

· 论著 · 一次研究 ·

基于网络药理学和分子对接技术探讨黄精多糖治疗酒精相关性肝病的潜在作用机制



樊明东, 万红冰, 杨少彤, 迟雪涵, 宁 欣

北华大学医学技术学院 (吉林吉林 132013)

【摘要】目的 采用网络药理学与分子对接技术探讨黄精多糖治疗酒精相关性肝病 (alcohol-related liver disease, ALD) 的潜在活性成分及其作用机制。**方法** 通过查找文献获取并使用 KingDraw 3.0.2.20 软件绘制黄精多糖的重复结构单元, 利用 PharmMapper、SEA、SwissTargetPrediction 和 Super-PRED 数据库预测黄精多糖结构单元的作用靶点, 在 GeneCards、OMIM、DrugBank 和 TTD 数据库中挖掘 ALD 的潜在治疗靶点。通过 Cytoscape 3.8.0 软件构建黄精多糖的“结构单元-疾病-靶点”关系网络和蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 并筛选发挥治疗作用的黄精多糖核心结构单元和关键靶点。利用 DAVID 数据库进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析, 并将黄精多糖核心结构单元与关键靶点进行分子对接验证。**结果** 共获取 14 种黄精多糖结构单元, 包括 7 个线性结构单元和 7 个分支型结构单元, 获得黄精多糖对应靶点 589 个、ALD 相关靶点 2 879 个、黄精多糖与 ALD 的交集靶点 271 个。黄精多糖治疗 ALD 的核心结构单元为带有分支结构的 MOL3、MOL10、MOL1、MOL5、MOL11、MOL7 和 MOL8, 作用机制主要涉及 MTOR、CASP3、ALB、STAT3、AKT1、NFKB1 和 HIF1A 等关键靶点。GO 及 KEGG 分析结果表明, 上述关键靶点主要通过调控 HIF-1、PI3K-Akt、Ras、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 等信号通路发挥治疗作用。分子对接结果显示, MOL3、MOL10、MOL1、MOL5、MOL11、MOL7 和 MOL8 与 7 个关键靶点均具有良好的亲和力。**结论** 黄精多糖通过调控多靶点、多通路发挥治疗 ALD 的作用, 为深入探究黄精多糖治疗 ALD 的核心活性结构和分子机制提供了参考。

【关键词】 黄精多糖; 酒精相关性肝病; 结构单元; 网络药理学; 分子对接

【中图分类号】 R 285; R 575 **【文献标识码】** A

The potential mechanism of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide in the treatment of alcohol-related liver disease based on network pharmacology and molecular docking technology

FAN Mingdong, WAN Hongbing, YANG Shaotong, CHI Xuehan, NING Xin

College of Medical Technology, Beihua University, Jilin 132013, Jilin Province, China

Corresponding author: NING Xin, Email: ningx0204@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202510062

基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目 (JJKH20250807KJ); 吉林省科技厅自然科学基金自由探索项目 (YDZJ202501ZYTS791); 北华大学博士科研启动基金项目 (160324118)

通信作者: 宁欣, 博士, 硕士研究生导师, Email: ningx0204@163.com

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

【Abstract】Objective To explore the potential active components and mechanism of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide in the treatment of alcohol-related liver disease (ALD) using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The repeating structural units of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide were obtained through literature review and were drawn using KingDraw 3.0.2.20 software. The potential targets of these structural units were predicted using PharmMapper, SEA, SwissTargetPrediction and Super-PRED databases. Potential therapeutic targets for ALD were identified through GeneCards, OMIM, DrugBank and TTD databases. The "structural unit- disease - target" relationship network and protein-protein interaction (PPI) network of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide were constructed using Cytoscape 3.8.0 software, and the core structural units and key targets of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide with therapeutic effects were screened. Gene Ontology (GO) functional and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using DAVID database, and molecular docking verification was conducted between the core structural units of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide and key targets. **Results** 14 pieces of information on *Polygonatum sibiricum* polysaccharide structural units were obtained, including 7 linear structural units and 7 branched structural structures. The corresponding targets of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide were 589, ALD-related targets were 2 879, and intersection targets of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide and ALD were 271. The core structural units of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide for the treatment of ALD were MOL3, MOL10, MOL1, MOL5, MOL11, MOL7 and MOL8 with branched structures, and the mechanism mainly involved key targets such as MTOR, CASP3, ALB, STAT3, AKT1, NFkB1 and HIF1A. The results of GO and KEGG analysis indicated that these key targets mainly exert therapeutic effects by regulating signaling pathways such as HIF-1, PI3K-Akt, Ras, and AGE-RAGE in diabetes complications. The molecular docking results showed that MOL3, MOL10, MOL1, MOL5, MOL11, MOL7 and MOL8 all had good affinities for the 7 key targets. **Conclusion** *Polygonatum sibiricum* polysaccharide exerts therapeutic effects on ALD by regulating multiple targets and multiple pathways, providing a reference for in-depth exploration of the core active structure and molecular mechanism of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide in the treatment of ALD.

【Keywords】 *Polygonatum sibiricum* polysaccharide; Alcohol-related liver disease; Structural units; Network pharmacology; Molecular docking

酒精作为饮料中的精神活性成分, 过量摄入会对人类健康造成严重影响^[1-2]。饮酒是导致死亡和残疾的重要危险因素^[3]。据统计, 2020年约有178万人因饮酒死亡^[4]。在许多中、低收入国家, 酒精摄入量呈逐年上升趋势^[5]。预计到2030年, 全球范围内人均酒精摄入量将达到7.6升^[6]。肝脏是人体分解和代谢酒精的主要器官, 长期大量饮酒易引起酒精相关性肝病(alcohol-related liver disease, ALD), 包括脂肪变性、肝脏炎症、纤维化和肝硬化等多种肝脏病变^[7]。除戒酒和对症处理外, 目前尚缺乏治疗ALD的有效方法。虽然药物干预对于ALD具有一定疗效, 但多数药物仍受其副作用和有限的靶点特异性制约^[8]。天然产物来源广泛、副作用低, 具有多靶点、多通路、药理作用广泛的优势^[9]。因此, 如何从天然产物中寻找有效干

预ALD的活性物质成为研究热点。

黄精是百合科黄精属多年生草本植物的干燥根茎, 是我国传统的大宗药材, 已有2000多年的药用历史。《中华人民共和国药典》(2025年版) 收载滇黄精、多花黄精或黄精为药材黄精的基原植物^[10]。黄精多糖具有护肝、抗氧化、抗炎、调节免疫等多种药理功效, 是黄精中含量最高的活性成分之一, 其含量因品种、产地、提取方法而异, 约占药材干重的5%~30%^[11]。有研究表明, 黄精水提取物可以通过调节Nrf2/ARE通路保护小鼠肝脏, 有效抑制乙醇诱导的肝损伤, 提示黄精水提取物中的活性成分对ALD具有预防和治疗作用^[12]。然而, 作为黄精发挥药理作用的重要物质基础, 黄精多糖在干预ALD方面的研究相对缺乏, 其具体作用靶点及相关分子机制尚未得到系统阐释。

网络药理学是一门基于生物信息学、计算机科学和系统生物学的新兴学科,它通过构建和分析“成分-靶标-疾病”的生物网络,探究药物分子与疾病之间的关联性,阐明药物治疗疾病的可能作用靶点和代谢通路,为中药的开发利用提供了新思路^[13]。分子对接技术基于受体蛋白的三维结构与配体(药物)结构,通过计算机模拟、分析二者之间的作用位点及相互作用力强弱,可起到辅助药物筛选的作用^[14]。目前,针对多糖的网络药理学研究多依赖于单糖组成分析、同源小分子靶点映射或肠道代谢产物推测等策略^[15-17]。然而,这些方法难以准确反映多糖特征性结构(如糖苷键类型、分支构型)与其生物活性之间的直接关联,制约了对多糖构效关系的深入阐释。为此,本研究创新性地采用“多糖结构单元分析法”,系统整合黄精多糖重复结构单元,直接基于其化学结构(包括糖环构型、糖苷键连接方式及分支特征)进行多数据库靶点预测,构建“结构单元-靶点-通路”多维网络。该方法不仅克服了传统策略中结构表征不足、靶点关联间接等局限,也为从结构层面揭示黄精多糖干预 ALD 的物质基础与分子机制开辟了新路径。因此,本研究采用网络药理分析结合分子对接技术,预测黄精多糖抗 ALD 的作用靶点和代谢通路,探讨黄精多糖抗 ALD 的物质基础和作用机制,以期为黄精多糖防治 ALD 提供参考。

1 资料与方法

1.1 黄精多糖结构单元筛选

黄精多糖是由多种单糖通过糖苷键连接而成的大分子聚合物。其单糖组成与相对比例因药用部位、提取方法不同而存在显著差异,主要包括鼠李糖(rhamnose, Rha)、阿拉伯糖(arabinose, Ara)、葡萄糖(glucose, Glc)、半乳糖(galactose, Gal)、果糖(fructose, Fru)、甘露糖(mannose, Man)等。为系统探究其构效关系,以中药黄精来源的多糖为研究对象,通过文献检索,选取了 14 个经核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、质谱(mass spectrometry, MS)等技术明确解析的具有代表性的黄精多糖重复结构单元。这些单元涵盖了关键的糖苷键类型及线性与分支等不同结构特征^[18-26]。采用 KingDraw 3.0.2.20 软件

绘制其化学结构并导出为 mol 格式,再通过 Open Babel 程序转换为 SDF 与 smi 格式,用于后续的靶点预测分析。

1.2 黄精多糖靶点预测

利用 PharmMapper (<https://lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)、SEA (<http://sea.bkslab.org/>)、SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>)及 Super-PRED (<https://prediction.charite.de/>)数据库预测黄精多糖不同结构单元的潜在靶点。将黄精多糖不同结构单元的 SDF 格式文件导入 PharmMapper 数据库进行靶点预测,靶点类别设置为“Human Protein Targets Only”;将多糖的 smi 格式文件分别导入 SEA(筛选标准: $P < 0.05$)、Super-PRED(筛选标准: Probability > 50%)、SwissTargetPrediction(筛选标准: Probability > 0)进行靶点预测。利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)对获取的靶点基因名称进行标准化处理后,整理、合并四个数据库所得结果,并去除重复靶点,以获得黄精多糖不同结构单元的潜在作用靶点。

1.3 疾病靶点获取

以“alcohol-related liver disease”为关键词,分别检索 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)和 TTD 数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)获取 ALD 相关靶点,利用 UniProt 数据库对获取的基因靶点信息进行标准化处理,以确保基因名称的一致性。将所有 ALD 相关靶点合并,并去除重复靶点。

1.4 成分-疾病靶点预测

利用在线平台 Venny 2.1.0 (<https://bioinfo.p.cn.bscic.es/tools/venny/>)对获取的黄精多糖不同结构单元的作用靶点与 ALD 相关靶点取交集,绘制韦恩图。采用 Cytoscape 3.8.0 软件进行网络构建,绘制黄精多糖不同结构单元-靶点关系网络图,初步筛选出发挥治疗作用的黄精多糖核心结构单元。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建及核心靶点分析

将黄精多糖不同结构单元与 ALD 的交集靶点上传至 STRING 数据库(<http://string-db.org/cgi/input.pl>),物种设置为“Homo sapiens”,移除网络中未连接的靶点,构建蛋白质-蛋白质相互作用

用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 下载 TSV 格式文件, 将其导入 Cytoscape 3.8.0 软件进行可视化分析, 利用 CytoNCA 插件计算网络中每个靶点的拓扑学参数: 度值 (Degree)、中介中心性 (Betweenness) 和接近中心性 (Closeness)。首先筛选出 Degree、Betweenness 和 Closeness 三项参数均高于全部交集靶点相应参数中位数的靶点; 接着从中筛选出三项参数均高于此轮筛选靶点相应参数中位数的靶点; 最后, 依据 Degree 值降序排列筛选的靶点, 选取出排名靠前的黄精多糖治疗 ALD 的核心靶点。

1.6 基因本体论富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析

为探讨黄精多糖治疗 ALD 的潜在作用机制, 将黄精多糖与 ALD 的交集靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 设置基因标识符为 “OFFICIAL_GENE_SYMBOL”, 并限定物种为 “Homo sapiens”。以 $P \leq 0.05$ 作为显著性阈值, 进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 及京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析, 筛选具有生物学意义的基因功能和代谢通路。根据 P 值, 分别选取生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 三个模块排名前 10 的条目, 通过微生信平台绘制柱状图进行可视化展示; 基于 P 值和基因计数 (count) 选取排名前 20 的 KEGG 通路结果, 使用微生信平台绘制富集气泡图进行关键信号通路展示。

1.7 黄精多糖活性成分-靶点-信号通路网络构建

将黄精多糖结构单元、黄精多糖与 ALD 的交集靶点、KEGG 富集信息导入 Cytoscape 3.8.0 软件

进行可视化分析, 绘制黄精多糖活性成分-靶点-信号通路网络。该网络中 Degree 值较高的成分可为后续分子对接验证提供参考。

1.8 分子对接

从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载 1.5 部分筛选的关键靶点蛋白晶体结构, 并使用 PyMOL 2.4.0 软件对受体蛋白进行预处理, 去除水分子和配体等成分。利用 AutoDockTools 1.5.6 软件为受体蛋白添加氢原子并转换为 PDBQT 格式, 同时将黄精多糖核心结构单元的 SDF 文件转换为 PDBQT 格式。对接过程中, 通过绘制活性口袋确保覆盖受体蛋白的潜在结合位点, 采用 AutoDock Vina 进行分子对接计算, 根据结合能评估配体-受体的结合能力, 利用 PyMOL 2.4.0 软件可视化分析对接结果, 展示受体与配体的相互作用关系。

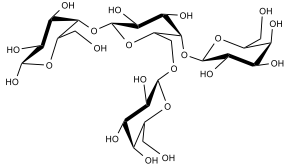
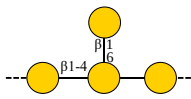
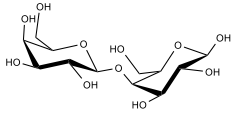
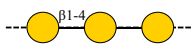
2 结果

2.1 黄精多糖结构单元

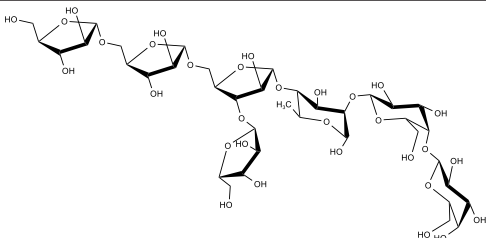
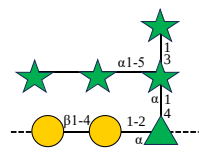
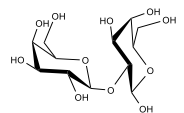
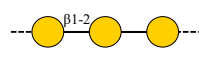
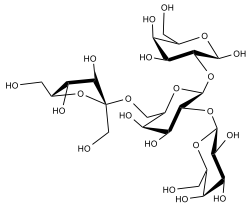
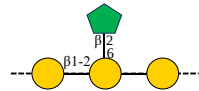
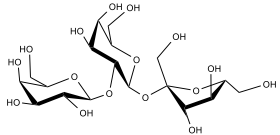
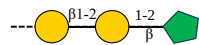
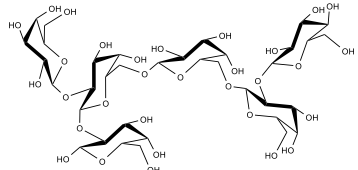
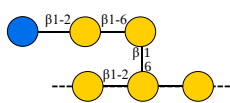
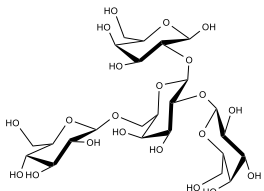
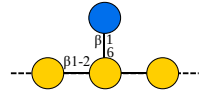
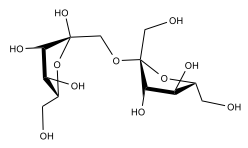
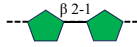
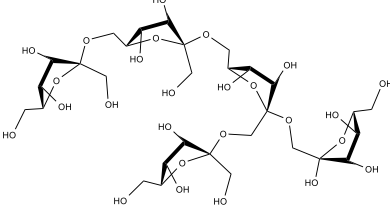
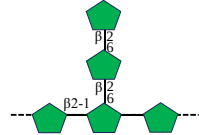
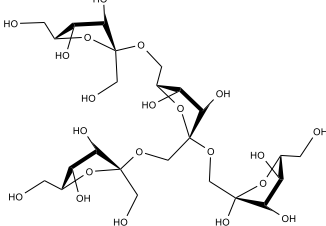
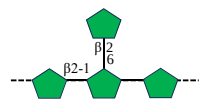
经文献检索, 共获取 14 种具有潜在生物活性的黄精多糖结构单元。如表 1 所示, 这些结构单元在单糖组成、糖苷键类型及构型上呈现明显差异。7 个分支型结构单元 (MOL1、MOL3、MOL5、MOL7、MOL8、MOL10、MOL11) 的主链主要由 1→4 或 1→2 连接的 D-Gal, 或 1→2 连接的 D-Fru 构成, 并在 O-6 位连接有 Gal、Fru 或 Glc 等侧链; 7 个线性结构单元 (MOL2、MOL4、MOL6、MOL9、MOL12、MOL13、MOL14) 则主要由 1→4 或 1→2 连接的 D-Gal、D-Fru、D-Glc 或 D-Man 组成, 结构相对简单。所有结构单元均通过 KingDraw 3.0.2.20 软件绘制成二维化学结构, 并统一转换为 SDF 与 smi 格式, 以用于后续的靶点预测。

表 1 黄精多糖结构单元查询结果

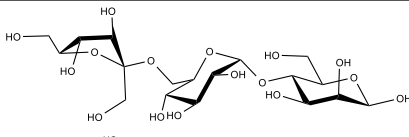
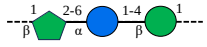
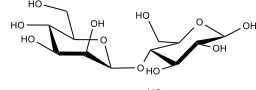
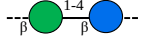
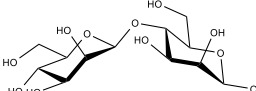
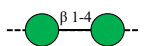
Table 1. Query results of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide structural units

ID	结构单元	结构单元简图	参考文献
MOL1			[21]
MOL2			[21]

续表 1

ID	结构单元	结构单元简图	参考文献
MOL3			[21]
MOL4			[18]
MOL5			[18]
MOL6			[18]
MOL7			[18]
MOL8			[18]
MOL9			[22]
MOL10			[22]
MOL11			[22]

续表 1

ID	结构单元	结构单元简图	参考文献
MOL12			[22]
MOL13			[22]
MOL14			[22]

注：● D-Gal；▲ L-Rha；★ L-Ara；● D-Glc；◆ D-Fru；● D-Man。

2.2 黄精多糖治疗酒精相关性肝病的作用靶点

基于多数据库联合预测策略，对黄精多糖治疗 ALD 的潜在作用靶点进行系统分析。首先，采用 PharmMapper、SEA、SwissTargetPrediction 和 Super-PRED 数据库对 14 个黄精多糖结构单元进行靶点预测，分别获得 254、48、186 和 198 个潜在靶点，经整合及标准化处理后，得到 589 个黄精多糖潜在作用靶点。同时，通过 GeneCards、OMIM、DrugBank 和 TTD 数据库检索 ALD 相关靶点，经整合去重后，共获得 2 879 个疾病相关靶点。进一步利用微生信在线平台对黄精多糖作用靶点与 ALD 相关靶点进行交集分析，共得到 271 个交集靶点（图 1），这些靶点可能在黄精多糖治疗 ALD 的过程中发挥重要作用。

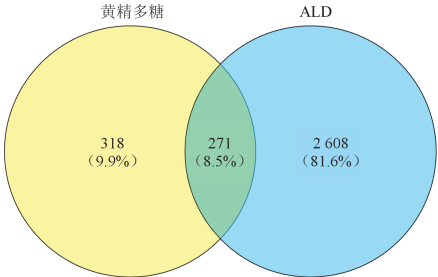


图 1 黄精多糖与酒精相关性肝病交集靶点韦恩图
Figure 1. The Venn diagram of the intersection targets of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide and alcohol-related liver disease

注：ALD，alcohol-related liver disease，酒精相关性肝病。

2.3 黄精多糖成分-靶点网络及核心成分分析

如图 2 所示，14 种黄精多糖结构单元（红色椭圆形）与 271 个交集靶点（紫色长方形）形成了复杂的相互作用网络。网络拓扑参数分析结果

表明，黄精多糖 7 种分支型结构单元的 Degree 值（171 ~ 208）明显高于 7 种线性结构单元（143 ~ 168），见表 2。这提示黄精多糖的分支型结构单元可能通过增强其与多个靶点的相互作用能力，进而在 ALD 病理进程中发挥更关键的药理作用，为深入阐明黄精多糖治疗 ALD 的构效关系提供了重要理论依据。

2.4 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

271 个交集靶点的 GO 功能分析结果见图 3。BP 富集结果显示，黄精多糖治疗 ALD 主要涉及对外源物质刺激的响应、对乙醇的响应、对缺氧的响应、炎症反应、蛋白激酶 B 信号通路的正向调控及对凋亡过程的负向调控等。CC 主要富集于细胞外囊泡、细胞膜、细胞质、细胞外区域及溶酶体等区域，提示黄精多糖治疗 ALD 的作用可能与细胞膜受体识别、胞内信号转导及细胞外微环境调控密切相关。MF 富集分析显示，黄精多糖治疗 ALD 的过程主要集中于蛋白质结合、ATP 结合、酶结合以及蛋白酪氨酸激酶活性等。这些结果表明黄精多糖可能通过调节细胞对外界损伤（如酒精）的应激反应、炎症细胞迁移、细胞信号转导以及氧化还原平衡等多种生物调控过程减轻 ALD 症状。

KEGG 通路分析筛选出 195 条显著通路（ $P \leq 0.05$ ），选取富集程度排名前 20 的通路绘制气泡图，见图 4。结果表明，黄精多糖治疗 ALD 的信号通路主要涉及缺氧诱导因子-1（hypoxia-inducible factor-1，HIF-1）、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B，PI3K-Akt）、大鼠肉瘤蛋白（rat sarcoma，Ras）、糖尿病并发症相关晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体（advanced glycation end products-receptor for

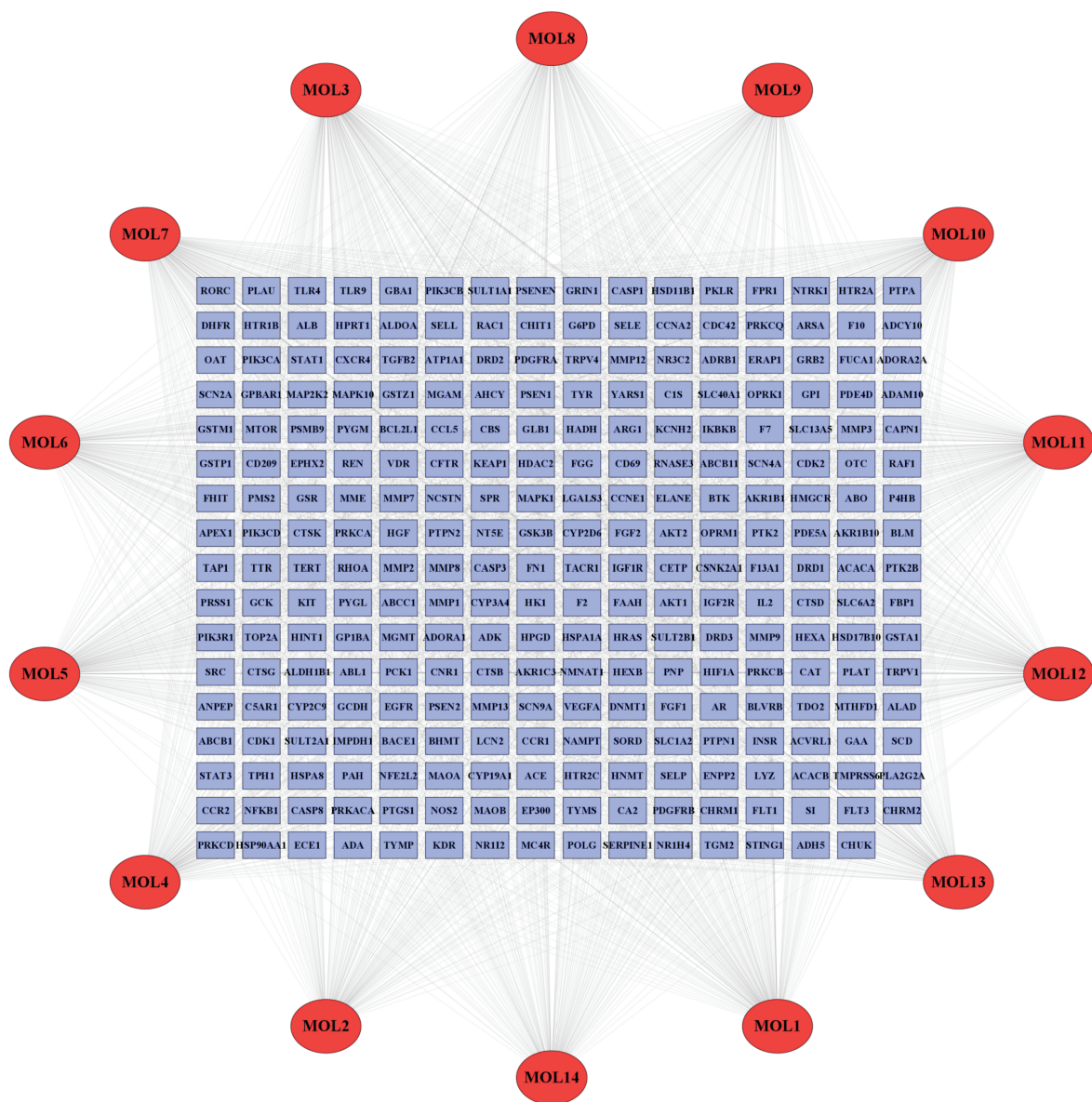


图2 黄精多糖成分-靶点网络
Figure 2. *Polygonatum sibiricum* polysaccharide components – targets network

表2 黄精多糖成分对应靶点度值
Table 2. The degree of corresponding target of the components of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide

排名	成分	度值	排名	成分	度值
1	MOL3	208	8	MOL12	168
2	MOL7	191	9	MOL6	161
3	MOL1	188	10	MOL13	160
4	MOL10	184	11	MOL4	158
5	MOL5	176	12	MOL2	156
6	MOL8	173	13	MOL14	155
7	MOL11	171	14	MOL9	143

advanced glycation end products, AGE-RAGE) 等信号通路。

2.5 黄精多糖活性成分-靶点-信号通路网络

将黄精多糖结构单元、作用靶点和KEGG 富集所得到的 20 条信号通路信息导入 Cytoscape 3.8.0 软件中进行网络构建, 该网络含有 146 个节点、1 629 条连线, 见图 5。黄精多糖的 7 种分支型结构单元 (MOL3、MOL10、MOL1、MOL5、MOL11、MOL7 和 MOL8) 在该网络中的 Degree 值更高。这进一步佐证了之前的推测, 即含有分支结构的黄精多糖单元可能通过连接更多靶点和通路节点, 在调控 ALD 相关信号网络中扮演着更为

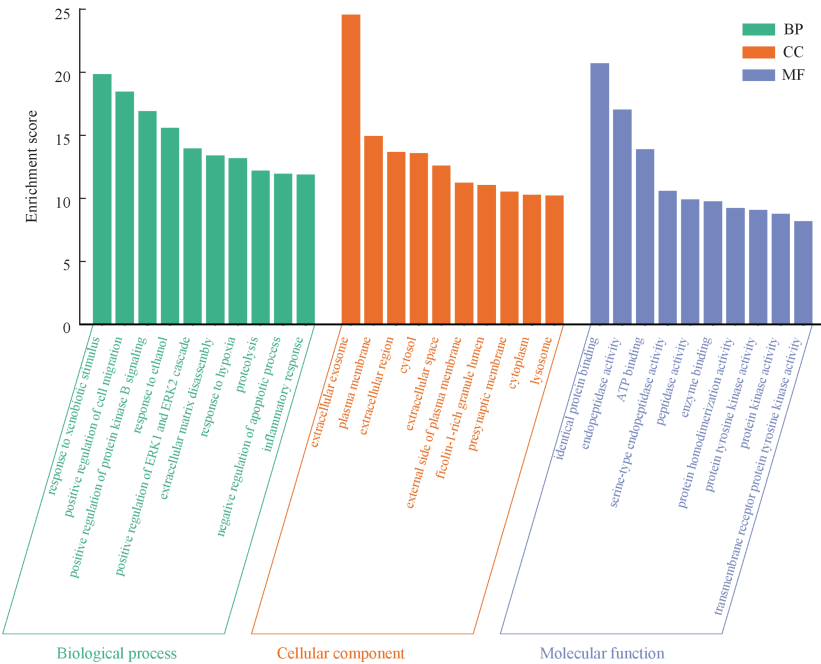


图3 基因本体论富集分析结果

Figure 3. Results of Gene Ontology enrichment analysis

注：BP，biological process，生物过程；CC，cellular component，细胞组分；MF，molecular function，分子功能。

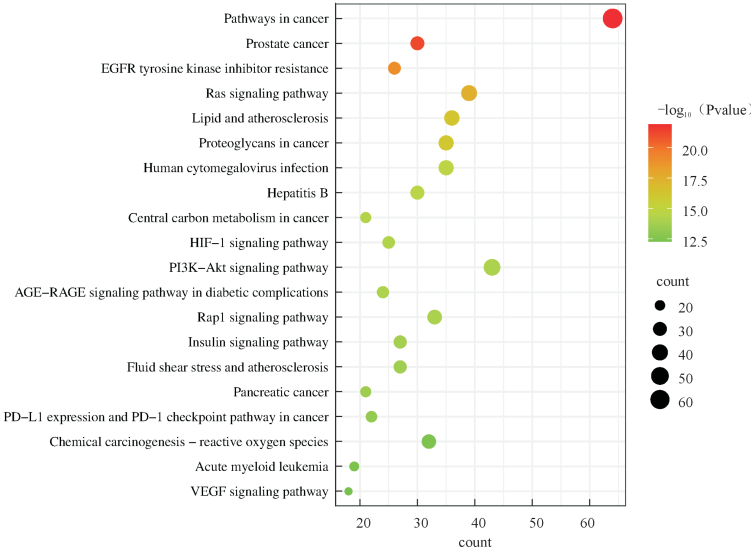


图4 京都基因和基因组百科全书富集分析结果

Figure 4. Results of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes enrichment analysis

核心的角色，从而在黄精多糖治疗 ALD 的整体效应中发挥关键作用。

2.6 PPI网络及核心靶点

基于 STRING 数据库构建的 PPI 网络分析显示，在去除未连接的 1 个靶点后，270 个交集靶点间共存在 3 816 条相互作用关系（图 6-A）。为识别网络中的核心靶点，采用 Cytoscape 3.8.0 软件的 CytoNCA 插件进行网络拓扑学分析。首先筛选出“Closeness”、“Betweenness”和“Degree”

三个拓扑参数均高于 270 个靶点中位数值 100 个潜在作用靶点，继而从中进一步筛选出三个参数均高于上述 100 个靶点中位数值 30 个作用靶点，见 图 6-B、图 6-C 和 表 3。MTOR、CASP3、ALB、STAT3、AKT1、NFKB1 和 HIF1A 在 30 个潜在作用靶点中展现出更高的 Degree 值，表明它们在网络拓扑结构中处于更核心的位置，可能作为核心靶点介导黄精多糖对 ALD 的治疗作用。

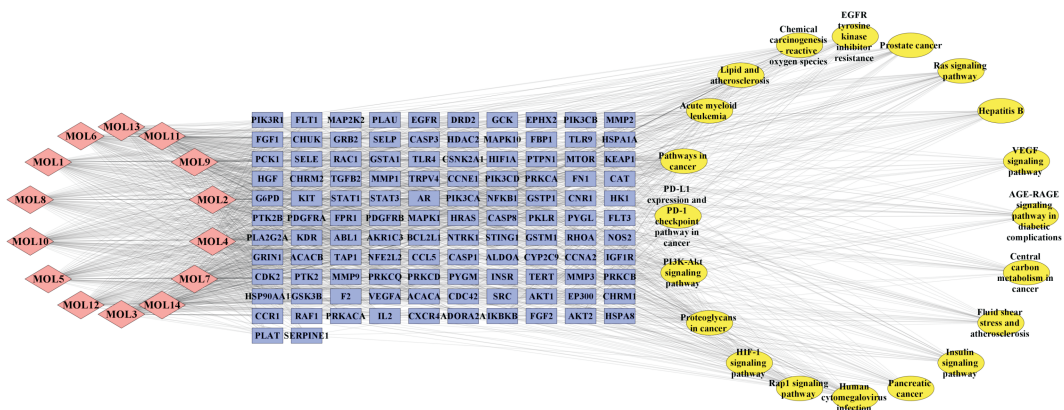


图5 黄精多糖活性成分-靶点-通路网络图

Figure 5. Diagram of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide active components–targets–pathway network

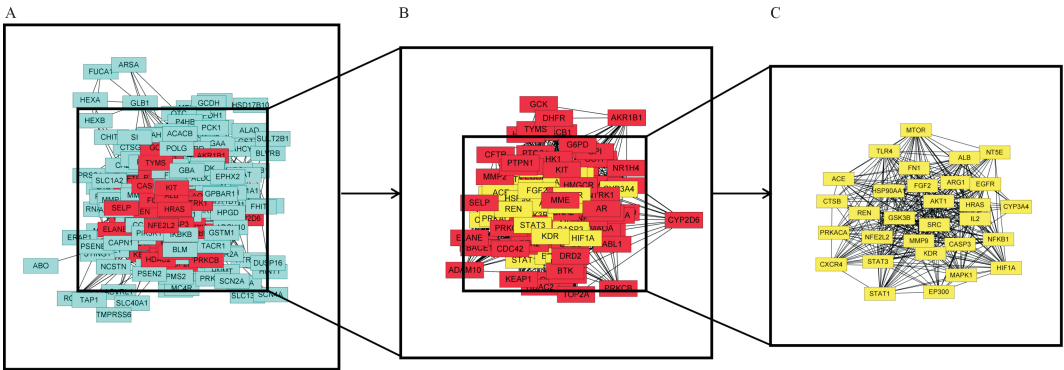


图6 核心靶点筛选

Figure 6. Core targets screening

注：A. 270个节点和3 816条边；B. 100个节点和1 681条边；C. 30个节点和336条边。

表3 黄精多糖治疗酒精相关性肝病的核心靶点

Table 3. The core targets of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide in the treatment of alcohol-related liver diseases

排名	核心靶点	度值	排名	核心靶点	度值
1	MTOR	29	14	SRC	23
2	CASP3	28	17	GSK3B	22
2	ALB	28	17	STAT1	22
2	STAT3	28	19	KDR	21
2	AKT1	28	19	HRAS	21
2	NFKB1	28	19	CXCR4	21
2	HIF1A	28	22	PRKACA	20
8	EGFR	27	23	ACE	19
8	MMP9	27	24	NFE2L2	18
8	FN1	27	25	REN	17
11	TLR4	26	26	EP300	16
12	HSP90AA1	25	26	CTSB	16
13	IL2	24	28	NTSE	15
14	FGF2	23	29	ARG1	14
14	MAPK1	23	30	CYP3A4	8

元与7个关键靶点蛋白进行相互作用分析。分子对接结果显示，所有多糖结构单元与靶点蛋白的结合能均小于0 kcal/mol，其中结合能小于-5.00 kcal/mol的41个配对组合表现出良好的结合亲和力^[27]。结合亲和力最高的配对结果为AKT1与MOL1（-9.8 kcal/mol），见图7。利用

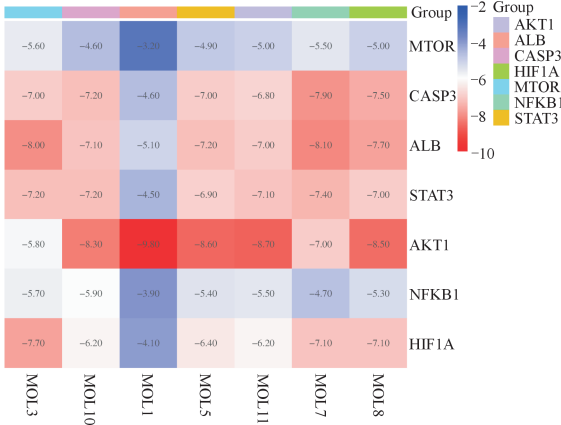


图7 黄精多糖活性成分与核心靶点分子对接结果

Figure 7. The molecular docking results of active components of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide and core targets

2.7 分子对接

为验证网络药理学分析结果，采用分子对接技术对筛选获得的7种黄精多糖核心结构单

PyMOL 2.4.0 软件对代表性对接结果进行可视化分析, 可以观察到多糖结构单元能够有效嵌入靶点蛋白的活性口袋中, 见图 8。图中蓝色部分代表蛋白质受体, 绿色部分为多糖配体, 浅黄色虚线标示出配体与受体之间形成的氢键相

互作用。值得注意的是, AKT1、ALB、CASP3、HIF1A、STAT3 等靶点与多个黄精多糖结构单元均表现出良好的结合特性, 说明这些靶点可能在黄精多糖治疗 ALD 过程中发挥关键调控作用。

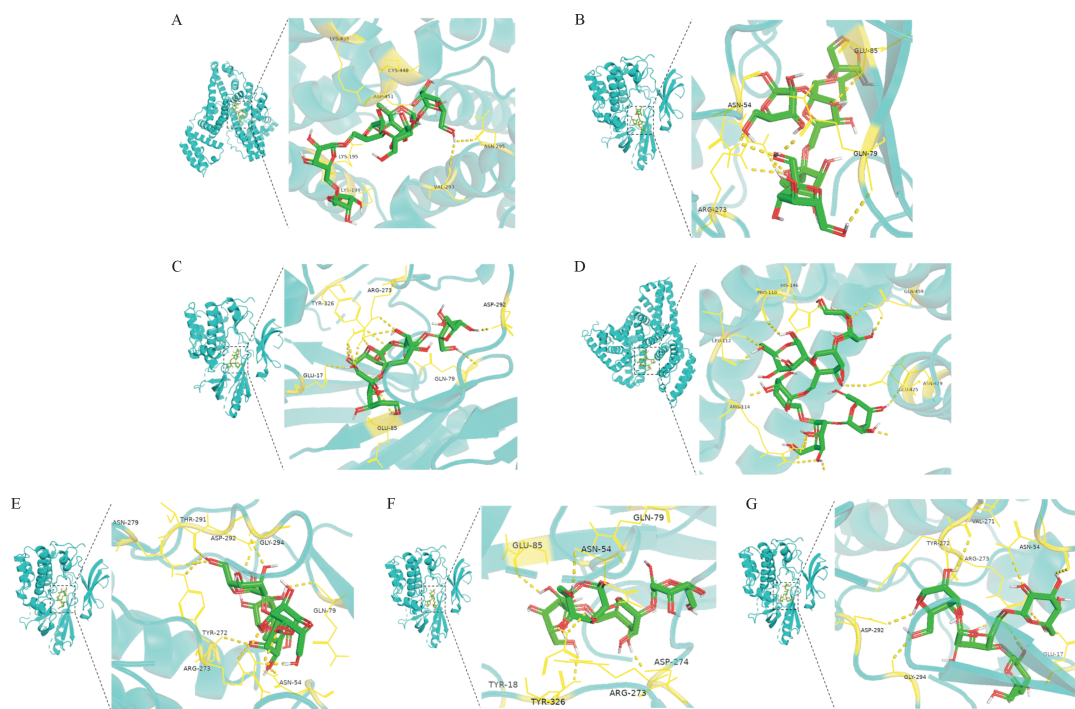


图 8 黄精多糖核心成分与关键靶点分子对接示意图

Figure 8. Schematic diagram of the core components of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide docking with key target molecules

注: A. MOL3 与 ALB 的最佳对接构象; B. MOL10 与 AKT1 的最佳对接构象; C. MOL11 与 AKT1 的最佳对接构象; D. MOL7 与 ALB 的最佳对接构象; E. MOL8 与 AKT1 的最佳对接构象; F. MOL5 与 AKT1 的最佳对接构象; G. MOL1 与 AKT1 的最佳对接构象。

3 讨论

本研究基于网络药理学和分子对接技术, 预测了黄精多糖治疗 ALD 的潜在活性单元及作用机制。通过构建黄精多糖“结构单元-疾病-靶点”关系网络、PPI 网络, 以及 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 共筛选出 7 种黄精多糖核心结构单元、7 个关键靶点、60 条 GO 功能条目和 20 条 KEGG 信号通路。

目前对于多糖的网络药理学研究, 在确定其作用靶点时主要采用下述几种不同的策略。一种是利用多糖的单糖组成 (如 Glc、Gal 等) 作为结构信息, 借助 PharmMapper、SwissTargetPrediction 等数据库预测潜在靶点^[15]。另一种则是通过检索中药数据库中该药材其他活性小分子成分 (如生物碱、黄酮类化合物) 的作用靶点, 构建疾病调

控网络, 进而间接推测多糖组分可能通过相同的靶点或通路发挥作用^[16]。近期还出现了一种新思路, 即基于部分 (可发酵性) 多糖在肠道内可被特定肠道菌群代谢为短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 的认识, 通过分析 SCFAs (如乙酸、丙酸、丁酸) 的作用靶点来探究多糖的潜在机制^[17]。然而, 这些方法均存在一定局限性。一方面, 仅依赖单糖类型无法充分表征多糖的关键结构特征, 如特有的糖苷键连接方式、分支结构及空间构象等^[28], 导致构效关系模糊。另一方面, 借助同一药材中其他小分子成分的靶点或映射到其肠道代谢产物 SCFAs 的靶点, 脱离了多糖分子自身的结构特征。

为更直接地关联黄精多糖的结构特征及其生物活性, 本研究创新性地采用了基于明确结构单元的靶点预测策略。首先, 通过文献检索, 筛

选、整合出经 NMR、MS 等现代分析技术明确解析的黄精多糖结构单元。这些结构单元包含了糖环的构型 (α/β)、糖苷键的类型 (1 $\rightarrow$ 4, 1 $\rightarrow$ 2, 6 等) 及取代信息, 是构成黄精多糖特征性结构的基础。然后, 利用 KingDraw 3.0.2.20 软件绘制这些多糖单元的化学结构, 进而直接基于这些结构单元进行靶点预测。这种方法确保了后续的网络药理学分析能够紧密关联黄精多糖独特的化学结构及其在调控 ALD 发生发展中的作用机制。运用此策略对获得的 14 种黄精多糖结构单元进行系统分析, 结果显示, 分支型结构单元 (如 MOL3、MOL10、MOL1、MOL5、MOL11、MOL7 和 MOL8) 在网络中表现出更高的度值。这为理解黄精多糖治疗 ALD 的构效关系提供了重要的理论依据, 提示分支型结构单元可能在黄精多糖发挥保肝效应中扮演着更关键的角色。

本研究通过整合多个疾病数据库, 筛选出 271 个黄精多糖与 ALD 的交集靶点。进一步利用 Cytoscape 进行拓扑分析, 确定了 MTOR、CASP3、ALB、STAT3、AKT1、NFKB1 和 HIF1A 7 个关键靶点。这些靶点广泛参与了 ALD 进程中的自噬调控、细胞凋亡、炎症反应、脂质代谢和氧化应激等关键生物学过程, 共同构成了黄精多糖治疗 ALD 的多维度调控网络。具体而言, MTOR 在脂质代谢和细胞自噬调控中具有重要作用, 其异常激活可抑制自噬并加剧脂质积累, 已有研究表明抑制 MTOR 信号可减轻 ALD 症状^[29]。CASP3 是细胞凋亡执行过程中的关键蛋白酶, 其过度激活可促进肝细胞凋亡并加重肝损伤^[30]。ALB 是肝脏合成的重要血浆蛋白, 其水平可反映肝脏功能状态^[31]。STAT3 是重要的炎症转录因子, 抑制其表达可降低白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 等炎症因子水平, 从而改善肝脏炎症^[32]。AKT1 可调节肝细胞和肝星状细胞的纤维化和增殖, 在 ALD 相关肝脏炎症的发生发展中具有重要作用^[33]。NFKB1 是核因子- κ B 家族的关键成员, 作为多效性转录因子, 其介导的信号通路参与炎症、免疫、细胞增殖和凋亡等过程紧密相连^[34]。HIF1A 作为缺氧诱导因子, 在肝脏代谢调节和炎症反应中具有重要作用^[35]。分子对接结果显示, 7 个核心多糖结构单元 (MOL3、MOL10、MOL1、MOL5、MOL11、MOL7 和 MOL8) 与上述关键靶点均具有良好的结合亲和力, 进一步验证了黄精多糖具有

通过多靶点作用治疗 ALD 的潜力。

GO 和 KEGG 富集分析结果显示, 黄精多糖的作用靶点主要富集在调节细胞对外界损伤 (如酒精) 的应激反应、炎症细胞迁移、细胞信号转导以及氧化还原平衡等 BP, 涉及 HIF-1、PI3K-Akt、Ras 及 AGE-RAGE 等关键信号通路。其中, HIF-1 信号通路在 ALD 进展中发挥关键作用, 抑制 HIF-1 α 核转位可减轻乙醇诱导的肝细胞内脂质积累^[35]。PI3K-Akt 通路参与调节脂代谢和炎症反应, 其激活可改善 ALD 中的胰岛素抵抗并减少肝细胞内脂质沉积和炎症水平^[36-37]。Ras 通路在细胞增殖、分化和凋亡中起重要作用, 其异常激活与肝细胞损伤和炎症反应密切相关, 且 Ras 蛋白可通过激活下游信号通路 (如 PI3K 信号通路), 影响细胞的生理功能和病理过程^[38]。AGE-RAGE 通路则在 ALD 的慢性炎症与氧化应激中扮演重要角色^[39]。这些发现提示黄精多糖可能通过协同调控多条信号通路, 在多个生物学层面发挥治疗 ALD 的作用。

综上所述, 本研究基于网络药理学与分子对接技术, 预测了黄精多糖干预 ALD 的潜在核心活性结构单元、关键作用靶点及主要调控信号通路, 并通过分子对接验证了核心结构单元与关键靶点间的良好结合活性。结果表明, 黄精多糖可能通过调控多靶点、多通路的方式发挥治疗 ALD 的作用。然而, 网络药理学分析主要依赖数据库预测与计算模拟, 其结果存在一定局限性。未来有待开展细胞与动物实验对核心靶点、关键通路及分支结构单元的保肝活性进行功能验证, 并进一步阐明其具体作用机制, 从而为将黄精多糖开发成为抗 ALD 的创新药物提供更为充分的实验依据。

参考文献

- 1 Birková A, Hubková B, Čížmárová B, et al. Current view on the mechanisms of alcohol-mediated toxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9686. DOI: [10.3390/ijms22189686](https://doi.org/10.3390/ijms22189686).
- 2 Runggay H, Shield K, Charvat H, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1071-1080. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00279-5).
- 3 GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2018, 392(10152): 1015-1035. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).

- 4 GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020[J]. Lancet, 2022, 400(10347): 185–235. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00847-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00847-9).
- 5 Im PK, Wright N, Yang L, et al. Alcohol consumption and risks of more than 200 diseases in Chinese men[J]. Nat Med, 2023, 29(6): 1476–1486. DOI: [10.1038/s41591-023-02383-8](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02383-8).
- 6 Manthey J, Shield KD, Rylett M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study[J]. Lancet, 2019, 393(10190): 2493–2502. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32744-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32744-2).
- 7 Testino G, Caputo F. Alcohol-related liver disease[J]. Hepatobil Surg Nutr, 2024, 13(2): 347–351. DOI: [10.21037/HBSN-24-16](https://doi.org/10.21037/HBSN-24-16).
- 8 Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-associated hepatitis[J]. N Engl J Med, 2022, 387(26): 2436–2448. DOI: [10.1056/NEJMr2207599](https://doi.org/10.1056/NEJMr2207599).
- 9 Luo ZW, Yin FC, Wang XB, et al. Progress in approved drugs from natural product resources[J]. Chin J Nat Med, 2024, 22(3): 195–211. DOI: [10.1016/S1875-5364\(24\)60582-0](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(24)60582-0).
- 10 宋添力, 张钰, 肖强, 等. 黄精化学成分以及药用价值的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 119–126. [Song TL, Zhang Y, Xiao Q, et al. Research progress on chemical composition and medicinal value of Huangjing (*Polygonatum sibiricum*) [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2024, 42(11): 119–126.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2024.11.024](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2024.11.024).
- 11 Li P, Yao H, Yue H, et al. Preparation, structure, function, and application of dietary polysaccharides from *Polygonatum sibiricum* in the food industry: a review[J]. Molecules, 2025, 30(5): 1098. DOI: [10.3390/molecules30051098](https://doi.org/10.3390/molecules30051098).
- 12 Wang GJ, Fu YW, Li JJ, et al. Aqueous extract of *Polygonatum sibiricum* ameliorates ethanol-induced mice liver injury via regulation of the Nrf2/ARE pathway[J]. J Food Biochem, 2020, 45(1): e13537. DOI: [10.1111/jfbc.13537](https://doi.org/10.1111/jfbc.13537).
- 13 Zhao L, Zhang H, Li N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 309: 116306. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116306](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116306).
- 14 Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4331. DOI: [10.3390/ijms20184331](https://doi.org/10.3390/ijms20184331).
- 15 陈超, 杨永, 朱晶, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪多糖治疗结直肠癌作用机制[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(11): 24–28. [Chen C, Yang Y, Zhu J, et al. Mechanism of *Astragalus* polysaccharide in treatment of colorectal cancer based on network pharmacology and molecular docking[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 49(11): 24–28.] DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2022.11.005](https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2022.11.005).
- 16 薛娟, 杨欣, 莫共柔, 等. 基于网络药理学和体内实验分析黄柏多糖治疗肝损伤的作用机制[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(2): 267–274. [Xue J, Yang X, Mo GR, et al. Analysis of the mechanism of *Phellodendron amurense* polysaccharide in the treatment of liver injury based on network pharmacology and in vivo experiments[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2024, 59(2): 267–274.] DOI: [10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.02.014](https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.02.014).
- 17 柳婷, 邓碧莲, 李婷, 等. 以玉竹为例探讨含多糖中药网络药理学研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7): 2658–2668. [Liu T, Deng BL, Li T, et al. Study on the network pharmacology of Chinese medicine containing polysaccharide with *Polygonatum odoratum* as an example[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2022, 24(7): 2658–2668.] DOI: [10.11842/wst.20210730009](https://doi.org/10.11842/wst.20210730009).
- 18 Liu J, Li TY, Chen HY, et al. Structural characterization and osteogenic activity in vitro of novel polysaccharides from the rhizome of *Polygonatum sibiricum*[J]. Food Funct, 2021, 12(14): 6626–6636. DOI: [10.1039/d1fo00938a](https://doi.org/10.1039/d1fo00938a).
- 19 Jing YS, Yan M, Zhang H, et al. Effects of extraction methods on the physicochemical properties and biological activities of polysaccharides from *Polygonatum sibiricum*[J]. Foods, 2023, 12(10): 2088. DOI: [10.3390/foods12102088](https://doi.org/10.3390/foods12102088).
- 20 Wang YT, Niu HM, Ma Y, et al. Isolation, purification, fractionation, and hepatoprotective activity of *Polygonatum* polysaccharides[J]. Molecules, 2024, 29(5): 1038. DOI: [10.3390/molecules29051038](https://doi.org/10.3390/molecules29051038).
- 21 Li XJ, Chen Q, Liu GK, et al. Chemical elucidation of an arabinogalactan from rhizome of *Polygonatum sibiricum* with antioxidant activities[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 190: 730–738. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2021.09.038](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.09.038).
- 22 Wang SQ, Li G, Zhang XF, et al. Structural characterization and antioxidant activity of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides[J]. Carbohydr Polym, 2022, 291: 119524. DOI: [10.1016/j.carbpol.2022.119524](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119524).
- 23 Xie SZ, Zhang WJ, Liu W, et al. Physicochemical characterization and hypoglycemic potential of a novel polysaccharide from *Polygonatum sibiricum* Red through PI3K/Akt mediated signaling pathway[J]. J Funct Foods, 2022, 93: 105080. DOI: [10.1016/j.jff.2022.105080](https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105080).
- 24 Liu L, Dong Q, Dong XT, et al. Structural investigation of two neutral polysaccharides isolated from rhizome of *Polygonatum sibiricum*[J]. Carbohydr Polym, 2007, 70(3): 304–309. DOI: [10.1016/j.carbpol.2007.04.012](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.04.012).
- 25 Li QY, Zeng J, Gong PX, et al. Effect of steaming process on the structural characteristics and antioxidant activities of polysaccharides from *Polygonatum sibiricum* rhizomes[J]. Glycoconj J, 2021, 38(5): 561–572. DOI: [10.1007/s10719-021-10013-z](https://doi.org/10.1007/s10719-021-10013-z).
- 26 Chen ZB, Liu JJ, Kong X, et al. Characterization and immunological activities of polysaccharides from *Polygonatum sibiricum*[J]. Bio Pharm Bull, 2020, 43(6): 959–967. DOI: [10.1248/bpb.b19-00978](https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00978).
- 27 周鑫辰, 董姝含, 张卓, 等. 基于蒲公英-桑叶治疗急性髓系白血病潜在机制的网络药理学分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(4): 1087–1097. [Zhou XC, Dong SH, Zhang Z, et al. Network pharmacology analysis based on potential mechanism of dandelion-mulberry leaf in treatment of acute myeloid leukemia[J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2024, 50(4): 1087–1097.] DOI: [10.13481/j.1671-587X.202404023](https://doi.org/10.13481/j.1671-587X.202404023).
- 28 Liu D, Tang W, Zhang GP, et al. *Morinda citrifolia* (noni) polysaccharides: extraction methods, molecular structures, and biological activities[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 327(Pt 2):

147315. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2025.147315](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147315).
- 29 杨佳, 党凯, 薛美兰, 等. 岩藻多糖对酒精暴露小鼠肝损伤的保护作用及机制[J]. 食品科学, 2023, 44(3): 137-145. [Yang J, Dang K, Xue ML, et al. Protective effect and mechanism of fucoidan on alcohol-induced liver injury in mice[J]. Food Science, 2023, 44(3): 137-145.] DOI: [10.7506/spkx1002-6630-20220322-276](https://doi.org/10.7506/spkx1002-6630-20220322-276).
- 30 Lambrecht R, Jansen J, Rudolf F, et al. Drug-induced oxidative stress actively prevents caspase activation and hepatocyte apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(9): 659. DOI: [10.1038/s41419-024-06998-8](https://doi.org/10.1038/s41419-024-06998-8).
- 31 Shen YY, Huang HM, Wang YH, et al. Antioxidant effects of Se-glutathione peroxidase in alcoholic liver disease[J]. J Trace Elem Med Biol, 2022, 74: 127048. DOI: [10.1016/j.jtemb.2022.127048](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127048).
- 32 Miao X, Xiang YW, Mao WW, et al. TRIM27 promotes IL-6-induced proliferation and inflammation factor production by activating STAT3 signaling in HaCaT cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318(2): C272-C281. DOI: [10.1152/ajpcell.00314.2019](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00314.2019).
- 33 Reyes-Gordillo K, Shah R, Arellanes-Robledo J, et al. Akt1 and Akt2 isoforms play distinct roles in regulating the development of inflammation and fibrosis associated with alcoholic liver disease[J]. Cells, 2019, 8(11): 1337. DOI: [10.3390/cells8111337](https://doi.org/10.3390/cells8111337).
- 34 高满军, 王浩, 陈迷, 等. 茯苓水提物对酒精性肝损伤的保护作用及其作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(17): 2008-2014. [Gao MJ, Wang H, Chen M, et al. Protective effect and mechanism of water extract of *Poria cocos* on alcoholic hepatic injury[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2024, 44(17): 2008-2014.] DOI: [10.13286/1001-5213.2024.17.08](https://doi.org/10.13286/1001-5213.2024.17.08).
- 35 Chu QF, Gu XY, Zheng QX, et al. Regulatory mechanism of HIF-1 α and its role in liver diseases: a narrative review[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(2): 109. DOI: [10.21037/atm-21-4222](https://doi.org/10.21037/atm-21-4222).
- 36 Shao CP, Xu YQ. PI3K/AKT signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 20593. DOI: [10.1038/s41598-025-07612-3](https://doi.org/10.1038/s41598-025-07612-3).
- 37 Shamsan E, Almezgagi M, Gamah M, et al. The role of PI3k/AKT signaling pathway in attenuating liver fibrosis: a comprehensive review[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1389329. DOI: [10.3389/fmed.2024.1389329](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1389329).
- 38 Yang XJ, Wu H. RAS signaling in carcinogenesis, cancer therapy and resistance mechanisms[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 108. DOI: [10.1186/s13045-024-01631-9](https://doi.org/10.1186/s13045-024-01631-9).
- 39 Rungratanawanich W, Qu Y, Wang X, et al. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(2): 168-188. DOI: [10.1038/s12276-021-00561-7](https://doi.org/10.1038/s12276-021-00561-7).
- 收稿日期: 2025 年 10 月 30 日 修回日期: 2026 年 07 月 18 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 樊明东, 万红冰, 杨少彤, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄精多糖治疗酒精相关性肝病的潜在作用机制[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(7): 471-483. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202510062](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202510062).

Fan MD, Wan HB, Yang ST, et al. The potential mechanism of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide in the treatment of alcohol-related liver disease based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2026, 39(7): 471-483. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202510062](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202510062).