, 等. 摩罗丹浓缩丸治疗慢性萎缩性胃炎的药效及作用机制 [J]. *现代中医药*, 2024, 44(2): 98–109. [Yin MM, Sui JL, Wang ML, et al. Morodan concentrated pills for the treatment of chronic atrophic gastritis and its mechanism of action[J]. *Modern Traditional Chinese Medicine*, 2024, 44(2): 98–109.] DOI: [10.13424/j.cnki.mtcm.2024.02.018](https://doi.org/10.13424/j.cnki.mtcm.2024.02.018).
- 9 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗慢性胃炎临床应用指南 (2020 年) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(2): 157–163. [Standardized Project Team of Clinical Application Guidelines of Chinese Patent Medicine in the Treatment of Dominant Diseases. Clinical application guidelines of Chinese patent medicine in the treatment for chronic gastritis (2020)[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2021, 41(2): 157–163.] DOI: [10.7661/j.cjim.20210125.005](https://doi.org/10.7661/j.cjim.20210125.005).
- 10 杜爱民, 杨霞, 刘杰, 等. 摩罗丹与叶酸联合维生素 E 治疗慢性萎缩性胃炎的对比研究 [J]. *中医药临床杂志*, 2015, 27(12): 1717–1720. [Du AM, Yang X, Liu J, et al. A comparison of the treatment to the chronic atrophic gastritis by the folic acid combined with vitamin E and by Mo Luo Dan[J]. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 27(12): 1717–1720.] DOI: [10.16448/j.cjtc.2015.0636](https://doi.org/10.16448/j.cjtc.2015.0636).
- 11 刘绍能, 刘正新, 孟森, 等. 摩罗丹配合雷贝拉唑三联疗法治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(7): 749–751. [Liu SN, Liu ZX, Meng M, et al. Efficacy of Moradan combined with rabeprazole triple therapy in treating Helicobacter pylori-related chronic gastritis[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2017, 26(7): 749–751.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-8849.2017.07.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8849.2017.07.023).
- 12 Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nature chemical biology*, 2008, 11(4): 682–690. DOI: [10.1038/nchembio.118](https://doi.org/10.1038/nchembio.118).
- 13 马林, 唐纯志, 章小梅. 埋线对慢性萎缩性胃炎模型组大鼠胃泌素-17、血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(12): 168–170. [Ma L, Tang CZ, Zhang XM. Effect of embedding thread on expressions of gastrin-17, VEGF and TNF- α in chronic atrophic gastritis model rats[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 47(12): 168–170.] DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2020.12.049](https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2020.12.049).
- 14 El-Omar EM. Role of host genes in sporadic gastric cancer[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006, 20(4): 675–686. DOI: [10.1016/j.bpg.2006.04.006](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.04.006).
- 15 余荣荣, 郭金伟, 葛惠男. 益气活血通络方加减对气虚血瘀型慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜 PTEN 及血清 IL-6、TNF- α 的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2023, 47(1): 52–57. [She RR, Guo JW, Ge HN. Effect of Yiqi Huoxue Tongluo Recipe on PTEN in gastric mucosa and serum IL-6 and TNF- α of patients with chronic atrophic gastritis of Qi deficiency and blood stasis type[J]. *Journal of Zhejiang Chinese Medical University*, 2023, 47(1): 52–57.] DOI: [10.16466/j.issn1005-5509.2023.01.011](https://doi.org/10.16466/j.issn1005-5509.2023.01.011).
- 16 Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, et al. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with Helicobacter pylori associated gastritis[J]. *Gut*, 1991, 32(12): 1473–1477. DOI: [10.1136/gut.32.12.1473](https://doi.org/10.1136/gut.32.12.1473).
- 17 Ota M, Tahara T, Otsuka T, et al. Association between receptor interacting serine/threonine kinase 2 polymorphisms and gastric cancer susceptibility[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3772–3778. DOI: [10.3892/ol.2018.7785](https://doi.org/10.3892/ol.2018.7785).
- 18 向阳, 黄琼, 袁林. 黄连半夏药对治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2022, 34(11): 1822–1831. [Xiang Y, Huang Q, Yuan L. Study on the mechanism of action on the treatment of chronic

- atrophic gastritis[J]. *Natural Product Research and Development*, 2022, 34(11): 1822–1831. DOI: [10.16333/j.1001-6880.2022.11.002](https://doi.org/10.16333/j.1001-6880.2022.11.002).
- 19 Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, et al. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1325–1332.e7. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.06.078](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078).
- 20 Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, et al. TNF- α /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Nox1 and Gna14 in tumor cells[J]. *Oncogene*, 2014, 33(29): 3820–3829. DOI: [10.1038/onc.2013.356](https://doi.org/10.1038/onc.2013.356).
- 21 Villegas SN, Gombos R, García-López L, et al. PI3K/Akt cooperates with oncogenic notch by inducing nitric oxide-dependent inflammation[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(10): 2541–2549. DOI: [10.1016/j.celrep.2018.02.049](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.049).
- 收稿日期: 2024 年 08 月 19 日 修回日期: 2024 年 10 月 14 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 陈锦, 何琳俐, 高颖, 等. 摩罗丹浓缩丸通过TNF/PI3K/AKT信号通路治疗慢性萎缩性胃炎[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(11): 823–830. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202408182](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202408182).

Chen J, He LL, Gao Y, et al. Moluodan concentrated pill in the treatment of chronic atrophic gastritis through the TNF/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(11): 823–830. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202408182](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202408182).