

基于网络药理学与“以药测证”挖掘 非酒精性脂肪性肝病的证型、治法与方药

穆杰,鲁法庭,王东,苏悦,刘西洋,冯全生[△]
成都中医药大学,四川 成都 611137

[摘要] 目的:探讨非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的证机、治法、方药,并验证预测的中药复方的有效性。方法:采用靶点数据集建立蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interactions,PPI)网络、拓扑分析、反向药靶关系检索等方法,探讨NAFLD证型、方药。另将24只Wistar大鼠分为空白组(正常饲养)、高脂饮食组(high-fat diet,HFD)(给予高脂饲料)和中药组(在高脂饲料基础上以中药灌胃),每组8只,4周后检测体质量、肝质量、肝指数、内脏脂肪质量、体脂率、血清生化等,评价预测处方对NAFLD的治疗作用。结果:采用反向药靶关系网络预测、分析出NAFLD主要涉及14种不同的证型,可以将桑叶、金银花、沙棘、银杏叶、葛花作为底方,参考16种中药类别而选择药物,实验研究显示预测处方能够显著改善NAFLD病理。HFD组相较空白组大鼠体质量、肝重、肝指数、内脏脂肪质量、体脂率、血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)及肝组织TG含量均升高($P<0.01$),且中药组相较HFD组体质量、肝重、肝指数、内脏脂肪质量、体脂率、血清AST、ALT、TG、TC、FFA及肝组织TG含量均降低($P<0.05$);HFD组相较空白组肝组织TG含量升高($P<0.01$),病理切片显示肝内出现显著的气球样变、炎症细胞聚集及部分肝细胞坏死。结论:NAFLD主要与热、毒、风、痰、瘀、湿相关,涉及了14种不同的证型,治疗以清热、解毒、化痰、止痛、健脾、祛风立法,且结合动物实验验证了桑叶、金银花、沙棘、银杏叶、葛花为底方对NAFLD的治疗效果。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;网络药理学;反向药靶;以药测证

[中图分类号] R256.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)03-0001-09

The Syndromes, Therapeutic Method and Prescriptions of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on Network Pharmacology and "Syndrome Differentiation by Effect of Drugs"

MU Jie, LU Fating, WANG Dong, SU Yue, LIU Xiyang, FENG Quansheng[△]
Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China

Abstract Objective: To survey the pathogenesis, therapeutic methods and prescriptions of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to verify the effectiveness of the predicted Chinese medicine compound. Methods: Protein-protein interaction (PPI), topology analysis and reversed herbal targets established by therapeutic targets database (TTD), were explored to discuss the pathogenesis and prescriptions of NAFLD. Male adult Wistar rats were employed as the subjects in the experiment, all 24 Wistar rats were allocated to the blank group, HFD group and herb group ($n=8$), the predicted therapeutic effects of the prescription on NAFLD were assessed by detecting body mass, liver weight, liver index, visceral fat mass, body fat percentage and serum biochemical examination. Results: Reverse drug target network was adopted to predict and analyze 14 syndromes of NAFLD, Sangye (*Mori folium*), Jinyinhua (*Lonicerae japonicae flos*), Shaji (*Hippophae fructus*), Yinxingye (*Ginkgo Folium*) and Gehua (*Flower of lobed Kudzu vine*) were used as the based prescription, 16 herbal categories were consulted and chosen according to the symptoms, the experiments displayed that the predicted prescription could noticeably improve the pathology of NAFLD. When HFD group was compared with the blank group, body mass, liver weight, liver index, visceral fat mass, body fat percentage, and the contents of AST, ALT, TG, TC, FFA and TG in liver tissue were elevated ($P<0.01$), the decrease in body mass, liver weight, liver index, visceral fat mass, body fat percentage, and the contents of AST, ALT, TG, TC, FFA and TG in liver tissue was more evident in the herb group compared with HFD group ($P<0.05$); the content of TG was higher in HFD group than that of the blank group ($P<0.01$), pathological section showed significant balloon-like changes, inflammatory cell aggregation and partial hepatocyte necrosis in the liver. Conclusion: NAFLD is mainly related to heat, toxin, wind, phlegm, stasis and dampness, involving 14 various syndromes, treated with the methods of clearing heat, detoxifying, resolving

phlegm, relieving pain, invigorating spleen and dispelling wind, and animal experiments have been conducted to verify the therapeutic effects of Sangye, Jinyinhua, Shaji, ginkgo and Gehua as the base prescription for NAFLD.

Keywords nonalcoholic fatty liver disease; network pharmacology; reversed herbal targets; syndrome differentiation by effect of drug

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是引起肝损伤的常见原因之一^[1],近年来该病在城市人群中发病率逐年增加,且发病年龄趋于年轻化^[2]。NAFLD病理机制复杂^[3],西医临床尚无特异性治疗药物,而中医药治疗NAFLD前景巨大^[4],极有可能成为临床治疗NAFLD的突破口。因此运用网络药理学方法的反向药靶关系结合动物实验验证,一方面可以从现代生物学角度确认中医药对NAFLD的有效性;另一方面可以从“以药测证”角度探讨NAFLD证机、治法、方药,并验证从系统角度分析治疗NAFLD处方的有效性,为中医临床治疗NAFLD提供一种新的思路。

1 研究方法

1.1 用网络药理学方法探讨NAFLD证型、治法、方药

1.1.1 NAFLD靶点数据集收集、PPI网络建立、拓扑分析及核心靶点提取 在Disease Gene Network(<http://www.disgenet.org/>)检索、收集NAFLD相关基因^[5]。在STRING(<https://string-db.org/>)建立蛋白质-蛋白质相互作用(protein protein interaction, PPI)网络^[6],选择高置信区间的蛋白交互关系。用Cytoscape软件对NAFLD的PPI网络进行拓扑分析,筛选出具有拓扑重要性的假定目标靶点。

1.1.2 构建NAFLD“核心靶点-中药”“核心靶点-中药种类”“核心靶点-中药功效”的网络关系 根据拓扑分析收集的NAFLD具有拓扑重要性的假定目标靶点,在TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)^[7]和SymMap(<http://www.symmap.org/>)^[8]中分别检索收集所有靶点对应的中药数据集与中药药物类别数据集,用Cytoscape软件分别建立“核心靶点-中药”“核心靶点-中药种类”的关系网络。进一步在《中华人民共和国药典》《中药大辞典》《中华本草》中分别收集中药数据集中每个中药的功效,用Cytoscape软件构建“核心靶点-中药功效”的网络关系。

1.1.3 网络拓扑分析探讨NAFLD证机与处方中药类别选择 基于构建的“核心靶点-中药种类”的网络关系,用Cytoscape软件^[9]进行网络拓扑分析,计算拓扑性质“Degree”,选取指标大于中位数

的中药种类,筛选出具有拓扑重要性的中药种类,即治疗NAFLD的核心处方中药类别。

基于“核心靶点-中药功效”的网络关系,用Cytoscape软件进行网络拓扑分析,计算拓扑性质“Degree”,选取“Degree”最高的10种中药功效,筛选出具有拓扑重要性的中药功效,并从“以药测证”角度探讨NAFLD的核心证机。

1.1.4 网络拓扑分析结合靶点覆盖率探讨NAFLD治则与处方用药 基于“核心靶点-中药功效”计算靶点覆盖率,筛选靶点覆盖率高于80%的中药功效,结合“核心靶点-中药功效”的核心证机网络拓扑分析结果,探讨NAFLD的治则。基于“核心靶点-中药”的网络关系,用Cytoscape软件进行拓扑分析,计算拓扑性质“Degree”,选取指标大于中位数的中药,筛选出具有拓扑重要性的中药,并根据收集获得的NAFLD治则,筛选每种治则下靶点覆盖率最高的中药,构建治疗NAFLD的核心处方。

1.2 采用动物实验验证预测处方对NAFLD的治疗效果

1.2.1 实验动物 雄性成年Wistar大鼠24只,12周龄,体质量(250±20)g,实验动物均为无特定病原体级(SPF级),购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号:SCXK-(京)2012-0001,实验动物质量合格证号:11400700070260。实验动物均饲养于中国中医科学院中药研究所无特殊病原体级别动物房,实验操作及动物饲养严格按照SPF级动物实验室操作规程执行,饲养室光照12 h,黑暗12 h,室温10~25℃,相对湿度40%~60%,无噪声环境[背景噪声为(40±10)db]。本研究通过中国中医科学院中药研究所实验动物伦理委员会批准(20162006)。

1.2.2 实验药品、试剂与仪器 中药水煎剂:根据《中华人民共和国药典》确定药物剂量,取桑叶9 g、金银花15 g、沙棘9 g、银杏叶12 g、葛花9 g,加水煎煮两次,每次1 h,去滓,合并两次煎煮的药液并浓缩为每1 mL含生药2 g浓度,置于4℃冰箱保存,在实验灌胃给药时以去离子水进行稀释,给药剂量为4.86 g生药/kg。试剂盒:甘油三酯(triglyceride, TG)测定试剂盒(南京建成,批号:A110-1-1);仪器:xh6080型放射免疫分

析仪(西安核仪厂)、TBA-120FR型全自动生化分析仪(东芝公司)、QL-902型涡旋振荡仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)、Centrifuge 5415D型离心机(艾本德公司)、BX51型正置显微镜(奥林巴斯公司)等。

1.2.3 分组与给药 适应性饲养1周后随机分为3组,每组8只。空白组:正常饲养,自由进食进水,持续4周;高脂饮食(high-fat diet,HFD)组:高脂饲料(配方为25%猪油,2%胆固醇,2%食盐,5%糖,66%基础饲料)喂养,自由进食进水,持续4周;中药组:高脂饲料(配方同HFD组)喂养,自由进食进水,每日以配方中药水煎剂灌胃给药,剂量为每日5.625 g生药/kg体质量,持续4周。

1.3 体质量、肝质量、肝指数、内脏脂肪质量、体脂率检测 实验动物用2%戊巴比妥钠按0.25 mL/100 g进行腹腔注射麻醉,腹主动脉取血后,脱颈处死。取材后称量肝脏质量,计算肝指数(肝指数=肝脏质量/体质量);取材后称量内脏脂肪质量,计算体脂率[体脂率(%)=内脏脂肪质量/体质量]。

1.4 肝脏TG与病理切片 严格按照试剂盒要求检测肝组织TG含量;常规HE染色肝组织石蜡切

片,并于镜下观察拍照记录。

1.5 血清生化检测 全自动生化分析仪检测血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、TG、总胆固醇(total cholesterol,TC)、游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)。

1.6 统计学方法 数据采用SAS 9.3软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间多重比较采用SNK-*q*检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 采用网络药理学探讨NAFLD证型、治法、方药

2.1.1 NAFLD靶点数据集收集及PPI网络、拓扑分析及核心靶点提取 在DiseaseGene Network数据库共收集了NAFLD的1058个相关靶点。进一步在STRING数据库建立一个1058个节点、9553条边的高置信PPI网络。见图1。用Cytoscape软件进行聚类并建立可视化PPI网络图,进行拓扑分析,计算拓扑性质中位数,Degree=8,Closeness Centrality ≈ 0.33074835 ,Betweenness Centrality ≈ 0.00018577 ,共筛选出407个具有拓扑重要性的靶点,即NAFLD的407个核心靶点,见图2。

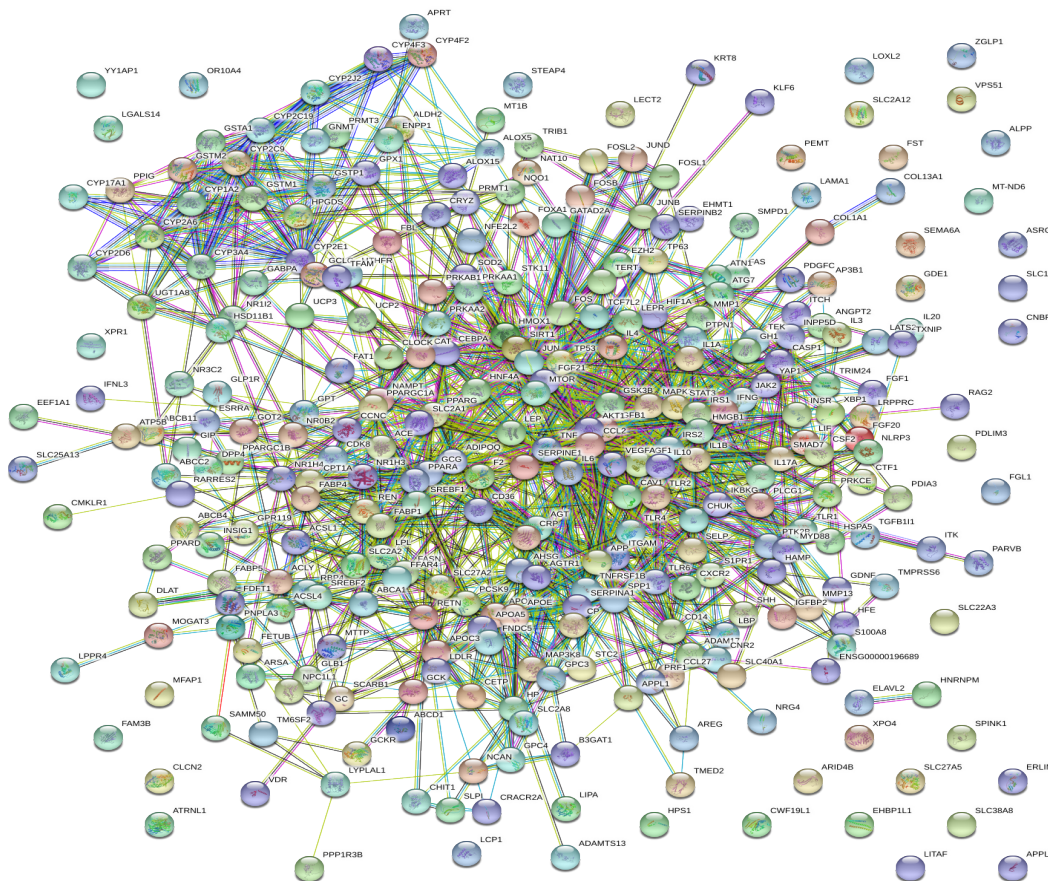


图1 NAFLD相关靶点的高置信PPI网络

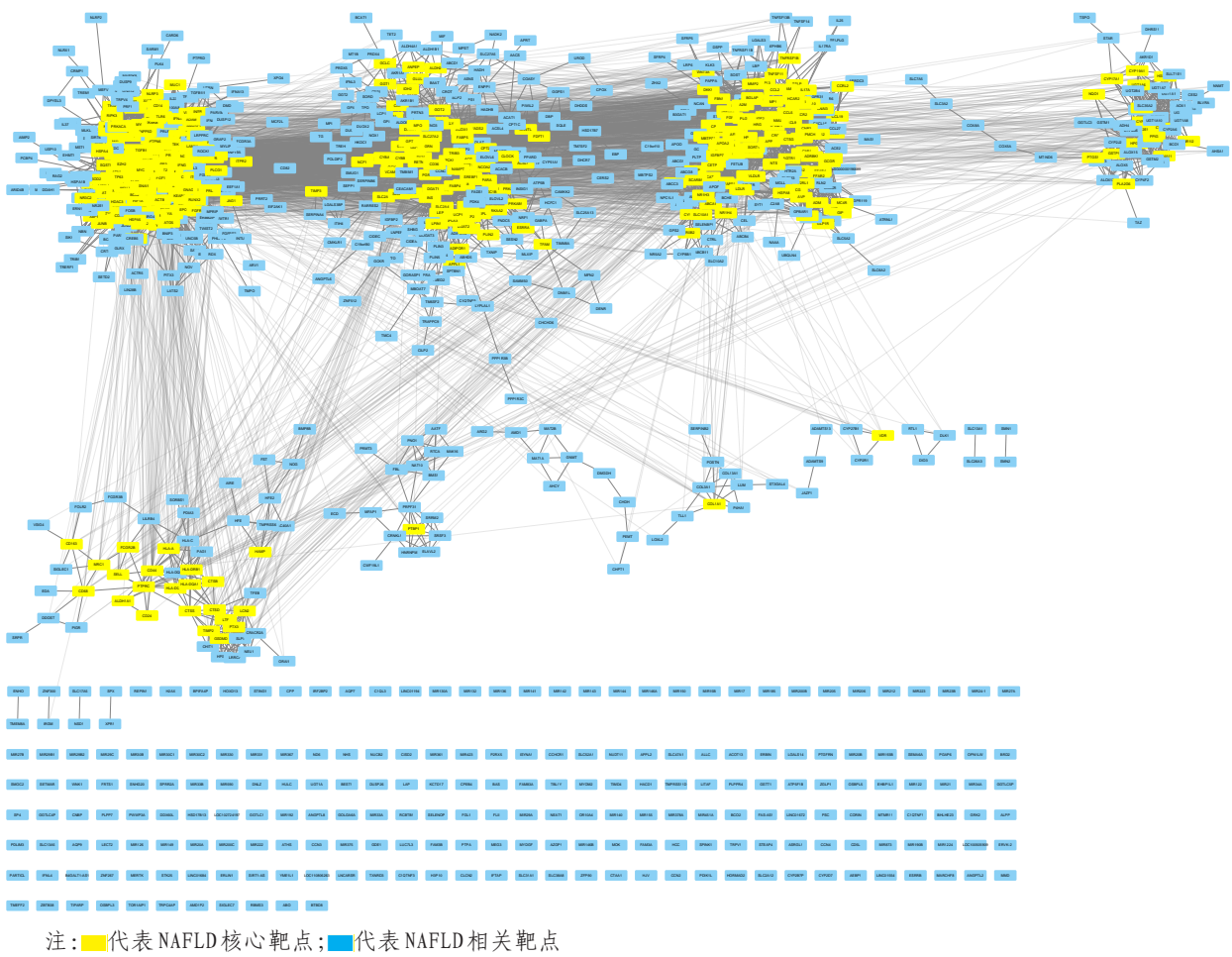


图2 NAFLD相关靶点的聚类分析

2.1.2 构建NAFLD“核心靶点-中药”“核心靶点-中药种类”“核心靶点-中药功效”的网络关系 基于收集的NAFLD核心靶点,在TCMSP^[7]和SymMap^[8]数据库共收集了32 622个反向药靶关系,涉及靶

点244个,中药499种,其中163个靶点没有对应的中药数据,进一步在Cytoscape软件建立244个靶点、499种中药间32 622个反向药靶关系的“核心靶点-中药”网络。见图3。

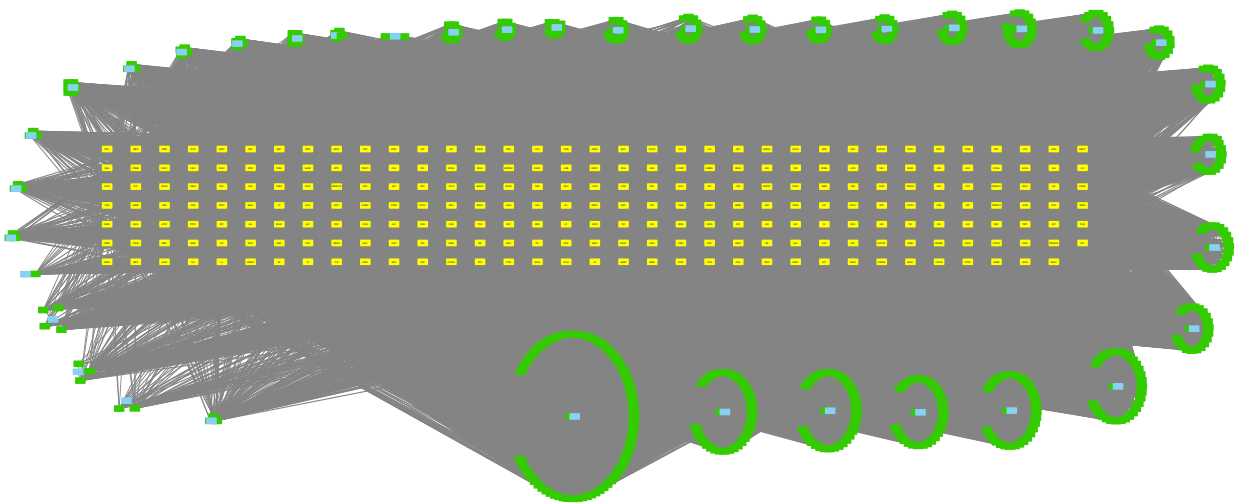


图3 NAFLD“核心靶点-中药”的网络关系

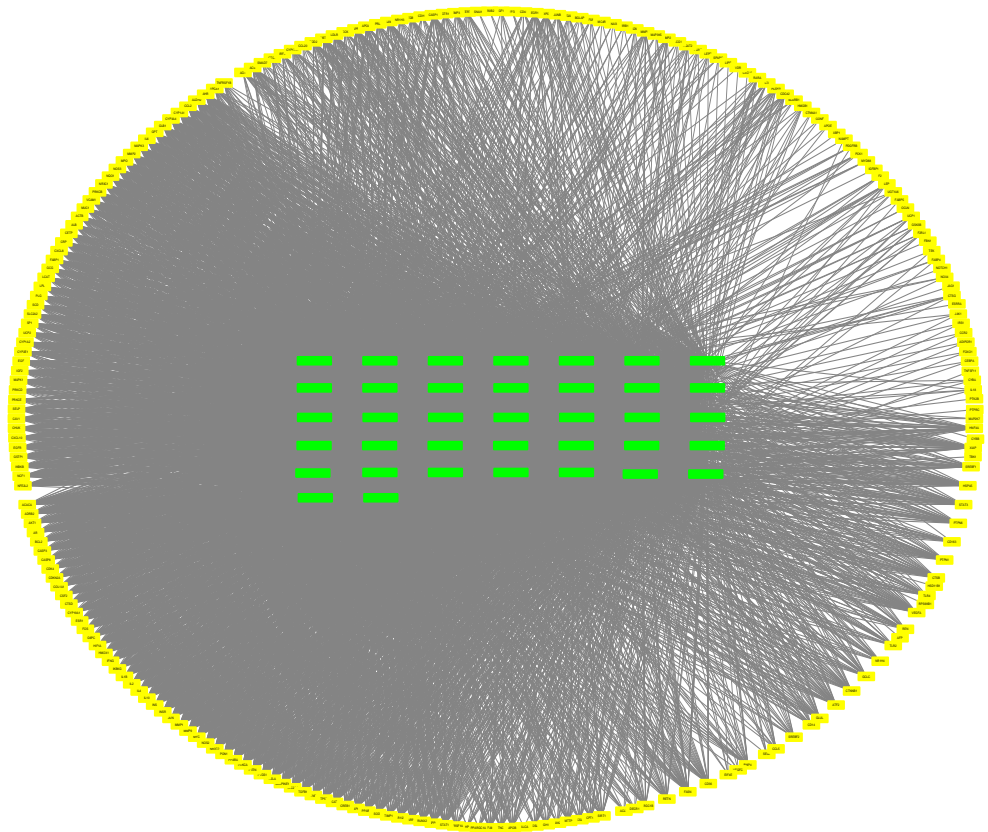
基于收集的NAFLD核心靶点及反向药靶关系,在SymMap数据库共查询出499种中药对应的

37种中医药药物类别,结合反向药靶关系建立了244个核心靶点与37种中药种类间的32 617个

“靶点-中药种类”关系,并在Cytoscape软件建立“核心靶点-中药类别”网络。见图4。

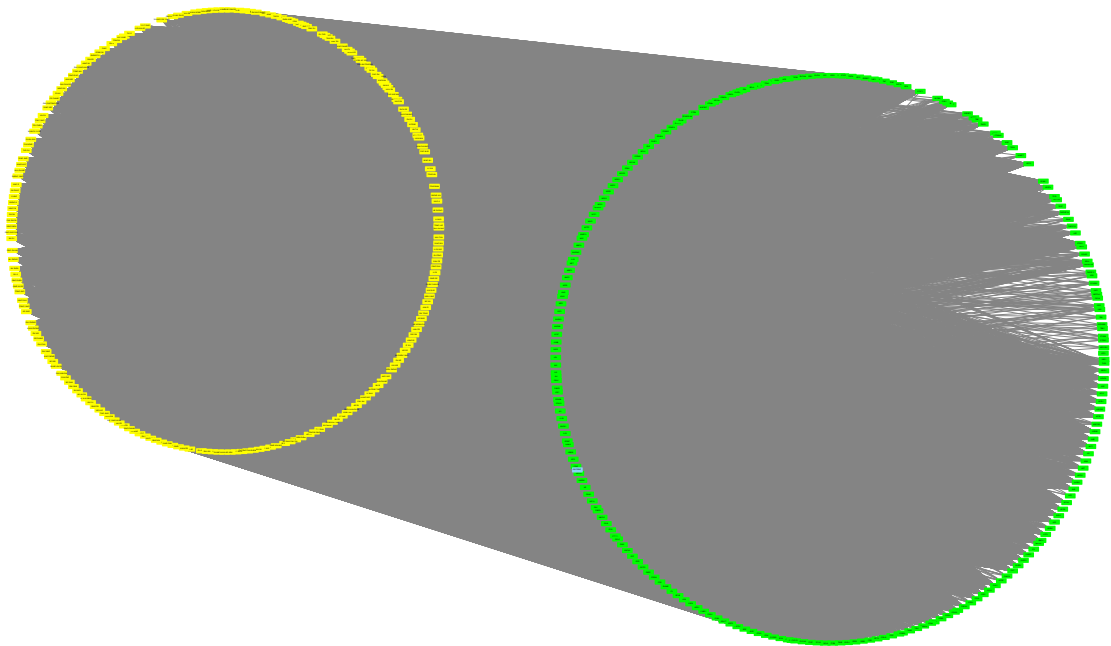
在《中华人民共和国药典》《中药大辞典》《中华本草》分别查询并拆分了499种中药的功效,共

涉及218种功效描述,结合反向药靶关系建立了244个核心靶点与218种中药功效间的136 051个“靶点-功效”关系,并在Cytoscape软件建立“核心靶点-中药功效”网络。见图5。



注: ■代表NAFLD核心靶点; ■代表NAFLD反向药靶关系的相关中药类别。

图4 NAFLD“核心靶点-中药种类”的网络关系



注: ■代表NAFLD核心靶点; ■代表NAFLD反向药靶关系的相关中药功效

图5 NAFLD“核心靶点-中药功效”的网络关系

2.1.3 网络拓扑分析探讨NAFLD证机与处方中药类别选择 首先,在Cytoscape软件对“核心靶点-中药种类”网络进行拓扑分析,删除靶点数据后,拓扑性质Degree=566,共筛选出16种中药的药物类别可作为NAFLD处方选择,见表1。

表1 NAFLD处方选择中药的药物类别			
中药种类	连接度	中药种类	连接度
解热解毒药	4906	补气药	1145
活血化瘀药	2367	补阳药	1058
化痰药	2073	收涩药	1036
利水渗湿药	1954	滋阴药	947
理气药	1935	温里药	910
辛温解表药	1654	清热燥湿药	787
祛风湿散寒药	1529	拔毒化腐生肌药	769
止咳平喘药	1508	化湿药	566
辛凉解表药	1272		

其次,对“核心靶点-中药功效”网络进行拓扑分析,剔除靶点数据获得的“Degree”最高的10种功效。见表2。

表2 NAFLD靶点对应拓扑性质最高的10个中药功效					
功效	证机	连接度	功效	证机	连接度
清热	热	10638	化痰	痰	4480
解毒	毒	7856	活血	血瘀	4209
祛风	风	5745	止血	出血	3351
止痛	痛	5418	化瘀	血瘀	3317
消肿	肿	5013	燥湿	湿	3144

考虑到消肿、止痛、止血多为NAFLD伴随症状的对症论治,因此结合常见证型排列组合清热、解毒、祛风、化痰、活血、化瘀、燥湿。见表3。

表3 NAFLD反向药靶关系从“以药测证”角度构建的拓扑性质最高的证型			
证型	连接度	证型	连接度
热毒证	18494	风痰证	10225
瘀热证	18164	毒聚证	7856
风热证	16383	痰湿证	7624
痰热证	15118	血瘀证	7526
湿热证	13782	风胜证	5745
痰瘀证	12006	痰阻证	4480
热证	10638	湿阻证	3144

2.1.4 网络拓扑分析结合靶点覆盖率探讨NAFLD治则与处方用药 根据“核心靶点-中药功效”网络,考察中药功效的靶点覆盖率,靶点覆盖率高于80%的中药功效包括6种,定义为NAFLD治疗原则,见表4。

表4 NAFLD靶点覆盖率大于80%的中药功效			
功效	连接度	功效	连接度
清热	221	止痛	201
解毒	209	健脾	200
化痰	202	祛风	198

对“核心靶点-中药”的网络关系拓扑分析,拓扑性质Degree=70,共收集164味具有拓扑重要性的中药。进一步根据6种治疗原则,分别筛选每一种治则下靶点覆盖率最高的1味中药。因此构成了治疗NAFLD的处方即桑叶、金银花、沙棘、银杏叶、葛根共5味中药。见表5。

表5 NAFLD根据治则筛选的靶点覆盖率最高的中药 个					
中药	功效	靶点数	中药	功效	靶点数
桑叶	清热	131	银杏叶	止痛	120
金银花	解毒	114	葛根	健脾	124
沙棘	化痰	139			

2.2 动物实验验证预测处方对NAFLD的治疗效果

2.2.1 体质量、肝质量、肝指数、内脏脂肪质量、体脂率检测结果 HFD组相较空白组大鼠体质量、肝重、肝指数、内脏脂肪质量、体脂率均升高($P<0.01$),且中药组相较HFD组体质量、肝重、肝指数、内脏脂肪质量、体脂率均降低($P<0.05$)。见表6—7及图6。

2.2.2 肝脏TG含量及肝组织病理切片 HFD组相较空白组肝组织TG含量升高($P<0.01$),且病理切片显示肝内出现显著的气球样变、炎症细胞聚集及部分肝细胞坏死。中药组相较HFD组肝组织TG含量降低($P<0.01$),病理切片显示NAFLD病理改变得到一定程度改善。见图7—8。

2.2.3 血清生化 HFD组相较空白组血清AST、ALT、TG、TC、FFA均升高($P<0.01$),且中药治疗组相较HFD组血清AST、ALT、TG、TC、FFA($P<0.01$)均降低($P<0.05$)。见表8。

表6 各组大鼠不同实验时间体质量($\bar{x}\pm s$)						
组别	鼠数	第0周	第1周	第2周	第3周	第4周
空白组	8	321.7 \pm 13.66	346.19 \pm 9.09	378.46 \pm 8.57	402.85 \pm 13.66	433.54 \pm 10.18
HFD组	8	322.5 \pm 10.93	362.75 \pm 11.66 ^a	401.45 \pm 9.20 ^b	450.04 \pm 15.30 ^b	487.96 \pm 14.71 ^b
中药组	8	320.73 \pm 16.34	349.13 \pm 14.76 ^c	383.05 \pm 11.32 ^d	403.13 \pm 15.81 ^d	446.66 \pm 17.29 ^d

注:与空白组比较,a表示 $P<0.05$,b表示 $P<0.01$;与HFD组比较c表示 $P<0.05$,d表示 $P<0.01$

表7 各组大鼠肝质量、肝指数、内脏脂肪质量、体脂率($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	肝质量(g)	肝指数(%)	内脏脂肪质量(g)	体脂率(%)
空白组	8	8.51 ± 0.66	1.96 ± 0.12	10.34 ± 1.19	2.38 ± 0.23
HFD组	8	12.75 ± 1.58 ^b	2.61 ± 0.30 ^b	16.80 ± 0.96 ^b	3.44 ± 0.14 ^b
中药组	8	10.19 ± 0.57 ^{bd}	2.28 ± 0.11 ^{bd}	12.58 ± 1.00 ^{bd}	2.81 ± 0.18 ^{bd}

注:与空白组比较,a表示 $P < 0.05$,b表示 $P < 0.01$;与HFD组比较c表示 $P < 0.05$,d表示 $P < 0.01$

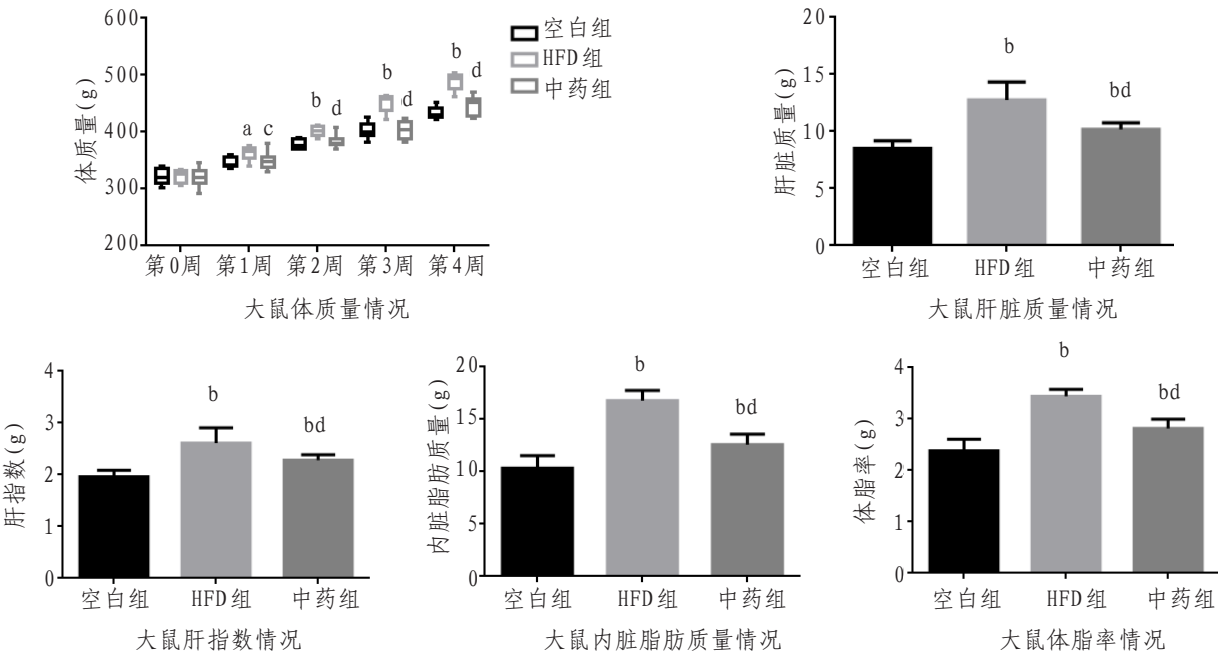
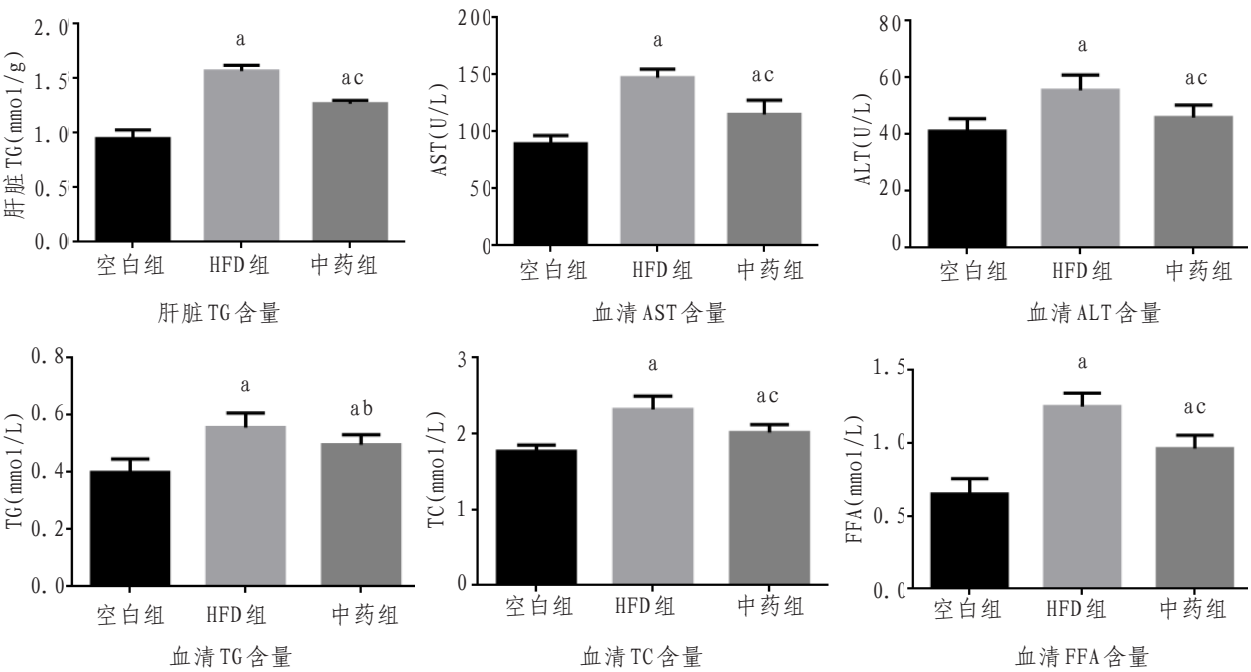


图6 各组大鼠一般情况



注:与空白组比较a表示 $P < 0.05$;与HFD比较b表示 $P < 0.05$,c表示 $P < 0.01$

图7 各组大鼠血清生化情况

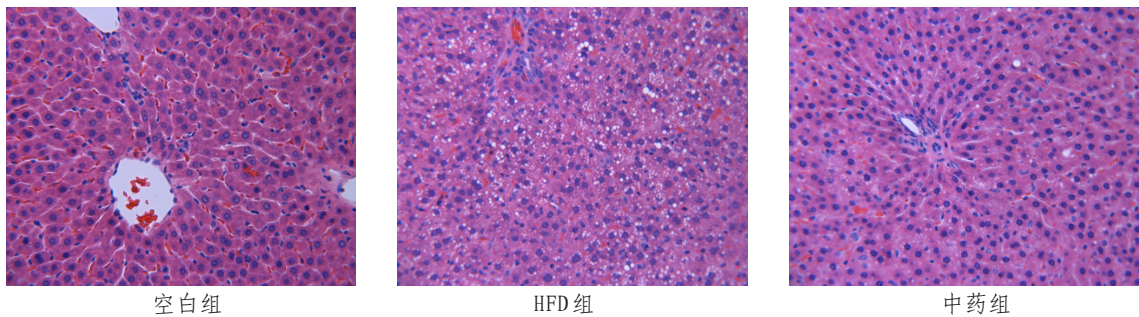


图8 各组大鼠肝组织病理学形态(HE, × 400)

表8 各组大鼠血清生化指标($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TG(mmol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FF(mmol/L)
空白组	8	0.95 ± 0.08	89.38 ± 7.23	41.13 ± 4.36	1.77 ± 0.08	0.40 ± 0.05	0.65 ± 0.11
HFD组	8	1.57 ± 0.05	147.25 ± 7.52	55.50 ± 5.45	2.32 ± 0.17	0.56 ± 0.05	1.25 ± 0.09
中药组	8	1.27 ± 0.03	115.00 ± 12.56	45.88 ± 4.52	2.01 ± 0.11	0.50 ± 0.03	0.96 ± 0.09

3 讨论

NAFLD病理机制复杂,相关机制研究主要以胰岛素抵抗与氧化应激的“二次打击”学说为主^[10],还涉及脂质代谢异常、炎症反应等多个生物学过程^[11-12],通过检索、收集NAFLD相关靶点,表明NAFLD病理机制是一个涉及1058个靶点的复杂网络机制,进一步拓扑分析结果表明其中407个靶点具有拓扑重要性。这种复杂的网络机制即西医临床尚无特效药的原因^[3]。从系统层面预测中医药治疗NAFLD的有效性并探求NAFLD证机与处方,针对这407个核心靶点进一步研究NAFLD的反向药靶关系,在TCMSP和SymMap数据库检索发现,407个核心靶点中有244个靶点有相应的反向药靶关系,涉及中药499种,共32 622个反向药靶关系,并建立“核心靶点-中药”网络。基于反向药靶关系建立的“核心靶点-中药”网络,构建“核心靶点-中药种类”与“核心靶点-中药功效”的网络。

首先,构建了一个244个核心靶点与37种中药种类间的32 617个关系的“核心靶点-中药种类”网络,通过拓扑分析明确了治疗NAFLD的中药种类选择,表明16种中药的药物类别可作为NAFLD处方选择,如拓扑性质最高的清热解毒类中药常被认为是具有有效抑制炎症反应的天然中草药,而炎症反应也被认为是NAFLD涉及的重要生物学过程之一^[13-14];此外一些研究表明活血化瘀类中药包含的有效成分如姜黄素可以有效抑制脂肪组织内质网应激从而改善NAFLD的胰岛素抵抗^[15]。

其次,“核心靶点-中药功效”网络用于探讨NAFLD的证机,研究建立了一个244个核心靶点与218种中药功效间的136 051个“靶点-功效”关系的网络,拓扑分析表明清热、解毒、祛风、止痛、消肿、化痰、活血、止血、化瘀、燥湿为拓扑性质最高

的10种中药功效,其中止痛、消肿、止血三种功效可能是与NAFLD的临床表现密切相关,如NAFLD常可伴有肝区疼痛、肝肿胀与出血^[16],而清热、解毒、祛风、化痰、活血、化瘀、燥湿则可进一步从“以药测证”角度探讨NAFLD的证机。结合相似功效活血、化瘀皆为血瘀证,一方面明确NAFLD主要与热、毒、风、痰、瘀、湿相关,这与现代一些医家的观点相一致。如唐旭东教授^[17]认为毒邪在脂肪肝的发病、进展中起着不容忽视的作用;王庆国教授^[18]也提出湿、气虚、气滞、痰、热是NAFLD发病的关键;赵瑞君^[19]采用搜风通络祛湿化瘀法治疗NAFLD取得了卓越的临床疗效。另一方面对其进行排列组合共获得14种不同的证型,拓扑性质由高到低依次为热毒证、瘀热证、风热证、痰热证、湿热证、痰瘀证、热证、风痰证、毒聚证、痰湿证、血瘀证、风胜证、痰阻证、湿阻证。

再次,结合“核心靶点-中药功效”与“核心靶点-中药”网络通过拓扑分析考察中药与中药功效的靶点覆盖率探讨NAFLD治则与处方。“核心靶点-中药功效”网络中靶点覆盖率高于80%的中药功效包括6种,明确NAFLD治疗以清热、解毒、化痰、止痛、健脾、祛风立法,进一步根据治则筛选每一个功效下靶点覆盖率最高的中药组成NAFLD的处方,组成了由桑叶、金银花、沙棘、银杏叶、葛花五味中药构成的处方,核心靶点覆盖率约72%。研究表明桑叶^[20]、沙棘^[21]、银杏叶^[22]、葛花^[23]及其有效成分均具有显著改善NAFLD肝损伤的作用,而金银花则具有有效改善炎症反应的作用^[24],此外一些研究表明如桑叶、银杏叶等还具有改善胰岛素抵抗、脂质代谢等作用^[25],这皆是与NAFLD密切相关的生物学过程,研究结果涉及的药物也被广泛应用于NAFLD甚至肝纤维化的临床治疗亦是佐证。

进一步采用动物实验验证网络药理学预测的治疗NAFLD处方,结合《中华人民共和国药典》确定了桑叶9 g、金银花15 g、沙棘9 g、银杏叶12 g、葛花9 g五味中药的剂量。研究结果显示,桑叶、金银花、沙棘、银杏叶、葛花水煎剂能够显著改善NAFLD病理,包括肝内脂质储堆、血脂水平异常、肝损伤及肝内炎症反应,一定程度上证实了网络药理学预测处方桑叶、金银花、沙棘、银杏叶、葛花对NAFLD的有效性。

总之,采用网络药理学反向药靶关系明确了NAFLD主要与热、毒、风、痰、瘀、湿相关,涉及了证因构成的热毒证、瘀热证等14种不同的证型,治疗以清热、解毒、化痰、止痛、健脾、祛风立法,可以桑叶、金银花、沙棘、银杏叶、葛花为底方根据证型选用药物。

参考文献

- [1] LISBOA C, COSTAS M F, COUTO A. Current management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2016, 62(9): 872-878.
- [2] TOMIC D, KEMP W, ROBERTSS K. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(10): 1103-1115.
- [3] ONG J P, YOUNOSSIZ M. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH[J]. Clin Liver Dis, 2007, 11(1): 1-16.
- [4] 穆杰, 王雪茜, 王庆国, 等. 中医药从双层面治疗非酒精性脂肪肝的机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(12): 2681-2684.
- [5] PINERO J, BRAVO A, QUERALT-ROSINACH N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): 833-839.
- [6] SZKLARCZYK D, GABLEAL, LYOND, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [7] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [8] WU Y, ZHANG F, YANG K, et al. SymMap: an integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D1110-D1117.
- [9] 穆杰, 刘海霞, 汤菲菲, 等. 基于网络药理学的小檗碱治疗肝细胞癌的系统性研究[J]. 数字中医药(英文), 2019, 2(3): 127-135.
- [10] TANH L, ZAINS M, MOHAMED R, et al. Association of glucokinase regulatory gene polymorphisms with risk and severity of non-alcoholic fatty liver disease: an interaction study with adiponutrin gene[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(6): 1056-1064.
- [11] NELSON J E, HANDA P, AOUIZERAT B, et al. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(11/12): 1253-1264.
- [12] 李瑛, 胡振斌, 张旭, 等. 中医药治疗肝纤维化研究概况[J]. 西部中医药, 2023, 36(7): 138-141.
- [13] 彭莎, 霍晓乾, 霍梦琪, 等. 基于系统中药学的金银花清热解毒功效标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3275-3281.
- [14] 柴露露. 银杏叶制剂治疗高脂血症的疗效及作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [15] WANG L, ZHANG B, HUANG F, et al. Curcumin inhibits lipolysis via suppression of ER stress in adipose tissue and prevents hepatic insulin resistance[J]. J Lipid Res, 2016, 57(7): 1243-1255.
- [16] 张玉波, 孙燕, 李佳桂, 等. 舒肝解郁胶囊联合熊去氧胆酸对非酒精性单纯型脂肪肝伴躯体化症状患者的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(8): 1218-1220.
- [17] 朱振红, 郭朋, 唐旭东, 等. 脂肪肝从毒论治[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(12): 2568-2570.
- [18] 连雅君, 王庆国, 程发峰, 等. 基于数据挖掘探讨非酒精性脂肪肝证型、证素的分布规律[J]. 中医药导报, 2017, 23(5): 28-31.
- [19] 赵瑞君, 范红霞, 赵艳青. 搜风通络祛湿化痰法治疗脂肪肝32例的B超观察[J]. 中国药业, 2010, 19(8): 81.
- [20] 王祖文, 杨忠敏, 杨敏, 等. 桑叶生物碱对高脂饮食诱导小鼠肝损伤的改善作用及机理[J]. 食品科学, 2019, 40(19): 210-216.
- [21] TIRUPATHI PICHIAH P B, MOON H J, PARK J E, et al. Ethanol extract of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L) prevents high-fat diet-induced obesity in mice through down-regulation of adipogenic and lipogenic gene expression[J]. Nutr Res, 2012, 32(11): 856-864.
- [22] 贺立敏. 银杏叶滴丸联合瑞舒伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效研究[J]. 中国处方药, 2022, 20(5): 75-77.
- [23] 吴婷, 丁晓娟, 鄢连和. 菴药葛花治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 731-734.
- [24] 刘晴晴, 康锦花, 龙文杰, 等. 基于网络药理学探讨“金银花-连翘”药对防治新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 西部中医药, 2023, 36(6): 19-25.
- [25] 姜慧, 李军祥, 谭祥, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨健脾疏肝方治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 西部中医药, 2024, 37(2): 83-90.

收稿日期: 2024-09-02

* 基金项目: 四川省青年基金项目(2024NSFSC1829, 2025ZNSFSC1795); 成都市卫生健康委员会联合创新专项(WXLH202402052); 成都中医药大学青基人才专项(QJRC2024002)。

作者简介: 穆杰(1990—), 男, 博士学位, 硕士研究生导师, 副教授。研究方向: 中医辨证论治理论体系、经方治疗常见病疑难病、经方配伍规律与作用机制及临床应用研究。

△ 通讯作者: 冯全生(1971—), 男, 博士学位, 博士研究生导师, 教授。研究方向: 中医温病与感染病学研究。E-mail: fengqs118@163.com。