

## 基于网络药理学探讨舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的作用机制

张立娜<sup>1</sup>, 张向宇<sup>1</sup>, 朱雨晴<sup>2</sup>, 刘玉华<sup>3</sup>, 马颖钰<sup>4</sup>, 赵海亮<sup>1</sup>

1. 河北医科大学第三医院, 河北 石家庄 050051

2. 天津中医药大学, 天津 301617

3. 河北省医学情报研究所, 河北 石家庄 050071

4. 河北省儿童医院, 河北 石家庄 050031

**摘要:** **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探究舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的网络调控机制。**方法** 选取舒肝宁注射液中 19 个代表性化学成分为研究对象, 通过 TCMSP、Swiss Target Prediction 数据库, 获得化合物潜在作用靶点。利用 DisGeNET、GeneCards 数据库检索乙型病毒性肝炎的疾病相关靶点, 利用 Venny 平台获取化合物作用靶点与疾病靶点的交集靶点为舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎潜在作用靶点。进一步对靶蛋白进行蛋白相互作用 (PPI) 网络分析、Cluster 模块分析、基因本体 (GO)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析。在 PPI 核心靶点网络分析基础上进一步通过分子对接方法验证网络药理结果。**结果** 获得 19 个成分的 173 个舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的潜在作用靶点, 并可作用于 SRC、HSP90AA1、ERS1、PIK3CA、HRAS 等核心靶点, 调节乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、VEGF、TNF、PI3K/Akt 等信号通路。分子对接结果表明, 舒肝宁注射液与乙型病毒性肝炎信号通路关联的活性成分与相关靶点可自发结合。**结论** 舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的机制可能是通过多组分多靶点干预乙型肝炎信号通路起作用。

**关键词:** 舒肝宁注射液; 乙型病毒性肝炎; 网络药理学; 作用机制; 腺苷; 异绿原酸 C; 栀子苷

**中图分类号:** R285; R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)03-0595-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.008

## Mechanism of Shuganning Injection in treatment of hepatitis B based on network pharmacology

ZHANG Lina<sup>1</sup>, ZHANG Xiangyu<sup>1</sup>, ZHU Yuqing<sup>2</sup>, LIU Yuhua<sup>3</sup>, MA Yingyu<sup>4</sup>, ZHAO Hailiang<sup>1</sup>

1. Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Medical Information Institute of Hebei Province, Shijiazhuang 050071, China

4. Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China

**Abstract: Objective** To explore the mechanism of Shuganning Injection in treatment of hepatitis B by using network pharmacology and molecular docking. **Methods** Nineteen representative chemical components of Shuganning Injection were selected as research objects, and the potential target of the compound was obtained through TCMSP and Swiss Target Prediction database. DisGeNET and GeneCards databases were used to retrieve disease-related targets of viral hepatitis B, and the intersection targets of compound and disease targets were obtained by Venny platform as potential targets of Shuganning Injection in treatment of viral hepatitis B. PPI network analysis, Cluster module analysis, GO, KEGG analysis were further performed for target proteins. On the basis of PPI core target network analysis, the network pharmacological results were further verified by molecular docking method. **Results** 173 Potential targets of Shuganning Injection from 19 components were obtained for the treatment of viral hepatitis B, and it could act on SRC, HSP90AA1, ERS1, PIK3CA, HRAS, and other core targets, and regulate the signaling pathways of viral hepatitis B, viral hepatitis C, VEGF, TNF, PI3K/Akt, etc. The results of molecular docking showed that the active ingredients associated with the signaling pathway of Shuganning Injection and viral hepatitis B could spontaneously bind to related targets. **Conclusion** The mechanism of Shuganning Injection in treatment of viral hepatitis B may be through multi-component and multi-target intervention of

收稿日期: 2024-01-03

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2019125)

作者简介: 张立娜, 女, 主管药师, 硕士研究生, 研究方向为医院药学。E-mail: 15226591309@126.com

hepatitis B signaling pathway.

**Key words:** Shuganning Injection; hepatitis B; network pharmacology; mechanism; adenosine; isochlorogenic acid C; gardenin

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒（HBV）感染而起的一类传染性疾病，严重可引起肝硬化、肝衰竭、肝癌等疾病。据世界卫生组织统计，全球约有 2.96 亿人感染慢性肝炎，相比于往年，患病比率有所下降，但全球消除病毒性肝炎病毒也是刻不容缓<sup>[1]</sup>。HBV 属于 DNA 病毒，潜伏期较长，西医临床上多采用抗病毒治疗法对抗 HBV 感染所引起的乙型病毒性肝炎，如干扰素类药物以及核苷（酸）类似物药<sup>[2]</sup>。中医药治疗乙型病毒性肝炎逐渐走向大众视野，相对于西医治疗乙型病毒性肝炎的疗程较长、停药后复发率较高等状况<sup>[3]</sup>，中药治疗有着辨证论治、多成分、多靶点共同作用，从而实现快速且有效解决不同证型乙型病毒性肝炎的优势<sup>[4]</sup>。

舒肝宁注射液是由茵陈、栀子、板蓝根、灵芝等多种中药提取物以及黄芩苷组成的用于治疗急、慢性乙型病毒性肝炎的中成药之一。具有清热解毒、利湿退黄、益气扶正、保肝护肝的功效<sup>[3]</sup>。研究表明，组成舒肝宁注射液的 5 种中药提取物中，发挥疗效的包括有机酸类、环烯醚萜苷类、黄酮类、腺苷类、生物碱类等多种化学成分<sup>[5-8]</sup>。但目前舒肝宁注射液活性成分治疗乙型病毒性肝炎的分子作用机制并不明确。网络药理学作为新兴学科，可从网络调控、网络构建进行多成分、多靶点的方剂网络模型创造<sup>[9]</sup>，进一步揭示中药方剂在某种病症中的治疗作用机制。本研究则基于网络药理学和分子对接技术探究舒肝宁注射液中活性成分治疗乙型病毒性肝炎的分子作用机制，为其临床使用提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 舒肝宁注射液主要成分的筛选

舒肝宁注射液是由茵陈、栀子、板蓝根和灵芝提取物及黄芩苷组成的中药复方注射剂。茵陈提取物中的绿原酸等有机酸类化合物为其主要的活性成分，有抗炎、抗病毒、保肝利胆、抗氧化等作用<sup>[10]</sup>；环烯醚萜苷类为栀子提取物中主要的一类活性成分，通过抑制氧化应激、抗脂质过氧化等作用发挥保肝利胆作用<sup>[11]</sup>；板蓝根中表告依春及腺苷类、生物碱类成分有较强的抗病毒作用为主要活性成分<sup>[12]</sup>；灵芝提取物中三萜类及腺苷类化合物为其主要活性成分，具有护肝解毒功效<sup>[13]</sup>。有学者对舒肝宁注射液中的绿原酸、栀子苷、黄芩苷、表告依春、腺苷

等主要成分进行了定量分析<sup>[5-8]</sup>。另外，通过其他针对 4 味药材物质组解析的文献报道<sup>[14-17]</sup>，并以含量高、活性好、各结构类型兼顾的原则，选取舒肝宁注射液中的代表性成分为研究对象。

### 1.2 化合物靶点预测分析

在 PubChem 数据库获得代表性化合物结构及其 Smlies 号，将其导入 Swiss Target Prediction 平台，选物种为“人”，进行化合物潜在作用靶点的筛选；在 TCMSP 数据库检索栏输入化合物英文名，检索其作用靶点，然后整合 2 个数据库结果，得到舒肝宁注射液主要代表性成分潜在作用靶点库。

同时利用 GeneCards 和 DisGeNET 数据库搜索“hepatitis B”，获得乙型病毒性肝炎疾病候选靶点。最后利用 Venny 平台获取成分潜在作用靶点与疾病靶点的交集靶点，即为舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的潜在靶点。

### 1.3 蛋白相互作用（PPI）网络构建

将 1.2 项下获得的交集靶点导入 String 数据库，选择物种为人、置信度为 0.9，获得交集靶点的 PPI 网络数据，将该数据表导入 Cytoscape 3.9.1 软件，获得 PPI 网络图，利用 Analyze Network 工具进行分析，获取各靶点 degree 值等信息。

### 1.4 蛋白质相互作用富集分析

利用 Metascape 数据库对 PPI 网络中高度连接的网络进行分组及可视化处理。并对 MCODE 进行功能富集分析。

### 1.5 基因本体（GO）、京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集分析

运用 Omicsbean 平台对舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的潜在靶点进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析，ID type 设置为 Gene Symbol，物种设置为“Homo sapiens”。

### 1.6 “药材 - 成分 - 靶点”网络图构建

建立“药材 - 成分”“成分 - 靶点”对应关系工作表并导入 Cytoscape 3.9.1 软件，绘制“药材 - 成分 - 靶点”网络关系图。

### 1.7 乙型病毒性肝炎信号通路网络分析

分析信号通路结果，获得乙型病毒性肝炎疾病信号通路，找到该信号通路中的靶点信息，并逆推确定舒肝宁注射液中作用于该通路的化学成分，将

数据导入 Cytoscape 3.9.1 获得“药材 - 成分 - 靶点 - 乙型病毒性肝炎通路”网络关系图。

1.8 分子对接验证

将 PPI 网络分析中得到的核心靶点与“药材 - 成分 - 靶点 - 乙型病毒性肝炎通路”网络分析中的潜在靶点取交集靶点作为对接受体,于 PDB 数据库中下载蛋白三维结构;并根据化合物靶点预测分析结果中,分别与交集靶点作用的化合物为对接配体,从 Pub Chem 数据库中下载配体结构的 3D sdf 格式文件,利用 Schrödinger2020 Maestro 12.4 软件对蛋白受体以及化合物小分子做去水、能量最小化以及

氢键优化处理后进行分子对接。

2 结果

2.1 舒肝宁注射液有效成分

根据化合物选取原则及文献查阅,共确定舒肝宁注射液中 19 个代表性成分。主要包括来源于茵陈、栀子、板蓝根、灵芝药材中的有机酸类成分如绿原酸、异绿原酸 C 等,环烯醚萜苷类成分如栀子苷、京尼平苷等,含硫类成分如表告依春,喹唑酮类成分如色胺酮,腺苷类成分如腺苷、鸟苷,吲哚生物碱类成分如靛玉红等,三萜类成分如灵芝酸 A 等,以及处方中黄酮类成分黄芩苷,见表 1。

表 1 舒肝宁注射液有效成分  
Table 1 Active ingredient of Shuganning Injection

| 分类     | 中文名称        | 英文名称                       | 来源     |
|--------|-------------|----------------------------|--------|
| 有机酸类   | 绿原酸         | chlorogenic acid           | 茵陈、栀子  |
|        | 1,5-二咖啡酰奎宁酸 | 1,5-dicaffeoyl quinic acid |        |
|        | 1,3-二咖啡酰奎宁酸 | 1,3-dicaffeoyl quinic acid |        |
|        | 异绿原酸 C      | isochlorogenic acid C      |        |
|        | 水杨酸         | salicylic acid             |        |
| 环烯醚萜苷类 | 对羟基苯乙酮      | 4-hydroxyacetophenone      | 栀子     |
|        | 栀子苷         | gardenoside                | 栀子     |
|        | 京尼平-1-龙胆双糖苷 | genipin-1-O-gentiobioside  | 板蓝根    |
|        | 京尼平苷        | geniposide                 |        |
|        | 西红花苷 I      | crocins I                  |        |
| 含硫类    | 表告依春        | epigallocatechin           | 板蓝根    |
| 喹唑酮类   | 色胺酮         | tryptanthrin               |        |
| 腺苷类    | 腺苷          | adenosine                  | 板蓝根、灵芝 |
|        | 尿苷          | uridine                    |        |
| 吲哚类生物碱 | 靛玉红         | indirubin                  | 板蓝根、栀子 |
|        | 依靛蓝酮        | isaindigolone              |        |
| 三萜类    | 灵芝酸 A       | ganoderic acid A           | 灵芝     |
|        | 灵芝酸 B       | ganoderic acid B           |        |
| 黄酮类    | 黄芩苷         | baicalin                   | 处方中黄芩苷 |

2.2 潜在作用靶点筛选

共获得 19 个化合物的 584 个作用靶点,整理去重后共得到 321 个潜在作用靶点;通过 GeneCards 数据库以“relevance score>10”为条件获得 2 506 个乙型病毒性肝炎相关靶点;通过 DisGeNET 数据库获得 415 个乙型病毒性肝炎相关靶点,二者综合去重后获得 2 640 个靶点。将 321 个化合物潜在作用靶点与 2 640 个疾病靶点数据导入 Venn 平台,获得 173 个交集靶点,视为舒肝宁注射液治疗乙型病

毒性肝炎的潜在靶点。

2.3 PPI 网络构建与分析

将 173 个交集靶点导入 String 数据库,选择物种为人、置信度为 0.9,获得 PPI 网络,见图 1。分析发现该 PPI 网络图共涉及 142 个节点,300 条边,平均相邻节点数为 4.579,按 degree 值排序,靠前的 20 个靶点为非受体酪氨酸激酶 (SRC)、热休克蛋白 (HSP90AA1)、雌激素受体 1 (ESR1)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PIK3CA)、表皮生长因子受体

(EGFR)、连环蛋白 1 (CTNNB1)、核受体辅阻遏物 2 (NCOR2)、肿瘤坏死因子 (TNF)、整合素 B1 (ITGB1)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、蛋白激酶 Cα (PRKCA)、组蛋白脱乙酰酶 1 (HDAC1)、细胞凋亡调节因子 (Bcl-2)、Ras 家族蛋白 (HRAS)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (RAF1)、细胞色素 P450 家族

蛋白 (CYP1A1)、雄激素受体 (AR)、V-rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物 A (RELA)、蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 (PTPN11)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)，视为核心靶点。图中圆形节点即靶点，其中节点越大颜色越深表示 degree 值越大，节点间连线颜色越深代表靶点之间联系越紧密。

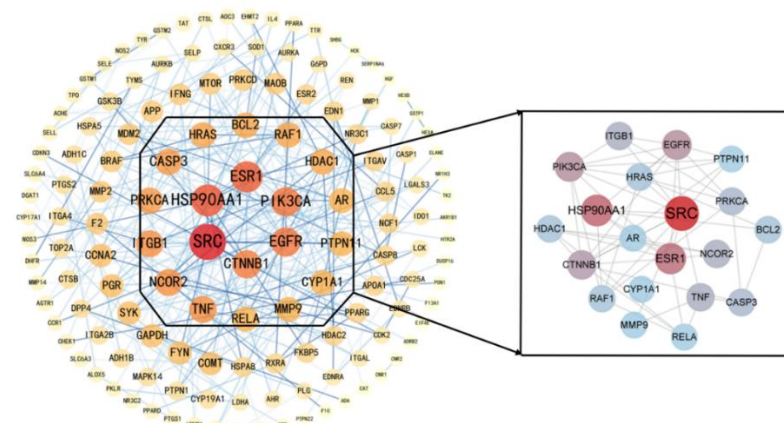


图 1 舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的 PPI 网络分析图

Fig. 1 PPI network analysis of Shuganling Injection in treatment of hepatitis B

## 2.4 蛋白质相互作用富集分析

使用 Metascape 数据库对交集靶点进行聚类分析，共生成 6 个显著聚类团，见图 2。对不同聚类团中的靶点进行潜在功能分析。通过富集分析显示，MCODE 1 主要对生物刺激的反应进行调节以及与癌症相关；MCODE 2 主要与细胞凋亡信号通路的负调控以及内质网中的蛋白质加工有关；MCODE 3 参与胶原蛋白降解、基质金属蛋白酶的激活；MCODE 4 主要参与对肽的反应、细胞的活化以及

MAPK 信号通路相关；MCODE 5 与 T/B 细胞受体信号通路、C 型凝集素受体信号通路相关；MCODE 6 参与胺代谢、色氨酸代谢、芳香族化合物分解代谢过程。

## 2.5 GO、KEGG 富集分析

将舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的潜在作用靶点导入 Omicsbean 平台，进行 GO 功能富集分析以及 KEGG 通路富集分析。通过分析发现，在  $P < 0.05$  条件下，共富集到 5 409 条生物过程 (BP)、

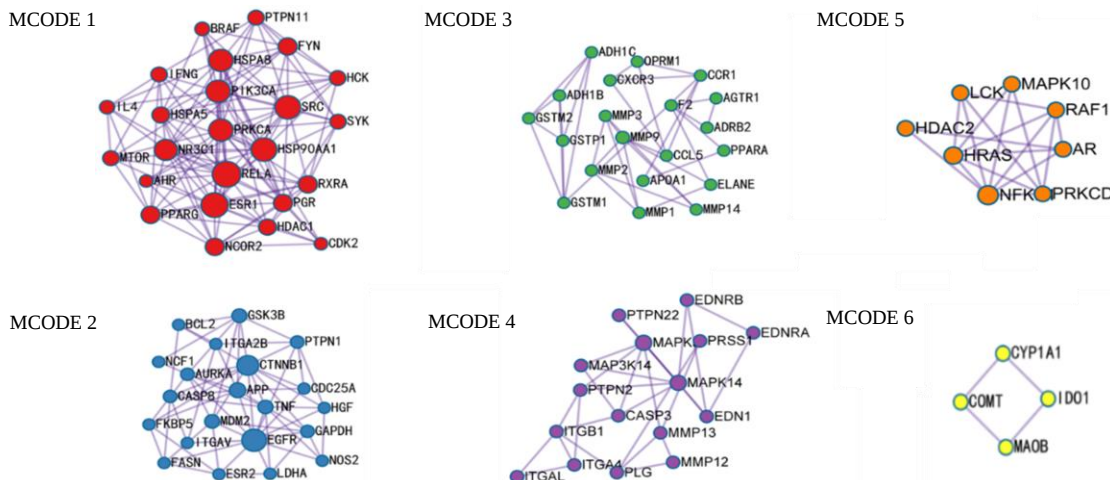


图 2 舒肝宁治疗乙型病毒性肝炎相关蛋白靶点的 cluster 模块分析图

Fig. 2 Cluster module analysis of targets related to Shuganling Injection in treatment of hepatitis B

426 个细胞组分 (CC)、609 个分子功能 (MF)、166 个 KEGG 相关通路。按  $P$  值升序排序, GO 功能富集分析各自选前 10 项进行可视化处理 (图 3)、KEGG 通路富集选择前 20 个做分析 (图 4)。结果表明, 在 BP 方面涉及细胞对化学刺激的响应、对

生物及细胞过程的正调控、对胁迫的响应等; 在 CC 方面涉及细胞质、囊泡、细胞外基质等; MF 主要涉及蛋白结合、酶结合等。干预的信号通路主要有 VEGF、TNF、T 细胞受体 (T cell receptor)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、乙型病毒性

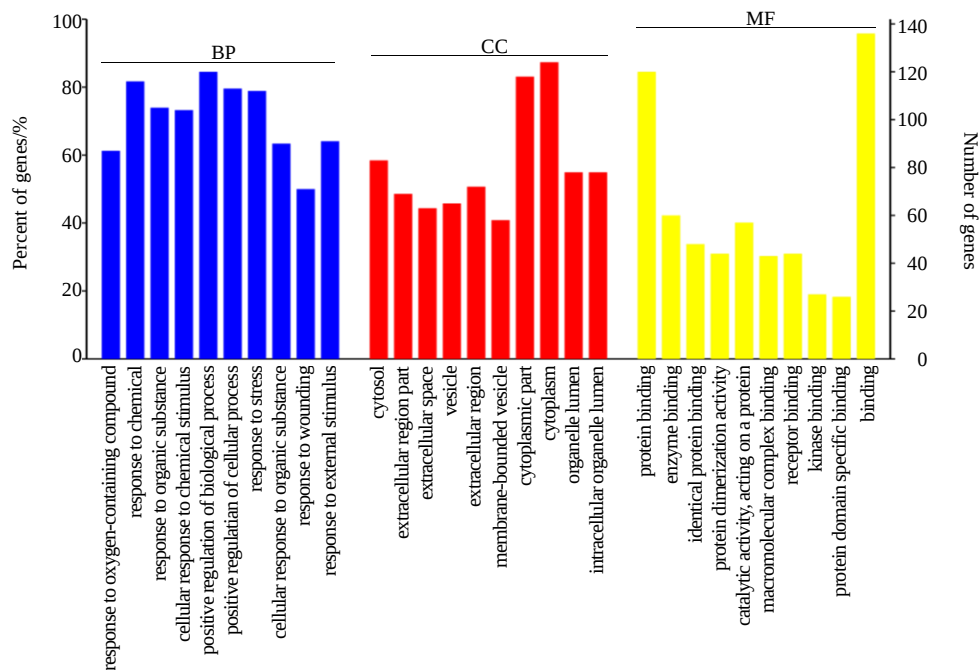


图 3 GO 功能富集分析图  
Fig. 3 Analysis of GO functional enrichment

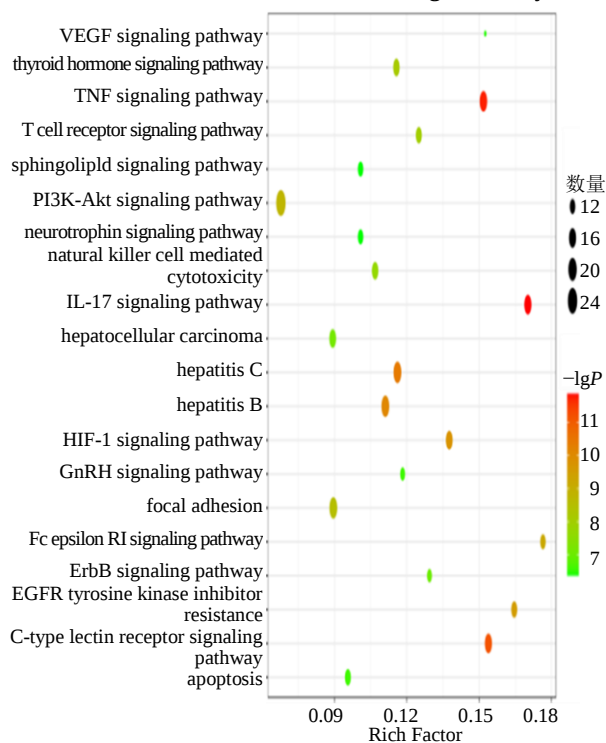


图 4 KEGG 通路富集分析图  
Fig. 4 Analysis of KEGG pathway enrichment

肝炎、丙型病毒性肝炎等信号通路。

## 2.6 舒肝宁注射液“药材-成分-靶点”网络构建

建立“药材-成分-靶点”对应关系工作表, 通过 Cytoscape 3.9.1 软件绘制“药材-成分-靶点”网络作用图, 见图 5。通过 Analyze Network 分析, 该网络图具 197 个节点, 341 条边, 平均相邻节点数为 3.431。证明舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎是多成分与多靶点间的相互作用。

## 2.7 乙型病毒性肝炎信号通路相关靶点网络

对 KEGG 富集到的乙型病毒性肝炎疾病信号通路进行深入分析发现, 舒肝宁注射液 19 个化合物中有 13 个可作用于乙型病毒性肝炎信号通路的 16 个靶点 (图 6), 其中在 PPI 网络分析中处于核心地位的靶点有 9 个, 分别为 SRC、PIK3CA、PRKCA、TNF、CASP3、HRAS、RAF1、MMP9、Bcl-2。

## 2.8 分子对接结果

采用分子对接技术对舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的机制进行进一步探讨。以 PPI 网络分析中的核心靶点与乙型病毒性肝炎信号通路分析中的 9 个重叠靶点作为受体, 其所对应的活性成分作为

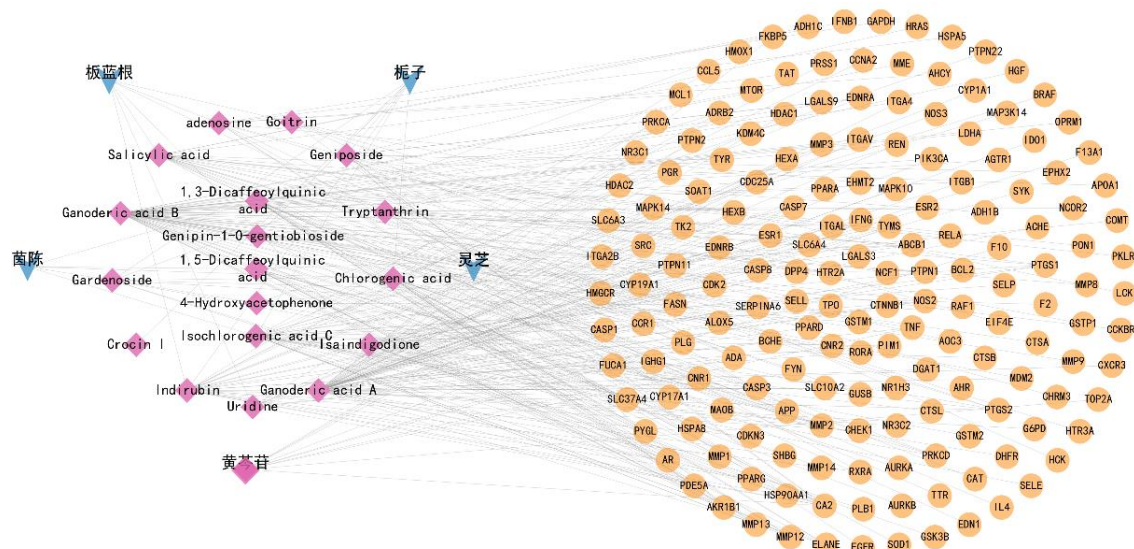


图 5 “药材 - 活性成分 - 靶点” 网络图

Fig. 5 Network diagram of “traditional Chinese medicine - active ingredient - target”

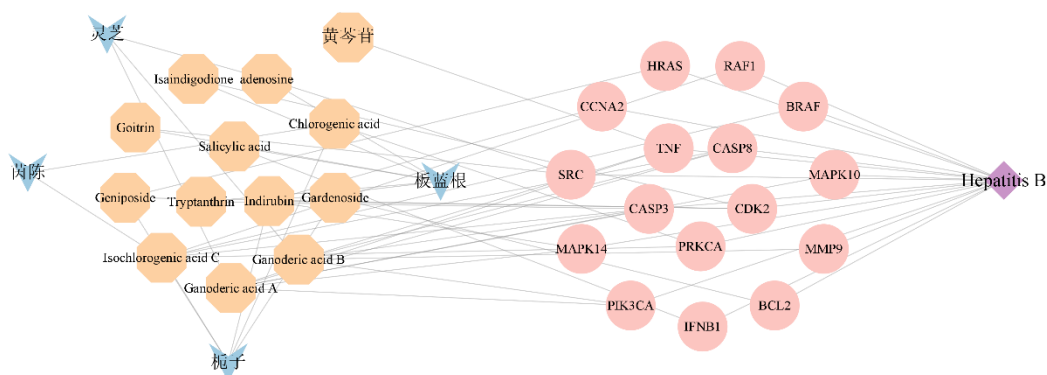


图 6 乙型病毒性肝炎通路相关“药材 - 活性成分 - 靶点”网络图

Fig. 6 Viral hepatitis B pathway related “drug - active ingredient - target” network diagram

对接配体，于 Schrödinger2020 Maestro 12.4 软件中处理后进行分子对接。配体与受体结合越稳定，两者对接分数越低。结果如表 2 所示，对接示意图见图 7，除 PIK3CA 和 PRKCA 2 个靶点与活性成分对接分数处于-3~-5 kcal/mol (1 kcal=4.2 kJ)，其余 7 个靶点与化合物的对接得分均优于-5 kcal/mol。分子对接结果表明，舒肝宁注射液可通过多成分干预多个靶点，调控乙型病毒性肝炎信号通路，发挥治疗乙型病毒性肝炎的作用。

#### 4 讨论

早在 2016 年，全球卫生组织已经发布“到 2030 年消除病毒性肝炎”的战略目标<sup>[18]</sup>，由此可见因 HBV 引起的乙型病毒性肝炎目前仍属于全球公共卫生问题。近年来，相对于西医的抗病毒治疗法，中医药使用的中药复方、中成药治疗更受欢迎。舒

表 2 分子对接结果

Table 2 Molecular docking results

| 靶点     | 化合物    | 结合能/(kcal mol <sup>-1</sup> ) |
|--------|--------|-------------------------------|
| SRC    | 表告依春   | -5.75                         |
|        | 腺苷     | -7.57                         |
| PIK3CA | 灵芝酸 A  | -4.11                         |
|        | 灵芝酸 B  | -4.96                         |
| PRKCA  | 绿原酸    | -3.12                         |
|        | 异绿原酸 C | -3.09                         |
| TNF    | 灵芝酸 A  | -5.77                         |
|        | 灵芝酸 B  | -5.57                         |
|        | 黄芩苷    | -6.24                         |
| CASP3  | 灵芝酸 A  | -5.98                         |
|        | 灵芝酸 B  | -5.60                         |
|        | 色胺酮    | -5.23                         |
|        | 异绿原酸 C | -7.62                         |
| HRAS   | 京尼平苷   | -5.67                         |
| RAF1   | 异绿原酸 C | -5.81                         |
| MMP9   | 灵芝酸 B  | -8.09                         |
| Bcl-2  | 栀子苷    | -8.57                         |

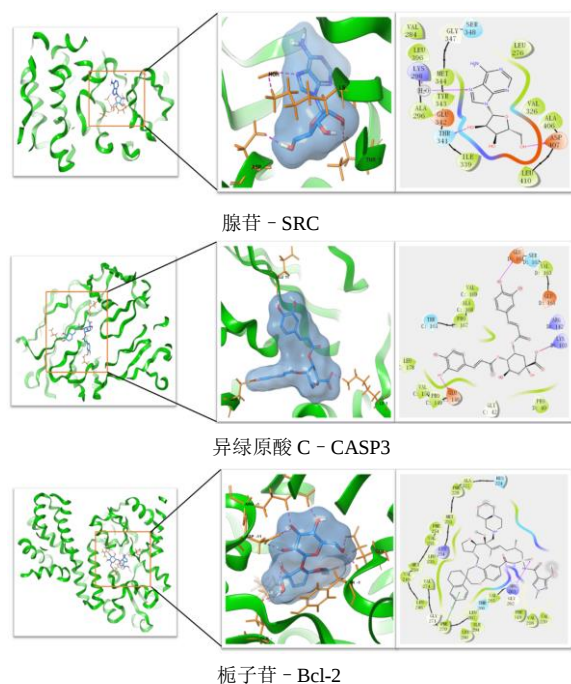


图 7 分子对接示意图

Fig. 7 Diagram of molecular docking

肝宁注射液是以《伤寒论》中的经典名方“茵陈蒿汤”为基础加减而成。中医辨证论治注重扶正祛邪，而舒肝宁注射液在原有组方“祛邪”的基础上增加了“扶正”的功效，以清热解毒、利湿退黄为主，益气扶正、保肝护肝为辅，突出了中医辨证论治的特点。

本研究运用网络药理学的方法探讨舒肝宁注射液对于乙型病毒性肝炎的治疗作用机制。运用文献检索的方式得到舒肝宁注射液组方组成提取物中的 19 个活性成分。结合活性成分靶点与疾病靶点进行分析，通过构建 PPI 网络，筛选出舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的靶点有 SRC、HSP90AA1、RELA、PIK3CA、EGFR 等 142 个，对其进行聚类分析共得到 6 个显著聚类团。GO 功能富集对舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎靶点结果显示，BP 主要涉及对含氧化合物的反应、生物过程与细胞过程的正向调节；CC 主要包括胞质部分以及细胞质；MF 主要是蛋白的结合。KEGG 通路分析显示，IL-17 信号通路、TNF 信号通路、C 型凝集素受体信号通路、丙型肝炎、乙型肝炎等通路可能与舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎有关。IL-17 是辅助性 T 细胞亚群的标志性促炎细胞因子，可通过诱导新基因转录或稳定靶 mRNA 来调控炎症基因的表达<sup>[19]</sup>。

通过“药材-活性成分-靶点”网络分析，以灵芝酸 A、灵芝酸 B、异绿原酸 C、京尼平苷、槲子苷、黄芩苷为主要活性成分。灵芝酸 A/B 同属灵芝三萜类化合物，有抗氧化、保肝护肝的效果。相关报道中，灵芝酸 A 可调控脂代谢、降低炎症因子的表达、抑制核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路表达来改善多种情况造成的肝损伤<sup>[20]</sup>。异绿原酸 C 是一种天然有机酸，临床上具有抗炎、抗病毒、保肝护肝等作用。Hao 等<sup>[21]</sup>发现异绿原酸存在的抗氧化性可通过抑制乙型病毒性肝炎的指标性成分 (HBsAg 和 HBeAg) 的产生以达到预防、治疗乙型病毒性肝炎的效果。京尼平苷是中药槲子主要抗炎活性成分，在保肝利胆上也有显著作用。研究表明，京尼平苷能通过抑制 NF- $\kappa$ B、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等相关通路来抑制促炎因子释放、提高抗炎因子水平而达到抗炎的效果<sup>[22]</sup>。大量研究表明，槲子苷具有抗炎镇痛、治疗脂肪肝等作用。对于非酒精性脂肪性肝病造模地鼠，槲子苷可使天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 含量趋于正常水平<sup>[23]</sup>。CD14 在肝细胞中可以被检测，且 CD14 可作为脂多糖的受体，介导脂多糖发生的细胞炎症反应。而黄芩苷可通过抑制 CD14 表达，从而抑制脂多糖诱导的 Toll 样受体 65 (TLR65)/核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) p14 通路的激活从而抑制炎症的产生<sup>[24]</sup>。

在对乙型病毒性肝炎通路的数据分析中提示，组成舒肝宁注射液的 5 种中药提取物的 13 个活性成分，灵芝酸 A/B、表告依春、靛玉红、京尼平苷、异绿原酸 C 等可共同作用于 SRC、PIK3CA、CASP3、BCL2、TNF、RAF1、MMP9 等 16 个有关乙型病毒性肝炎通路的靶点。研究表明，缺氧条件下 SRC 会在 KCs (肝脏中的一类常驻巨噬细胞群) 中被激活，从而达到抑制肝脏炎症的效果<sup>[25]</sup>。研究发现，由乙型肝炎病毒感染相关的肝细胞癌与 PIK3CA 基因的突变显著相关<sup>[26]</sup>。TNF 具有很强的促炎和免疫调节能力，其中的 TNFR1 与 TNFR2 受体共同协作可对炎症性肝病起作用<sup>[27]</sup>。细胞凋亡在肝脏疾病中有重要作用，研究表明，当由外源物质引起的过度炎症或氧化应激会增加肝细胞凋亡<sup>[28]</sup>，包括促凋亡标志物 CASP3 表达增加以及抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达减少，最终导致肝损伤。乙型肝炎病毒的 X 蛋白 (HBV-X) 的反式激活是 RAF1 激活的间接结果<sup>[29]</sup>。也有实验表明 MMP9 的表达在具有 HBV-X 表达的细胞

中显著上调<sup>[30]</sup>, 证明了 MMP9 在炎症因子表达中的重要作用。分析发现, 乙型病毒性肝炎通路富集到的靶点与 PPI 核心靶点有 9 个重叠基因 (SRC、PIK3CA、PRKCA、TNF、CASP3、HRAS、RAF1、MMP9、Bcl-2), 分子对接结果显示, 以上 9 个靶点与其对应的活性成分对接结果较好, 提示其可能为舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的关键靶点。

综上所述, 舒肝宁注射液治疗乙型病毒性肝炎的分子机制可能是通过其环烯醚萜苷类、腺苷类、三萜类及吲哚类生物碱等成分干预 SRC、PIK3CA、PRKCA、TNF 等关键靶点进而调控乙型病毒性肝炎信号通路, 发挥治疗乙型病毒性肝炎的作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Easterbrook P, Luhmann N, Newman M, et al. New WHO guidance for country validation of viral hepatitis B and C elimination [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 778-780.
- [2] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [3] 于乐成, 程明亮. 舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病专家共识 (2020 版) [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2020, 14(5): 353-360.
- [4] 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.
- [5] 康宁芳, 李梅, 胡贺佳, 等. UPLC-MS/MS 同时测定舒肝宁注射液在大鼠血浆中 4 种活性成分的含量及其药代动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2626-2633.
- [6] 何峰, 张昀. HPLC 法同时测定舒肝宁注射液中表告依春和腺苷的含量 [J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(12): 1338-1340.
- [7] 支旭然, 王冕, 宋浩静, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定舒肝宁注射液中 6 个成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(12): 2194-2199.
- [8] 于乐成, 程明亮. 舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病专家共识 (2020 版) [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2020, 14(5): 353-360.
- [9] 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.
- [10] Agunloye O M, Oboh G, Ademiluyi A O, et al. Cardio-protective and antioxidant properties of caffeic acid and chlorogenic acid: Mechanistic role of angiotensin converting enzyme, cholinesterase and arginase activities in cyclosporine induced hypertensive rats [J]. *Biomed*

*Pharmacother*, 2019, 109: 450-458.

- [11] Shen B Y, Feng H H, Cheng J Q, et al. Geniposide alleviates non-alcohol fatty liver disease via regulating Nrf2/AMPK/mTOR signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 5097-5108.
- [12] Chang S J, Chang Y C, Lu K Z, et al. Antiviral activity of isatis indigotica extract and its derived indirubin against Japanese encephalitis virus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 925830.
- [13] Galappaththi M C A, Patabendige N M, Premarathne B M, et al. A review of *Ganoderma* triterpenoids and their bioactivities [J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1): 24.
- [14] 欧阳文竹, 尚展鹏, 王文建, 等. 茵陈提取物中化学成分 UHPLC-LTQ-Orbitrap 快速鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 523-530.
- [15] 王晓燕, 张丽, 王添琦, 等. 梔子化学成分的 UHPLC-Q-TOFMS 分析 [J]. 中药材, 2013, 36(3): 407-410.
- [16] Xu J, Zhou R R, Luo L, et al. Quality evaluation of decoction pieces of *Gardeniae Fructus* based on qualitative analysis of the HPLC fingerprint and triple-Q-TOF-MS/MS combined with quantitative analysis of 12 representative components [J]. *J Anal Methods Chem*, 2022, 2022: 2219932.
- [17] Wu L F, Liang W Y, Chen W J, et al. Screening and analysis of the marker components in *ganoderma lucidum* by HPLC and HPLC-MSn with the aid of chemometrics [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 584.
- [18] The Lancet. Towards elimination of viral hepatitis by 2030 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10042): 308.
- [19] Amatya N, Garg A V, Gaffen S L. IL-17 signaling: The yin and the yang [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5): 310-322.
- [20] 马丙钧. 灵芝酸 A 对急性酒精性肝损伤小鼠的保护作用及机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [21] Hao B J, Wu Y H, Wang J G, et al. Hepatoprotective and antiviral properties of isochlorogenic acid A from *Lagdera alata* against hepatitis B virus infection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(1): 190-194.
- [22] 毛高慧, 张刘强, 钱菲, 等. 中药中 3 类环烯醚萜苷抗炎活性研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 225-233.
- [23] 李国辉, 周海虹, 赵正晓, 等. 梔子苷对非酒精性脂肪性肝病金黄地鼠脂质代谢及炎症损伤的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(5): 524-525.
- [24] Fu Y J, Xu B, Huang S W, et al. Baicalin prevents LPS-induced activation of TLR4/NF- $\kappa$ B p65 pathway and inflammation in mice via inhibiting the expression of CD14 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1): 88-96.
- [25] Byeon S E, Yi Y S, Oh J, et al. The role of Src kinase in macrophage-mediated inflammatory responses [J].

- Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 512926.
- [26] Tomesello M L, Buonaguro L, Tatangelo F, *et al*. Mutations in TP53, CTNNB1 and PIK3CA genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections [J]. *Genomics*, 2013, 102(2): 74-83.
- [27] Küsters S, Tiegs G, Alexopoulou L, *et al*. *In vivo* evidence for a functional role of both tumor necrosis factor (TNF) receptors and transmembrane TNF in experimental hepatitis [J]. *Eur J Immunol*, 1997, 27(11): 2870-2875.
- [28] Chen S N, Tan Y, Xiao X C, *et al*. Deletion of TLR4 attenuates lipopolysaccharide-induced acute liver injury by inhibiting inflammation and apoptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(10): 1610-1619.
- [29] Cross J C, Wen P, Rutter W J. Transactivation by hepatitis B virus X protein is promiscuous and dependent on mitogen-activated cellular serine/threonine kinases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(17): 8078-8082.
- [30] Che L, Du Z B, Wang W H, *et al*. Intracellular antibody targeting HBx suppresses invasion and metastasis in hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis via protein phosphatase 2A-B56 $\gamma$ -mediated dephosphorylation of protein kinase B [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(11): e13304.

【责任编辑 高源】