

基于网络药理学预测多基原品种异同性

——以茵陈为例

吴红梅¹, 方榕泽¹, 孔娟¹, 杨小松¹, 黄旭龙¹, 丁芹¹, 王祥培^{2*}

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²贵州民族大学, 贵州 贵阳

Email: *wxp0123@126.com

收稿日期: 2021年6月10日; 录用日期: 2021年7月5日; 发布日期: 2021年7月9日

摘要

目的: 滨蒿和茵陈蒿都是利湿退黄的中药, 都作为中药茵陈使用, 现代研究表明滨蒿和茵陈蒿均具有抗肝炎作用, 但其作用靶点及分子机制是否存在差异, 目前尚不明确。方法: 通过Batman-TCM及查阅相关文献获取药物的活性化学成分与作用靶点, 并建立活性成分与疾病靶点交集的数据集; 利用String数据库和DAVID进行富集分析, 最后采用分子对接进行验证。结果: 得到滨蒿 - 茵陈蒿 - 疾病靶点31个。利用David数据库对滨蒿、茵陈蒿的共有靶点进行分析, 发现可以对Hepatitis B、TNF signaling pathway等通路进行调控。分子对接结果表明, 滨蒿及茵陈蒿中的活性成分与3个关键靶点的对接结果较好。结论: 滨蒿、茵陈蒿的抗肝炎作用主要是通过Hepatitis B、TNF signaling pathway等通路进行调控, 其抗肝炎作用通路与关键靶点AKT1, IL6, TNF和INS有关。

关键词

网络药理学, 多基原, 茵陈, 作用机制

Prediction of Heterogeneity of Multi Parent Varieties Based on Network Pharmacology

—Taking *Artemisiae scopariae* Herba as an Example

Hongmei Wu¹, Rongze Fang¹, Juan Kong¹, Xiaosong Yang¹, Xulong Huang¹, Qin Ding¹, Xiangpei Wang^{2*}

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Guizhou Minzu University, Guiyang Guizhou

Email: *wxp0123@126.com

*通讯作者。

文章引用: 吴红梅, 方榕泽, 孔娟, 杨小松, 黄旭龙, 丁芹, 王祥培. 基于网络药理学预测多基原品种异同性——以茵陈为例[J]. 药物资讯, 2021, 10(4): 209-222. DOI: 10.12677/pi.2021.104027

Abstract

Objective: *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb. are both traditional Chinese medicines for diuresis and jaundice, both of which are used as *Herba Artemisiae capillaris*. Modern studies have shown that both of them have anti hepatitis effects, but whether there are differences in their targets and molecular mechanisms remains unclear. **Method:** The active chemical components and targets of drugs were obtained by Batman TCM and related literatures, and the data set of the intersection of active components and disease targets was established; String database and David were used for enrichment analysis, and molecular docking was used for verification. **Results:** 31 targets were obtained. David database was used to analyze the common targets of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb. It was found that the pathways such as Hepatitis B and TNF signaling pathway were regulated. The results of molecular docking showed that the active components of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb. had good docking results with the three key targets. **Conclusion:** The anti-hepatitis effect of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb. is mainly regulated by the pathways of hepatitis B and TNF signaling pathway. Its anti-hepatitis pathway is related to the key targets AKT1, IL6, TNF and INS.

Keywords

Network Pharmacology, Multi-Parent Varieties, *Artemisiae scopariae* Herba, Mechanism of Action

Copyright © 2021 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

茵陈 *Artemisiae Scopariae Herba* 为菊科植物滨蒿 *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.或茵陈蒿 *A. capillaris* Thunb.的干燥地上部分, 又称白蒿、绒蒿, 为多基源品种。茵陈味苦、辛、微寒, 归脾、胃、肝胆经, 具有清利湿热、利胆退黄之功效, 主治黄疸尿少、湿温、暑湿、湿疮瘙痒等[1]。有临床研究表明茵陈对肝炎引起的黄疸, 肝胆湿热型慢性乙型肝炎均具有较好的治疗作用[2]。茵陈属于多来源植物, 基原是影响中医临床疗效的主要因素, 多基原品种间化学成分大多是量的差异, 但也有少数是化学成分的差异[3]。因此不同基原的茵陈在治疗肝炎上可能存在差异, 而临床使用中未对茵陈的来源进行区分, 将滨蒿和茵陈蒿均作为茵陈使用, 严重影响中医临床疗效。通过查阅文献及基于 BATMAN-TCM 数据库发现, 滨蒿和茵陈蒿存在着化学成分的差异, 这可能使得滨蒿和茵陈蒿在临床使用中功效和作用机制有所区别。基于此, 本文通过网络药理学对滨蒿和茵陈蒿治疗肝炎的机制进行预测, 通过分析两者治疗肝炎的作用机制的差异, 比较两者在治疗肝炎上的异同性。

肝炎是由于各种原因导致肝脏炎症的统称, 其中细菌、病毒、寄生虫、酒精、药物、化学物质等多种因素均能引起肝炎[4] [5]。据文献报道, 全球每年约有 110 万人死于慢性乙型肝炎病毒感染, 无论儿童还是成年人, 均存在患病的可能, 其中病毒感染导致的病毒性肝炎较为常见, 各类型肝炎尤其是慢性乙型肝炎的发病率逐年上升[6]。肝炎的发生具有多因素、多环节致病的机制, 而中药具有多靶点、多环节

的治病特点,这使得中药对肝炎的发生,发展,形成各个阶段均有治疗作用。网络药理学是通过挖掘大量数据,构建“成分-靶点-疾病”复杂网络图,为作用机制的研究提供了新的思路和方法,因此,本文采用网络药理学的方法,通过挖掘滨蒿和茵陈蒿的化学成分及相关靶点,预测滨蒿和茵陈蒿作用机制的异同性,旨在为临床的使用提供指导。

2. 方法

2.1. 化学成分的建立

通过查阅滨蒿及茵陈蒿相关文献,查找最新报道的化合物,且通过 BATMAN-TCM 数据库,检索出滨蒿及茵陈蒿所含的所有化学成分。

2.2. 活性成分的筛选

通过 TCMSp 数据库, BATMAN-TCM 数据库及以 TCMIP 等数据库, TCMSp 数据库以筛选 ADME 参数($OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$)为标准[7],或通过查阅文献以报道具有抗肝炎的化学成分。筛选出滨蒿及茵陈蒿的活性化学成分。

2.3. 靶点的筛选与建立

通过 TCMSp 数据库、中药靶标数据库综合分析和 BATMAN-TCM 数据库,筛选滨蒿及茵陈蒿活性化学成分的作用靶点,建立成分靶点数据集,并通过 Genecards [8]、OMIM 数据库筛选肝炎相关的基因和蛋白靶点,建立疾病-药物肝炎共用靶点数据集。最后将筛选得到的所有靶点均经 UniProt 数据库查询转化成基因名格式。

2.4. 关键靶点 PPI 网络构建

为了明确滨蒿及茵陈蒿的潜在抗肝炎靶点之间的相互作用,将筛选出的靶点导入 String (<https://string-db.org/>)中构建靶点互作网络图(PPI),蛋白种类设置为“homo sapiens (人类)”,保存为 tsv 文件,导入 Cytoscape3.6.1 中,采用其“Network Analyzer”插件进行分析,确定滨蒿及茵陈蒿的核心抗肝炎的靶点。

2.5. GO 生物过程富集分析和 KEGG 信号通路

将疾病-药物共有靶点导入人类基因组注释数据库 DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>)中进行 GO 生物过程富集分析和 KEGG 信号通路分析,以 $P < 0.05$ 作为显著功能与通路的临界值对靶基因进行筛选。

2.6. 药物成分与靶点分子对接

AKT1 的蛋白结构(ID: 6LU7)、Insulin 的蛋白结构(1UZ9)及 IL-6 的蛋白结构(ID: 1ALU)下载于 RCSB PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>),化合物通过 TCMSp、PubChem 进行下载,并使用 Chem3D 进行能量最小化,启动运行 SYBYL-X 2.0 软件模块中的“Dock Ligand”模块对 AKT1、Insulin 和 IL-6 结构进行对接进行加氢处理、修复侧链、并选择自动寻找活性位点等。

3. 结果

3.1. 活性成分的筛选

通过 Batman-TCM 数据库筛选关键化学成分,以 score 评分越高说明化合物的活性越强,滨蒿以 $score > 20$,茵陈蒿以 $score > 48$ 为标准,或通过查阅文献以报道滨蒿及茵陈蒿具有抗肝炎的化学成分,共筛选滨蒿具有活性的化学成分 14 个,潜在靶点 190 个,茵陈蒿 29 个活性成分,潜在靶点 578 个。其

中有 3 个化学成分是共有的关键成分，分别是 6,7-dimethoxycoumarin、arcapillin 和 cirsimaritin。

3.2. 疾病和药物相关靶点的筛选

在 Genecards、OMIM 中以“hepatitis”为关键词，检索出与肝炎相关靶基因共 1240 个，并与滨蒿和茵陈蒿有效成分的相关靶点进行匹配并绘制维恩图，见图 1，得到滨蒿与肝炎共同靶点 71 个，茵陈蒿与肝炎共同靶点共 113 个，滨蒿 - 茵陈蒿 - 肝炎共同靶点 31 个。

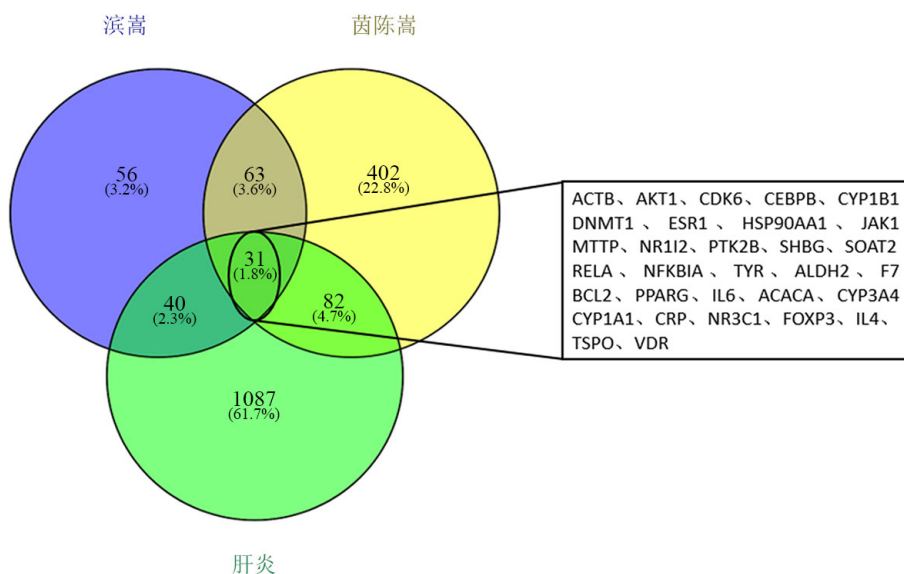


Figure 1. Venn map of hepatitis target gene matching with *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb. target

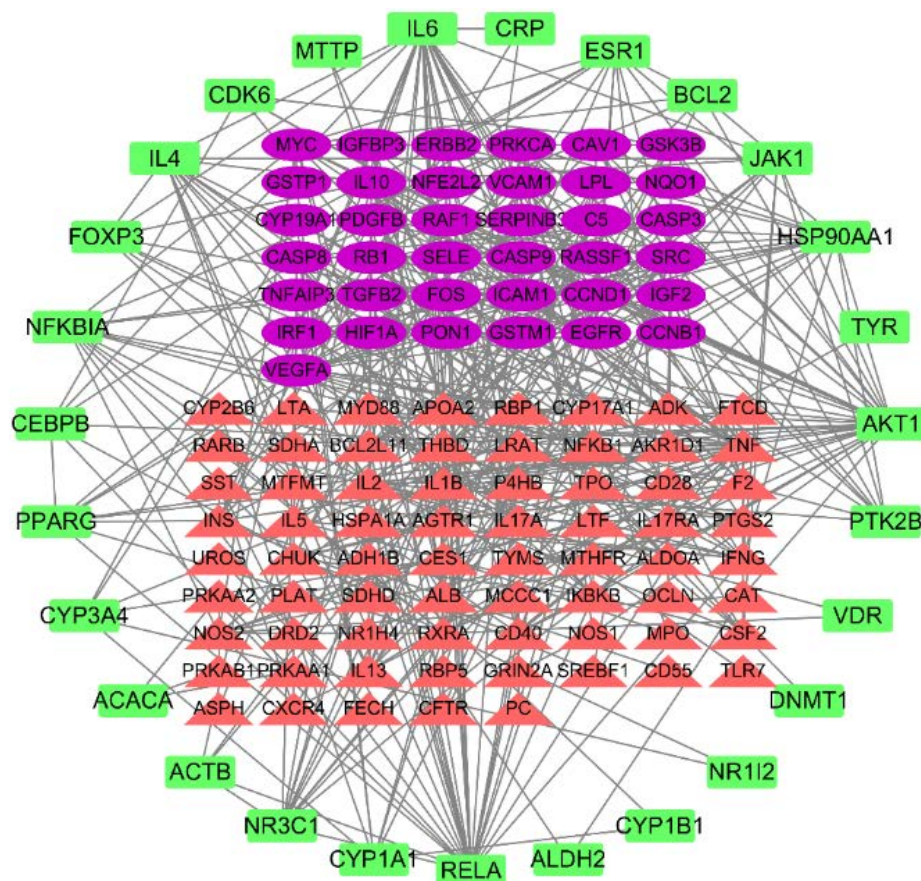
图 1. 肝炎靶点与滨蒿、茵陈蒿靶点匹配 venn 图

3.3. 滨蒿和茵陈蒿抗肝炎的直接作用靶点拓扑参数分析

用 String 数据库构建关键靶点之间的相互作用图，将滨蒿的 71 个靶点和茵陈蒿 113 个靶点分别和一起导入 String 中。将结果以 TSV 格式导出，通过 Cytoscape3.6.1 获取 PPI 网络中拓扑参数，通过分别计算滨蒿 71 个靶点和茵陈蒿 113 个靶点的 Degree、Betweenness centrality 和 Closeness centrality 的中位数，取滨蒿和茵陈蒿、以及两者的共有靶点的排名最高的靶点，结果显示滨蒿和茵陈蒿作用的靶点分别为 AKT1 和 INS，滨蒿和茵陈蒿的共有靶点中 IL-6 排名最高。如图 2 所示。通过计算每个靶点出现的次数，即基因连接节点的个数，连接节点的个数越多，说明该靶其抗肝炎作通路与关键靶点治疗肝炎时所发挥的作用越重要。

3.4. GO 生物学功能富集分析

为了进一步探讨滨蒿和茵陈蒿对肝炎的多重作用机制，对滨蒿和茵陈蒿复合靶点和肝炎相关靶点进行 GO 富集分析。滨蒿前 3 位的富集过程包括 response to drug (26.76%)、positive regulation of gene expression (21.13%)和 negative regulation of apoptotic process (25.35%)。茵陈蒿前 3 位的富集过程包括 response to drug (20.35%)、positive regulation of NF-kappa B transcription factor activity (13.27%)、inflammatory response (18.58%)。其中滨蒿与茵陈蒿前 30 条富集过程有 10 条为共用富集过程，如图 3 所示。为了更好地理解滨蒿和茵陈蒿 - 肝炎复合靶的生物学过程，对滨蒿和茵陈蒿复合靶的生物学过程进行了可视化分析。如图 4 所示，黄色圆圈代表滨蒿调整后的 p 值 < 0.000001 的生物学过程，图 5 黄色圆



注：绿色为滨蒿和茵陈蒿共有靶点，紫色为滨蒿特有靶点，红色为茵陈蒿特有靶点

Figure 2. Potential target protein interaction of anti hepatitis effect of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb.

图 2. 滨蒿和茵陈蒿抗肝炎作用的潜在靶点蛋白互作关系图

圈代表茵陈蒿调整后的 p 值 < 0.00000001 的生物学过程，圆圈的大小表示相关靶点在通路富集的多少，圆圈的颜色越深代表 P 值则越小，富集效果越强，反映了滨蒿和茵陈蒿抗肝炎的作用机制涉及体内多个生物过程的异常，同时也表明了滨蒿和茵陈蒿活性成分可能是通过调节这些生物过程而发挥抗肝炎的作用。

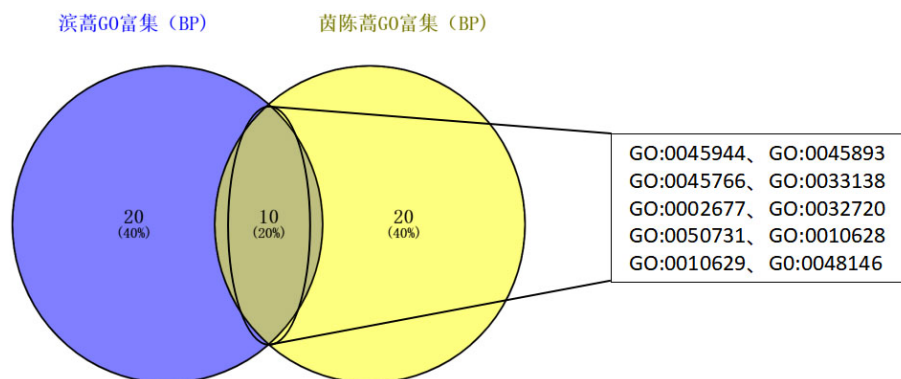


Figure 3. BP process intersection of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb. target

图 3. 滨蒿和茵陈蒿 BP 过程交集图

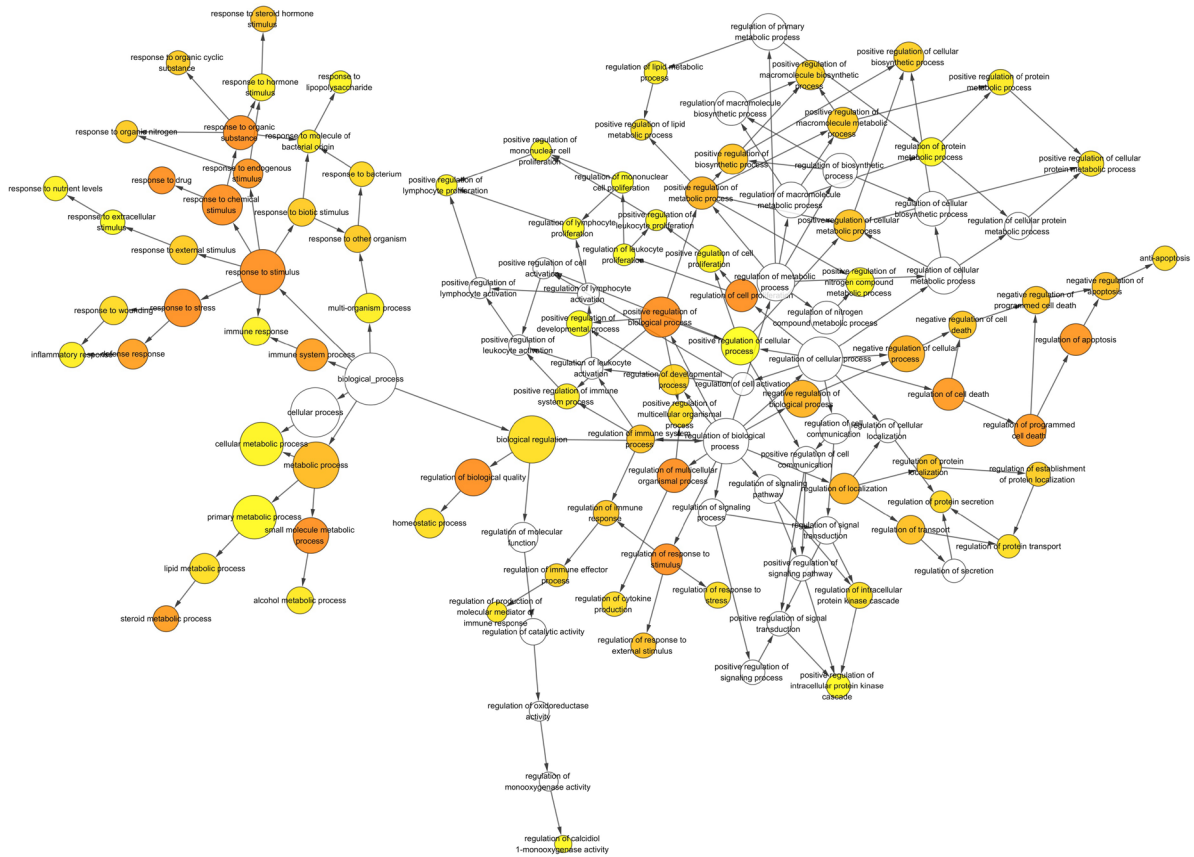


Figure 4. Biological process of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and hepatitis
图 4. 滨蒿 - 肝炎的生物学过程

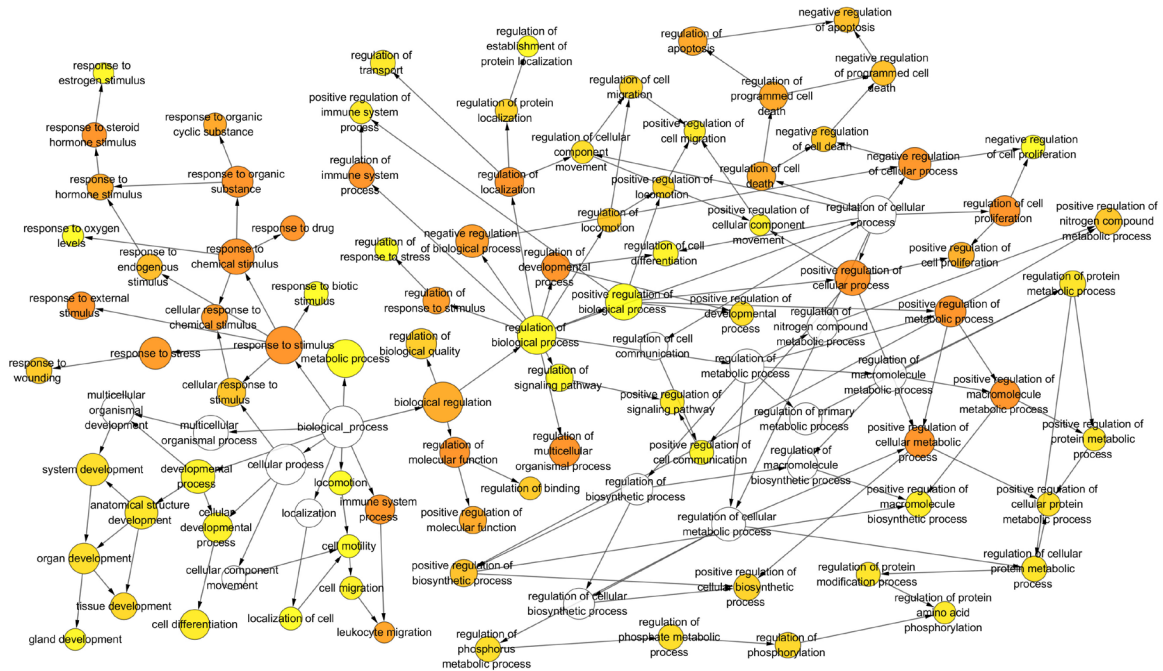


Figure 5. Biological process of *A. capillaris* Thunb. and hepatitis
图 5. 茵陈蒿 - 肝炎的生物学过程

3.5. KEGG 通路分析

将滨蒿 71 个靶点和茵陈蒿 113 个靶点映射到数据库中进行 KEGG 通路富集分析, 滨蒿共富集得到 92 条信号通路, 茵陈蒿共富集得到 87 条信号通路。通过筛选滨蒿和茵陈蒿 KEGG 富集结果显著性较强的前 20 条信号通路, 这些通路 with 滨蒿和茵陈蒿抗肝炎的作用机制密切相关, 滨蒿和茵陈蒿共有的通路有 5 条, 分别为 Hepatitis B、TNF signaling pathway、Tuberculosis、Toxoplasmosis 和 Small cell lung cancer, 滨蒿治疗肝炎主要通过 Pathways in cancer、Hepatitis B、Pancreatic cancer 和 Prostate cancer 等通路进行调控, 如图 6, 表 1 所示。茵陈蒿治疗肝炎主要通过 Measles、Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)、Inflammatory bowel disease (IBD)、Toxoplasmosis 和 T cell receptor signaling pathway 等通路进行调控。

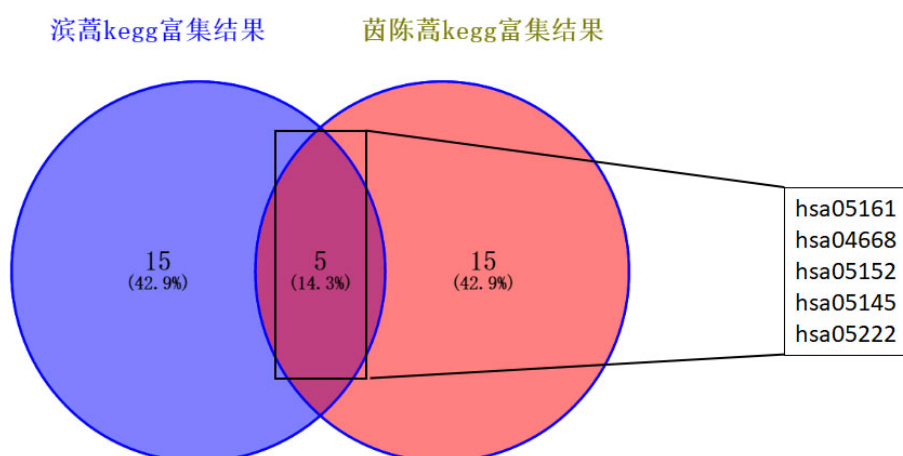


Figure 6. KEGG intersection pathway of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb.
图 6. 滨蒿与茵陈蒿 Kegg 交集通路

Table 1. Enrichment analysis of KEGG pathway in anti hepatitis effect of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. and *A. capillaris* Thunb.

表 1. 滨蒿和茵陈蒿抗肝炎作用的 KEGG 通路富集分析

滨蒿		茵陈蒿	
hsa ID	Term	hsa ID	Term
hsa05200	Pathways in cancer	hsa05162	Measles
hsa05161	Hepatitis B	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
hsa05212	Pancreatic cancer	hsa05321	Inflammatory bowel disease (IBD)
hsa05215	Prostate cancer	hsa05145	Toxoplasmosis
hsa05205	Proteoglycans in cancer	hsa04660	T cell receptor signaling pathway
hsa05223	Non-small cell lung cancer	hsa05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)
hsa05219	Bladder cancer	hsa05222	Small cell lung cancer
hsa04668	TNF signaling pathway	hsa04668	TNF signaling pathway
hsa05210	Colorectal cancer	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway
hsa05152	Tuberculosis	hsa04920	Adipocytokine signaling pathway
hsa05166	HTLV-I infection	hsa05140	Leishmaniasis
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway

Continued

hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	hsa04931	Insulin resistance
hsa04917	Prolactin signaling pathway	hsa05161	Hepatitis B
hsa05206	MicroRNAs in cancer	hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway
hsa05220	Chronic myeloid leukemia	hsa05164	Influenza A
hsa04510	Focal adhesion	hsa05152	Tuberculosis
hsa05213	Endometrial cancer	hsa05132	Salmonella infection
hsa05145	Toxoplasmosis	hsa05134	Legionellosis
hsa05222	Small cell lung cancer	hsa05330	Allograft rejection

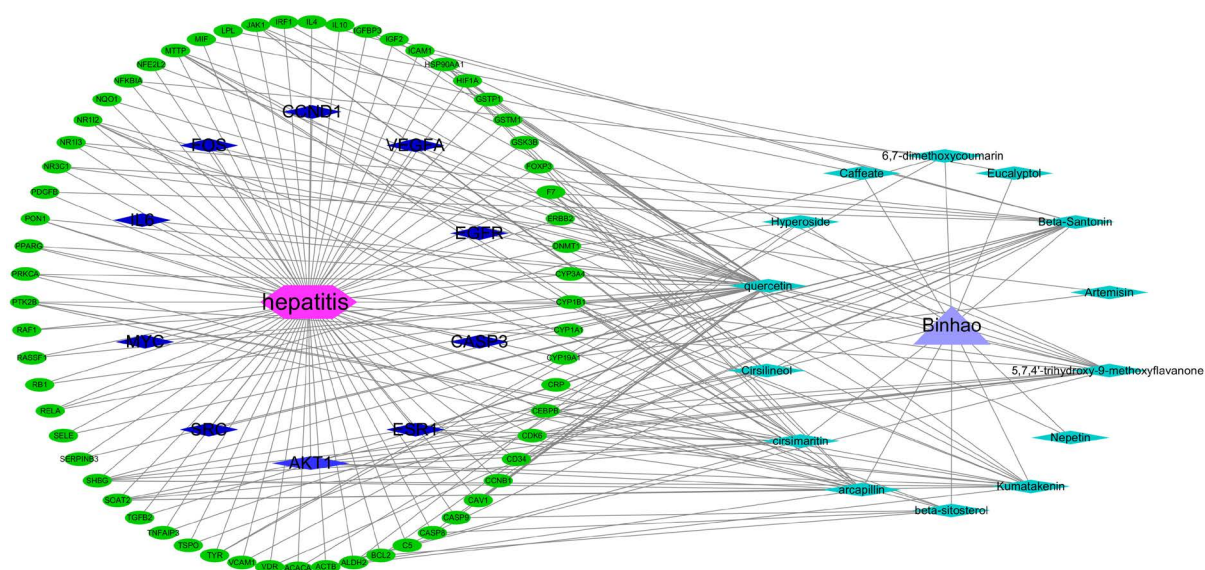


Figure 7. “Component target disease” interactive network of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. anti-hepatitis effect
图 7. 滨蒿抗肝炎作用的“成分-靶点-疾病”交互网络

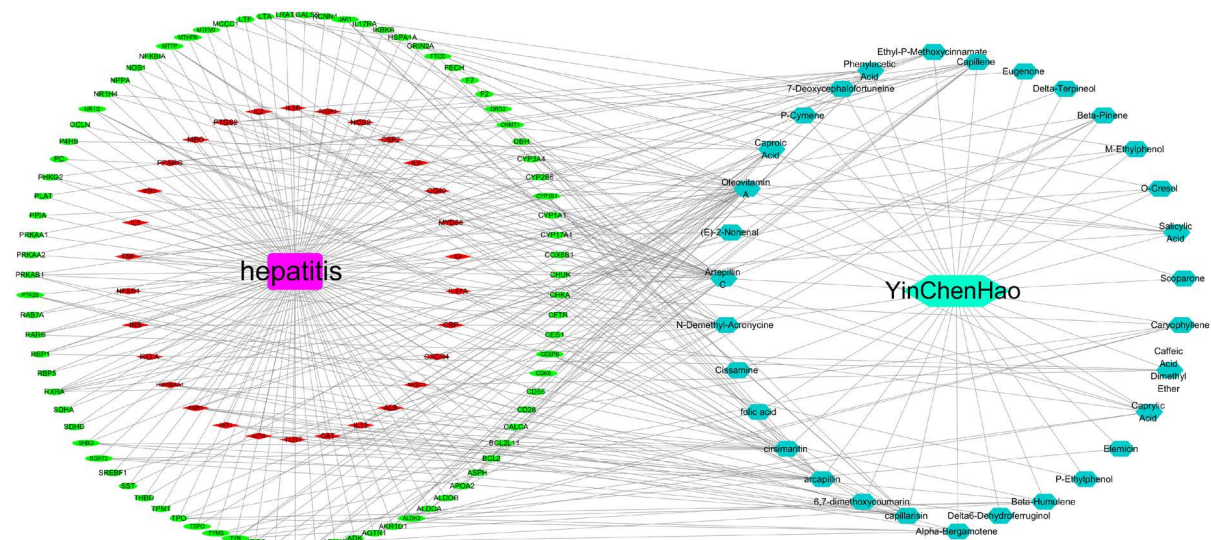


Figure 8. “Component target disease” interactive network of *A. capillaris* Thunb. anti-hepatitis effect
图 8. 茵陈蒿抗肝炎作用的“成分-靶点-疾病”交互网络

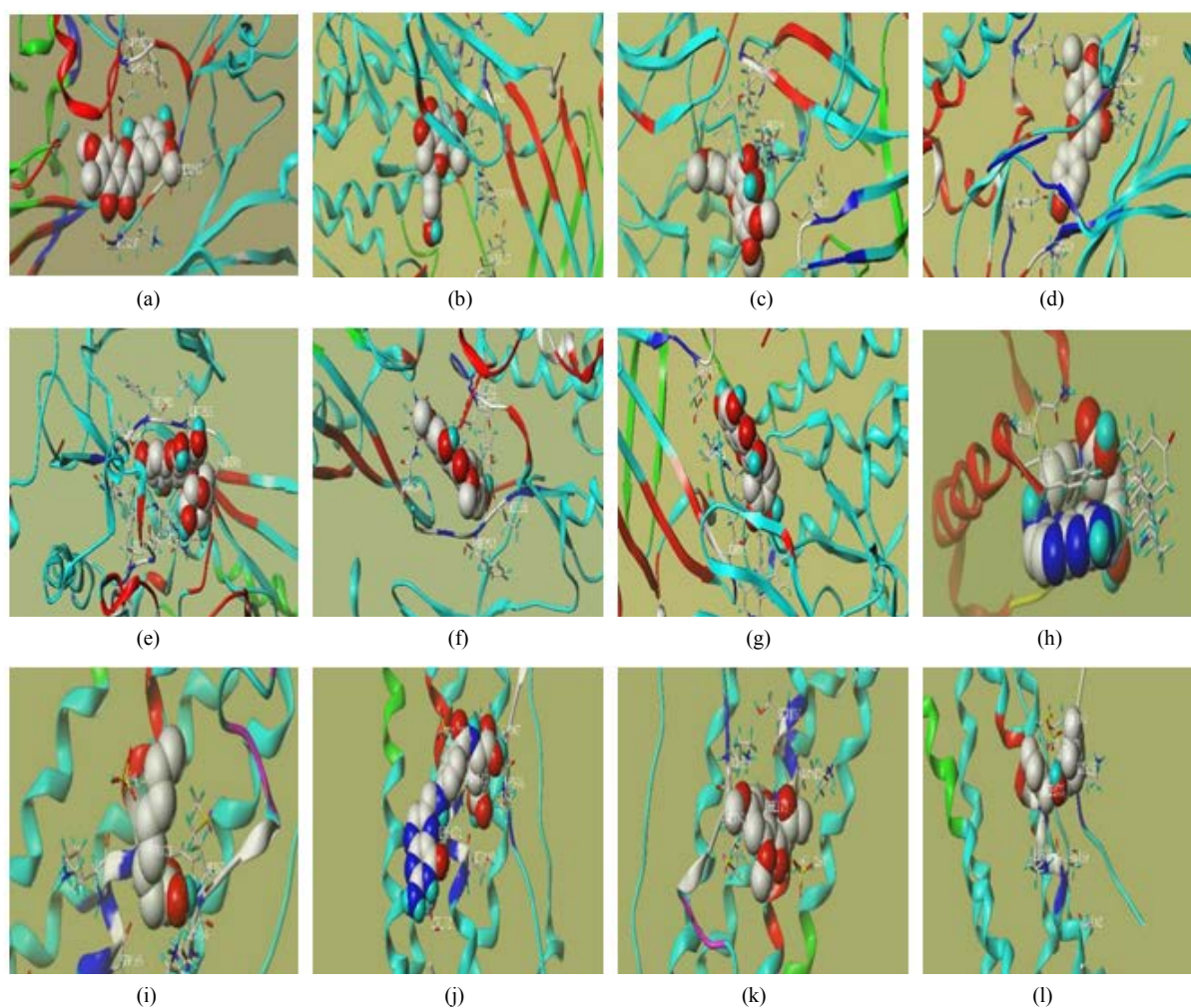
为了更清晰的展现有效成分、核心靶点与通路之间的关系。利用 Cytoscape3.6.1 软件将滨蒿、茵陈蒿中的基因、疾病及成分进行网络可视化分析，通过网络药理学构建出滨蒿、茵陈蒿抗肝炎的交互网络，筛选出相应的交互蛋白，采用不同颜色和形状图形使其可视化后，可直观的看出活性化学成分与靶点之间的网络关系，如图 7、图 8 所示。

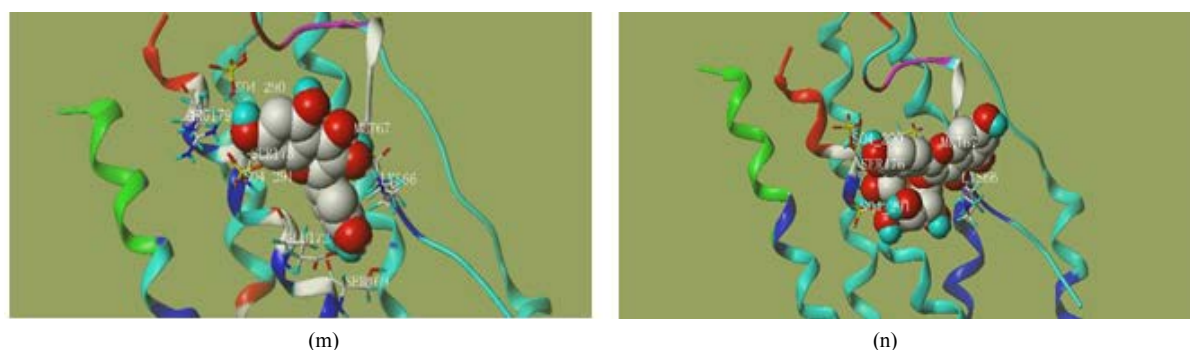
3.6. 药物化学成分与疾病靶点分子对接

基于 PPI 网络和 KEGG 富集分析结果，选择滨蒿和茵陈蒿各自排名较高及共有靶点综合排名较高的关键靶点(AKT1、INS 和 IL-6)，针对这些靶点的活性成分进行分子对接验证，以总打分值(Total Score) ≥ 5 为条件[9]筛选对接结果较好的化学成分，总打分值越高说明结合能力较好。滨蒿相关活性成分包括 arcapillin、Hyperoside、Kumatakenin、quercetin、Cirsilineol、5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone 和 cirsimaritin。茵陈蒿的相关活性成分有 folic acid、Salicylic acid 等。最后将对接结果较好的化学成分和蛋白晶体进行可视化，结果如图 11 所示。结合成分分子的关键靶标的氨基酸残基清晰地呈现出来，氢键用虚线表示。所有化合物的对接评分如下图 9，图 10 所示。

4. 讨论

网络药理学是利用计算机模拟和生物网络识别预测中药药效物质、作用靶点及通路，而中药药效物





(a): Arcapillin-AKT1; (b): 5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone-AKT1; (c): Cirsilineol-ATK1; (d): Cirsimaritin-AKT1; (e): Hyperoside-AKT1; (f): Kumatakenin-AKT1; (g): quercetin-AKT1; (h):Folic acid-INS; (i): Caprylic Acid-IL-6; (j): Folic acid -IL-6; (k): Eugenone-IL-6; (l): Artepillin C-IL-6; (m): quercetin - IL-6; (n): Hyperoside- IL-6)

Figure 9. Visualization of molecular docking results

图 9. 分子对接结果可视化

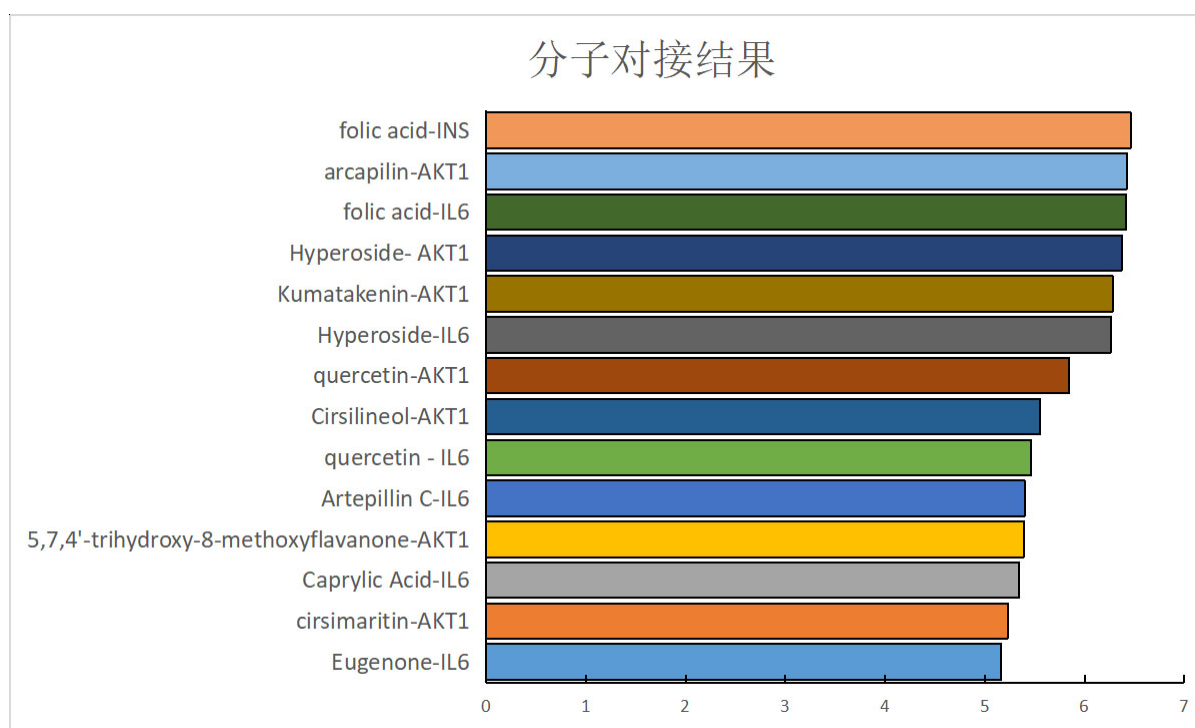


Figure 10. Molecular docking score chart

图 10. 分子对接得分图

质基础研究是进行中药整体功效和作用本质研究的关键步骤之一[10]。中药中有多数药材属于多个基原品种，比如威灵仙，大黄、石苇等，值得注意的是，多基原药材威灵仙来源于威灵仙、棉团铁线莲和东北铁线莲，有研究发现威灵仙药材中威灵仙分离得到和常春藤型皂苷化合物各 28 个，而东北铁线莲齐墩果酸型化合物 15 个，未见常春藤型皂苷型化合物，棉团铁线莲也未见常春藤型皂苷型化合物的报道[11]。这些来源于不同品种的威灵仙由于成分差异在网络药理学预测中可能会导致靶点的误筛和作用机制不明确等现象，最终导致预测的结果不可靠。而本文预测滨蒿和茵陈蒿时同样发现，两者的关键化学成分存在较大差异，预测结果也表明，滨蒿和茵陈蒿抗肝炎的作用靶点及作用机制存在相同性和差异性，这也提示我们在临床应用中两者应该区别使用，符合中医理论中的辨证论治。因此不同品种的多基原药材在

网络药理学预测中应考虑品种问题，不能一概而论。

迄今为止，有关茵陈及其制剂抗肝炎方面的报道较多，茵陈又分为滨蒿和茵陈蒿，研究发现滨蒿和茵陈蒿对抗肝炎、肝癌、肝硬化等方面具有较好的治疗效果，但目前未有对滨蒿和茵陈蒿抗肝炎的机制比较的报道[12]。网络药理学通过挖掘大量数据，可对滨蒿和茵陈蒿化合物作用靶点与机制进行初步的筛选与分析。通过网络药理学及分子对接预测结果表明，滨蒿的主要化学成分 Hyperoside、quercetin 等，这几类成分已被证实具有抗肝炎的作用。例如槲皮素对 Con A 诱导的小鼠，能显著降低了血清促炎症细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-4 的水平，表明槲皮素对急性肝损伤具有保护作用[13]。茵陈蒿的主要化学成分 folic acid 等，已有研究表明叶酸可减轻 DEN 诱发的肝损伤，并减少肝癌的发生[14]。茵陈蒿的主要化学成分滨蒿和茵陈蒿抗肝炎均与 Hepatitis B、TNF signaling pathway 等通路有关，滨蒿抗肝炎主要通路是 Pathways in cancer，其作用机制与 AKT1, BCL2, PRKCA, EGFR 和 IL6 等基因有关。茵陈蒿抗肝炎主要通路是 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)，其作用机制与 IL6, TNF, RXRA, RELA 和 AKT1 等基因有关。

本研究中，AKT1 基因是滨蒿抗肝炎的关键靶点，INS 基因是茵陈蒿抗肝炎综合排名较前的两个基因，IL6 是滨蒿和茵陈蒿抗肝炎均具有关键的靶点，这 3 个基因在滨蒿和茵陈蒿发挥抗肝炎的作用中起着重要作用，AKT1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，参与多种生物学过程，包括代谢，增殖，细胞存活，生长，胰岛素信号传导和血管生成等，通过一系列下游底物的丝氨酸和/或苏氨酸磷酸化来介导的[15]。有研究发现阻断 AKT1 能抑制 NF- κ B 的表达水平和肝癌的发展，因此 AKT1 在肝细胞癌细胞系的增殖和迁移中起重要作用，该研究同时证明抑制 AKT1 表达可能通过抑制 SMMC-7721 和 Hep G2 细胞中的 NF- κ B 通路，从而抑制肝癌细胞的增殖及迁移[16]。AKT1 基因在滨蒿中参与 Pathways in cancer、Hepatitis B、Pancreatic cancer、Prostate cancer 和 Proteoglycans in cancer 通路，这些通路主要与癌症相关，AKT1 基因在茵陈蒿中参与了 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)、Inflammatory bowel disease (IBD)、Toxoplasmosis 和 T cell receptor signaling pathway 等通路的调控，这些通路主要与肝病、肠炎等疾病相关。INS 又称血清胰岛素，是一种多功能的蛋白质激素，对糖、脂肪和蛋白质的代谢起着重要的调节作用。INS 可增加了细胞对单糖、氨基酸和脂肪酸的渗透性，可加速肝内糖酵解、戊糖磷酸循环和糖原合成。INS 由胰腺中胰岛 β 细胞分泌，进入血液后被肝脏摄取，而肝炎特别是病毒性肝炎可使 INS 的分泌减少，从而引起其他疾病如胰腺炎症。ALB 白蛋白又称清蛋白，主要由肝实质细胞合成，是血浆中主要的蛋白成分。白蛋白有维持血管内外体液的平衡，组织蛋白的补充修复，血浆中主要的蛋白载体等功能[17]。IL-6 是具有多种免疫活性的细胞因子，一般是由单核巨噬细胞、内皮细胞产生，病毒性肝炎参与免疫病理反应一般通过 IL-6 的调控有关，这可能与 HBcAg 诱导 IL-6，最后促使患者产生抗 HBc。也可能通过激活 T、B 等免疫细胞，或使肝细胞白蛋白合成减少，导致免疫系统发生紊乱最终导致病毒性肝炎[18]。

通过比较滨蒿和茵陈蒿的作用通路的异同性不难发现，Hepatitis B 在滨蒿和茵陈蒿中均有分布，且富集结果显著性较大，这说明滨蒿和茵陈蒿可能对病毒性肝炎都具有抑制作用，乙型肝炎病毒(HBV)是一种包膜病毒，RNA 的转录模板中的 pregenomic RNA (pgRNA)与病毒聚合酶蛋白相互作用，启动包衣进入核心颗粒。核心颗粒在内质网中完成与包膜蛋白的组装，最终被释放。HBV 感染可导致慢性肝炎，然后引发肝硬化最终导致肝癌的发生，这又称为“肝癌三部曲”[19] [20] [21]。HBV 蛋白靶向宿主蛋白参与多种功能，从而调节转录、细胞信号级联、增殖、分化和凋亡。通过比较滨蒿和茵陈蒿抗肝炎的差异性不难发现，滨蒿的预测结果主要以抗癌症为主，对诸多癌症均有作用通路，其中也包括了肝癌，这说明滨蒿可能对肝硬化和肝癌治疗效果更好，而茵陈蒿预测结果主要以抗炎通路为主，这说明茵陈蒿可能对肝炎治疗效果更好。比较结果发现，滨蒿和茵陈蒿在治疗肝炎时两者是存在差异性的，其分析结果在临床使用上解决了滨蒿和茵陈蒿两者均作为茵陈使用的模糊性。

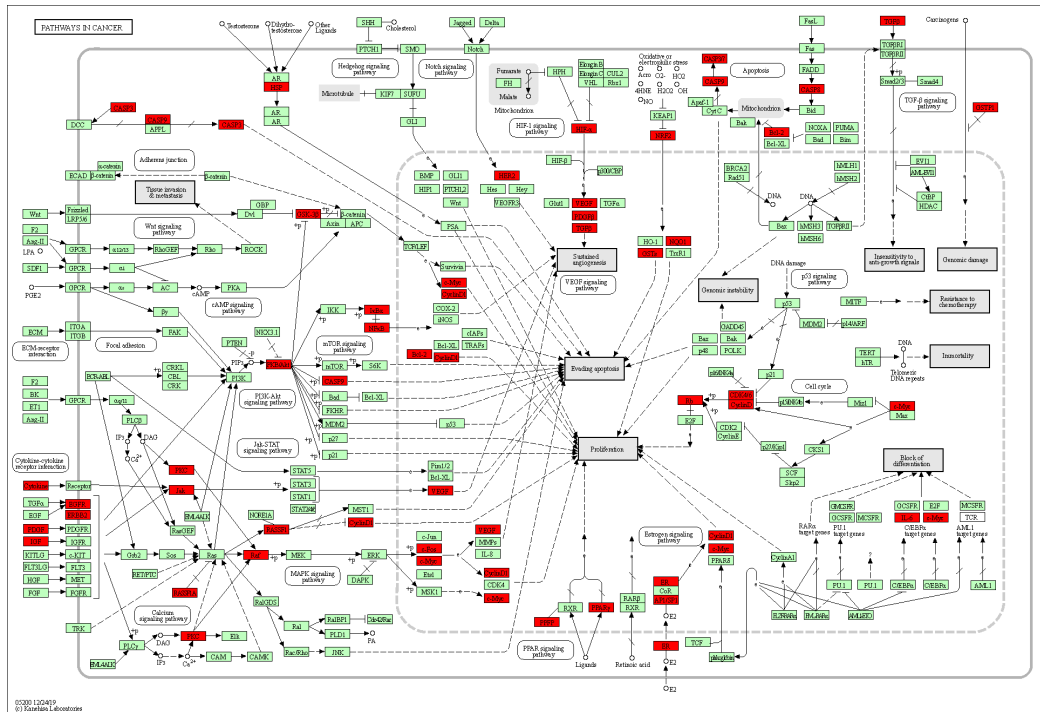


Figure 11. Labeling map of potential targets of *Artemisia scoparia* waldst. et Kit. on pathways in cancer signaling pathway
图 11. 滨蒿活性成分潜在靶点在 Pathways in cancer 信号通路上的标注图

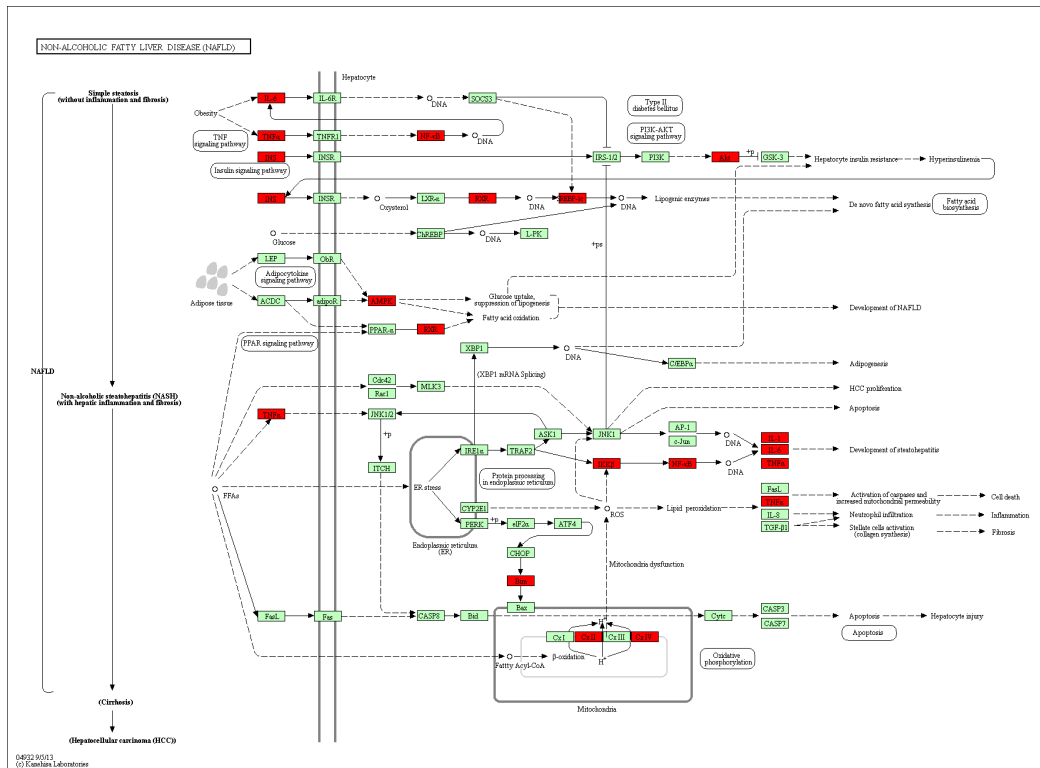


Figure 12. Labeling map of potential targets of *A. capillaris* Thunb. active components on pathways in cancer signaling pathway
图 12. 茵陈蒿活性成分潜在靶点在 Pathways in cancer 信号通路上的标注图

滨蒿抗肝炎主要通路是 Pathways in cancer, 其通路包含 MAPK (ERK) signaling Pathway、PI3K signaling Pathway、WNT signaling Pathway 等通路。根据 Keggmapper 分析结果, 肝癌(Hepatocellular carcinoma Liver cancer)在 Pathways in cancer 通路中与 PI3K signaling、WNT signaling 和 Calcium signaling 有关, 其调控主要通过直接或间接 PI3K-Akt, 最终抑制 Sustained angiogenesis、Evading apoptosis 和 Proliferation 的发生, 如图 11 所示。

茵陈蒿抗肝炎主要通路是 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 其通路包含 TNF signaling Pathway、PI3K signaling Pathway、Insulin signaling pathway 等通路。根据 Keggmapper 分析结果, 由于 IL6 和 TNF- α 通过直接或间接激活 Akt, Akt 磷酸化抑制 GSK-3, 从而间接作用 Hepatocyte insulin resistance。Hepatocyte insulin resistance 激活 INS 基因, 最终导致脂肪酸合成, 如图 12 所示。

本文运用网络药理学挖掘和筛选滨蒿、茵陈蒿的活性成分, 并对其作用靶点与机制进行初步的筛选与分析, 在对其对应的关键靶点及机制进行分析时, 发现滨蒿、茵陈蒿的关键靶点 AKT1、INS 等及相应的通路与糖尿病机制相关, 而据目前研究发现, 茵陈的降血糖机制是通过促进外周组织对葡萄糖的利用、提高其对胰岛的敏感性, 并抑制葡萄糖的吸收而降低血糖的作用[22]。有研究发现以茵陈为主药的茵陈蒿汤可改善湿热困脾型 2 型糖尿病患者的血脂水平, 这又与有相关报道茵陈可用来治疗糖尿病相吻合。滨蒿、茵陈蒿抗肝炎的机制与 Pathways in cancer、Measles 有关, 但滨蒿、茵陈蒿抗肝炎的具体机制还需进一步研究和验证。

基金项目

贵州省一流课程重点建设项目(黔教高发[2017] 158)。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020. 250.
- [2] 寇义华, 卢军利. 茵陈对黄疸型肝炎的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2011(5): 836-837.
- [3] 赵海亮. 中药材品种本草考证的学术史研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [4] 向志超. 加味三仁汤治疗乙肝所致慢性肝炎肝作用及机制研究的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [5] 王政, 葛冰洁, 王萌, 周鸿缘, 张雪梅. 中药对酒精性肝损伤的保护作用研究进展[J]. 延边大学农学学报, 2019, 41(3): 102-108.
- [6] 许晶瑶, 谢韬, 姚文清. 发展中国家乙型肝炎流行、预防和控制[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(1): 31-34.
- [7] Tao, W., Xu, X., Wang, X., *et al.* (2013) Network Pharmacology Based Prediction of the Active Ingredients and Potential Targets of Chinese Herbal Radix Curcumae Formula for Application to Cardiovascular Disease. *Journal of Ethnopharmacology*, **145**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.09.051>
- [8] Safran, M., Dalah, I., Alexander, J., *et al.* (2010) Gene Cards Version3: The Human Gene Integrator. *Database*, **2010**, Article ID: baq020. <https://doi.org/10.1093/database/baq020>
- [9] Grinter, S. and Zou, X.Q. (2014) Challenges, Applications, and Recent Advances of Protein-Ligand Docking in Structure-Based Drug Design. *Molecules*, **19**, 10150-10176. <https://doi.org/10.3390/molecules190710150>
- [10] 苑婕, 胡静, 贺虹, 张维金. 网络药理学在中医药现代化研究中的进展[J]. 海南医学, 2020, 31(20): 2688-2691.
- [11] 谭珍媛, 朱秋莲, 邱莉, 等. 威灵仙化学成分、药理作用及机制研究进展[J]. 海峡药学, 2018, 30(6): 1-10.
- [12] 谭焕萍, 马宝生, 王玉生. 茵陈临床效用[J]. 时珍国医国药, 1999(1): 79-80.
- [13] 翁书强, 姚群燕, 李希, 等. 槲皮素对刀豆蛋白 A 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(1): 40-44.
- [14] 朱晓婷. 叶酸在肝癌发生发展过程中的防护作用及其分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2013.

- [15] 刘静. Akt 基因表达对卵巢上皮性癌细胞增殖的影响[D]: [博士学位论文]. 河北: 河北医科大学, 2018.
- [16] 陈晶. 靶向封闭 AKT1 抑制肝癌细胞增殖和迁移的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [17] 付茜茹. 糖尿病辨证失范及黄芪葛根组分配伍调节胰岛素分泌的机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [18] 姜艳霞, 高丽君, 雷钧涛, 等. IL-6 在乙型病毒性肝炎中变化的探讨[J]. 第四军医大学吉林军医学院学报, 2005(1): 53-55.
- [19] 郝瑞栋. 肝细胞核因子 6 抑制乙型肝炎病毒基因表达和复制及其机制的研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2015.
- [20] 许绿叶. 谈肝病三部曲[J]. 现代养生, 2015(12): 12-15.
- [21] 章林平, 孙倩, 王威, 等. 茵陈有效成分的药理作用及其临床应用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2014, 11(1): 28-31.
- [22] 杨翠荣. 茵陈蒿汤加味对湿热困脾型 2 型糖尿病血脂的影响[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(14): 207-208.