

# 基于网络药理学和细胞实验探究盐酸药根碱抗酒精性肝炎的作用机制



陈心雨, 赵冰洁, 郑浩东, 贾爱亭, 张志君

湖北科技学院药学院 (湖北咸宁 437100)

**【摘要】目的** 基于网络药理学技术和体外细胞实验探究盐酸药根碱 (jatrorrhizine hydrochloride, JH) 治疗酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH) 的作用机制, 为后续研究提供参考。**方法** 基于 PubMed 数据库查询 JH 药物成分, 借助 SWISS 数据库预测药物作用目标, 在 GeneCards 和 OMIM 数据库中找到 AH 的目标点。通过 DAVID 数据库实现基因本体 (gene ontology, GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析, 利用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件建立蛋白质互作网络 (protein-protein interaction network, PPI), 并通过体外细胞实验验证。利用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导 RAW264.7 细胞构建体外炎症模型, 将细胞分为五组, 采用 MTT 法测定不同浓度 JH 对细胞活性的作用, 采用酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定 JH 对肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子产生和释放的影响。**结果** 利用网络药理学分析得到 25 个 JH 与 AH 的关键靶点, 结合 GO 和 KEGG 富集分析及 PPI 网络构建结果, 确定 *ESRI*、*NT5E*、*PGR* 等基因为后续实验靶点。根据 ELISA 实验结果进一步证实, 相较于对照组, LPS 组 RAW264.7 的 M1 型巨噬细胞中与炎症相关的因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌显著增加; 相较于 LPS 组, 含有 JH 的组别细胞上清液中炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌有降低的趋势, 尤其是随着 JH 浓度增加, 其降低效果更加显著。**结论** 在炎症模型细胞中, JH 可以调控 M1 极化, 表明 JH 可能是治疗 AH 的潜在分子。

**【关键词】** 酒精性肝炎; 盐酸药根碱; 抗炎机制; 网络药理学; 细胞实验; 分子对接

## Mechanism of jatrorrhizine hydrochloride in anti-alcoholic hepatitis based on network pharmacology and cellular experiments

CHEN Xinyu, ZHAO Bingjie, ZHENG Haodong, JIA Aiting, ZHANG Zhijun

School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

Corresponding author: ZHANG Zhijun, Email: zzj@hbust.edu.cn

**【Abstract】Objective** To explore the mechanism of jatrorrhizine hydrochloride (JH) in the treatment of alcoholic hepatitis (AH) based on network pharmacology and in vitro cellular experiments. **Methods** Drug ingredients of JH were queried based on PubMed, drug action targets were predicted based on SWISS database, and AH target points were found in GeneCards

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202310184

通信作者: 张志君, 博士, 硕士研究生导师, Email: zzj@hbust.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

and OMIM databases. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed based on DAVID database. The protein-protein interaction network (PPI) was established by using STRING database and Cytoscape software, and verified by in vitro cell experiments. An inflammation model was developed in vitro using RAW264.7 cells stimulated with lipopolysaccharide (LPS), and these cells were then categorized into five groups. The effect of different concentrations of JH on cell activity was determined by MTT assay. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the activity of JH on the production and release of inflammatory factors, such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6). **Results** The network pharmacology yielded a total of 25 key targets of JH and AH. Combined with the results of GO and KEGG enrichment analysis and PPI construction, *ESRI*, *NT5E*, and *PGR* and other genes were identified as the targets for subsequent experiments. The results of ELISA further confirmed that the secretion of inflammation-related factors TNF- $\alpha$  and IL-6 in M1 macrophages of RAW264.7 in LPS group was significantly increased compared with that in the control group. Compared with LPS group, the secretion of inflammatory factors TNF- $\alpha$  and IL-6 in the cell supernatant of the groups containing JH had a tendency to decrease, especially with the increase of JH concentration, the decrease effect was more significant. **Conclusion** In inflammatory model cells, JH can regulate M1 polarization, suggesting that JH is a potential molecule for the treatment of AH.

**【Keywords】** Alcoholic hepatitis; Jatrorrhizine hydrochloride; Anti-inflammatory mechanism; Network pharmacology; Cellular experiments; Molecular docking

酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH) 是酒精性肝病的一种分支, 主要表现为黄疸和不断加重的炎症肝损伤<sup>[1]</sup>。AH 病程长且易复发, 可能诱发各种复杂症状, 酒精依赖度高的 AH 患者生活质量和健康状况将大大下降。长期大量饮酒可导致严重肝损伤, 并逐渐发展为 AH<sup>[2]</sup>。我国尚缺乏全国性酒精性肝病的流行病学资料, 但地区性流行病学调查结果显示, 近年来我国饮酒人群比例和酒精性肝病患病率均呈上升趋势, 一般人群酒精性肝病患病率为 15%~20%。AH 已成为我国最主要的慢性肝病之一, 极大地威胁肝脏健康, 若患者未得到及时治疗, 可能转变为肝纤维化、肝硬化, 甚至肝癌<sup>[3]</sup>。烟草、病毒感染、遗传因素等也是 AH 的主要诱因<sup>[4]</sup>。AH 的发展进程与氧化应激密切相关, 肝细胞内环境的氧化平衡遭到破坏, 导致氧化应激信号分子混乱, 从而引发肝脏脂肪积累, 变异的脂毒素刺激氧化应激, 对肝细胞形成二次打击<sup>[5]</sup>。酒精在肝脏内能被氧化为乙醛, 进一步激活肝脏星状细胞, 从而对肝细胞产生毒性<sup>[6]</sup>。酒精摄入也可能破坏肝细胞内钙平衡, 诱发内质网应激, 加速肝脏氧化应激损伤和炎症反应。

盐酸药根碱 (jatrorrhizine hydrochloride,

JH), 又名药根碱盐酸盐, 为复方二妙颗粒中黄柏的主要组成元素之一<sup>[7]</sup>。研究表明, JH 具有抗炎、抗菌、降血糖、保护神经、抗心律失常及调节脂肪细胞糖脂代谢等作用<sup>[8-12]</sup>。目前临床实践尚未找到 AH 有效的治疗方法, 其发病原因复杂且不断变化, 很大程度上妨碍了新药研制工作<sup>[13]</sup>。因此, 寻找并研究能有效治疗 AH 的药物, 以延缓或阻止肝硬化和肝癌等肝病的发展具有重要意义。JH 对 AH 的预防效果尚未明确, 网络药理学通过研究生物分子网络的结构和功能来理解中药的药效, 并将网络生物学的观念和方法应用于中药药理学研究, 这为深入研究 JH 是否能对 AH 产生疗效及其机制原理提供了新视角<sup>[14-15]</sup>。本研究基于网络药理学和体外细胞实验, 探讨 JH 对 AH 的关键靶点及其可能的作用机制, 以期对 AH 的治疗提供新的研究路径及参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 网络药理预测及分子对接

#### 1.1.1 JH 靶点筛选

以“jatrorrhizine hydrochloride”为关键词, 通过 PubMed 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih>.

gov/) 查找该药物成分, 通过 SWISS 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 查找 JH 靶点。每个目标蛋白的名字均已通过 UniProt 数据库校验并得到了 JH 可能的目标名称。

### 1.1.2 AH 靶点筛选

以“Alcoholic Hepatitis”为关键词, 在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>) 和 OMIM 数据库 (<http://www.omim.org>) 中查找 AH 相关靶点。根据 GeneCards 数据库, 靶点与病症间的紧密度与 Relevance score 值呈正比, 筛选与整合 OMIM 数据库的靶点后剔除重复项, 获取 AH 的作用靶点, 接着将这些靶点与 JH 关联靶点进行交集, 并通过韦恩图加以呈现, 从而找出 JH 治疗 AH 的关键靶点。

### 1.1.3 JH 靶点网络及蛋白质互作网络构建与拓扑学分析

借助 STRING 数据库设立药物与疾病之间共享靶点蛋白质的交互关系, 利用 Cytoscape 3.9.0 软件构建蛋白质互作网络 (protein-protein interaction network, PPI), 线的密集程度代表其影响深远程度, 然后对其进行拓扑分析, 并计算度数、紧邻中心度和中介中心度作为过滤标准, 通过这些标准筛选出关键目标, 对其按照数值高低进行排列, 数值越高, 越能突显该目标的关键性。

### 1.1.4 GO 功能富集与 KEGG 通路富集分析

利用 DAVID 平台 (<https://david.ncicrf.gov/>) 以输入的 JH 和 AH 的交互作用为靶点, 进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能分析以研究 JH 和 AH 相互影响的基因靶点, 分析涵盖生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 及细胞组成 (cellular component, CC)。利用  $P < 0.05$  的判别规则, 挑选排名前十的项目绘制柱状图。同时进行京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 路径富集分析, 以  $P < 0.05$  作为富集显著性的筛选条件, 确定 JH 治疗 AH 的主导路径。最后, 按照  $P < 0.05$  的准则, 选取前 20 个信号路径制作气泡图。

### 1.1.5 JH 与关键作用靶点分子对接

选择 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 中的关键活性成分及主导的目标分子进行对接。利用 AutoDock Vina 1.5.6 软件进行 JH 与主要作用对象

的分子对接, 优化最低的结合能力方式进行下一步分析。利用 Autodocking 软件执行分子对接操作, 运用 PyMOL 软件解读分子对接结果, 并进行可视化展示和处理。

## 1.2 细胞实验材料及验证方法

### 1.2.1 细胞和试剂

小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 由湖北科技学院公共平台赠送, JH (纯度不低于 98%) 购自上海源叶公司, 不低于 97% 纯度的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 小鼠 TNF- $\alpha$  和 IL-6 ELISA 试剂盒购自上海酶联公司, DMEM 和胎牛血清购自美国 Gibco 公司。

### 1.2.2 细胞培养

将 RAW264.7 巨噬细胞在 37℃、5% 的 CO<sub>2</sub> 环境下, 利用含有 10% 的胎牛血清和 1% 双抗的高糖 DMEM 培养液进行培育。

### 1.2.3 JH 对 RAW264.7 细胞活力的影响

将 RAW264.7 细胞按每孔 8 000 个细胞的密度分布在 96 孔板上, 并让其在 4 h 内附着在孔壁。随后, 注入浓度为 0、5、25、50、75 和 100  $\mu\text{M}$  的 JH 于 RAW264.7 细胞, 并持续处理 24 h。然后, 在 DMEM 培养液中混入 MTT 试剂, 并将其置于 37℃ 的细胞孵化箱中孵化 4 h。接下来, 采用 MTT 检测法检测 24 h 处理后 JH 对 RAW264.7 细胞增殖的影响, 并在 450 nm 的光波下使用酶标仪测定光密度 (optical density, OD)。

### 1.2.4 体外炎症模型建立

将 LPS 粉末用配置好的 DMEM 配成 1 mM 的 LPS 母液, 随后加入培养基, 浓度稀释为 20  $\mu\text{M}$ , 将含有 LPS 的培养基加入至细胞培养皿中培养 24 h, 诱导 RAW264.7 细胞向 M1 型巨噬细胞转化。

### 1.2.5 细胞分组与处理

选取发育良好的 RAW264.7 细胞进行分组, 包括基础对照组、实验模型组 (LPS 组) 和 JH 低度、中度、高度浓度组。其中对照组不给药, LPS 组按 1.2.4 部分的方法处理, JH 组先以 LPS (20  $\mu\text{M}$ ) 刺激 24 h 后, 再分别给予 50  $\mu\text{M}$  (SK50)、75  $\mu\text{M}$  (SK75)、100  $\mu\text{M}$  (SK100) 3 种浓度的 JH。

### 1.2.6 利用 ELISA 技术对 RAW264.7 细胞上清液中的 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 的浓度进行测量

将密度为每孔有 8 000 个 RAW264.7 细胞栽培于 96 孔板上, 让细胞附壁的过程持续 4 h 后, 按照 1.2.5 部分的步骤对 RAW264.7 细胞施加药品

处理, 每组均有 3 个重复的孔。完成处理后, 收集每组细胞的上层溶液, 并依照 ELISA 试剂盒的使用方法测定上层溶液中的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 浓度。

### 1.3 统计学方法

采用 Image J 和 Graphpad Prism 8.0 软件处理和分析数据, 实验共执行 3 次, 并对各组数据进行  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 JH 抗 AH 作用靶点

如图 1 所示, 将筛选出的 71 个 JH 作用靶点和 6 410 个 AH 靶点通过韦恩图取交集, 获得 28 个共同交集靶点, 共呈现 56 条边, 30 个节点, 见图 2。

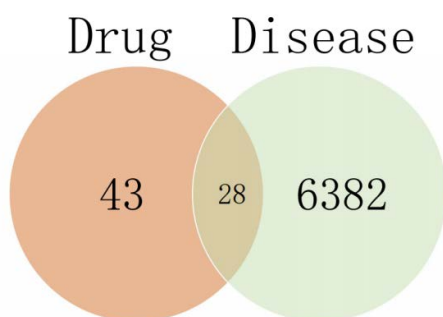


图1 JH与AH靶点交集韦恩图

Figure 1. Venn diagram of intersection of targets between JH and AH

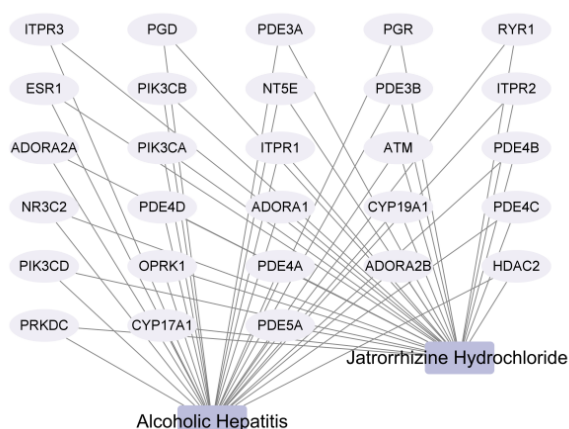


图2 JH抗AH的靶点网络

Figure 2. Target network of JH against AH

### 2.2 共同靶点PPI网络

JH 抗 AH 的 PPI 网络见图 3, 包含 25 个节点和 56 条边, PPI 网络中度值排名前 25 位的靶点见图 4。在度值  $> 2$ 、紧邻中心度  $> 0.005$  和中介中心度  $> 0.003$  的基础上选取核心目标构建网络,

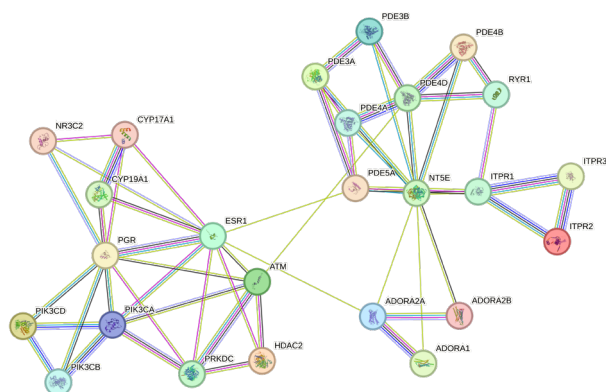


图3 JH抗AH的PPI网络

Figure 3. PPI network of JH against AH

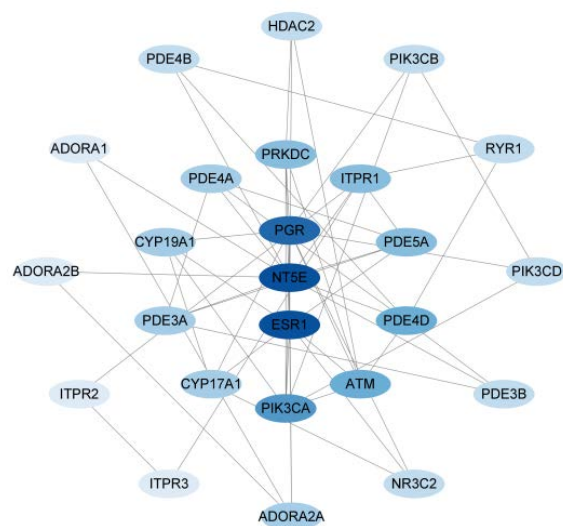


图4 JH抗AH作用核心靶点网络

Figure 4 The core target network of JH against AH

借助网络拓扑进行分析, 找出了 25 个关键目标, 见表 1。排名前 10 位的基因按 MCC 算法评分由高到低的顺序依次为 *ESR1*、*NT5E*、*PGR*、*PIK3CA*、*PDE4D*、*ATM*、*ITPR1*、*PDE5A*、*PRKDC* 和 *PDE4A*。

### 2.3 GO 功能富集分析

图 5 展示了 GO 功能富集分析中前 10 个富集项目, 这些目标点涉及多种 BP, 包含信号传递、反应缺氧、cAMP 的代谢分解; 同时也与细胞膜、质膜、胞质溶质、细胞核周边区域等 CC 有关; 从 MF 角度看, 它们包括了 3,5,- 环核苷酸磷酸二酯酶活性、3,5,- 环腺苷酸磷酸二酯酶活性、磷酸腺肌醇-3- 激酶等。

表1 JH抗AH核心作用靶点的拓扑学参数  
Table 1. Topological parameters of the core target of JH against AH

排序	基因	度数	中介中心度	紧邻中心度
1	<i>ESR1</i>	10.0	210.9	0.6
2	<i>NT5E</i>	10.0	100.2	0.5
3	<i>PGR</i>	9.0	60.7	0.5
4	<i>PIK3CA</i>	7.0	41.2	0.4
5	<i>PDE4D</i>	6.0	86.0	0.5
6	<i>ATM</i>	6.0	80.8	0.5
7	<i>ITPR1</i>	5.0	96.2	0.4
8	<i>PDE5A</i>	5.0	119.0	0.5
9	<i>PRKDC</i>	5.0	2.7	0.4
10	<i>PDE4A</i>	4.0	2.5	0.4
11	<i>PDE3A</i>	4.0	3.3	0.4
12	<i>CYP19A1</i>	4.0	0.7	0.4
13	<i>CYP17A1</i>	4.0	0.7	0.4
14	<i>ADORA2A</i>	4.0	54.7	0.5
15	<i>PIK3CB</i>	3.0	0.0	0.3
16	<i>PIK3CD</i>	3.0	0.0	0.3
17	<i>PDE3B</i>	3.0	1.5	0.4
18	<i>PDE4B</i>	3.0	3.0	0.4
19	<i>RYR1</i>	3.0	8.0	0.4
20	<i>NR3C2</i>	3.0	0.0	0.4
21	<i>HDAC2</i>	3.0	0.0	0.4
22	<i>ITPR3</i>	2.0	0.0	0.3
23	<i>ITPR2</i>	2.0	0.0	0.3
24	<i>ADORA2B</i>	2.0	0.0	0.4
25	<i>ADORA1</i>	2.0	0.0	0.4

## 2.4 KEGG通路富集分析

JH 抗 AH 的 KEGG 路径富集分析结果见图 6，根据 P 值大小排列，展示了最相关的前 20 个通路富集结果，cAMP 信号通道 (cAMP signaling pathway)、雌激素信号通道 (estrogen signaling pathway) 以及嘌呤代谢 (purine metabolism) 等路径富集状况较丰富。

## 2.5 JH与核心靶点的分子对接分析

将 JH 与 *ESR1* 核心靶点的分子进行对接操作，结合能量低表示这个分子对接更稳定。结合能低于  $-5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，说明配体与受体的自我结合有较强的亲和性。利用 PyMOL 软件可视化展示对接后的结果，见图 7。

## 2.6 细胞体外实验结果

### 2.6.1 JH对RAW264.7巨噬细胞活力的影响

在 5~100  $\mu\text{M}$  的浓度区间，JH 对 RAW264.7 巨噬细胞无任何副作用。当浓度达到 100、75 和 50  $\mu\text{M}$  时，JH 能刺激 RAW264.7 巨噬细胞生长。因此，本研究选择这三个浓度分别作为 JH 的高、中、低浓度参考值，见图 8。

### 2.6.2 JH对炎症模型细胞中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6分泌的影响

与对照组相比，LPS 组 RAW264.7 M1 型巨噬细胞关联的促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌显著增加 ( $P < 0.05$ )，见图 9。与 LPS 组相比，JH 组细胞上清液中的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 促炎因子分泌均降低 ( $P < 0.05$ )。随着 JH 浓度提高，JH 组 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌也逐渐降低 ( $P < 0.05$ )。

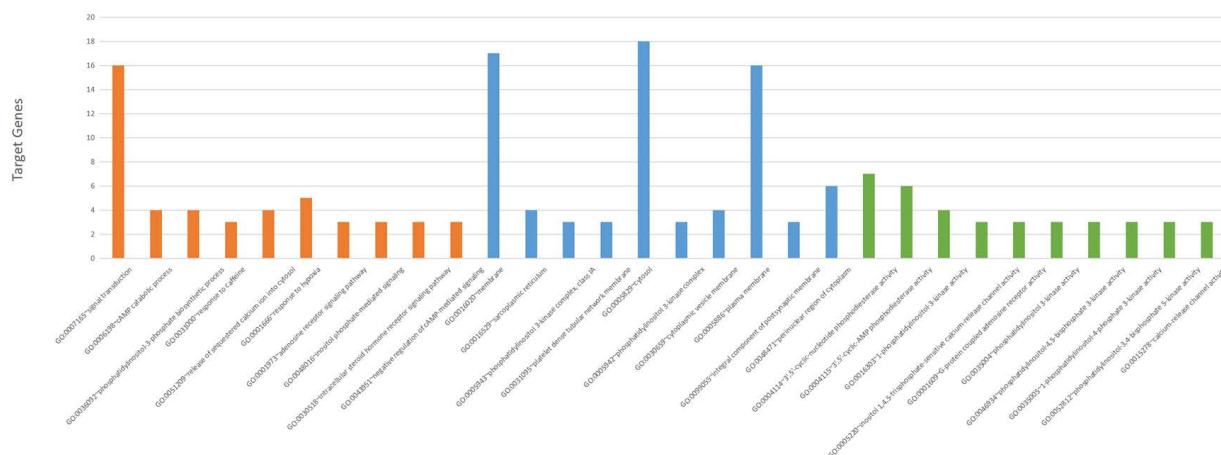


图5 JH抗AH的GO功能富集分析

Figure 5. GO enrichment analysis of JH against AH

注：黄色代表生物过程，蓝色代表细胞组成，绿色代表分子功能。

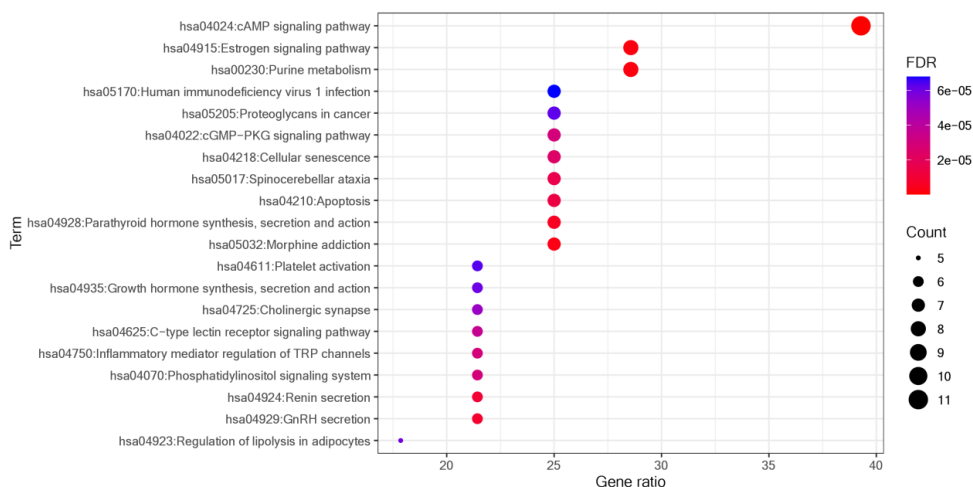


图6 JH抗AH的KEGG通路富集分析

Figure 6. KEGG pathway enrichment analysis of JH against AH

注：点的体积标志通路捕获的目标数量，颜色深浅对应 KEGG 的富集程度，颜色越深，代表其与JH对抗AH的作用关联更紧密。

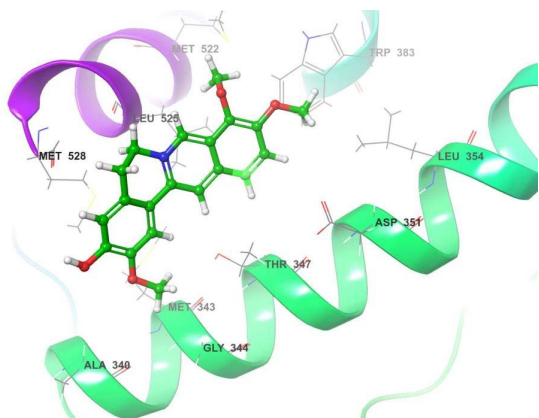


图7 JH与ESR1分子对接复合物成键信息三维图

Figure 7. Three-dimensional diagram of bonding information between JH and *ESR1* molecular docking complex

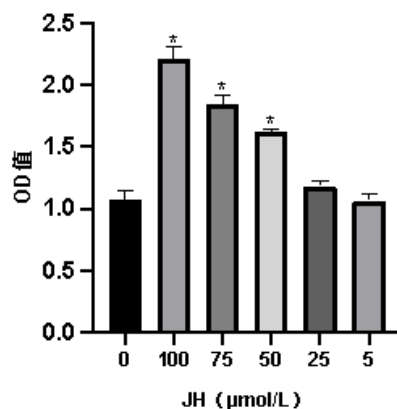


图8 JH对RAW264.7巨噬细胞增殖的影响  
Figure 8. Effect of JH on proliferation of RAW264.7 macrophages

注：\*与对照组比较， $P < 0.05$ 。

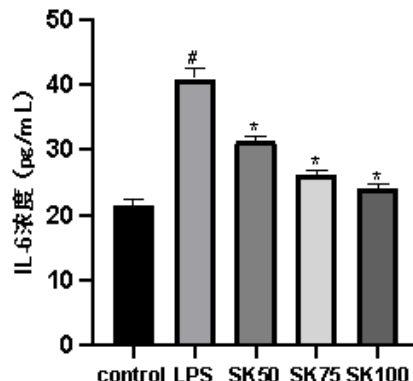
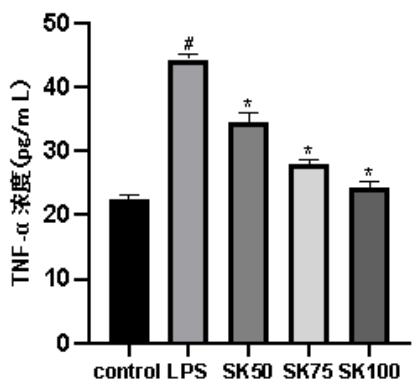


图9 JH处理24 h对细胞上清中各炎症因子表达的影响

Figure 9. Effect of JH treatment for 24 h on the expression of various inflammatory factors in the cell supernatant

注：#与对照组比较， $P < 0.05$ ；\*与LPS组比较， $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

随着我国经济社会的发展,人们的生活水平和饮食习惯有所改变,尤其是酒精消费量稳步升高,AH的发病数量也随之逐年增加,已成为肝脏疾病的主要死亡原因。深入探究AH的病因及防治方法对社会具有深远意义,应得到更为广泛的关注和重视<sup>[16]</sup>。

本研究首先基于TCMSP数据库筛选JH的成分靶点,再通过GO富集与KEGG通路分析,得到了25个JH治疗AH的关键靶点,说明JH可通过多个靶点发挥抗炎作用。对JH抗AH的核心基因进行了GO和KEGG富集分析,结果显示,这些关键基因主要关联了信号传输、缺氧反应、G蛋白偶联受体信号路径、3,5-环核苷酸磷酸二酯酶功能、3,5-环腺苷酸磷酸二酯酶功能等,主要影响的病理途径包括雌激素信号途径、嘌呤代谢和cAMP信号途径等。此外,本研究利用STRING数据库建立PPI网络中的相互作用目标,发现了与AH发病最密切相关的10个基因,分别为*ESR1*、*NT5E*、*PGR*、*PIK3CA*、*PDE4D*、*ATM*、*ITPR1*、*PDE5A*、*PRKDC*和*PDE4A*。

*ESR1*是一种关于AH疾病具有极高几率降低表达的基因,也是一种依赖配体的转录因子。它在肝脏内部结合雌激素及雌激素受体(尤指*ESR1*),能有效地缓解肝脏纤维化、延缓肝细胞死亡,同时抑制肿瘤细胞增长,这揭示了*ESR1*表达减少可能导致肝病的发生发展。窦橙云探讨了通过检测*ESR1*、*DNMT3b*和*CDHI*基因起始子的甲基化程度,早期乙型肝炎相关性肝癌中*ESR1*基因启动子甲基化情况是否能成为评估乙型肝炎肝衰竭患者短期28天生存现状的生物学指标的可能性<sup>[17]</sup>。

炎症反应的功能为触发并释放IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子及细胞因子,LPS刺激巨噬细胞用于模仿人体在某一元素影响下产生的炎症反应。IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子在炎症产生与发展的进程中起了重要作用<sup>[18-21]</sup>。研究证实,TNF- $\alpha$ 是TNF家族中起主导作用的一种炎症传递物质,主要在脂肪细胞和(或)周围组织中形成,能激发活性氧产生和各类转录调节途径的相关机制,从而引起特定组织的炎症反应<sup>[22]</sup>。

体外实验证实,当JH浓度为50、75和100  $\mu$ M时,可以促进RAW264.7巨噬细胞增殖。ELISA实验数据显示,与对照组相比,LPS组RAW264.7细胞M1型巨噬细胞相关炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生显著增多。然而,相对于LPS组,JH组细胞的上清液中炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生明显降低,且随着JH浓度增高,其降低趋势更为明显。该结果初步表明,在炎症模型细胞中,JH可以调控M1极化,可能是治疗AH的潜在药物。

综上所述,本研究利用网络药理学探索JH的靶点,并发掘了治疗AH的潜在靶点,通过PPI网络获得了JH治疗AH的关键基因,为临床应用JH治疗AH提供了一定的参考。*ESR1*为治疗AH的潜在靶点,但本研究仅利用分子对接技术验证,后续可进一步通过蛋白印迹法、qPCR、敲低等生物学技术加以验证,并通过动物实验进一步探究JH治疗AH的作用机制。

### 参考文献

- Li F, Zhao C, Shao T, et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide alleviates alcoholic liver disease through inhibiting inflammasome activation[J]. J Pathol, 2020, 252(4): 371-383. DOI: 10.1002/path.5531.
- Nguyen L, Masouminia M, Mendoza A, et al. Alcoholic hepatitis versus non-alcoholic steatohepatitis: levels of expression of some proteins involved in tumorigenesis[J]. Exp Mol Pathol, 2018, 104(1): 45-49. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.12.007.
- 欧阳香,程虹毓,胡伟琼,等.黄酮类化合物抗酒精性肝损伤作用及机制研究进展[J].中国药理学通报,2020,36(9):1200-1205.[Ouyang X, Cheng HY, Hu WQ. Research progress on anti-alcoholic liver injury effects and mechanism of flavonoids[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2020, 36(9): 1200-1205.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.09.004.
- Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture?[J]. J R Coll Physicians Lond, 2000, 34(6): 557-562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11191974/>.
- 吴敬涛.酒精肝的致病机理及其相关细胞信号通路[J].济南大学学报(自然科学版),2017,31(6):513-518.[Wu JT. Pathogenesis mechanism of alcohol liver and associated cell signaling pathways[J]. Journal of University of Jinan (Science and Technology), 2017, 31(6): 513-518.] DOI:

- 10.13349/j.cnki.jdxbn.2017.06.008.
- 6 倪雅惠, 霍丽娟, 李婷婷. 白细胞介素 22 对乙醛诱导下肝星状细胞增殖活化的影响及其机制 [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(1): 9–14. [Ni YH, Huo LJ, Li TT, et al. Effect of interleukin-22 on proliferation and activation of hepatic stellate cells induced by acetaldehyde and related mechanism[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2017, 25(1): 9–14.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.01.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.01.004).
  - 7 邹静, 陈慧, 彭懿, 等. HPLC 法同时测定加味二妙颗粒中 7 种成分及指纹图谱建立 [J]. 中成药, 2018, 40(2): 341–346. [Zou J, Chen H, Peng Y, et al. Simultaneous determination of seven constituents in Supplemented Ermiao Granules by HPLC and establishment of fingerprints[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2018, 40(2): 341–346.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2018.02.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2018.02.018).
  - 8 Chao J, Lu TC, Liao JW, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanol root extract of *Mahonia oiwakensis* in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 125(2): 297–303. DOI: [10.1016/j.jep.2009.06.024](https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.06.024).
  - 9 Kong WJ, Zhao YL, Xiao XH, et al. Comparison of anti-bacterial activity of four kinds of alkaloids in rhizoma coptidis based on microcalorimetry[J]. Chinese Journal of Chemistry, 2009, 27(6): 1186–1190. DOI: [10.1002/cjoc.200990199](https://doi.org/10.1002/cjoc.200990199).
  - 10 Patel MB, Mishra S. Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia*[J]. Phytomedicine, 2011, 18(12): 1045–1052. DOI: [10.1016/j.phymed.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.05.006).
  - 11 Luo T, Zhang H, Zhang WW, et al. Neuroprotective effect of jatrorrhizine on hydrogen peroxide-induced cell injury and its potential mechanisms in PC12 cells[J]. Neurosci Lett, 2011, 498(3): 227–231. DOI: [10.1016/j.neulet.2011.05.017](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.017).
  - 12 牛子长, 高云航, 王兴业, 等. 盐酸药根碱抗异丙肾上腺素诱导的心肌 H9c2 细胞肥大作用研究 [J]. 天津中医药, 2017, 34(6): 411–414. [Niu ZC, Gao YH, Wang XY, et al. Anti-isoprenaline-induced cardiac hypertrophy effect of jatrorrhizine hydrochloride on H9c2 cells[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 34(6): 411–414.] DOI: [10.11656/j.issn.16721519.2017.06.16](https://doi.org/10.11656/j.issn.16721519.2017.06.16).
  - 13 Qi W, Wang B, Yang M, et al. The implementation of drug repositions for alcoholic hepatitis based on a sub-pathway integration strategy[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(5): 208. DOI: [10.21037/atm.2020.01.36](https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.36).
  - 14 欧阳子琛, 李永顺, 陈树超, 等. 基于生物信息学探讨非酒精性脂肪性肝炎与铁死亡相关的关键基因及潜在中药预测 [J]. 新中医, 2023, 55(7): 28–35. [Ouyang ZC, Li YS, Chen SC, et al. Study on the key genes related to ferroptosis in nonalcoholic steatohepatitis based on bioinformatics and prediction of potential Chinese medicine[J]. New Chinese Medicine, 2023, 55(7): 28–35.] DOI: [10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.005](https://doi.org/10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.005).
  - 15 Li J, Yang C, Zhang S, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits inflammatory responses via modulation of the nuclear factor- $\kappa$ B pathway and inhibition of inflammasome activation in alcoholic hepatitis[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2): 899–907. DOI: [10.3892/ijmm.2017.3297](https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3297).
  - 16 杨焘, 曾梅艳, 宋厚盼, 等. 基于生物信息学的酒精性肝炎特异性致病基因及其靶向中药活性成分筛选研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1763–1767. [Yang T, Zeng YM, Song HZ, et al. Bioinformatic-based screening of specific pathogenic genes of alcoholic hepatitis and their targeted active ingredients in Chinese medicine[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2021, 32(7): 1763–1767.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0805.2021.07.67](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2021.07.67).
  - 17 窦橙云. ESR1 基因甲基化在慢加急性乙型肝炎肝衰竭和 HBV 相关肝癌中的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017. [Dou CY. Study on estrogen receptor 1 promoter methylation in acute-on-chronic hepatitis B liver failure and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[D]. Jinan: Shandong University, 2017.] DOI: [10.7666/d.Y3238906](https://doi.org/10.7666/d.Y3238906).
  - 18 张晓延. 黄芪注射液通过调控细胞自噬发挥抗炎作用的分子机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020. [Zhang XY. Research on anti-inflammatory molecular mechanism of astragalus membranaceus injection by regulating autophagy[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2020.] DOI: [10.27288/d.cnki.gsxyu.2020.000042](https://doi.org/10.27288/d.cnki.gsxyu.2020.000042).
  - 19 刘俊彤, 李轶聪, 董丽强, 等. 芍药苷对抗炎反应因子 TNF- $\alpha$  和 IL6 的作用研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(30): 1, 6. [Liu JT, Li YC, Dong LQ, et al. Study on the effect of paeoniflorin on TNF- $\alpha$  and IL6[J]. Cardiovascular Disease Electronic Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2020, 8(30): 1,



- 6.] DOI: [10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.30.001](https://doi.org/10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.30.001).
- 20 侯帅红. 维药祖卡木颗粒镇痛抗炎药效及作用机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020. [Hou SH. Study on the analgesic and anti-inflammatory effects and mechanism of traditional Uighur medicine Zu-Ka-Mu-Granules[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2020.] DOI: [10.27134/d.cnki.ghbzc.2020.000278](https://doi.org/10.27134/d.cnki.ghbzc.2020.000278).
- 21 Bremer E. Targeting of the tumor necrosis factor receptor superfamily for cancer immunotherapy[J]. *ISRN Oncol*, 2013, 2013: 371854. DOI: [10.1155/2013/371854](https://doi.org/10.1155/2013/371854).
- 22 Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 105-110. DOI: [10.1002/jcb.26174](https://doi.org/10.1002/jcb.26174).

收稿日期: 2023 年 10 月 30 日 修回日期: 2024 年 01 月 26 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 陈心雨, 赵冰洁, 郑浩东, 等. 基于网络药理学和细胞实验探究盐酸药根碱抗酒精性肝炎的作用机制[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(2): 91-99. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202310184](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202310184).  
Chen XY, Zhao BJ, Zheng HD, et al. Mechanism of jatrorrhizine hydrochloride in anti-alcoholic hepatitis based on network pharmacology and cellular experiments[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(2): 91-99. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202310184](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202310184).