

网络药理学联合分子对接探索五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的机制

高冉冉¹, 李雯莉¹, 王莹², 曹阳^{1*}

1. 新疆医科大学第一附属医院 急救·创伤中心, 新疆 乌鲁木齐 830011

2. 新疆医科大学第一附属医院 医务部医务管理科, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要: 目的 采用网络药理学和分子对接方法探究五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的机制。方法 综合 TCMSP、ETCM、BATMA-TCM 数据库筛选五灵胶囊的成分和靶点。采用 GeneCards、NCBI、DisGeNET 数据库收集慢性乙型肝炎的靶点。运用 STRING 数据库构建五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的蛋白相互作用 (PPI) 网络图, 并采用 Cytoscape 软件构建活性成分 - 交集靶点网络图。采用 Oebiotech 平台进行基因本体 (GO)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。采用分子对接技术对五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的关键成分和核心靶点的结合进行验证。**结果** 共筛选出异鼠李素、山柰酚、槲皮素、黄芩苷、灵芝酸 R、灵芝醇 F、赤芝酮 A、丹参酮 II A、异丹参酮 II、木犀草素、戈米辛 R 等主要活性成分。共得到雌激素受体 (ESR1)、过氧化物酶体增殖激活受体 (PPARG)、人丝裂原激活蛋白激酶 14 (MAPK14)、一氧化氮合酶 (NOS2) 等 29 个五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的靶点。五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的主要途径有乙型肝炎、白细胞介素-17 (IL-17) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 通路。分子对接结果显示, 上述活性成分与其对应的慢性乙型肝炎靶标间均有较高的亲和力。**结论** 五灵胶囊可能通过异鼠李素、山柰酚、槲皮素等活性成分及 ESR1、白细胞介素-1β (IL-1β)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 等核心靶点治疗慢性乙型肝炎。

关键词: 五灵胶囊; 慢性乙型肝炎; 网络药理学; 分子对接; 异鼠李素; 山柰酚; 槲皮素; 黄芩苷; 灵芝酸 R; 灵芝醇 F; 赤芝酮 A; 丹参酮 II A

中图分类号: R96 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)09-2155-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.006

Mechanism of Wuling Capsules in treatment of chronic hepatitis B based on network pharmacology and molecular docking

GAO Ran-ran¹, LI Wen-li¹, WANG Ying², CAO Yang¹

1. Emergency-Trauma Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

2. Department of Medical Management, Medical Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Wuling Capsules in treatment of chronic hepatitis B by network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** To screen the components and targets of Wuling Capsules by TCMSP, ETCM, and BATMA-TCM database, and collect the targets of chronic hepatitis B by GeneCards, NCBI, and DisGeNET databases. The protein interaction (PPI) network diagram of Wuling Capsules in treatment of chronic hepatitis B was constructed by using STRING database, and the active ingredient - intersection target network diagram was constructed by Cytoscape software. Oebiotech platform was used for GO and KEGG enrichment analysis. Molecular docking technology was used to verify the combination of key components and core targets of Wuling Capsules in treatment of chronic hepatitis B. **Results** Isorhamnetin, kaempferol, quercetin, baicalin, ganodermic acid R, Ganoderiol F, lucidone A, tanshinone II A, isotanshinone II, luteolin, gomisin R in Wuling Capsules were selected. A total of 29 targets including ESR1, PPARG, MAPK14, NOS2 were obtained for the treatment of chronic hepatitis B. The main therapeutic pathways of Wuling Capsules for chronic hepatitis B include hepatitis B, IL-17, and TNF pathways. Molecular docking results showed that the active ingredients had high affinity with their corresponding chronic hepatitis B targets. **Conclusion** Wuling

收稿日期: 2023-05-10

基金项目: 新疆维吾尔自治区医院管理研究所项目 (ZZQYYGLYJS-202103B)

作者简介: 高冉冉, 女, 博士, 副主任医师, 从事急性中毒及肝脏疾病研究。E-mail: dolphingrr@163.com

*通信作者: 曹阳, 男, 硕士, 卫生事业主管医师, 从事卫生事业管理方向。E-mail: 13999863553@139.com

Capsules may treat chronic hepatitis B through active ingredients such as isorhamnetin, kaempferol, quercetin, and core targets such as ESR1, IL-1 β , MMP-9.

Key words: Wuling Capsules; chronic hepatitis B; network pharmacology; molecular docking; isorhamnetin; kaempferol; quercetin; baicalin; ganoderic acid R; Ganoderiol F; lucidone A; tanshinone II A

慢性乙型肝炎表现为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性，高发病于中国和东南亚等地区^[1]。慢性乙型肝炎的病程发展包括纤维化进展、肝硬化形成和肝细胞癌(HCC)发展等严重危害^[2]。乙型肝炎病毒(HBV)可与宿主免疫相互作用，产生持续存在和再激活^[3]。尽管目前的直接抗病毒疗法在控制HBV复制和肝硬化方面有一定疗效，但停药后复发率高，需要终身给药^[4]。此外，治疗性疫苗接种治疗和免疫治疗也常用于HBV感染群体的治疗^[5-6]。传统中药及其复方有作用靶点多和不良反应少的特点，可能在联合治疗慢性乙型肝炎中有明显的优势，常见的联合治疗慢性乙型肝炎的中药复方有扶正化瘀汤、安络化纤丸和五灵胶囊等^[7-8]。五灵胶囊由柴胡、灵芝、丹参、五味子4味中药组成，可以修复受损肝细胞^[9]。HPLC指纹图谱分析显示五灵胶囊中主要成分有丹酚酸B、柴胡皂苷A、五味子醇甲、五味子甲素、丹参酮II A、五味子乙素等^[10]。五灵胶囊自上市以来广泛用于慢性乙型肝炎的治疗，联合抗病毒药物可以降低患者血清肝纤维化指标和肝生化指标^[11-12]。然而五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的机制尚未完善，需要进一步研究和探索。本研究采用网络药理学结合分子对接技术通过数据库的汇总和收集揭示五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的主要活性成分、靶标和机制，为临床五灵胶囊的应用和慢性乙型肝炎的治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 五灵胶囊的活性成分和靶点筛选

采用TCMSP(<http://tcmsp.com/>)、ETCM(<http://www.tc mip.cn/TCMIP/index.php/Home/>)和BATMAN-TCM(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)数据库筛选五灵胶囊成分和靶点。以口服生物度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 作为五灵胶囊中活性成分的筛选标准。随后采用Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)对五灵胶囊相关靶点进行标准化，合并3个数据库获得五灵胶囊的活性成分和候选靶点。

1.2 慢性乙型肝炎疾病靶点的收集

慢性乙型肝炎疾病靶点采用GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、DisGeNET(<https://www.Disgenet.org/>)数据库分别搜索“chronic hepatitis B”关键词获得。

nih.gov/)、DisGeNET (<https://www.Disgenet.org/>)

数据库分别搜索“chronic hepatitis B”关键词获得。

1.3 五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎核心靶点筛选

将五灵胶囊的活性成分靶点与3个数据库得到慢性乙型肝炎的靶点共同取交集，得到五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的潜在靶点，即共同靶点。随后将交集靶点上传至STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)构建蛋白相互作用网络图(PPI)。采用Cytoscape软件绘制交集靶标网络图以及五灵胶囊活性成分与交集靶点的网路图，综合2个网络图得到五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的活性成分和核心靶标。

1.4 基因本体(GO)、京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

采用Oebiotech平台(<https://cloud.oebiotech.cn/task/>)进行GO和KEGG富集，获得相关生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)和相关通路。筛选P<0.05的GO和KEGG条目绘制条形图和气泡图。

1.5 分子对接分析

为了验证活性成分与对应靶标的结合强弱，采用MOE软件对上述筛选得到的五灵胶囊活性成分和核心靶标进行分子对接。分别从PubChem和PDB数据库获得成分和靶标的3D结构。将核心靶标删除水分子和进行质子化后，分别与对应的活性成分进行对接，获得结合能以及对接的2D和3D结构。

2 结果

2.1 五灵胶囊活性成分和靶点

筛选后得到五灵胶囊成分107种和靶标398个。来源于柴胡的活性成分有13种，灵芝活性成分有26种，丹参活性成分有59种，五味子活性成分有7种。另外黄芩苷(baicalin)、长管贝壳杉素A(longikaurin A)为共有成分。

2.2 五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎核心靶点

从GeneCard、NCBI、DisGeNET数据库分别获得慢性乙型肝炎靶标10 911、278、415个，3个数据库与五灵胶囊389个靶标取交集，绘制韦恩图，见图1。其中五灵胶囊与3个数据库共有靶标有29个，包括雌激素受体(ESR1)、过氧化物酶体增殖

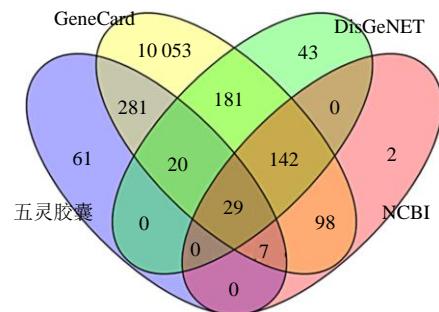


图1 五灵胶囊与慢性乙型肝炎交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection target between Wuling Capsules and chronic hepatitis B

激活受体 (PPARG)、人丝裂原激活蛋白激酶 14 (MAPK14)、一氧化氮合酶 (NOS2) 等。

2.3 核心靶点 PPI 网络图

构建五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的 29 个靶标的 PPI 网络图, 见图 2。在 PPI 图中越靠近中心的靶标与其他靶标相关性越强, 可能在五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎中越关键。核心靶标网络图中采用 degree 值进行排序, degree 值越高则在五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎中可能越重要。最终得到五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的交集靶标有抑癌基因 TP53 (degree=26)、白细胞介素-6 (IL-6, degree=26)、肿瘤坏死因子 (TNF, degree=26)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG, degree=25) 等。

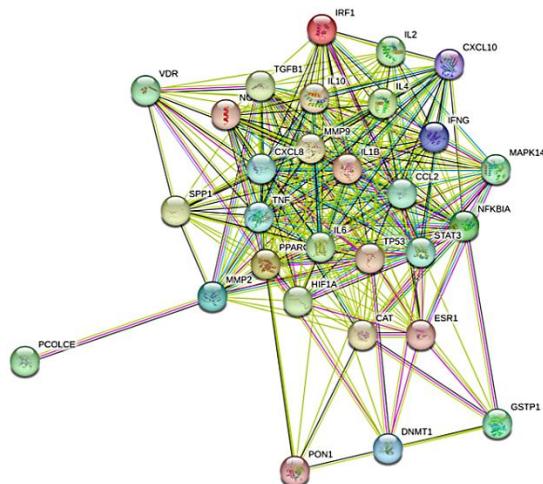


图2 29个交集靶点PPI网络图

Fig. 2 PPI network graph of 29 intersection targets

2.4 五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的成分 - 靶点网络图

依据五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的 29 个靶标, 从五灵胶囊 107 种活性成分中筛选与 29 个靶标相对应的成分为五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的活性

成分, 共得到 44 种活性成分, 见表 1。采用 Cytoscape 构建 44 种五灵胶囊活性成分和 29 个慢性乙型肝炎交集靶标的网络图。如图 3 所示, 采用成分和靶标的 degree 值进行排序, 得到五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的主要活性成分有来源于柴胡的槲皮素 (quercetin)、山柰酚 (kaempferol)、异鼠李素 (isorhamnetin); 来源于灵芝的灵芝酸 Z(ganodermic acid Z)、灵芝醇 F (ganoderiol F); 来源于五味子的戈米辛 R (gomisin R); 来源于丹参的二氢丹参酮内酯 (dihydro tanshinolactone)、木犀草素 (luteolin) 和丹参酮 II_A (tanshinone II_A) 等。相关成分较多的靶标主要有 ESR1 (degree=33)、PPARG (degree=13)、NOS2 (degree=11)、维生素 D 受体 (VDR, degree=8)、TNF (degree=7) 等。

2.5 GO 和 KEGG 富集结果

将 29 个五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的核心靶点进行 GO、KEGG 富集分析, 结果见图 4、5。五灵胶囊发挥抗慢性乙型肝炎功效主要通过调控生物黏附 (biological adhesion)、生物调节 (biological regulation) 和细胞杀伤 (cell killings) 等 BP; 抗氧化活性 (antioxidant activity)、催化活性 (catalytic activity) 和酶调节剂活性 (enzyme regulator activity) 等 MF; 以及细胞连接 (cell junction)、细胞部分 (cell part) 和细胞外基质 (extracellular matrix) 等 CC。五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的靶标主要富集于 IL-17 信号通路 (IL-17 signaling pathway) 和 Th17 细胞分化 (Th17 cell differentiation) 和 TNF 信号通路 (TNF signaling pathway) 等。其中在 IL-17 信号通路中, κ 轻肽基因增强子核因子抑制因子 α (NFKBIA)、MAPK14 可以激活炎症因子 IL-6、TNF- α 、趋化因子 2 (CCL2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 等。

2.6 五灵胶囊活性成分与核心靶点分子对接结果

将 ESR1、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、MMP-9、NFKBIA、NOS2、PPARG、TP53、TNF 与成分靶标网络图中对应的成分进行分子对接。如图 6 所示, 共得到 26 组对接, 采用热图展示各组对接的结合能, 结合能小于 -5 kcal/mol ($1 \text{ cal}=4.4 \text{ J}$) 均表示成分和靶标容易结合。如图 7 所示, 五灵胶囊活性成分与核心靶标间结合力较强。

3 讨论

网络药理学分析表明, 五灵胶囊中有 44 种活性成分作用于 29 个治疗慢性乙型肝炎的核心靶点,

表1 五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的44种活性成分

Table 1 44 Active ingredients of Wuling Capsules in treatment of chronic hepatitis B

活性成分	OB/%	DL	来源
(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)]acryloyl]oxy-propionic acid	109.38	0.35	丹参
2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	62.78	0.40	丹参
2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	40.86	0.23	丹参
3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	31.97	0.59	柴胡
4-methylenemiltirone	34.35	0.23	丹参
areapillin	48.96	0.41	柴胡
baicalin	40.12	0.75	柴胡/丹参
cryptotanshinone	52.34	0.40	丹参
danshenspiroketalactone	50.43	0.31	丹参
dan-shexinkum D	38.88	0.55	丹参
dehydrotanshinone II _A	43.76	0.40	丹参
deoxyneocryptotanshinone	49.40	0.29	丹参
dihydrotanshinolactone	38.68	0.32	丹参
epidanshenspiroketalactone	68.27	0.31	丹参
ganoderic acid TQ	36.30	0.78	灵芝
ganoderic acid Z	37.67	0.82	灵芝
ganoderiol F	38.12	0.82	灵芝
ganodermanondiol	37.64	0.80	灵芝
ganodermic acid R	31.16	0.76	灵芝
ganosporelactone B	31.21	0.33	灵芝
gomisin R	34.84	0.86	五味子
isocryptotanshi-none	54.98	0.39	丹参
isorhamnetin	49.60	0.31	柴胡
isotanshinone II	49.92	0.40	丹参
kaempferol	41.88	0.24	柴胡
lucialdehyde A	44.78	0.80	灵芝
lucialdehyde B	43.12	0.81	灵芝
lucialdehyde C	42.26	0.81	灵芝
lucidone A	37.22	0.64	灵芝
lucidumol A	34.75	0.80	灵芝
luteolin	36.16	0.25	丹参
miltionone I	49.68	0.32	丹参
miltipolone	36.56	0.37	丹参
miltirone	38.76	0.25	丹参
neocryptotanshinone	52.49	0.32	丹参
neocryptotanshinone II	39.46	0.23	丹参
petunidin	30.05	0.31	柴胡
prolithospermic acid	64.37	0.31	丹参
quercetin	46.43	0.28	柴胡
salvilenone	30.38	0.38	丹参
sitosterol	36.91	0.75	灵芝
stigmasterol	43.83	0.76	柴胡
tanshinone VI	45.64	0.30	丹参
tanshinone II _A	49.89	0.40	丹参

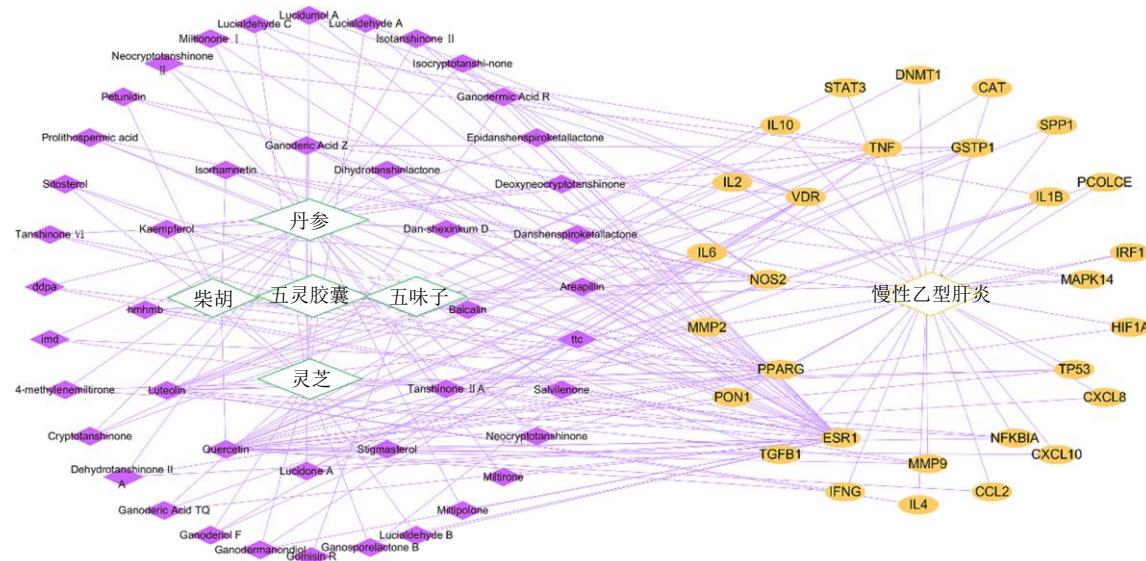


图3 44种五灵胶囊活性成分与29个交集靶点网络图

Fig. 3 Network diagram of 44 active ingredients of Wuling Capsules and 29 intersection targets

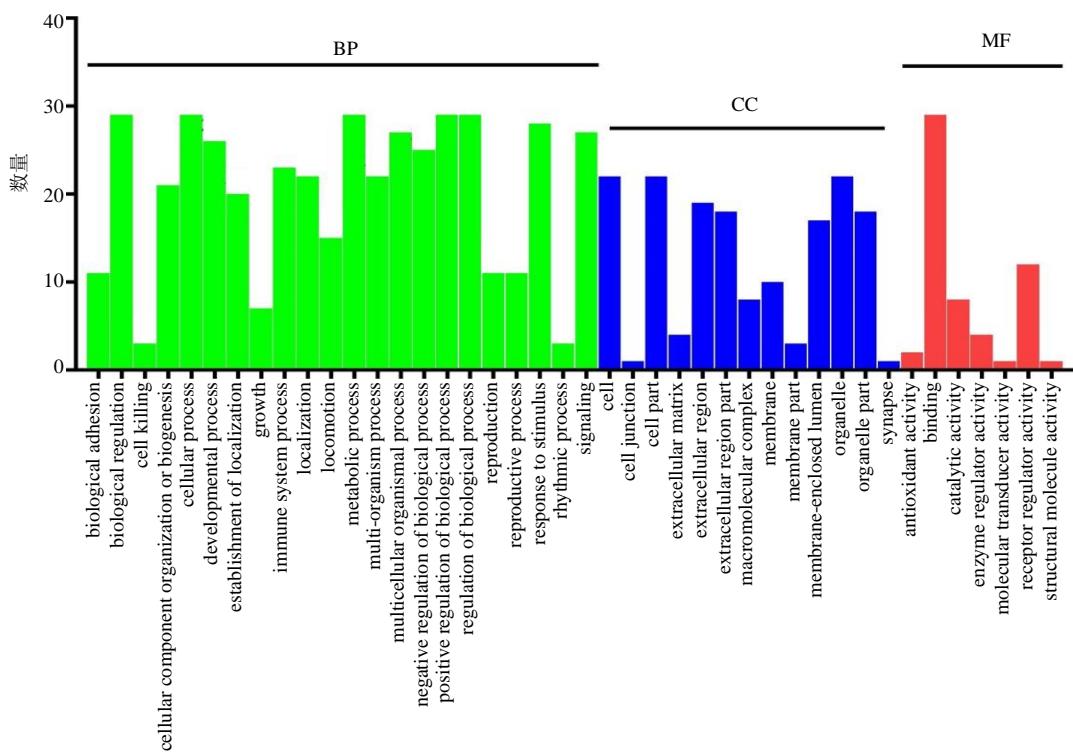


图4 GO富集条形图

Fig. 4 GO enrichment bar graph

其中主要成分包括异鼠李素、山柰酚、槲皮素、黄芩苷、灵芝酸R、灵芝醇F、丹参酮II_A、异丹参酮II、木犀草素、戈米辛R、隐丹参酮等。有研究通过分析五灵胶囊的药效作用成分发现五味子甲素(schisandrin A)、五味子乙素(schisandrin B)、隐丹参酮(cryptotanshinone)和丹参酮II_A是可以阻止肝

细胞免受D-氨基半乳糖诱导的损伤^[13]，改善肝功能指标^[14]。五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的成分-靶标网络图显示，隐丹参酮主要调控TNF和STAT3靶标，丹参酮II_A作用于MMP-9、NFKBIA、TP53，表明五灵胶囊的主要药效成分有丹参酮II_A、隐丹参酮、五味子乙素、灵芝酸R和黄芩苷等。

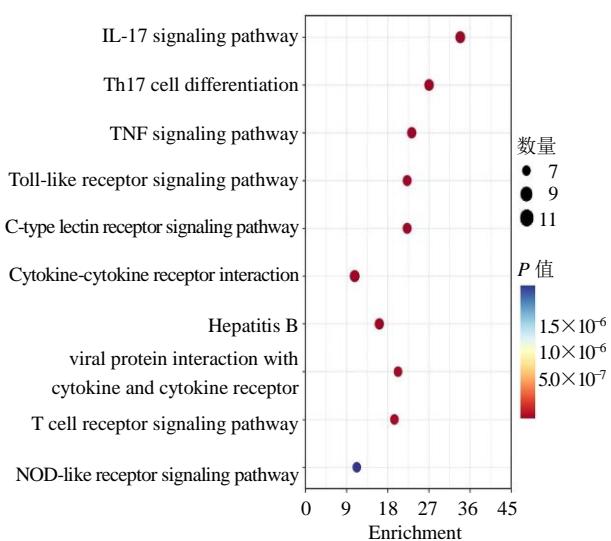


图 5 KEGG 富集气泡图
Fig. 5 KEGG enriched bubble diagram

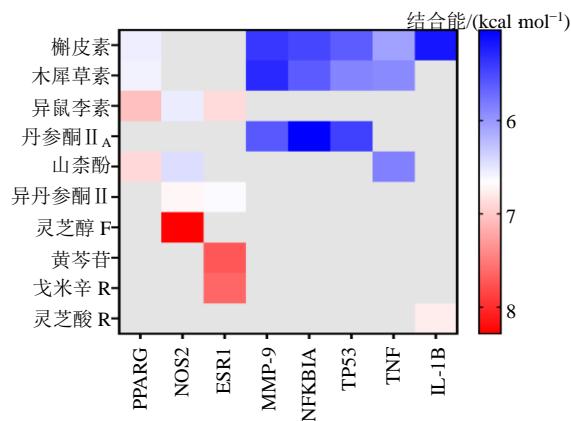


图 6 分子对接热图

Fig. 6 Molecular docking heat map

目前，五灵胶囊及其活性成分治疗慢性乙型肝炎已有相关的研究报道。五味子丙素(schisandrin C)

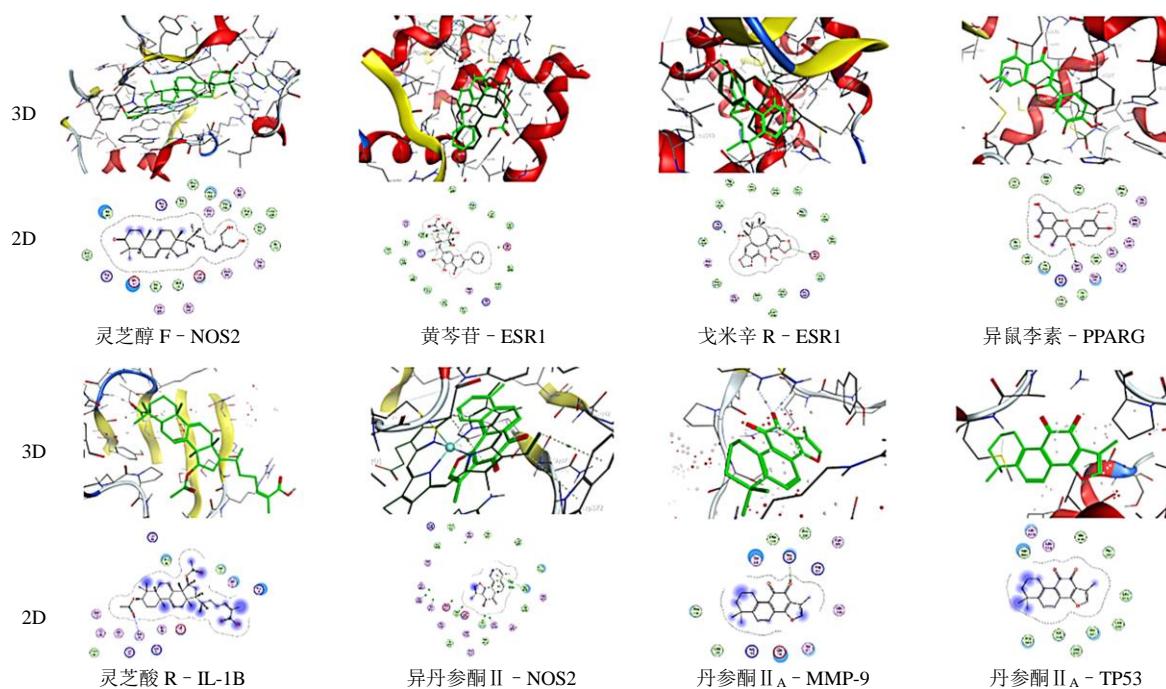


图 7 分子对接图
Fig. 7 Molecular docking diagrams

可以激活鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)通路降低HBV小鼠模型中乙肝病毒e、c、s抗原(HBeAg、HBcAg、HBsAg)和HBV-DNA水平^[15]。黄芩苷的苷元成分黄芩素能显著调控HBV野生型细胞株HepG2.2.15的HBsAg和HBeAg，且黄芩苷和恩替卡韦联合治疗对抗病毒治疗(核苷类似物NAs)耐药HBVrtM204V/rtL180M转染的肝癌HepG2细胞有更显著的作用^[16]。山柰

酚和槲皮素处理可以降低TNF-α刺激的L02正常肝细胞中活化的半胱氨酸蛋白酶3(cleaved caspase-3)蛋白水平，增加磷酸化-细胞外调节蛋白激酶1/2(p-ERK1/2)、磷脂酰肌醇三羟基激酶(PI3K)和B细胞淋巴瘤-xL(Bcl-xL)蛋白的表达；抑制LX2肝星形细胞的增殖，上调促凋亡因子Bax和cleaved caspase-8蛋白水平，从而改善慢性乙型肝炎引起的肝纤维化^[17]。木犀草素的衍生物木犀草素-7-O-葡萄

糖苷对 HBsAg 的抑制率高达 77.4%，可以减弱 HBV 诱导的细胞内活性氧积累和线粒体损伤^[18]。此外，龙柴方具有明显的抗 HBV 活性且抑制病毒复制，与其主要活性成分异鼠李素等有关^[19]。临床研究同样发现五灵胶囊联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎有效率提高，肝纤维化指标改善，HBeAg 和 HBV-DNA 转阴率明显提高^[20]。本研究通过网络药理学分析发现五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎的主要活性成分为异鼠李素、山柰酚、槲皮素、黄芩苷、灵芝酸 R、灵芝醇 F、丹参酮 II A、异丹参酮 II、木犀草素和戈米辛 R，核心靶点为 ESR1、IL-1β、MMP-9、NFKBIA、NOS2、PPARG、TP53 和 TNF。表明五灵胶囊活性成分可以抑制 HBV 复制，参与增殖、氧化和炎症功能发挥治疗慢性乙型肝炎功效。

五灵胶囊可以通过改善炎症因子、胶原和基质金属蛋白等缓解慢性乙型肝炎及肝纤维化。研究发现，五灵胶囊可以明显改善四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化，具体表现为血清炎症因子 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 含量降低，而且肝脏组织中 α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）阳性率降低，胶原蛋白及 NF-κB 表达下调^[21]。五灵胶囊还能改善脂多糖诱导的大鼠原代枯否细胞中的炎症因子 MCP-1、IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8、NOS 水平，并能够抑制 NF-κB 通路蛋白（TNFR I、NF-κBs 亚蛋白、IκKβ、IκB）以及 ERK 通路的活化^[22-23]。此外，五灵胶囊具有降解基质金属蛋白（MMP-3、MMP-9、MMP-13）及其抑制因子（TIMPs）发挥缓解大鼠慢性肝损伤和抗肝纤维化的功效^[24]。本研究同样发现五灵胶囊治疗慢性乙型肝炎与炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF、NOS2、MMP-9、NFKBIA 等靶标的调控有关。

综上所述，五灵胶囊通过异鼠李素、山柰酚、槲皮素等活性成分调控 ESR1、IL-1β、MMP-9 等核心靶点治疗慢性乙型肝炎。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(3): 261-279.
- [2] Belopolskaya M, Avrutin V, Kalinina O, et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(23): 3279-3289.
- [3] 施毓, 郑敏. HBV 再激活相关肝衰竭的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(4): 752-756.
- [4] Bertoletti A, Le Bert N. Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infection [J]. *Gut Liver*, 2018, 12(5): 497-507.
- [5] Meng Z, Chen Y, Lu M. Advances in targeting the innate and adaptive immune systems to cure chronic hepatitis B virus infection [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3127.
- [6] Cargill T, Barnes E. Therapeutic vaccination for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 205(2): 106-118.
- [7] Li H. Advances in anti hepatic fibrotic therapy with traditional Chinese medicine herbal formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 251: 112442.
- [8] 徐龙辰, 王葳, 卢斯琪, 等. 应用 Markov 模型对安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的成本-效用分析 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5321-5328.
- [9] 中华中医药学会肝胆病分会. 五灵胶囊(丸)治疗慢性乙型肝炎临床应用专家共识 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 1986-1989.
- [10] 苏永健, 杜鑫, 刘红娜, 等. 五灵胶囊 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(3): 46-50.
- [11] 刘加群, 曹立华, 鲁小杰, 等. 恩替卡韦联合五灵胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的效果 [J]. 中国实用医刊, 2021, 48(8): 116-118.
- [12] 周晓元, 罗润齐, 万蕾, 等. 五灵胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(22): 2939-2945.
- [13] 王胜春, 胡咏武, 王俊琴, 等. 五灵胶囊药效作用的有效成分 [J]. 第四军医大学学报, 2004(17): 1587-1591.
- [14] 陈晓莉, 石玉, 王胜春, 等. 五灵胶囊抗肝细胞损伤的药效成分分析 [J]. 中成药, 2005(5): 559-563.
- [15] Zhao J, Xu G, Hou X, et al. Schisandrin C enhances cGAS-STING pathway activation and inhibits HBV replication [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116427.
- [16] Huang H, Zhou W, Zhu H, et al. Baicalin benefits the anti-HBV therapy via inhibiting HBV viral RNAs [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 323: 36-43.
- [17] Cai F F, Bian Y Q, Wu R, et al. Yinchenhao decoction suppresses rat liver fibrosis involved in an apoptosis regulation mechanism based on network pharmacology and transcriptomic analysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108863.
- [18] Cui X X, Yang X, Wang H J, et al. Luteolin-7-O-glucoside present in lettuce extracts inhibits hepatitis B surface antigen production and viral replication by human hepatoma cells *in vitro* [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2425.
- [19] Xu T, Wang P, Zheng X, et al. The therapeutic effects and mechanisms of Long Chai Fang on chronic hepatitis B [J].

Ann Transl Med, 2021, 9(10): 865.

- [20] 张文奕, 郑琼娜, 郑秋霞. 五灵胶囊联合替诺福韦酯治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎疗效观察及对肝纤维化的影响 [J]. 新中医, 2023, 55(6): 42-45.
- [21] 陈琳, 曹凡, 宋忠兴, 等. 五灵胶囊工艺优化前后对四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠保护作用的比较 [J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(12): 1429-1436.
- [22] 胡咏武, 王胜春, 赵辉平, 等. 五灵胶囊对脂多糖诱导

枯否细胞内核转录因子- κ B 表达的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1421-1426.

- [23] 陈晓莉, 彭洁, 乔逸, 等. 五灵胶囊有效成分对脂多糖诱导大鼠枯否细胞核因子的影响 [J]. 中国临床药学杂志, 2011, 20(4): 207-212.
- [24] 胡咏武, 王胜春, 刘明义, 等. 五灵胶囊对肝纤维化大鼠胶原及基质金属蛋白酶的影响 [J]. 肝脏, 2010, 15(4): 276-280.

【责任编辑 高源】