

基于网络药理学及分子对接技术探讨白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的作用机制

苏承丹¹, 蒋 经¹, 张 旬¹, 孙文魁^{2*}

1. 成都市第八人民医院(成都医学院附属老年医院), 四川 成都 610083

2. 成都医学院 检验医学院, 四川 成都 610500

摘要: **目的** 通过网络药理学及分子对接技术探讨白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的作用机制。**方法** 运用 TCMSP、ETCM 数据库获得白花蛇舌草的有效成分, 并通过 TCMSP、SwissTarget Prediction、ETCM、CTD 数据库预测靶点, 运用 UniProt 数据库将靶点进行标准化处理, 以获取相应的药物靶点基因。利用 TTD、DrugBank、GeneCards、OMIM 数据库获得再生障碍性贫血的靶点基因。将药物及疾病的靶点基因导入韦恩图绘制软件获得白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的潜在靶点。使用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。将潜在治疗靶点导入 STRING 数据库, 以进行蛋白质相互作用(PPI)网络的分析。此外, 利用仙桃学术数据库对潜在治疗靶点进行基因本体(GO)功能富集分析以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。最后运用 AutoDock vina、PyMOL 等软件对白花蛇舌草有效化学成分和关键的靶点基因进行对接验证。**结果** 共获得了 6 个白花蛇舌草的活性化合物成分, 527 个白花蛇舌草的作用靶点基因和 2 141 个再生障碍性贫血的作用靶点基因, 其中白花蛇舌草与再生障碍性贫血共同作用靶点为 237 个。构建网络发现槲皮素、山柰酚、豆甾醇、 β -谷甾醇、多孔甾醇和 2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌为白花蛇舌草作用于再生障碍性贫血的主要化合物成分。通过 PPI 网络分析发现肿瘤蛋白 P53 (TP53)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等为关键的靶点基因。富集结果显示主要通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路对再生障碍性贫血起到治疗作用。分子对接的结果表明白花蛇舌草的有效化学成分和再生障碍性贫血的靶点基因具有良好的结合性。**结论** 通过网络药理学和分子对接探究发现白花蛇舌草可能通过多靶点和多通路发挥治疗再生障碍性贫血的作用。

关键词: 白花蛇舌草; 再生障碍性贫血; 槲皮素; 山柰酚; 豆甾醇; β -谷甾醇; 多孔甾醇; 2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌

中图分类号: R286.5; R286.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)10-2436-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.004

Mechanism of action of *Hedyotis diffusa* in treatment of aplastic anemia based on network pharmacology and molecular docking technology

SU Chengdan¹, JIANG Jing¹, ZHANG Xun¹, SUN Wenkui²

1. Chengdu Eighth People's Hospital (Chengdu Medical College Affiliated Geriatric Hospital), Chengdu 610083, China

2. School of Laboratory Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of action of *H. diffusa* in treating aplastic anemia by using pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** The effective components of *H. diffusa* were obtained using the TCMSP and ETCM databases, and the targets were predicted through TCMSP, SwissTarget Prediction, ETCM, and CTD databases. The targets were standardized using the UniProt database to obtain the corresponding drug target genes. The target genes for aplastic anemia were obtained from the TTD, DrugBank, GeneCards, and OMIM databases. The drug and disease target genes were imported into Venn diagram software to identify the potential targets of *H. diffusa* in treating aplastic anemia. The “drug – component – target – disease” network was constructed using Cytoscape 3.7.1 software. The potential therapeutic targets were imported into the STRING database for PPI network analysis. Xiantao Academic Database was used for GO functional enrichment analysis and KEGG pathway analysis of the potential therapeutic targets. Finally, molecular docking validation of the effective chemical components of *H. diffusa* and key

收稿日期: 2025-08-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31701104); 四川省哲学社会科学重点实验室开放基金项目 (ZHYZYKYB2419)

作者简介: 苏承丹, 女, 从事中药治疗血液学疾病方向研究。E-mail: 2069254548@qq.com

*通信作者: 孙文魁, 男, 医学博士, 副教授, 主要从事小分子药物治疗自身免疫性疾病方向研究。E-mail: sunwenkui126@126.com

target genes was performed using software such as AutoDock Vina and PyMOL. **Results** A total of 6 active compounds and 527 target genes of *H. diffusa*, and 2 141 target genes of aplastic anemia were obtained, among which 237 common target genes were identified for *H. diffusa* and aplastic anemia. Network construction revealed that quercetin, isorhamnetin, stigmasterol, β -sitosterol, poriferasterol, and 2-methoxy-3-methyl-9,10-anthraquinone were the main chemical components of *H. diffusa* acting on aplastic anemia. PPI network analysis identified key target genes such as TP53, Akt1, and TNF. Enrichment results indicated that the therapeutic effect on aplastic anemia mainly occurs through the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways. Molecular docking results showed good binding affinity between the effective chemical components of *H. diffusa* and the target genes of aplastic anemia. **Conclusion** Through network pharmacology and molecular docking exploration, it was found that *H. diffusa* may exert therapeutic effects on aplastic anemia through multi-target and multi-pathway mechanisms.

Key words: *Hedyotis diffusa* Willd; aplastic anemia; quercetin; kaempferol; stigmasterol; β -sitosterol; poriferasterol; 2-methoxy-3-methyl-9,10-anthraquinone

再生障碍性贫血是一种骨髓造血功能衰竭的严重血液疾病,主要由自身免疫性破坏引起,其特征是外周血中红细胞、白细胞和血小板数量减少^[1-3]。常出现的临床症状为严重贫血、出血和感染,多发于青壮年,统计表明再生障碍性贫血在我国的发病率约为 0.74/10 万^[3]。再生障碍性贫血发病机制复杂,可能涉及骨髓微环境异常、免疫功能障碍、造血干/祖细胞(HSPCs)缺陷等多种分子机制^[4-5],临床常见 T 淋巴细胞异常活化(主要为 CD8⁺T 细胞)释放 γ -干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),导致造血干细胞凋亡^[6-8]。目前再生障碍性贫血的临床治愈率不佳,西医常采用的方法包括免疫抑制疗法(IST)和造血干细胞移植(HSCT),但这些方法的有效性和安全性受到个体差异的影响,且长期治疗容易引起消化道反应、激素水平紊乱、肝肾功能损害以及 HSCT 治疗后常见的移植物抗宿主病(GVHD)等问题^[9-12]。中药可以通过多种途径和靶点对机体的造血功能进行调节,从而有效防止这些不良反应的出现。

白花蛇舌草是茜草科耳草属植物白花蛇舌草的全草,含有蒽醌类、黄酮类、多糖类等多种成分,其味苦、性寒,具有清热利湿、解毒消痈等功效,并具有不良反应较小、价格低廉、资源丰富广泛、疗效显著等优点,是中医临床常用的免疫调节类中药^[13]。含有白花蛇舌草的基本方补髓生血颗粒能有效提高再生障碍性贫血患者治疗的有效率和治愈率^[14]。于航等^[15]提出,再生障碍性贫血患者若兼夹热毒,常搭配白花蛇舌草、半枝莲等可清热解毒。同时也有研究发现,白花蛇舌草在消化系统肿瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、卵巢癌及急性白血病等体外实验中,通过调控不同信号通路及靶基因的表达,均表现出抑制肿瘤细胞增殖、调节免疫机制和

诱导细胞凋亡的作用^[16-20]。但白花蛇舌草的免疫调节机制比较复杂,尤其是在与再生障碍性贫血相关的研究中,白花蛇舌草可能作为一种新的治疗策略而受到重视,特别是其活性成分的多靶点特性为开发新药提供了新的思路。

网络药理学作为一种新兴的研究方法,能从分子水平上研究药物的有效成分、蛋白、基因与疾病的相关性,从而揭示其潜在的治疗机制^[21]。本研究通过网络药理学与分子对接技术^[22],深入探讨了白花蛇舌草在治疗再生障碍性贫血中的作用机制,旨在为后续的实验研究及临床应用奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 筛选白花蛇舌草活性化合物及相关靶点

从 TCMSP (<https://tcmsp.com/tcmssp.php>) 和 ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/home/>) 中筛选出白花蛇舌草的有效成分和潜在靶点。根据 TCMSP 推荐,口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 的化合物口服后吸收良好,代谢缓慢,类药性(DL) ≥ 0.18 的化合物适合药物开发,药物半衰期(HL) ≥ 4 的化合物在体内满足良好吸收的消除速度。因此,本研究使用 OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18 、HL ≥ 4 作为筛选阈值。从 TCMSP、ETCM、SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch>)、CTD (<https://ctdbase.org/>) 数据库中筛选出与各成分相对应的靶点。对靶点信息进行筛选后,在 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 中执行标准化处理,以获取相应的药物靶点基因。

1.2 收集再生障碍性贫血的靶点基因

在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) 数据库中,使用关键词“aplastic anaemia”进行检索,

以获取与该疾病相关的靶点基因。去除重复项，得到与再生障碍性贫血相关的靶点基因。

1.3 筛选白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的潜在作用靶点

将获得的白花蛇舌草靶点基因和与再生障碍性贫血相关的靶点基因导入仙桃学术 (<https://www.xiantaozi.com>)，以绘制韦恩图。通过靶点交集，从中筛选出白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的潜在作用靶点。

1.4 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络

将白花蛇舌草活性成分、白花蛇舌草对再生障碍性贫血的潜在作用靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件，构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。在该网络中，节点表示药物、成分、靶点或疾病，节点之间的边则表示它们之间的相互作用。节点的 degree 值由与之相连的边的数量决定，degree 值越高，说明该节点在网络中的重要性越大。

1.5 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建及核心靶点的筛选

STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org>) 是用于预测蛋白质间相互作用的重要工具。将白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的潜在作用靶点导入该数据库，并设定最小相互作用阈值 ≥ 0.4 ，同时选择人类作为物种，从而构建 PPI 网络。将生成的 PPI 网络结果以 TSV 格式导出，并利用 Cytoscape 3.7.1 软件进行可视化分析。核心靶标筛选采用度中心性 (DC)、中介中心性 (BC)、接近中心性 (CC)、网络中心性 (NC) 和特征向量中心性 (EC) 的中位数作为截断值。选取 DC、BC、CC、NC、EC 5 项指标前 8 位排名的交集作为核心靶点。

1.6 基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

使用 R 版本 3.6.3 及其相关软件包 (包括 clusterProfiler、org.hs.egg.db、ggplot2) 进行 GO 分析和 KEGG 通路分析。运用 Benjamini-Hochberg

(BH) 方法对 P 值进行调整后，设定 $P < 0.01$ 为具有统计学意义的阈值。GO 功能富集分析的内容涵盖生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF)。

1.7 核心成分与靶点的分子对接

为了研究活性成分与枢纽靶点之间的关联，本研究使用 AutoDock Vina 软件对白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的主要成分和核心靶点进行分子对接分析。关键靶点的三维结构来源于蛋白质数据库 (PDB, <https://www.rcsb.org/>) 并以 mol2 格式下载。使用 AutoDock 软件通过去除水、添加极性氢、计算加斯特伊格电荷和调整网格盒大小来对蛋白质的结构进行预处理。氢原子、加斯泰格电荷和可旋转键被分配到配体上，运行分子对接并计算结合能的值。结合分数越低，结合效果越好， < -4.25 kcal/mol ($1\text{ cal} = 4.2\text{ J}$) 表明配体与靶标之间存在结合活性； < -5.0 kcal/mol 表明具有良好的结合活性； < -7.0 kcal/mol 表明具有较强的对接活性^[23]。本研究使用 Pymol 程序可视化分子对接结合图。

2 结果

2.1 收集白花蛇舌草活性化合物及潜在靶点

本研究基于网络药理学评价方法指南进行了网络药理学预测。从 TCMSP、ETCM 中检索了 96 个白花蛇舌草有效成分。根据药代动力学特征 ($OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $HL \geq 4$)，从 96 个成分中筛选出 6 个有效成分，见表 1。使用 TCMSP、SwissTarget Prediction、ETCM、CTD 数据库确定白花蛇舌草有效成分的药理靶点，使用 Uniprot 数据库确定了 527 个潜在靶点，见图 1。

2.2 收集再生障碍性贫血的潜在作用靶点

利用 TTD、DrugBank、GeneCards、OMIM 数据库筛选到与再生障碍性贫血相关靶点，分别得到 4、1、2 132、100 个再生障碍性贫血作用靶点，去除重复项后，最终获得了 2 141 个潜在的与再生障碍性贫血相关的作用靶点，见图 2。

表 1 白花蛇舌草活性成分信息

Table 1 Active components information of *Hedyotis diffusa* Willd

Mol ID	有效成分	OB/%	DL	HL	靶点数目
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	14.40	345
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	14.74	217
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	5.57	190
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	5.36	185
MOL001659	多孔甾醇	43.83	0.76	5.34	100
MOL001670	2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌	37.83	0.21	28.82	39

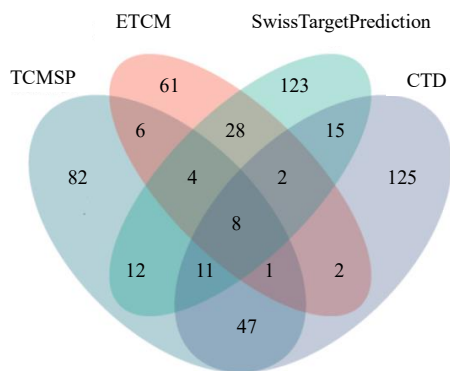


图 1 药物靶点数据库预测白花蛇舌草有效成分靶点
Fig. 1 Drug target database predicts active ingredient targets of *Hedyotis diffusa*

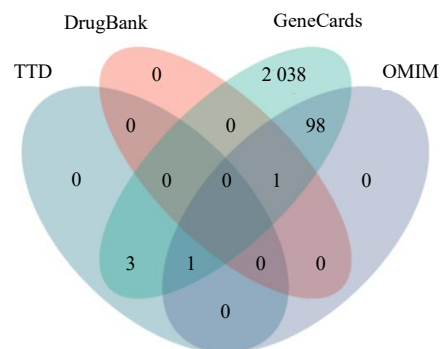


图 2 疾病靶点数据库预测再生障碍性贫血靶点
Fig. 2 Disease target database predicts targets for aplastic anemia

2.3 白花蛇舌草与再生障碍性贫血共同作用靶点的筛选

对筛选出的白花蛇舌草相关靶点与再生障碍性贫血的作用靶点进行交集分析，绘制韦恩图得到的结果提示白花蛇舌草与再生障碍性贫血之间存在 237 个共同作用靶点，见图 3。

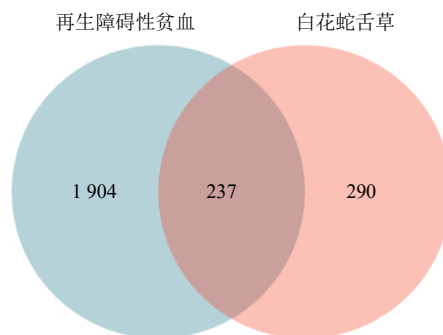


图 3 白花蛇舌草与再生障碍性贫血作用靶点的韦恩图
Fig. 3 Venn diagram of the action targets of *Hedyotis diffusa* and aplastic anemia

2.4 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络的构建分析

将白花蛇舌草活性成分及再生障碍性贫血的潜在作用靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件，以构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络。最终形成的网络包含 245 个节点和 711 条边，见图 4。

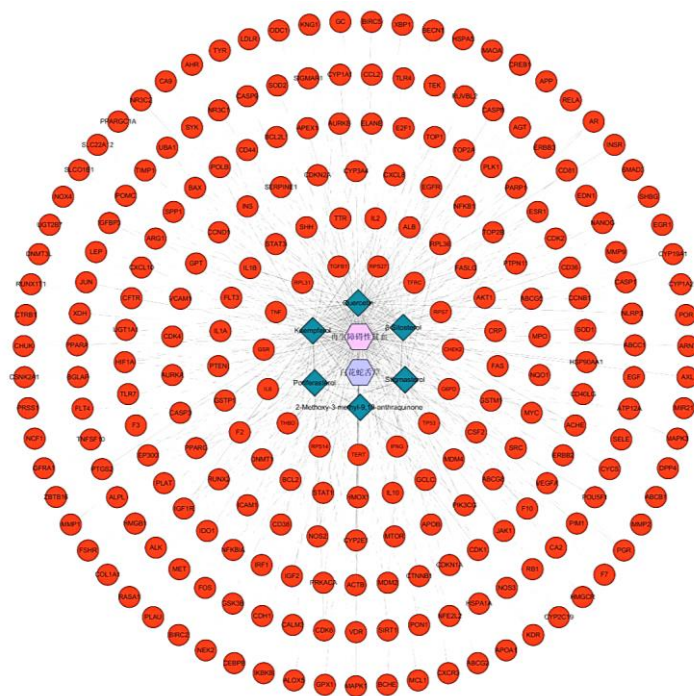


图 4 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图
Fig. 4 Network diagram of “drug - component - target - disease”

2.5 关键靶点基因的 PPI 网络分析

利用 STRING 数据库构建的 PPI 网络分析结果显示, 该网络包含 236 个节点和 8 383 条边。通过 Cytoscape 3.7.1 软件对网络进行可视化展示, 见图 5。在核心靶点的筛选中, 选取了在 DC、BC、CC、

EC、NC 排名前 8 位的交集靶点, 包括肿瘤蛋白 P53 (TP53)、 β -肌动蛋白 (ACTB)、白蛋白 (ALB)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF)、胰岛素 (INS)、半胱天冬酶 3 (CASP3), 见表 2。

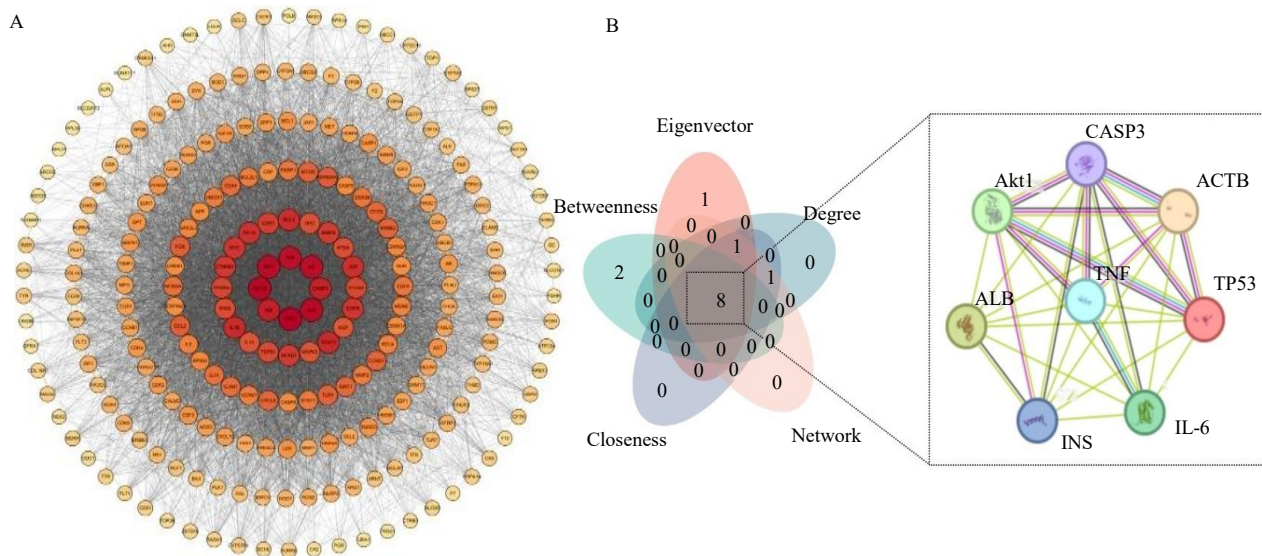


图5 关键靶点基因的 PPI 网络 (A) 和 5 种算法交集靶点 PPI 网络图 (B)

Fig. 5 PPI network of key target genes PPI network diagram (A) and intersection of five algorithms with the target gene (B)

表 2 白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的关键靶点

Table 2 Key targets of *Hedyotis diffusa* in treatment of aplastic anemia

Uniprot ID	靶点名称	DC	EC	BC	CC	NC
P04637	TP53	192	0.123	2 563.820	0.845	180.478
P60709	ACTB	188	0.124	1 540.788	0.833	175.021
P02768	ALB	186	0.121	1 915.200	0.827	172.973
P31749	Akt-1	185	0.124	1 273.600	0.824	172.930
P05231	IL-6	184	0.124	1 100.947	0.821	173.157
P01375	TNF	182	0.123	1 028.351	0.815	170.589
P01308	INS	172	0.118	1 119.172	0.788	155.731
P42574	CASP3	170	0.119	823.083	0.783	154.580

2.6 GO 富集分析

将 237 个靶点导入仙桃学术数据库进行 GO 富集分析, $P < 0.05$ 的 GO 条目被视为显著。根据功能注释, 绘制了排名前 10 位的气泡图, 见图 6。在 GO BP 分析中, 共识别出 3 245 个条目, 主要包括对外源性刺激的反应、对化学应激的反应、对氧化应激的反应等; CC 分析中共获得了 117 个条目, 主要包括转录调控因子复合物、膜筏、膜微域等; MF 分析中, 获得了 141 个条目, 主要有信号受体激活物活性、DNA 结合转录因子结合、RNA 聚合

酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合、蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性等。

2.7 KEGG 富集分析

通过 KEGG 分析识别出了 192 条通路, 并筛选出排名前 20 位的通路绘图, 见图 7。主要富集的通路包括脂质与动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、人类巨细胞病毒感染等, 其中与再生障碍性贫血相关的通路有 PI3K/Akt 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路等。

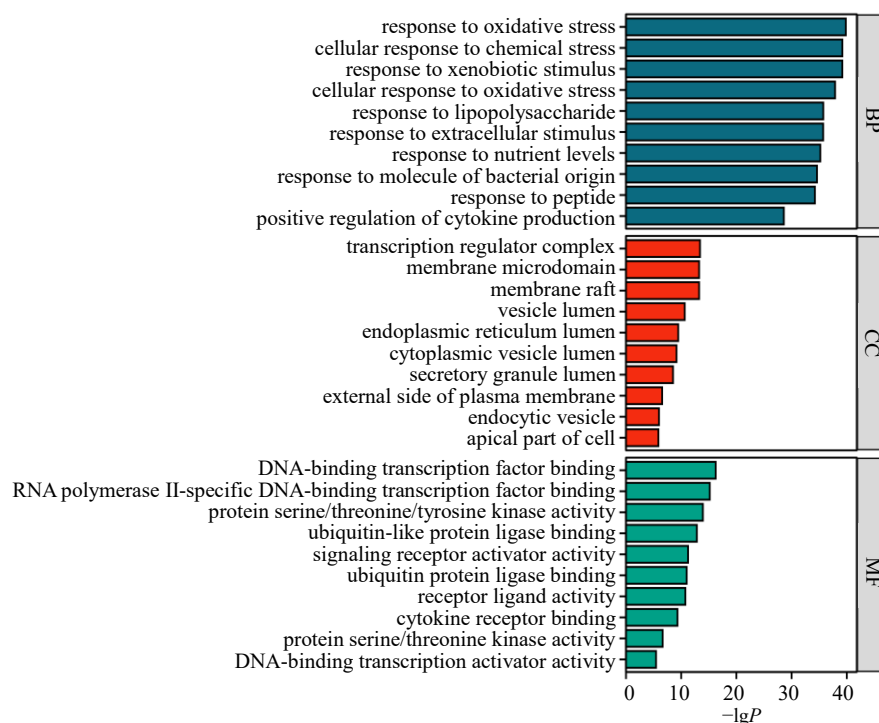


图6 GO 功能分析

Fig. 6 GO function analysis

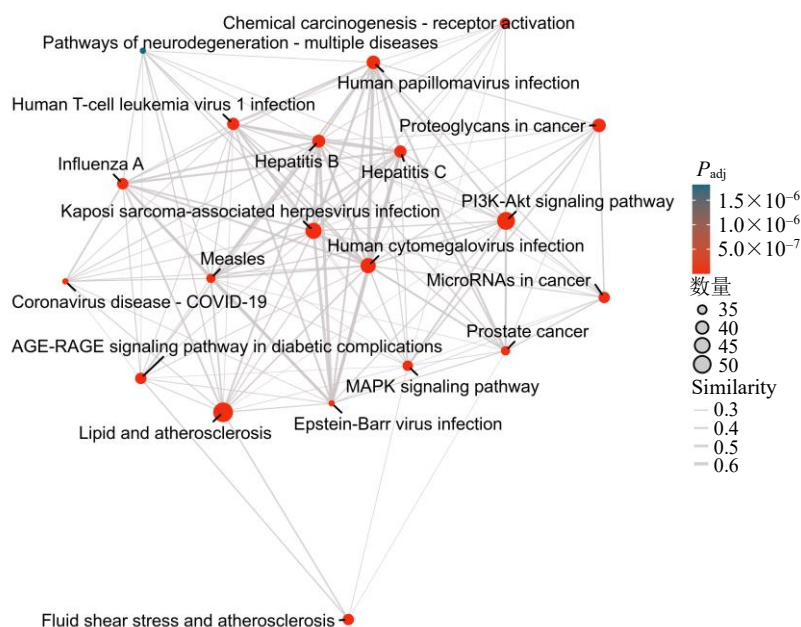


图7 KEGG 通路分析

Fig. 7 KEGG channel analysis

2.8 核心成分与核心靶点的分子对接验证

将白花蛇舌草的核心成分与再生障碍性贫血的核心靶点进行分子对接分析，以确定它们之间的相互作用关系。针对 PPI 分析网络中的核心蛋白 TP53、ACTB、ALB、Akt1、IL-6、TNF、INS、CASP3

及在“药物-成分-靶点-疾病”网络中与再生障碍性贫血治疗相关的核心成分包括槲皮素、山柰酚、豆甾醇、 β -谷甾醇、多孔甾醇、2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌，进行了分子对接验证。结果显示，筛选出的核心成分与核心靶点的结合能均 < -6.0

kcal/mol, 见图 8。

在白花蛇舌草的核心活性成分与关键靶点的对接结果中, 选取每个活性成分与靶点的最高对接结合能进行 Pymol 可视化, 见图 9。

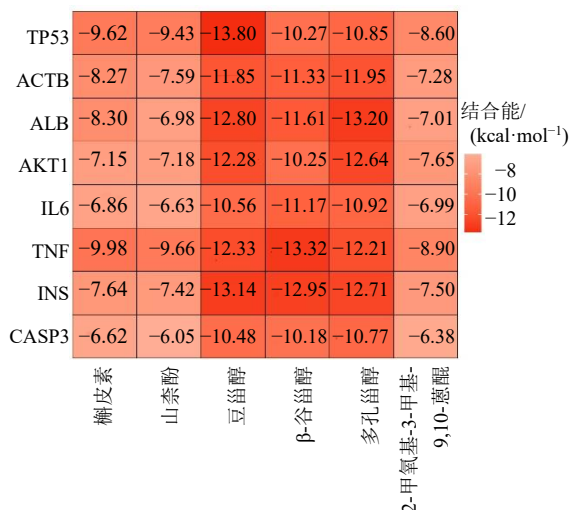


图 8 分子对接结合能热图

Fig. 8 Molecular docking binding energy heat map

3 讨论

本研究通过网络药理学预测与分子对接验证, 系统揭示白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的“多成分-多靶点-多通路”协同机制, 为中医药治疗血液病提供分子层面的科学依据。通过对活性成分与共同靶点的进行拓扑分析, 筛选出 TP53、ACTB、ALB、Akt1、IL-6、TNF、INS、CASP3 8 个核心靶点, 并显示出 6 个关键活性成分分别为槲皮素、山柰酚、豆甾醇、 β -谷甾醇、多孔甾醇、2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌。

槲皮素作为白花蛇舌草中含量最丰富的黄酮类成分, 目前已知其具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、降糖、调脂、免疫调节等多种药理作用^[24]。其可通过诱导 Th1 细胞产生 IFN- γ 和抑制 Th2 细胞产生 IL4, 发挥有益的免疫刺激作用^[25]。有研究表明, 槲皮素通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)/MAPK 信号通路对免疫细胞产生直接调节作用^[26]。最新研究发现槲皮素可用于治疗儿童和青少年的范科尼贫血症^[27]。山柰酚的药理作用十分出众, 尤其在自

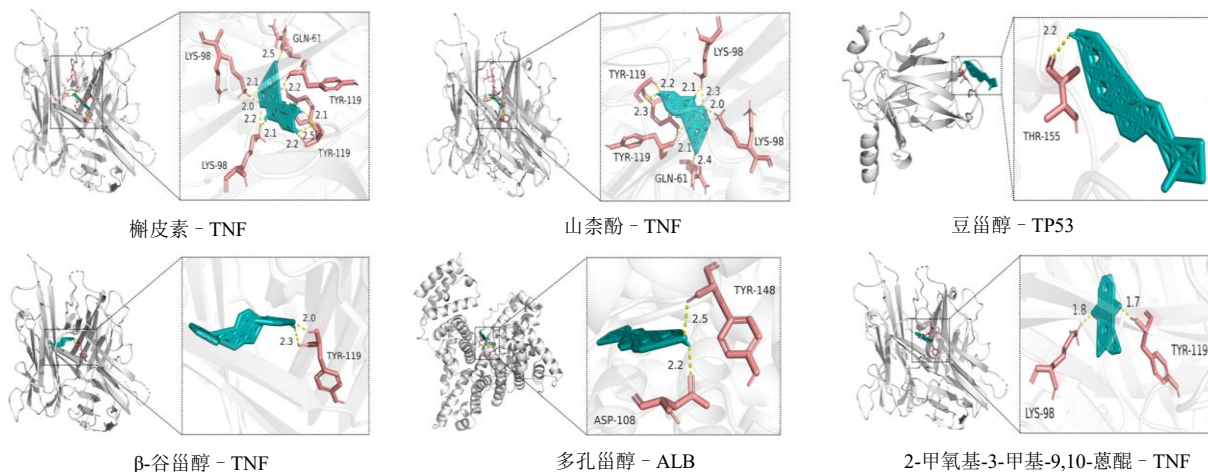


图 9 关键化合物与核心靶蛋白分子对接可视化图

Fig. 9 Molecular docking visualization of key compounds with core target proteins

身免疫疾病方面, 包括糖尿病、关节炎和哮喘^[28-30]。研究发现, 山柰酚可以显著提升 Treg 细胞的免疫抑制功能^[31]。豆甾醇是一种具备多种生理活性的天然产物, 在多种疾病模型和临床实验中都具有较好的抗炎功效, 其通过对核因子- κ B (NF- κ B) 通路和 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体调控并治疗神经炎症^[32]。 β -谷甾醇是最具代表性的一种植物甾醇, 具有抗炎、抗氧化、调节免疫系统等多种药理活性^[33]。最新研究表明 β -谷甾醇对卵清蛋白 (OVA) 诱导的过敏性哮喘大鼠模型中

Th17/Treg 免疫失衡的调节具有重要作用^[34]。

通过 Cytoscape 软件的拓扑分析结果发现, TP53、ACTB、ALB、Akt1、IL-6、TNF、INS、CASP3 为白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的核心靶点。TP53 作为细胞压力反应的重要调节因子, 不仅能维持基因组的稳定性和诱导细胞凋亡, 还能在先天免疫与适应性免疫之间的发挥协调作用。这种参与对病原体的清除、免疫监视以及免疫原性细胞死亡具有重要作用^[35]。ALB 具有维持血浆渗透压、运输脂肪酸、激素及药物等物质, 同时具有抗氧化和调节

免疫功能的作用。有研究表明,再生障碍性贫血患者在积极治疗后 ALB 水平改变显著,提示 ALB 可能在再生障碍性贫血病情发生发展中起到重要作用^[36]。Akt1 是 PI3K/Akt 信号通路的核心效应分子,在细胞生存、增殖和代谢中发挥关键作用,激活 PI3K/Akt 信号通路可增强造血功能^[37]。IL-6 是一种多效性细胞因子,过度分泌 IL-6 与再生障碍性贫血的发病有一定关联性。研究发现,经补髓生血颗粒剂治疗后 IL-6 水平明显下降,同时再生障碍性贫血患者的病情也有所好转,证实 IL-6 在再生障碍性贫血发生发展中可能发挥重要作用^[38]。TNF 是一种多肽激素,也是单核细胞分泌的细胞因子,有研究发现, TNF 水平与再生障碍性贫血的发展存在相关性,为临床医生预测再生障碍性贫血发生和病情监测、预后评估提供较为客观的参考依据^[39]。CASP3 是 Caspase 凋亡家族的执行者,通过裂解下游蛋白诱导程序性细胞死亡, CASP3 过度活化导致造血干细胞凋亡,山柰酚可阻断 CASP3 活性中心,发挥抗再生障碍性贫血的效果^[40-41]。

GO 功能富集分析显示,白花蛇舌草可能在细胞膜、细胞质以及细胞核等各个部位,参与进行结合反应,包含 DNA 结合转录因子结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合等结合反应。并在对外源性刺激的反应、对化学应激的反应、对氧化应激的反应等多个 BP 中发挥不同作用。结果提示,白花蛇舌草主要通过调控结合反应及细胞内信号传导等干预再生障碍性贫血。KEGG 富集分析结果显示,主要涉及与疾病有关的信号通路有高级糖基化终末产物-受体 (AGE-RAGE)、PI3K/Akt、MAPK 等。说明白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血可能是多靶点、多通路共同发挥作用。

分子对接结果表明,白花蛇舌草的核心活性成分槲皮素、山柰酚、豆甾醇、 β -谷甾醇、多孔甾醇、2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌与 TP53、ACTB、ALB、Akt1、IL-6、TNF、INS、CASP3 核心靶点的结合能均小于 -6 kcal/mol,提示药物与核心靶点均具有较强的对接活性,其中豆甾醇与 TP53 的结合活性最强,为 -13.8 kcal/mol。结果提示白花蛇舌草可能通过调节 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路,作用于 TP53 等核心靶点,实现对再生障碍性贫血的有效治疗。

4 结论

本研究通过网络药理学系统性分析了白花蛇舌草治疗再生障碍性贫血的作用机制,揭示白花蛇

舌草通过调节 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路,作用于 TP53 等关键靶点,从而实现治疗再生障碍性贫血的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang L, Liu H. Pathogenesis of aplastic anemia [J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 559-566.
- [2] Brzeźniakiewicz-Janus K, Rupa-Matysek J, Gil L. Acquired aplastic anemia as a clonal disorder of hematopoietic stem cells [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 472-481.
- [3] 付蓉, 刘春燕. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 版)解读 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(11): 821-825.
- [4] Qian J, Cao X, Shen Q, et al. Thrombopoietin promotes cell proliferation and attenuates apoptosis of aplastic anemia serum-treated 32D cells via activating STAT3/STAT5 signaling pathway and modulating apoptosis-related mediators [J]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 963689720980367.
- [5] Drexler B, Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia [J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12: 2040620721998126.
- [6] Dokal I. Severe aplastic anemia including Fanconi's anemia and dyskeratosis congenita [J]. *Curr Opin Hematol*, 1996, 3(6): 453-460.
- [7] Chen T, Zhang T, Liu C Y, et al. NK cells suppress CD8⁺T cell immunity via NKG2D in severe aplastic anemia [J]. *Cell Immunol*, 2019, 335: 6-14.
- [8] Sun W L, Wu Z J, Liu Z H, et al. Macrophage TNF- α licenses donor T cells in murine bone marrow failure and can be implicated in human aplastic anemia [J]. *Blood*, 2018, 132(26): 2730-2743.
- [9] 何丹迪, 王金环, 雍彦礼, 等. 中医治疗再生障碍性贫血的研究概况与发展 [J]. *中国数字医学*, 2022, 17(1): 89-94.
- [10] 王萍, 刘欣, 张小亮, 等. 再障煎剂治疗肾阳虚型急性再生障碍性贫血临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(3): 311-314.
- [11] Chang H, He G S, Fu R, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with refractory or relapsed severe aplastic anemia [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18955.
- [12] Young N S. Aplastic anemia [J]. *Lancet*, 1995, 346(8969): 228-232.
- [13] Chen R, He J Y, Tong X L, et al. The *Hedyotis diffusa*

- Willd. (Rubiaceae): A review on phytochemistry, pharmacology, quality control and pharmacokinetics [J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 710.
- [14] 王金环, 孙伟正. 孙伟正治疗慢性再生障碍性贫血经验 [J]. 中医杂志, 2013, 54(21): 1814-1816.
- [15] 于航, 李爽, 张春花, 等. 运用周平安“健脾胃、调升降”思路诊治慢性再生障碍性贫血的探讨 [J]. 现代中医临床, 2023, 30(6): 41-45.
- [16] Li H, Lai Z J, Yang H, *et al.* *Hedyotis diffusa* Willd. inhibits VEGF-C-mediated lymphangiogenesis in colorectal cancer via multiple signaling pathways [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(3): 1225-1236.
- [17] Wu K, Wu X, Liang Y, *et al.* Inhibitory effects of total triterpenoids isolated from the *Hedyotis diffusa* willd on H1975 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 922477.
- [18] Xu X, Chen F L, Zhang L, *et al.* Exploring the mechanisms of anti-ovarian cancer of *Hedyotis diffusa* Willd and *Scutellaria barbata* D. Don through focal adhesion pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114343.
- [19] Wang J H, Shu L H, Yang L L, *et al.* 2-Hydroxy-3-methylanthraquinone from *Hedyotis diffusa* Willd induces apoptosis via alteration of Fas/FasL and activation of caspase-8 in human leukemic THP-1 cells [J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(7): 577-583.
- [20] 吴朗杰, 赵春燕, 战丽彬. 基于网络药理学和分子对接研究白花蛇舌草和半枝莲药对治疗宫颈癌的作用机制 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1049-1058.
- [21] 王文军, 丁一, 窦芳, 等. 分子对接在中药药效物质筛选及作用机制研究中的应用进展 [J]. 中国药师, 2018, 21(6): 1020-1023.
- [22] 吴青业, 张颖梅, 王荣繁, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨归芍地黄汤加减方治疗抽动秽语综合征的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 516-526.
- [23] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [24] 刘晟文, 刘建英. 槲皮素药理学作用的研究进展 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2020, 13(1): 104-106.
- [25] Li Y, Yao J Y, Han C Y, *et al.* Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [26] Penissi A B, Rudolph M I, Piezzi R S. Role of mast cells in gastrointestinal mucosal defense [J]. *Biocell*, 2003, 27(2): 163-172.
- [27] Mehta P A, Nelson A, Loveless S, *et al.* Phase 1 study of quercetin, a natural antioxidant for children and young adults with Fanconi anemia [J]. *Blood Adv*, 2025, 9(8): 1927-1939.
- [28] Rajendran P, Rengarajan T, Nandakumar N, *et al.* Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 103-112.
- [29] Pan D M, Li N, Liu Y Y, *et al.* Kaempferol inhibits the migration and invasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by blocking activation of the MAPK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 174-182.
- [30] Yoon H Y, Lee E G, Lee H, *et al.* Kaempferol inhibits il-1beta-induced proliferation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and the production of cox-2, pge2 and mmps [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(4): 971-977.
- [31] 葛茹茹, 徐辰鸣, 顾蔚, 等. 山柰酚通过增强 Treg 细胞免疫抑制功能延长移植植物生存时间 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 220-225.
- [32] 揭璠. 豆甾醇对阿尔兹海默病中神经炎症的潜在影响及调控机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2022.
- [33] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [34] 贾菊芳, 曾梦楠, 张贝贝, 等. β -谷甾醇对 OVA 诱导的过敏性哮喘大鼠模型中 Th17/Treg 免疫失衡的调节 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2477-2482.
- [35] Wu H H, Leng S, Eisenstat D D, *et al.* Targeting p53 for immune modulation: Exploring its functions in tumor immunity and inflammation [J]. *Cancer Lett*, 2025, 617: 217614.
- [36] 李小民. 再生障碍性贫血患者治疗前后血液生化指标的变化研究 [J]. 现代医学, 2012, 40(2): 212-215.
- [37] Zeng M, Zhang Y, Zhang X L, *et al.* Two birds with one stone: YQSSF regulates both proliferation and apoptosis of bone marrow cells to relieve chemotherapy-induced myelosuppression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115028.
- [38] 张守琳, 旋秀俊, 衣春光, 等. 补髓生血颗粒对慢性再障 IL-6 水平的影响 [J]. 长春中医学院学报, 2003(3): 76.
- [39] 刘恋, 张忠印, 吉飞跃. 外周血 CD200、CD200R 及血清 IL-8、TNF- α 在再生障碍性贫血患者中的水平变化及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(12): 1526-1529.
- [40] 何丹, 张海潮, 易子漾, 等. 基于网络药理学和代谢组学的复方阿胶浆抗再生障碍性贫血研究 (英文) [J]. *Digital Chin Med*, 2021, 4(4): 328-342.
- [41] 叶松山, 刘云鹤, 李文涛, 等. 基于网络药理学和生物信息学模式预测白花蛇舌草抗非小细胞肺癌关键靶点和分子机制 [J]. 肿瘤药理学, 2021, 11(1): 58-65.