

芦荟浸膏致肝损伤作用的网络毒理学分析

帕热努尔·买合木提 王佳新 吐尔逊帕夏·吾布力卡斯木 阿依库特·比拉力
苏比伊努尔·阿布力克木 麦合苏木·艾克木*

新疆医科大学维吾尔医学院

DOI:10.12238/bmtr.v7i4.15495

[摘要] 本研究通过网络药理学方法探讨芦荟浸膏致肝损伤的作用机制,为后续实验研究和临床应用提供理论依据。研究结合TCMSP数据库,以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为条件,筛选出芦荟浸膏中的5种关键毒性成分,包括芦荟大黄素和异芦荟素等,可作用于223个靶点。核心靶点有AKT1、SRC、PPARG等,核心成分如sitosterol、quercetin等表现出较强亲和力。利用SWISS、OMIM等数据库预测靶点,通过构建“化学成分-靶点-疾病”网络,并进行蛋白质相互作用及通路富集分析。结果表明,芦荟浸膏致肝损伤可能涉及PI3K-AKT、EGFR、PPAR等信号通路,与其作用于AKT1、TP53、SRC等靶点密切相关。

[关键词] 芦荟浸膏; 网络毒理学; 肝损伤

中图分类号: R4 **文献标识码:** A

Network Toxicological Analysis of the Hepatotoxic Effects of Aloe Vera Extract.

Parenur Maihemuti Jiaxin Wang Tuerxunpaxia·Wubulikasimu Ayikute Bilali

Subinur Abulikemu Maihesumu Aikemu*

Uygur Medical College, Xinjiang Medical University

[Abstract] This study explored the mechanisms of liver injury caused by Aloe vera extract using network pharmacology, providing a theoretical basis for subsequent experimental research and clinical application. By integrating the TCMSP database and applying the criteria of $OB \geq 30\%$ and $DL \geq 0.18$, five key toxic components in Aloe vera extract were identified, including aloe-emodin and isobarbaloin, which can act on 223 targets. Core targets include AKT1, SRC, PPARG, etc., and core components such as sitosterol and quercetin exhibit strong affinity. Targets were predicted using SWISS, OMIM, and other databases. A “chemical component–target–disease” network was constructed with Cytoscape, and protein–protein interactions and pathway enrichment analyses were performed using STRING and DAVID databases. Results indicate that liver injury caused by Aloe vera extract may involve signaling pathways such as PI3K–AKT, EGFR, and PPAR, and is closely related to its action on targets like AKT1, TP53, and SRC.

[Key words] Aloe vera extract; Network toxicology; Liver injury

引言

芦荟作为一种广泛使用的药用植物,含有多重生物活性成分,具有泻火通便、清肝热、杀虫等功效,被广泛应用于医药、保健和美容等领域^[1-2]。在中医学中,芦荟及其提取物被用于治疗多种疾病,包括肝经实热引起的头晕、头痛、耳鸣、烦躁、便秘,以及小儿惊风和疳积等。在维医学古籍及中华本草·维吾尔药卷,芦荟对肝有害。为了初步探究芦荟浸膏导致肝损伤的作用机制,本研究采用网络毒理学方法进行分析,以期为未来的实验研究和临床应用提供理论依据。

网络毒理学作为一门跨学科领域,融合了系统生物学、计算生物学和生物信息学等方法,专注于从分子网络角度解析药物

与疾病间的相互作用^[3-4]。该方法使我们能够详细探究芦荟浸膏内活性成分及其可能的作用靶点,进而阐明可能导致肝损伤的作用机制。

本研究通过检索国内外相关文献,并结合TCMSP数据库筛选芦荟浸膏中的毒性成分。进一步采用SWISS数据库对活性成分进行潜在靶点预测。同时,我们已成功收集肝脏损伤相关疾病的关键靶点,并据此建立了一个综合的化学成分-靶点网络,以及疾病分类网络。此外,我们还对这些靶点进行了蛋白质间的相互作用分析,并进行了通路富集分析。通过上述研究方法,我们发现芦荟浸膏中的某些成分(如芦荟大黄素、异芦荟大黄素等)可能通过作用于多个关键靶点(如AKT1、SRC、PPARG、EGFR、ESR1、

MMP9、GSK3B、PPARA等)及其相关信号通路(如PI3K-AKT、EGFR、PPAR等),从而导致肝损伤。这些发现为后续的实验研究和临床应用提供了重要的理论支持,有助于更好地理解和管理芦荟制品的安全性。本研究为芦荟浸膏致肝损伤的机制提供了科学依据。

1 资料与方法

1.1 药物的活性成分和靶点

本研究借助中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP),依据口服生物利用度(OR)不低于30%和类药性(DL)不低于0.18的标准,筛选出核心药物的有效成分及其作用靶点。鉴于芦荟各成分的DL值均未高于0.18,因此在筛选芦荟相关成分时,DL值的设置调整为 ≥ 0.12 。

1.2 获取潜在抗肝损伤靶点与蛋白质相互作用网络(PPI)

利用GeneCards、OMIM和TTD数据库,通过关键词“liver injury”检索,识别与肝损伤相关的关键靶点。随后,将核心药物组的活性成分靶点与这些肝损伤靶点进行比对分析,并通过Venn在线工具生成Venn图,以识别两者的共同靶点。这些共同靶点被认定为潜在的抗肝损伤治疗靶点。通过STRING平台获取蛋白质相互作用网络(PPI),并导入Cytoscape v3.10.0进行拓扑分析。基于连接度(Degree值)的中位数,筛选出核心药物组抗肝损伤的核心靶点。利用cytoHubba插件计算并绘制关键基因(hub gene)的网络图。

1.3 生物信息富集分析

我们将筛选出的核心药物组潜在的抗肝损伤靶点导入Metascape数据库,进行基因本体(GO)注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。进一步将这些靶点映射到DAVID数据库([DAVID Functional Annotation Tools](<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>))中进行GO富集分析。选取富集结果中P值小于0.05的前20个通路,绘制气泡图,以探索这些靶点在肝损伤中的生物学意义,包括其参与的生物过程、分子功能和细胞组成。

2 结果分析

2.1 药物组活性成分和靶点筛选

在TCMSP平台上,我们筛选出满足特定条件的活性成分,条件包括类药性(DL)至少为0.18和口服生物利用度(OR)至少为30%。对于缺少靶点信息的成分,我们通过查阅文献进行了补充,随后在Uniprot数据库中进行了规范化校正。去除重复的分子,最终发现芦荟大黄素、异芦荟素、7-羟基芦荟素等8个符合要求的活性成分。用通过Swiss(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)平台根据成分获取预测靶点,去除重复靶点后,发现靶点223个。

2.2 潜在肝损伤靶点获取

以“liver injury”为关键词进行检索,从GeneCards、OMIM以及TTD平台数据库收集肝损伤疾病靶点并进行删除重复项,获得肝损伤疾病靶点10635个,与核心药物组活性成分预测靶点进行筛选后得到共同靶点,利用Venn在线软件获取共同靶点Venn

图,得到非酒精性脂肪肝的潜在共同靶点206个,如图1。

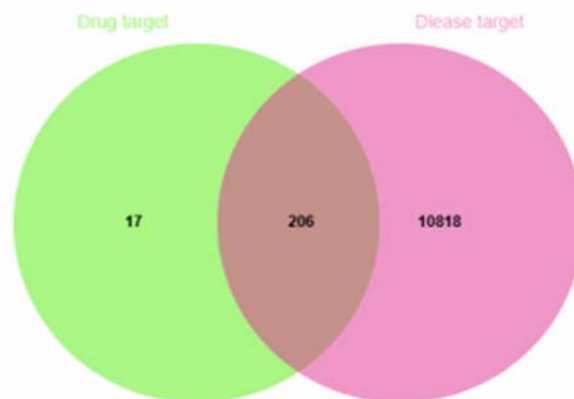


图1 芦荟主要活性成分靶点与抗肝损伤靶点的Venn图

2.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

通过PI分析,我们识别出206个靶蛋白和1653条相互连接,平均连接度为16,平均介数为0.495。在PI网络图中,节点代表蛋白质,边表示它们之间的相互作用,边的粗细和颜色深浅分别指示作用强度和连接紧密度。利用Cytoscape_v3.10.0软件对网络进行分析。进一步,通过Cytoscape软件的网络拓扑分析,基于平均度值筛选出核心靶点,选出度值排名前10的AKT1、TP53、SRC、TNF、IL6等作为关键靶点。对网络进行分析,选择度值排名前5位的活性成分作为核心处方的核心化学成分,分别是sitosterol(谷甾醇)、aloe-emodin(芦荟大黄素)、7-hydroxyaloin(7-羟基芦荟素)、quercetin(槲皮素)、arachidonic acid(花生四烯酸)。

2.4 通路富集分析

运用DAVIDA平台(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>)进行通路富集分析。通过KEGG分析,发现富集了94个通路,主要富集在缺血再灌注的PI3K-Akt信号通路、PPAR通路主要在脂质代谢、能量平衡、炎症反应和细胞分化等多个方面发挥着关键作用,EGFR在细胞生理过程中发挥增殖和抗凋亡等重要作用,其信号传导涉及多种生物学过程,包括细胞生长、分化、迁移和凋亡等多种生理功能,我们推断芦荟可能通过多个通路引起肝损伤。GO富集分析揭示了771个相关通路,涵盖GO的三个主要方面:生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组分(CC)。BP方面主要关联到细胞对化学应激的反应、脂肪酸代谢、细胞对氧化应激的反应、活性氧代谢过程和氧化应激反应等。MF方面涉及转录因子活性、DNA结合、细胞因子结合、泛素样蛋白连接酶活性和类固醇激素受体等。CC方面则包括膜筏、膜微结构、膜区和质膜筏等。对KEGG与GO进行的通路分析,设置了 $P < 0.01$ 为筛选条件,取P值最小的PI3K-AKT、EGFR、PPAR等前二十条信号通路。

2.5 讨论

本研究采用网络药理学方法,初步探讨了芦荟浸膏致肝损伤的潜在机制。通过中药系统药理学数据库(TCMSP)筛选出芦荟浸膏中的关键活性成分,如芦荟大黄素和异芦荟素,并预测了这

些成分的潜在靶点。这些活性成分通过作用于多个与肝损伤相关的生物学过程(如细胞增殖、凋亡和炎症反应)中的靶点,可能共同导致肝损伤。我们通过GeneCards、OMIM和TTD数据库查询了与肝损伤相关疾病的关键靶点,并使用Venn图工具筛选出共同靶点。此外,借助STRING数据库构建了蛋白质相互作用网络(PPI),并应用Cytoscape软件进行了网络拓扑分析,从而识别出AKT1、SRC、PPARG、EGFR、ESR1、MMP9、GSK3B和PPARA等核心靶点。这些靶点在细胞信号传导、代谢调节和炎症反应中扮演着至关重要的角色。此外,通过DAVID数据库进行通路富集分析,发现PI3K-AKT、EGFR和PPAR等信号通路可能在芦荟浸膏致肝损伤中发挥重要作用。

尽管本研究基于网络药理学方法揭示了芦荟浸膏致肝损伤的潜在机制,但仍存在局限性。首先,本研究主要依赖生物学分析,缺乏实验验证,未来需要通过实验方法进一步验证这些活性成分和靶点在肝损伤中的作用。其次,芦荟浸膏中可能还存在其他未知的活性成分和靶点,这些成分和靶点也可能参与肝损伤的发生发展,因此需要进一步探索。总之,本研究为芦荟及其制品的安全使用提供了理论依据,但芦荟浸膏致肝损伤的具体机制仍需通过实验研究进一步验证和阐明。

[资助项目]

新疆医科大学大学生创新训练计划立项项目,项目编号:

X202410760024。

[参考文献]

[1]王涛,夏其乐,陈剑兵,等.芦荟有效成分的提取、分离纯化及生物活性研究进展[J].食品与发酵科技,2012,48(4):7-11,51.
[2]王晗,朱华平,李文钊.桑葚提取物中花青素分析及其体外抗氧化活性研究[J].食品与发酵工业,2019,45(15):170-175.
[3]Hu X X,Yin Y C,Xu P,et al.Network toxicology and cell experiments reveal the mechanism of DEHP-induced diabetic nephropathy via Wnt signaling pathway[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2024,493.
[4]Xiao F,Qiu J,Zhao Y X.Exploring the Potential Toxicological Mechanisms of Vine Tea on the Liver Based on Network Toxicology and Transcriptomics[J].Frontiers in Pharmacology, 2022,13.

作者简介:

帕热努尔·买合木提(2003--),女,新疆喀什人,在读本科生,研究方向:药防治疾病作用机制研究。

*通讯作者:

麦合苏木·艾克木(1980--),男,新疆喀什人,硕士,副教授,研究方向:维药作用机制及新药研发。