

基于网络药理学和分子对接探究壮药鸡骨草治疗乙型肝炎的作用机制

李太平^{1,2#}, 吴芳芳^{2#}, 孙晖¹, 闫广利¹, 何艳梅¹, 谭梳恩², 张孟丽², 王喜军^{1,2*}

1. 黑龙江中医药大学 中医方证代谢组学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 广西壮族自治区药用植物园 西南濒危药材资源开发国家工程实验室, 广西 南宁 530023.

摘要: **目的** 采用网络药理学和分子对接方法, 基于“药材-成分-靶标-通路”关联网络, 揭示鸡骨草治疗乙型肝炎的作用机制。 **方法** 采用中药系统药理学数据库及分析平台 (TCMSP) 筛选鸡骨草中 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \leq 0.18$ 的活性成分, 补充文献报道中鸡骨草代表性成分, 通过 Swiss target prediction 在线预测靶标, 整合 GeneCards、DisGeNET 数据库中乙型肝炎靶标, 利用 Cytoscape 筛选核心靶标并进行 GO 和 KEGG 富集分析, 利用分子对接技术验证核心靶标和作用成分的结合模式。 **结果** 鸡骨草中 21 个活性成分作用 91 个乙型肝炎靶标, 包括 17 个核心靶标, 包括 ESR1、MMP9、STAT3、JUN 等, 核心成分包括相思子碱、相思子皂醇、大豆甾醇、2',4'-二羟基查尔酮等。GO 富集得出 928 条结果, 其中生物过程 808 条, 细胞组成 41 条, 分子功能 79 条。KEGG 通路富集得相关通路 118 条, 提示鸡骨草作用于癌症信号通路、内分泌抗性、乙型肝炎信号通路、MAPK 等多条信号通路。分子对接结果显示核心靶标和作用成分可以自由结合。 **结论** 鸡骨草通过相思子碱、相思子皂醇、大豆甾醇等关键成分干预了 ESR1、MMP9、STAT3 及 JUN 等靶标, 调节了乙型肝炎信号通路、缺氧诱导因子 1 信号通路及内分泌抗性等通路发挥治疗乙型肝炎作用。

关键词: 鸡骨草; 乙型肝炎; 网络药理学; 分子对接; 相思子碱; 相思子皂醇; 大豆甾醇; 2',4'-二羟基查尔酮

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)01-0033-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.005

Exploring the mechanism of the *Abrus cantoniensis* in the treatment of hepatitis B based on network pharmacology and molecular docking

LI Tai-ping^{1,2}, WU Fang-fang², SUN Hui¹, YAN Guang-li¹, HE Yan-mei¹, TAN Zhi-en², ZHANG Meng-li², WANG Xi-jun^{1,2}

1. National Chinmedomics Research Center, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. National Engineering Laboratory for the Development of Southwestern Endangered Medicinal Materials, Guangxi Botanical Garden of Medicinal Plant, Nanning 530023

Abstract: Objective In this study, network pharmacology and molecular docking methods were used to reveal the mechanism of the treatment of hepatitis B by *Abrus cantoniensis* based on the association network of "medicinal material - component - target - pathway". **Methods** Screen the active components with $OB \geq 30\%$ and $DL \leq 0.18$ in *Abrus cantoniensis* based on the TCMSP, supplement the representative components of *Abrus cantoniensis* in the literature report, predict the target online through Swiss target prediction, and integrate the hepatitis B target in the GeneCards and DisGenet databases, Cytoscape screens the core target and performs GO and KEGG enrichment analysis, and uses molecular docking technology to verify the binding mode of the core target and the active component. **Results** There were 91 hepatitis B targets, including 17 core targets, including ESR1, MMP9, STAT3, JUN, and so on. The core ingredients include abrine, abrisapogenol, soyasapogenol, 2',4'-dihydroxychalcone, etc. 928 results were obtained by GO enrichment, including 808 biological processes, 41 cell composition and 79 molecular functions. KEGG pathway was enriched in 118 related pathways, suggesting that *Abrus cantoniensis* acts on cancer signaling pathway, endocrine resistance pathway, hepatitis B signaling pathway, MAPK and other signaling pathways. Molecular docking results showed that the core target and the active

收稿日期: 2021-09-17

基金项目: 广西重点研发计划 (桂科 AB20159029); 广西科技计划项目 (桂科 AD18126013); 科技创新基地建设项目 (桂科 ZY21195044)

作者简介: 李太平 (1995—), 男, 博士研究生, 主要从事中药质量标记物研究。E-mail: 1319797933@qq.com

吴芳芳 (1982—), 女, 助理研究员, 主要从事中药有效性和产品开发研究。E-mail: wfftn@163.com

*通信作者: 王喜军, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药血清药物化学及中医方证代谢组学。E-mail: xijunw@sina.com

#共同第一作者 吴芳芳

component could freely combine. **Conclusion** Through key components such as abrine, abrisapogenol, soyasapogenol and other components interferes with ESR1, MMP9, STAT3 and JUN, and regulates hepatitis B signaling pathway, hypoxia-inducible factor 1 signaling pathway and endocrine resistance pathway to play a therapeutic role in hepatitis B.

Key words: *Abrus cantoniensis*; hepatitis B; network pharmacology; molecular docking; abrine; abrisapogenol; soyasapogenol, 2',4'-dihydroxychalcone

肝炎是我国及全球主要的卫生挑战之一。中国疾病预防控制中心发布的数据显示,我国目前约有慢性乙肝病毒携带者 9 000 万,居全球第一,其中 2 800 万人需要治疗,700 万人因严重肝脏疾病和癌症发病风险需要紧急治疗。我国 77% 的肝硬化患者是由乙肝病毒感染引起,而乙肝病毒感染引起原发性肝细胞肝癌的比例更是高达 84%,急需开发出高效、耐药、特异的乙肝治疗药物,减轻医患治疗压力,助力实现世界卫生组织提出的“2030 年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”的目标^[1-2]。

我国两广地区地处亚热带,是病毒性肝炎的高发地,同时也为壮药治疗病毒性肝炎积累了丰富的医疗经验和优势。鸡骨草是豆科植物广州相思子 *Abrus cantoniensis* Hance 的干燥全株,壮药名“裸髂给”,味甘、微苦,凉,具有利湿退黄、清热解毒、疏肝止痛之功效,用于湿热黄疸,胁肋不舒,胃脘胀痛,乳痈肿痛^[3-4],临床常用于治疗慢性乙肝等肝脏疾病。以鸡骨草为主药组成复方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎,不仅能增强对 HBV DNA 复制的抑制作用,提高乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)的血清学转换率,而且能改善肝功能指标,延缓肝纤维化的进展^[5-6]。此外,有研究联合鸡骨草、茵陈和栀子等中药在 8 周内治疗 50 例中毒性肝炎患者,总有效率 77%^[7]。药理研究表明,鸡骨草有显著的护肝、抗炎、抗病毒、调节免疫等作用^[8]。姚香草等^[9]的体外抗乙肝病毒的分析结果显示,鸡骨草醋酸乙酯提取部位对细胞上清中的乙肝病毒 DNA 的抑制效果最好,在高剂量组时抑制率达到 77.19%。

网络药理学和分子对接技术在中药领域广泛应用,其基于系统生物学的“多成分-多靶标-多途径”核心思想,通过计算中药成分作用靶标的网络参数筛选潜在作用靶标和通路,并通过分子动力学模拟活性成分与靶标结合模式,阐释中药治疗疾病潜在的生物学机制,并发现潜在药效物质基础^[10-11]。本研究整合网络药理学和分子对接方法探索鸡骨草治疗乙肝的作用机制,为后续的新药开发及其机制验证提供理论支撑。

1 方法

1.1 筛选鸡骨草的化学成分和作用靶标

基于中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP, <https://tcmispw.com/tcmisp.php>)检索鸡骨草的化学成分和作用靶标,以药动学参数口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≤0.18 为条件筛选鸡骨草化学成分,此外,通过挖掘文献补充鸡骨草中活性成分^[4],利用 Swiss target prediction(<http://swiss-target-prediction.ch/>)在线预测化学成分作用靶标,“药材-成分-靶标”关联网络。

1.2 整合乙型肝炎疾病靶标

以“hepatitis B”为关键词在 Gene Cards(<https://www.genecards.org/>)及 DisGeNET(<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/home>)数据库搜索乙型肝炎的相关靶标,并进一步筛选乙型肝炎与鸡骨草化学成分的共有靶标。

1.3 构建蛋白互作(PPI)网络

整理鸡骨草与乙型肝炎的交集靶标,利用 String 数据库(<https://string-db.org/>)对交集靶标构建 PPI 网络并进行可视化。

1.4 核心靶标的生物功能富集分析

利用 Cytoscape 3.8.0 软件(<http://www.cytoscape.org/>)计算 PPI 网络参数,以网络中节点“间隔度”“亲密度”“自由度”等参数大于均值为条件筛选核心靶标^[12-13],将核心靶标上传至 String 数据库进行基因本体论(Gene Ontology, GO)和京都基因和基因组数据库(KEGG)富集分析,物种设定为人,显著性 $P < 0.05$,对分析结果进行可视化。

1.5 构建活性成分-靶标-通路网络

利用 Cytoscape 构建“鸡骨草-活性成分-乙型肝炎-靶标-通路”的关联网络。

1.6 分子对接

选取核心靶标自由度值前 5 的靶标为对接靶标,检索 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)获得靶标的蛋白结构,Chemdraw(<https://www.chemdraw.com.cn/>)自拟核心靶标作用成分的结构文件,对靶标和作用成分进行去水、加氢、删除重复链等预处理。

理,最后模拟靶标和作用的化学成分结合模式,计算结合能,结合能小于 0 表明可以自由结合^[13-14]。

2 结果

2.1 鸡骨草活性化合物及靶标的筛选

共计检索 21 个成分 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \leq 0.18$ 的化学成分,包括 β -谷甾醇、豆甾醇、芸香苷、大豆皂苷 Be,此外,据报道鸡骨草主要有效成分为相思

子甾醇类以及大豆皂苷等三萜类成分,黄酮类成分和相思子碱等化学成分^[4,9],见表 1。在线预测上述 21 个化学成分作用靶标,筛选作用靶标可能性大于 0 的作为潜在作用靶标,构建“药材-成分-靶标”互作网络,如图 1 所示,网络中包括 365 个节点和 921 条边,平均节点度值 2.58,网络中节点颜色与自由度相关。

表 1 鸡骨草的化学成分信息

Table 1 Chemical composition of *Abrus cantoniensis* Hance

编号	中文名	英文名	分子式	CAS&Pubchem ID
1	相思子皂醇 A	abrisapogenol A	C ₃₀ H ₅₀ O ₃	20055693
2	相思子皂醇 B	abrisapogenol B	C ₃₀ H ₅₀ O ₄	14335972
3	相思子皂醇 C	abrisapogenol C	C ₃₀ H ₅₀ O ₄	129273-44-5
4	相思子皂醇 D	abrisapogenol D	C ₃₀ H ₅₀ O ₃	10379-65-4
5	相思子皂醇 E	abrisapogenol E	C ₃₀ H ₅₀ O ₄	14335968
6	相思子三萜 A	abrusoside A	C ₃₆ H ₅₄ O ₁₀	124962-06-7
7	相思子三醇	cantoniensistriol	C ₃₀ H ₅₀ O ₃	14335979
8	去氢大豆皂苷 I	dehydrosoyasaponin I	C ₄₈ H ₇₆ O ₁₈	117210-14-7
9	槐花二醇	sophoradiol	C ₃₀ H ₅₀ O ₂	6822-47-5
10	大豆甾醇 A	soyasapogenol A	C ₃₀ H ₅₀ O ₄	508-01-0
11	大豆甾醇 B	soyasapogenol B	C ₃₀ H ₅₀ O ₃	595-15-3
12	大豆皂苷 A3	soyasaponin A3	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	114077-04-2
13	大豆皂苷 Be	soyasaponin Be	C ₄₈ H ₇₆ O ₁₈	117210-14-7
14	大豆皂苷 I	soyasaponin I	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	51330-27-9
15	2',4'-二羟基查尔酮	2',4'-dihydroxychalcone	C ₁₅ H ₁₂ O ₃	1776-30-3
16	3',4',7-三羟基黄酮	3',4',7-trihydroxyflavone	C ₆ H ₁₁ BrO ₂	4224-70-8
17	3,6-二甲基-2,5-哌嗪二酮	3,6-dimethyl-2,5-piperazinedione	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	5625-46-7
18	芸香苷	butin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	153-18-4
19	相思子碱	abrine	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	526-31-8
20	β 谷甾醇	beta-sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	83-46-5
21	豆甾醇	stigmasterol	C ₂₉ H ₄₈ O	83-48-7

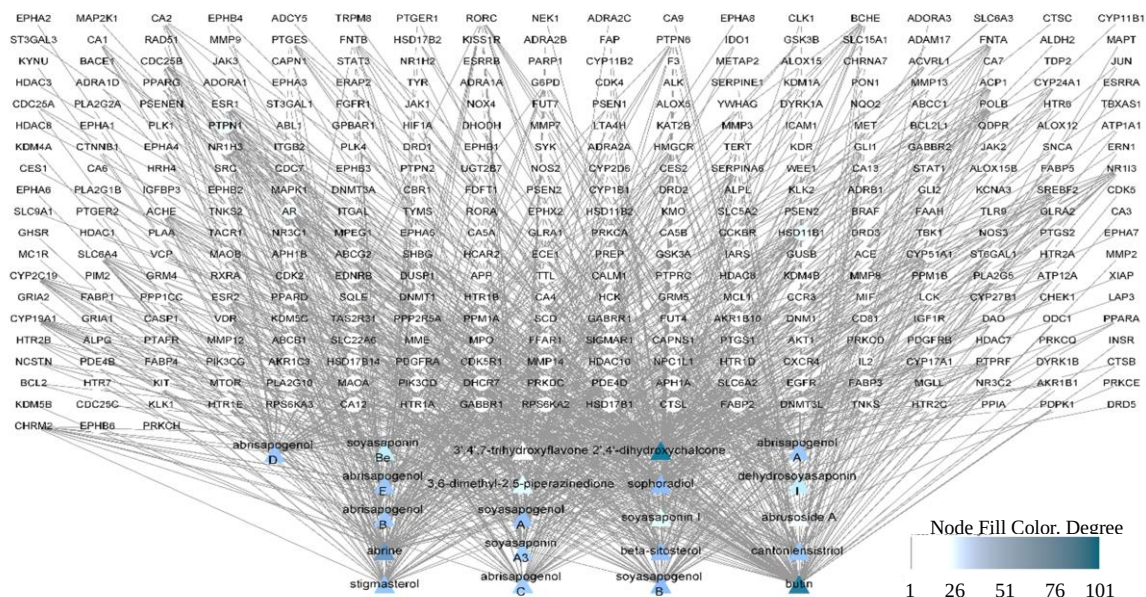


图 1 鸡骨草的“药材-成分-靶标”作用网络

Fig. 1 “Medicine-component-targets” network of *Abrus cantoniensis* Hance

Fig. 3 PPI of interacting target

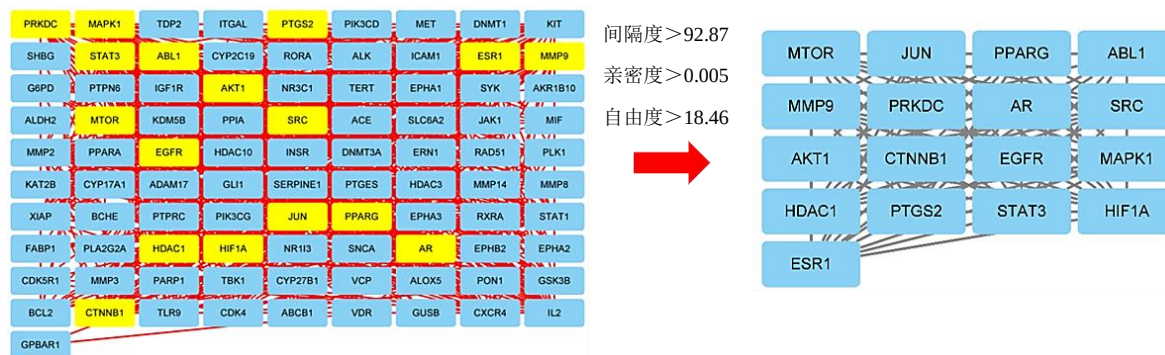


图 4 鸡骨草治疗乙型肝炎的核心靶标筛选

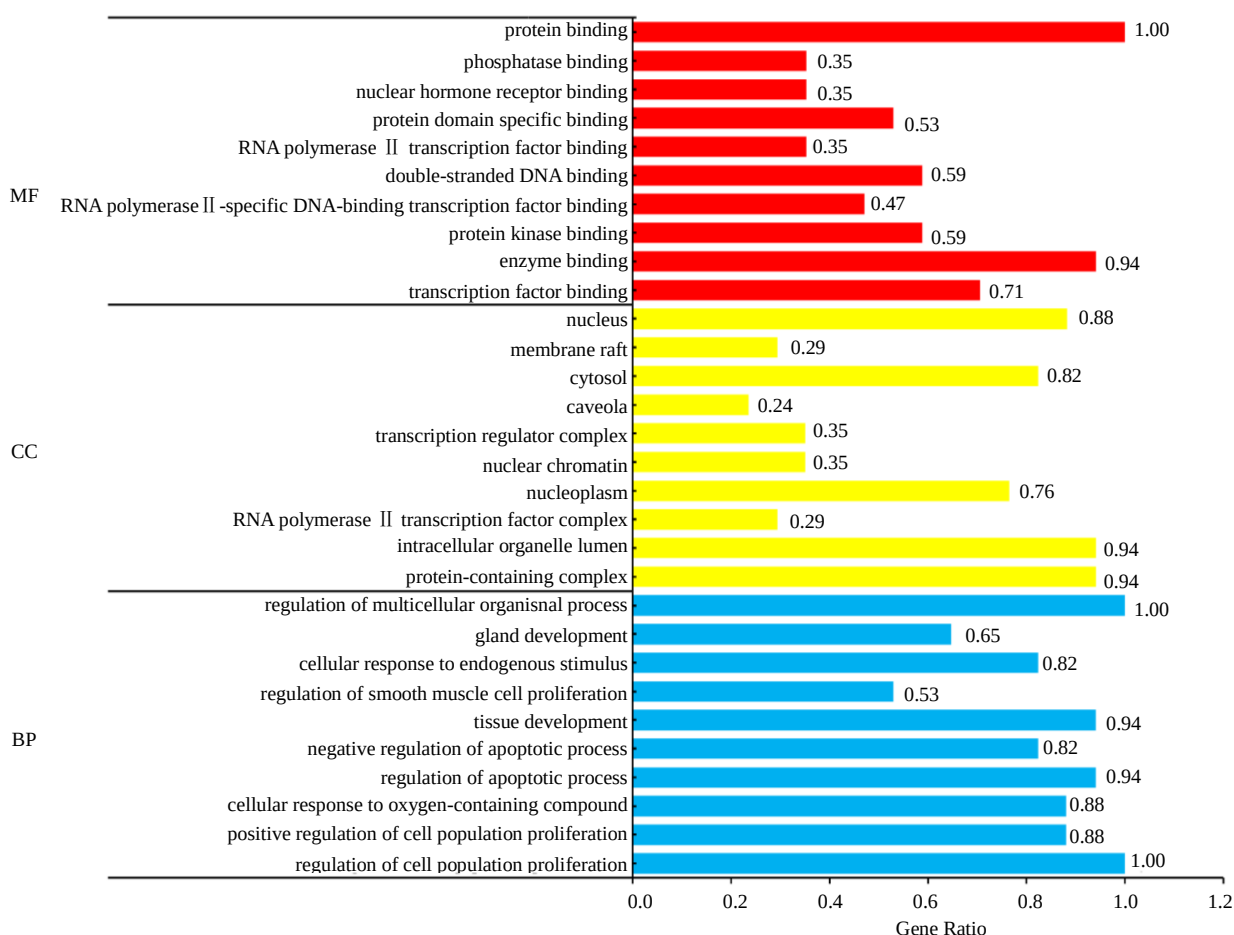
Fig. 4 Screening of the core targets of *Abrus cantoniensis* Hance in treatment of hepatitis B

图 5 GO 富集分析结果

Fig. 5 GO enrichment analysis results

此外,核心靶标的KEGG富集相关通路118条,显著性前20的KEGG结果如图6所示。结果表明鸡骨草可能作用癌症(pathways in cancer)信号通路,内分泌抗性(endocrine resistance),缺氧诱导因子1(HIF-1 signaling pathway)信号通路,乙型

肝炎(hepatitis B)等多种信号通路抵抗乙型肝炎。

2.6 “活性成分-靶标-通路”网络分析

活性成分-靶标-通路如图7所示,查阅文献筛选与乙型肝炎发生发展相关的KEGG富集分析结果进行可视化,鸡骨草中17个关键活性成分作

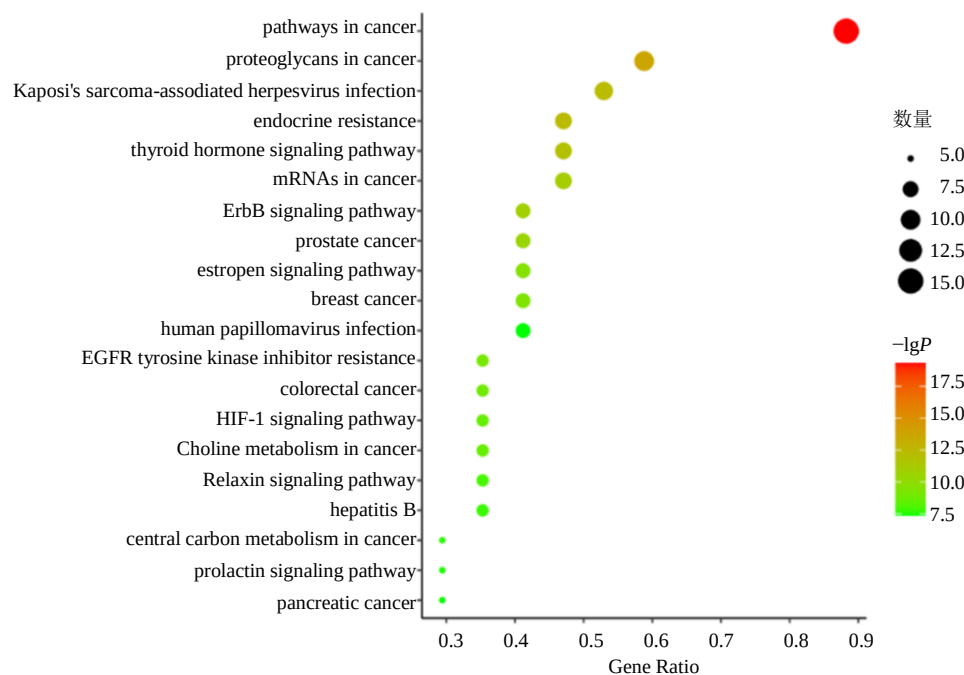


图 6 KEGG 富集分析结果
Fig. 6 KEGG enrichment analysis results

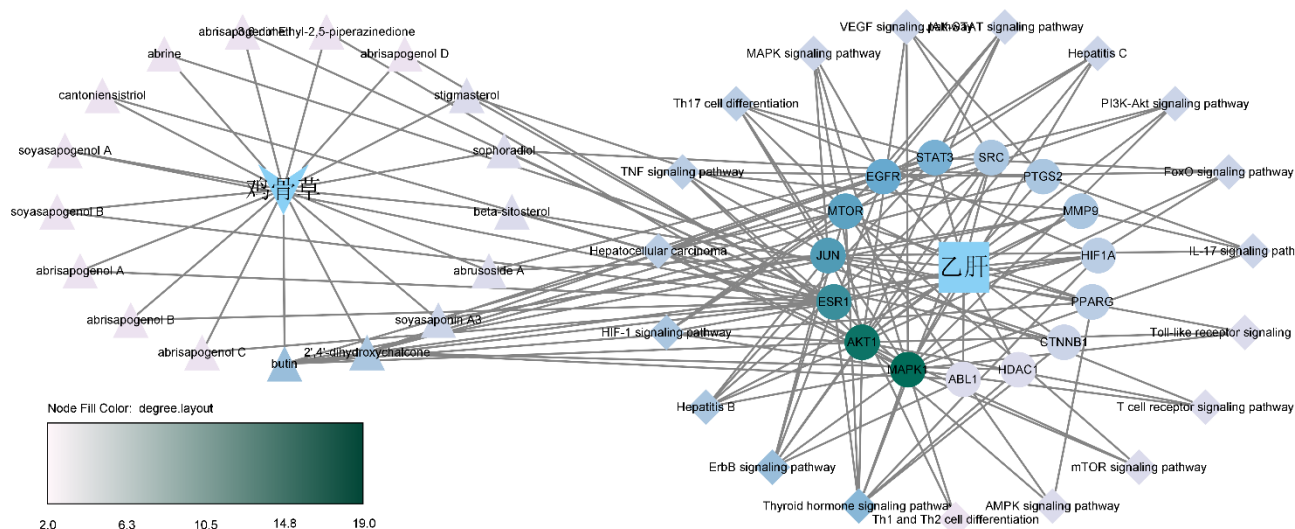


图 7 鸡骨草抗乙型肝炎的“活性成分-靶标-通路”关联网络
Fig. 7 *Abrus cantoniensis* Hance anti-hepatitis B "active component-target-pathway" association network

用与乙型肝炎相关的 15 个关键靶标和 19 个关键通路, 包括 MAPK 信号通路、VEGF 信号通路、IL-17 信号通路等, 表明鸡骨草通过“多成分-多靶标-多途径”发挥潜在的治疗乙肝药效。

2.7 成分-靶标的分子对接

利用 Autodock 1.5.6 软件对“活性成分-靶标-通路”关联网络中自由度前 5 的靶标和作用成分进

行分子对接, 结果见表 2, 除大豆皂苷 A3 与 JUN 结合能大于 0 外, 其他成分与靶标可以自由结合, 其中 ESR1 可与相思子皂醇、相思子三醇以及大豆甾醇等多种成分自由结合, 以 ESR1 和作用成分为例, 诠释靶标-成分可能的结合模式, 如图 8 所示, 粉色为氨基酸链, 青色为活性成分结构, 黄色为活性成分可能结合的氨基酸残基。

表 2 核心靶标与作用成分的分子对接结果

Table 2 Molecular docking results of core targets and components

靶标名称	PDB-ID	对接成分	坐标 (x, y, z, spacing)	结合能/(kcal mol ⁻¹)	结合位点
MAPK1	6SLG	3,6-二甲基-2,5-哌嗪二酮	104, 76, 114, 0.636	-4.82	GLU326
AKT1	5AAR	芸香苷	66, 106, 126, 0.519	-3.64	ASN565 HIS606
ESR1	4XI3	相思子皂醇 A	106, 88, 122, 0.842	-5.45	ARG363
		相思子皂醇 B		-4.03	GLY366
		相思子皂醇 C		-4.03	ALA493
		相思子皂醇 D		-4.27	ASP321
		相思子皂醇 E		-3.72	LYS362
		β-谷甾醇		-2.52	ASP369
		芸香苷		-3.27	LYS362
		相思子三醇		-7.17	ARG363
		槐花二醇		-7.11	GLY366
		大豆甾醇 A		-4.87	ARG363
		大豆甾醇 B		-2.85	VAL368
		豆甾醇		-3.44	LYS362
JUN	1JUN	相思子三萜 A	44, 126, 32, 0.553	-1.78	ARG302
		大豆皂苷 A3	44, 110, 48, 0.658	5.20	GLN290
MTOR	5YK3	2',4'-二羟基查尔酮	126, 126, 126, 1.000	-2.38	ARG43

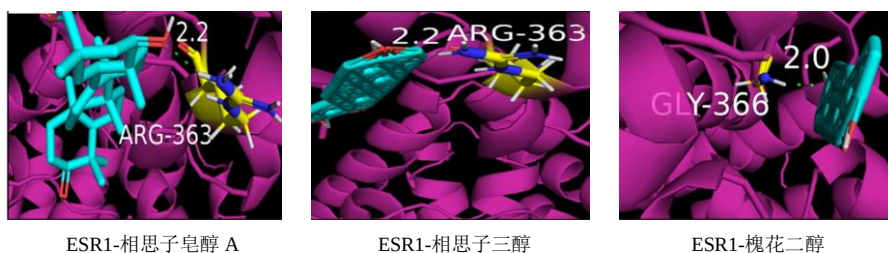


图 8 ESR1 与活性成分结合模式

Fig. 8 Combination mode of ESR1 and active ingredient

3 讨论

3.1 鸡骨草治疗湿热型乙肝

乙型肝炎在中医辨证主要分型为肝胆湿热证、肝阳上亢证和肝阴虚证^[15], 鸡骨草是两广地区的道地药材, 鸡骨草含有多种药理成分, 其中包括以齐墩果烷型化合物为主的大豆甾醇、相思子皂醇等成分, 还包括 2',4'-二羟基查尔酮和 3',4',7-三羟基黄酮等黄酮类成分, 相思子碱和下箴刺桐碱等生物碱类成分, 现代药理学研究表明鸡骨草具有保肝护肝、抗菌、抗炎镇痛、增强免疫、抗氧化等多种生物活性^[8, 16], 鸡骨草性味甘微苦凉, 疏肝兼和脾, 有清郁热之效, 有研究基于岭南湿热理论的临床经验也表明, 鸡骨草可以作为清热利湿药材治疗湿热型乙型肝炎^[17]。

3.2 鸡骨草保肝利胆活性成分

鸡骨草含有多种药理活性的成分, 本研究结果显示鸡骨草多种活性成分作用多靶标和多种通路, 其中相思子碱、相思子皂醇、大豆甾醇、大豆皂苷、2',4'-二羟基查尔酮、β-谷甾醇和芸香苷等为鸡骨草治疗乙型肝炎的核心化学成分, 具有抗肝癌、减轻肝脏纤维化、抗脂肪肝等保肝护肝的药理作用。

徐柯心^[18]利用斑马鱼验证了鸡骨草具有抑制肝损伤作用, 包括相思子碱在内, 鸡骨草提取物可以减轻斑马鱼肝脏水肿和畸形, 减少脂肪变性空泡细胞数量。此外, 作为三萜类化合物, 相思子皂醇 E 具有保肝生物活性^[19], 据报道, 大豆甾醇 A 和 B 具有抑制 HEP-G2 细胞增殖^[20]。此外, 临床疗效观察大豆甾醇 B 的衍生物 ME3738 可以增强干扰素

作用并在体内体外抑制丙型肝炎病毒的复制^[21]。植物甾醇是胆固醇的植物类似物,通过与胆固醇竞争肠道吸收或调节胆固醇代谢所涉及的蛋白质来降低循环胆固醇水平^[22], β -谷固醇是最常见的植物甾醇之一,每天摄入 2.0~2.5 g 植物甾醇已被推荐用于通过高达 10%降低低密度脂蛋白水平和降低心血管疾病的风险,近期有研究人员评估 β -谷固醇对高脂西式饮食小鼠脂肪肝的影响,结果表明 β -谷固醇可能抑制了肝脂肪基因表达和调控循环神经酰胺水平减轻小鼠脂肪肝的病理现象^[22]。Kim 等^[23]报道 β -谷固醇具有抗肝脏纤维化的药理活性, β -谷固醇下调了活化人肝星状细胞 α -平滑肌肌动蛋白表达并防止胶原蛋白积聚。此外,国外研究也表明了 β -谷甾醇具有保肝作用^[24]。

3.3 鸡骨草调节炎症相关靶标和通路表达治疗乙型肝炎

本研究结果显示,鸡骨草的活性成分可以作用癌症信号通路、内分泌抗性、白细胞介素-17(IL-17)信号通路,乙型肝炎信号通路和 MAPK 信号通路等多个信号通路,文献报道这些信号通路在肝炎以及肝癌的发生发展进程中发挥重要作用。IL-17 是最早在 1993 年发现的白细胞介素家族的细胞因子,研究发现,IL-17 在肝炎和肝癌的发展中起到促进作用,首先,IL-17 可促进肝细胞癌的侵袭和迁移^[25];其次,IL-17 的上调促进了肝癌细胞的生长并抑制了细胞凋亡并可以受 STAT3 作为转录因子激活靶基因调控促进癌细胞增殖,STAT3 为鸡骨草治疗乙型肝炎的关键基因,调控 IL-17 信号通路是鸡骨草治疗乙肝的潜在机制。肿瘤坏死因子(TNF)信号通路是一种经典的炎症信号通路,TNF 信号通路可以促进众多疾病的生成,包括肝脏疾病在内,TNF 信号通路可以与其他炎症蛋白和细胞因子上下游调节,进而波动其他炎症性通路或互相调节,共同促进疾病的发展,最新证据表明组织蛋白酶 C 与 TNF- α /p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路相互作用可以促进肝细胞癌的增殖和转移^[26],TNF 与 IL-17 具有促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体激活诱导的肝脏炎症和纤维化的潜力^[27]。此外,MAPK 信号通路^[28],PI3K-Akt 等信号通路都可介导肝脏疾病的生成^[29],而鸡骨草的活性成分可以调控上述炎症信号通路,进而发挥潜在的治疗作用。另外,分子对接模拟“鸡骨草-活性成分-核心靶标-通路-乙型肝炎”网

络中自由度显著的靶标和对应成分的结果也表明靶标和成分的结合能小于 0 kcal/mol,靶标成分之间可以自由结合。

参考网络药理学评价方法指南^[30]及《网络药理学评价方法指南》解读^[31],本研究进行了分子对接的计算机验证,同时结合关键成分的分析结果进行文献验证,初步探究了鸡骨草抗乙型肝炎的可能机制。鸡骨草通过相思子碱、相思子皂醇及大豆甾醇等关键成分干预和调节与乙型肝炎密切相关的靶点和通路发挥治疗乙型肝炎的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陆海英,徐小元.《慢性乙型肝炎防治指南》(2019 年版)解读[J].临床内科杂志,2020,37(8):540-542.
- [2] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].中国病毒病杂志,2020,10(1):1-25.
- [3] 岑月孔,郑燕新,陈艳香,等.广西壮药鸡骨草生药学鉴定和含量测定研究[J].右江民族医学院学报,2020,42(5):547-552.
- [4] 李庭树,黄锁义.鸡骨草的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(10):226-234.
- [5] 雷清瑶.探讨鸡骨草胶囊联合抗病毒治疗慢性乙型肝炎的疗效及对肝功能、血清 TGF- β 1、ECM 水平的影响[J].现代诊断与治疗,2018,29(13):2036-2038.
- [6] 雷清瑶.鸡骨草胶囊辅助治疗对非酒精性脂肪肝患者肝纤维化的影响[J].深圳中西医结合杂志,2018,28(10):37-39.
- [7] 胡祥青.清肝降酶汤治中毒性肝炎 50 例浅析[J].中国医药指南,2011,9(32):394-395.
- [8] 邱华,舒发明,唐秋媛,等.壮医药治疗慢性病毒性乙型肝炎的研究进展[J].广西中医药大学学报,2019,22(1):52-56.
- [9] 姚香草,肖晓,黄宝康,等.鸡骨草抗病毒性乙型肝炎活性分子的分子对接及体外活性研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(5):439-441.
- [10] 崔琳琳,苗明三.基于数据挖掘和网络药理学的中药抗血栓用药规律分析[J].中草药,2021,52(4):1063-1072.
- [11] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [12] Zhang Y, Li Y, Xia M, et al. Thyroid hormone synthesis: A potential target of a Chinese herbal formula Haizao Yuhuo Decoction acting on iodine-deficient goiter[J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 51699-51712.

- [13] 商志浩, 潘成镇, 马月辉, 等. 基于网络药理学联合分子对接对逍遥散干预原发性肝癌的作用机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(8): 1302-1315.
- [14] 刘邵阳, 白辰, 徐竞男, 等. 基于网络药理学方法探索达原饮治疗发热作用机制 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(5): 84-89.
- [15] 覃秀容, 陈月桥, 石清兰, 等. 慢性乙型病毒性肝炎的中医药治疗研究进展 [J]. 中医药学报, 2020, 48(7): 66-71.
- [16] 雷智冬, 黄锁义. 鸡骨草生物活性成分及其提取方法与产量提升研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 210-214.
- [17] 贺松其, 孙海涛, 杨雪梅, 等. 邱健行基于岭南湿热理论辨治慢性乙型肝炎经验介绍 [J]. 新中医, 2020, 52(21): 182-185.
- [18] 徐柯心. 中药鸡骨草质量控制及对斑马鱼肝损伤保护作用的初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [19] Udayama M, Ohkawa M, Yoshida N, *et al.* Structures of three new oleanene glucuronides isolated from *Lathyrus palustris* var. *pilosus* and hepatoprotective activity [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 1998, 46(9): 1412-1415.
- [20] Zhang W, Popovich D G. Effect of soyasapogenol A and soyasapogenol B concentrated extracts on HEP-G₂ cell proliferation and apoptosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(8): 2603-2608.
- [21] Abe H, Imamura M, Hiraga N, *et al.* ME3738 enhances the effect of interferon and inhibits hepatitis C virus replication both *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(1): 11-18.
- [22] Feng S, Dai Z, Liu A B, *et al.* Intake of stigmasterol and β -sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high-fat western-style diet [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Bio Lipids*, 2018, 1863(10): 1274-1284.
- [23] Kim K S, Yang H J, Lee J Y, *et al.* Effects of β -sitosterol derived from *Artemisia capillaris* on the activated human hepatic stellate cells and dimethylnitrosamine-induced mouse liver fibrosis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 363.
- [24] Abdou E M, Fayed M a A, Helal D, *et al.* Assessment of the hepatoprotective effect of developed lipid-polymer hybrid nanoparticles (LPHNPs) encapsulating naturally extracted β -Sitosterol against CCl₄ induced hepatotoxicity in rats [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19779.
- [25] Wang J, Lu L, Luo Z, *et al.* miR-383 inhibits cell growth and promotes cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting IL-17 via STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109551.
- [26] Zhang G P, Yue X, Li S Q. Cathepsin C interacts with TNF- α /p38 MAPK signaling pathway to promote proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(1): 10-23.
- [27] Wree A, Mcgeough M D, Inzaugarat M E, *et al.* NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: Roles of IL-17 and TNF in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 67(2): 736-749.
- [28] Feng P C, Ke X F, Kuang H L, *et al.* BMP2 secretion from hepatocellular carcinoma cell HepG2 enhances angiogenesis and tumor growth in endothelial cells via activation of the MAPK/p38 signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 237.
- [29] Kahraman D C, Kahraman T, Cetin-Atalay R. Targeting PI3K/Akt/mTOR pathway identifies differential expression and functional role of IL8 in liver cancer stem cell enrichment [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(11): 2146-2157.
- [30] 网络药理学评价方法指南 [J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [31] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.

[责任编辑 高 源]