

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2025.05.10

基于数据挖掘和网络药理学探究国家专利中药复方治疗黄疸型肝炎的用药规律及作用机制*

陈玮钰¹, 舒发明², 姚元谦¹, 谭利婷¹, 王 涵¹, 毛德文^{2Δ}

1 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530222;

2 广西中医药大学第一附属医院肝病科, 广西 南宁 530023

[摘要] 目的:结合数据挖掘和网络药理学探究国家专利中药复方治疗黄疸型肝炎(icteric hepatitis, IH)的用药规律及作用机制。方法:首先在国家知识产权局中收集治疗IH的中药复方,利用中医传承计算平台V3.0软件和SPSS Modeler 18.0软件筛选出核心药对,然后运用TCMSP、PubChem、GeneCards、STRING、Metascape等平台检索核心药对的关键成分、靶点及作用机制并进行分析。结果:数据挖掘共获得133首国家专利中药复方,共434味中药;药性以寒性为多;药味以苦、甘为主;主要归肝、脾、肺经;功效以清热药、利水渗湿药居多;核心药对为茵陈-大黄。网络药理学共获得核心药对有效成分28种,药物靶点474个, IH相关作用靶点815个,交集靶点78个,关键成分有β-谷甾醇等,关键靶点有ALB、TP53、VEGFA等。GO富集分析结果显示,可能与免疫炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等有关;KEGG通路富集分析结果显示,主要涉及雌激素、PI3K-AKT、MAPK、EB病毒感染等信号通路。结论:国家专利中药复方治疗IH的核心药对是茵陈-大黄,该核心药对通过多成分、多靶点、多途径发挥对IH的治疗作用。

[关键词] 黄疸型肝炎;数据挖掘;网络药理学;中药复方;茵陈-大黄

[中图分类号] R256.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)05-0046-08

[17] 吴昆. 医方考[M]. 张宽, 齐贺彬, 李秋贵, 整理. 北京:人民卫生出版社, 2007:8.

[18] RAJABI S, NAJAFIPOUR H, JAFARINEJAD-FARSANGI S, et al. Quercetin, perillyl alcohol, and berberine ameliorate right ventricular disorders in experimental pulmonary arterial hypertension: effects on miR-204, miR-27a, fibrotic, apoptotic, and inflammatory factors[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(6): 777-786.

[19] 蓝鹏, 钟玉棉, 杨谕晨, 等. 黄连素对高血压动脉硬化患者TNF-α、IL-6的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(12): 1976-1978.

[20] KONG X, GONG Z, ZHANG L, et al. JAK2/STAT3 signaling mediates IL-6-inhibited neurogenesis of neural stem cells through DNA demethylation/methylation[J]. Brain Behav Immun, 2019, 79: 159-173.

[21] HOSSEINI A, RAZAVI B M, BANACH M, et al. Quercetin and metabolic syndrome: a review[J]. Phytother Res, 2021, 35(10): 5352-5364.

[22] CHENG W X, HUANG H, CHEN J H, et al. Genistein inhibits angiogenesis developed during rheumatoid arthritis through the IL-6/JAK2/STAT3/VEGF signaling pathway[J]. J Orthop Translat, 2020, 22: 92-100.

[23] 韩娜, 刚宝芝. 阿尔茨海默病退行性病变和血管因素复合损伤及血管内皮生长因子的作用[J]. 医学综述, 2012, 18(17): 2740-2743.

[24] 高鹏. 炎症反应通路相关基因与脑卒中发病关系的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2008.

[25] ZHANG Y, GOODYER C, LEBLANC A. Selective and protracted apoptosis in human primary neurons micro-injected with active caspase-3, -6, -7, and -8[J]. J Neurosci, 2000, 20(22): 8384-8389.

[26] FERRARIO C M, MULLICK A E. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease[J]. Pharmacol Res, 2017, 125(Pt A): 57-71.

[27] 毛连根, 刘昌铭, 杨粟, 等. 知柏地黄丸对阴虚“上火”证血清抗炎凝血蛋白的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(12): 2889-2891.

[28] MOSHAPA F T, RICHES-SUMAN K, PALMER T M. Therapeutic targeting of the proinflammatory IL-6-JAK/STAT signalling pathways responsible for vascular restenosis in type 2 diabetes mellitus[J]. Cardiol Res Pract, 2019, 2019: 9846312.

[29] STORKEBAUM E, LAMBRECHTS D, CARMELIET P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection[J]. Bioessays, 2004, 26(9): 943-954.

[30] GU Y J, SUN W Y, ZHANG S, et al. Targeted blockade of JAK/STAT3 signaling inhibits proliferation, migration and collagen production as well as inducing the apoptosis of hepatic stellate cells[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(3): 903-911.

[31] 傅为武, 欧阳雅蓉, 黄彩依, 等. 基于高血压炎症反应探讨高血压治疗研究进展[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(9): 717-720.

[32] MERCURO G, ZONCU S, PILIA I, et al. Effects of acute administration of transdermal estrogen on postmenopausal women with systemic hypertension[J]. Am J Cardiol, 1997, 80(5): 652-655.

[33] 王莘莘, 孔繁平, 陈学群, 等. 低氧细胞应激的HIF-1信号通路[J]. 浙江大学学报(医学版), 2011, 40(5): 559-566.

收稿日期: 2024-05-11

*基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1703306)。

作者简介: 蒋欣琪(1998—), 男, 硕士学位。研究方向: 中药现代化和大数据分析。Email: 13255185895@163.com。

Exploration into Medication Rules and the Mechanism of National Patent Herbal Compound in the Treatment of Icteric Hepatitis Based on Data Mining and Network Pharmacology

CHEN Weiyu¹, SHU Faming², YAO Yuanqian¹, TAN Liting¹, WANG Han¹, MAO Dewen^{2△}¹ Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China;² Department of Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Abstract Objective: To survey the medication rules and the mechanism of national patent herbal compounds in the treatment of icteric hepatitis (IH) based on data mining and network pharmacology. Methods: Herbal compounds of treating IH were collected by China national intellectual property administration, to screen the core drug combinations using Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (TCMISS) V3.0 software and SPSS Moldeler 18.0 software, and then, TCMSP, PubChem, GeneCards, STRING and Metascape were applied to retrieve the key ingredients, the targets and the mechanism of the core couplet medicines. Results: Data mining obtained 133 national patented herbal compounds, involving 434 herbs, mostly of cold nature, mainly bitter and sweet flavors, entering the meridians of liver, spleen and lung, and belonging to the medicines of heat-clearing, clearing dampness and promoting-diuresis, and the core drug pairs were *Yinchen (Artemisiae scopariae herba)-Dahuang (Rhei Radix et Rhizoma)*. The results of network pharmacology revealed that there were 28 active ingredients of the core herbal pairs, 474 herbal targets and 815 IH-related targets, as well as 78 intersected targets, and key ingredients containing β -sitosterin, and key targets ALB, TP53 and VEGFA. GO enrichment analysis displayed that it may be related to immune inflammation, oxidative stress, cellular apoptosis and others; KEGG pathway enrichment analysis showed that it mainly involved estrogen signaling pathway, PI3K-Akt, MAPK and EB virus infection. Conclusion: The core herbal pair for the treatment of IH with national patent herbal compounds contain *Yinchen-Dahuang*, and it could exert therapeutic effects on IH by many ingredients, many targets and many pathways.

Keywords icteric hepatitis; data mining; network pharmacology; herbal compounds; *Yinchen-Dahuang*

黄疸型肝炎(icteric hepatitis, IH)是指各种致病因素作用于肝脏,使肝细胞变性、坏死,肝脏纤维组织重构,进而引发胆总管阻塞,肝内胆汁淤积,以血中胆红素的不良变化为主要特征的疾病,主要症状是巩膜肌肤黄染、尿黄如茶色、肝区疼痛和发热,是急性肝炎的临床亚型之一^[1-2]。IH的致病因素主要包括肝炎病毒、酒精等,流行病学调查显示,中国约有3亿人患有肝炎^[3],对全球肝脏疾病的负担有重大影响。同时由于饮酒量的增加,酒精引起的肝病逐渐成为我国晚期肝病的第二大诱因^[4]。IH的发病机制复杂,可导致肝硬化、腹水等严重并发症,预后差,给患者造成了极大的经济和精神压力,严重影响生活质量。

中医治疗IH历史悠久,《素问·平人气象论篇》载:“溺黄赤安卧者,黄疸。”《证治准绳·幼科》载:“黄疸乃脾胃气虚,感受湿热,郁于腠理,淫于皮肤,蕴积成黄。”西医常采用激素治疗或人工肝辅助支持治疗,价格昂贵,副作用明显,预后不佳,容易反复。中医药治疗IH优势显著,但是目前临床各医家治疗IH方药差别较大,缺乏系统的挖掘整理,难以阐释其中的作用机制,给中医思想的传承和新药研发带来了困难。国家专利复方作为临床医生长期实践经验的结晶,体现了医者详实的

辨证思维和组方思路。故本研究运用数据挖掘、网络药理学等现代信息技术对治疗IH的国家专利复方进行总结归纳,全面探索治疗IH中药复方的用药规律、核心靶点及作用机制,多角度阐释中药复方治疗的科学性,为中医药现代化研究提供理论支持。

1 研究方法

1.1 数据来源 登录“国家知识产权局”搜索“中国专利公布公告”界面(<http://epub.cnipa.gov.cn/>),在其“高级查询”选项中以“黄疸型肝炎 and 中药”“黄疸型肝炎 and 草药”为关键词,检索并收集所有与黄疸型肝炎相关的中药复方。

1.2 纳入标准 1)治疗IH的中药复方且组方药物完整;2)治疗IH中含中药提取物或提取物的中药复方;3)用药方法为口服,剂型不限;4)药味数量大于1的组方。

1.3 排除标准 1)药膳、保健品类型的专利;2)治疗动物类的中药复方;3)用药方法为非口服的专利;4)排除药物组成相同的专利,相同的中药复方只录入一次。

1.4 数据规范化处理并录入 根据《中华人民共和国药典》2020年版和《中药大辞典》进行药物名称的规范化处理,如“二花”更改为“金银花”,“百

花蛇舌草”更改为“白花蛇舌草”等。规范后的所有中药复方数据录入Excel软件中,此过程遵循双盲录入原则。

1.5 数据网络分析 将Excel中的数据导入SPSS 21.0软件进行药物频次统计和系统聚类分析,运用SPSS Modeler 18.0软件进行Apriori算法的关联规则分析;将Excel数据导入中医传承计算平台V3.0软件,使用数据分析模块分别对其进行药物四气、五味、归经、功效的统计;最后通过Cytoscape 3.8.2软件构建中药复杂共现网络,计算网络拓扑学属性值,筛选出治疗黄疸型肝炎的核心药对,并利用微生信网站(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化处理。

1.6 收集并筛选核心药对所含化学成分及作用靶点 结合“1.5”项下综合分析结果得到核心药对。在传统中药TCMSP数据库(<https://tcmsp-e.com/>)中获取核心药对所含化学成分,结合口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%、类药性(drug-likeness,DL)≥0.18进行筛选,构建核心药对的化学成分数据库。在PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中下载核心药对化学成分的3D Conformer格式的数据,再将数据上传至SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstar-getprediction.ch/>)进行药物靶点预测。若PubChem数据库中未收录,则通过Pharmmappe数据库(<http://www.lilabe-cust.cn/pharmmapper/>)预测药物靶点。

1.7 预测IH的疾病作用靶点 在GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、Disgenet(<https://www.disgenet.org/>)、OMIM(<https://www.omim.org/>)、DrugBank(<https://www.drugbank.ca/>)数据库,以“icteric hepatitis”为检索词,收集并筛选IH相关的作用靶点。

数据库,以“icteric hepatitis”为检索词,收集并筛选IH相关的作用靶点。

1.8 构建PPI网络及筛选核心靶点 将核心药对的作用靶点与IH相关作用靶点进行匹配,得到药物-疾病交集靶点,上传至STRING平台(<https://string-db.org/>),对交集靶点进行生物学蛋白相互作用(protein-protein interaction,PPI)网络分析,并下载TSV格式的数据并导入Cytoscape 3.8.2软件进行拓扑学分析,筛选出核心药对治疗IH的核心靶点。

1.9 生物学富集分析 利用Metascape(<https://metascape.org/>)平台,进行基因本体论(gene ontology,GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)富集分析,根据P值筛选出相关度靠前的结果进行可视化处理。

1.10 核心药对-化学成分-靶点-通路网络可视化分析 利用Cytoscape 3.8.2软件对核心药对、化学成分、靶点、通路进行可视化分析,根据Degree值预测中药复方中核心药对治疗IH的核心化学成分,清晰地展示核心药物的作用机制。

2 结果

2.1 药物频次统计和属性分析 共获得133首国家专利中药复方,434味中药累计出现1609次。其中使用频次≥15次的中药有24味,包括茵陈、大黄、栀子等,见表1。四气中寒性药物使用最多;五味中以苦、甘味药物使用为主;主要归肝经、脾经和肺经;功效以清热药、利水渗湿药、补虚药、活血化瘀居多。见图1—2。

表1 专利复方中药使用频次≥15的中药

序号	药物	频次	序号	药物	频次	序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	茵陈	72	7	郁金	33	13	白术	24	19	当归	17
2	大黄	41	8	虎杖	31	14	黄芩	24	20	蒲公英	16
3	栀子	41	9	甘草	29	15	金银花	22	21	大青叶	16
4	柴胡	37	10	丹参	27	16	泽泻	22	22	白花蛇舌草	15
5	金钱草	36	11	板蓝根	26	17	黄芪	20	23	龙胆	15
6	茯苓	36	12	赤芍	25	18	黄柏	20	24	大枣	15

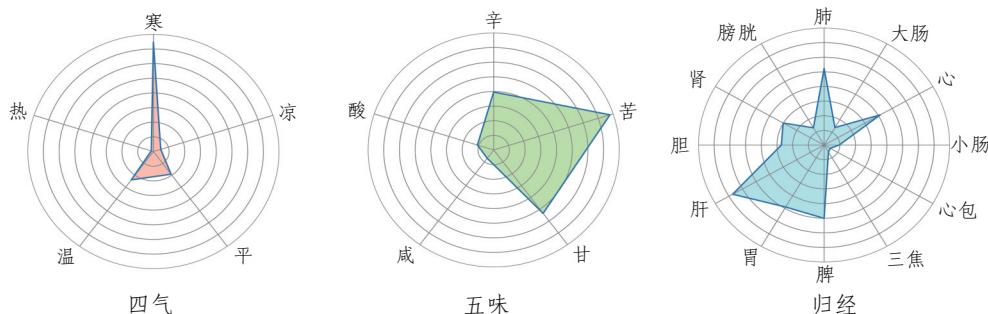


图1 中药频次分布雷达图

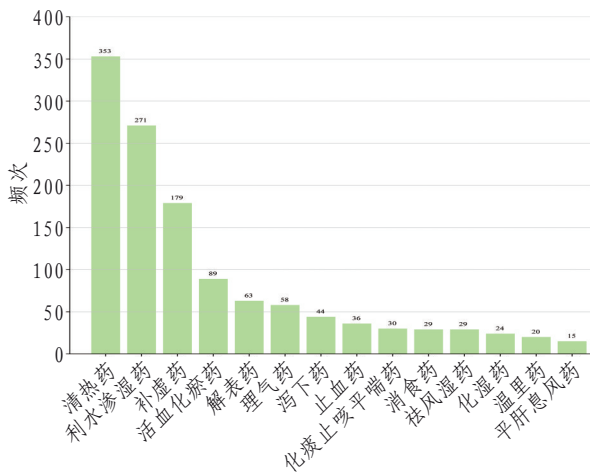


图2 治疗IH的中药功效统计

2.2 药物关联规则分析和聚类分析 应用Apriori算法进行关联规则分析,将模型条件设定为:最低条件支持度 $\geq 10\%$,最小规则置信度 $\geq 70\%$,最大前项数=2。因置信度反映了关联规则的准确性,故按置信度排序选取前十得到核心药团,且以上药团的增益均大于1,均具有统计学意义,见表2。对高频药物(频次 ≥ 15)进行聚类分析,构建聚类树状图,见图3。结合中医药理论知识,得到2味中药以上聚类项:类1(茯苓、泽泻、白术);类2(柴胡、郁金);类3(黄柏、龙胆);类4(黄芩、金银花);类5(栀子、板蓝根);类6(茵陈、大黄)。

2.3 中药复杂共现网络构建和核心药对确立 为清晰分析各中药在整体网络中的作用并确立核心药对,将关联规则数据利用Cytoscape 3.8.2软件构建中药复杂共现网络,并计算网络拓扑学属性值,中药连接度Degree值越高,表示其在整体网络中越重要。茵陈在网络中心,是最重要的药物,内环为较重要药物,包括大黄、柴胡、栀子等。见图4。

表2 常用药物关联规则

前项	后项	支持度(%)	置信度(%)	增益
大黄	茵陈	30.83	75.61	1.40
茯苓	茵陈	27.07	72.22	1.33
郁金	茵陈	24.81	72.73	1.34
甘草	茵陈	21.80	79.31	1.47
板蓝根	茵陈	19.55	73.08	1.35
白术	茵陈	18.05	79.17	1.46
泽泻	茵陈	16.54	72.73	1.34
大黄-栀子	茵陈	15.04	70.00	1.29
郁金-柴胡	茵陈	13.53	72.22	1.33
大黄-柴胡	茵陈	12.78	76.47	1.41

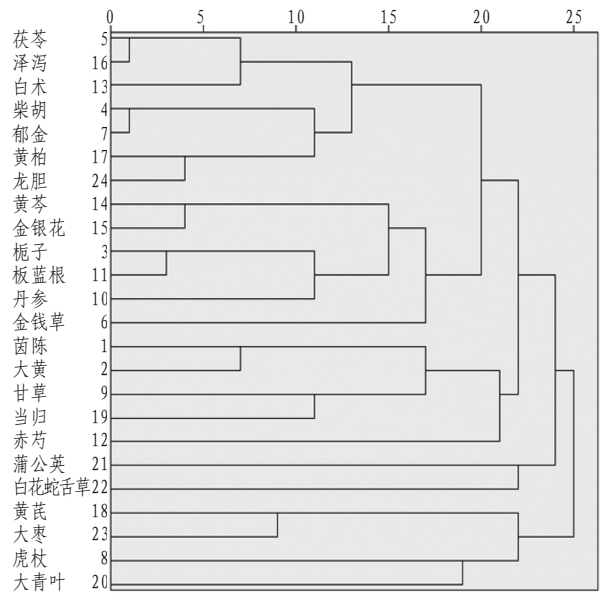


图3 高频中药聚类分析

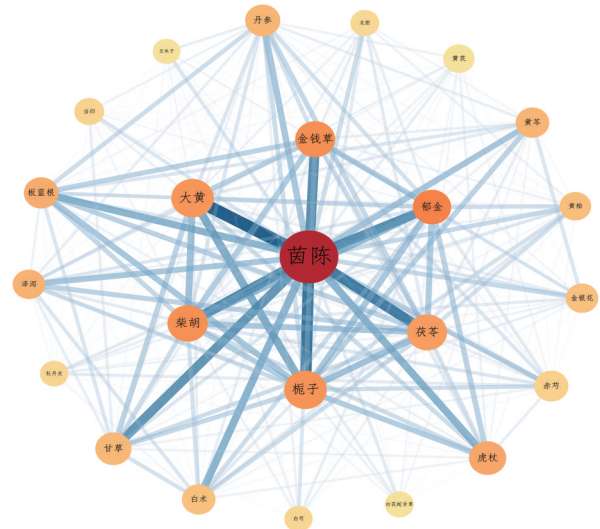


图4 核心中药复杂共现网络图

2.4 检索IH疾病相关作用靶点并获取交集靶点 在GeneCards、Disgenet、OMIM、DrugBank数据库中检索IH靶点,删除重复项,得到815个IH相关作用靶点。将IH相关作用靶点与中药作用靶点匹配映射,得到交集靶点78个,即核心药对茵陈-大黄治疗IH的关键靶点;绘制Venn图,见图5。

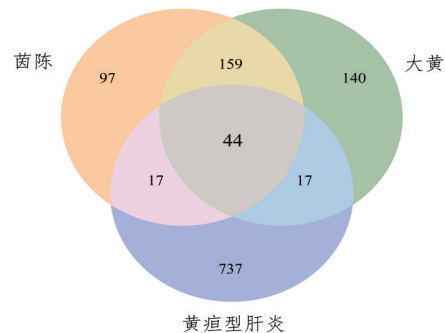


图5 核心药对-IH靶点Venn图

2.5 核心药对有效化学成分及其作用靶点 共获得核心药对茵陈-大黄 28 个化学成分, 其中茵陈 13 个, 大黄 15 个, 共有成分为 β -谷甾醇。将以

上化学成分进行靶点预测, 剔除重复靶点后共获取 474 个中药作用靶点。见表 3。

表3 茵陈-大黄化学成分信息表

序号	化学成分 ID	化合成分名称	OB(%)	DL	中药归属
1	MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	大黄
2	MOL008045	4'-Methylcapillarisin	72.18	0.35	茵陈
3	MOL008047	Artepillin A	68.32	0.24	茵陈
4	MOL002293	Sennoside D-qt	61.06	0.61	大黄
5	MOL008043	capillarisin	57.56	0.31	茵陈
6	MOL008039	Isoarcapillin	57.40	0.41	茵陈
7	MOL008046	Demethoxycapillarisin	52.33	0.25	茵陈
8	MOL002235	EUPATIN	50.80	0.41	大黄
9	MOL002276	Sennoside E-qt	50.69	0.61	大黄
10	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24	大黄
11	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	茵陈
12	MOL004609	Areapillin	48.96	0.41	茵陈
13	MOL002268	rhein	47.07	0.28	大黄
14	MOL002281	Toralactone	46.46	0.24	大黄
15	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	茵陈
16	MOL008040	Eupalitin	46.11	0.33	茵陈
17	MOL002288	Emodin-1-0-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.80	大黄
18	MOL002280	Torachryson-8-0-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	大黄
19	MOL008041	Eupatolitin	42.55	0.37	茵陈
20	MOL002259	Physciondiglucoside	41.65	0.63	大黄
21	MOL005573	Genkwanin	37.13	0.24	茵陈
22	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	大黄
23	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	茵陈
24	MOL002297	Daucosterol-qt	35.89	0.70	大黄
25	MOL002303	palmidin A	32.45	0.65	大黄
26	MOL002260	Procyanidin B-5,3'-0-gallate	31.99	0.32	大黄
27	MOL007274	Skrofulein	30.35	0.30	茵陈
28	MOL000554	gallic acid-3-0-(6'-0-galloyl)-glucoside	30.25	0.67	大黄

2.6 构建 PPI 网络并预测核心靶点 将核心药对茵陈-大黄治疗 IH 的 78 个交集靶点上传至 STRING 平台进行 PPI 网络分析, 得到蛋白互作网络, 并通过 Degree 值筛选出核心药对治疗 IH 的核心靶点, 见图 6。茵陈-大黄治疗 IH 排名前三的核心靶点包括清蛋白(albumin, ALB)、细胞肿瘤抗原 p53(cellular tumor antigen p53, TP53)、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)。

2.7 GO 和 KEGG 富集分析 GO 生物富集分析结果: 生物过程条目 1210 个, 主要包括氧化应激反应、对无机物的反应、细胞对氮化合物的反应、肽响应等; 细胞组成条目 66 个, 主要包括囊腔、膜筏、膜微区等; 分子功能条目 108 个, 主要包括蛋白激酶结合、激酶活性、转录因子结合等。KEGG 通路富

集获得 128 条信号通路, 包括癌症通路、内分泌抵抗、Hepatitis B、雌激素信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、EB 病毒感染等。根据 P-value 值分别选取相关度较高的结果进行可视化处理。见图 7—8。

2.8 构建核心药对-化学成分-靶点-通路网络 利用 Cytoscape 3.8.2 软件构建网络图, 直观展示出核心药对茵陈-大黄、化学成分、靶点与通路之间的关系。图中黄色为核心药对, 红色为信号通路, 蓝色为化学成分, 绿色为作用靶点。根据 Degree 值预测核心药对治疗 IH 的核心化学成分, 主要化学成分为 β -谷甾醇、胡萝卜苷、茺花素等。见图 9。

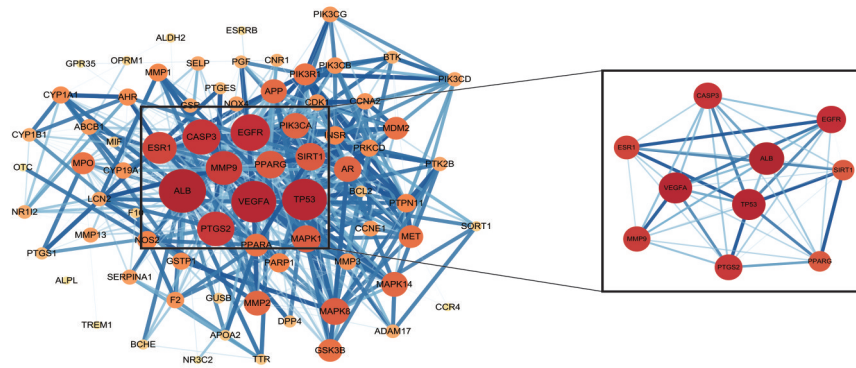


图6 PPI蛋白交互网络核心靶点筛选图

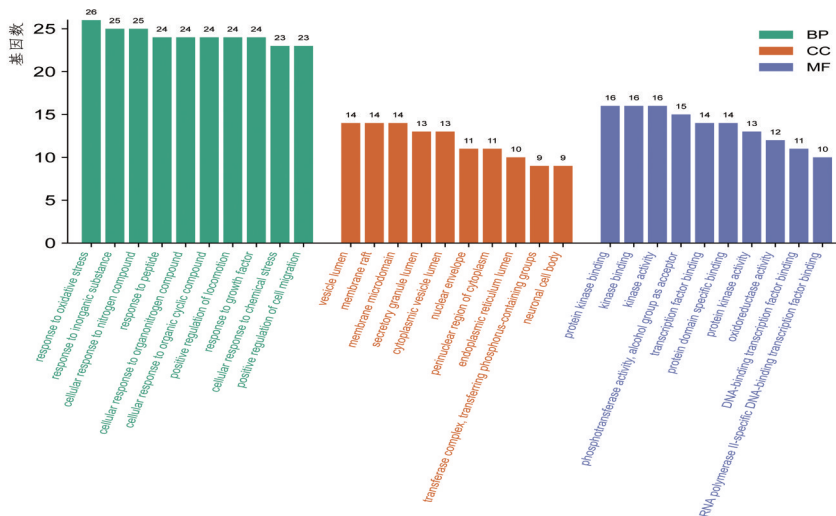


图7 GO生物富集分析结果

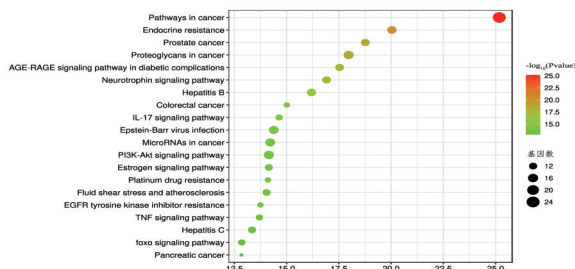


图8 KEGG通路富集分析结果

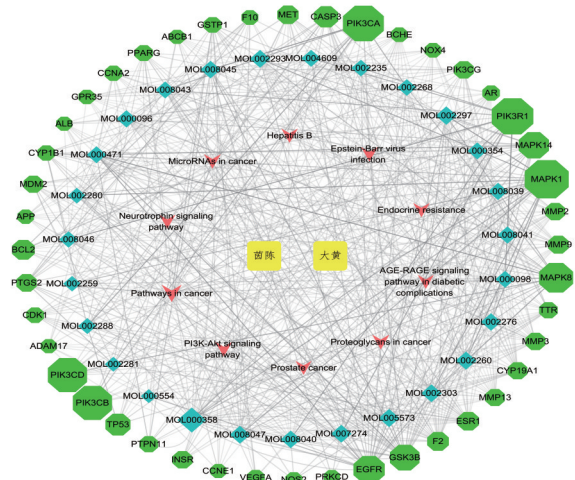


图9 核心药对-化学成分-靶点-通路网络

3 讨论

3.1 中医药治疗IH的辨证思路

IH属中医学“黄疸”范畴。IH的中医病因病机为外感湿热疫毒,脾胃失调,或热毒弥漫三焦,瘀血互结,以致胆中之精不循常道,损伤肝脏,外溢目睛、肌表,下注膀胱,进而出现目黄、身黄、尿黄等临床表现^[5-7]。对于IH的治疗,岭南名中医池晓玲^[8]认为IH的病位涉及脾胃、肝胆,正虚邪实兼湿滞,故治疗应扶正与祛邪共施,注重祛湿,调护肝脾。马一乾^[9]重视后天之本脾胃的辨证施治,指出本病源起脾胃虚弱,日久肝失濡养,加之外感内伤湿邪壅滞,治疗应利湿退黄,疏肝健脾。中医药治疗IH理论基础坚实,临床疗效显著,因此本研究运用现代技术手段对中医药治疗IH的具体机制进行探究与阐释。

3.2 数据挖掘揭示用药规律

通过对国家专利中药复方进行数据挖掘发现,在药物频次排名靠前是茵陈、大黄,现代药理学研究认为茵陈中的茵陈色原酮是强利胆成分,具有显著解毒与抗氧化能力,能有效抑制 β -葡萄糖醛酸苷酶活性,使葡萄糖醛酸不被分解,减少肠肝循环中的未结合胆红素^[10]。大黄中含有大黄素、大黄酚、芦荟大黄

素、大黄素甲醚等蒽醌类成分,具有保肝利胆、抗炎抗病毒抗菌、调节胃肠功能作用,能增加肠道蠕动,减轻氧自由基对肝脏细胞的损伤,减少炎症因子生成,实现对肝脏的保护^[11-12]。IH致病因素为湿热之邪,热以寒之,苦味药既能通泄清热利尿,又可降泄肺气起“提壶揭盖”作用,甘味药缓以补虚,起健脾疏肝之效。药物主要归肝、脾、肺经,重在调和周身气机运行,燮理枢机,使气血自和,胆汁归循常道。药物关联规则分析和聚类分析得出治疗IH的核心药对是茵陈-大黄,此即东汉张仲景《伤寒论》中的茵陈蒿汤的君臣药,茵陈蒿汤是中医治疗黄疸的经典方剂,方中茵陈味苦,微寒,归脾、胃、肝、胆经,善清利肝胆脾胃湿热,使之从小便而出,为治黄疸要药;大黄味苦,寒,归脾、胃、大肠、肝经,能导湿热下行,既清瘀热又下瘀血,湿退热除,气血通行则黄疸自消。该核心药对充分体现了治疗IH应利湿与泻热并进,通腑与逐瘀并行,前后分消退黄的原则。中药复杂网络的构建,进一步阐明茵陈-大黄治疗IH的重要性。现代研究发现,IH的发生与胆道结石、胆汁引流不畅关系密切,茵陈-茵陈能去除胆道中的毒性物质,清热化湿,使胆管通畅,减少黄疸诱发因素^[13]。

3.3 网络药理阐释作用机制 网络药理学构建共得出茵陈-大黄治疗IH的28个主要化学成分,其中 β -谷甾醇为两味药物的共有成分,体现出中医药治疗的共性。 β -谷甾醇具有自由基清除特性、抗氧化作用、降低胆固醇和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 激动剂特性^[14]。在慢性酒精中毒大鼠模型中 β -谷甾醇被验证能改善肝脏组织损伤,减轻氧化应激反应,通过PI3K/AKT通路下调细胞凋亡相关基因表达,恢复细胞膜的流动性,减少谷胱甘肽消耗,恢复抗氧化酶活性和减少丙二醛过度产生^[15]。此外,在慢性肝病大鼠模型中也发现 β -谷甾醇能抑制肝组织中细胞内酶类抗氧化剂消耗,降低羟脯氨酸、胶原蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白、结蛋白和基质金属蛋白酶9含量,减轻肝纤维化程度^[16]。结合核心药对-化学成分-靶点-通路网络预测的核心化学成分,除 β -谷甾醇外还包括胡萝卜苷、茺花素等。胡萝卜苷属大黄中的植物甾醇糖苷,体外细胞实验^[17]发现其可通过下调Wnt/ β -catenin信号通路,调节凋亡相关蛋白如WNT3A和 β -catenin蛋白表达,进而抑制人肝癌细胞株HepG2的增殖并促进细胞凋亡,实现对肝细胞的保护作用。茺花素属茵陈中的非糖基化黄酮类化合物,具有清除自由基,抗炎活性、改善凝血功能等药理作用^[18-20]。通过药物与疾病交集靶点构建PPI网络得出核心靶点,其中

ALB、TP53、VEGFA起关键作用。ALB是人体内脂肪酸、胆红素和其他血浆化合物的主要转运蛋白,主要生理功能是内源性和外源性化合物的转运,其高度氧化及大量负载的脂肪酸和胆红素决定着慢性肝病的进展^[21]。TP53在许多恶性肿瘤中均有异常表达,是p53信号通路的转录激活因子,其突变可以抑制p53途径,与DNA损伤凋亡、氧化应激反应及癌基因激活相关^[22]。VEGFA是一种有丝分裂原,具有高度内皮细胞特性,能促进肝内血管形成,研究发现TGF- β_1 -Jagged1/VEGFA轴可能是肝脏血管生成的新机制,对肝细胞再生与修复过程起重要作用^[23]。

目前IH的病理机制尚未明确,但经实验验证较公认的有免疫炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等引起的血清胆红素异常升高^[24-26]。GO富集分析显示大多与以上作用机制相关,可见茵陈-大黄参与多种途径发挥治疗IH的作用。KEGG通路富集分析发现核心药对通过癌症通路、内分泌抵抗、Hepatitis B、雌激素信号通路、PI3K/AKT、MAPK、EB病毒感染等信号通路作用于IH。EB病毒是人类疱疹病毒4型的一种双链DNA病毒,与人类众多免疫疾病紧密联系。CD8⁺T淋巴细胞是T细胞中的一种免疫调节细胞,研究发现^[27]EB病毒在非增殖性的潜伏感染后,原发感染的靶细胞会刺激CD8⁺T淋巴细胞的增殖与聚集,引发免疫调节紊乱,加重肝脏损害。PI3K/AKT信号通路是抑制细胞凋亡的经典通路,研究证实^[28]通过激活PI3K/AKT及其下游凋亡因子表达,可以减轻肝细胞坏死及炎症浸润,发挥保肝作用。雌激素作为一种性激素在生殖系统中起至关重要的作用,研究发现^[29]雌激素可通过ER α /FXR/BSEP通路抑制胆汁酸分泌,导致肝细胞中毒性胆汁酸过度积累,胆汁淤积,适应性激活PI3K/AKT和MAPK信号通路可以抑制肝脏的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡。

综上,本研究通过数据挖掘和网络药理学对国家专利中药复方治疗IH的用药规律及其作用机制进行探讨,发现核心药对茵陈-大黄具有多组分、多通路、多靶点、多维度的作用特点,并系统地分析了茵陈-大黄治疗IH的可能作用机制。本研究作为IH治疗规律的总结和机制预测存在一定不足,但为中医临床的有效应用提供了理论支持,同时也为进一步临床和实验验证研究提供了方向。

参考文献

- [1] 刘玉,梅雪,张宇一,等.急性戊型肝炎严重黄疸患者的临床特征及危险因素分析[J].临床肝胆病杂志,2021,37(3):565-569.
- [2] 张佩江,赵文霞.中西医结合治疗急性黄疸型肝炎136例临

- 床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(1):122-123.
- [3] 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.
- [4] LI M, WANG Z Q, ZHANG L, et al. Burden of cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies in China, 1990-2016: findings from the global burden of disease study 2016 [J]. *Biomed Environ Sci*, 2020, 33(1):1-10.
- [5] 党中勤, 姚自凤, 梁慕华, 等. 风药治疗黄疸的理论探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(1):106-107.
- [6] 赵毅飞, 卢秉久. 卢秉久教授治疗黄疸型肝炎经验总结[J]. 中医临床研究, 2015, 7(36):1-2.
- [7] 陈超. 黄疸型肝炎从“湿毒”辨治述要[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(9):752-753.
- [8] 施梅姐, 欧金龙, 黎胜, 等. 岭南名中医池晚玲治疗黄疸特色探析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1):212-214.
- [9] 董霞, 薛维峰, 马一乾. 马一乾中西医结合治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(6):752-755.
- [10] 张西波, 李忠廉, 刘军舰, 等. 茵陈蒿汤对阻塞性黄疸大鼠肝功能及肝脏 iNOS 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22):185-188.
- [11] 李东辉, 王临艳, 吴红伟, 等. 大黄素药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9):100-104.
- [12] 王亦君, 冯舒涵, 程锦堂, 等. 大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13):227-234.
- [13] SUN B J, CUI N Q, LI D H, et al. Effects of cholergics on bile compositions drained from patients with pigment gallstone [J]. *Chin J Integr Med*, 2006, 12(2):101-106.
- [14] MOUSTAFA E M, THABET N M. Beta-sitosterol upregulated paraoxonase-1 via peroxisome proliferator-activated receptor- γ in irradiated rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(6):661-666.
- [15] CHEN Z, WU A, JIN H, et al. β -Sitosterol attenuates liver injury in a rat model of chronic alcohol intake [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(11):1197-1206.
- [16] DEVARAJ E, ROY A, ROYAPURAM VEERARAGAVAN G, et al. β -sitosterol attenuates carbon tetrachloride-induced oxidative stress and chronic liver injury in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(6):1067-1075.
- [17] 曾俊权, 林晔, 刘婷婷, 等. 胡萝卜苷对人肝癌细胞株 HepG2 增殖、凋亡的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2018, 58(23):5-8.
- [18] WU H, DAI A, CHEN X, et al. Leonurine ameliorates the inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced endometritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61:156-161.
- [19] HU Y M, LIU W J, LI M X, et al. Two new labdane diterpenoids from aerial parts of *Leonurus japonicus* and their anti-inflammatory activity [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(17):2490-2497.
- [20] SITAREK P, KOWALCZYK T, SANTANGELO S, et al. The extract of *Leonurus sibiricus* transgenic roots with AtPAP1 transcriptional factor induces apoptosis via DNA damage and down regulation of selected epigenetic factors in human cancer cells [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(7):1363-1370.
- [21] PAAR M, FENGLER V H, ROSENBERG D J, et al. Albumin in patients with liver disease shows an altered conformation [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1):731.
- [22] LI H, ZHANG J, TONG J H M, et al. Targeting the oncogenic p53 mutants in colorectal cancer and other solid tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):5999.
- [23] JIN X, AIMAITI Y, CHEN Z, et al. Hepatic stellate cells promote angiogenesis via the TGF- β 1-Jagged1/VEGFA axis [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 373(1-2):34-43.
- [24] JIANG B H. PI3K/AKT and mTOR/p70S6K1 signaling pathways in human cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(3):233.
- [25] SHI J, ZHOU J, MA H, et al. An in vitro metabolomics approach to identify hepatotoxicity biomarkers in human L02 liver cells treated with pекinenal, a natural compound [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(5):1413-1424.
- [26] MA H C, REN H Z, WANG J, et al. Targeting PI3K/Akt/Nrf2 pathway by glabridin alleviates acetaminophen-induced hepatic injury in rats [J]. *Arab J of Chem*, 2020, 14(2):102968.
- [27] 刘翠平, 肖二辉, 毛重山, 等. 慢性乙肝并发 EB 病毒感染病例肝功能及预后 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(7):1019-1023.
- [28] DING C, ZHAO Y, CHEN X, et al. Taxifolin, a novel food, attenuates acute alcohol-induced liver injury in mice through regulating the NF- κ B-mediated inflammation and PI3K/Akt signalling pathways [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):868-879.
- [29] XIANG D, YANG J, XU Y, et al. Estrogen cholestasis induces gut and liver injury in rats involving in activating PI3K/Akt and MAPK signaling pathways [J]. *Life Sci*, 2021, 276:119367.

收稿日期:2024-05-02

*基金项目:国家自然科学基金(81960841, 82060848); 广西自然科学基金创新研究团队项目(2018GXNSFGA281002); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2019KY0336)。

作者简介:陈玮钰(1996—), 男, 在读博士研究生。研究方向:肝脏疾病的防治。

△通讯作者:毛德文(1968—), 男, 博士学位, 博士研究生导师, 教授, 主任医师。研究方向:肝脏疾病的防治。Email: mdwboshi2003@163.com。