

基于网络药理学和分子对接探讨鸡骨草多糖对对乙酰氨基酚致肝损伤的保护作用

黄雪红¹, 陶丽群^{2*}, 黄桂红²

1. 桂林医科大学 药学院, 广西 桂林 541100

2. 桂林医科大学第二附属医院 药学部, 广西 桂林 541100

摘要: **目的** 运用网络药理学和分子对接技术探讨鸡骨草多糖治疗对乙酰氨基酚致肝损伤的靶点和作用机制。**方法** 检索文献获得鸡骨草多糖的主要成分; 通过中医药分子机制生物信息学分析工具 (BATMAN)、Swiss Target Prediction、中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP)、毒性与基因比较数据库 (CTD)、Gene Cards 以及 HERB 数据库获取鸡骨草多糖的潜在作用靶点; 利用 Gene Cards、人类孟德尔遗传数据库 (OMIM) 获取疾病靶点; 将疾病靶点与鸡骨草多糖作用靶点取交集, 获取共有靶点; 通过 STRING 数据库和 Cytoscape_v3.10.3 软件构建蛋白相互作用 (PPI) 网络和“药物-成分-靶点-疾病”网络; DAVID 在线平台对核心靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析; 运用 CB-DOCK2 在线对接平台进行分子对接验证。**结果** 鸡骨草多糖的主要化学成分为鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖和葡萄糖, 作用靶点有 6 838 个, 对乙酰氨基酚致肝损伤靶点 827 个, 共有靶点为 588 个, 获得白蛋白 (ALB)、肿瘤坏死因子 (TNF)、肿瘤蛋白 53 (TP53)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、胱天蛋白酶 3 (CASP3) 和 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 等 10 个核心靶点。GO 显示鸡骨草多糖治疗对乙酰氨基酚致肝损伤主要涉及在凋亡过程的负调控和对外源物质刺激的反应等生物过程, 细胞外空间和细胞外区域等细胞组分, 以及相同的蛋白结合和酶结合等分子功能。KEGG 通路分析涉及为脂质与动脉粥样硬化、乙型肝炎、癌症通路、细胞凋亡、丙型肝炎、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE)、Janus 激酶 (JAK)-信号传导及转录激活蛋白 (STAT) 信号通路、叉头框蛋白 O (Fox O) 信号通路和 p53 信号通路等; 分子对接结果显示半乳糖和葡萄糖与排名前 10 的核心靶点均有较好的对接效果, 其中与 MMP9 对接效果最好。**结论** 鸡骨草多糖可能通过 ALB、TNF、TP53、MMP9、CASP3、BCL2 等靶点, 作用于多条信号通路, 缓解对乙酰氨基酚致肝损伤。

关键词: 鸡骨草多糖; 对乙酰氨基酚; 肝损伤; 网络药理学; 分子对接; 白蛋白; 肿瘤坏死因子; 肿瘤蛋白 53; 基质金属蛋白酶 9; 胱天蛋白酶 3; B 细胞淋巴瘤 2

中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)12-3026-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.008

Protective effect of *Abrus cantoniensis* polysaccharide on acetaminophen-induced liver injury based on network pharmacology and molecular docking

HUANG Xuehong¹, TAO Liqun², HUANG Guihong²

1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541100, China

2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541100, China

Abstract: Objective To investigate the targets and mechanism of *Abrus cantoniensis* polysaccharides in treatment of acetaminophen-induced liver injury using network pharmacology and molecular docking. **Methods** The main components of *A. cantoniensis* polysaccharides were obtained from the literature; Potential targets of *A. cantoniensis* polysaccharides were retrieved from the BATMAN, Swiss Target Prediction, TCMSP, CTD, Gene Cards, and HERB databases; Disease targets were acquired from the Gene Cards and OMIM databases; The disease targets and the action targets of *A. cantoniensis* polysaccharides were intersected to obtain common targets; A protein-protein interaction (PPI) network and a “drug-component-target-disease” network were constructed using

收稿日期: 2025-10-20

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题 (Z20180110); 桂林医学院中青年教职工科研能力提升项目 (2018glmcy098)

作者简介: 黄雪红, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 319829003@qq.com

*通信作者: 陶丽群, 女, 副主任药师, 主要研究方向为肝损伤的研究。E-mail: 261607707@qq.com

the STRING database and Cytoscape_v3.10.3 software; DAVID online platform performs GO and KEGG enrichment analysis on core targets; Molecular docking validation was performed using the CB-DOCK2 online docking platform. **Results** The main chemical components of *A. cantoniensis* polysaccharides were rhamnose, arabinose, galactose, and glucose. There were 6 838 targets, 827 targets of acetaminophen-induced liver injury, and 588 common targets. Ten core targets such as ALB, TNF, TP53, MMP9, CASP3 and BCL2 were obtained. GO showed that the treatment of acetaminophen-induced liver injury by *A. cantoniensis* polysaccharide mainly involved biological processes such as negative regulation of apoptotic process and response to xenobiotic stimulus, cellular components such as extracellular space and extracellular region, as well as molecular functions such as identical protein binding and enzyme binding. KEGG pathway analysis involved lipid and atherosclerosis, hepatitis B, pathways in cancer, apoptosis, hepatitis C, PI3K-Akt signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, JAK-STAT signaling pathway, FoxO signaling pathway and p53 signaling pathway. The molecular docking results indicated that both galactose and glucose exhibited favorable docking affinities with all of the top 10 core targets, with the most effective docking observed with MMP9. **Conclusion** *A. cantoniensis* polysaccharides may alleviate liver injury by targeting key molecules such as ALB, TNF, TP53, MMP9, CASP3, BCL2, and acting through multiple signaling pathways to alleviate acetaminophen-induced liver injury.

Key words: *Abrus cantoniensis* polysaccharides; acetaminophen; liver injury; network pharmacology; molecular docking; ALB; TNF; TP53; MMP9; CASP3; BCL2

对乙酰氨基酚是全球广泛使用的非处方解热镇痛药,其过量所致急性肝功能衰竭,是药物性肝损伤的主要诱因,临床发病率为每 100 000 人 14~19 例,存在明确的疾病负担^[1-2]。然而,目前临床唯一推荐的治疗药物 *N*-乙酰半胱氨酸存在显著局限性:一方面,需在对乙酰氨基酚中毒后 8 h 内使用才能发挥最佳疗效,且治疗窗口极窄,错过最佳时间后疗效大幅下降^[3];另一方面,*N*-乙酰半胱氨酸易引发恶心、呕吐、过敏反应等不良反应,部分患者因不耐受被迫停药^[4],导致临床治疗存在明显“空白区”,亟需从天然药物中挖掘安全、有效的替代治疗方案。

鸡骨草多糖来源于两广地区地道药食同源中药材鸡骨草^[5-6],在传统中医药理论中具有“疏肝解毒、利湿退黄”的核心功效^[7],其临床应用历史悠久,且长期食用安全性已得到民间实践证实,避免了化学药物常见的毒性风险。现代药理学研究表明,鸡骨草含有多糖、黄酮、生物碱、三萜皂苷等活性成分,其中多糖类成分因其良好的生物活性和较低的毒性,成为近年来鸡骨草药效物质基础研究的重点之一^[8]。在药理活性研究方面,有研究已证实鸡骨草多糖具有抗氧化、抗炎、免疫调节、保肝等生物活性。鸡骨草多糖可通过清除活性氧和清除各种自由基等途径抑制氧化应激反应^[9-10],而氧化应激正是对乙酰氨基酚致肝损伤的起始环节^[11]。鸡骨草多糖还具有明确的免疫调节作用,可增强小鼠巨噬细胞的胞饮和吞噬能力^[12]。目前,仅有研究表明鸡骨草水提物、总皂苷对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝脏损伤具有保护作用^[13-14],然而关于其多糖类成分对

乙酰氨基酚引发药物性肝损伤的保护作用研究尚未见报道,其发挥保肝作用的分子机制仍不明确,有待进一步深入研究。

网络药理学是一门新兴交叉学科,它通过构建“药物-成分-靶点-疾病”以及蛋白相互作用(PPI)网络,并结合生物信息学分析,在系统水平上预测药物活性成分的作用靶点及其调控的通路,从而阐明其治疗疾病的机制^[15-16]。分子对接是一种通过计算模拟来预测受体与配体结合模式与亲和力的技术,它主要借助柔性半柔性对接方法,以精准评估两者间的相互作用力^[17]。本研究旨在运用网络药理学结合分子对接的方法,预测鸡骨草多糖治疗对乙酰氨基酚致肝损伤的潜在靶点和可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 数据库 中国知网(<https://www.cnki.net/>)、中医药分子机制生物信息学分析工具(BATMAN, <http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)、中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <https://www.91tcmsp.com/>)、成分靶点预测数据库(Swiss Target Prediction, <http://www.swisstargetprediction.ch/>)、毒性与基因比较数据库(CTD, <https://ctdbase.org/>)、人类基因数据库(Gene Cards, <https://www.genecards.org/>)以及 HERB(<http://47.92.70.12/>)数据库、人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://www.omim.org/>)、蛋白质结构数据库(PDB, <https://www.rcsb.org/>)、STRING 数据库(<https://www.rcsb.org/>)、STRING 数据库(<https://www.rcsb.org/>)

cn.string-db.org/)、DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)、Venny 数据库 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)。

1.1.2 软件 Cytoscape_v3.10.3 软件、微生信、CB-DOCK2 在线对接平台、Py MOL 软件。

1.2 方法

1.2.1 鸡骨草多糖作用靶点预测 通过检索中国知网中的相关文献获取鸡骨草多糖主要成分。基于 BATMAN、TCMSP、CTD、Gene Cards、HERB 和 Swiss Target Prediction 数据库,根据化学物质登录号(CAS 号)收集主要成分的潜在作用靶点。

1.2.2 对乙酰氨基酚致肝损伤靶点预测 在 Gene Cards、OMIM 数据库,以“APAP-induced liver injury”以及“acetaminophen induced liver injury”为检索词进行检索,归纳并去除重复靶点。

1.2.3 药物和疾病靶点取交集 利用 Venny 在线制作平台对获得的药物作用靶点与疾病靶点进行重合,取得交集,绘制韦恩图,即可以获取鸡骨草多糖与对乙酰氨基酚致肝损伤的交集靶点。

1.2.4 构建 PPI 网络和“药物-成分-靶点-疾病”网络 将 1.2.3 项下整理出的药物与疾病共同靶点导入至 STRING 数据库,导出共同靶点的 PPI 网络图,并下载 TSV 文件,利用 Cytoscape_v3.10.3 软件进行可视化并根据“Degree”值筛选出鸡骨草多糖缓解对乙酰氨基酚致肝损伤的核心靶点;整理好鸡骨草多糖成分、交集靶点、疾病信息文件,以相同的方法构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。

1.2.5 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 将 1.2.3 项下得到的交集靶点导入 DAVID 数据库,进行 GO 的生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)和 KEGG 通路富集分析,并利用微生信平台对 GO 和 KEGG 富集分析结果进行可视化处理。

1.2.6 分子对接核心靶点验证 将鸡骨草多糖的有效成分与核心靶点进行分子对接,分别通过公共化合物(PubChem)和蛋白质结构(PDB)数据库获取鸡骨草多糖活性成分的小分子结构(保存为 SDF 格式)以及核心蛋白三维结构(物种选择“Homo Sapiens”,选择单晶衍射,分辨率小于 2.0,保存为 PDB 格式),运用 PyMOL 软件对蛋白质结构进行去水、去小分子处理,运用 CB-DOCK2 在线平台分析核心靶点和鸡骨草多糖有效成分的最佳结合位点和结合强度,最后再使用 PyMOL 将对接结果可视化。

2 结果

2.1 药物和疾病靶点

通过查阅文献可得到鸡骨草多糖主要由鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖组成^[18]。经 BATMAN、TCMSP、CTD、Gene Cards、HERB 和 Swiss Target Prediction 数据库得到的药物靶点分别为 13、13、2 547、5 424、214、14 个。在 Gene Cards、OMIM 得到的疾病靶点分别为 588 和 277 个,所得结果合并去重,得到鸡骨草多糖作用靶点 6 838 个,对乙酰氨基酚致肝损伤靶点 827 个。

2.2 绘制药物-疾病靶点韦恩图

通过韦恩分析,得到共同靶点 588 个,即为鸡骨草多糖缓解对乙酰氨基酚致肝损伤的潜在靶点(图 1)。

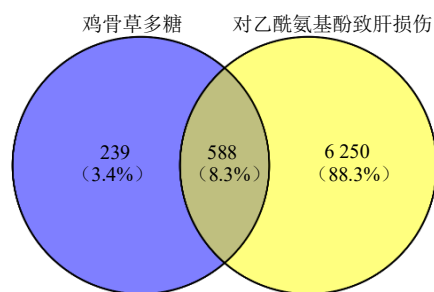


图 1 药物-疾病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of drug-disease targets

2.3 绘制 PPI 网络图和“药物-成分-靶点-疾病”网络图

PPI 网络图中,靶点节点的大小和颜色的深浅根据“Degree”值而设定,边的颜色和粗细按 combine score 映射。更大更红的节点与较多的节点有关联,更粗更深色的边更可靠(图 2)。将“Degree”值前 10 的蛋白筛选出来,得到 10 个核心靶点,分别为白蛋白(ALB)、肿瘤坏死因子(TNF)、肿瘤蛋白 53(TP53)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、胱天蛋白酶 3(CASP3)和 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)等(图 3)。“药物-成分-靶点-疾病”网络中,绿色向下箭头代表药物,橙色圆代表药物成分,蓝色菱形代表共同靶点,红色六边形代表疾病。其中半乳糖、葡萄糖与靶点交互最多,可能是鸡骨草多糖缓解对乙酰氨基酚致肝损伤的核心成分(图 4)。

2.4 靶点富集生物分析

GO 富集获得 BP 为 576 条,CC 为 76 条,MF 为 112 条,根据 *P* 值各选取富集显著的前 10 条进行可视化(图 5)。鸡骨草多糖治疗对乙酰氨基酚致

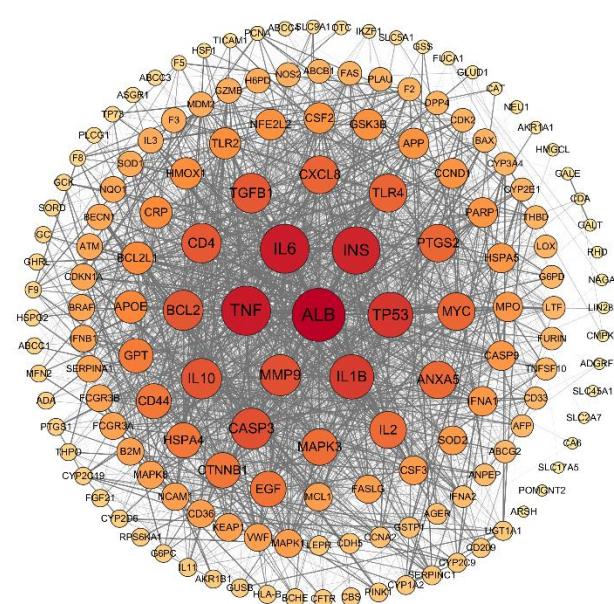


图 2 鸡骨草多糖缓解对乙酰氨基酚致肝损伤交集靶点 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network of intersecting targets for *Abrus cantoniensis* polysaccharide in alleviating acetaminophen-induced liver injury

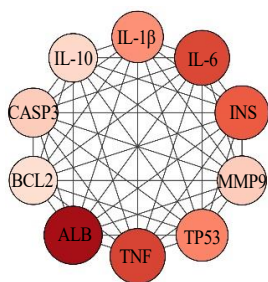


图 3 Degree 值排名前 10 的核心靶点

Fig. 3 Top 10 core targets ranked by degree value

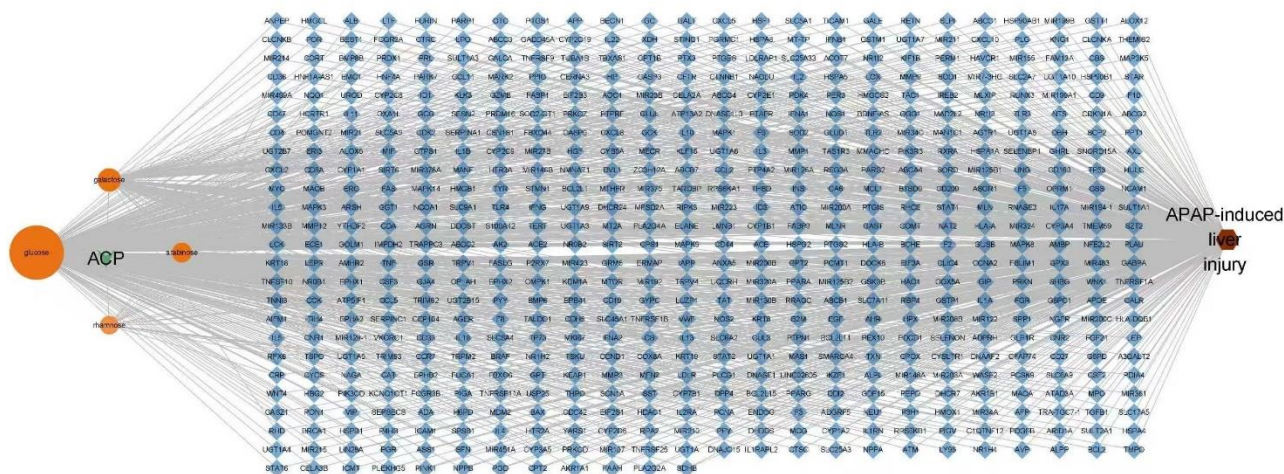


图 4 “药物-成分-靶点-疾病”网络图

Fig. 4 “Drug-component-target-disease” network

肝损伤主要涉及在凋亡过程的负调控和对外源物质刺激的反应等生物过程,细胞外空间和细胞外区域等细胞组分,以及相同的蛋白结合和酶结合等分子功能。KEGG 富集获得 157 条信号通路,按 P 值靠前的 30 条进行可视化(图 6),为脂质与动脉粥样硬化、乙型肝炎、癌症通路、细胞凋亡、丙型肝炎、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE)、Janus 激酶 (JAK)-信号传导及转录激活蛋白 (STAT) 信号通路、叉头框蛋白 O (Fox O) 信号通路和 p53 信号通路等,表明鸡骨草多糖治疗对乙酰氨基酚致肝损伤可能通过调控多条信号通路发挥作用。

2.5 分子对接

选取鸡骨草多糖的核心活性成分半乳糖、葡萄糖与核心靶点进行分子对接,计算核心成分与核心靶点之间的结合能以预测其结合活性。结合能低于 0 kcal/mol (1 kcal/mol=4.2 kJ/mol) 表明配体和蛋白能够自发结合,结合能数值越小提示其结合越稳定。一般认为结合能小于-5.0 kcal/mol 表示具有较好的结合效果,可见 2 个小分子成分与核心靶蛋白均有较好的结合活性(表 1),对接效果见图 7、8。

3 讨论

本研究通过网络药理学分析,收集到 10 个鸡骨草多糖治疗对乙酰氨基酚致肝损伤的核心靶点。其中,由 CASP3 基因编码的蛋白 Caspase-3,其在 DNA 损伤、氧化应激等凋亡信号刺激下,被上游 Caspase (如 Caspase-8、Caspase-9) 激活,通过级联反应切割

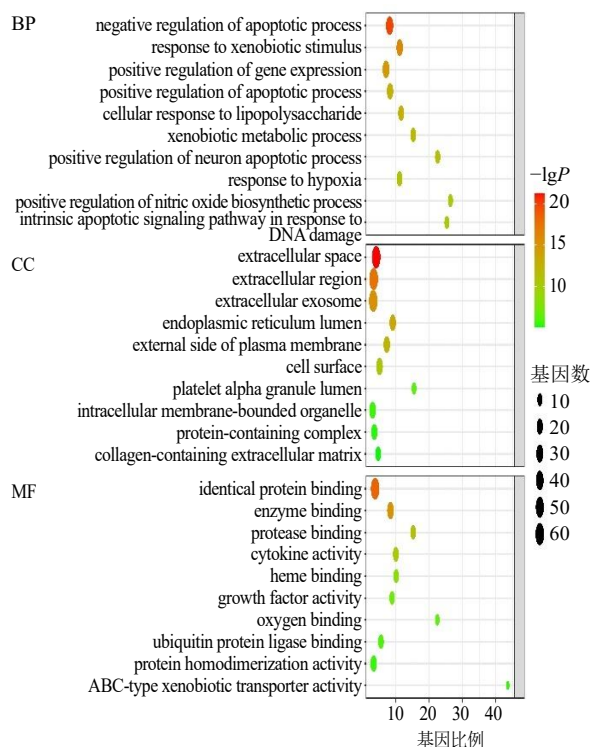


图 5 鸡骨草多糖缓解对乙酰氨基酚致肝损伤交集靶点 GO 富集分析气泡图

Fig. 5 Bubble plot of GO enrichment analysis for overlapping targets of *A. cantoniensis* polysaccharide in alleviating acetaminophen-induced liver injury

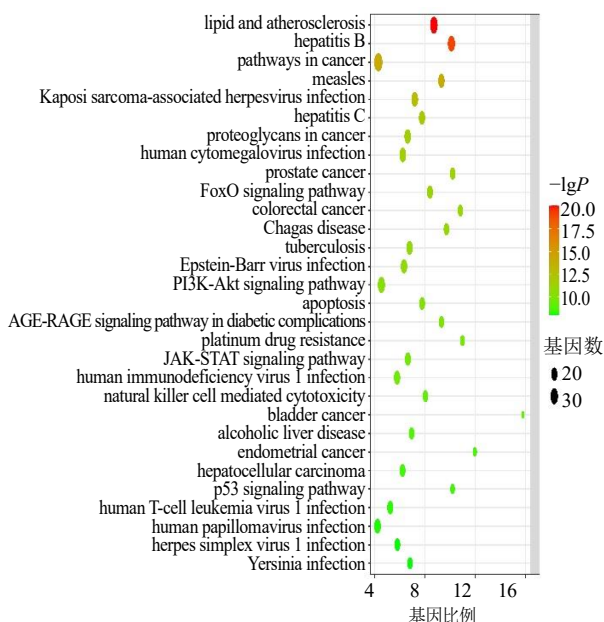


图 6 鸡骨草多糖缓解对乙酰氨基酚致肝损伤交集靶点 KEGG 富集分析气泡图

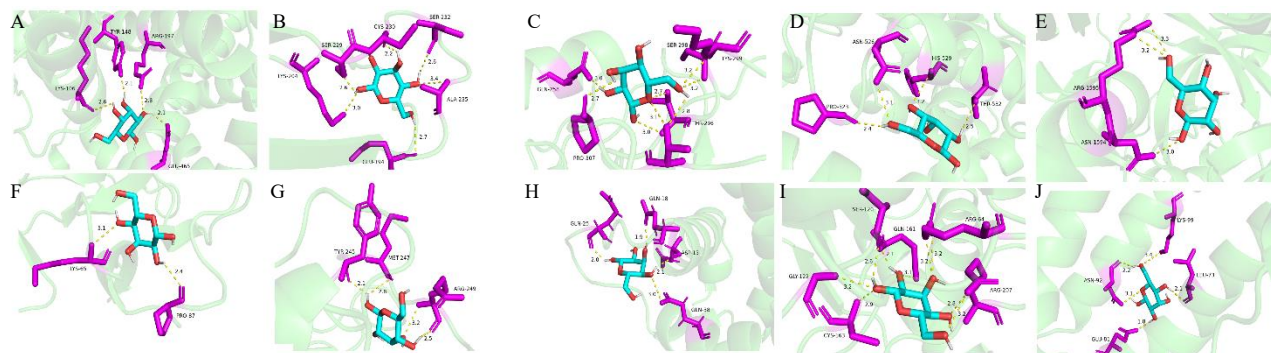
Fig. 6 Bubble plot of KEGG enrichment analysis for overlapping targets of *A. cantoniensis* polysaccharide in alleviating acetaminophen-induced liver injury

表 1 分子对接结果
Table 1 Molecular docking results

序号	核心靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)	
		半乳糖	葡萄糖
1	ALB	-5.9	-5.9
2	TNF	-5.6	-5.4
3	INS	-5.5	-5.6
4	IL-6	-5.7	-5.8
5	TP53	-5.1	-4.5
6	IL-1B	-5.2	-5.1
7	MMP9	-6.4	-6.4
8	Bcl-2	-5.4	-5.4
9	CASP3	-5.5	-5.5
10	IL-10	-4.9	-4.8

细胞内关键结构蛋白与功能蛋白，最终导致细胞出现染色质凝聚、细胞皱缩等特征，该过程在清除受损细胞、维持组织稳态、抑制肿瘤起始中不可或缺^[19]。Caspase-3 除了有介导凋亡功能以外，还具有非凋亡功能。研究发现，在低剂量紫外线或氧化应激下，Caspase-3 可被部分激活并发挥非凋亡功能，其通过切割底物凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 抑制其促凋亡活性，同时激活 PI3K-Akt 通路，从而增强细胞损伤修复能力并诱导应激耐受^[20]。研究发现 Caspase-3 在细胞焦亡过程中也起关键作用，当细胞高表达 GSDME 时，被化疗药物、毒素或其他压力激活的 Caspase-3 会优先切割 GSDME，GSDME 被切割后，其 N 端片段在细胞膜上形成孔洞，导致细胞肿胀、破裂，并释放大量的炎症因子（如 IL-1 β 和 IL-18）和损伤相关分子模式 (DAMPs)^[21-22]。此外，CASP3 在神经发生和突触可塑性中扮演调控分子的角色，其还可能参与抑郁症的发生。在病程越长、发作次数越多的抑郁症患者中，CASP3 的表达及其表达的蛋白有升高趋势^[23]。

Bcl-2 为 BCL2 蛋白家族中的一员，是细胞凋亡调控通路中的关键蛋白，主要定位于线粒体外膜，其基因的表达首次在 B 细胞恶性肿瘤中发现^[24]。Bcl-2 通过阻止线粒体细胞色素 C 的释放，从而抑制 Caspase 凋亡级联反应的激活，维持细胞的存活^[25]；Bcl-2 蛋白家族成员在多种恶性肿瘤（如乳腺癌、淋巴瘤及肝癌）中普遍存在表达失调，且其表达水平与肿瘤的发生发展及临床预后显著相关。其核心机制在于，Bcl-2 蛋白的异常过高表达可显著增

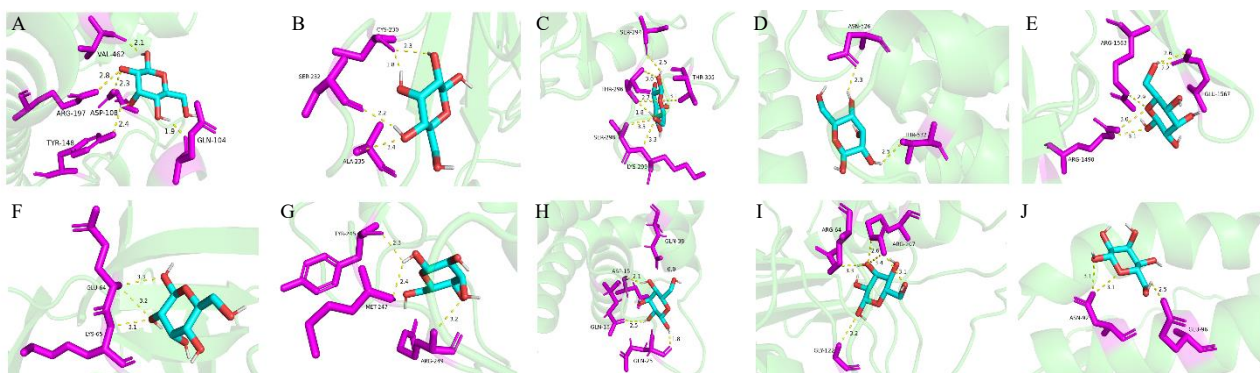


A-ALB-半乳糖; B-TNF-半乳糖; C-INS-半乳糖; D-IL6-半乳糖; E-TP53-半乳糖; F-IL1B-半乳糖; G-MMP9-半乳糖; H-BCL2-半乳糖; I-CASP3-半乳糖; J-IL10-半乳糖。

A-ALB-galactose; B-TNF-galactose; C-INS-galactose; D-IL6-galactose; E-TP53-galactose; F-IL1B-galactose; G-MMP9-galactose; H-BCL2-galactose; I-CASP3-galactose; J-IL10-galactose.

图 7 半乳糖与核心靶点对接结果

Fig. 7 Molecular docking results between galactose and core targets



A-ALB-葡萄糖; B-TNF-葡萄糖; C-INS-葡萄糖; D-IL6-葡萄糖; E-TP53-半葡萄糖; F-IL1B-葡萄糖; G-MMP9-葡萄糖; H-BCL2-葡萄糖; I-CASP3-葡萄糖; J-IL10-葡萄糖。

A-ALB-glucose; B-TNF-glucose; C-INS-glucose; D-IL6-glucose; E-TP53-glucose; F-IL1B-glucose; G-MMP9-glucose; H-BCL2-glucose; I-CASP3-glucose; J-IL10-glucose.

图 8 葡萄糖与核心靶点对接结果

Fig. 8 Docking results of glucose with core targets

强癌细胞对内外源性凋亡信号的抵抗能力,进而通过抑制程序性细胞死亡,促进肿瘤细胞的存活、异常增殖及侵袭转移。此外,Bcl-2 蛋白家族是神经系统细胞凋亡的关键负性调控因子。它们通过抑制神经元的内在凋亡通路,在维持神经元存活、保障其功能稳态以及抵御各类损伤中发挥重要作用[26-28]。

IL-1 β /TNF/IL-6 是炎症反应的关键介质,参与细胞增殖、分化和细胞凋亡[29-31]。其中,TNF- α 与 IL-1 β 共同构成一个核心的促炎轴心,在多种疾病的发病机制中协同或主导不同环节。例如,在类风湿性关节炎和脊柱关节炎中,TNF- α 是驱动慢性炎症和组织破坏的核心主导因子;而在痛风急性发作中,由尿酸钠晶体激活 NLRP3 炎症小体所触发的 IL-1 β

释放则是引发剧烈炎症反应的中心环节。此外,在 2 型糖尿病等代谢性疾病中,两者共同介导了肥胖相关的慢性低度炎症与胰岛素抵抗[32-34]; IL-6 是衰老、炎症及多种病理状态下的关键因子,其在肝脏中的水平急剧上升,是驱动炎症反应、组织纤维化及肿瘤发生的重要机制[35-36]。近期研究利用人胚胎干细胞源肝细胞模型证实,遗传变异会通过上调 IL-6 表达及激活 IL-6/STAT3 通路驱动非酒精性脂肪性肝病发展,而抑制该通路活性则可缓解由此介导的疾病易感性[37]。在肝内胆管癌中,IL-6 通过诱导 circ RNA GGNBP2 编码的蛋白 cGGNBP2-184aa,与 STAT3 构成一个正反馈循环,从而驱动肿瘤的恶性发展[38]。

根据 GO 和 KEGG 富集分析结果可知,鸡骨草多糖主要参与凋亡过程的负调控、对外源物质刺激的反应、基因表达的正调控、凋亡过程的正调控等过程,与 PI3K-Akt、JAK-STAT 和 p53 等信号通路有关。PI3K-Akt 通路是介导细胞存活、凋亡、氧化应激、坏死和自噬的关键信号通路,它在肝脏损伤后再生过程中起着重要作用^[39]。研究表明,PI3K-Akt 信号通路通过抑制或增加下游靶蛋白的表达,或将靶蛋白磷酸化(如 BCL2 家族蛋白、Nrf2 和 NF- κ B)来保护肝脏,以抑制肝细胞凋亡和肝损伤^[40-41]。Zhao 等^[42]研究表明抑制 PI3K-Akt 通路可下调炎症因子,减少炎症细胞浸润从而减轻对乙酰氨基酚诱导的肝损伤,同时 PI3K-Akt 还可以激活 Nrf2 抗氧化通路增强肝脏抗氧化能力;JAK-STAT 信号通路传导调节多种细胞功能,包括细胞增殖、迁移、分化和凋亡^[43],该通路在纤维化疾病以及肝癌中也具有重要的调控作用^[44-45]。此外,该通路在神经精神疾病中发挥重要调控作用。Almutabagani 等^[46]研究揭示了 JAK2-STAT3 信号通路失调在治疗性抑郁症中具有重要作用,这一发现为理解其病理机制提供了新视角,并提示针对该通路的干预有望成为改善抗抑郁治疗效果的增效途径。另一方面,Borbély 等^[47]研究发现该通路抑制剂不仅能逆转应激所致成年神经发生损伤,还能有效缓解小鼠模型的焦虑与抑郁样行为。这些发现直接促成了一项针对难治性抑郁症患者的 I/II 期临床试验,旨在评估此类抑制剂的疗效与安全性。

p53 信号通路与多种细胞信号网络之间存在交互作用,这些相互影响共同调控细胞的生长、凋亡及自噬等生命活动^[48]。在自噬调控中,p53 与 mTOR 通路有功能上的交汇,例如,其通过调控 AMPK 与 ULK1 的活性,参与自噬进程的调节^[49]。此外,在 p53 突变肿瘤中,具有致癌功能的并不仅仅是那些核内积累了突变 p53 蛋白的细胞。那些不表达 p53 的肿瘤细胞,在表达 p53 的细胞的影响下,其致癌的 Wnt 信号通路也被激活,从而共同促进了肿瘤的恶性发展^[50]。然而,p53 的功能远不止于调控细胞周期和凋亡。近年研究发现,它是一个关键的免疫调节枢纽。Brummer 等^[51]研究表明 p53 通过调控抗原呈递、细胞因子产生和死亡受体表达,直接塑造了抗肿瘤免疫反应。这意味着,p53 的失活不仅导致细胞自主性的增殖失控,更会主动破坏免疫系统对癌细胞的识别与清除能力。

综上所述,本研究采用生物信息学技术初步预测了鸡骨草多糖治疗对乙酰氨基酚致肝损伤的潜在靶点以及相关通路,充分展示了鸡骨草多糖在治疗肝损伤方面具有“多成分-多靶点-多通路”的作用机制。本研究所得结果,既为鸡骨草多糖开发成为治疗药物性肝损伤的药物筑牢了理论根基,也为后续深入剖析其治疗作用机制开辟了全新研究视角。然而,本研究仍存在一定局限,虽借助网络药理学与分子对接技术对鸡骨草多糖治疗肝损伤的作用机制进行了预测,但该预测结论尚需基础实验的进一步验证。基于此,未来将基于该预测分析进行体内外结合研究,以验证筛选靶点,旨在为鸡骨草多糖治疗对乙酰氨基酚致肝损伤的机制研究提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jaeschke H, David Williams C, Ramachandran A, *et al.* Acetaminophen hepatotoxicity and repair: The role of sterile inflammation and innate immunity [J]. *Liver Int*, 2012, 32(1): 8-20.
- [2] McGill M R, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury: Progress and utility in research, medicine, and regulation [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(9): 797-807.
- [3] Licata A, Minissale M G, Stankevičiūtė S, *et al.* N-acetylcysteine for preventing acetaminophen-induced liver injury: A comprehensive review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828565.
- [4] Yarema M, Chopra P, Sivilotti M L A, *et al.* Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine during treatment for acetaminophen poisoning [J]. *J Med Toxicol*, 2018, 14(2): 120-127.
- [5] 吴依然, 王宝林, 刘雨玲, 等. 鸡骨草和毛鸡骨草指纹图谱的建立、含量测定及抗肝癌作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(7): 1893-1905.
- [6] 黄小苑, 张杰, 季炫烨, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨鸡骨草治疗金黄色葡萄球菌所致皮肤感染的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(4): 854-860.
- [7] 徐月阳, 史军杰, 彭丽华, 等. 基于植物代谢组学和网络药理学分析预测鸡骨草药材的质量标志物 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(6): 1972-1986.
- [8] 郭忠会, 郑雪莹, 梁洁, 等. UPLC-Q-TOF/MS 技术结合 UNIFI 平台快速鉴定鸡骨草化学成分 [J]. *中国药房*, 2022, 33(23): 2852-2857.
- [9] 秦建鲜, 黄锁义. 鸡骨草分级多糖的体外抗氧化活性

- [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2411-2415.
- [10] 连帅涛, 张苑, 司红彬. 鸡骨草多糖铁修饰工艺优化及其抗氧化活性研究 [J]. 现代畜牧兽医, 2022(8): 19-25.
- [11] Hionides-Gutierrez A, Goikoetxea-Usandizaga N, Sanz-García C, *et al.* Novel emerging mechanisms in acetaminophen (APAP) hepatotoxicity [J]. *Liver Int*, 2025, 45(4): e16167.
- [12] 曲东帅. 鸡骨草多糖的制备及其在小鼠体内外免疫调节活性研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2022.
- [13] 林海佳, 苏志恒, 何颖, 等. 鸡骨草提取物对乙酰氨基酚诱导小鼠急性肝损伤保护作用的研究 [J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(5): 733-741.
- [14] 何嘉丽. 基于网络药理学和实验探讨鸡骨草总皂苷缓解对乙酰氨基酚致肝损伤的作用机制 [D]. 广州: 南方医科大学, 2024.
- [15] Liu A L, Zhang B Y, Zheng Y F, *et al.* Network pharmacology-based study of the active constituents of Chinese medicinal formulae for antitumor mechanism [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2018, 4(2): 43.
- [16] 衡元元, 谭梅娥, 舒合拉·朱马别克, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨香青兰改善慢性肾脏疾病的作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 3947-3958.
- [17] Del Zoppo G J, Saver J L, Jauch E C, *et al.* Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2009, 40(8): 2945-2948.
- [18] 扶雄, 吴少微, 孟赫诚, 等. 鸡骨草多糖的分离纯化及抗氧化活性研究 [J]. 现代食品科技, 2013, 29(7): 1559-1564.
- [19] Kamada S, Kikkawa U, Tsujimoto Y, *et al.* Nuclear translocation of caspase-3 is dependent on its proteolytic activation and recognition of a substrate-like protein(s) [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(2): 857-860.
- [20] Bernard A, Chevrier S, Beltjens F, *et al.* Cleaved caspase-3 transcriptionally regulates angiogenesis-promoting chemotherapy resistance [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(23): 5958-5970.
- [21] Ahmad Bhat A, Thapa R, Afzal O, *et al.* The pyroptotic role of Caspase-3/GSDME signalling pathway among various cancer: A Review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 242: 124832.
- [22] Qin H Q, Lu N, Chen K, *et al.* Inhibiting caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis ameliorates septic lung injury in mice model [J]. *Mol Immunol*, 2024, 172: 96-104.
- [23] Bliźniewska-Kowalska K, Gałęcki P, Szemraj J, *et al.* CASP3 gene expression and the role of caspase 3 in the pathogenesis of depressive disorders [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 656.
- [24] Alkhatami A G, Alshahrani M Y, Asiri M, *et al.* Phytochemicals Daturinol and Withametin B identified as novel Bcl2 inhibitors via virtual screening and molecular simulations [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 33029.
- [25] Vogler M, Braun Y, Smith V M, *et al.* The BCL2 family: From apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 91.
- [26] Chaudhry G E S, Akim A M, Sung Y Y, *et al.* Cancer and apoptosis [M]//*Apoptosis and Cancer*. New York: Springer US, 2022: 191-210.
- [27] 蔡元钦, 向阳, 龙清华, 等. 苁蓉散对阿尔茨海默病大鼠神经元细胞凋亡和 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2025, 47(4): 1122-1128.
- [28] 王静, 朱康琳, 倪新强, 等. 基于 Bcl-2/Bax/Caspase-3 通路探讨熟地黄对注意缺陷多动障碍大鼠纹状体神经元凋亡的影响 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(3): 750-757.
- [29] Vaineau R, Jeger-Madiot R, Ali-Moussa S, *et al.* IL-1 β signaling modulates T follicular helper and regulatory cells in human lymphoid tissues [J]. *JCI Insight*, 2025, 10(12): e188724.
- [30] Pasquereau S, Kumar A, Herbein G. Targeting TNF and TNF receptor pathway in HIV-1 infection: From immune activation to viral reservoirs [J]. *Viruses*, 2017, 9(4): 64.
- [31] Uciechowski P, Dempke W C M. Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network [J]. *Oncology*, 2020, 98(3): 131-137.
- [32] Soós B, Fagyas M, Horváth Á, *et al.* Angiotensin converting enzyme activity in anti-TNF-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients [J]. *Front Med*, 2022, 8: 785744.
- [33] Fan W M, Chen S X, Wu X H, *et al.* Resveratrol relieves gouty arthritis by promoting mitophagy to inhibit activation of NLRP3 inflammasomes [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3523-3536.
- [34] Varra F N, Varras M, Varra V K, *et al.* Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(6): 95.
- [35] Forcina L, Franceschi C, Musarò A. The hormetic and hermetic role of IL-6 [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 80: 101697.
- [36] Giraldez M D, Carneros D, Garbers C, *et al.* New insights into IL-6 family cytokines in metabolism, hepatology and gastroenterology [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(11): 787-803.

- [37] Park J, Zhao Y Y, Zhang F, *et al.* IL-6/STAT3 axis dictates the PNPLA3-mediated susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(1): 45-56.
- [38] Li H, Lan T, Liu H L, *et al.* IL-6-induced cGGBP2 encodes a protein to promote cell growth and metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2022, 75(6): 1402-1419.
- [39] Wang M Q, Zhang J, Gong N Q. Role of the PI3K/Akt signaling pathway in liver ischemia reperfusion injury: A narrative review [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(2): 806-817.
- [40] Wang R, Song F X, Li S N, *et al.* Salvianolic acid A attenuates CCl₄-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR, Bcl-2/Bax and caspase-3/cleaved caspase-3 signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1889-1900.
- [41] Liu W, Jing Z T, Xue C R, *et al.* PI3K/AKT inhibitors aggravate death receptor-mediated hepatocyte apoptosis and liver injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 381: 114729.
- [42] Zhao W, Luo H S, Lin Z L, *et al.* Wogonin mitigates acetaminophen-induced liver injury in mice through inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118364.
- [43] Xue C, Yao Q F, Gu X Y, *et al.* Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: Autoimmune disorders and cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 204.
- [44] Liu J, Wang F P, Luo F M. The role of JAK/STAT pathway in fibrotic diseases: Molecular and cellular mechanisms [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1): 119.
- [45] Parveen S, Fatma M, Mir S S, *et al.* JAK-STAT signaling in autoimmunity and cancer [J]. *Immunotargets Ther*, 2025, 14: 523-554.
- [46] Almutabagani L F, Almanqour R A, Alsabhan J F, *et al.* Inflammation and treatment-resistant depression from clinical to animal study: A possible link? [J]. *Neurol Int*, 2023, 15(1): 100-120.
- [47] Borbély É, Simon M, Fuchs E, *et al.* Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(6): 1146-1186.
- [48] Andrysik Z, Espinosa J M. Harnessing p53 for targeted cancer therapy: New advances and future directions [J]. *Transcription*, 2025, 16(1): 3-46.
- [49] Hao X N, Sun J D, Zhong L, *et al.* UBE3A deficiency-induced autophagy is associated with activation of AMPK-ULK1 and p53 pathways [J]. *Exp Neurol*, 2023, 363: 114358.
- [50] Nakayama M, Saito H, Murakami K, *et al.* Missense mutant p53 transactivates Wnt/ β -catenin signaling in neighboring p53-destabilized cells through the COX-2/PGE₂ pathway [J]. *Cancer Res Commun*, 2025, 5(1): 13-23.
- [51] Brummer T, Zeiser R. The role of the MDM2/p53 axis in antitumor immune responses [J]. *Blood*, 2024, 143(26): 2701-2709.

[责任编辑 金玉洁]