

[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(16): 3865.

[10] 赵福玉, 何晓莹, 韩 力. 中药治疗高泌乳素血症的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2001, 16(11): 690-691.

[11] Wang X, Chen Y G, Ma L, *et al.* Effect of Chinese medical herbs-Huiru Yizeng Yihao on hyperprolactinemia and hyperplasia of mammary gland in mice[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(4): 24-35.

[12] 李丽姣. 麦芽治疗高泌乳素血症有效部位筛选及其作用机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.

[13] 周 威, 张恩景, 高铁祥. 大麦芽提取物治疗实验性高泌乳素血症的研究[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(10): 10-11.

[14] 魏安华, 蔡亚玲, 吴金虎, 等. 麦芽提取物对高泌乳素血症小鼠泌乳素水平的影响[J]. 医药导报, 2009, 28(11): 1441-1443.

[15] 胡敦全, 陈永刚, 吴金虎, 等. 生麦芽生物碱对高泌乳素血症模型大鼠激素水平的影响[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(5): 545-548.

[16] 林 拓, 邓运莲, 彭凤坤. 麦芽替代溴隐亭维持量治疗垂体泌乳素腺瘤[J]. 中国肿瘤临床, 1995, 22(6): 425-427.

[17] Wang X, Ma L, Zhang E J, *et al.* Water extract of *Fructus Hordei Germinatus* shows antihyperprolactinemia activity via dopamine D2 receptor[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 579054.

[18] Wang X, Ma L, Wu J H. Therapeutic effects of total alkaloids of *Fructus Hordei Germinatus* in hyperprolactinemic rats[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(Suppl 6): 2087-2093.

基于网络药理学研究舒肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制

姚贺之^{1,2}, 孙明月¹, 柴露露^{1,2}, 刘艳飞^{1,3}, 高蕊^{1*}
(1. 中国中医科学院西苑医院临床药理研究所, 北京 100091; 2. 中国中医科学院研究生院, 北京 100700; 3. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

摘要: **目的** 基于网络药理学研究舒肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制。**方法** 应用 TCSMP 在线数据库及分析平台筛选舒肝降脂胶囊中 5 味药材(丹参、泽泻、决明子、荷叶、柴胡)所含活性成分及其作用靶标, 将其与 Drugbank、Comparative Toxicogenomics Database、Therapeutic Target Database 等数据库检索的非酒精性脂肪性肝病相关靶标信息对接, 构建舒肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的“药物-靶点-通路-疾病”网络。**结果** 舒肝降脂胶囊潜在药物活性成分有 115 种, 组方药材中丹参、荷叶、柴胡、决明子可作用于 12 个非酒精性脂肪性肝病相关靶标, 主要富集于 PPARs 信号通路。**结论** 舒肝降脂胶囊可能通过作用于 PPAR 信号通路来增加胰岛素敏感性, 从而治疗非酒精性脂肪性肝病, 同时通过其复方药物配伍可有望对抗 PPAR γ 激活产生的水肿等不良反应。建议舒肝降脂胶囊临床应用人群应选择伴有糖代谢异常、代谢综合征、胰岛素抵抗的高危非酒精性脂肪性肝病患者。

关键词: 舒肝降脂胶囊; 非酒精性脂肪性肝病; 网络药理学; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)11-2389-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.11.006

Network pharmacology-based approach to study the action mechanisms of Shu-gan Jiangzhi Capsules in managing nonalcoholic fatty liver disease

YAO He-zhi^{1,2}, SUN Ming-yue¹, CHAI Lu-lu^{1,2}, LIU Yan-fei^{1,3}, GAO Rui^{1*}

(1. Institute for Clinical Pharmacology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

收稿日期: 2018-03-05
基金项目: 国家科技重大专项 (2017ZX09304003); 中医药国际合作专项 (GZYYGJ2017010); 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项 (2016ZX10)

作者简介: 姚贺之 (1990—), 女, 博士生, 研究方向为中西医结合临床、中药临床药理。Tel: 18910320686, E-mail: yaohezhi@163.com

*** 通信作者:** 高蕊, 博士生导师, 从事中药临床药理、中医内分泌方向研究。E-mail: ruigao@126.com

KEY WORDS: Shugan Jiangzhi Capsules; nonalcoholic fatty liver disease; network pharmacology; action mechanisms

非酒精性脂肪性肝病是指除酒精和其他明确肝损害因素所致的，以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征^[1]。根据其肝脏病理组织类型可分为非酒精性单纯性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌^[2]，其全球患病率预计在 25% ~ 45%^[3]。随着肥胖症和代谢综合征的广泛流行，近 20 年间亚洲国家非酒精性脂肪性肝病患病率迅速增长。据报道，我国上海、广州、香港等发达地区成人患病率达 15% 左右^[4]，相较于普通人群其恶性肿瘤、心血管疾病、肝病相关死亡风险分别增加 28%、25%、13%^[3]。该疾病发病机制复杂，目前广泛认可“二次打击”学说，第一次打击主要是胰岛素抵抗，引起肝细胞内脂质沉积；第二次打击主要是氧化应激和脂质过氧化，以促使疾病进展，多数学者认同其发病与代谢综合征密切相关，是后者的一种表现。目前，尚无确切有效的相关治疗药物^[5]，现有常规治疗措施的临床有效率均无法达到 50% 以上^[3]。

中医理论认为，肝胆疏泄失常，脾失健运，不能升清降浊、输布精微，致使瘀、痰、湿阻络是非酒精性脂肪性肝病的主要发病机理，治疗上大多采用疏肝健脾、活血祛湿的方法^[6]，有一定优势。其中，用于治疗“非酒精性脂肪肝炎，伴随肝酶升高”的参泽舒肝胶囊已于 2013 年 11 月获批上市；6 类中药舒肝降脂胶囊也于 2013 年 12 月完成Ⅱ期探索性临床试验，结果显示高剂量组在肝脾 CT 比值改善方面优于安慰剂组及低剂量组，它是由丹参、泽泻、决明子、荷叶、柴胡 5 味中药配伍组成的。由于中药方剂是一个各组方药物间协同作用的多成分、多靶点复杂体系，传统研究方法难以说明其体内作用机制，而系统药理学为中药复方综合研究提供了新的思路和视角^[7]。本研究即借助网络药理学技术探索舒肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的潜在作用机制及其药物配伍意义，以期为其临床应用定位提供参考。

1 方法

1.1 活性成分筛选 应用中药系统药理学数据库和分析平台（TCSMP），检索舒肝降脂胶囊中 5 味中药所含天然化合物。该平台作为一个独特的中药系统药理学平台，提供了药物-靶点-疾病的相关网

络信息，基于该数据库提供的类药性特征主要参数对检索结果作进一步筛选（OB ≥ 30%，DL ≥ 0.18），得到舒肝降脂胶囊的潜在活性成分。

1.2 作用靶标预测 TCSMP 的在线数据库及分析平台基于随机森林（RF）及支持向量机（SVM）方法，整合生物化学、基因组学和药理学信息，为药物多靶标系统预测提供了有利工具^[8]。本研究即通过该平台对筛选所得的舒肝降脂胶囊全部活性成分进行靶标预测。

1.3 非酒精性脂肪性肝病相关靶标检索 以“Non-Alcoholic Fatty Liver Disease”为关键词，检索 Drugbank（<https://www.drugbank.ca/>）、Comparative Toxicogenomics Database（CTD，<https://ctdbase.org/>）、Therapeutic Target Database（TTD，<https://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>）在线数据库，获得疾病相关靶标信息。

1.4 药物-靶点-通路-疾病网络构建 将舒肝降脂胶囊成分作用靶标与检索的非酒精性脂肪性肝病疾病相关靶标对接，寻找其在治疗中的主要作用靶点，再进一步应用 DAVID 生物信息数据库（<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>）对上述对接靶标进行通路富集分析，明确其作用通路及网络。

2 结果

2.1 活性成分 基于 TCSMP 在线数据库及分析平台检索得到舒肝降脂胶囊潜在药物活性成分 115 种，其中丹参含 65 种，泽泻含 10 种，决明子含 14 种，荷叶含 15 种，柴胡含 17 种，荷叶和柴胡共有成分 3 种，泽泻和荷叶、柴胡和决明子、柴胡和丹参共有成分各 1 种。见图 1。

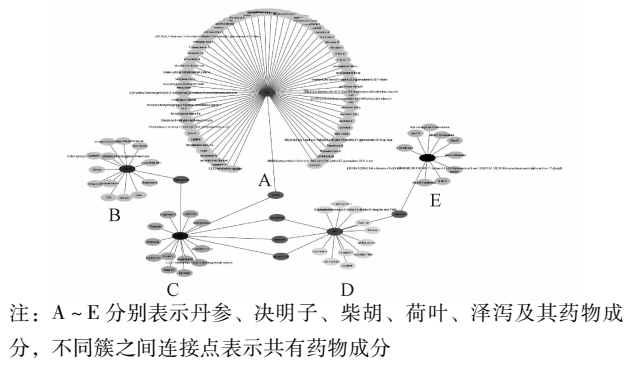


图 1 活性成分网络图
Fig. 1 Network chart for active components

2.2 作用靶标 舒肝降脂胶囊中 115 种潜在活性成分在 TCSMP 分析平台预测得到 1 539 个作用靶标，去除重复后保留 199 项。见图 2。

2.3 非酒精性脂肪性肝病相关靶标 汇总 Drugbank、CTD、TTD 数据库检索结果，共得到 NAFLD 疾病相关靶点 56 个。见表 1。

2.4 药物-靶点-通路-疾病网络 对接舒肝降脂胶囊成分作用靶标与非酒精性脂肪性肝病相关靶标，得到共有靶标 12 个（见表 2），对其作进一步富集分析，得到相关通路 10 条（见表 3），其中富集结

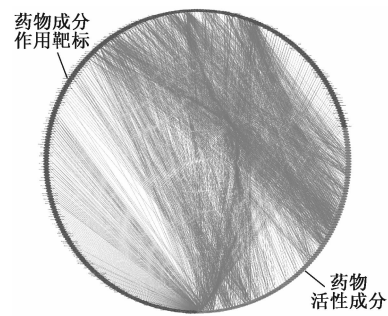


图 2 作用靶标网络图

Fig. 2 Network chart for action targets

表 1 非酒精性脂肪性肝病相关靶点

Tab. 1 Related targets for nonalcoholic fatty liver disease

数据库	相关靶点
Drugbank	P35354\Q13621\P55011\Q9UP95\Q9H2X9\P13569\Q14973\Q4U2R8\Q8TCC7\Q9NSA0\Q9Y694\P46721, 共 12 个
CTD	P21439\P12821\Q15848\Q9P2W7\P08571\P04141\P05093\P05177\P05181\P00734\P25445\P49327\Q9NSA1\P08263\P09488\P09211\P30711\Q9Y6K9\P01583\P08700\P05112\Q06074\P25391\P01130\P41159\P15018\P03956\Q16236\Q9NST1\Q07869\Q03181\P14222\P55895\Q8WTV0\P05120\Q96EB6\P36956\Q76061\P01137\Q9BZW4\P20333\P17861, 共 42 个
TTD	P37231\Q07869\Q03181, 共 3 个

表 2 治疗非酒精性脂肪性肝病潜在靶点

Tab. 2 Potential targets for treating nonalcoholic fatty liver disease

相关靶点	蛋白	基因	来源
P05177	Cytochrome P4501A2	CYP1A2	丹参、荷叶、柴胡
P49327	Fatty acid synthase	FASN FAS	丹参、荷叶、决明子
P09488	Glutathione S-transferase Mu 1	GSTM1 GST1	丹参、荷叶、柴胡
P09211	Glutathione S-transferase P (GSTP1-1)	GSTP1 FAES3 GST3	
P01583	Interleukin-1 alpha (IL-1 alpha)	IL1A IL1F1	荷叶
P05112	Interleukin-4 (IL-4)	IL4	丹参
P03956	Interstitial collagenase (MMP-1)	MMP1 CLG	丹参、荷叶、柴胡
Q07869	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-alpha)	PPARA NR1C1 PPAR	荷叶、柴胡
Q03181	Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR-delta)	PPARD NR1C2 PPARB	荷叶、柴胡
P01137	Transforming growth factor beta-1 (TGF-beta-1)	TGFB1 TGFB	荷叶、柴胡
P37231	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma)	PPARG NR1C3	丹参、荷叶、柴胡
P35354	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2 COX2	丹参、荷叶、柴胡、决明子

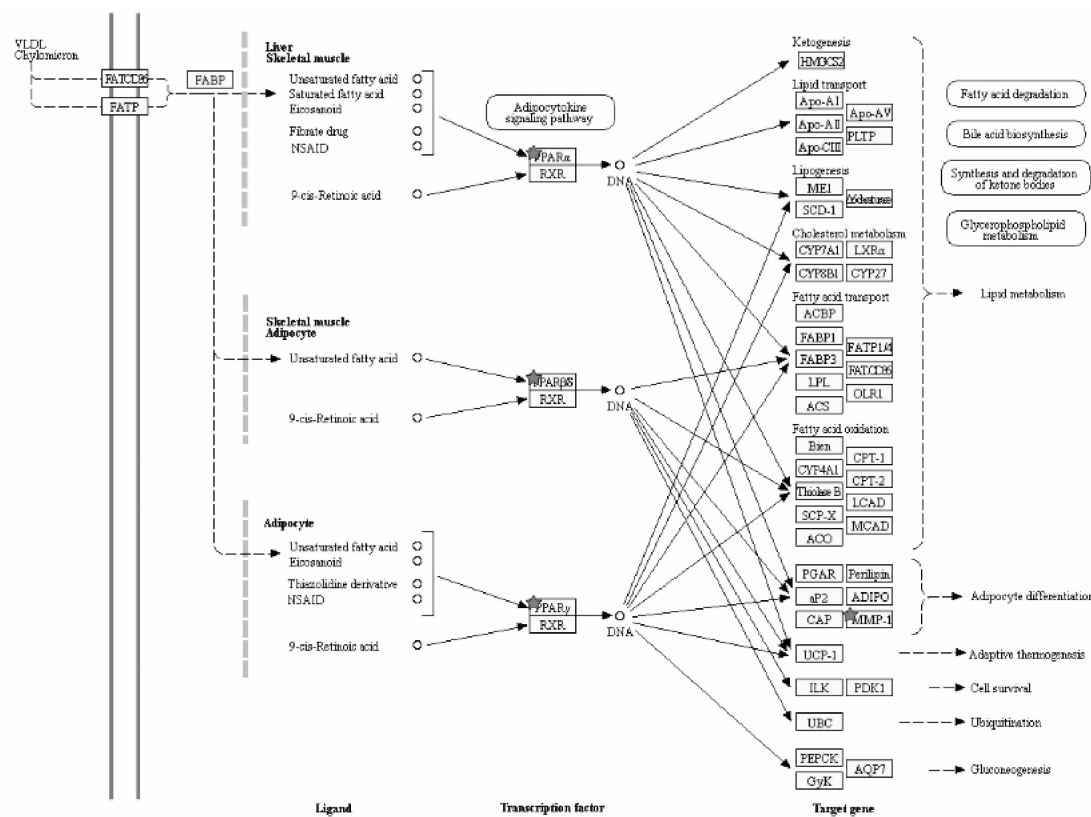
表 3 治疗非酒精性脂肪性肝病潜在通路

Tab. 3 Potential pathways for treating nonalcoholic fatty liver diseases

KEGG 通路	富集基因/[个(%)]	P 值	FDR 值
PPAR signaling pathway	4(33.3)	0.000 14	0.011
Leishmaniasis	4(33.3)	0.000 16	0.006 4
Chemical carcinogenesis	4(33.3)	0.000 23	0.006 1
Pathways in cancer	5(41.7)	0.002 5	0.048
Inflammatory bowel disease (IBD)	3(25)	0.004 4	0.068
Drug metabolism-cytochrome P450	3(25)	0.005	0.064
Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	3(25)	0.005 8	0.065
Rheumatoid arthritis	3(25)	0.008 2	0.079
Osteoclast differentiation	3(25)	0.018	0.15
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	3(25)	0.023	0.17

注:KEGG 通路为京都基因与基因组百科全书通路,FDR 值为统计学错误发现率

果显示意义最佳者为 PPARs 信号通路（见图 3）。PPARs 是由脂肪酸及其衍生物激活的核激素受体，包括 PPARα、PPARβ/δ、PPARγ 3 种亚型，其中 PPARα 通过调控肝脏和骨骼肌的脂质代谢，在清



注：★表示预测靶标

图3 PPAR 信号通路组成

Fig.3 Composition of PPAR signaling pathway

除循环及细胞脂质的过程中发挥作用；PPARβ/δ 参与脂质过氧化和细胞增殖；PPARγ 促进脂肪细胞分化，增强血糖摄取^[9]。

3 讨论

对非酒精性脂肪性肝病的治疗方法首选生活方式干预，但这一措施的有效性基于强化认知-行为教育的执行情况，无论患者还是医生均须为此投入充足时间，而对于一些不愿改变原有生活方式的患

者可能收效甚微^[10]。在药物治疗方面，虽然 2017 年 7 月美国肝病研究协会更新发布的《非酒精性脂肪性肝病诊断与管理实践指南》建议非酒精性脂肪性肝病早期药物治疗仅限于病理确诊的非酒精性脂肪性肝炎及纤维化患者^[11]，但对于生活方式干预难以取效的高危患者，药物治疗也应适当考虑^[10]。在当前药物研发中，改善胰岛素敏感性的化合物仍是候选药物热点^[12]，见表 4。

表 4 相关药物研发

Tab.4 Research and development of related drugs

化合物	研发公司	适应证	研发阶段	作用机制
Netoglitazone	Mitsubishi Pharma	2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病	2 期临床试验	PPAR α、δ、γ 激动剂
GSK-677954	GSK	2 型糖尿病和胰岛素抵抗、2 型糖尿病和代谢综合征相关的糖脂异常、非酒精性脂肪性肝病	2 期临床试验	PPAR α、δ、γ 激动剂
KD-3020	Kalypsys	血脂异常和糖尿病、非酒精性脂肪性肝病	临床前研究	选择性 PPARδ 激动剂

网络药理学融合了系统生物学和多向药理学的思想，通过系统分析方法观察药物对生物网络的作用和影响。本研究应用该方法对舒肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制进行探索，显示复

方中来源于丹参、荷叶、柴胡、决明子的活性成分可能通过调控 PPAR 信号通路，激活 PPAR α、δ、γ 来发挥治疗作用，这与当前该疾病的西药研发方向吻合。目前临床应用广泛的糖尿病治疗药物噻唑

烷二酮类即为 PPAR γ 激活剂，但体质量增加和水肿是其常见副作用^[1]；本研究发现舒肝降脂胶囊所含泽泻中未找到可作用于 PPAR 信号通路的活性成分，但它属于利水渗湿消肿药，性味甘、淡、寒，归肾、膀胱经，功善利水渗湿、清热泻火，临床用于小便不利、水肿胀满，痰饮泄泻以及带下淋漓，阴虚火旺的治疗。现代药理研究表明，泽泻可使尿中钠、氯、钾、尿素排泄量增加，具有利尿作用^[13]，这为该药在本方中的配伍提供了合理支持，同时也显示出中药复方多成分、多靶点的作用优势和特色。

目前，胰岛素抵抗在非酒精性脂肪性肝病患者发展为非酒精性脂肪性肝炎过程中的特征性和预测性已得到普遍认可^[12]。本研究提示，舒肝降脂胶囊可能通过作用于 PPAR 信号通路增加胰岛素敏感性，从而发挥治疗非酒精性脂肪性肝病的作用，同时通过复方药物配伍有望对抗 PPAR γ 激活产生的不良反应。基于上述研究结果，建议舒肝降脂胶囊临床应用人群定位应结合非酒精性脂肪性肝病危险因素评估^[-3,14]，选择高危患者，尤其是伴有糖代谢异常、代谢综合征、胰岛素抵抗者。中医学整体观念及中药复方多成分、多途径、多靶点协同作用的特点对其研究方法提出了更高的要求，而系统药理学及网络药理学的应用为中医药现代研究提供了新思路和新方法。通过“药物-靶点-通路-疾病”相互作用网络分析，综合研究药物对疾病网络的干预和影响，可揭示多成分药物协同作用机制，从而进一步为中药临床应用精确定位提供参考^[15]。

参考文献：

[1] 葛均波，徐永健. 内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2014.

[2] Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(4): 364-377.

[3] Rinella M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263-2273.

[4] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南（2010 年修订版）[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2010, 19(6): 483-487.

[5] 雷 寒. 内科学[M]. 南京：江苏科学技术出版社，2013.

[6] 刘 汶. 刘汶脾胃病临证心悟[M]. 北京：中国中医药出版社，2014.

[7] Huang J H, Li L, Cheung F, *et al.* Network pharmacology-based approach to investigate the analgesic efficacy and molecular targets of Xuangui Dropping Pill for treating primary dysmenorrhea[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 7525179.

[8] Yu H, Chen J X, Xu X, *et al.* A systematic prediction of multiple drug-target interactions from chemical, genomic, and pharmacological data[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37608.

[9] PPAR signaling pathway [DB/OL]. [http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget? pathway: map03320](http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?pathway:map03320).

[10] Marchesini G, Moscatelli S, Agostini F, *et al.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with focus on emerging drugs [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2011, 16(1): 121-136.

[11] 南月敏，付 娜，李文聪，等. 2017 美国非酒精性脂肪性肝病诊断与管理指南解读[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(9): 687-694.

[12] Federico A, Niosi M, Vecchio Blanco C D, *et al.* Emerging drugs for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2008, 13(1): 145-158.

[13] 高学敏. 中药学[M]. 北京：人民卫生出版社，2000.

[14] Angulo P, Hui J M, Marchesini G, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD[J]. *Hepatology*, 2007, 45(4): 846-854.

[15] 中国癌症基金会，《中国肿瘤临床年鉴》编辑委员会. 中国肿瘤临床年鉴（2012）[M]. 北京：中国协和医科大学出版社，2013: 178.