

护肝饮防治肝损伤的作用机制网络药理分析

库力达那·木合亚提 王佳新 吐尔逊帕夏·吾布力卡斯木 古丽努尔·阿里木江 阿力木江·吐尔逊江
艾克热木·艾海提 努尔哈孜·阿可米亚提 麦合苏木·艾克木*

新疆医科大学维吾尔医学院

DOI:10.12238/bmtr.v7i4.15496

[摘要] 本研究通过网络药理学方法探讨护肝饮防治肝损伤的作用机制。检索文献并结合TCMSP数据库,以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为条件筛选出护肝饮的88个潜在活性成分,作用于845个靶点。核心靶点包括AKT1、TP53、SRC等,核心成分如 β -谷甾醇、山奈酚等具有较强亲和力。利用SWISS、OMIM等数据库预测靶点并构建网络,通过STRING和DAVID数据库分析靶点的蛋白相互作用及信号通路富集。结果表明,护肝饮的作用机制与PI3K-AKT、AGE-RAGE等信号通路密切相关,为其后续研究和临床应用提供了理论依据。

[关键词] 护肝饮; 网络药理学; 肝损伤

中图分类号: R3 **文献标识码:** A

Network Pharmacological Analysis of the Mechanism of Hugu decoction in Preventing and Treating Liver Injury

Kulidana Muheyati Jiaxin Wang Tuerxunpaxia·Wubulikasimu Gulnuer Alimujiang Alimujiang Tuerxunjiang
Aikeremu Aihaiti Nurhazi Akemiyati Maihesumu Aikemu*

Uygur Medical College, Xinjiang Medical University

[Abstract] This study explored the mechanisms of Hepatoprotective Decoction in preventing and treating liver injury using network pharmacology. By searching literature and combining the TCMSP database, 88 potential active components of Hepatoprotective Decoction were screened out with the conditions of $OB \geq 30\%$ and $DL \geq 0.18$, which can act on 845 targets. Core targets include AKT1, TP53, SRC, etc., and core components such as β -sitosterol and kaempferol have strong affinity. Targets were predicted using SWISS, OMIM, and other databases to construct networks, and protein interactions and pathway enrichment of targets were analyzed through STRING and DAVID databases. The results show that the mechanism of Hepatoprotective Decoction is closely related to signaling pathways such as PI3K-AKT and AGE-RAGE, providing a theoretical basis for its subsequent research and clinical application.

[Key words] Hugu decoction; Network Pharmacology; Liver Injury

引言

肝脏是人体最重要的代谢和解毒器官之一,在合成、代谢、解毒和免疫等方面发挥着关键作用。然而,肝损伤作为一种常见的临床问题,严重威胁着人类健康。广义的肝损伤包括多种类型的肝脏疾病,如病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤、脂肪肝、自身免疫性肝病等。这些疾病不仅影响患者的日常生活质量,还可能导致严重的并发症,如肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等^[1]。肝损伤的防治具有极其重要的临床意义。肝脏损伤通常在早期阶段症状较为隐蔽,常被忽略,而晚期治疗则更为复杂。同时,生活方式的转变和环境因素导致的肝脏问题日益增多。药物引起的肝损伤也成为临床面临的新挑战。中医药作为我国特有

的医疗卫生资源,在防治肝损伤方面具有独特的优势^[2]。其多成分、多靶点、多环节的综合作用特点,能够有效调节肝脏功能,保护肝细胞,促进肝损伤的修复。护肝饮是经典验方“温身养胃”药茶基础加减而成,由毛甘松、草果、肉桂、高良姜、丁香、香附、干姜、黑胡椒、荜茇、西红花等药材组成。前期,在对少量(10例)人群进行的初步观察研究中,护肝饮显示出显著的护肝作用。研究对象在服用护肝饮后,饮酒引起的头痛、食欲不振、乏力等症状得到了显著改善,表明护肝饮在缓解酒精相关不适方面具有潜在的临床价值。本研究通过检索国内外相关文献^[3-4],并结合TCMSP数据库筛选其潜在活性成分,进一步采用SWISS数据库对活性成分进行潜在靶点预测。同时,我们收集了肝损伤的

疾病靶点, 构建了化学成分-靶点网络-疾病分类网络, 并利用STRING和DAVID数据库分析了靶点间的蛋白质相互作用及其在信号通路中的作用。研究的目的是探索这些靶点在肝损伤防治中的潜在作用机制, 并为未来的实验研究和临床应用奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 药物的活性成分和靶点

本研究通过中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) 筛选核心药物组的活性成分, 筛选标准为口服生物利用度 (OB) 至少30%和类药性 (DL) 至少0.18 (肉桂成分因DL值较低, 标准调整为至少0.12)。通过这一方法, 我们识别了核心药物组的主要活性成分及其作用靶点。

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, 我们识别出了与肝损伤疾病相关的靶点。接着, 将这些靶点与核心药物组的主要活性成分靶点进行比对筛选, 并通过Venn在线软件生成Venn图来确定共同靶点, 这些共同靶点被认为是抗肝损伤的潜在靶点。此外, 通过STRING平台构建了蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并使用Cytoscape v3.10.0进行网络拓扑分析, 根据连接度中位数筛选出核心药物组抗肝损伤的核心靶点, 并利用cytoHubba计算hub基因并绘制相关图表。

1.3 构建活性成分-靶点-通路网络

为清晰阐释核心药物组对肝损伤的潜在影响机制, 我们利用Cytoscape v3.10.0软件绘制了网络图, 并通过分析Degree值来预测其主要活性成分。这一方法有助于识别核心药物组中哪些成分在肝损伤中起关键作用。

1.4 生物信息富集分析

我们将关键核心药物组中抗肝损伤的潜在靶点导入Metascape数据库, 进行基因本体 (GO) 注释和通路富集分析, 同时参考京都基因与基因组百科全书 (KEG)。随后, 将筛选出的与肝损伤相关的靶点与DAVID数据库中的GO富集分析结果进行对比, 挑选出P值小于0.05的前20个显著通路, 并绘制气泡图以探究这些靶点在肝损伤治疗中涉及的生物过程、分子功能和细胞组成的重要性。

2 结果分析

2.1 药物组活性成分和靶点筛选

筛选出来的核心药物组: 毛甘松+草果+肉桂+高良姜+丁香+香附+干姜+黑胡椒+荜茇+西红花, 在TCMSP平台 (<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 上, 得到符合要求的活性成分, 限定条件: 类药性 (DL) ≥ 0.18 和口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 。对于缺少靶点信息的成分在查阅相关文献后进行补充, 并在Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行规范化校正。去除重复的分子, 最终发现88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845个。

2.2 潜在抗肝损伤靶点获取

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, 得到肝损伤的潜在共同靶点749个, 如图1。

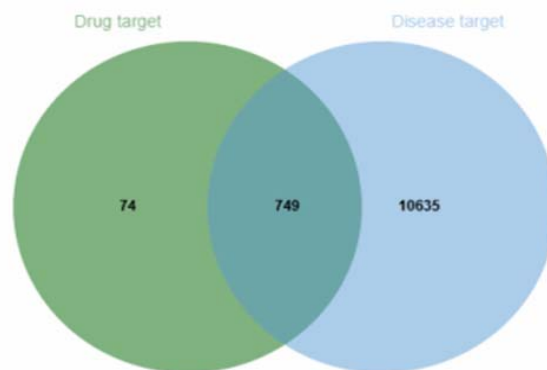


图1 药物组主要活性成分靶点与抗肝损伤靶点的Venn图

2.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

通过PPI分析, 我们识别出100个靶蛋白和2963条相互作用连线, 平均度为59.9, 平均介数为0.761。在PPI网络图中, 节点代表蛋白质, 边代表它们之间的相互作用, 边的粗细和颜色深浅分别表示相互作用的强度和紧密度。节点越大、颜色越深表示度值越高, 边越粗、颜色越深表示联系越紧密。这些特征可能指示了核心药物组在抗肝损伤中的关键作用靶点。利用Cytoscape v3.10.0软件, 我们进行了网络分析并整理了PPI图。此外, 通过Cytoscape软件的网络拓扑分析, 基于平均度值, 我们筛选出度值大于平均值的靶点作为核心靶点, 并根据度值大小选出前10个靶点作为核心靶点。这些靶点可能通过多个核心靶点发挥作用, 如AKT1、TP53、SRC、TNF、IL6等。通过进一步的网络分析, 我们确定了度值排名前5的活性成分作为核心处方的关键化学成分, 包括sitosterol、beta-sitosterol、kaempferol、quercetin和isorhamnetin, 这些成分可能与AKT1、TP53、SRC、TNF、IL6等靶点相关, 构成了成分-肝损伤靶点网络, 具体见图2。

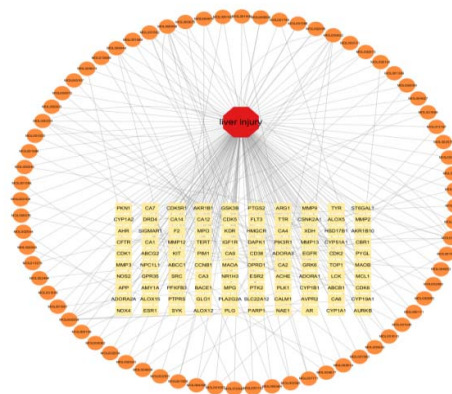


图2 处方中药物的成分-肝损伤靶点网络

2.4 通路富集分析

利用DAVID平台进行通路富集分析, KEGG分析揭示196条显著通路, 主要集中在PI3K/Akt信号通路、炎症反应、细胞损伤、AGE-RAGE信号通路、化学致癌作用、乙型肝炎、多种癌症及蛋白聚糖化等。GO富集分析识别出1949条相关通路, 涵盖G0BP、GOMF、GOCC三个方面, 包括细胞应激反应、脂肪酸代谢、转录因子活性、膜结构等。结合KEGG和GO分析, 筛选出P值<0.01的前20条通路, 推测PI3K-AKT、AGE-RAGE、cAMP、MAPK等信号通路可能与护肝及防治肝损伤相关。

3 讨论

本研究通过网络药理学方法, 初步揭示了护肝饮在防治肝损伤中的潜在作用机制。借助TCMSP数据库, 我们筛选出88个具有潜在活性的成分, 这些成分可作用于845个靶点, 表明护肝饮在防治肝损伤方面具有广泛的靶向作用。进一步分析发现, 核心靶点如AKT1、TP53、SRC、TNF、IL6等在肝损伤的发生和发展中扮演关键角色。这些靶点与炎症反应、细胞凋亡等病理过程密切相关, 并参与多种信号通路的调节。

值得注意的是, 本研究发现的核心成分如谷甾醇、 β -谷甾醇、山奈酚、槲皮素和异鼠李素等, 具有与这些核心靶点较强的亲和力。这些成分可能通过直接作用于这些靶点, 从而发挥防治肝损伤的作用。此外, 这些成分还可能通过调节PI3K-AKT、AGE-RAGE、cAMP、MAPK等信号通路, 间接影响肝损伤的进程。信号通路分析表明, 其可能通过调控多种信号通路来实现对肝损伤的预防与治疗。这些信号通路在细胞的增殖、分化、凋亡以及炎症反应等过程中具有关键作用。通过调节这些通路, 护肝饮可能能够抑制肝细胞的损伤和凋亡, 促进肝细胞的再生和修复, 从而减轻肝损伤的程度。

综上所述, 本研究通过网络药理学方法揭示了护肝饮在防治肝损伤方面的潜在作用机制。这些发现为护肝饮的后续实验

研究和临床应用提供了重要的理论依据。未来, 我们将进一步通过实验验证这些预测结果, 并探索护肝饮在肝损伤防治中的具体应用价值。

[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: X202410760152。

[参考文献]

[1]李姝琪, 李志恒, 李华爽, 等. 中药提取物、活性成分及复方对酒精性肝损伤保护作用的研究进展[J]. 中成药, 2025, 47(1): 139-147.

[2]郑香伟, 李士坤. 以急性、慢性肝损伤模式起病的自身免疫性肝炎患者临床特点及治疗效果比较[J]. 肝脏, 2024, 29(7): 857-861.

[3]薛娟, 杨欣, 莫共柔, 等. 基于网络药理学和体内实验分析黄柏多糖治疗肝损伤的作用机制[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(2): 267-274.

[4]Wu B. Exploring the Effects and Mechanisms of Valerian Volatile Oil in Treating Insomnia Using Network Pharmacology, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation-Based Approaches[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26.

作者简介:

库力达那·木合亚提(2002--), 女, 新疆阿勒泰人, 在读本科生, 研究方向: 维药作用机制及新药研发。

*通讯作者:

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