

· 论著 ·

## 基于网络药理学的肝力保胶囊保肝作用机制研究

陈俊<sup>1</sup>, 陈青山<sup>1</sup>, 孙森<sup>1</sup>, 赵亮<sup>1</sup>, 张海<sup>2</sup>, 张国庆<sup>1</sup> (1. 第二军医大学附属东方肝胆外科医院药材科, 上海 200438; 2. 同济大学附属第一妇婴保健院药材科, 上海 201204)

**[摘要]** **目的** 对肝力保胶囊进行网络药理学研究, 探讨肝力保胶囊保肝的作用机制。**方法** 选取肝力保胶囊化学物质组成中的活性成分, 采用反向药效团匹配的方法预测活性成分的作用靶点; 在此基础上, 采用 Cytoscape 软件和 String 数据库分别构建肝力保胶囊“活性成分-作用靶点”的分子调控网络及蛋白-蛋白相互作用网络, 最后采用 DAVID 数据库对靶点进行基因功能和信号通路分析。**结果** 筛选得到活性化合物 19 个, 涉及作用靶点 88 个。网络分析结果表明, 肝力保胶囊主要通过代谢过程、调节细胞死亡和对脂质的应答等生物过程, 以及调节肿瘤坏死因子(TNF)、FoxO、Ras、ErbB、低氧诱导因子-1(HIF-1)和 Toll 样受体(TLR)信号通路来发挥保肝作用。**结论** 肝力保胶囊保肝作用具有多成分、多靶点、多通路的特点, 其可能通过调节细胞死亡、TNF、FoxO、Ras 等相关通路发挥作用。

**[关键词]** 肝力保胶囊; 保肝作用; 网络药理学; 分子机制

**[中图分类号]** R394 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0403-07

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.005

## Study on hepato-protective mechanism of Ganlibao capsule based on network pharmacology

CHEN Jun<sup>1</sup>, CHEN Qingshan<sup>1</sup>, SUN Sen<sup>1</sup>, ZHAO Liang<sup>1</sup>, ZHANG Hai<sup>2</sup>, ZHANG Guoqing<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai First Maternal and Infant Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 201204, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the mechanism of Ganlibao capsule on liver protection by network pharmacology. **Methods** The active ingredients of Ganlibao capsule were selected and the targets of these ingredients were predicted by the reverse pharmacophore method. The molecule-regulatory network and protein-protein interaction network of the component-action target were constructed by Cytoscape and the String database respectively. The gene function and signal pathway analysis of the targets were analyzed by DAVID database. **Results** Nineteen active compounds were screened from the Ganlibao capsule, which involved 88 targets. The results of the network analysis showed that Ganlibao capsule exerted hepato-protective effects mainly through biological processes such as metabolic processes, regulation of cell death and response to lipids, and regulation of TNF, FoxO, Ras, ErbB, HIF-1, and TLR signaling pathways. **Conclusion** Ganlibao capsule could protect liver by multi-component, multi-target and multi-pathway, which might be through the regulation of cell death, TNF, FoxO, Ras and other related pathways.

**[Key words]** Ganlibao capsule; hepato-protective effect; network pharmacology; molecular mechanism

肝力保胶囊为第二军医大学附属东方肝胆外科医院自制制剂, 由苦参、黄芪、虎杖、茯苓、茵陈提取物精制而成, 具有清热解毒、保肝利胆和扶正固本等功效。临床上主要用于各种急、慢性肝炎和乙型肝炎等症的治疗; 此外, 肝力保胶囊对肝癌、肝硬化腹

水、肝脾肿大等症也有一定的辅助治疗作用<sup>[1, 2]</sup>。肝力保胶囊在本院使用 10 余年, 临床效果显著, 前期本课题组通过高效液相色谱-高分辨飞行时间质谱(HPLC-TOF/MS)对肝力保胶囊的化学物质成分进行鉴别, 共鉴别出化学物质成分 28 种<sup>[3]</sup>。然而, 肝力保胶囊发挥保肝作用的有效成分及其相关作用分子机制目前尚不清楚。因此, 研究肝力保胶囊的有效活性成分、作用靶点及其可能的作用机制, 将进一步揭示肝力保胶囊保肝作用的科学意义, 并促进其临床推广应用。

**[作者简介]** 陈俊, 硕士, 主管药师, 研究方向: 肝胆疾病临床药理学及药物分析, Tel: (021)81875581, Email: chenjuntd@126.com

**[通讯作者]** 张国庆, 主任药师, 研究方向: 基于代谢与靶点的药物研究, Tel: (021)81875571, Email: gqzhang@smmu.edu.cn

网络药理学是在系统生物学高速发展的基础上发展起来的,在“疾病、基因、靶点、药物”相互作用网络的基础上,通过网络分析,系统综合地观察药物对疾病网络的干预与影响,揭示药物治疗作用的分子机制<sup>[4,5]</sup>。中药复方因其药材多、成分复杂、作用机制不清楚而不易研究,网络药理学则为复杂中药系统的研究提供了新的思路和视角<sup>[6]</sup>。李刚等<sup>[7]</sup>通过网络药理学的方法对淫羊藿治疗骨质疏松的有效成分及其关键作用靶标进行了预测,阐释了淫羊藿通过调节成骨、破骨代谢平衡抗骨质疏松的机制。冯燕燕等<sup>[8]</sup>通过基于反向药效团的靶点在线服务平台 PharmMapper 预测血必净注射液潜在的作用靶点,并采用生物学信息注释数据库(DAVID)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库进行通路注释,构建血必净注射液治疗脓毒症的“成分-靶点-通路”的网络模型,从而阐释其作用机制。

本研究根据前期课题组对肝力保胶囊化学物质成分的鉴定,结合药物口服生物利用度和药物相似性等方面进行系统的筛选,预测可能入血的活性成分;在此基础上,利用药物靶点分析平台 PharmMapper 预测肝力保胶囊可能的作用靶点,采用 Cytoscape 构建肝力保胶囊保肝作用的“成分-靶点”网络;最后对这些靶点进行蛋白-蛋白相互作用分析,利用 DAVID 数据库对这些靶点进行基因功能和信号通路分析,探讨其可能的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 肝力保胶囊中活性成分的筛选

通过检索中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)以及相关文献,分别收集苦参、黄芪、虎杖、茯苓、茵陈中主要的化学成分,建立肝力保胶囊化学成分数据库。在此基础上,本研究结合化学成分的口服生物利用度( $OB > 30\%$ )、药物相似性( $DS > 0.8$ )、化合物含量以及明确的生物活性报道,筛选肝力保胶囊中可能的有效活性成分。最后,采用 Chembiodraw Ultra 12.0 软件将上述活性成分绘制出各自的结构图,并以 mol2 格式保存。

### 1.2 活性成分潜在作用靶点的预测

登录 PharmMapper 服务器(<http://59.78.96.61/pharmmapper>),上传肝力保胶囊主要活性成分的结构文件(mol2 格式),其余设置按照默认设置。下载靶点筛选结构,将筛选出对接得分(Fit Score)大于 4.5 的药物靶点(若无 Fit Score  $> 4.5$ ,选取 Fit Score 最高的 10 个靶点)名称输入到 Uniprot 数据库中,并限定物种为人类,将输入的所有靶点名称校

正为该靶点的基因名称,用于后续其他分析工作,如成分靶点网络构建、蛋白相互作用、基因功能和信号通路分析等。

### 1.3 肝力保胶囊“活性成分-作用靶点”分子对接

首先,从蛋白质数据库网站(<http://www.rcsb.org/>)中下载蛋白结构,导入 Discovery Studio 中;在大分子模块下,去除水分子,对蛋白主侧链修补加氢,对受体蛋白进行准备。在受体配体对接模块下,定义活性位点,选择相应的配体分子,选择标准对接模式,其他设置按照默认,运行结束后完成对接。对接完成后,选择受体配体相互作用二维图进行展示分析。

### 1.4 肝力保胶囊“活性成分-作用靶点”网络的构建

根据肝力保胶囊中主要有效成分预测的靶点,建立活性成分-作用靶点之间的相互对应关系。将活性成分和作用靶点作为网络中的节点(node),两者之间的相互作用作为网络中的连接(edge),制成 Excel 表格,导入 Cytoscape 3.3 软件中,构建肝力保胶囊“活性成分-作用靶点”网络。运用插件 Network Analyzer 计算网络特征。

### 1.5 蛋白质相互关系网络的构建

String 数据库是一种包含已知和预测的蛋白质-蛋白质相互作用的数据库。将肝力保胶囊的蛋白靶点导入 String 数据库,获取蛋白之间的相互作用关系,将结果保存成 tsv 格式,保留文件中 node1、node2 和 Combined score 信息并导入 Cytoscape 绘制相互作用网络,根据 Network Analyzer 分析的结果,将节点大小和颜色设置用于反映 Degree 的大小,获得肝力保胶囊作用靶点蛋白-蛋白相互作用网络图。

### 1.6 基因功能和信号通路分析

DAVID 为基因和蛋白提供系统综合的生物功能注释信息,可以对差异基因进行功能和通路富集分析。将肝力保胶囊的作用靶点导入 DAVID 数据库,Select Identifier 设置为 Official Gene Symbol, List Type 设置为 Gene List,限定物种为人,对肝力保胶囊作用靶点进行 Gene Ontology 分析和 Pathways 分析,保存结果,并按照涉及的靶点数目多少进行排序,筛选排名靠前的生物过程或信号通路,采用 GraphPad Prism 5.0 软件绘图。

## 2 结果

### 2.1 肝力保胶囊中活性成分的筛选

通过对中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)以及文献检索,分别从苦参、黄芪、虎杖、

茯苓、茵陈中分别收集到 113、87、62、34 和 53 个主要的化学成分。在此基础上,根据前期对肝力保胶囊化学成分鉴定的结果,对收集到的化学成分进行吸收、分布、代谢和排泄(ADME)分析,以  $OB > 30\%$  和  $DL > 0.18$  作为活性成分筛选标准,共得到活性成分 19 个,其中,苦参 5 个、黄芪 5 个、虎杖 4 个、茯苓 2 个、茵陈 3 个,详见表 1。

表 1 肝力保胶囊中活性成分信息

药材	序号	化学成分	分子式	相对分子质量
苦参	1	苦参碱	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	248.36
	2	氧化苦参碱	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	264.36
	3	苦参醇	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>7</sub>	454.52
	4	二氢榭皮素	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	304.25
	5	刺芒柄花素	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	268.27
黄芪	1	毛蕊异黄酮	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	284.26
	2	山奈酚	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286.24
	3	黄芪甲苷 V	C <sub>47</sub> H <sub>78</sub> O <sub>19</sub>	947.52
	4	黄芪甲苷 VI	C <sub>47</sub> H <sub>78</sub> O <sub>19</sub>	947.52
	5	异阿魏酸	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	194.18
虎杖	1	虎杖苷	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	390.38
	2	白藜芦醇	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	228.24
	3	大黄素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	270.24
	4	木犀草素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286.24
茯苓	1	茯苓酸	C <sub>33</sub> H <sub>52</sub> O <sub>5</sub>	528.76
	2	酒酵母甾醇	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub>	430.66
茵陈	1	茵陈色原酮	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	316.26
	2	绿原酸	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	354.31
	3	榭皮素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	302.24

## 2.2 潜在靶点的预测

肝力保胶囊中的 19 个活性成分通过 PharmMapper 分析平台进行反向分子对接实验,预测出 19 个化学成分的作用靶点,将对接得分大于 4.5 的作用靶点(若无 Fit Score > 4.5,选取 Fit Score 最高的 10 个靶点)名称输入到 Uniprot 数据库,将输入的所有靶点名称校正为该靶点的基因名称,共得到 88 个基因靶点。通过与 GeneCards 和在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)中肝脏疾病相关的基因进行比对,筛选出 31 个可能与肝力保胶囊保肝护肝作用相关的作用靶点(表 2)。

## 2.3 肝力保“活性成分-作用靶点”分子对接

为了验证肝力保胶囊活性成分预测靶点的准确性,课题组选取其中 3 个代表性成分:苦参碱、苦参醇和大黄素,采用分子对接和二维相互作用图进行分析验证。结果如图 1 所示,苦参碱中的 N 原子与 Trp74 和 Phe450 形成  $\pi-\pi$  作用键,羰基上的 O 原子与 Arg365 形成氢键;苦参醇分别与 Ly 833、Tyr867

表 2 肝力保胶囊活性成分相关靶点信息

基因名称	蛋白编号	蛋白名称
NOS3	P29474	Nitric oxide synthase
GPD	P21695	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like protein
PIM1	P11309	Serine/threonine-protein kinase pim-1
CFB	P00751	Complement factor B
NQO2	P16083	Ribosyl dihydronicotinamide dehydrogenase
MAPK10	P53779	Mitogen-activated protein kinase 10
PTGS1	P23219	Prostaglandin G/H synthase 1
BMP2	P12643	Bone morphogenetic protein 2
PCR	P06401	Progesterone receptor
Fnta	P49354	Protein farnesyl transferase
HSD17B11	Q8NBQ5	Estradiol 17-beta-dehydrogenase 11
PIK3CG	P48736	PI3-kinase subunit gamma
CYP19A1	P11511	Cytochrome P450 19A1
MAPK8	P45983	Mitogen-activated protein kinase 8
CA2	P00918	Carbonic anhydrase 2
ESR1	P03372	Estrogen receptor
ESR2	Q92731	Estrogen receptor beta
INS	P01308	Insulin
CES1	P23141	Liver carboxylesterase 1
MMP3	P08254	Matrix metalloproteinase-3
FAP	Q12884	Prolyl endopeptidase FAP
HCK	P08631	Tyrosine-protein kinase HCK
ache	P22303	Acetylcholinesterase
GDI1	P31150	Rab GDP dissociation inhibitor alpha
bop	Q14137	Ribosome biogenesis protein BOP1
AURKA	O14965	Aurora kinase A
CAPNS1	P04632	Calpain small subunit 1
CLPP	Q16740	ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit
CDK5R1	Q15078	Cyclin-dependent kinase 5 activator 1
STS	Q8TF42	Ubiquitin and SH3 domain-containing protein B
MAOB	P27338	Amine oxidase

和 Val882 形成氢键;大黄素与 Val158 形成  $\pi-\pi$  共轭键。以上分析结果表明,肝力保胶囊活性成分预测的作用靶点具有一定的准确性,可用于后续分析。

## 2.4 肝力保“活性成分-作用靶点”网络的构建

将肝力保中活性成分和作用靶点的信息导入 Cytoscape 软件构建肝力保胶囊“活性成分-作用靶点”网络(图 2)。不同颜色和形状的节点分别代表活性成分和作用靶点,浅蓝色矩形节点代表活性成分,红色圆形节点代表作用靶点,边代表活性成分和作用靶点之间的相互作用关系。网络图表明同一活性成分对应不同的作用靶点,同一作用靶点也可对应于不同的活性成分,显示出肝力保胶囊发挥保肝作用多成分、多靶点的特点。

## 2.5 蛋白质相互关系网络的构建

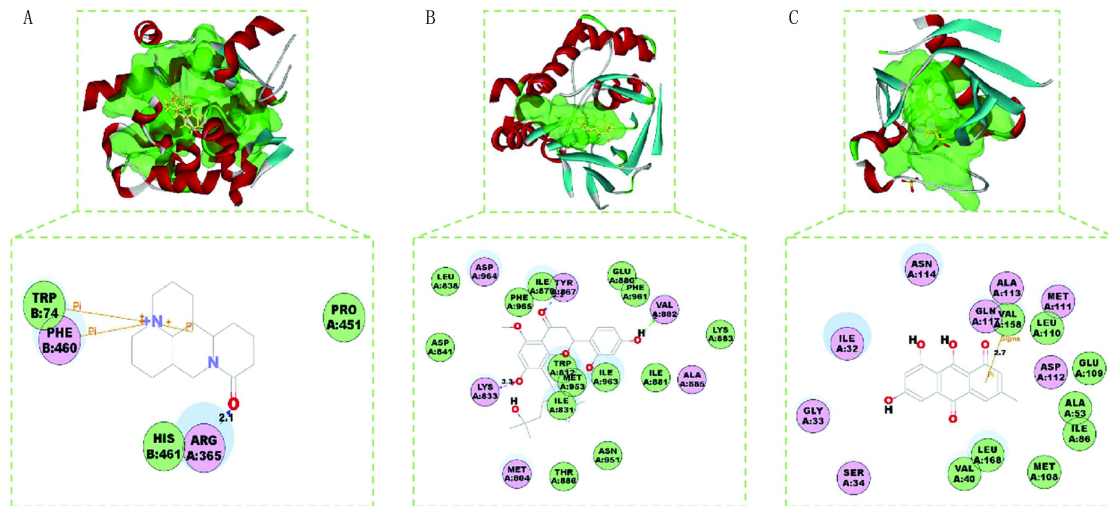


图1 肝力保胶囊“活性成分-作用靶点”分子对接图

A. 苦参碱与其作用靶点 NOS3 的分子对接; B. 苦参与其作用靶点 PIK3CG 的分子对接; C. 大黄素与其作用靶点 MAPK8 的分子对接

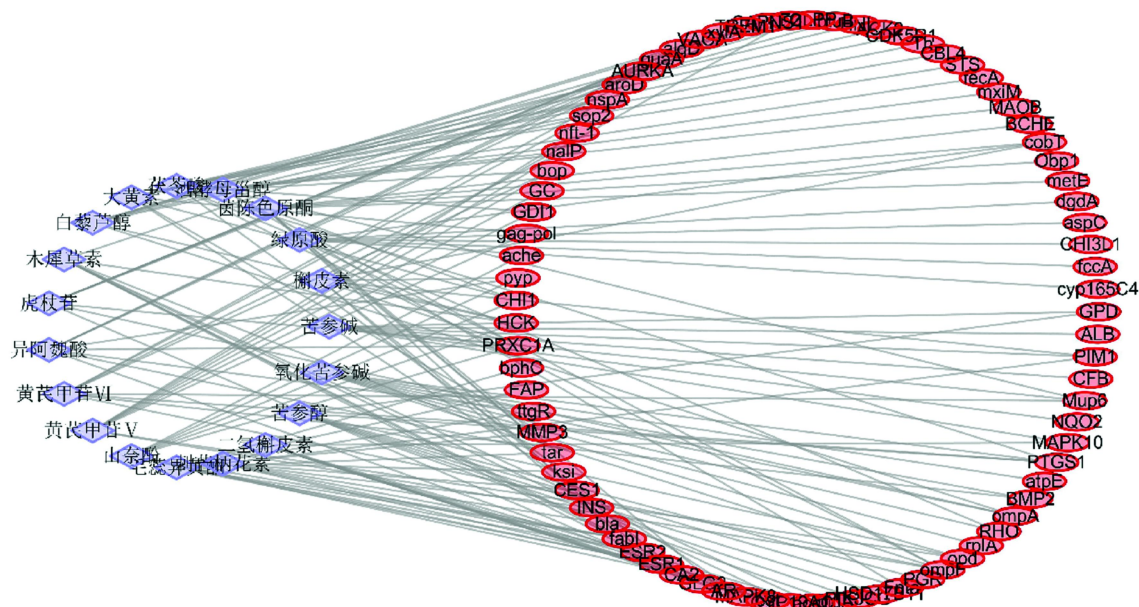


图2 肝力保胶囊“活性成分-作用靶点”网络图

将上述作用靶点基因名导入 String 数据库,物种设置为人,开始分析蛋白相互作用关系,将其结果保存为 tsv 格式文件,导入 Cytoscape 软件绘制蛋白相互作用网络(图3)。图中节点表示蛋白,边表示蛋白-蛋白之间的相互作用关系。节点的大小和颜色表示 Degree 值的大小,节点越大,颜色由绿变红对应的 Degree 值越大。

## 2.6 基因功能分析

使用 DAVID 数据库对肝力保胶囊活性成分的作用靶点进行 GO 和 Pathway 分析,阈值设置为  $P < 0.05$ ,筛选靠前的生物过程(图4)。GO 分析是按照基因功能对基因进行分类的一种分析方法,可

分为生物过程(biological process)、分子功能(molecular function)和细胞组成(cellular component)3个部分。通过 GO 分析有可能找到导致性状发生变化的重要功能,并且找到该功能对应的基因。BP 分析中靠前的有代谢过程(metabolic process)、对有机物的反应(response to organic substance)、调控细胞通讯(regulation of cell communication)、对脂质的反应(response to lipid)、调节细胞死亡(regulation of cell death)、调节凋亡过程(regulation of apoptotic process)等。

## 2.7 信号通路分析

信号通路分析(pathway 分析)是多个蛋白质之

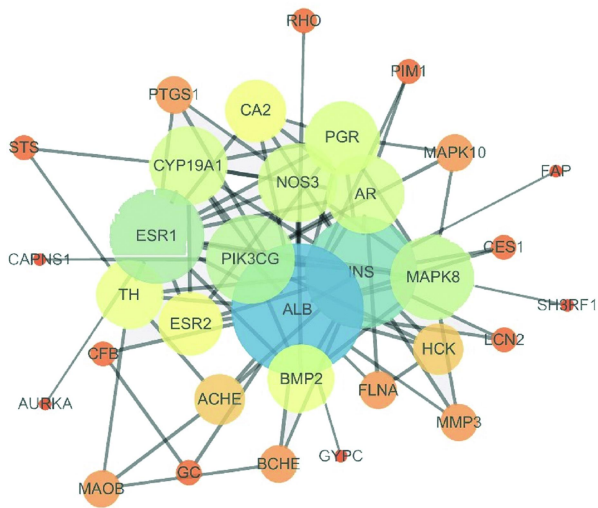


图3 肝力保胶囊作用靶点蛋白相互作用关系图

路(estrogen signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)、FoxO 信号通路(FoxO signaling pathway)、Ras 信号通路(Ras signaling pathway)等。

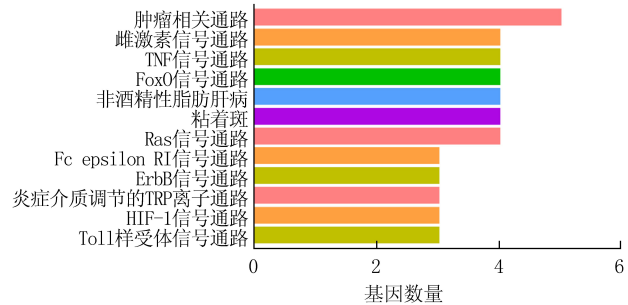


图5 肝力保胶囊作用靶点蛋白通路分析

### 3 讨论

肝力保胶囊具有保肝利胆的作用,常用于各种急、慢性肝炎的治疗,对肝硬化和肝癌也有一定的缓解作用,在临床上应用广泛。肝力保胶囊由苦参、黄芪、虎杖、茯苓和茵陈提取物精制而成,化学成分复杂,保肝护肝的作用机制目前尚不清楚。因此,研究肝力保胶囊保肝的作用机制具有重要意义。

本实验前期采用 HPLC-TOF/MS 对肝力保胶囊中的化学物质成分进行鉴别,共鉴定出 28 种化学成分。在此基础上,通过检索相关数据库 TCMSP 和文献,对收集到的 28 种化学成分进行分析,筛选出 19 种可能的主要活性成分。苦参中的苦参碱和氧化苦参碱对慢性肝病肝纤维化具有很好的治疗作用,对肝癌细胞和肝星状细胞具有一定的杀伤作用<sup>[9]</sup>。黄芪中的黄芪甲苷具有抗病毒和增强机体免疫力的作用,山奈酚和异阿魏酸具有抗炎、抗氧化的疗效<sup>[10, 11]</sup>。虎杖苷和白藜芦醇具有调节离子通道以及蛋白激酶的作用,可以改善非酒精性脂肪肝<sup>[12]</sup>。茵陈中的绿原酸可以保肝利胆及清除自由基,对肝细胞具有较好的保护作用。因此,选取具有代表性的苦参碱、氧化苦参碱、黄芪甲苷、山奈酚、虎杖苷、白藜芦醇和绿原酸等化学成分作为研究对象,体现了肝力保胶囊保肝利胆、疏风解热的功效。

采用反向分子对接的方法预测活性成分的作用靶点,并结合相关数据库,筛选得到 32 个与肝脏疾病相关的作用靶点。其中,白蛋白(ALB)是一类由肝细胞产生的对消化和中枢神经系统均有营养活性的蛋白,可增强人的免疫力和抵抗力,在肝硬化的发病过程中发挥了重要作用,被用作诊断指标之一<sup>[13, 14]</sup>。丝裂原激活蛋白激酶 8(MAPK8)参与细胞增殖、分化、迁移、转化和程序性死亡等多种生物

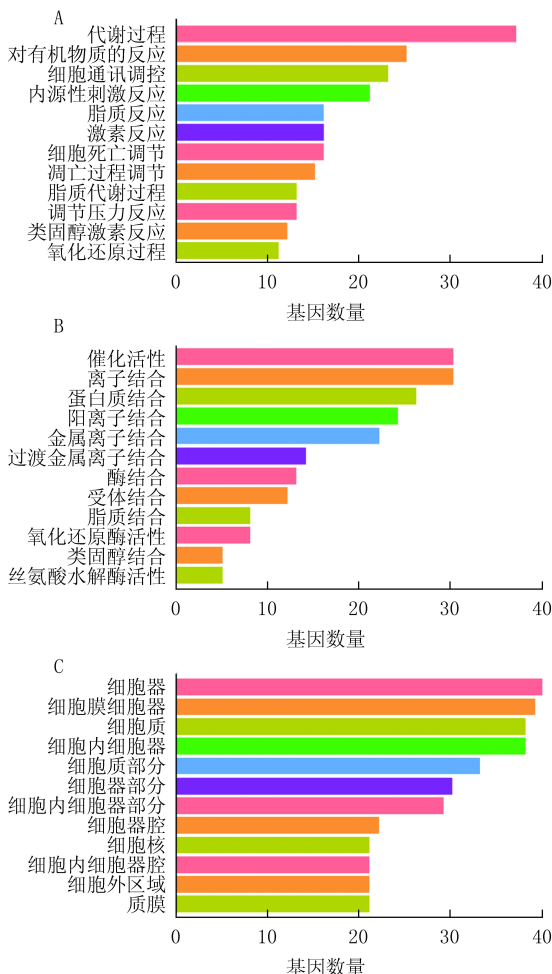


图4 肝力保胶囊作用靶点基因功能分析

A.肝力保胶囊活性成分作用靶点的生物过程;B.肝力保胶囊活性成分作用靶点的分子功能;C.肝力保胶囊活性成分作用靶点的细胞成分

间相互作用,共同调节细胞功能和代谢活动的过程。通路分析如图5所示,排名靠前的是雌激素信号通

学过程,在肝脏的炎症反应过程中发挥着重要作用<sup>[15]</sup>。胰岛素受体通过调节糖/脂的合成和代谢在脂肪肝中也发挥重要作用。研究表明,PIK3CG参与免疫、炎症和过敏性反应,在肝纤维化和肝癌的发生发展中起重要作用,已成为肝纤维化和肝癌治疗的靶点之一<sup>[16]</sup>。肝力保胶囊的活性成分通过上述靶点相互作用,实现其清热解暑、保肝利胆等作用。

采用 Cytoscape 构建肝力保胶囊“成分靶点”网络图,结果显示了肝力保胶囊“多成分-多靶点-协同作用”的保肝作用特点。蛋白相互作用网络结果显示,肝力保胶囊有效成分靶蛋白间相互作用,是一个复杂交互的网络而并非单独起作用。作用靶点 GO 分析结果表明,肝力保胶囊保肝作用涉及代谢过程、对应激的应答和对细胞死亡的调控等细胞生物学过程,涉及信号分子、转录因子、受体、蛋白和酶等多种物质的参与,是一个复杂的生物学过程。作用靶点信号通路分析结果显示,肝力保保肝作用的靶点主要涉及雌激素信号通路、TNF、FoxO、Ras 和 TLR 等信号通路。

肿瘤坏死因子(TNF)是细胞因子的一种,其介导的信号通路在细胞的存活、死亡和分化中发挥着重要作用,可以促进肝脏炎症反应,已成为急、慢性肝炎的一个重要纽带,提示肝力保胶囊有可能通过该通路抑制肝脏炎症反应<sup>[17]</sup>。FoxO 是一种转录因子,参与细胞增殖、分化和凋亡等细胞过程。研究表明,FoxO1 可以调节肝星状细胞的增殖和分化,FoxO 基因敲除小鼠与正常小鼠相比表现出更严重的脂肪肝,表明 FoxO 信号通路与肝脏疾病密切相关<sup>[18]</sup>。Ras 蛋白为膜结合型的 GTP/GDP 结合蛋白,通过 GTP 和 GDP 的相互转化可以有节制地调节信号通路的开启和关闭,完成细胞生长分化信号传导过程。当 Ras 基因被激活后,就变成具有致癌活性的癌基因,Ras 相关信号通路功能的异常与肝癌的发生发展具有很强的相关性<sup>[19]</sup>。Toll 样受体表达于免疫细胞(巨噬细胞、树突状细胞和上皮细胞),其介导的信号通路可导致固有免疫细胞活化,分泌多种细胞炎症因子,在肝脏炎症免疫和肝癌的发生过程中起重要作用<sup>[20]</sup>。

综上所述,网络药理结果显示肝力保胶囊的 18 个活性成分作用于靶点,涉及多种信号通路和细胞生物过程,体现了肝力保胶囊“多成分-多靶点-多途径”的作用特点,上述研究结果与文献报道基本一致。此外,本研究为肝力保胶囊保肝作用的分子机制进一步研究奠定了基础,同时也为其他复方中药的研究提供了思路和方法。

## 【参考文献】

- [1] 王慧,李洋,周燕妮,等. HPLC 法同时测定肝力保胶囊中绿原酸及虎杖苷的含量[J]. 解放军药学学报,2015,31(4):338-340.
- [2] 王慧,路克军,张国庆. 高效液相色谱法测定肝力保胶囊中苦参碱及槐定碱的含量[J]. 第二军医大学学报,2012,33(11):1267-1269.
- [3] 李洋,王慧,吕磊,等. HPLC-TOF/MS 对肝力保胶囊化学成分的快速鉴别[J]. 中国实验方剂学杂志,2015;70-73.
- [4] KIBBLE M, SAARINEN N, TANG J, *et al.* Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2015,32(8):1249-1266.
- [5] ZHAO S, IYENGAR R. Systems pharmacology: network analysis to identify multiscale mechanisms of drug action [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,2012,52:505-521.
- [6] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*,2013,11(2):110-120.
- [7] 李刚,许波,梁学振,等. 基于网络药理学研究淫羊藿抗骨质疏松的分子机制[J]. 中国药理学通报,2018(2):267-273.
- [8] 冯燕燕,谢媛媛,汪艳平,等. 基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制[J]. 药学报,2017,52(4):556-562.
- [9] 王珂欣,高丽,周玉枝,等. 基于网络药理学的苦参碱抗肝癌作用及机制研究[J]. 药学报,2017,52(6):888-896.
- [10] 蒋园,白云,刘萍,等. 黄芪甲苷对 CCl<sub>4</sub>所致小鼠肝损伤的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(6):24-27.
- [11] 张雅雯,邵东燕,师俊玲,等. 山奈酚生物功能研究进展[J]. 生命科学,2017,29(4):400-405.
- [12] 陈剑明,张声生,吴震宇,等. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝保护作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2015,33(5):1188-1191+1294-1295.
- [13] 战旗,李悦悦,王晓俊,等. 人血白蛋白在原发性肝癌肝切除术后应用分析[J]. 药实践杂志,2015,33(5):463-466.
- [14] GARCIA-MARTINEZ R, CARACENI P, BERNARDI M, *et al.* Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications [J]. *Hepatology*, 2013,58(5):1836-1846.
- [15] ZHAO G, HATTING M, NEVZOROVA YA, *et al.* Jnk1 in murine hepatic stellate cells is a crucial mediator of liver fibrogenesis[J]. *Gut*,2014,63(7):1159-1172.
- [16] POLIVKA J Jr, JANKU F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Pharmacol Ther*,2014,142(2):164-175.
- [17] BRENNER C, GALLUZZI L, KEPP O, *et al.* Decoding cell death signals in liver inflammation [J]. *J Hepatol*,2013,59(3):583-594.

- 2013, 13(4): e7233.
- [9] LYU M, WANG YF, FAN GW, *et al.* Balancing herbal medicine and functional food for prevention and treatment of cardiometabolic diseases through modulating gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2146.
- [10] LI M, WANG B, SUN X, *et al.* Upregulation of intestinal barrier function in mice with DSS-induced colitis by a defined bacterial consortium is associated with expansion of IL-17A producing gamma delta T cells [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 824.
- [11] BETRAPALLY NS, GILLEVET PM, BAJAJ JS. Gut microbiome and liver disease [J]. *Transl Res*, 2017, 179: 49-59.
- [12] MU C, YANG Y, ZHU W. Gut microbiota: the brain peace-keeper [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 345.
- [13] BUDDEN KF, GELLATLY SL, WOOD DL, *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1): 55-63.
- [14] ZHU W, GREGORY JC, ORG E, *et al.* Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk [J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [15] SHEN ZH, ZHU CX, QUAN YS, *et al.* Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 5-14.
- [16] CAVALCANTI NETO MP, AQUINO JS, ROMAO DA SILVA LF, *et al.* Gut microbiota and probiotics intervention: a potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders and chronic kidney disease? [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 152-163.
- [17] WAN MLY, EL-NEZAMI H. Targeting gut microbiota in hepatocellular carcinoma: probiotics as a novel therapy [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(1): 11-20.
- [18] 钱晓婷, 章期生. 双歧杆菌三联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎患者血清内毒素和炎症因子的影响 [J]. *中国微生物学杂志*, 2014, 26(4): 435-437.
- [19] WANG W, SHI LP, SHI L, *et al.* Efficacy of probiotics on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2018, 57(2): 101-106.
- [20] MANZHALI E, VIRCHENKO O, FALALYEYeva T, *et al.* Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: a pilot trial [J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(12): 698-703.
- [21] DAI X, WANG B. Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 287348.
- [22] ZHU L, BAKER RD, BAKER SS. Gut microbiome and non-alcoholic fatty liver diseases [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(1-2): 245-251.
- [23] 杨群菲, 吴建业. 双歧杆菌四联活菌片保护非酒精性脂肪性肝炎患者肠黏膜屏障功能的机制及疗效 [J]. *中国微生物学杂志*, 2015, 27(6): 696-698.
- [24] RITZE Y, BARDOS G, CLAUS A, *et al.* Lactobacillus rhamnosus GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e80169.
- [25] MIYAKE Y, YAMAMOTO K. Role of gut microbiota in liver diseases [J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(2): 139-146.
- [26] SOHN W, JUN DW, LEE KN, *et al.* Lactobacillus paracasei induces M2-dominant kupffer cell polarization in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11): 3340-3350.
- [27] ANEST V, HANSON JL, COGSWELL PC, *et al.* A nucleosomal function for IkappaB kinase-alpha in NF-kappaB-dependent gene expression [J]. *Nature*, 2003, 423(6940): 659-663.
- [28] KIM YA, KEOGH JB, CLIFTON PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity [J]. *Nutr Res Rev*, 2018, 31(1): 35-51.
- [29] SHEN F, ZHENG RD, SUN XQ, *et al.* Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *HBPD Int*, 2017, 16(4): 375-381.
- [30] IBRAHIM SH, HIRSOVA P, GORES GJ. Non-alcoholic steatohepatitis pathogenesis: sublethal hepatocyte injury as a driver of liver inflammation [J]. *Gut*, 2018, 67(5): 963-972.
- [31] 郑啼婴, 李瑜元, 聂玉强, 等. 肠道菌群对非酒精性脂肪性肝病病变程度的影响 [J]. *广州医科大学学报*, 2016, 1: 9-13.
- [32] MALAGUARNERA M, VACANTE M, ANTIC T, *et al.* Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(2): 545-553.
- [33] NABAVI S, RAFRAF M, SOMI MH, *et al.* Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Dairy Sci*, 2014, 97(12): 7386-7393.

[收稿日期] 2018-01-21 [修回日期] 2018-07-11

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 408 页)

- [18] PAN X, ZHANG Y, KIM HG, *et al.* FOXO transcription factors protect against the diet-induced fatty liver disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44597.
- [19] DOWNWARD J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(1): 11-22.

- [20] SEKI E, PARK E, FUJIMOTO J. Toll-like receptor signaling in liver regeneration, fibrosis and carcinogenesis [J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(7): 597-610.

[收稿日期] 2018-04-09 [修回日期] 2018-06-25

[本文编辑] 李睿旻