

基于生物靶标网络分析的山豆根抗乙肝病毒的作用机制初步研究

柴 焯^{1,2,3}, 孟雅坤², 柏兆方², 张雅铭², 肖小河^{2*}, 牛 明^{2*}

(1. 解放军军事医学科学院, 北京 100850; 2. 解放军 302 医院全军中医药研究所, 北京 100039;
3. 武警北京总队第三医院, 北京 100141)

摘要: 山豆根是一味常用于治疗乙肝的中药, 在改善症状、保肝降酶、利胆退黄等方面疗效确切, 但其抗乙肝病毒的作用机制尚不明确。为此, 本文基于系统生物学的思想, 通过整合网络药理学与代谢组学两种技术, 较为系统地分析山豆根抗病毒的主要作用机制。首先, 通过预测山豆根中主要化学成分的作用靶标, 建立山豆根的“药物成分-靶标”网络; 其次, 以人肝癌细胞 HepG2.2.15 为研究对象, 通过代谢组学技术分析山豆根抗乙肝的主要代谢过程和其影响的代谢物; 最后, 通过构建“药物成分-靶标-代谢物”网络, 分析山豆根抗乙肝的主要作用靶标及代谢物, 进而阐明其主要作用机制。山豆根可能主要作用于 16 个靶标蛋白发挥抗乙肝病毒作用, 其作用机制可能与调节视黄醇代谢、过氧化物酶体增殖物激活型受体 (peroxisome proliferator activate-receptors, PPAR) 信号通路、癌症中的转录失调等过程有关, 从而达到控制乙肝病毒复制、调节机体免疫和代谢功能紊乱等作用。

关键词: 山豆根; 网络药理学; 代谢组学; 乙肝病毒

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 03-0396-07

Mechanism of anti-hepatitis B virus activity of Tonkinensis based on biological targets network

CHAI Xuan^{1,2,3}, MENG Ya-kun², BAI Zhao-fang², ZHANG Ya-ming², XIAO Xiao-he^{2*}, NIU Ming^{2*}

(1. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 2. China Military Institute of Chinese Medicine, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China; 3. The 3th Hospital of Chinese Armed Police Force in Beijing, Beijing 100141, China)

Abstract: Tonkinensis is commonly used in the treatment of hepatitis B infection in China with its effectiveness in reducing clinical symptoms and improving liver function. However, the mechanism of the anti-HBV (hepatitis B virus) effect of Tonkinensis is still not clear. In this study, an integrative analysis using the network pharmacology and metabolomics was employed in identification of the main targets and mechanisms of Tonkinensis in treatment of HBV infections. First, the “drug-target” network was established by predicting the targets of the main chemical components of Tonkinensis; Secondly, the differential metabolites associated with the anti-HBV effect of Tonkinensis were analyzed with the LC-MS based metabolomics in HepG2.2.15 cells; Finally, the “drug ingredients-targets-metabolites” network was constructed to screen the main anti-HBV targets of Tonkinensis. The results suggest that Tonkinensis may act on 16 target proteins in the network of retinol metabolism, peroxisome proliferator activate-receptors (PPAR) signaling pathway and transcriptional regulation

收稿日期: 2017-11-14; 修回日期: 2018-01-12.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81330090, 81503247, 81721002); 中医药行业科研专项 (201507002); 全军医学科技“十二五”科研项目 (BWS11J049).

*通讯作者 Tel: 86-10-66933325, E-mail: nmbright@163.com;

Tel: 86-10-66933322, E-mail: pharmacy302@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-1124

of cancer and so on, which contributed to the control of HBV replication and the regulation of immune function and metabolic disorders.

Key words: Tonkinensis; network pharmacology; metabolomics; hepatitis B virus

山豆根为豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* Gagnep.^[1]的干燥根和根茎,药性苦、寒,有毒,归肺、胃经,具有清热解毒、利咽消肿的功效,其主要药理作用有抗肿瘤、抗炎、抑菌、保肝、增强免疫及清除自由基等,对病毒性肝炎及急、慢性扁桃体炎具有较好的疗效^[2]。山豆根是临床上治疗乙肝的常用中药之一,由山豆根提取物制成的山豆根注射液在临床上也具有较好的抗乙肝病毒效果。本实验室前期研究已证实,山豆根中所含的生物碱类有效成分(氧化苦参碱、苦参碱、槐果碱、槐定碱等)可抑制 HepG2.2.15 细胞乙肝表面抗原 (HBs Ag)、乙型肝炎 E 抗原 (HBe Ag) 的分泌和乙肝病毒基因 (HBV DNA) 的复制^[3];山豆根中的有效成分槐果碱还可通过发挥调节免疫作用,显著改善小鼠肝脏炎症和损伤^[4];苦参碱能显著抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖和细胞迁移^[5];氧化苦参碱对 HBV 复制有明显的抑制作用^[6]。尽管山豆根抗乙肝的作用明确,但其药效作用机制尚缺乏系统研究。

由于中药成分复杂,传统的中药作用机制研究缺少对有效成分、生物靶标及代谢物之间相互作用的整体分析,网络药理学是从整体上预测药物、成分和疾病的靶标,将其建立一个多层次的网络,锁定药物与疾病相互关联的关键靶标,然后利用生物信息学方法,分析靶标对应的通路^[7]。代谢组学是研究细胞或体液、组织整体的代谢物变化和整体调节的整体效果。这两种研究方法与中药发挥整体疗效的观点相似。因此,本文拟基于系统生物学的整体观思想,对药物抑制 HepG2.2.15 细胞 HBV DNA 的作用进行评价,结合网络药理学和代谢组学分析,探究山豆根抗乙肝病毒的机制,为探索中药作用机制提供新的研究方法和策略。

材料与方法

材料 HepG2.2.15 细胞株(国家细胞中心北京协和细胞库); DMEM 培养基 (HyClone 公司); 精品胎牛血清、G418、胰酶 (Gibco 公司); 甲醇 (批号: 151116)、色谱 (批号: 112189) (色谱级, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 甲酸 (批号: 130129, 色谱级, 天津赛孚公司); 山豆根药材 (批号: 160226, 广西产,

北京鹤延龄药业发展有限公司), 经鉴定为豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* Gagnep 的干燥根和根茎。

仪器 CO₂ 培养箱 (日本三洋公司); 真空冷冻干燥机 (Biosafer 公司); 台式低速离心机 (湖南湘仪离心机仪器有限公司, 型号: L-550); 电子天平 (美国 Mettler Toledo 公司, 型号: XS-205); Agilent 6550 Q-TOF 液质联用仪; Agilent 1290 超高效液相色谱仪。

山豆根生物靶标的网络构建 山豆根的化学成分信息来源于 TCMSP 和 TD@T 数据库, 收集各化学成分相应的分子结构 (*.mol2), 并运用 PharmMapper 软件预测成分在人体内可能的作用靶标, 筛选其中 Fit Score 大于 4 分的靶标作为药物靶标。山豆根能够影响乙肝相关疾病靶标通过人类孟德尔遗传数据库 OMIM (<http://www.omim.org/>) 搜集。上述所有靶标均通过 UniProt 数据库获取其 UniProt ID 信息, 并用于后续网络构建。

根据山豆根所含化学成分与其作用靶标的对应关系以及 DIP 数据库中的蛋白质相互作用信息, 将搜集到的山豆根化合物成分、药物作用靶标和疾病靶标进行关联, 构建“化合物-靶标-疾病”网络, 并将其导入 Cytoscape3.0 软件中进行可视化, 筛选后的主要作用靶标, 通过 DAVID 在线软件分析与山豆根抗乙型肝炎相关的信号通路。

山豆根的制备 称取山豆根饮片 100 g, 置于 1 L 圆底烧瓶中, 加入 6 倍量的水加热回流提取 2 次, 每次 1 h, 合并 2 次滤液, 以 3 500 r·min⁻¹ 离心 20 min, 上清减压浓缩至原体积的 1/10, 再以 20 000 r·min⁻¹ 离心 30 min, 去除残渣, 上清液冷冻后置于真空冷冻干燥机中冷冻干燥 48 h 后, 取出放置干燥器中以备用^[8]。所得提取物通过紫外光谱对总生物碱含量进行检测, 测得水提物的总生物碱含量为 6.98 mg·g⁻¹。

细胞培养 将 HepG2.2.15 细胞接种于 DMEM 混合培养基中 (含 10% 胎牛血清、400 μg·mL⁻¹ G418、1% 青霉素和链霉素), 置于 5% CO₂ 培养箱中培养。取对数生长期的细胞, 按照每毫升 1×10⁶ 个接种于 96 孔板中, 每孔 100 μL, 培养箱孵育 24 h, 弃上清液。实验组分别加入含有不同药物浓度的完全培养基, 对照组添加等量完全培养基, 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中继续培养 12 h, 弃上清液, 每孔加入 10% CCK-8 完全

培养基,再次置于反应箱 2 h,酶标仪检测各孔吸光度 (A),检测波长 450 nm。按照公式得到细胞存活率 (SR),以最大无毒剂量应用于后续实验。 $SR = (A_{\text{实验组}} - A_{\text{空白组}}) / (A_{\text{对照组}} - A_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。

取长满培养瓶的 HepG2.2.15 细胞,以胰酶消化 2 min,弃消化液,加培养液轻轻吹打。调整细胞数为 6×10^5 个/mL,接种于细胞培养板,6 孔板每孔 2 mL,5% CO₂ 培养,贴壁后药物组加入最大无毒剂量的山豆根提取物,对照组添加等量完全培养基,给药 3 天,收集样品。

样品收集与处理 细胞培养完成后,收集上清,采用实时荧光定量 PCR 法对 HBV DNA 进行检测,细胞则以 PBS 洗涤 2 次,再使用 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 溶液 (0.8 mL) 消化后,常温离心 ($800 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 3 min),去除上清液,再使用等渗 PBS (2 mL) 洗涤 3 次,最后用 PBS 重悬至 1 mL, $1500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,弃去上清液,重悬于 0.5 mL 预冷的超纯水,涡旋 20 s,冰浴 10 min,然后按超纯水与乙腈体积 1:3 沉淀蛋白,再次涡旋 20 s,4 °C 下静置 10 min, $10000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清液于 1.5 mL 离心管而后置于 -80 °C 冰箱保存。

代谢组学检测 将处理好的样品经 0.22 μm 针头滤膜过滤,滤液采用 Agilent 6550 Q-TOF 液质联用仪进行检测。液相采用 Agilent 1200 HPLC,流动相 A: 含 0.1% 甲酸的纯水;流动相 B: 含 0.1% 甲酸的纯乙腈,流速为 $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,色谱梯度为: 0~1 min 5% B, 1~9 min 5%~40% B, 9~19 min 40%~90% B, 19~21 min 90%~100% B, 21~25 min 100% B。取各样品少量,混合后作为质控 (quality control, QC) 样品,每检测 5 样品运行 1 个 QC。

数据处理 代谢组学数据经 Profinder (Ver B.06.00) 软件进行预处理,并采用 GeneSpring (Ver 13.1.1) (美国安捷伦科技股份有限公司) 对上述数据

进行过滤及归一化。归一化后的数据导入 SIMCA (13.0, Umetrics, Sweden) 软件中进行多变量数据分析,包括主要成分分析 (PCA) 和偏最小二乘法-差异分析 (OPLS-DA),筛选 OPLS-DA 分析中 VIP 值 > 1, $|P(\text{corr})| \geq 0.5$ 且组间具有显著性差异 ($P < 0.05$, flod change > 1.5) 的化合物,并通过 METLIN 数据库进行化合物鉴定,将有鉴定结果的化合物作为山豆根的疗效生物标志物,并利用 MBRole (<http://csbg.cnb.csic.es/mbrole2/index.php>) 软件检索与代谢生物标志物相关的蛋白。

结果

1 基于 HepG2.2.15 细胞的山豆根抗乙肝病毒研究

首先对山豆根的有效浓度进行了初步检测,并以此剂量考查其对 HBV-DNA 的抑制作用。不同浓度的山豆根提取物 ($250 \sim 2000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 对 HepG2.2.15 细胞的影响如生长曲线 (图 1A) 所示,后续实验选择 $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为最大无毒剂量进行给药,发现其可有效抑制 HepG2.2.15 细胞 HBV DNA 的复制,且其抑制作用有统计学意义 (图 1B)。结果表明,山豆根提取物在 $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的无毒剂量下,具有一定的抗乙肝作用,因此本实验选择该剂量作为有效剂量,进行山豆根抗乙肝作用的代谢组学研究。

2 山豆根抗乙肝的代谢组学研究

对各组细胞的代谢物进行代谢组学分析,PCA 分析结果表明 (图 2A, B),对照组与给药组能够有效分离,相同实验组数据聚集性较好;通过 OPLS-DA 分析 (图 2C~F),选择 VIP 值 > 1, $|P(\text{corr})| \geq 0.5$ 且组间具有显著性差异 ($P < 0.05$, flod change > 2) 的代谢物,采用 METLIN 进行代谢物鉴定,共筛选代谢生物标志物 23 个,鉴定结果如表 1 所示。采用 MBRole 软件对已鉴定的代谢标志物进行代谢酶分析,从 KEGG 数据库中共发现 75 个酶蛋白可能参与调控其

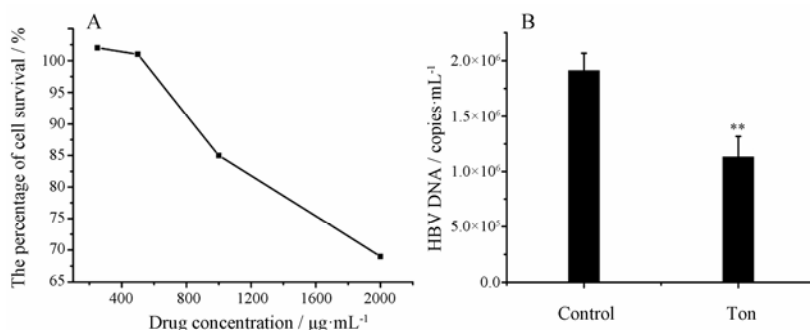


Figure 1 Effect of Tonkinensis extractions (Ton, $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) on the cytotoxicity (A) and hepatitis B virus (HBV) DNA secretion (B) in the HepG2.2.15 cells. ** $P < 0.01$ vs control

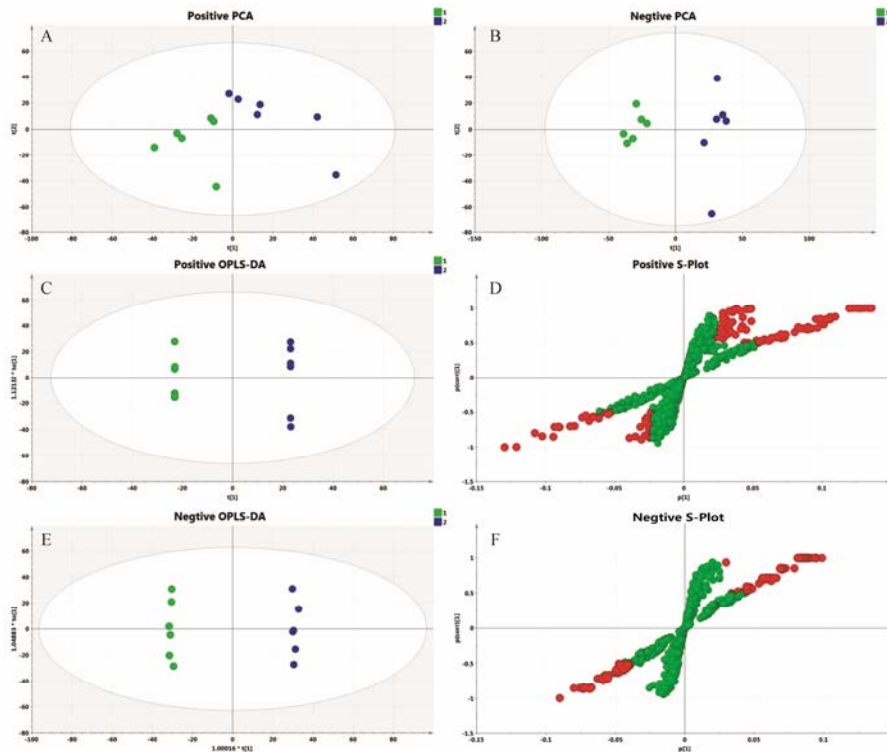


Figure 2 LC-MS-based cellular metabolomic analysis of the anti-HBV effect of Tonkinensis extractions in HepG2.2.15 cells. A and B shows the PCA score plot of the samples with and without Tonkinensis treatment in positive (A) and negative (B) ion mode. C-F shows the score plot (C and E) and *S*-plot (D and F) of OPLS-DA in positive (C and D) and negative (E and F) ion mode. The red spots represent for the metabolites of VIP > 1 and $|P(\text{corr})| \geq 0.5$ in OPLS-DA model

Table 1 Summary of the differential metabolites related to the anti-HBV effect of Tonkinensis based on HepG2.2.15 cells. PG: Phosphatidylglycerol; PA: Phosphatidate; TG: Glycerin trilaurate

Compound	<i>m/z</i>	$\Delta m/z$	KEGG No.
Pseudotropine	141.115 8	-3.09	C02066
Lupanine	248.189 6	-2.97	C10772
PG (6 : 0/6 : 0) [U]	442.197 5	-1.62	C00344
2-Phenyl-1,3-propanediol monocarbamate	195.089 8	-1.32	C16586
13-Hydroxylupanine	264.184 1	-1.22	C02621
Formononetin	268.073 8	-0.90	C00858
3 α ,7 α -Dihydroxy-5 β -cholestanate	434.340 0	-0.90	C04554
PA (20 : 4(5Z,8Z,11Z,14Z)/0 : 0)	458.243 7	-0.79	C00681
Apigenin	270.053 0	-0.66	C01477
2',7'-Dihydroxy-4',5'-methylenedioxy-isoflavone	298.047 5	0.80	C16226
Calcitriol	416.328 6	1.07	C01673
<i>L</i> -Palmitoylcarnitine	400.341 8	2.15	C02990
6-Thioinosine-5'-monophosphate	364.023 4	2.35	C04646
Pseudobaptigenin	282.052 1	2.56	C10522
Calcidiol	400.333 1	2.57	C01561
6 α -Hydroxy-castasterone	466.364 4	3.06	C15803
Etoposide	588.182 4	3.21	C01576
Pinacidil	245.163 2	3.45	C13729
Kaempferol	286.046 7	3.63	C05903
TG (18 : 2(9Z,12Z)/18 : 2(9Z,12Z)/18 : 2(9Z,12Z))	878.733 1	3.69	C00422
Afzelin	432.103 9	4.04	C16911
2'-Hydroxybiochanin A	300.062 1	4.29	C12135
5- <i>L</i> -Glutamyl-taurine	254.056 1	4.55	C05844

中 8 个代谢物的改变。

3 山豆根抗乙肝的生物靶标网络构建

本研究共筛选山豆根成分 38 个, Pharmmapper 预测的成分作用靶标共 58 个, OMIM 数据库中检索乙肝相关的疾病靶标共 64 个。利用 DIP 蛋白质相互作用信息将上述结果与代谢组学结果进行关联, 构建基于“药物-靶标-代谢物”的生物靶标网络(图 3A), 图中红色三角形代表山豆根中化学成分, 浅蓝色的圆点代表 Pharmmapper 预测的山豆根成分作用靶标, 黄色圆点代表乙型肝炎相关的疾病靶标, 黄色方形代表成分靶标和疾病靶标重合, 紫色圆点代表与不同靶标存在相互作用的蛋白质, 绿色菱形代表山豆根的疗效生物标志物。

4 基于生物靶标网络分析的山豆根抗乙肝作用机制

对图 3A 的生物靶标网络进行简化, 提取与代谢标志物相关的山豆根作用网络见图 3B, 其中包括山豆根的药物作用靶标(浅蓝色节点) 8 个: 甲状腺素转运蛋白(TTR, P02766)、视黄酸受体 α (RAR α , P10276)、细胞色素 P450 氧化酶 2C8(CYP2C8, P10632)、维生素 D₃ 受体(VDR, P11473)、乙醇脱氢酶 3(ADH5, P11766)、视黄酸受体 α (RXR α , P19793)、

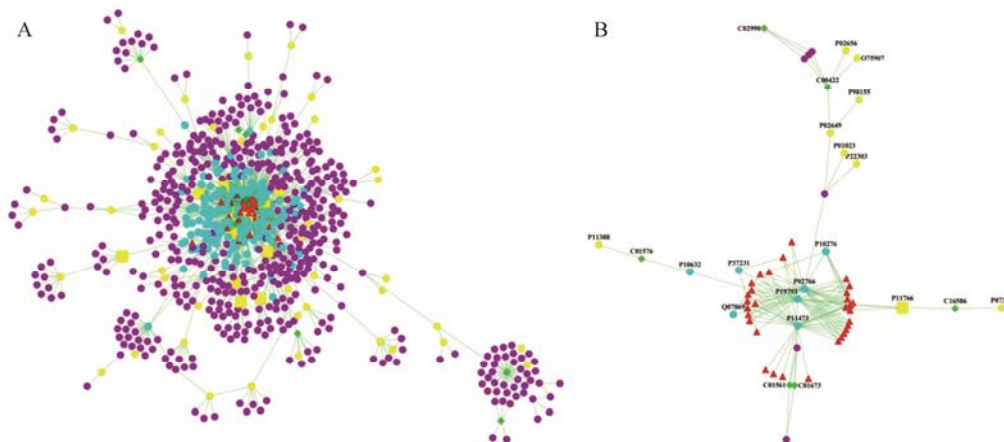


Figure 3 The biological target network related to the anti-HBV effect of Tonkinensis (A) and its sub-network related to the differential metabolites (B). The red triangles represent the active chemical constituents of Tonkinensis, the blue dots represent the indirect targets for drugs, the yellow dots represent the targets of hepatitis B, the yellow squares represent the common targets of herb and disease, green diamonds are the differential metabolites and the purple dots represent the interactional proteins with targets or metabolites

过氧化物酶体增生物激活受体 γ (PPAR- γ , P37231)、过氧化物酶体增生物激活受体 α (PPAR- α , Q07869); 山豆根可作用的乙肝疾病靶标 (黄色节点) 9 个, 包括: 酰基辅酶 A (O75907)、 α 2-巨球蛋白 (P01023)、载脂蛋白 E (P02649)、载脂蛋白 C (P02656)、乙醇脱氢酶 5 (P07327)、DNA 拓扑异构酶 II α (P11388)、乙醇脱氢酶 3 (P11766)、乙酰胆碱酯酶 (P22303) 和极低密度脂蛋白受体 (P98155)。采用 DAVID 软件对上述靶标进行通路富集分析, 结果表明山豆根对乙肝的干预作用可能主要通过调节视黄醇代谢、PPAR 信号通路、癌症中的转录失调、药物代谢细胞色素 P450 酶和脂肪细胞因子信号通路等过程实现 (表 2)。

讨论

本文运用系统生物学的方法, 从其药效作用靶标和对病毒感染细胞的代谢变化两方面入手, 较为系统的阐释了山豆根抗病的主要作用机制, 结果表明山豆根抗 HBV 感染的主要作用包括直接抗病毒、免疫抗病毒及调节机体代谢紊乱等。

直接抗病毒作用主要表现在山豆根对 HBV 复

制的干预作用: 乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 是 HBV 前基因组 RNA 转录的原始模板, 对 HBV 的循环复制及感染状态的建立有十分重要的意义。HBV-cccDNA 作为病毒转录、复制的模板, 需要在 DNA 拓扑异构酶作用下, 经过频繁地去超螺旋、解双链、转录后重新形成双链结构、再超螺旋化的动态变构过程, 实现 HBV 的复制^[9]。而山豆根可能作用于拓扑异构酶 (DNA 拓扑异构酶 II α), 干预 HBV 的复制过程, 从而影响 HBV 在体内的增殖, 发挥抗病毒作用。

间接抗病毒作用主要表现在山豆根对免疫的调节作用及对病毒复制和入侵的干预作用: ① 本研究的结果表明, 山豆根可通过对甲状腺素运转蛋白的干预作用, 影响乙酰胆碱酯酶 (P22303) 和 α 2-巨球蛋白 (P01023) 的活性。 α 2-巨球蛋白与慢性活动性肝炎患者免疫功能降低关系密切, 且在肝炎患者中高表达^[10]。因此, 山豆根可能通过调节机体的免疫功能发挥抗病毒作用。② 山豆根还能通过直接和间接作用干预视黄酸受体 α 和视黄醇类 X 受体 α , 间接作用主要是通过调节乙醇脱氢酶 3 (P11766), 影响视黄

Table 2 Pathway enrichment analysis of the screened targets of Tonkinensis by the integration of network pharmacology and metabolomics

Pathway	Count	P	Gene
Retinol metabolism	3	0.004	P10632, P11766, O75907
PPAR signaling pathway	3	0.004	P19793, P37231, Q07869
Transcriptional misregulation in cancer	3	0.023	P19793, P10276, P37231
Thyroid cancer	2	0.041	P19793, P37231
Drug metabolism - cytochrome P450	2	0.094	P10632, P11766
Adipocytokine signaling pathway	2	0.097	P19793, Q07869

醇(维生素 A)的代谢,从而影响视黄酸受体。研究表明,视黄酸受体能够影响乙肝病毒的复制,且视黄酸受体拮抗剂作为一种治疗药物,可通过抑制宿主肝细胞表面受体的表达阻断 HBV 入侵^[11],山豆根中所含有效成分很可能也通过上述机制起到控制乙肝病毒的作用。

此外,山豆根也可通过对机体代谢的调节作用影响 HBV 的感染过程,主要表现在两个方面:①山豆根可能对 HBV 感染患者的甲状腺功能产生影响。众所周知,HBV 感染患者常伴随一定程度的甲状腺激素水平变化,进而影响脂质代谢的紊乱^[12]。本文结果表明,山豆根能够通过干扰甲状腺素转运蛋白的干预作用,影响载脂蛋白 E 和极低密度脂蛋白的功能,从而调节甘油三酯的代谢,同时,甘油三酯的生成又受载脂蛋白 C 和酰基辅酶 A 的调节^[13]。因此,山豆根能间接影响载脂蛋白 C、载脂蛋白 E、极低密度脂蛋白和酰基辅酶 A 等蛋白的变化,而这些蛋白与 HBV 感染密切相关。②山豆根可能通过调控 PPAR- α 、PPAR- γ 和维生素 D₃ 受体影响胆固醇、胆汁酸等代谢过程。维生素 D₃ 受体的合成以脱氢胆固醇为前提,而脱氢胆固醇的代谢与胆固醇的代谢相关,同时受到脂肪酸代谢和胆汁酸代谢的影响^[14]。在机体感染 HBV 过程中,维生素 D₃ 受体表达发生明显改变,出现脂肪酸和胆汁酸代谢异常,是乙型肝炎发病过程中的常见问题。由此可见,山豆根对维生素 D₃ 受体的作用,与临床上用于利胆退黄相吻合。

网络药理学数据能够反映山豆根及其系列制剂的作用。山豆根中生物碱类主要活性成分为苦参碱和氧化苦参碱,其中以苦参碱为主要成分的山豆根注射液是临床上较为常见的山豆根制剂,在保肝降酶方面效果显著,用于治疗急慢性肝炎,对慢性活动性肝炎也有显著疗效^[15,16]。这些作用与本研所得到的结果基本一致,且通过网络药理学手段,预测得到的山豆根作用机制更为全面,将网络生物学思想应用于中药药理学研究,在分子网络调控的背景中研究中药作用机制,也成为一种新的趋势。基于网络药理学研究方法,也为药物多成分、多靶点的研究与分析提供了更好的平台^[17,18]。

综上所述,本文基于多组学联合的系统生物学思想,采用网络药理学与代谢组学相结合的研究方法,从“多成分、多靶点”角度揭示山豆根抗 HBV 的作用机制,结果表明:山豆根既能直接控制 HBV 的复制和基因的表达,又能通过影响机体免疫调节作用,发挥间接抗病毒作用,同时,还能干预脂肪酸

的代谢、视黄醇的代谢和胆汁酸代谢等过程,调节病毒感染导致的机体代谢紊乱。本文运用网络药理学阐释了山豆根抗乙肝病毒的作用靶点及通路,为深入阐明山豆根抗乙肝病毒的作用机制提供科学依据。

References

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. Part I. Beijing: China Medical Science Press, 2010.
- [2] Wang JM, Cui Y. Research progress in chemical components, pharmacological effectiveness and toxicity of Radix et Rhizoma *Sophorae tonkinensis* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2011, 17: 229–232.
- [3] Liu XQ, Shen HH, Chen JX, et al. Thymopoly peptides combined with matrine type alkaloids suppress HBV replication [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2016, 41: 1275–1281.
- [4] Sang XX, Wang RL, Zhang CE, et al. Sophocarpine protects mice from Con A-induced hepatitis via inhibition of the IFN- γ /STAT1 pathway [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 140.
- [5] Wang KX, Gao L, Zhou YZ, et al. Network pharmacology-based study of anti-hepatoma effects and mechanisms of matrine [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2017, 52: 888–896.
- [6] Sang XX, Wang RL, Han YZ, et al. T cell-associated immunoregulation and antiviral effect of oxymatrine in hydrodynamic injection HBV mouse model [J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7: 311–318.
- [7] Song KK, Bi T, Zhan XR, et al. Strategy of discovering active ingredient in traditional Chinese medicine under guidance of network pharmacology [J]. World Sci Technol Modern Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2014, 16: 27–31.
- [8] Xiao ZM, Song JG, Xiu CH, et al. Effects of the SSCC extracts on proliferation and mitochondria metabolism of human hepatoma SMMC-7721 cells [J]. J Shandong Univ TCM (山东中医药大学学报), 2000, 24: 62–64.
- [9] Mo XM, Li J, Geng MY. DNA topoisomerase and antitumor [J]. Chin Pharm Bull (中国药理学通报), 2007, 23: 20–23.
- [10] Wang HY, Kong XT. Preliminary study of immune cells of chronic active hepatitis in the regulation of α 2 macroglobulin effect [J]. Acad J Second Mil Med Univ (第二军医大学学报), 1988, 9: 462.
- [11] Shih C, Chou SF, Yang CC, et al. Control and eradication strategies of hepatitis B virus [J]. Trends Microbiol, 2016, 24: 739–749.
- [12] Yue XR, He XL. Correlation analysis of serum thyroid

- hormone levels in chronic hepatitis B, hepatitis B cirrhosis patients [J]. Chin J Lab Diag (中国实验诊断学), 2011, 15: 2111–2112.
- [13] Gao GS, Xu XZ, Zhu CL. Detection and clinical significant of apolipoprotein E in patients infected with HBV [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2013, 31: 1860–1862.
- [14] Yuan LC, Ma AL. Correlation between the expression of vitamin D receptor and liver injury in patients with chronic hepatitis B [J]. J China-Jpn Friendship Hosp (中日友好医院学报), 2017, 31: 98–101.
- [15] Chen Y, Chen LM, Tong Y, et al. Pharmacological effect and toxicology of *Sophorae Tonkinensis* Radix et Rhizoma [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2017, 42: 2439–2442.
- [16] Feng YY, Xie YY, Wang YP, et al. Molecular mechanism of Xuebijing injection in treatment of sepsis according to “drug-target-pathway” network [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2017, 52: 556–562.
- [17] Zhao J, Fang HY, Zhang WD. Bioinformatics approaches in research on network pharmacology of traditional Chinese medicine [J]. Prog Pharm Sci (药学进展), 2014, 38: 97–103.
- [18] Lü M, Wang TY, Tian XX, et al. Interaction of anti-thrombotic and anti-inflammatory activities of commonly used traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis revealed by network pharmacology analysis [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2015, 50: 1135–1141.