

网络药理学与分子对接揭示蒙药优宁八味散抗非酒精性脂肪性肝病的潜在机制

吴哈达 阿力玛^(通讯作者)

内蒙古自治区国际蒙医医院, 内蒙古 呼和浩特 010065

摘要: 目的: 用网络药理学分析探讨蒙药优宁八味散 (YNBWS) 治疗非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的活性成分和作用机制并分子对接验证。方法: 通过 TCMSP、BATMAN-TCM 数据库筛选出 YNBWS 中具有成药可能性较大以及口服吸收较佳的活性成分。从 TCMSP 和 Swiss Target Prediction 数据库中收集和预测候选化合物的作用靶点。利用 Genecards、OMIM 两个数据库获取 NAFLD 的疾病靶点, 并与潜在活性成分的作用靶点进行交集分析, 获得 YNBWS 治疗 NAFLD 的靶点。通过 Cytoscape 3. 10. 3 软件构建药物-化合物-治疗靶点网络以及利用 Uniprot、String 数据库构建蛋白互作网络 (PPI), 阐述各分子之间的关系及关键功能分子。采用 DAVID 数据库对治疗靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 富集分析以及基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析, 系统探讨 YNBWS 治疗 NAFLD 相关机制, 利用 CB-Dock2 平台进行分子对接验证核心化合物与关键靶点的作用亲和力。结果: 本研究通过药物-化合物-治疗靶点网络分析发现, YNBWS 中包含的 36 个成分可作用于 NAFLD 的 79 个靶点, 成分中 quercetin、asiatic acid、luteolin、kaempferol、beta-sitosterol 可能是 YNBWS 发挥抗 NAFLD 作用的核心化合物, 而靶点中 PPARG、AKT1、TNF、IL6、PPARA 等 10 个作用较为重要。GO 分析共筛选出条目 292 条, YNBWS 治疗 NAFLD 富集的生物功能主要条目 235 条, 细胞成分相关的有 17 条, 分子功能相关的有 40 条; KEGG 通路富集分析揭示了 120 条信号通路的显著富集, 其中 Lipid and atherosclerosis、PPAR signaling pathway、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、NAFLD 等 20 条潜在信号通路可能是 YNBWS 预防及治疗 NAFLD 的主要通路。而分子对接分析表明, PPARG、AKT1、TNF 等 10 个关键靶点与治疗 NAFLD 的核心化合物的亲和力较强。结论: 本研究系统预测了 YNBWS 治疗 NAFLD 的多靶点作用机制, 并为下一步实验验证关键化合物、靶点及通路提供了方向。
关键词: 蒙药优宁八味散; 非酒精性脂肪性肝病; 网络药理学; 关键功能分子; 机制研究

Network pharmacology and molecular docking reveal the potential mechanisms of the Mongolian medicine Youning Bawei San in combating non-alcoholic fatty liver disease

Wu Hada A Lima^(corresponding author)

Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Inner Mongolia Hohhot 010065

Abstract: Objective: To explore the active components and mechanisms of action of Mongolian medicine Youning Bawei San (YNBWS) in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through network pharmacology analysis and molecular docking verification. Methods: Active components with high potential for pharmaceutical development and good oral absorption in YNBWS were screened from the TCMSP and BATMAN-TCM databases. The target genes of candidate compounds were collected and predicted from the TCMSP and Swiss Target Prediction databases. Disease targets of NAFLD were obtained from the Genecards and OMIM databases, and intersection analysis was performed with the target genes of potential active components to identify the targets of YNBWS in the treatment of NAFLD. The drug-compound-therapeutic

target network was constructed using Cytoscape 3.10.3 software, and the protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the Uniprot and String databases to elucidate the relationships and key functional molecules among various molecules. Gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were performed on the therapeutic targets to systematically explore the mechanisms related to YNBWS in the treatment of NAFLD. Molecular docking was conducted on the CB-Dock2 platform to verify the affinity of core compounds with key targets. Results: Through the analysis of the drug-compound-therapeutic target network, it was found that 36 components contained in YNBWS can act on 79 targets of NAFLD. Quercetin, asiatic acid, luteolin, kaempferol, and beta-sitosterol may be the core compounds responsible for the anti-NAFLD effect of YNBWS, while 10 targets, including PPARG, AKT1, TNF, IL6, and PPARA, play important roles. GO analysis identified a total of 292 entries, with 235 main entries related to biological functions enriched in YNBWS for the treatment of NAFLD, including 17 entries related to cellular components and 40 entries related to molecular functions. KEGG pathway enrichment analysis revealed significant enrichment in 120 signaling pathways, among which 20 potential signaling pathways, such as Lipid and atherosclerosis, PPAR signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, and NAFLD, may be the main pathways for YNBWS in the prevention and treatment of NAFLD. Molecular docking analysis revealed that 10 key targets, including PPARG, AKT1, and TNF, exhibit strong affinity for core compounds used to treat NAFLD. Conclusion: This study systematically predicts the multi-target mechanism of action of YNBWS in treating NAFLD and provides directions for further experimental verification of key compounds, targets, and pathways.

Keywords: YNBWS; NAFLD; network pharmacology; key functional molecular; mechanism research

NAFLD 是一种普遍的慢性肝病,其特征为肝脏脂肪变性及脂质过多积聚。即使患者几乎不饮酒或酒精摄入量极少,若超过 5%的肝细胞发生脂肪变性,则可确诊为 NAFLD^[1]。可能演变为非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma,HCC)^[2]。根据最近的数据,全球 NAFLD 平均发病率高达 25.2%^[3],在中国,发病率已上升至 29.2%^[4]。近年来,随着生活方式的转变,NAFLD 的发病率持续攀升。为了延迟或防止 NAFLD 向肝纤维化、肝硬化甚至 HCC 发展的关键在于早期干预和个性化药物治疗。控制 NAFLD 的进展和降低其所致的终末期肝病发生率显得尤为重要^[5]。

YNBWS 是一种经典的蒙药配方,源自《蒙医金匱》。它具有清肝热和解毒等作用,并在临床上用于治疗肝热相关的症状。其主要成分包括绿松石(经过加工)、冰片、丁香、熊胆、人工麝香、葡萄干、木鳖子仁(经处理)和白檀香^[6]。临床试验表明,YNBWS 对 NAFLD 患者具有良好的疗效,能够改善其肝功能、症状以及腹部超声检查的异常指标。这项研究运用网络药理学和分子对接技术解析 YNBWS 对 NAFLD 的药效物质基础及其作用靶点网络,为 YNBWS 的进一步开发和应用提供了科学支撑。

1 材料与方法

1.1 YNBWS 成分收集及靶点预测

从 TCMS 数据库中以口服生物利用度 ($OB \geq 30\%$) 和类药性 ($DL \geq 0.18$) 为筛选条件检索出 YNBWS 中的冰片、丁香、

木鳖子、檀香 4 个单药活性成分,获取对应的潜在靶点,从 BATMAN-TCM 数据库中以评分阈值=20,p 值截断值=0.05 为候选值检索出 YNBWS 中的葡萄、麝香、熊胆 3 个单药活性成分, SwissTargetPrediction 数据库和 PharmMapper 数据库用于预测相关的潜在靶点,然后,使用 Uniprot 数据库将蛋白质名称转换为基因名称以实现一致性。在药物数据库中没有找到有关 YNBWS 的绿松石成分的信息,因此未将其纳入此项研究。

1.2 获取 NAFLD 相关靶点

在 Genecards 数据库、OMIM 数据库中以“non-alcoholic fatty liver disease”为关键词进行检索,收集与 NAFLD 相关的作用靶点。两个数据库获取的靶点进行合并去重,最后获取 NAFLD 的相关疾病靶点。

1.3 药物-治疗疾病靶点预测

将药物的成分靶点和疾病靶点数据输入微生信平台的文氏图模块,利用在线交互工具导出文氏图,以获取两者的重叠基因。接着,采用 Cytoscape 3.10.3 软件构建“药物-成分-作用靶点”的网络图。

1.4 交集靶点 PPI 网络构建

将成分与疾病的共同靶点信息上传至 STRING 数据库,并选择“人类”作为物种,提取相关的蛋白质交互数据。接着,将这些数据下载为 TSV 文件格式,并将其导入 Cytoscape 3.10.3 软件,以便进行进一步分析,使用软件工具来删除孤立节点并

构建 PPI 网络。利用 Cytoscape 3.10.3 软件中的“Analyze Network”功能，以度值为主要评估指标，对 PPI 网络进行拓扑参数分析。

1.5 富集通路分析

利用 DAVID 数据库将 PPI 网络中的治疗靶点进行 GO 功能富集和 KEGG 路径分析，以探究这些靶点参与的生物学作用及其关联的信号通路。然后，通过微生信平台进行可视化，深入分析 KEGG 结果中关键路径的解析，以提升对治疗靶点的理解。利用 DAVID 数据库，通过计算 P 值等统计指标，系统性地对目标蛋白列表中的特定功能注释进行显著性评估，从而识别可能存在的功能富集模式。

1.6 活性成分-靶点蛋白结合亲和力验证

利用 RCSB PDB 数据库获取靶点蛋白的晶体结构。从 PubChem 数据库获取有效化合物的三维结构。利用 CB-Dock2 在线分子对接平台^[7]对二者进行自动分子对接计算。参数设为 exhaustiveness=50, grid spacing=0.375 Å (1 Å=0.1 nm)。平台自动预测蛋白结合口袋并进行对接，选取结合自由能 (Vina Score) 最低的构象作为最佳结合模式。

1.7 数据库及软件

1.7.1 材料与方法中所使用的数据库名称及在线链接见表 1。

表 1 数据库网址

数据库	网址
TCMSP	https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php
BATMAN-TCM	http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/
Uniprot	https://www.uniprot.org/
GeneCards	https://www.genecards.org/
OMIM	https://omim.org/
SwissTargetPrediction	http://www.swisstargetprediction.ch/
PharmMapper	https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/
String	https://cn.string-db.org/
DAVID	https://david.ncifcrf.gov/
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
RCSB PDB	https://www.rcsb.org/
CB-Dock2	http://183.56.231.194:8001/cb-dock2/index.php

1.7.2 材料与方法中所使用的软件名称及在线链接见表 2。

表 2 软件网址

软件	网址
微生信在线作图软件	https://www.bioinformatics.com.cn/
Cytoscape 3.10.3	https://cytoscape.org/

2 结果

2.1 YNBWS 的有效化学成分

从 TCMSP 和 BATMAN-TCM 数据库筛选 YNBWS 成分，TCMSP 中 OB $\geq$ 30%和 DL $\geq$ 0.18 得 19 种成分，BATMAN-TCM 得 38 种成分。去重后共 48 种成分，见表 3。

2.2 YNBWS 有效成分的潜在靶点

通过 PubChem、SwissTargetPrediction、PharmMapper 等数据库获取成分潜在靶点，合并去重得 629 个靶点，经 Uniprot 校正。

2.3 NAFLD 的疾病靶点

从 Genecards 和 OMIM 数据库获取 NAFLD 靶点，Genecards 得 328 个，OMIM 得 537 个，合并去重得 840 个靶点。

2.4 YNBWS 治疗 NAFLD 的潜在靶点

YNBWS 靶点与 NAFLD 靶点交集，得 82 个共同靶点，见图 1，经 Cytoscape 评估后剔除 3 个弱关联靶点，最终 79 个靶点。

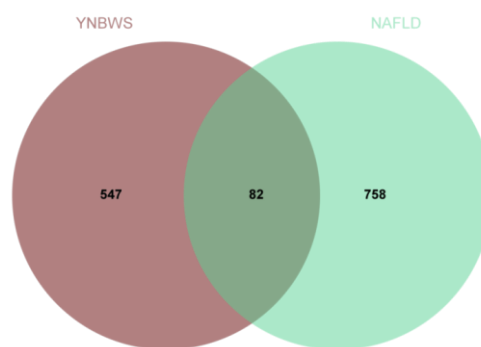


图 1 交集靶点文氏图

2.5 YNBWS 治疗 NAFLD 的活性成分

匹配活性成分与靶点，筛选出 36 个治疗 NAFLD 的活性成分，见表 4。

2.6 药物-成分-治疗 NAFLD 靶点网络构建

在 Cytoscape 3.10.3 中，将 YNBWS 中的 7 种蒙药单体（冰片、丁香、木鳖子、葡萄、麝香、檀香和熊胆）的 36 个活性成分与 YNBWS 治疗 NAFLD 的 79 个靶点进行交集分析，生成了包含 227 条边（化合物-靶点 184 条，单体-化合物 36 条，药物-单体 7 条），123 个节点（靶点 79 个，化合物 36 个，单体 7 个，药物 1 个）的药物-成分-靶点网络图，图中化合物为浅绿色六角形，靶点为蓝色向下箭头，单体为浅粉色圆形，药物为粉色棱形，如图 2 所示。其中按 Degree 值筛选出 quercetin、asiatic acid、luteolin、kaempferol、beta-sitosterol 等 5 个核心成分，见表 5。

表3 YNBWS 的有效成分

序号	来源药材	化合物	中文名称
1	冰片	asiatic acid	积雪草酸
2	冰片	bronyl acetate	乙酸冰片酯
3	冰片	dipterocarpol	龙脑香醇酮
4	丁香	Strictosamide_qt	异长春花苷内酰胺
5	丁香	ZINC03860434	丁香酚
6	丁香、木鳖子	beta-sitosterol	β -谷甾醇
7	丁香	kaempferol	山萘酚
8	丁香	quercetin	槲皮素
9	木鳖子	Monachosorin A	稀子蕨素 A
10	木鳖子	bessisterol	α -菠菜甾醇
11	木鳖子	trans-gondoic acid	反式-11-二十烯酸
12	木鳖子	Schottenol	Δ^7 -豆甾-7-烯醇
13	葡萄	Carotene	胡萝卜素
14	葡萄	Vitamin B1	维生素 B1
15	葡萄	Vitamin C	维生素 C
16	葡萄	Vitamin B2	维生素 B2
17	麝香	Androst-4-Ene-3, 17-Dione	雄甾-4-烯-3, 17-二酮
18	麝香	Testosterone	睾丸素
19	麝香	3, 5-Dihydroxybenzoic Acid	3, 5-二羟基苯甲酸
20	麝香	17-Beta-Estradiol	17 β -雌二醇
21	麝香	Allantoin	尿囊素
22	麝香	Muscipyridine	麝香吡啶
23	麝香	5-Cis-Cyclopentadecen-1-One	5-顺-环十五烷-L-酮
24	麝香	Decamine	德洒明碱
25	麝香	Musclide A1	6-甲基-2, 5-庚二醇硫酸氢酯
26	麝香	Estragole	草蒿脑
27	麝香	3beta-Hydroxy-5alpha-Androstan-17-One	3 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮
28	麝香	Alpha-Estradiol	α -雌二醇
29	麝香	Androsterone	雄酮
30	麝香	Cholesterol	胆固醇
31	麝香	2, 6-Decamethylene Pyridine	2, 6-癸亚乙基二氢吡啶
32	麝香	3alpha-Hydroxy-5alpha-Androstan-17-One	3 α -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮
33	麝香	Muscol	麝香醇
34	麝香	2, 6-Nonamethylene Pyridine	2, 6-壬二亚甲基吡啶
35	麝香	5-Cis-Cyclotetradecen-1-One	5-顺-环十四碳烯-1-酮
36	檀香	isorhamnetin	异鼠李素
37	檀香	luteolin	木犀草素
38	檀香	isovitexin	异牡荆黄素
39	熊胆	Ursodeoxycholic Acid	熊去氧胆酸
40	熊胆	Deoxycholicacid	脱氧胆酸
41	熊胆	Chenodeoxycholic Acid	鹅去氧胆酸
42	熊胆	Choline	胆碱
43	熊胆	Ursolic Acid	熊果酸
44	熊胆	Deoxycorticosterone	去氧皮质酮
45	熊胆	Acetylcholine	乙酰胆碱
46	熊胆	Deoxycholic Acid	去氧胆酸
47	熊胆	Cholicacid	胆酸
48	熊胆	Ursodeoxycholicacid	熊脱氧胆酸

表4 YNBWS 治疗 NAFLD 的活性成分

序号	来源药材	化合物	中文名称
1	冰片	asiatic acid	积雪草酸
2	冰片	bronyl acetate	乙酸冰片酯
3	冰片	dipterocarpol	龙脑香醇酮
4	丁香	Strictosamide_qt	异长春花苷内酰胺
5	丁香、木鳖子	beta-sitosterol	β-谷甾醇
6	丁香	kaempferol	山柰酚
7	丁香	quercetin	槲皮素
8	木鳖子	Monachosorin A	稀子蕨素 A
9	木鳖子	trans-gondoic acid	反式-11-二十烯酸
10	葡萄	Carotene	胡萝卜素
11	葡萄	Vitamin B2	维生素 B2
12	麝香	Androst-4-Ene-3, 17-Dione	雄甾-4-烯-3, 17-二酮
13	麝香	Testosterone	睾丸素
14	麝香	3, 5-Dihydroxybenzoic Acid	3, 5-二羟基苯甲酸
15	麝香	17-Beta-Estradiol	17β-雌二醇
16	麝香	Muscopyridine	麝香吡啶
17	麝香	5-Cis-Cyclopentadecen-1-One	5-顺-环十五烷-L-酮
18	麝香	Decamine	德洒明碱
19	麝香	3beta-Hydroxy-5alpha-Androstan-17-One	3β-羟基-5α-雄甾烷-17-酮
20	麝香	Alpha-Estradiol	α-雌二醇
21	麝香	Androsterone	雄酮
22	麝香	Cholesterol	胆固醇
23	麝香	2, 6-Decamethylene Pyridine	2, 6-癸亚乙基二氢吡喃
24	麝香	3alpha-Hydroxy-5alpha-Androstan-17-One	3α-羟基-5α-雄甾烷-17-酮
25	麝香	2, 6-Nonamethylene Pyridine	2, 6-壬二亚甲基吡啶
26	麝香	5-Cis-Cyclotetradecen-1-One	5-顺-环十四碳烯-1-酮
27	檀香	isorhamnetin	异鼠李素
28	檀香	luteolin	木犀草素
29	熊胆	isovitexin	异牡荆黄素
30	熊胆	Ursodeoxycholic Acid	熊去氧胆酸
31	熊胆	Deoxycholicacid	脱氧胆酸
32	熊胆	Chenodeoxycholic Acid	鹅去氧胆酸
33	熊胆	Deoxycorticosterone	去氧皮质酮
34	熊胆	Deoxycholic Acid	去氧胆酸
35	熊胆	Cholicacid	胆酸
36	熊胆	Ursodeoxycholicacid	熊脱氧胆酸

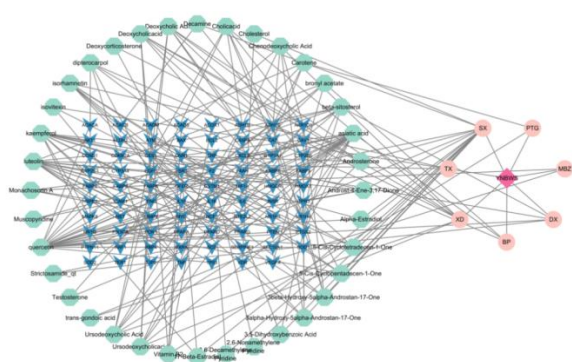


图2 药物-成分-靶点网络图

表5 核心成分 Degree 值

序号	成分	中文名称	Degree 值
1	quercetin	槲皮素	25
2	asiatic acid	积雪草酸	19
3	luteolin	木犀草素	16
4	kaempferol	山柰酚	13
5	beta-sitosterol	β-谷甾醇	9

2.7 交集靶点 PPI 网络的构建与筛选核心靶点

将 79 个交集靶点输入 string 数据库，导出 TSV 格式文件，然后在 Cytoscape 3.10.3 中使用“Analyze Network”功能来进行 PPI 网络分析及可视化，获得 PPI 网络（79 节点、984 边），见图 3。用 cytoHubba 插件网络拓扑分析，设置 Degree 值来过滤目标。前 10 个靶点（PPARG、AKT1、TNF、IL6、PPARA、IL1B、TP53、BCL2、ESR1、HIF1A）被确定为靶点，见表 6，表明 YNBWS 可能通过这些分子靶点对 NAFLD 发挥治疗作用。

2.8 富集通路分析

79 个交集靶点导入 DAVID 数据库，进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析得 292 条（P<0.01），其中 BP 235 条、CC 17 条、MF 40 条，涉及脂质代谢、炎症反应、细胞凋亡等生物学过程，与 NAFLD 的发病机制密切相关。KEGG 富集分析得 120 条通路（P<0.01），其中 Lipid and atherosclerosis（脂质与动脉粥样硬化）、PPAR signaling pathway（PPAR 信号通路）、AGE-RAGE

signaling pathway in diabetic complications (糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路)、NAFLD (非酒精性脂肪性肝病) 等 20 条通路富集靶点数排前 20 位, 提示这 20 条通路可能作为 YNBWS 治疗 NAFLD 的重要通路, 涉及脂质代谢、炎症反应、胰岛素抵抗等关键过程。按 P 值排序, GO 功能分析中选 BP、CC、MF 排前 10 的条目, KEGG 通路分析中选排前 20 的通路进行可视化, 详见图 4 和图 5。

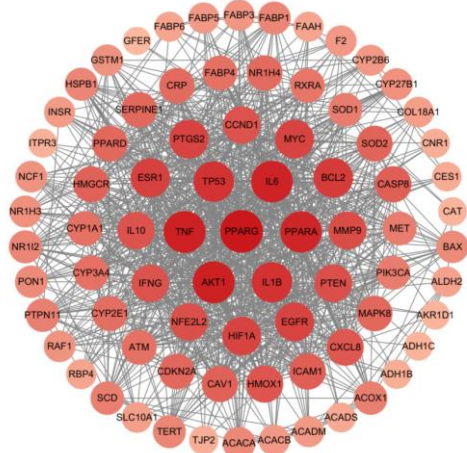


图 3 PPI 网络图

表 6 核心靶点 Degree 值

序号	基因	中文名称	Degree 值
1	PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	57
2	AKT1	蛋白激酶 B	54
3	TNF	肿瘤坏死因子	54
4	IL6	白细胞介素-6	53
5	PPARA	过氧化物酶体增殖物激活受体 α	52
6	IL1B	白细胞介素 1 β	48
7	TP53	肿瘤蛋白 p53	48
8	BCL2	B 淋巴细胞瘤-2	45
9	ESR1	雌激素受体 1	43
10	HIF1A	缺氧诱导因子-1 α	42

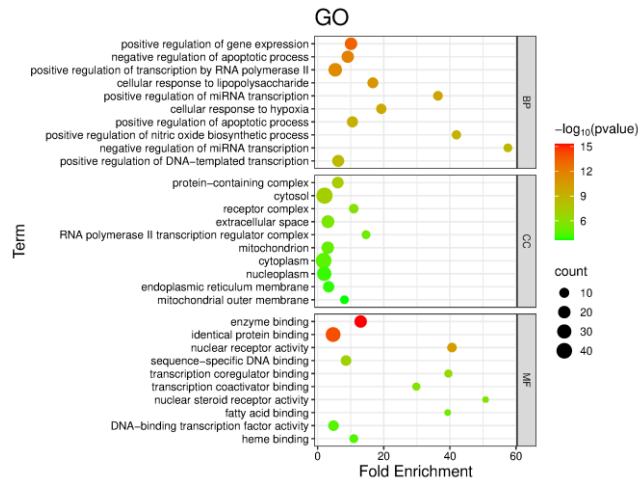


图 4 GO 功能富集分析图

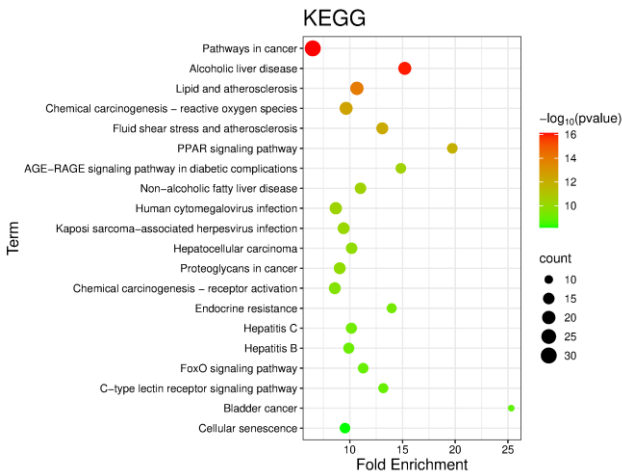


图 5 KEGG 通路富集分析图

2.9 分子对接验证

核心化合物 (quercetin、asiatic acid、luteolin、kaempferol、beta-sitosterol) 与关键靶点 (PPARG、AKT1、TNF、IL6、PPARA) 分子对接, 结合能最强的前 6 组对接结果见图 6, 结合能见表 7。分子对接结合能热图 (图 7) 展示了 5 种化合物与 5 个靶点 (PPARG、AKT1、TNF、IL6、PPARA) 的结合能矩阵, 结合能雷达图 (图 8) 展示了各靶点对不同化合物的结合模式, 结果表明结合能均小于 -5.0 kcal/mol, 结合性强, 靶点 AKT1 跟 5 个化合物结合能最强, 化合物 beta-sitosterol 跟 PPARG、AKT1、TNF、IL6 等 4 个靶点结合能最强。

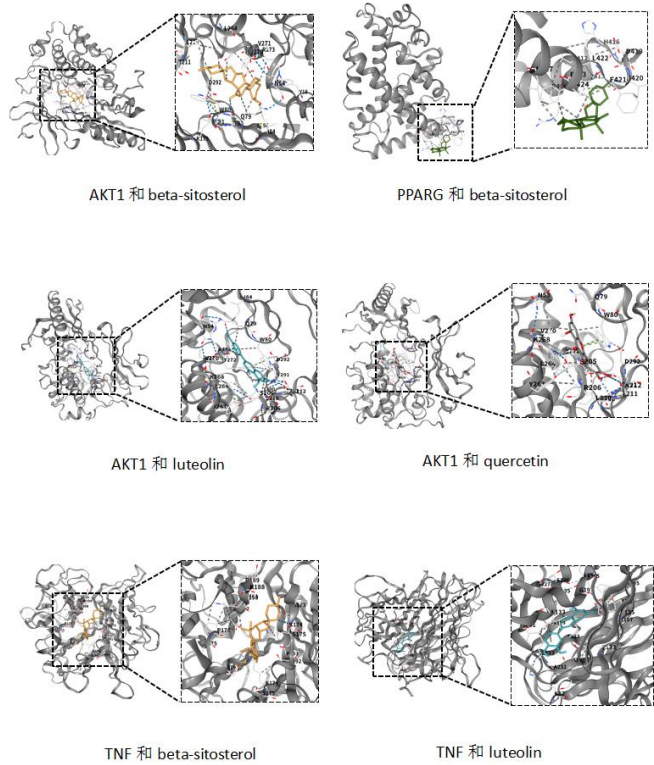


图 6 分子对接图

表 7 分子对接结合能表

化合物 /靶点→	PPARG	AKT1	TNF	IL6	PPARA
quercetin	-8.3	-9.3	-8.3	-6.1	-9.0
asiatic acid	-8.4	-8.8	-7.9	-6.3	-6.7
luteolin	-8.1	-9.5	-9.0	-6.4	-8.6
kaempferol	-7.9	-8.8	-8.5	-6.2	-8.6
beta-sitosterol	-9.7	-11.2	-9.1	-7.2	-8.2

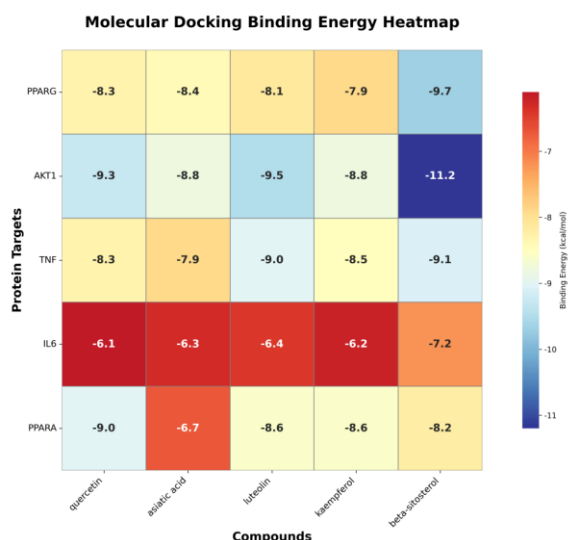


图 7 结合能热图

Binding Energy Pattern for Different Targets

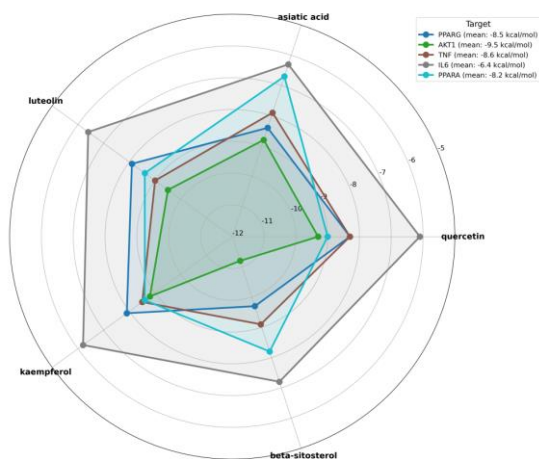


图 8 结合能雷达图

3 讨论

3.1 研究优势与亮点

网络药理学强调“多节点—多通路”并行调控，与蒙药复方多组分、多靶点、整体协同的特征高度兼容^[8]，可弥补单靶点策略在 NAFLD（现称 MASLD/MASH）这类复杂疾病中的解释力不足^[9]。本研究以此为先导发现工具，为后续实验划定优先级。本研究严格按照“成分筛选→靶点交集→PPI 网络→GO/KEGG 富集→分子对接”管线完成计算预测闭环^[8,9]，相比

仅展示静态网络图的工作，自洽性和可追溯性更强，优于只做单一网络图的工作。核心成分（槲皮素、木犀草素、山奈酚、积雪草酸、β-谷甾醇）均有抗 NAFLD 实验证据支撑：槲皮素可通过 AMPK→PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬（mitophagy）轴减轻肝细胞脂毒性与 ROS 积累^[10]，且一项随机双盲安慰剂对照交叉临床试验显示，每日 500 mg 槲皮素干预 12 周可使 NAFLD 患者肝内脂质（MRI-PDFF）从 11.5%降至 9.6%^[11]；木犀草素通过抑制 NF-κB 轴发挥抗炎作用改善 NAFLD^[12]；山奈酚（kaempferol）在 HFD 诱导 NASH 模型中显著降低 NLRP3-ASC/TMS1-Caspase 3 炎症小体轴的活化、减少中性粒细胞浸润相关性凋亡信号，并减轻肝细胞脂滴沉积^[13]；该结果与本网络预测中山奈酚→TNF/IL6 等炎症枢纽靶点相呼应，提示 YNBWS 中该类黄酮可能通过炎症小体抑制→减轻肝损伤贡献抗 NASH 效应，值得后续以 NLRP3/ASC/Caspase-1/IL-1β 为核心读数进一步验证；积雪草酸作为 YNBWS 中代表性五环三萜酸，在 HFD-NAFLD 模型中可抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 炎症轴并减轻肝脂变^[14]；结合其已报道的 ERS/脂生成调控背景^[15]，积雪草酸对 YNBWS 抗 NAFLD 的潜在贡献值得在复方拆方与暴露水平层面进一步确认；β-谷甾醇在 NAFLD/MASH 模型中通过多机制发挥抗脂沉积与抗炎效应：一方面可上调 PPARα/CPT-1、下调 SREBP-1c 并缓解内质网应激与炎症^[16]；另一方面可通过靶向 RAC1/mTOR/TFEB 轴恢复脂滴自噬-溶酶体通路，促进脂质清除^[17]。上述证据支持 β-谷甾醇作为 YNBWS 抗 NAFLD 候选药效成分的合理性，但其在复方内的实际贡献需经 PK 暴露量与拆方实验进一步确认。

3.2 核心通路的合理性与解读边界

KEGG 富集显著命中 PPAR signaling pathway，PPARA 与 PPARG 同时出现，与 NAFLD 病理高度自洽：PPARA 主导肝细胞脂肪酸 β-氧化，PPARG 调节外周脂肪分化与胰岛素敏感性^[18-20]。MASH 研发管线中 pan-PPAR 激动剂（如 lanifibranor）的 II/III 期临床进展^[19]反向佐证了 PPAR 轴作为 YNBWS 潜在干预节点的合理性。

Lipid and atherosclerosis 通路富集提示 YNBWS 可能同时改善系统性脂蛋白紊乱与血管内皮炎症^[21, 22]；AGE-RAGE 信号富集提示 NAFLD 背景下代谢紊乱驱动的慢性炎症状态^[23, 24]。AGE 蓄积激活 RAGE 后通过 ROS/NF-κB 通路放大肝内炎症与胰岛素抵抗^[25]。然而，富集显著仅提示统计学关联，要升级为因果证据，尚需实验验证：（1）AGE 负荷的定量检测；（2）RAGE 表达水平测定；（3）下游氧化/炎症指标（ROS、MDA、TNF-α、IL-6 等）的功能验证^[26]。

3.3 局限性与需警惕之处

1) 网络药理学预测结果受数据库依赖性的制约。成分-靶点关系源自 TCMSP 等平台, 其注释基于化学相似性推断与计算建模, 存在假阳性与假阴性风险^[27, 28]; 且数据库以原形分子为主, 未考虑胃肠菌群代谢及肝脏 I/II 相代谢对真实暴露谱的影响^[27]。此外, 近年学界已对槲皮素等广谱黄酮“高频出现”的同质化偏倚展开反思^[27], 数据库信息更新滞后亦加剧了预测的不确定性^[28]。因此, “36 个成分作用于 79 个靶点”应视为候选靶点集的理论上限, 而非精确药效清单, 其可靠性需经实验进一步验证^[28]。

2) 分子对接评分仅反映配体-靶点热力学结合倾向, 无法回答体内可及性、下游信号调控及代偿反馈等生物学问题, 故不足以证实机制^[29]。后续需经细胞模型 (OA/PA 诱导 HepG2 脂肪变性, Oil Red O 及 TG/TC 定量)、分子水平 (WB/qPCR 检测 PPARA/PPARG、p-AKT、CPT1 α 、TNF/IL6) 及动物模型 (HFD/MCD 小鼠, 组织染色联合生化指标) 进行系统验证^[29]。

3) 网络药理学仅实现“可能性”枚举, 未涉及有效剂量窗、成分协同/拮抗、首过效应及肝组织暴露等药代现实^[30, 31]。核心化合物名单应作为后续拆方实验与定量 PK/PD 的候选变量, 而非直接推药依据。

参考文献:

- [1] Park E J, Lee Y S, Kim S M, et al. Beneficial effects of lactobacillus plantarum strains on non-alcoholic fatty liver disease in high fat/high fructose diet-fed rats [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 542.
- [2] SCHWABE RF, TABAS I, PAJVANI UB. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7) : 1913-1928.
- [3] Younossi, Z.M., Marchesini, G., Pinto-Cortez, H., et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*, 2018, 103, 22-27.
- [4] Zhou, J., Zhou, F., Wang, W.X., et al. Epidemiological Features of NAFLD from 1999 to 2018 in China. *Hepatology*, 2020, 71, 1851-1864.
- [5] 王梦瑶, 黄志军. 非酒精性脂肪肝治疗新药研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(20): 2452-2455.
- [6] 松林译. 蒙医金匱[M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社出版, 2015:1-748.
- [7] Yang Liu, et al . CB-Dock2: improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting. *Nucleic Acids Research*, 2022.
- [8] 薛建民, 杨学军. 网络药理学在传统中、蒙、藏药治疗骨关节退变性疾病中的研究进展 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2021, 43(01):104-107.
- [9] Schwabe R F, Tabas I, Pajvani U B. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7):1913-1928.
- [10] Cao P, Wang Y, Zhang C, et al. Quercetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) via the promotion of AMPK-mediated hepatic mitophagy[J]. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2023, 120:109414.
- [11] Li N, Cui C, Xu J, et al. Quercetin intervention reduced hepatic fat deposition in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover clinical trial[J]. *The American journal of clinical nutrition*, 2024, 120(3):507-517.
- [12] 毛傲洁, 田华捷, 赵瑜, 等. 木犀草素治疗非酒精性脂肪性肝病作用机制研究进展[J]. *世界中医药*, 2025, 20(03):513-518.
- [13] Yang H, Li D, Gao G. Kaempferol Alleviates Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) by Suppressing Neutrophil-Mediated NLRP3-ASC/TMS1-Caspase 3 Signaling[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2024, 29.
- [14] 叶子昊, 祝可欣, 贺宇涵, 等. 积雪草酸通过调控 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路改善非酒精性脂肪肝的机制研究[J]. *中国食品添加剂*, 2024, 35(04):201-207.
- [15] Wang D, Lao L, Pang X, et al. Asiatic Acid from *Potentilla Chinensis* Alleviates Non-Alcoholic Fatty Liver by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress and Lipid Metabolism[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 65:256-267.
- [16] Abo-Zaid O A, Moawad F S, Ismail E S, et al. β -sitosterol attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis

in rats by modulating lipid metabolism, inflammation and ER stress pathway[J]. BMC pharmacology & toxicology, 2023, 24(1):31.

[17] Wang Y, Sun Y, Wang C, et al. β -Sitosterol ameliorates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis by targeting the RAC1/mTOR/TFEB axis thus activating lipophagy-lysosomal pathway[J]. Acta pharmacologica Sinica, 2026, 47(4):946-963.

[18] Francque S, Szabo G, Abdelmalek M F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors[J]. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 2021, 18(1):24-39.

[19] Francque S M, Bedossa P, Ratzu V, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH[J]. The New England journal of medicine, 2021, 385(17):1547-1558.

[20] Cetnarowska A, Hyldahl M, Nygård M, et al. Extensive enhancer crosstalk controls PPARG2 activation during adipogenesis[J]. Nature communications, 2026, 17(1):3824.

[21] Wang C, Fu H, Xu H, et al. Non-traditional lipid biomarkers in atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological mechanisms and strategies to address residual risk[J]. Frontiers in endocrinology, 2025, 16:1576602.

[22] Tang D, Yao Y, Xiang X, et al. JNK in inflammation and lipid metabolism regulation in atherosclerosis[J]. International immunopharmacology, 2025, 164:115307.

[23] Gallo A, Le Goff W, Santos R D, et al. Hypercholesterolemia and inflammation-Cooperative cardiovascular risk factors[J]. European journal of clinical investigation, 2025, 55(1):e14326.

[24] Wang Z, Zhang Y, Li L, et al. Metabolic Perspective on Atherosclerosis: Macrophage Reprogramming and Novel Therapeutic Targets[J]. Journal of the American Heart Association, 2026, 15(11):e47847.

[25] Zheng W C, Chan W, Dart A, et al. Novel therapeutic targets and emerging treatments for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy, 2024, 10(1):53-67.

[26] Chistyakov D V, Chistyakov V V, Sergeeva M G. Oxylipins in Atherosclerosis: Their Role in Inflammation, Diagnosis, and Therapeutic Perspectives[J]. International journal of molecular sciences, 2025, 26(21):10577.

[27] Peng K, Xu S, Li M, et al. Strategies for Reducing the Homogenization Phenomenon in the Screening of Key Components in Network Pharmacology Based on the Detectability of Components[J]. Rapid communications in mass spectrometry : RCM, 2025, 39(12):e10028.

[28] Jia C, Peng X, Chi H, et al. Commentary: Potential Mechanism Prediction of Herbal Medicine for Pulmonary Fibrosis Associated With SARS-CoV-2 Infection Based on Network Analysis and Molecular Docking[J]. Frontiers in pharmacology, 2021, 12:781941.

[29] Che X, Zhang L. Blind docking methods have been inappropriately used in most network pharmacology analysis[J]. Frontiers in pharmacology, 2025, 16:1566772.

[30] Wu J, Guo D. Understanding dosage effects of traditional Chinese medicine using network analysis[J]. Frontiers in pharmacology, 2025, 16:1534129.

[31] Li Z, Qu B, Wu X, et al. Methodology Improvement for Network Pharmacology to Correct the Deviation of Deduced Medicinal Constituents and Mechanism: Xian-Ling-Gu-Bao As an Example[J]. Journal of ethnopharmacology, 2022, 289:115058.

作者简介: 吴哈达 (1968—), 性别: 男, 民族: 蒙古族, 籍贯: 内蒙古通辽市, 学历: 博士, 单位: 内蒙古自治区国际蒙医医院, 职称: 主任医师, 研究方向: 基于网络药理学、分子对接、分子动态模拟、基因敲除、孟德尔随机化及实验验证等方法探讨蒙药治疗非酒精性脂肪肝、肝硬化、肝癌、慢性萎缩性胃炎、胃癌的作用机制。

通讯作者: 阿力玛, 硕士, 内蒙古自治区国际蒙医医院消化内科。

基金项目: 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目 (2024GLLH0141), 内蒙古医学科学院资助项目。