

中成药治疗慢性乙型病毒性肝炎用药规律及核心药材网络药理学预测

张立娜¹, 张向宇¹, 韩彦琪², 刘玉华³, 马颖钰⁴, 赵海亮¹

1. 河北医科大学第三医院, 河北 石家庄 050051

2. 天津药物研究院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300462

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 基于古今医案云平台分析中成药治疗慢性乙型病毒性肝炎的用药规律, 并基于网络药学方法探究核心药材组合治疗慢性乙型病毒性肝炎的潜在作用机制, 为慢性乙型病毒性肝炎的临床用药提供参考。方法 收集药融云数据库中收录的治疗慢性乙型病毒性肝炎中成药, 对其所含药味、功能主治等信息进行摘录, 经过数据筛选、标准化处理, 建立标准化医案数据库, 利用古今医案云平台, 从中药频次、中药属性、聚类分析、药物关联分析等方面进行数据挖掘, 总结慢性乙型病毒性肝炎用药特点, 筛选核心药材组合。采用网络药理学方法对核心药材进行靶点预测、蛋白质相互作用 (PPI) 分析、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 构建“药材-成分-靶点-通路”网络, 预测核心药材作用机制。结果 药融云数据库共收载治疗慢性乙型病毒性肝炎中成药 114 种, 除去不同剂型, 共计 80 种, 涉及中药材 279 味, 其中用药频次较高的中药有黄芪、丹参、虎杖、当归等 15 味中药。药性多见于寒、平、微寒、温; 药味多属甘、苦、辛味; 归于肝、脾、肺、心 4 经的较多; 药物功效以清热解毒占比最高。核心药材组合虎杖-白花蛇舌草-丹参的 17 个主要活性成分可作用于 132 个核心靶点, 调控包括 HIF-1、IL-17、PI3-Akt、TNF、乙型肝炎等信号通路。结论 临床中成药治疗慢性乙型病毒性肝炎以疏肝健脾、清热利湿为主, 同时兼以活血化瘀、补虚止痛, 达到虚实同治的良好效果。核心药材虎杖-白花蛇舌草-丹参通过多个成分干预多个靶点、进而调控多条与慢性乙型病毒性肝炎相关的信号通路来发挥治疗作用。

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 用药规律; 数据挖掘; 古今医案云平台; 核心药材组合; 虎杖; 白花蛇舌草; 丹参

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 09-1872-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.006

Medication rule of Chinese patent medicine in treatment of chronic hepatitis B and network pharmacology mechanism analysis of core herbs

ZHANG Lina¹, ZHANG Xiangyu¹, HAN Yanqi², LIU Yuhua³, MA Yingyu⁴, ZHAO Hailiang¹

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

2. National Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

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

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

Abstract: Objective Based on the cloud platform of ancient and modern medical records, the medication rules of Chinese patent medicines (CPM) in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) were analyzed, and the potential mechanism of core herbs in the treatment of CHB was explored based on the network pharmacology method, so as to provide reference for the clinical medication of CHB. Methods The CPM for the treatment of CHB included in the Yaorongyun database were collected, and the information such as the herbs and function of the CPM were extracted. After data screening and standardization, a standardized medical case database was established. Using the ancient and modern medical case cloud platform, data mining was carried out from the aspects of frequency statistics, correlation analysis, cluster analysis and complex network analysis, etc., and the characteristics of CHB medication were summarized and the core herbs were screened. The target prediction, protein-protein interaction (PPI) analysis,

收稿日期: 2023-07-17

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2019125)

第一作者: 张立娜(1985—), 女, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 15226591309@126.com

KEGG pathway enrichment analysis and 'herb-component-target-pathway' network construction of core herbs were carried out by network pharmacology method to explain the mechanism of core herbs. **Results** A total of 114 kinds of CPM for the treatment of chronic hepatitis CHB were collected. After removing different dosage forms, 80 kinds of CPM were obtained, involving 279 kinds of herbs. Among them, 15 kinds of herbs with a higher frequency of use for treating CHB were *Astragali Radix*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*, *Angelicae Sinensis Radix*, etc. The medicinal properties were more common in cold, mild, slightly cold and warm; the taste of the medicine was mostly sweet, bitter and pungent; it was mainly attributed to the four meridians of liver, spleen, lung and heart. The efficacy of drugs was the highest in heat-clearing and detoxifying. Drug association analysis identified ten groups of drug combinations. Four groups of clustering were obtained by cluster analysis. The 17 main active components of the core herbs could act on 132 core targets and regulate signaling pathways including HIF-1, IL-17, PI3-Akt, TNF, hepatitis B and other signaling pathways. **Conclusion** Clinical CPM in the treatment of CHB is mainly based on soothing liver and invigorating spleen, clearing heat and removing dampness, and at the same time, promoting blood circulation and removing blood stasis, tonifying deficiency and relieving pain, so as to achieve the good effect of simultaneous treatment of deficiency and excess. The core herbs *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*-*Hedyotis diffusa*-*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* intervenes in multiple targets through multiple components and regulates multiple signaling pathways related to CHB to play a therapeutic role.

Key words: chronic hepatitis B; medication rules; data mining; ancient and modern medical record cloud platform; core herbs combination; *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*; *Hedyotis diffusa*; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)长期感染的一类慢性传染性疾病。据数据显示,截至2019年,全球大约有2.96亿人感染慢性肝炎^[1],同时由CHB感染所引起的肝硬化、肝细胞癌死亡占比颇高^[2]。临床研究表明,CHB是指患者血清检查多种指标显示为阴性或阳性(HBsAg阳性、HBeAg阴/阳性、HBV DNA阳性)的一类肝组织纤维化性疾病,而对于发生肝纤维化或肝硬化的CHB,一些抗纤维化的中药方剂可起一定治疗作用^[3]。目前,中医药治疗CHB领域的研究有一定进展,通过辨证论治以及内外同治治疗CHB也有着显著疗效^[4]。中医上认为CHB属肝着病范畴,大致可分为5种证型,即肝郁脾虚型、肝胆湿热型、瘀血阻络型、肝肾两虚型及脾肾阳虚型^[5]。对于这5种证型,中医上多采用经典方剂及其加减方的中成药进行CHB的预防及治疗。故本研究通过检索药融云数据库中治疗CHB的已上市中成药处方,基于古今医案云平台挖掘其用药规律,筛选核心药材组合,再运用网络药理学预测分析核心药材组合治疗CHB的潜在作用机制,为临床治疗CHB提供用药参考。

1 资料与方法

1.1 中成药治疗慢性乙型病毒性肝炎用药规律分析

1.1.1 数据来源 登陆“药融云(企业版,<https://pharma.bcpmdata.com/>”,进入“中成药处方”数据库,在“关键词搜索”项的“功能主治”栏分别输入关键词“乙肝”“乙型肝炎”“乙型病毒性肝炎”“病毒性

乙型肝炎”“慢性乙肝”“慢性乙型肝炎”“慢性乙型病毒性肝炎”,在“条件筛选”项下的“处方来源”及“方剂来源”栏均选择“不限”进行检索。同时进入“中国药品批文”数据库,在“药品信息”项中的“参考适应症”栏分别输入以上关键词,在“药品类型”栏选择“中药”进行检索。将从以上2个数据库检索到的结果进行合并、补充处方组成及功能主治并筛选后得到最终数据。检索时间截至2023年4月27日。

1.1.2 纳入标准 中成药说明书中适应证明确为“乙肝”“乙型肝炎”“乙型病毒性肝炎”“病毒性乙型肝炎”“慢性乙肝”“慢性乙型肝炎”“慢性乙型病毒性肝炎”的处方。

1.1.3 排除标准 处方组成相同,剂型不同的,只保留1种。

1.1.4 处方录入与核对 将纳入的处方手动录入Microsoft Excel 2019,生成中成药处方数据库,双人核对,保证数据的准确性。使用古今医案云平台软件(<https://www.yiankb.com/>)的批量导入模块将数据表导入平台中,采用古今云医案平台中的数据标准化对处方数据库中所含的中药名进行自动标准化处理(依据古今医案云平台系统的中药药名标准)^[6-7]。最后将此处方数据库加入分析池管理。

1.1.5 数据分析 通过“数据挖掘”模块,对处方进行中药频次统计(使用频率=频次/总处方数),中药属性统计(四气、五味、归经、功效属性)^[8],药对关联分析得出常用的药物组合(支持度≥0.2,置信度≥0.6),复杂网络分析(层数3,系数1.1),再对前15味

药物进行 Lance 距离、最长距离聚类分析。

1.2 核心药物作用机制的网络药理学预测

1.2.1 成分筛选及靶点预测 根据“1.1.5”项中的药物关联分析结果,得到治疗 CHB 最核心的药材组合,通过文献检索^[9-13]及中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)搜索,获得核心药材化学成分库,从中选择每味药材中的《中国药典》定量成分、主要结构类型的含量较高且文献报道活性较好的代表性成分为研究对象。通过 Swiss Target Prediction 平台(<http://swisstargetprediction.ch/>)获取活性成分作用靶点。利用 Genecards 数据库(<https://www.genecards.org/>)以及 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>),以“chronic hepatitis B”为关键词进行搜索,获得疾病候选靶点。利用 Venny 平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)获取活性成分-疾病的交集靶点。即可认为该交集靶点为核心药物组合治疗 CHB 的潜在靶点。

1.2.2 靶点蛋白质相互作用(PPI)网络分析及生物信息学分析 将交集靶点导入 String 数据库(<http://string-db.org/>),选择物种为人,获得交集靶点间互作数据,利用 Cytoscape 3.9.1 软件对互作数据进行可视化分析,获得 PPI 网络图。然后运用 Omicsbean 平台(<http://www.omicsbean.cn/>)对潜在靶点进行基因本体(GO)注释及京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

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

2 结果

2.1 中成药治疗慢性乙型病毒性肝炎用药规律分析

2.1.1 数据库检索筛选结果 基于中成药处方数据库,共检索得到治疗 CHB 的 86 首中药处方,基于中国药品批文数据库,共检索获得 105 首中药处方,去重后共计 114 首。依据排除标准剔除后,最终纳入符合标准的中成药处方 80 首。

2.1.2 中药频次分析 对纳入的 80 首处方进行中药频次统计,涉及中药 279 味,总用药频次 746 次,使用频次≥10 次的中药有 15 味,其中单味中药用药频次较多的依次为黄芪、丹参、虎杖、当归等,按中药用药频次从高到低的顺序排列,具体结果见表 1。

2.1.3 中药属性分析 对 80 首治疗 CHB 的中药方

表 1 80 首处方中单味药频次统计

Table 1 Frequency statistics of single herb in 80 prescriptions

序号	中药	频次	使用频率/%
1	黄芪	29	36.25
2	丹参	27	33.75
3	虎杖	21	26.25
4	当归	18	22.50
5	甘草	18	22.50
6	柴胡	15	18.75
7	五味子	15	18.75
8	板蓝根	13	16.25
9	茵陈	13	16.25
10	白花蛇舌草	12	15.00
11	白芍	12	15.00
12	郁金	11	13.75
13	党参	11	13.75
14	麦芽	10	12.50
15	茯苓	10	12.50

剂进行四气统计,以寒性中药最多,使用频次为 144 次,其余依次为平性中药 135 次,微寒 133 次。对 80 首中药方剂进行五味统计,以甘味中药最多,使用频次为 299 次,其余依次为苦味中药 280 次,辛味 152 次。对 80 首中药方剂进行归经统计,以入肝经中药最多,使用频次为 339 次,其余依次为入脾经 243 次、入肺经 222 次,入心经 221 次。通过功效统计发现,80 首方剂中药物功效按频次由高到低排列依次为清热解毒、生津养血、利湿退黄、利水消肿。结果见图 1 和表 2。

2.1.4 聚类分析 对使用频率前 15 的中药进行 Lance 距离、最长距离聚类分析,见图 2。得到 4 个聚类方,第 1 类包含麦芽、柴胡、党参;第 2 类包含五味子、丹参、虎杖、白花蛇舌草;第 3 类包含当归、郁金、板蓝根、茵陈;第 4 类包含白芍、茯苓、黄芪、甘草。

2.1.5 药物关联分析 对 279 味治疗 CHB 的中药进行组方规律分析,设置支持度(药物组合在所有处方中出现的频次) ≥ 0.1 ,置信度(药物组合之间的关联性) ≥ 0.6 ,共获得 10 条核心关联规则,结果见图 3 和表 3。所有药物组合的提升度都大于 1,说明这些药物组合结果差异在统计学上均有意义,且支持度与置信度均最高的药物组合为白花蛇舌草-丹参-虎杖,提示其为治疗 CHB 的核心药材组合。对已上市治疗 CHB 的中成药进行检索,虽未发现单纯由以上 3 味药材组成的中药复方,但较多中成药都同时含有以上 3 味药材,如乙肝舒康胶囊/片/颗粒、

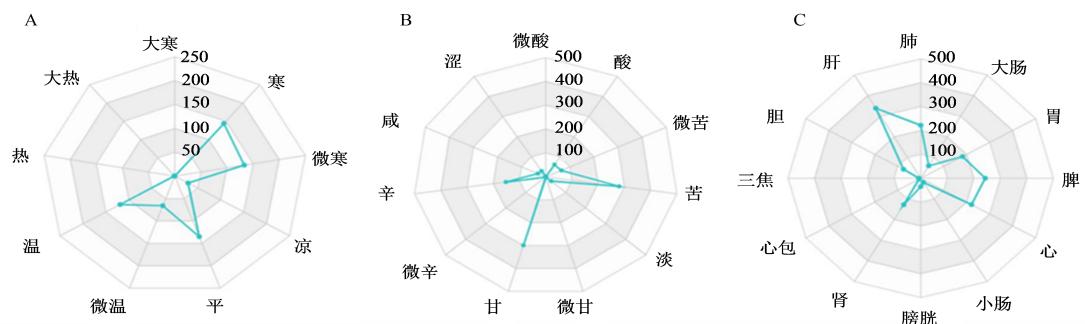


图1 中药四气(A)、五味(B)、归经(C)雷达图

Fig. 1 Radar chart of TCM four qi (A), five flavors (B) and meridian tropism (C)

表2 80首处方中药物四气、五味、归经、功效频次统计

Table 2 Frequency statistics of four qi, five flavors and meridian tropism of 80 prescriptions

四气	频次	五味	频次	归经	频次	功效	频次
寒	144	甘	299	肝	339	清热解毒	121
平	135	苦	280	脾	243	生津养血	38
微寒	133	辛	152	肺	222	利湿退黄	35
温	119	微苦	65	心	221	利水消肿	34
微温	66	酸	61	胃	182	活血祛瘀	29
凉	29	咸	33	肾	128	行滞通痹	29
热	1	涩	29	胆	75	敛疮生肌	29
大热	1	淡	27	大肠	60	散瘀止痛	29
大寒	0	微甘	2	膀胱	35	润肠通便	29
		微辛	1	小肠	20	托毒排脓	29
		微酸	1	心包	8		
				三焦	7		

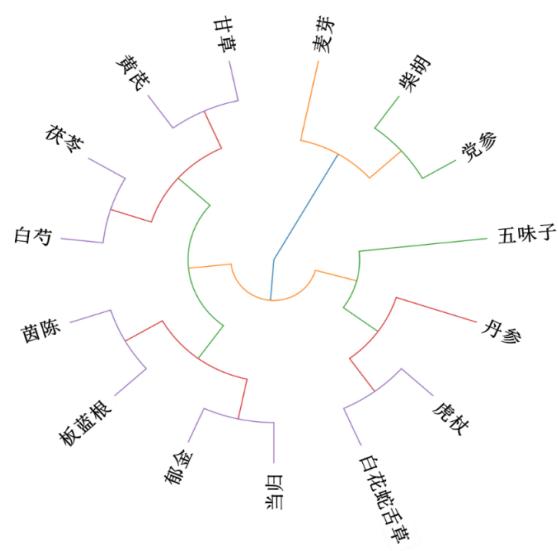


图2 治疗CHB的高频中药聚类分析

Fig. 2 Cluster analysis of high-frequency herbs in treatment of CHB

清肝败毒丸、肝康宁片、碧云砂乙肝颗粒、乙肝宁冲剂、茵莲清肝合剂/颗粒、乙肝宁颗粒、草仙乙肝胶

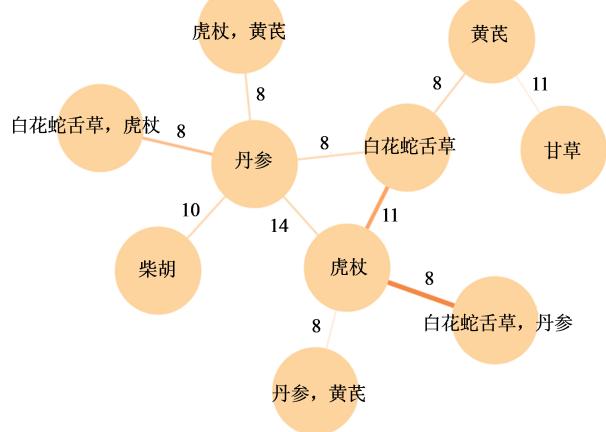


图3 80首处方中药关联规则分析

Fig. 3 Analysis chart of association rules of 80 prescriptions of TCM

表3 80首处方中药关联规则分析

Table 3 Analysis of association rules of 80 prescriptions of TCM

序号	中药	中药	支持度	置信度	提升度
1	白花蛇舌草,丹参	虎杖	0.10	1.00	3.81
2	白花蛇舌草	虎杖	0.14	0.92	3.49
3	白花蛇舌草,虎杖	丹参	0.10	0.73	2.15
4	白花蛇舌草	黄芪	0.10	0.67	1.84
5	虎杖	丹参	0.18	0.67	1.98
6	柴胡	丹参	0.13	0.67	1.98
7	白花蛇舌草	丹参	0.10	0.67	1.98
8	虎杖,黄芪	丹参	0.10	0.67	1.98
9	丹参,黄芪	虎杖	0.10	0.62	2.34
10	甘草	黄芪	0.14	0.61	1.69

囊、参虎解毒丸、金参疏肝胶囊、双虎清肝颗粒等。

2.2 核心药物的网络药理学预测分析

2.2.1 成分筛选及靶点预测结果 根据药物关联分析结果,提示“虎杖-白花蛇舌草-丹参”为治疗

CHB最核心的药材组合。虎杖主要含蒽醌类、二苯乙烯苷类、黄酮类成分且为主要活性成分,故选择虎杖苷、白藜芦醇、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷、大黄素、大黄酸、芹菜素、芦丁7个化合物;白花蛇舌草主要含萜类及蒽醌类成分,故选择车前草苷、去乙酰车叶草苷酸、鸡屎藤次苷甲酯、2-甲基-3-羟基蒽醌、2-羟基-3-甲基蒽醌5个化合物;丹参中含量高且活性好的成分为二萜类及酚酸类,因此选择隐丹参酮、丹参酮II_A、丹酚酸D、丹参素、原儿茶醛5个成分。通过数据库预测得到以上17个主要活性成分的323个作用靶点,去重共得到203个。同时获得2 640个CHB疾病相关靶点,取交集后获得核心药物主要成分治疗CHB的132个潜在靶点。

2.2.2 PPI及生物信息学分析 将132个交集靶点导入String数据库,得到PPI互作关系,通过Cytoscape 3.9.1进行可视化分析(图4)。图中圆形节点即蛋白靶点,度值越大节点越大、颜色越深,节点间连线颜色越深代表靶点之间联系越紧密。分析发现,TNF、IL6、GAPDH、INS、IL1B、VEGFA、TP53等度值较大,处于互作网络核心位置,可能为核心药材组合干预的关键靶点。对白花蛇舌草-丹参-虎杖治疗CHB的132个潜在靶点进行生物信息

学分析($P<0.05$),结果见图5,得到5 384种生物过程(BP),主要涉及细胞对化学刺激的反应、调节细胞增殖等;346种细胞组分(CC),主要涉及细胞器、细胞外泌体、细胞外间隙等;585种分子功能(MF),主要涉及受体结合、酶结合、相同蛋白质结合等。KEGG富集分析共富集到156条信号通路,主要包括HIF-1信号通路、IL-17信号通路、PI3-Akt信号通路、TNF信号通路、乙型肝炎(Hepatitis B)等信号通路。选择前20条相关条目进行可视化分析(图6)。

2.2.3 “药材-成分-靶点-通路”网络 根据对应关系在Cytoscape 3.7.2软件中构建“药材-成分-靶点-通路”网络(图7)。该网络图共171个节点,532条边,平均相邻节点数为6.199,网络中既存在1个化合物分子与多个靶点蛋白的相互作用,也存在不同化合物分子作用于同一个靶点蛋白的现象,证明该核心药物组合治疗CHB是多成分、多靶点、多通路间的相互作用。

3 讨论

中医认为的CHB多属肝之正气不足^[14-15],典籍中并无该病名记载。从临床表现来看,古籍文献中记载的“黄疸”“胁痛”“积聚”“湿热邪”等证候与此病类似。湿、热、郁、瘀、虚、毒等多种因素相互作用

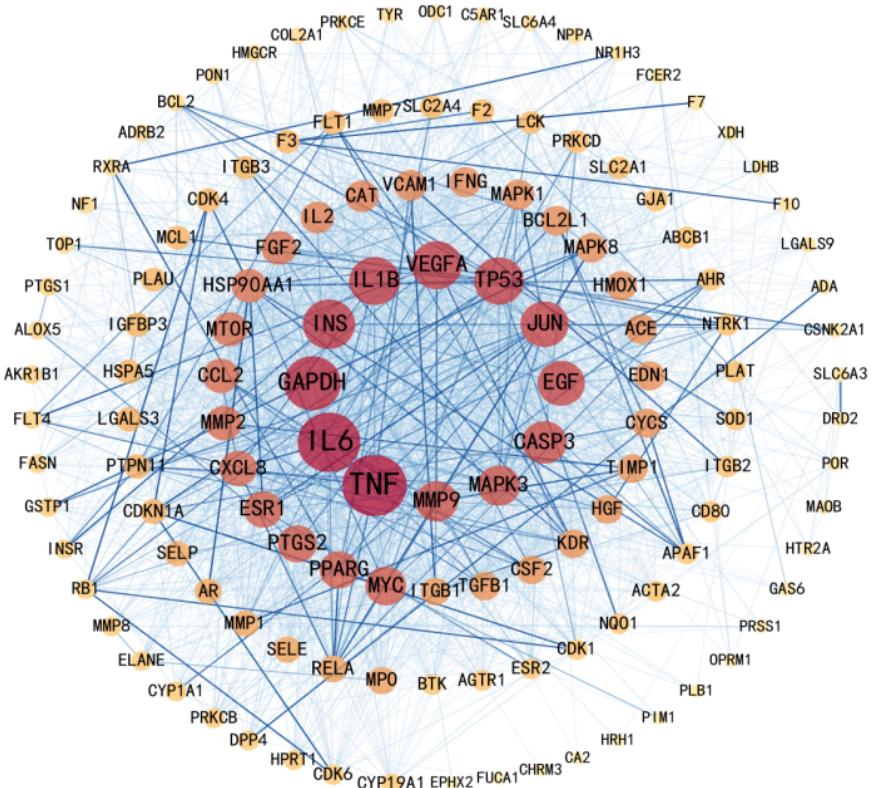


图4 PPI网络

Fig. 4 Protein-protein interaction network of potential targets

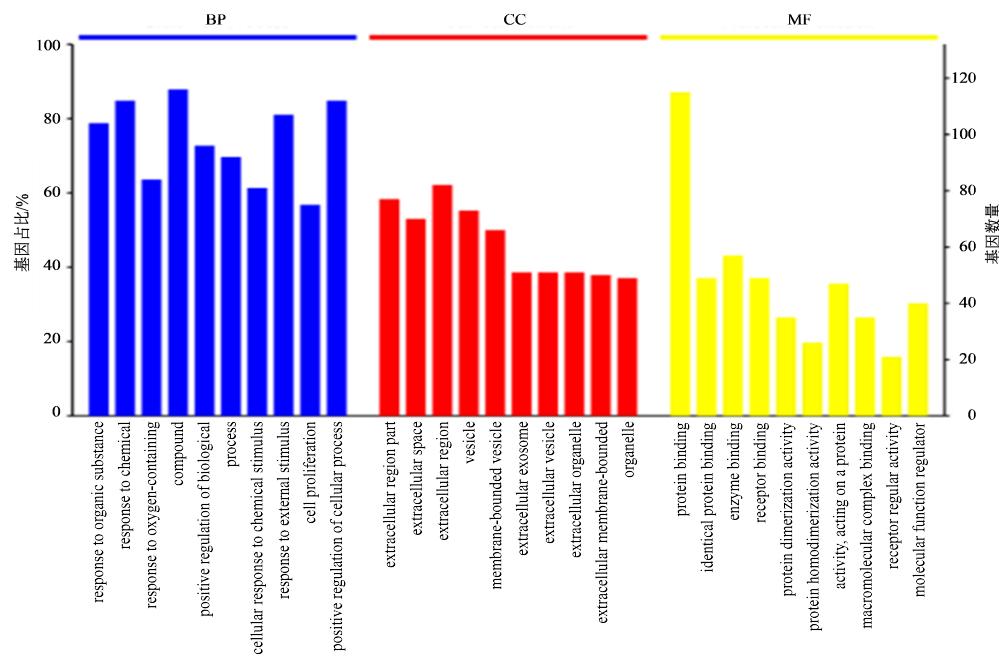


图5 GO注释分析

Fig. 5 GO analysis

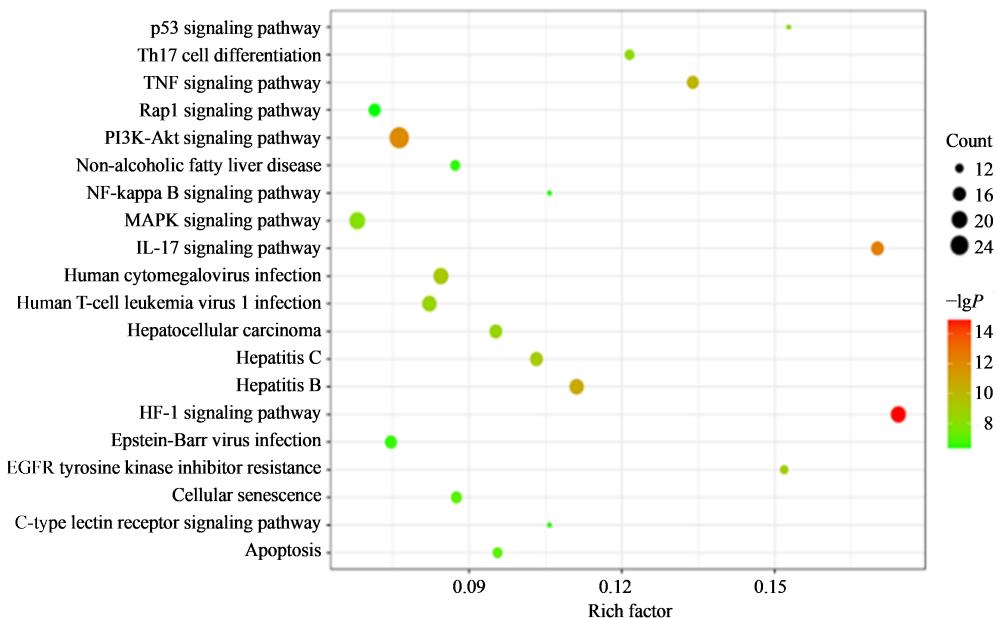


图6 KEGG通路富集分析

Fig. 6 KEGG pathway enrichment analysis

所出现的发热、失眠、肋痛、腹胀、乏力、纳差、烦躁易怒等症状是对CHB病机演变过程的概括。《黄帝内经》中记载：“正气存内、邪不可干，邪之所凑、其气必虚”以及《灵枢·本神》提及的“肝主藏血”中可以看出，肝之正气不足亦可导致气血亏虚、头晕目眩、病毒感染等症状。目前，中医药对于CHB的治疗可概括为抗病毒免疫治疗法、辨证论治法、中西

医结合法、中成药治疗法以及中医其他治法4类^[5,16]。本研究基于古今医案云平台，对药融云数据库中收录的80首治疗CHB的中成药处方进行数据挖掘分析，挖掘核心药物。

根据中药药性统计分析来看，治疗CHB的中药四气属寒、平、微寒、温性居多；多见于甘、苦、辛味药材；五脏六腑均有涉及，其中肝、脾、肺、心经占比

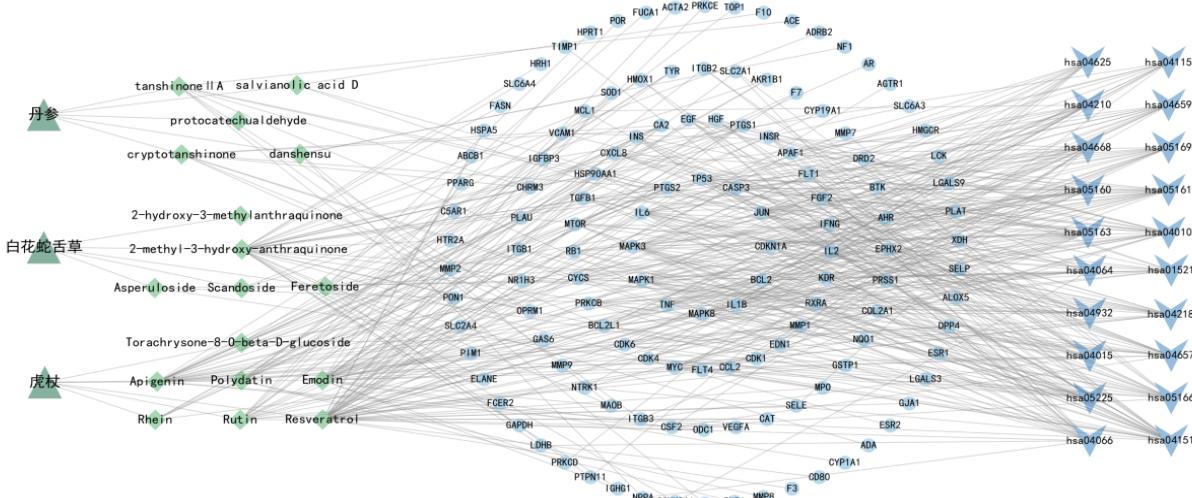


图7 “药材-成分-靶点-通路”网络
Fig. 7 Network of “herb-compound-target-pathway”

较高。对应于辨证论治中CHB的5种证型,可采用具疏肝健脾、清热解毒、利水渗湿、活血止痛等功效的中药进行治疗^[5]。多种功效在中药的功效统计中均有提及,以清热解毒占比最高,生津养血、利湿退黄、利水消肿次之。用药频次统计较高的15味中药可分为5类:①黄芪、当归、甘草、五味子、党参、白芍6味药用于健脾益气、气虚不足、消除内热,同属补虚类,其中黄芪为补益脾气之要药,频次占比居首位;②柴胡、板蓝根、白花蛇舌草,3味药共奏清热解毒之效,其中柴胡发散风热可疏肝解郁、白花蛇舌草利湿通淋亦可缓解黄疸,同属清热类;③丹参、郁金2味药同入心肝经,性味苦寒,活血化瘀,可消肋痛,同属活血化瘀之药;④虎杖、茯苓、茵陈3药清热利湿退黄、消肿,其中虎杖利湿退黄,清肝胆之热,茵陈为治黄疸之要药,3者同属利水渗湿药;⑤麦芽为消食药,有健脾之功,可用于肝郁肋痛及脾虚食少。

通过聚类分析得到4个聚类方,第1类:麦芽、柴胡、党参,共奏疏肝健脾之效,用于肝郁脾虚所致气虚不足、肋痛。柴胡作为疏肝解郁方中之要药,对于CHB所致外周血T淋巴细胞亚群指标紊乱的情况有所调整缓解^[17],在CHB所致情志活动失衡^[18]方面也有一定改善;第2类:五味子、丹参、虎杖、白花蛇舌草,4味药中,丹参-虎杖-白花蛇舌草药对味苦、共入肝经,以清肝之湿热、除黄疸。此核心药物组合在乙肝清热解毒颗粒^[19]以及双虎清肝颗粒^[20]等中成药处方中有所体现。丹参酮II_A是丹参中的主要有效成分,研究表明丹参酮II_A磺酸钠联合恩替

卡韦治疗^[21]可有效提高CHB中HBV-DNA转阴率,再者丹参酮II_A可使肝纤维化水平显著降低^[22-23],以此对CHB产生治疗效果。丹参的主要成分隐丹参酮也有体外抗病毒作用^[24]。通过实验证总结,虎杖中含有的白藜芦醇、虎杖苷、大黄素等有效成分可降低肝损伤动物模型中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)肝脏指标水平^[25]。鲍海丽等^[26]通过对缺血再灌注(I/R)诱导所致肝损伤小鼠进行虎杖苷治疗实验发现,在通过虎杖苷治疗后,氧化应激标志物以及白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症因子被显著抑制。白花蛇舌草加减方联合治疗法对于肝硬化腹水显疗效^[27],其提取物亦可通过抑制MAPK通路对多个部位达抗炎效果^[28],3药共用提高了抗炎、治疗肝损伤的效果。再配以五味子,4味药材于清肝的同时收敛宁心,共奏清肝敛肺之效;第3类:当归、郁金、板蓝根、茵陈,4药同用共奏清热利湿、疏肝健脾之功;第4组:白芍、茯苓、黄芪、甘草,此类药物为逍遥散加减方之方组,其中茯苓-甘草健脾益气、白芍平抑肝阳调血活经,配黄芪4药并用活血化瘀、保肝健脾。研究表明逍遥散加减方对于CHB多项指标^[29](HBV-DNA/HBeAg转阴率、ALT、AST、TBIL等)的改善具有显著意义,即HBV-DNA/HBeAg转阴率提高、ALT、AST、TBIL 3个指标显著降低^[30]。

在具统计学意义的基础上,以丹参-虎杖-白花蛇舌草组合在80首中成药处方关联中支持度与置信度占首位,视为核心组合。通过网络药理学方

法^[31]预测其治疗CHB的作用机制,蛋白互作分析发现,TNF、IL6、IL1B、VEGFA等靶蛋白节点度值较高,可能为治疗CHB核心靶点。研究表明,肝炎病毒感染可诱导肝细胞合成大量TNF,TNF也可诱导体内产生IL6,二者关系密切。因此在肝组织中可以发现大量的炎症介质。这些炎症介质参与肝脏促炎症反应,肝细胞损伤,多种肝细胞分化和增殖,从而导致永久肝脏慢性炎症,并导致纤维化的形成^[32]。VEGFA的表达程度与肝组织损伤密切相关,VEGFA在阻塞的肝窦缘、扩张的肝窦周围表达增强,在肝细胞坏死及血管周围炎症区呈现阳性,在水样变性的肝细胞中呈现强阳性表达^[33]。KEGG通路富集分析结果显示,核心药材组合治疗CHB关键基因显著富集在PI3K-Akt、IL-17等信号通路。研究表明,IL-17在CHB患者中明显升高,同时IL-17与HBV-DNA病毒载量呈正相关性,且IL-17参与并激活IL-6/STAT3信号通路,提示IL-17参与HBV的复制和表达,抑制机体对HBV的免疫清除,导致CHB患者免疫系统功能障碍加重,从而加重肝损伤^[34]。在体外培养的原代肝细胞模型及HepG2细胞模型中均发现乙肝病毒X蛋白(HBx)通过激活PI3K-Akt信号通路抑制HBV-DNA的复制及细胞凋亡^[35]。上述研究结果表明,虎杖-白花蛇舌草-丹参中的有效成分可能通过干预TNF、IL6等核心靶点调控IL-17、P13K-Akt、TNF等信号通路,进而起到治疗CHB的作用。但对于网络预测的结果有待后续更深入的实验验证。

本研究借助于古今医案云平台,对药融云数据库中治疗CHB的中成药处方进行用药规律总结,结合网络药理学预测核心药物组合“虎杖-白花蛇舌草-丹参”潜在药理作用机制,为临床中药治疗CHB提供参考,也为开发更多治疗CHB的中药复方提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jeng W J, Papatheodoridis G V, Lok A S F. Hepatitis B [J]. Lancet, 2023, 401(10381): 1039-1052.
- [2] Wang F S, Fan J G, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [3] 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. You H, Wang F S, Li T S, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. J Pract Hepatol, 2023, 26(3): 457-478.
- [4] 李腾飞, 蒋明芹. 中医药治疗慢性乙型肝炎研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(21): 206-208. Li T F, Jiang M Q. Research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2021, 19(21): 206-208.
- [5] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 97-102. Hepatobiliary Disease Professional Committee of the Chinese Association of Traditional Chinese Medicine, Hepatology Professional Committee of the Chinese Ethnic Medicine Association. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in traditional Chinese medicine (2018 edition) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2019, 29(1): 97-102.
- [6] 吕淑贞, 瑶沅红, 徐静雯, 等. 基于古今医案云平台的中医药治疗痛经用药规律挖掘 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 4-8, 13. Lyu S Z, Ju Y H, Xu J W, et al. Medication rule mining of traditional Chinese medicine for dysmenorrhea based on Ancient and Modern Medical Records Cloud Platform [J]. China Med Her, 2023, 20(5): 4-8, 13.
- [7] 易巍, 王宁宁, 张秀媛, 等. 基于古今医案云平台的中医药治疗胆汁淤积用药规律研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 2042-2044. Yi W, Wang N N, Zhang X Y, et al. Study on the law of traditional Chinese medicine in treating cholestasis based on the cloud platform of ancient and modern medical records [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(8): 2042-2044.
- [8] 侯家玉, 方泰惠. 中药药理学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007. Hou J Y, Fang T H. *Pharmacology of Chinese Materia Medica* [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2007
- [9] 苏延旭, 覃静华, 陶林, 等. UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS法鉴定白花蛇舌草注射液中化学成分 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(2): 281-284. Su Y X, Qin J H, Tao L, et al. Chemical constituents in Baihuasheshecao injection by UPLC-Q-exactive-orbitrap-MS [J]. Drugs Clin, 2022, 37(2): 281-284.
- [10] 赵薇, 郝谜谜, 孙璠, 等. 白花蛇舌草中环烯醚萜类成分的药理活性及其稳定性研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(6): 806-810. Zhao W, Hao M M, Sun F, et al. Progress on the pharmacological activity and stability of iridoids from *Hedyotis diffusa* Willd [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin

- Med, 2021, 40(6): 806-810.
- [11] 梁春晓, 王珊珊, 陈淑静, 等. 虎杖化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1264-1276.
Liang C X, Wang S S, Chen S J, et al. Research development on chemical composition and pharmacology of *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(4): 1264-1276.
- [12] 孔德煊, 朱映睿, 朱蔚然, 等. HPLC 同时测定虎杖根不同部位中的 5 种活性成分 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(1): 53-57.
Kong D X, Zhu Y R, Zhu W R, et al. Simultaneous determination of five active components in different parts of *Polygonum cuspidatum* root by HPLC [J]. Mod Chin Med, 2020, 22(1): 53-57.
- [13] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
Wan X H, Wang Y L, Zhou C Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(3): 788-798.
- [14] 胡刚明, 李重, 徐伟, 等. 田玉美教授治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床思辨经验 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 451-452.
Hu G M, Li C, Xu W, et al. Professor Tian Yumei's clinical speculative experience in treating chronic hepatitis B [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(2): 451-452.
- [15] 陈寅萤, 王忠, 南景一, 等. 中医药治疗慢性乙型肝炎的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(4): 779-784.
Chen Y Y, Wang Z, Nan J Y, et al. Research progress in the treatment of chronic hepatitis B with traditional Chinese medicine [J]. World J Integr Tradit West Med, 2020, 15(4): 779-784.
- [16] 刘影, 徐汉辰, 王磊. 中医药对慢性乙型肝炎免疫调节作用概述 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(5): 93-97.
Liu Y, Xu H C, Wang L. Immunomodulatory effects of traditional Chinese medicine on chronic hepatitis B [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2022, 56(5): 93-97.
- [17] 娄万爽. 疏肝健脾方对慢性乙型肝炎肝郁脾虚型患者外周血的影响 [J]. 福建中医药, 2012, 43(1): 16-17.
Lou W S. Effect of Shugan Jianpi recipe on peripheral blood of patients with chronic hepatitis B of liver depression and spleen deficiency type [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2012, 43(1): 16-17.
- [18] 王雅, 刘晓丹, 熊焰. 疏肝解郁法对慢性乙型肝炎肝郁证患者情绪影响的临床研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6): 334-335, 340.
Wang Y, Liu X D, Xiong Y. Clinical study of Shugan Jieyu method on emotional characteristics in chronic hepatitis B patients with liver-yu stagnation [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2015, 25(6): 334-335, 340.
- [19] 王俐琼, 张玮, 王奕, 等. 乙肝清热解毒颗粒联合干扰素治疗对慢乙肝患者生存质量的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(12): 124-126.
Wang L Q, Zhang W, Wang Y, et al. Effect of hepatitis B qingrejiedu particles and interferon treatment on quality of life in chronic hepatitis B patients [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2011, 13(12): 124-126.
- [20] 李和祥, 时玉华, 张宝荣. 双虎清肝颗粒联合恩替卡韦片治疗慢性乙型肝炎 40 例临床观察 [J]. 大家健康: 学术版, 2015, 9(12): 146-147.
Li H X, Shi Y H, Zhang B R. Clinical observation on 40 cases of chronic hepatitis B treated by Shuang Hu Qinggan Granule combined with Entecavir Tablets [J]. Heath, 2015, 9(12): 146-147.
- [21] 陈忠辉. 丹参酮 II_A 磷酸钠联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效探讨 [J]. 中外医疗, 2020, 39(5): 100-102.
Chen Z H. Therapeutic effect of sodium tanshinone II A sulfonate combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B [J]. China Foreign Med Treat, 2020, 39(5): 100-102.
- [22] 张笑菲, 高卓维, 吕志平, 等. 丹参酮 II_A 抑制肝纤维化作用机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(28): 86-89.
Zhang X F, Gao Z W, Lv Z P, et al. Research progress on the mechanism of tanshinone II_A inhibiting liver fibrosis [J]. Shandong Med J, 2018, 58(28): 86-89.
- [23] 钟镇康, 周晓玲, 张志杰, 等. 加味济生肾气汤联合穴位注射丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床观察 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(3): 242-246.
Zhong Z K, Zhou X L, Zhang Z J, et al. Clinical observation on the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis by acupoint injection of Jisheng Shenqi Decoction plus Sanqi and Bionychia combined with Danshen Injection [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2023, 33(3): 242-246.
- [24] 成翠芹, 马文福, 李琪琪, 等. 隐丹参酮体外抗病毒作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(9): 1706-1715.
Cheng C Q, Ma W F, Li Q Q, et al. In vitro antiviral function and mechanism of cryptotanshinone [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(9): 1706-1715.
- [25] 丁楠, 张天娇, 李雪, 等. 虎杖利胆退黄药理作用机制的研究进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(3): 323-331.
Ding N, Zhang T J, Li X, et al. Research progress on pharmacological effect and mechanism of *Polygonum cuspidatum* in normalizing the gallbladder to treat

- jaundice [J]. Chin J Pharmacopidemiol, 2023, 32(3): 323-331.
- [26] Bao H L, Chen C Z, Ren C Z, et al. Polydatin ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury by modulating macrophage polarization [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2022. Doi: S1499-S3872(22)00195-3.
- [27] 周蓓,周英栋,胡利兵.白花蛇舌草加减方内服加灌肠联合护理干预治疗肝硬化顽固性腹水疗效观察 [J].时珍国医国药, 2023, 34(3): 644-645.
- Zhou B, Zhou Y D, Hu L B. Clinical observation on the treatment of intractable ascites due to cirrhosis by oral administration of *Hedyotis diffusa* plus enema combined with nursing intervention [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(3): 644-645.
- [28] 郭新邓,宁为民,梁芷晴,等.白花蛇舌草抗炎活性部位筛选及作用机制研究 [J].中药药理与临床, 2023, 39 (6): 64-70.
- Guo X D, Ning W M, Liang Z Q, et al. Study on anti-inflammatory active part screening of *Hedyotis diffusa* willd and its mechanism [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(6): 64-70.
- [29] Terrault N A, Lok A S F, McMahon B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [30] 余璐妮,王梓怡,字晨霞,等.逍遥散加减方治疗慢性乙型肝炎临床疗效及安全性Meta分析 [J].中草药, 2022, 53(24): 7831-7842.
- Yu L N, Wang Z Y, Zi C X, et al. Efficacy and safety of modified Xiaoyao Powder against chronic hepatitis B: A Meta-analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(24): 7831-7842.
- [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.
- Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [32] 霍苏,崔鹤蓉,顾昱昊,等.基于网络药理学探究丹参治疗慢性肝炎的作用机制 [J].世界中医药, 2021, 16(20): 2992-2998.
- Huo S, Cui H R, Gu Y H, et al. Action mechanism of *Radix Salviae Miltiorrhiza* in the treatment of chronic hepatitis based on network pharmacology [J]. World Chin Med, 2021, 16(20): 2992-2998.
- [33] Cao X, Zhang N Y, Chen H N, et al. Exploring the mechanism of JiGuCao capsule formula on treating hepatitis B virus infection via network pharmacology analysis and *in vivo/vitro* experiment verification [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1159094.
- [34] 柳雅慧,任丽,邵洁,等.慢性乙型肝炎患者血清IL-17表达水平及其调控IL-6/STAT3信号通路的研究 [J].中国医药生物技术, 2018, 13(2): 169-173.
- Liu Y H, Ren L, Shao J, et al. Level of interleukin-17 in patients with chronic hepatitis B and its correlation with IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. Chin Med Biotechnol, 2018, 13(2): 169-173.
- [35] Rawat S, Bouchard M J. The hepatitis B virus (HBV) HB_x protein activates AKT to simultaneously regulate HBV replication and hepatocyte survival [J]. J Virol, 2015, 89(2): 999-1012.

[责任编辑 刘东博]