

# 基于网络药理学及分子对接探讨血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的潜在作用机制

李德文<sup>1</sup>, 陈国忠<sup>2\*</sup>, 谭琦<sup>1</sup>, 钟丽<sup>1</sup>, 谢章瑜<sup>1</sup>, 覃鹏恩<sup>1</sup>, 康毅<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月19日; 发布日期: 2023年1月29日

## 摘要

血必净注射液是中医中药推广应用治疗手段, 为研究其在重症急性胰腺炎中治疗靶点、机制, 结合目前常用复方研究的网络药理学及分子对接技术探讨血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的潜在作用机制。检索TCMSP数据库血必净注射液的药物活性成分及作用靶点, 利用GeneCards数据库筛选重症急性胰腺炎的疾病靶点, 将两者Cytoscape 3.7.0软件构建“药物-成分-潜在靶点”网络, 将潜在靶点导入STRING数据库、再经Cytoscape 3.7.0构成蛋白互作网络, 筛选关键靶点, 进行GO及KEGG富集分析。筛选获得血必净注射液有效活性成分123个, 靶点249个, 与重症急性胰腺炎共同靶点74个, 其中关键靶点涉及AKT1、TP53、VEGFA、TNF、IL6、MMP9等。GO富集得到647个生物学过程, KEGG通路富集得到97条信号通路, 选取PI3K-Akt信号通路预测血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的作用机制。分子对接验证AKT1、TP53、VEGFA关键靶点与quercetin、luteolin、beta-sitosterol有较好结合力。血必净注射液可能通过抗炎、抗氧化等方面直接或间接对重症急性胰腺炎起到治疗作用。

## 关键词

网络药理学, 分子对接, 血必净注射液, 重症急性胰腺炎, 预测机制

# The Potential Mechanism of Xuebijing Injection in Treatment of Severe Acute Pancreatitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Dewen Li<sup>1</sup>, Guozhong Chen<sup>2\*</sup>, Qi Tan<sup>1</sup>, Li Zhong<sup>1</sup>, Zhangyu Xie<sup>1</sup>, Pengen Qin<sup>1</sup>, Yi Kang<sup>2</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 李德文, 陈国忠, 谭琦, 钟丽, 谢章瑜, 覃鹏恩, 康毅. 基于网络药理学及分子对接探讨血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的潜在作用机制[J]. 中医学, 2023, 12(1): 291-305. DOI: 10.12677/tcm.2023.121047

<sup>1</sup>Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Dec. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

This study is to explore the potential mechanism of Xuebijing Injection in the treatment of severe acute pancreatitis by network pharmacology and molecular docking technology. The active components and action targets of Xuebijing Injection were searched through Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) database, and the related targets of severe acute pancreatitis were screened by Gene Cards database. The “drug component potential target” network was constructed by using Cytoscape 3.7.0 software, and the potential targets were imported into STRING to obtain protein-protein interaction (PPI) network, which was imported into Cytoscape 3.7.0 to screen key targets. David database was used for gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis. A total of 123 active components of Xuebijing Injection were screened. 249 corresponding targets and 74 common targets were obtained with severe acute pancreatitis, of which the key targets included AKT1, TP53, VEGFA and so on. GO and KEGG enrichment analysis yielded 647 biological processes and 97 signal pathways. PI3K-Akt signal pathway was selected to predict the potential mechanism of Xuebijing Injection in the treatment of severe acute pancreatitis. Molecular docking verified that the key targets of AKT1, TP53 and VEGFA had good binding force with quercetin, luteolin and beta sitosterol. The analysis based on network pharmacology and molecular docking uncovered that Xuebijing Injection may have a direct or indirect therapeutic effect on severe acute pancreatitis through anti-inflammatory and anti-oxidation.

## Keywords

Network Pharmacology, Molecular Docking, Xuebijing Injection, Severe Acute Pancreatitis (SAP), Predictive Mechanism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性胰腺炎(Acute Pancreatitis, AP)是消化内科常见急腹症,是由多种原因引起的胰酶异常激活而出现以严重炎症和腺泡细胞死亡,以胰腺组织、胰腺周围器官、远端器官和系统的损伤为主[1]。随着饮酒、吸烟、肥胖的增加,其发病率也逐年上升,有报道称急全球发病率为每年 34/10 万人[2]。病死率总体较前下降,但人群仍有较高死亡率[3] [4],一项队列研究[2]表明 AP 的死亡率 1.16/10 万,死亡风险增加的主要因素为持续的器官衰竭和胰腺的感染性坏死。其并发症包括胰腺炎后糖尿病、外分泌胰腺功能障碍、骨质疏松症等[5] [6] [7]。

目前胰腺炎的数据主要是由动物实验和临床试验、文献综述、队列研究构成。关于其病因病机主要涉及钙离子信号通路异常、早期 NF-κB 的激活、溶酶体 - 自噬系统的紊乱等因素引起胰蛋白酶原异常激活[8]为主,炎症反应机制、自噬[9]、内质网等逐渐被人们所重视。其中重症急性胰腺炎(severe acute

pancreatitis, SAP)易导致胰腺坏死、局部及全身并发症,引起较高死亡率,病理研究提示血管内皮细胞损伤、微循环障碍是SAP进一步引起胰腺组织和其他并发症的病理因素,但具体的病理机制仍未完全明确。因此探究病理机制和诊疗在减少发病率、死亡率方面至关重要。

血必净注射液是由血府逐瘀汤化裁而成,具有活血化瘀、清热解毒的作用,由川芎、丹参、红花、当归、赤芍组成。临床研究结果表明,血必净可显著降低SAP患者ROS、MDA、IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达水平,提高SOD和T-AOC的水平,减轻氧化应激反应,抑制炎症因子的释放,调节SAP患者抗炎-促炎系统平衡[10][11][12],达到改善症状。基础研究表明可减轻急性胰腺炎大鼠炎症反应[13]、延缓肠黏膜屏障功能障碍[14]。但针对血必净注射液的详细的分子机制和潜在的作用机制,目前仍未有进一步的报道。

网络药理学基于中药成分数据库、靶点分析、疾病,将中药、中成药、中药注射液等有效中药成分通过网络数据库的分析和验证,从而得到中药多成分、多靶点、多途径的研究思路,为中医药药理研究、分子机制研究提供新的思路[15]。

中药复方注射液是中医中药临床应用的热点,但关于复方注射液机制研究局限于临床观察研究。血必净注射液广泛应用于脓毒血症、菌血症,联合应用于重症急性胰腺炎,目前在重症急性胰腺炎的相关靶点、机制研究较少,本研究选定血必净注射液,利用目前网络药理学及分子对接技术,一方面阐述其多靶点治疗重症急性胰腺炎,另一方面结合所涉及的信号通路,预测其中一条信号通路情况,为血必净注射液应用于重症急性胰腺炎提供理论基础,为后期实验研究提供可供参考的信号通路。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 血必净注射液有效成分的筛选

血必净注射液共有5味中药:川芎、丹参、红花、当归、赤芍。利用中药系统药理学平台数据库(<http://tcmspw.com/>)检索并根据药动学参数口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$ 进行筛选其有效成分。

### 2.2. 血必净注射液有效成分相关靶点的收集

根据TCMSP数据库的Related Targets筛选5味中药有效成分的潜在靶点,利用蛋白质数据库UniProt(<http://www.uniprot.org/uploadlists/>)转换为统一基因名称。

### 2.3. 药物-成分-潜在靶点网络模型的构建及分析

为进一步说明药物有效成分潜在靶点,将2.1获取的中药及有效成分及2.2获取的相关靶点导入Cytoscape 3.7.0软件中进行构建“药物-有效成分-潜在靶点”网络,将其可视化。

### 2.4. 重症急性胰腺炎疾病相关靶点的获取

在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)上进行检索,“severe acute pancreatitis”作为关键词进行检索汇总,选取相关性分数 $>30$ 的靶点,得到SAP的J疾病靶点。

### 2.5. 共同靶点获筛选

将2.2获取血必净注射液有效中药成分和2.3获取疾病靶点,借助Venny 2.1.0网站进行交集,获得血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的潜在作用靶点。

### 2.6. 蛋白质相互作用(PPI)网络构建

为了显示靶点蛋白在网络中的作用,将2.5获取的共有靶点录入STRING(<https://stringdb.org/>)数据库,

以物种 homo sapiens, combined score > 0.4 为标准进行筛选, 得到潜在靶点的 PPI 网络。通过 Excel 的 Vlookup 函数进行映射, 并将 2.5 所获得靶点经 Cytoscape 3.7.0 软件分析, 根据相关度的不同调节连线的粗细, 根据结合度值筛选关键靶点。

## 2.7. GO 功能富集及 KEGG 通路富集分析

通过 DAVID 6.8.0 数据库(<https://David.ncifcrf.gov/home.jsp>)对血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的潜在靶点进行 GO 富集及 KEGG 通路富集。通过微生信 (<http://www.Bioinformatics.com.cn/>)在线工具分别以条形图和气泡图的将其进行可视化。

## 2.8. 有效活性成分 - 重症急性胰腺炎靶点 - 通路网络构建

将血必净注射液有效活性成分、治疗重症急性胰腺炎潜在作用靶点、KEGG 通路导入 Cytoscape3.7.0 构建活性成分 - 靶点 - 通路网络。其中, 节点及节点大小代表活性成分、基因或通路以及其度值的不同, 结合度值评价其相关性。推测血必净注射液治疗 SAP 的信号通路并构建可能的作用的信号通路。

## 2.9. 分子对接

RCSB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)中下载 PPI 网络中前三名靶点蛋白, 蛋白丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1)、TP53、血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的晶体结构: AKT1 (PDB ID: 2uzs)、TP53 (PDB ID: 4ibv)、VEGF (PDB ID: 5hhd)。运用 PyMOL 软件对靶蛋白中的配体和非蛋白分子(如水分子)进行出理。使用 AutoDockTools 1.5.6 软件关键靶点与化合物的分子对接。应用 PyMOL 软件完成对对接结果可视化, 分子对接结合自由能的大小评判受体与配体支架的亲合力。

## 3. 结果

### 3.1. 血必净注射液药物活性成分收集

筛选后整理得到血必净注射液 123 个成分(表 1), 其中川芎 7 个、丹参 65 个、红花 22 个、当归 2 个、赤芍 27 个, 其中丹参、红花、赤芍重复 1 个, 当归、红花、赤芍重复 2 个, 丹参、红花重复 2 个, 红花、赤芍重复 1 个, 川芎、赤芍重复 1 个。

**Table 1.** Ingredients of Xuebijing Injection

**表 1.** 血必净注射液化学成分

编号	成分	药物
MOL001494	mandenol	川芎
MOL002135	myricanone	川芎
MOL002140	perlolyrine	川芎
MOL002151	senkyunone	川芎
MOL002157	wallichilide	川芎
MOL000433	FA	川芎
MOL001601	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	丹参
MOL001659	poriferasterol	丹参
MOL001942	isoimperatorin	丹参

## Continued

MOL002222	sugiol	丹参
MOL002651	dehydrotanshinone II A	丹参
MOL000569	digallate	丹参
MOL006824	$\alpha$ -amyrin	丹参
MOL007036	5,6-dihydroxy-7-isopropyl-1,1-dimethyl-2,3-dihydrophenanthren-4-one	丹参
MOL007041	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	丹参
MOL007045	3 $\alpha$ -hydroxytanshinone II a	丹参
MOL007048	(E)-3-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-benzofuran-4-yl]acrylic acid	丹参
MOL007049	4-methylenemiltirone	丹参
MOL007050	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	丹参
MOL007051	6-o-syringyl-8-o-acetyl shanzhiside methyl ester	丹参
MOL007058	formyltanshinone	丹参
MOL007059	3-beta-hydroxymethylenetanshinone	丹参
MOL007061	methylenetanshinone	丹参
MOL007063	przewalskin a	丹参
MOL007064	przewalskin b	丹参
MOL007068	Przewaquinone B	丹参
MOL007069	przewaquinone c	丹参
MOL007070	(6S,7R)-6,7-dihydroxy-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	丹参
MOL007071	przewaquinone f	丹参
MOL007077	sclareol	丹参
MOL007079	tanshinaldehyde	丹参
编号	成分	药物
MOL007081	danshenol B	丹参
MOL007082	danshenol A	丹参
MOL007085	salvilenone	丹参
MOL007088	cryptotanshinone	丹参
MOL007093	dan-shexinkum d	丹参
MOL007094	danshenspiroketallactone	丹参
MOL007098	deoxyneocryptotanshinone	丹参
MOL007100	dihydrotanshinolactone	丹参
MOL007101	Dihydrotanshinone I	丹参
MOL007105	epidanshenspiroketallactone	丹参
MOL007107	C09092	丹参
MOL007108	isocryptotanshinone	丹参

## Continued

MOL007111	isotanshinone II	丹参
MOL007115	manool	丹参
MOL007118	microstegiol	丹参
MOL007119	miltionone I	丹参
MOL007120	miltionone II	丹参
MOL007121	miltipolone	丹参
MOL007122	miltirone	丹参
MOL007123	miltirone II	丹参
MOL007124	neocryptotanshinone II	丹参
MOL007125	neocryptotanshinone	丹参
MOL007127	1-methyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[5,6-g]benzofuran-6,10,11-trione	丹参
MOL007130	prolithospermic acid	丹参
MOL007132	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid	丹参
MOL007140	(Z)-3-[2-[(E)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)vinyl]-3,4-dihydroxy-phenyl]acrylic acid	丹参
MOL007141	salvianolic acid g	丹参
MOL007142	salvianolic acid j	丹参
MOL007143	salvilenone I	丹参
MOL007145	salviolone	丹参
MOL007149	NSC 122421	丹参
MOL007150	(6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-quinone	丹参
MOL007151	tanshindiol B	丹参
编号	成分	药物
MOL007152	przewaquinone E	丹参
MOL007154	tanshinoneia	丹参
MOL007155	(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	丹参
MOL007156	tanshinone VI	丹参
MOL002680	flavoxanthin	红花
MOL002694	4-[(E)-4-(3,5-dimethoxy-4-oxo-1-cyclohexa-2,5-dienylidene)but-2-enylidene]-2,6-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1-one	红花
MOL002695	lignan	红花
MOL002698	lupeol-palmitate	红花
MOL002706	phytoene	红花
MOL002707	phytofluene	红花
MOL002710	Pyrethrin II	红花
MOL002712	6-Hydroxykaempferol	红花

## Continued

MOL002717	qt_carthamone	红花
MOL002719	6-Hydroxynaringenin	红花
MOL002721	quercetagetin	红花
MOL002757	7,8-dimethyl-1H-pyrimido[5,6-g]quinoxaline-2,4-dione	红花
MOL002773	beta-carotene	红花
MOL000422	kaempferol	红花
MOL000953	CLR	红花
MOL000098	quercetin	红花
MOL007004	albiflorin	赤芍
MOL006990	(1S,2S,4R)-trans-2-hydroxy-1,8-cineole-B-D-glucopyranoside	赤芍
编号	成分	药物
MOL007003	benzoyl paeoniflorin	赤芍
MOL007025	isobenzoylpaeoniflorin	赤芍
MOL007014	8-debenzoylpaeonidanin	赤芍
MOL002883	ethyl oleate (NF)	赤芍
MOL006994	1-o-beta-d-glucopyranosyl-8-o-benzoylpaeonisuffrone_qt	赤芍
MOL006999	stigmast-7-en-3-ol	赤芍
MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	赤芍
MOL004355	Spinasterol	赤芍
MOL001002	ellagic acid	赤芍
MOL007005	albiflorin_qt	赤芍
MOL001921	lactiflorin	赤芍
MOL001924	paeoniflorin	赤芍
MOL000492	(+)-catechin	赤芍
MOL007012	4-o-methyl-paeoniflorin_qt	赤芍
MOL007008	4-ethyl-paeoniflorin_qt	赤芍
MOL006992	(2R,3R)-4-methoxyl-distylin	赤芍
MOL007018	9-ethyl-neo-paeoniaflorin A_qt	赤芍
MOL007022	evofolinB	赤芍
MOL006996	1-o-beta-d-glucopyranosylpaeonisuffrone_qt	赤芍
MOL007016	Paeoniflorigenone	赤芍
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	丹参、红花
MOL002776	Baicalin	丹参、红花、赤芍
MOL000006	luteolin	丹参、红花
MOL002714	baicalein	红花、赤芍
MOL000358	beta-sitosterol	当归、红花、赤芍



Continued

MOL000449

Stigmasterol

当归、红花、赤芍

MOL000359

sitosterol

赤芍、川芎

### 3.2. 血必净注射液有效成分相关靶点收集

血必净注射液药物靶点：川芎 42 个、丹参 932 个、红花 449、当归 69 个、赤芍 149 个，去除无对应相关靶点后共 249 个，并利用蛋白质数据库转换为统一基因名称。

### 3.3. 药物 - 成分 - 潜在靶点网络模型的构建

将血必净注射液药物、有效成分、潜在靶点输入 Cytoscape 3.7.1 软件中进行构建“药物 - 有效成分 - 潜在靶点”网络，将其可视化(图 1)。其中紫色菱形代表靶点，荧光绿八边形为活性成分，绿色八边形代表药物。

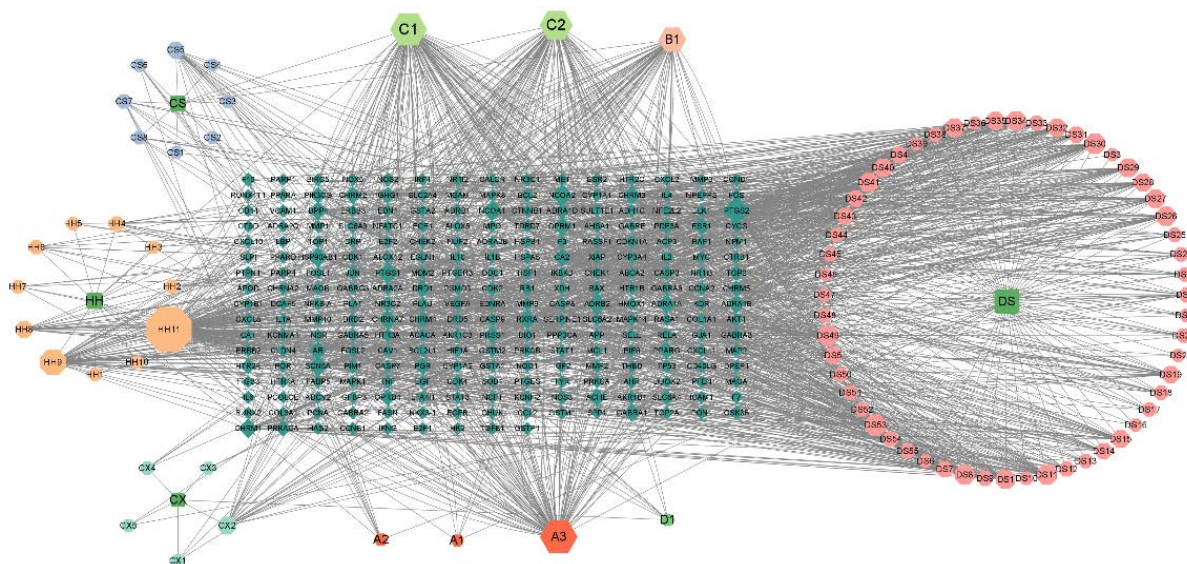


Figure 1. “Drug-component-potential target” network of Xuebijing Injection in the treatment of severe acute pancreatitis  
图 1. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的“药物 - 成分 - 潜在靶点网络”

### 3.4. 重症急性胰腺炎疾病相关靶点

在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)上进行检索，“severe acute pancreatitis”作为关键词进行检索共 8778 个，选取相关性分数>20 的靶点，得到相关靶点 408 个。

### 3.5. 药物与疾病共同靶点

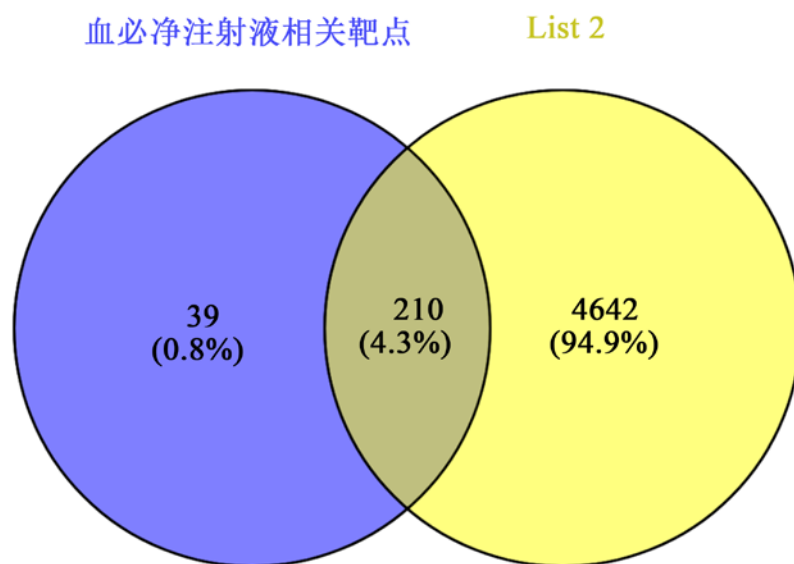
借助 Venny 2.1 网站将血必净注射液与 SAP 靶点取交集，得到共同靶点 74 个，并制作韦恩图(图 2)。结果显示，血必净注射液治疗 SAP 是多靶点协作。

### 3.6. 蛋白质相互作用(PPI)网络构建

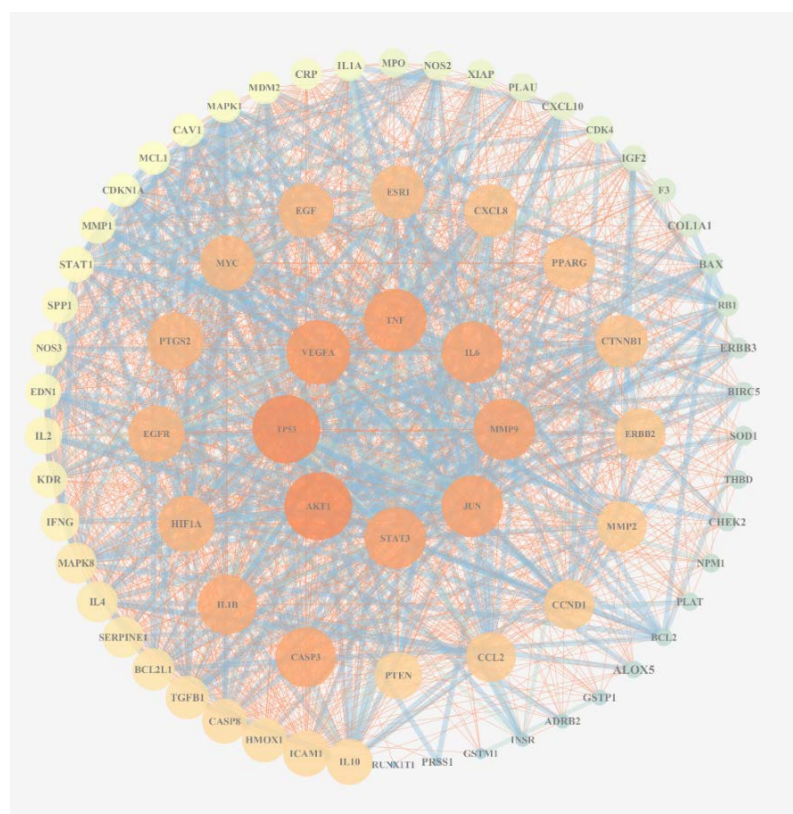
进一步说明靶点蛋白的相互作用，将 74 个共同靶点输入到 STRING 数据库，隐藏游离靶点后，得到 PPI 网络，共有 74 个节点，1498 条边，平均节点度值 40.5。导入 Cytoscape 3.7.0 软件，根据度值调节筛



选靶点(图 3), 并认为这些靶点对血必净注射液治疗 SAP 起到关键作用。按照 degree 排列, 排名前 10 的靶点为 AKT1、TP53、VEGFA、TNF、IL6、MMP9、JUN、STAT3、CASP3、IL1B 可认为是治疗的核心靶点。



**Figure 2.** Venn diagram of active component targets of Xuebijing Injection and severe acute pancreatitis targets  
**图 2.** 血必净注射液活性成分靶点与重症急性胰腺炎靶点的韦恩图



**Figure 3.** PPI of common targets  
**图 3.** 共有靶点的 PPI 图

### 3.7. 富集分析

将血必净注射液 74 个潜在靶点录入 DAVID 数据库中( $P < 0.05$ ), 共得到 GO 富集条 647 个, 其中包括 530 个生物过程(biological processes, BP)、45 个细胞组分(cell composition, CC)和 72 个分子功能(molecular function, MF)。根据 P 值选取前 10 的条目输入微生信在线作图工具绘制柱状图(图 4)。靶点通过 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、凋亡过程的负调控、药物应答、细胞增殖的正调控、转录的正调控、基因表达的正调控蛋白质磷酸化的正调控等生物过程, 作用于细胞核、细胞外部空间、胞浆、胞外区等细胞组分, 参与蛋白质结合、酶结合、蛋白质异二聚体活性、细胞因子活性等。

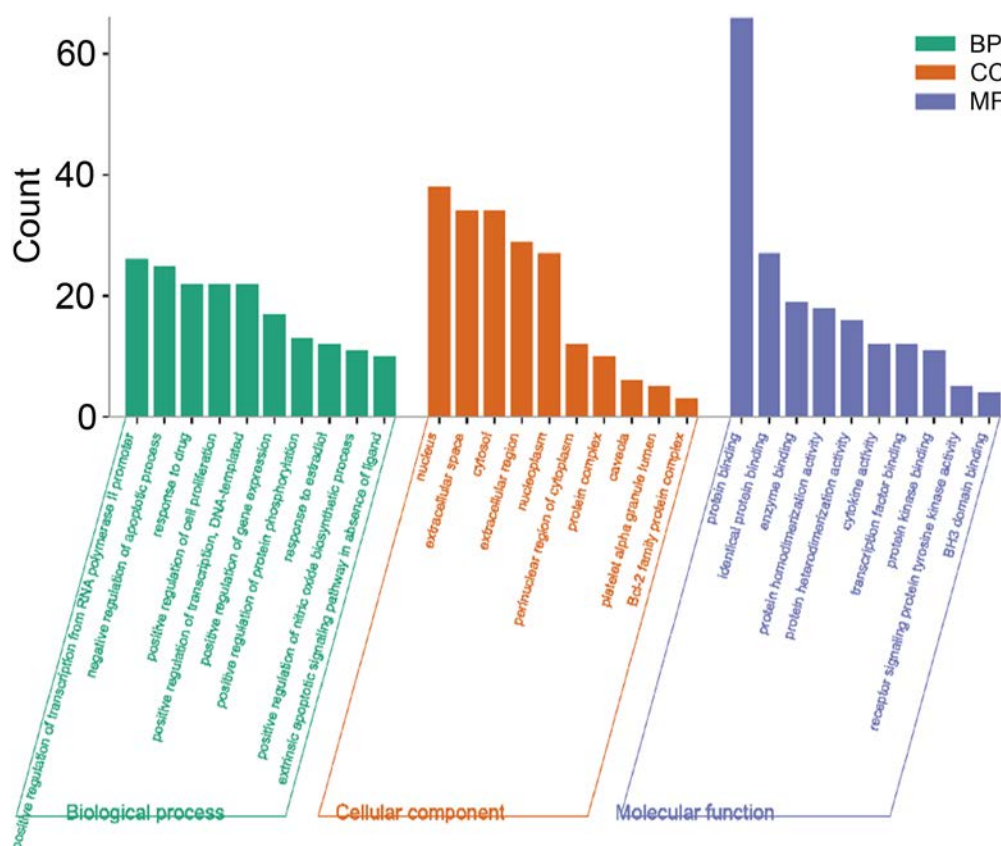


Figure 4. GO enrichment analysis of common targets

图 4. 共有靶点 GO 富集分析

结合 P 值, 筛选 KEGG 通路富集 97 条信号通路前 20 条, 绘制气泡图(图 5), 提示血必净注射液可作用于相关通路 HIF-1 signaling pathway (缺氧诱导因子-1 信号通路)、PI3K-Akt signaling pathway、TNF signaling pathway (肿瘤坏死因子信号通路)、癌症中的蛋白多糖(Proteoglycans in cancer)、FoxO signaling pathway (FoxO 信号通路) HTLV-I infection (HTLV-I 感染)以及癌症、乙型肝炎、胰腺癌等多种疾病通路上。

### 3.8. 有效活性成分 - 靶点 - 通路网络构建

将 81 个活性成分、74 个共同靶点、富集排名前 10 的 KEGG 通路导入 Cytoscape 3.7.0 软件构建血必净治疗重症急性胰腺炎的活性成分 - 靶点 - 通路网络图(图 6)。其中蓝色菱形代表靶点, 紫色三角为通路, 橙红色八边形为活性成分。

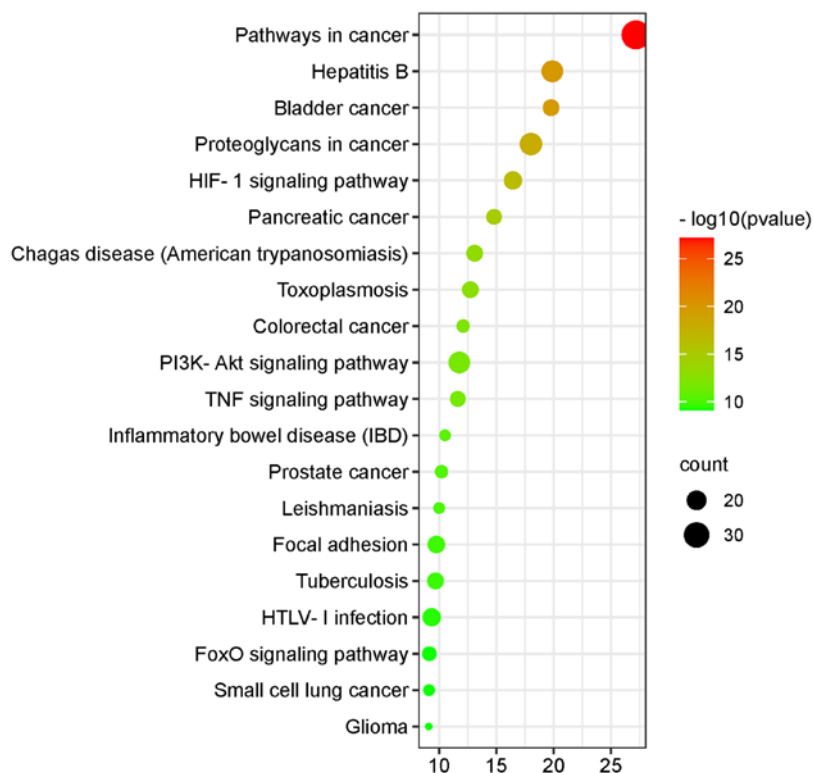


Figure 5. KEGG pathway analysis of common targets  
图 5. 共有靶点 KEGG 通路分析

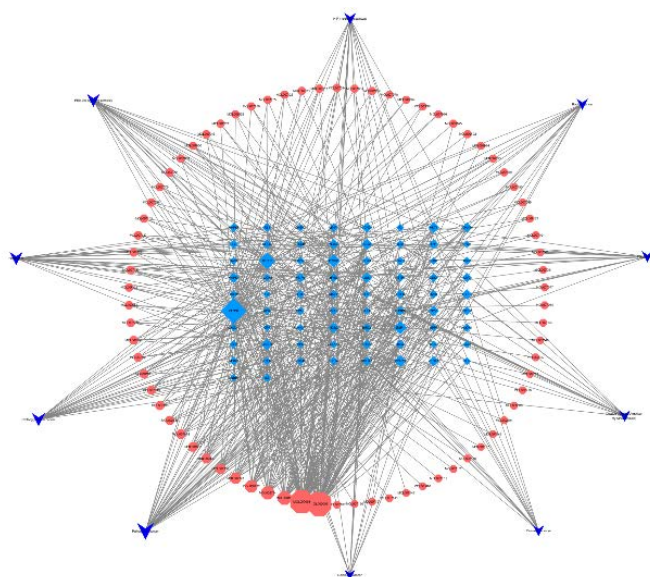


Figure 6. The active compound-target-pathway network of Xuebijing Injection in the treatment of severe acute pancreatitis  
图 6. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的相关活性成分 - 靶点 - 通路网络图

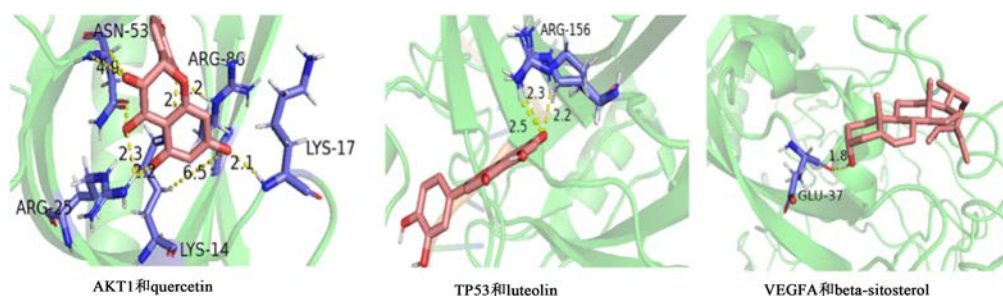
### 3.9. 分子对接

分子对接技术选取度值较高的成分和靶点进行对接，有效成分选取槲皮素(quercetin)，木犀草素(luteolin)， $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)，根据靶点度值选择靶蛋白 AKT1、TP53、VEGFA (表 2)。

**Table 2.** Binding energy of active components and target proteins**表 2.** 活性成分与靶点蛋白结合能

活性成分	化学式	相对分子质量	CAS 号	结合能/kcal·mol <sup>-1</sup>		
				AKT1	TP53	VEGFA
quercetin	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	302.24	117-39-5	-7.02	-5.47	-5.26
luteolin	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286.24	491-70-3	-4.89	-7.70	-5.47
beta-sitosterol	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	414.71	83-46-5	-5.26	-6.25	-6.97

部分对接结果见图 7, 其中绿色为蛋白受体, 粉色为小分子配体, 黄色虚线为氢键。结果提示大部分化合物与蛋白对接的结合能小于-5 kcal·mol<sup>-1</sup>, 关键成分与关键靶点结合较好。其中 AKT1 与 quercetin、TP53 与 luteolin、VEGFA 与 beta-sitosterol 亲和力较高, 这些靶点可能在血必净注射液干预 SAP 中起着较为重要的作用。

**Figure 7.** Docking patterns of main compounds of Xuebijing Injection to key target molecules**图 7.** 血必净注射液主要化合物与关键靶点分子对接模式图

## 4. 讨论

### 4.1. 血必净注射液干预重症急性胰腺炎的药效成分分析

本研究基于网络药理学对血必净注射液治疗 SAP 进行分子层面的探讨, 共筛选 81 个成分, 主要为槲皮素、木犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、黄芩素、山奈酚、 $\beta$ -胡萝卜素、丹参酮 II A、豆甾醇、鞣花酸、隐丹参酮等。

槲皮素(quercetin)是通过调节某些因子从而调节抗氧化信号通路, 发挥抗氧化作用; 通过调节活性氧的产生发挥抗炎过程; 通过调节抗氧化剂水平和自由基清除作用, 抑制氧化应激, 防止氧化损伤[16]。槲皮素通过减轻胰腺炎大鼠的腺泡炎性浸润、胰腺腺泡坏死, 减轻胰腺损伤, 可通过调节中性粒细胞的细胞凋亡从而减轻 SAP 大鼠的肺损伤[17] [18]。

木犀草素(luteolin)具有消炎、抗菌、抗病毒、抗癌作用, 因此在感染性疾病、肿瘤疾病中应用广泛。在 SAP 中可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路, 激活 p38MAPK 通路, 减少炎症因子的释放, 降低炎症反应和氧化应激, 保护胰腺[19]。

$\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)是具有抗炎、抗氧化、抗菌作用的活性物质。通过抑制 NLRP3 的激活及 CAS1 的产生及 MAPK 信号通路的活化, 减少炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)释放, 发挥抗炎作用[20]。

黄芩素(baicalein)通过抑制促炎因子的表达, 减轻胰腺损伤[21]。丹参酮 IIA 可能通过降低 ROS 释放、增加 NRF2 和血红素氧酶 1 的表达, 或者阻断氧化应激, 减少胰腺损伤[22], 鞣花酸(Ellagic acid, EA)是具有抗氧化、抗炎及抗癌等作用的多酚二内酯[23], 可能通过抑制 TXNIP/NLRP3 信号通路, 起到抑制胰腺炎症的作用[24]。



血必净注射液有效成分可能通过抗炎、减轻氧化应激、减少炎症因子的释放，减轻胰腺损伤，达到辅助治疗的作用。

### 4.2. 血必净注射液干预重症急性胰腺炎的关键靶点分析

根据网络药理学分析，发现 TP53、AKT1、VEGFA、TNF、IL6、MMP9、JUN、STAT3、CASP3、IL1B 等靶点是血必净注射液干预重症急性胰腺炎的关键靶点。TP53 是常见的抑癌基因，相关研究表明药物通过降低 TP53 的表达，减少 AR42J 细胞炎症因子，从而降低炎症反应[25]。蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)主要参与细胞增殖、生长、凋亡，结合 KEGG 富集分析发现血必净注射液可能通过 PI3K/AKT 途径的激活发挥作用。VEGF 是血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)，主要参与参与血管内皮功能调节，相关研究主要集中于制肿瘤诱导的血管生成，控制肿瘤生长和转移。相关研究表明 VEGFA 免疫组织化学表达的增加，在跟踪急性胰腺炎的演化和病理方面发挥重要作用[26]。肿瘤坏死因子(TNF)主要参与细胞凋亡。肿瘤坏死因子-α (Tumor necrosis factor, TNF-α)、IL6、基质金属蛋白酶 9 (Matrix metalloprotein-9, MMP-9)在重症急性胰腺炎诊断、疗效、预后中已得到临床广泛应用[27]。

### 4.3. 血必净注射液干预重症急性胰腺炎作用机制分析

血必净注射液治疗 SAP 的作用靶点富集于血管、免疫验证及癌症等相关通路，既往研究表明 HIF1-alpha 通过胰腺内凝血促进的 AP 的进展。HIF-1 信号通路可以改善微循环障碍[28]。SAP 病理提示在疾病过程中出现血管细胞损伤、血容量降低、微血栓形成、血管阻力增加等一系列微循环障碍的情况 [29]。临床研究证实血必净注射液可通过减少血栓素的水平改善微循环障碍，减轻患者症状。血必净注射液可通过调控 PI3K-Akt 信号通路(图 8)、TNF 信号通路等炎症相关通路，通过调控 NOS3、IL6、BCL2、AKT1、TP53、TNF-α、CCL2 等，进而调控炎症因子的释放等，临床研究表明血必净注射液可以通过减少 TNF-α、IL-6、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)等炎性因子水平，减轻炎症反应。

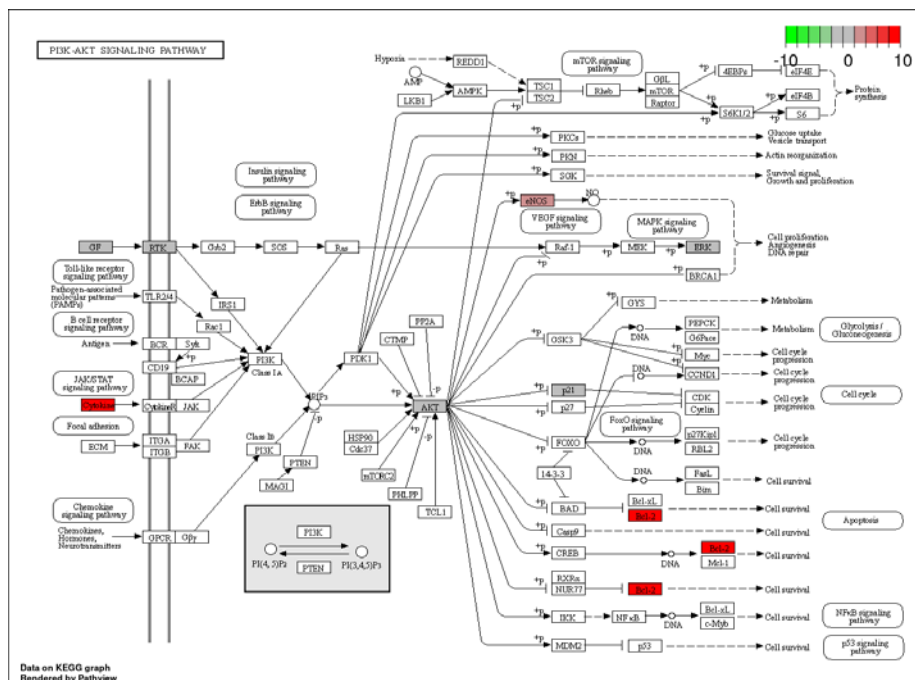


Figure 8. The effect of Xuebijing in PI3K-Akt signaling pathway  
图 8. 推测的血必净注射液在 PI3K-Akt 信号通路的作用

本研究揭示血必净注射液可以通过多成分、多靶点、多种信号通路治疗 SAP, 其治疗作用可能与调节炎症反应、调节免疫功能、干预细胞凋亡、影响微循环功能有关, 该研究为了解其治疗机制、临床用药提供了依据。

## 基金项目

国家自然科学基金项目(编号: 8216150526); 广西自然科学基金面上项目(2020GXNSFAA297062); 广西中医药管理局立项项目(GZZC2020235)。

## 参考文献

- [1] Pendharkar, S.A., Mathew, J. and Petrov, M.S. (2017) Age- and Sex-Specific Prevalence of Diabetes Associated with Diseases of the Exocrine Pancreas: A Population-Based Study. *Digestive and Liver Disease*, **49**, 540-544. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.12.010>
- [2] Xiao, A.Y., et al. (2016) Global Incidence and Mortality of Pancreatic Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Population-Based Cohort Studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **1**, 45-55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8)
- [3] Munigala, S. and Yadav, D. (2016) Case-Fatality from Acute Pancreatitis Is Decreasing but Its Population Mortality Shows Little Change. *Pancreatology*, **16**, 542-550. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.04.008>
- [4] Yadav, D. and Lowenfels, A.B. (2006) Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas*, **33**, 323-330. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52>
- [5] 冯俊, 谢辉, 王均祎, 等. 重症急性胰腺炎住院期间并发多重耐药菌感染影响因素及其预测模型[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(15): 2329-2333.
- [6] 伍先权, 苏永辉, 卜巨源, 等. 急性坏死性胰腺炎合并糖尿病大鼠早期细菌移位的研究[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(3): 372-378.
- [7] Abou Saleh, M., Alkhayat, M., Mansoor, E., et al. (2020) The Risk of Vitamin D Deficiency, Osteoporosis, and Fractures in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, **49**, 629-633. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001538>
- [8] Aida, H., Gukovskaya, A.S. and Pandol, S.J. (2019) Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*, **156**, 1941-1950. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.082>
- [9] Gukovsky, I., Li, N., Todoric, J., et al. (2013) Inflammation, Autophagy, and Obesity: Common Features in the Pathogenesis of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, **144**, 1199-1209. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.007>
- [10] 陈加链, 蔡燕杏, 陈科署, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎氧化应激的影响及肺损伤的作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2018, 21(12): 992-994.
- [11] 窦志敏, 尹超, 李斌, 等. 血必净对重症急性胰腺炎患者氧化应激的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 289-292.
- [12] 何淑寅, 裴颖皓, 吕海, 等. 血必净注射液对肥胖重症胰腺炎患者血清脂肪因子 chemerin 和抗炎/促炎系统的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(1): 61-64.
- [13] 于春林, 张国志. 血必净对急性胰腺炎大鼠血清一氧化氮的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(5): 513-516.
- [14] 罗键雄, 何梓健, 唐翔, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎大鼠腹内压的影响[J]. 广州医科大学学报, 2020, 48(2): 7-11.
- [15] Luo, T.T., Lu, Y., Yan, S.K., Xiao, X., et al. (2020) Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 72-80. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3064-0>
- [16] Xu, D., Hu, M.J., Wang, Y.Q., et al. (2019) Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*, **24**, 1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
- [17] 郑俊媛, 曾悦, 吴江红, 等. 不同剂量槲皮素对高甘油三酯血症相关性急性胰腺炎大鼠胰腺病理的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(20): 3195-3202.
- [18] 徐晓武, 杨小敏, 金洲祥, 等. 槲皮素对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠肺泡中性粒细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(3): 499-503.
- [19] 王小春, 邱志胜, 吕秀峰, 等. 木犀草素对重症急性胰腺炎小鼠胰腺的保护作用及可能的分子机制[J]. 解剖学



- 报, 2020, 51(2): 273-277.
- [20] Liao, P., Lai, M.H., Hsu, K.P., *et al.* (2018) Identification of  $\beta$ -Sitosterol as *in Vitro* Anti-Inflammatory Constituent in *Moringa oleifera*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **66**, 10748-10759. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04555>
- [21] Li, J., Wu, Y., Zhang, S., *et al.* (2015) Baicalein Protect Pancreatic Injury in Rats with Severe Acute Pancreatitis by Inhibiting Pro-Inflammatory Cytokines Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **466**, 664-669. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.094>
- [22] Chen, W., Yuan, C., Lu, Y., *et al.* (2020) Tanshinone IIA Protects against Acute Pancreatitis in Mice by Inhibiting Oxidative Stress via the Nrf2/ROS Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 5390482. <https://doi.org/10.1155/2020/5390482>
- [23] Verotta, L., Panzella, L., Antenucci, S., *et al.* (2018) Fermented Pomegranate Wastes as Sustainable Source of Ellagic Acid: Antioxidant Properties, Anti-Inflammatory Action, and Controlled Release under Simulated Digestion Conditions. *Food Chemistry*, **246**, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.131>
- [24] 古丽海夏·哈勒玛合拜, 田亚丽, 巴合提别克·托合塔尔拜克, 等. 鞣花酸对糖尿病小鼠胰腺炎的改善作用[J]. 中成药, 2020, 42(3): 744-747.
- [25] Zhan, L., Pu, J., Hu, Y., *et al.* (2021) Uncovering the Pharmacology of Xiaochaihu Decoction in the Treatment of Acute Pancreatitis Based on the Network Pharmacology. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6621682. <https://doi.org/10.1155/2021/6621682>
- [26] Căluianu, E.I., Alexandru, D.O., Târtea, E.A., *et al.* (2017) Assessment of T- and B-Lymphocytes and VEGF-A in Acute Pancreatitis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **58**, 481-486.
- [27] Ling, L., Li, Y., Li, H., *et al.* (2019) MMP-2 and MMP-9 Gene Polymorphisms Act as Biological Indicators for Ulinastatin Efficacy in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15831. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015831>
- [28] Park, M.J., Iyer, S., Xue, X., *et al.* (2018) HIF1-alpha Regulates Acinar Cell Function and Response to Injury in Mouse Pancreas. *Gastroenterology*, **154**, 1630-1634. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.037>
- [29] 朱婷娜, 徐恩. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 在脑缺血中的作用及其机制[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(4): 310-314.