

基于数据挖掘、网络药理学及分子对接技术探讨中医药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的用药规律及机制研究

刘玉龙¹, 叶新萌¹, 曾 懿¹, 高 泓^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院内分泌科, 四川 成都

收稿日期: 2026年5月26日; 录用日期: 2026年7月20日; 发布日期: 2026年7月31日

摘 要

目的: 基于数据挖掘、网络药理学及分子对接方法, 探究中医药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的核心中药、活性成分及潜在分子机制。方法: 检索CNKI、万方、VIP数据库(2000.01~2024.04), 筛选符合纳入标准的方剂, 进行频次统计、关联规则及聚类分析以确定核心药物。通过TCMSP、HERB等数据库获取核心药物活性成分及靶点, 与疾病靶点(DrugBank, GeneCards, OMIM)取交集, 构建PPI网络, 进行GO/KEGG富集分析, 并开展分子对接验证。结果: 共纳入129首方剂, 筛选出丹参、黄芪、鳖甲、当归、柴胡、郁金、赤芍、川芎8味核心药物。网络药理学获得135个活性成分, 326个交集靶点, 关键靶点涉及SRC、STAT3、PIK3R1等。KEGG富集主要涉及PI3K-Akt、MAPK等信号通路。分子对接显示鞣花酸、山奈酚、槲皮素等成分与核心靶点结合能均 $<-5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。结论: 该核心组方通过多成分、多靶点、多通路(如PI3K-Akt/MAPK)调控炎症、细胞增殖及磷酸化信号级联, 从而发挥抗肝纤维化作用。

关键词

慢性乙型肝炎, 肝纤维化, 数据挖掘, 网络药理学, 分子对接

Exploration on Prescription Rules and Mechanisms of TCM for CHB-Related Liver Fibrosis via Data Mining, Network Pharmacology and Molecular Docking

Yulong Liu¹, Xinmeng Ye¹, Yi Zeng¹, Hong Gao^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 刘玉龙, 叶新萌, 曾懿, 高泓. 基于数据挖掘、网络药理学及分子对接技术探讨中医药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的用药规律及机制研究[J]. 中医学, 2026, 15(7): 337-351. DOI: 10.12677/tcm.2026.157395

²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: May 26, 2026; accepted: July 20, 2026; published: July 31, 2026

Abstract

Objective: To investigate the core traditional Chinese medicines (TCMs), active components, and potential molecular mechanisms in the treatment of chronic hepatitis B (CHB)-related liver fibrosis using data mining, network pharmacology, and molecular docking approaches. **Methods:** Prescriptions for CHB liver fibrosis were retrieved from CNKI, Wanfang, and VIP databases (January 2000 to April 2024) according to inclusion/exclusion criteria. Frequency analysis, association rule mining, and cluster analysis were performed to identify core TCMs. Active components and corresponding targets of core TCMs were obtained from TCMSP, HERB, and other databases. Disease targets for “Chronic Hepatitis B Liver Fibrosis” were collected from DrugBank, GeneCards, and OMIM. Intersection targets were used to construct a protein-protein interaction (PPI) network, followed by GO functional and KEGG pathway enrichment analyses. Finally, molecular docking was conducted to validate the binding affinities between core components and key targets. **Results:** A total of 129 valid prescriptions were included. Eight core TCMs were identified: *Salvia miltiorrhiza* (Danshen), *Astragalus membranaceus* (Huangqi), *Trionyx sinensis* carapace (Biejia), *Angelica sinensis* (Danggui), *Bupleurum chinense* (Chaihu), *Curcuma aromatica* (Yujin), *Paeonia lactiflora* (Chishao), and *Ligusticum chuanxiong* (Chuanxiong). Network pharmacology analysis yielded 135 active components and 326 overlapping targets between the core TCMs and the disease. Key targets included SRC, STAT3, PIK3R1, PIK3CA, and HSP90AA1. KEGG enrichment mainly involves signaling pathways such as PI3K-Akt and MAPK. Molecular docking shows that the binding energies of components like ellagic acid, kaempferol, and quercetin to the core targets are all less than $-5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Conclusion:** This core formula regulates inflammation, cell proliferation, and phosphorylation signal cascades through multiple components, multiple targets, and multiple pathways (such as PI3K-Akt/MAPK), thereby exerting an anti-liver fibrosis effect.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Liver Fibrosis, Data Mining, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性乙型病毒性肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)引起的一种以肝脏炎症为主要表现的慢性感染性疾病。作为仍然严峻的全球性主要公共卫生问题之一,2022年全球HBV感染患病率仍有3.2%,也就是相当于约2.575亿。根据世界卫生组织报道,2019年全球约有2.95亿HBV慢性感染者,截至2022年,全球仍有2.54亿人患有慢性乙型肝炎,每年新增120万例。尽管儿童疫苗的研发和覆盖取得了一定的进展,但在乙型肝炎病毒仍然在部分国家高强度流行(比如西太平洋地区、非洲地区等) [1] [2]。

我国作为乙型病毒性肝炎的主要流行国家,在消除全国和全球的肝炎负担做出了重要的贡献,在过去30年间,中国普通人群的HBsAg阳性率呈稳步下降趋势。2020年的最新全国血清调查显示,中国当前的

阳性率为 5.86%，与 1992 年相比下降了 39.9%。但在中国疾病预防控制中心最新估计，中国仍约有 7500 万人感染乙型肝炎病毒，约占全球 HBV 感染者总数的三分之一，这仍然是一个沉重的疾病负担[3] [4]。

慢性乙型病毒性肝炎进展为肝硬化乃至肝细胞癌(HCC)的核心机制，是以肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)为中心环节的、多步骤的病理过程。该过程始于 HBV 特异性适应性免疫应答介导的持续性肝细胞损伤与炎症，从而释放大促炎和促纤维化因子(如 TGF- β 1 和 PDGF) [5] [6]。这些因子通过 SMAD (TGF- β 1 下游)、MAPK (如 ERK, JNK)、PI3K/Akt 和 JAK/STAT 等通路驱动静息的肝星状细胞(HSC)活化、增殖和存活为肌成纤维细胞样细胞，后者大量合成以胶原为主的细胞外基质(ECM)，并通过上调金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)来抑制其降解，这种“合成增加、降解减少”的失衡状态，导致 ECM 在肝内异常沉积，形成纤维化间隔[7] [8]。随着纤维化不断加重，肝小叶结构被破坏，最终发展为肝硬化。这一微环境通过诱导肝细胞反复再生以累积基因突变、整合的 HBV DNA 直接致癌作用以及活化的肝星状细胞所塑造的免疫抑制与促血管生成肿瘤微环境，共同构成了 HCC 发生的关键驱动力[9]。

在当前慢性乙型肝炎肝纤维化的临床治疗中，以恩替卡韦、替诺福韦等核苷类似物为核心的抗病毒方案虽能有效抑制病毒复制，但仍面临肝纤维化逆转不完全、缺乏直接靶向细胞外基质的特异性抗纤维化药物，以及停药后潜在复发风险等困境[6]。面对这一挑战，中医药凭借其多成分、多靶点、多通路的整合调控优势，为肝纤维化的治疗提供了独特的解决方案。大量临床研究证实，扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片及安络化纤丸等中成药不仅能有效促进肝纤维化组织学逆转，还能显著降低肝硬化失代偿和肝癌的发生风险。其作用机制涉及通过核心药效成分(如槲皮素、山奈酚等)调控多个关键信号通路，从而抑制肝星状细胞活化、减轻肝脏炎症与氧化应激反应，并调节细胞外基质的代谢平衡[6] [10] [11]。因此，基于当前标准疗法在抗纤维化方面的局限，以及中医药干预所展现出的治疗潜力，本研究采用数据挖掘结合网络药理学以及分子对接的策略，旨在挖掘中医药抗肝纤维化的核心中药及相关活性成分，进一步在分子水平上深入探究抗慢性乙型肝炎肝纤维化的关键靶点和通路，阐明其潜在调控作用。

2. 材料与方法

2.1. 数据挖掘

2.1.1. 资料来源

以“慢性乙型肝炎肝纤维化”为关键词，副主题词为“中医”“中药”“中医药”“中西医”，以“AND”连接两者分别检索：中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)，检索时间为 2000 年 1 月 1 日至 2024 年 4 月 1 日，根据纳入标准及排除标准进行文献的筛选。

2.1.2. 处方筛选

纳入标准：① 以《慢性乙型肝炎防治指南》中的标准诊断慢性乙型肝炎，以《肝纤维化诊断及治疗共识》中的标准诊断肝纤维化；② 临床作用效率 $\geq 85\%$ ；③ 临床病例数 ≥ 40 例；④ 采用中药内服治疗；⑤ 有具体齐全的中药方剂。

排除标准：① 排除非临床研究，包括综述、动物实验、meta 分析、回顾性研究、会议记录、专利等；② 排除采用除中医内服以外的其他治疗手段，包括针灸推拿、穴位注射、足浴、灌肠等；③ 排除对照组与研究组的变量不只为中药方剂口服的文献；④ 随症加减的中药不予纳入；⑤ 针对相同处方只计入其一。

2.1.3. 数据规范

根据《中华人民共和国药典：2020 年版·1 部》[12]及《中华本草》[13]规范处理药名。① 规范别名：如土元规范为土鳖虫、元胡规范为延胡索等；② 简化药名：如土鳖甲规范为鳖甲、广郁金规范为郁金、北柴胡规范为柴胡等。

2.1.4. 数据录入与分析

采用 Microsoft Excel 2021 软件进行单味药使用频次统计, 运用 SPSS Modeler18.0 软件对药物进行关联规则分析, 将中药导入 SPSS Modeler18.0 软件, 运用 Apriori 算法进行分析和网络化展示, 分别进行频数统计、聚类分析, 并制作相关图表。

2.2. 网络药理学

2.2.1. 药物的活性成分筛选

在 TCMSP 数据库[14][15]中查找核心药物的化学成分, 在“Herb name”词条下输入关键词“Danshen”“Huangqi”“Biejia”“Danggui”“Chaihu”“Yujin”“Chishao”“Chuanxiong”, 未查询到的药物化学成分在 Herb 数据库[16]中进行查询, 并结合文献筛选补充化学成分。分别获取八味中药的有效活性成分, 再根据口服生物利用度 $OB \geq 30\%$, 类药性 $DL \geq 0.18$, Lipinski 类药五原则(① 分子量小于 500; ② 氢键给体数目小于 5; ③ 氢键受体数目小于 10; ④ 脂水分配系数小于 5), 筛选得到有效化学成分。

2.2.2. 药物活性成分靶点筛选

将收集的有效化学成分逐一通过 Pubchem 数据库[17]获得成分的分子结构图并以 2Dsdf 的格式存储, 未在 PubChem 数据库中查询到的相关活性成分, 则通过 Chemdraw 软件画出其 2D 分子结构图并以 sdf 文件格式进行保存。再将 sdf 文件逐个导入到 SwissTargetPrediction 数据库[18]进行化学成分靶点预测, 预测后将靶点按照 Probability > 0 进行筛选, 分别汇总后去重得到最终药物靶点。

2.2.3. 慢性乙型肝炎肝纤维化疾病靶点筛选

以“Chronic Hepatitis B Liver Fibrosis”为检索词, 在 DrugBank 数据库[19]、GeneCards 数据库[20]、OMIM 数据库[21]中分别查找疾病靶点, 其中 GeneCards 数据库设置相关度评分(score) > 21 分, 再将三个数据库所获得的全部靶点汇总后去重得到最终疾病靶点。

2.2.4. 核心靶点蛋白互作网络图(PPI)构建

将丹参、黄芪、鳖甲、当归、柴胡、郁金、赤芍、川芎的活性成分所对应的靶点基因集与慢性乙型肝炎肝纤维化所对应的靶点基因集取交集后, 获得共有的靶点基因。并使用 JVENN 在线平台[22]绘制出交集靶点基因 Venn 图, 导入在 STRING 蛋白质相互作用分析数据库[23]在线平台绘制蛋白互作网络图(PPI)。下载 TSV 数据文件, 导入 Cytoscape3.7.2。通过内置的 CytoNCA 插件对网络中节点进行拓扑分析, 以 BC (介数中心值)进行排序, 筛选得到核心靶点。

2.2.5. 交集靶点基因的 GO 和 KEGG 富集分析

将丹参、黄芪、鳖甲、当归、柴胡、郁金、赤芍、川芎作用于慢性乙型肝炎肝纤维化的潜在靶点导入 DAVID 数据库[24], 进行 GO 和 KEGG 通路富集分析, 保存结果, 再通过微信生信平台对结果进行可视化处理。

2.2.6. 药物 - 化学成分 - 靶点 - 通路 - 疾病网络图构建

将“2.2.4”项下的疾病药物的交集靶点与 KEGG 富集出的生物通路相互作用信息与“2.1”项下筛选出的有效药物成分合并, 上传到 Cytoscape3.7.2 中构建出药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病网络图。利用 Cytoscape3.7.2 内置 Network Analyzer 分析有效成分及靶点的网络拓扑参数, 包括连接度(Degree)、介度(Betweenness)及紧密度(Closeness)等, 并根据网络拓扑学参数判断核心靶点及主要活性成分。

2.3. 分子对接

将从核心靶点蛋白互作网络图(PPI)中以 Degree 值排序后筛选得到前 10 的核心靶点, 以及通过所构建药物 - 化学成分 - 靶点 - 通路 - 疾病网络图, 从 Cytoscape 中筛选 Degree 值排名前 5 的关键化合物和靶点

蛋白进行分子对接。准备受体蛋白文件，通过 RCSB 数据库[25]下载靶点蛋白的三维晶体结构，并以 pdb 格式进行保存。在 PubChem 数据库中搜索关键化合物的 PubChem ID 并以 sdf 文件格式下载最佳匹配结果的 2D 结构，将关键化合物的 2D 化学结构通过 Chem3D 21.0.0 优化结构寻找最小自由能构象并以 mol2 的格式保存 3D 结构。最后运行 AutoDock vina 软件实现小分子配体与蛋白受体分子结构之间的对接，运行得到结合能。

3. 结果

3.1. 数据挖掘结果

3.1.1. 文献纳入情况

根据上述关键词，共得到文献 1838 篇，其中中国知网(CNKI) 628 篇、万方数据(WANFANG DATA) 522 篇、维普中文科技期刊数据库(VIP) 668 篇。删除重复文献，排除综述、动物实验、meta 分析、回顾性研究、会议记录、专利等，剩余 255 篇，通读全文，根据相关纳入标准与排除标准筛选，得到文献 187 篇，共计有效方剂 129 首。

3.1.2. 中药用药频次统计

129 个处方中包含 217 味中药，药物总使用频次为 1404 次，其中 14 味药使用频次 ≥ 25 次，使用频率 $> 20\%$ 。结果见表 1。

Table 1. Medication frequency
表 1. 用药频次

序号	药物	频次(次)	频率
1	丹参	85	65.89%
2	黄芪	82	63.56%
3	鳖甲	63	48.84%
4	当归	63	48.84%
5	柴胡	59	45.74%
6	郁金	46	35.66%
7	桃仁	44	34.11%
8	白术	43	33.33%
9	甘草	42	32.56%
10	白芍	41	31.78%
11	赤芍	40	31.01%
12	茯苓	37	28.68%
13	党参	29	22.48%
14	川芎	27	20.93%

3.1.3. 高频中药药物关联规则分析

将 129 首方剂导入 SPSS Modeler18.0 软件，条件设置为置信度 $\geq 75\%$ ，支持度 $\geq 10\%$ ，得到常用药对。结果见表 2。

Table 2. Analysis of association rules of Chinese medicinal herbs
表 2. 中药关联规则分析

后项	前项	支持度百分比(%)	置信度百分比(%)
丹参	柴胡	45.74	77.97
丹参	郁金	34.88	75.56
黄芪	赤芍	31.01	77.50
丹参	赤芍	31.01	75.00
当归	川芎	20.93	81.48
丹参	白花蛇舌草	13.95	94.44
柴胡	白花蛇舌草	13.95	77.78
丹参	虎杖	13.18	76.47
黄芪	生地黄	12.40	87.50
丹参	生地黄	12.40	81.25
当归	生地黄	12.40	75.00
鳖甲	牡蛎	10.85	78.57

3.1.4. 中药聚类分析

对使用频次前 20 次的中药进行聚类分析，将药物聚为 3 类。第 1 类：丹参、黄芪、鳖甲、当归、白术、虎杖、茵陈、三七主益气活血，清热利湿。第 2 类：牡丹皮、生地黄、桃仁、川芎、赤芍、莪术主凉血活血，行气化瘀。第 3 类：柴胡、白芍、茯苓、党参、郁金、甘草、白花蛇舌草主行气解郁柔肝，益气滋阴健脾。聚类分析体现出对于慢性乙型肝炎肝纤维化的中药治疗以活血化瘀祛有形实邪，化已结瘀血；湿热蕴蓄则辅清热利湿药，行气药以疏肝气郁结；久病成劳，正气不足，则益气滋阴健脾。

3.1.5. 核心药物筛选

根据上述结果进行综合分析，取图 1 “用药频次”中 ≥ 25 的中药与图 3 “中药关联规则分析”中置信度 $\geq 75\%$ ，支持度 $\geq 10\%$ 的中药的交集，得到 8 味核心药物为“丹参、黄芪、鳖甲、当归、柴胡、郁金、赤芍、川芎”，构成自拟抗肝纤方。

3.2. 网络药理学结果

3.2.1. 药物活性成分

在 TCMSP 数据库、Herb 本草组鉴数据库中，以口服生物利用度 $OB \geq 30\%$ ，类药性 $DL \geq 0.18$ 以及 Lipsink 类药五原则，筛选后得到总计 121 个化学成分，丹参 56 个，黄芪 14 个，当归 8 个，柴胡 11 个，郁金 12 个，赤芍 17 个，川芎 3 个。通过文献检索与阅读，补充鳖甲有效化学成分 14 个，最终得到 135 个化学成分。

3.2.2. 药物靶点预测

将收集的化学成分依次导入 Pubchem 数据库中查询化学成分的 2D 分子结构图，未在 PubChem 数据库中查询到的相关活性成分。将下载的 sdf 文件依次导入到 SwissTargetPrediction 数据库进行化学成分靶点预测，排除未能预测到靶点的 26 个化学成分(丹参 8 个，柴胡 1 个，郁金 4 个，赤芍 12 个，川芎 1 个)，将预测后靶点按照 $Probability > 0$ 进行筛选，分别汇总后得到药物靶点：丹参 672 个，黄芪 348 个，鳖甲 229 个，当归 220 个，柴胡 238 个，郁金 301 个，赤芍 256 个，川芎 193 个。汇总后去重得到最终靶点共计 912 个。

3.2.3. 疾病靶点预测

以“Chronic Hepatitis B Liver Fibrosis”为检索词，在 OMIM 数据库、GeneCards 数据库、DrugBank 数据库中分别查找疾病靶点，得到 OMIM 数据库中 1221 个靶点，Drugbank 数据库 74 个靶点，GeneCard 数据库中以 Score 值大于 21.94 为标准筛选得到 1622 个靶点。汇总后去重最终得到 2698 个疾病靶点。

3.2.4. 药物与疾病的交集靶点

将得到的慢性乙型肝炎肝纤维化的疾病靶点与八味核心药物有效成分对应的靶点 ID 输入 JVENN 在线平台，得出疾病与核心药物有效成分的共同靶点 326 个。结果见图 1。

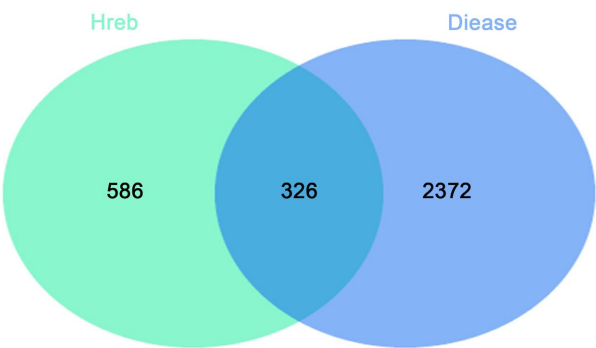


Figure 1. Venn diagram
图 1. 韦恩图

3.2.5. 蛋白质互相作用关系网络图(PPI)构建

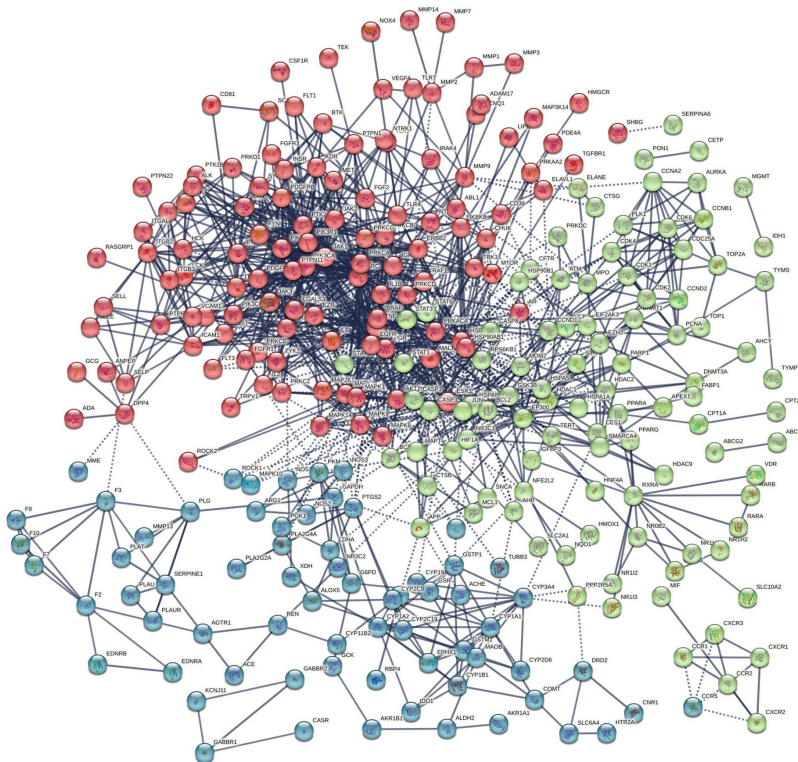


Figure 2. Protein-protein interaction network diagram of core herbs for treating chronic hepatitis b-related liver fibrosis
图 2. 核心药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的蛋白质互作网络图

将 VENN 图中所得到的“丹参 - 黄芪 - 鳖甲 - 当归 - 柴胡 - 郁金 - 赤芍 - 川芎”在慢性乙型肝炎肝纤维化中的 326 个潜在靶点导入 SRTING 数据库中,选择物种“Homo sapiens”,并设置“minimum required interaction score”为“highest confidence (0.900)”,忽略游离点位,其他设置默认,得到“丹参 - 黄芪 - 鳖甲 - 当归 - 柴胡 - 郁金 - 赤芍 - 川芎”与慢性乙型肝炎肝纤维化蛋白质互作网络图(PPI),图中节点之间的线条表示它们之间存在着互动,不同的颜色表示不同的互动类型,连线越多表示作用越密切,节点数量为 325,边缘数量为 1249,平均节点数 7.69,平均局部聚类数量为 0.453(见图 2)。下载 TSV 数据文件,导入 Cytoscape3.7.2。通过内置的 CytoNCA 插件对网络中节点进行拓扑分析,以 BC (介数中心值)进行排序,筛选得到核心靶点(见图 3)。

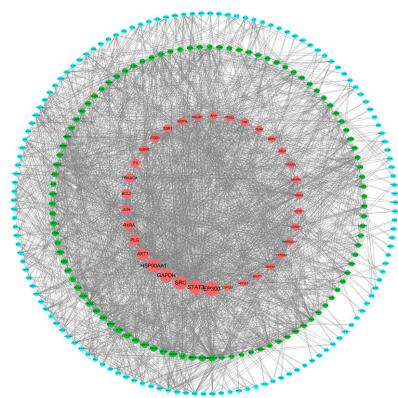


Figure 3. Visualization analysis of protein-protein interaction of potential targets
图 3. 潜在靶点的蛋白质相互作用可视化分析

3.2.6. 交集基因的 GO 功能分析

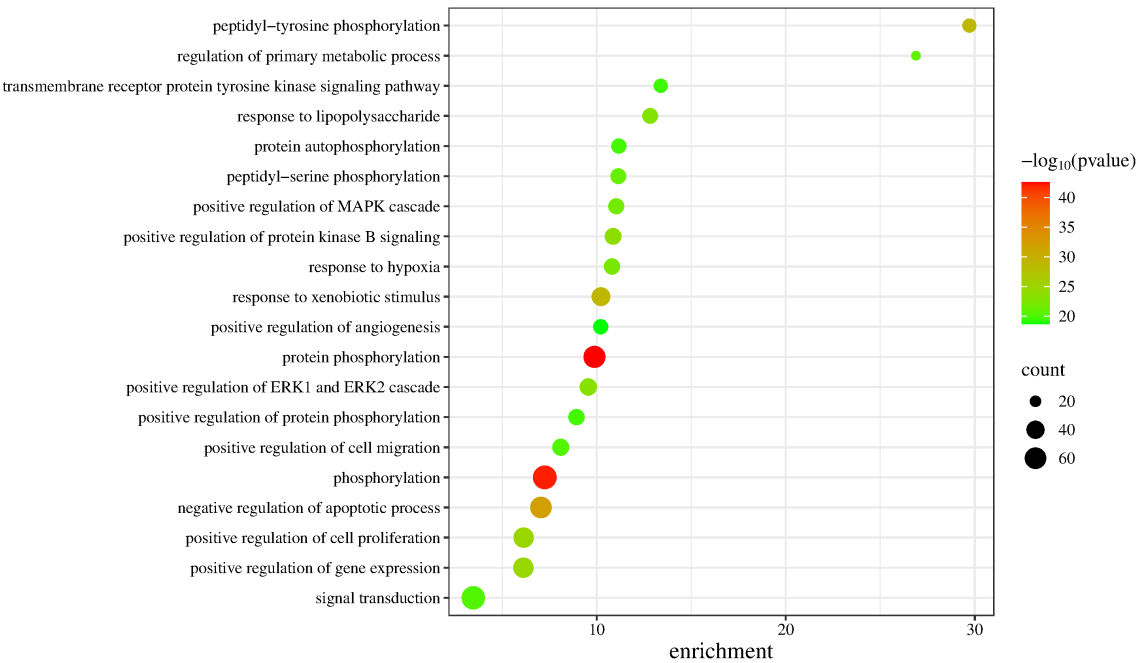


Figure 4. GO-BP enrichment analysis
图 4. GO-BP 富集气泡图

将“丹参-黄芪-鳖甲-当归-柴胡-郁金-赤芍-川芎”作用于慢性乙型肝炎肝纤维化的潜在靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 功能富集分析。得到生物学进程条目, 其中包含 1156 种生物学过程 (biological process, BP)以及 250 类分子功能(molecular function, MF)和 145 个细胞组分(cellular component, CC), 按照 P-value 由小到大排序, 取排名前 20 的条目应用微生信平台进行可视化分析, 分析结果如图 4~6。气泡图中 $-\log_{10}(\text{Pvalue})$ 值越大, 表明当前富集的结果越可信, 颜色越红, 富集越显著。

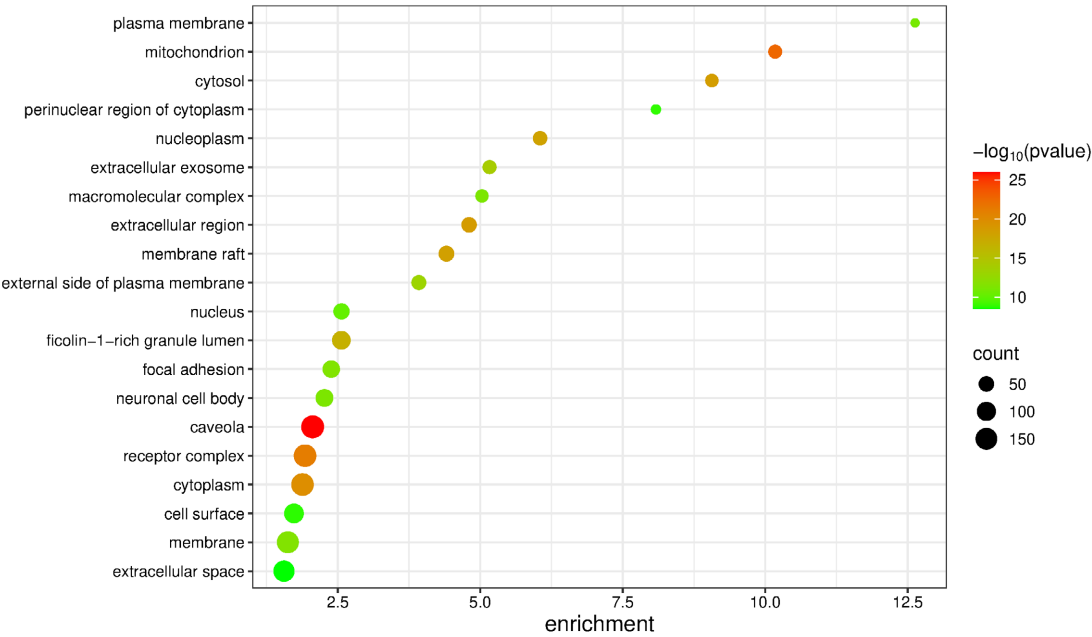


Figure 5. GO-CC enrichment analysis
图 5. GO-CC 富集气泡图

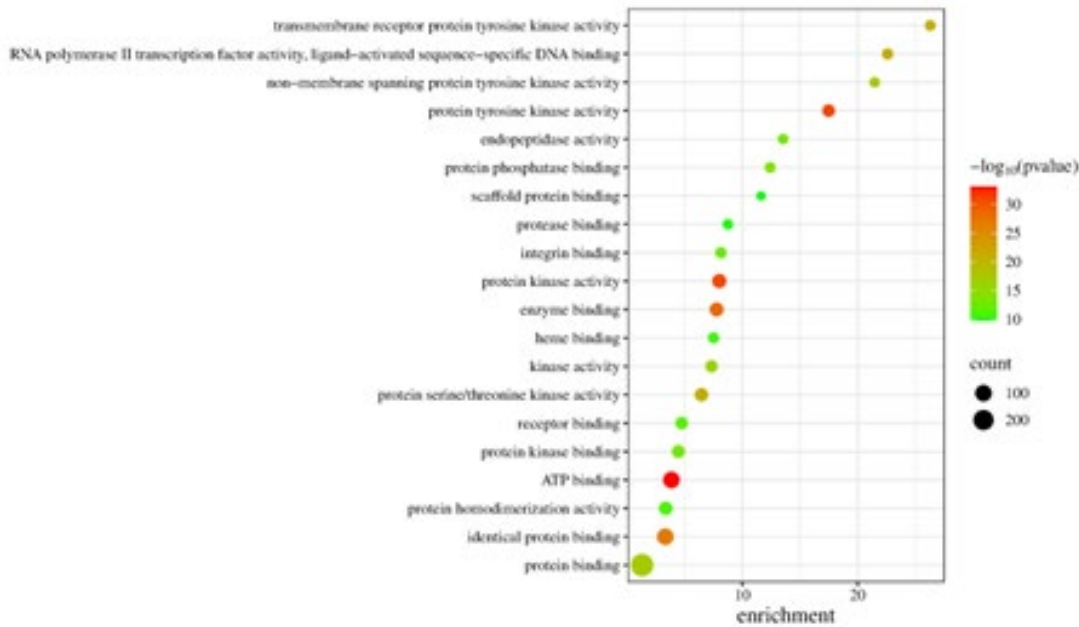


Figure 6. GO-MF enrichment analysis
图 6. GO-MF 富集气泡图

3.2.7. 交集基因的 KEGG 富集分析

将核心药物作用于慢性乙型肝炎肝纤维化的潜在靶点导入 DAVID 数据库进行 KEGG 信号通路分析，总计得到 197 条信号通路，按照 P 值大小进行排序，筛选前 20 条通路信息，再应用微生信平台进行网络可视化处理，分析结果如图 7。

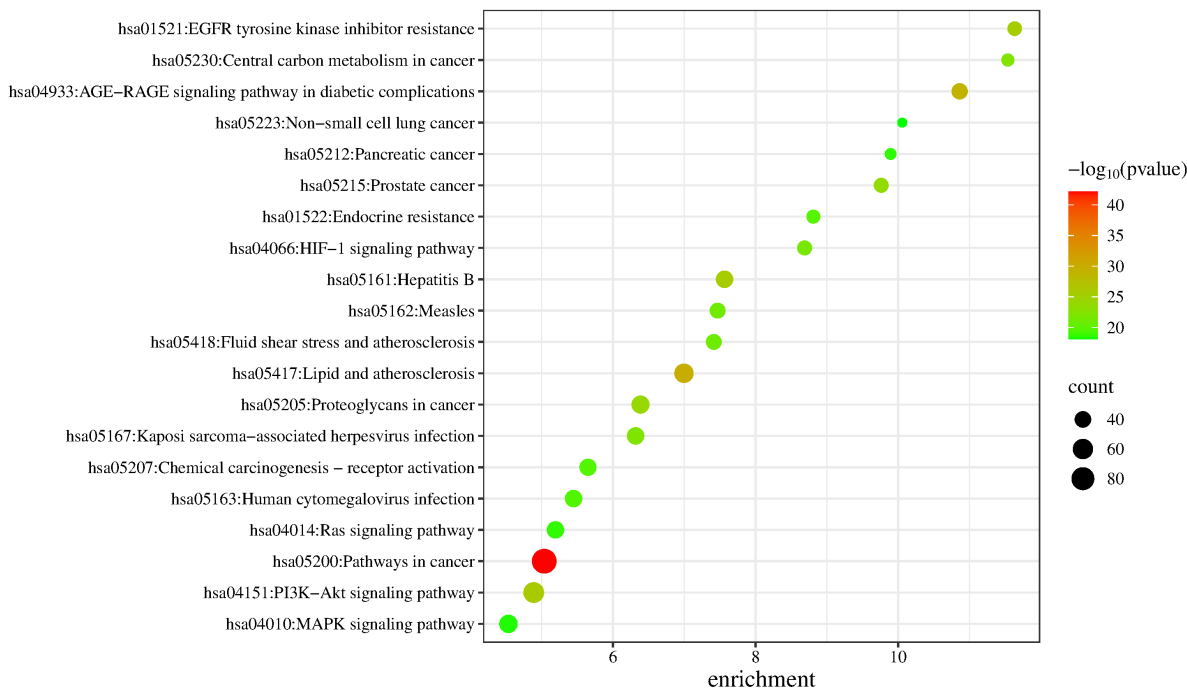


Figure 7. KEGG enrichment analysis
图 7. KEGG 富集气泡图

3.2.8. 药物 - 化学成分 - 靶点 - 通路 - 疾病网络图构建

将 KEGG 通路富集分析中的前 20 条通路与“丹参 - 黄芪 - 鳖甲 - 当归 - 柴胡 - 郁金 - 赤芍 - 川芎”的有效成分、与疾病的交集靶点以及疾病之间相结合，编写 NETWORK 文件以及 TYPE 文件，导入 Cytoscape3.7.2 中构建“中药 - 化学成分 - 作用靶点 - 通路 - 疾病”五个要素的关系网络图(如图 8)。采用内置 Network Analyzer 分析有效成分及靶点的网络拓扑参数，包括连接度(Degree)、介度(Betweenness)及紧密度(Closeness)。按 Degree 值对网络图进行有序分布，节点大小与 Degree 值呈正相关。共同作用靶点用绿色菱形表示，颜色深浅与 Degree 呈正相关，药物以中药名首字母缩写为替代(如丹参 DS、黄芪 HQ)用深蓝色表示，药物化学成分以缩写编号替代(如 DS1、DS2，HQ1、HQ2)用浅色系表示，通路以 ID 编号为替代(通路详情见图 8)用淡蓝色表示，疾病用深红色表示。

3.3. 分子对接

将 5 种核心潜在化合物与 5 个核心靶点进行分子对接，最终得到 25 组受体 - 配体对接结果(表 3)。25 组结果结合能均 $< -5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，结合能 $< -7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 的有 15 组，占 60%。取结合能最低的 5 对组合，SRC 和鞣花酸、SRC 和山奈酚、SRC 和槲皮素、STAT3 和鞣花酸以及 HSP90AA1 和甘西鼠尾草酸甲作可视化处理(图 9)。对接结果可为进一步开展慢性乙型肝炎肝纤维化治疗相关的中药及成分的实验设计提供数据支撑。

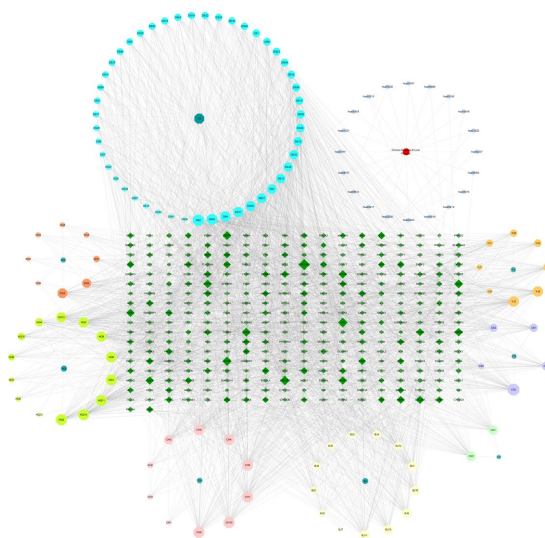


Figure 8. Drug-chemical component-target-pathway-disease network diagram

图 8. 药物 - 化学成分 - 靶点 - 通路 - 疾病网络图

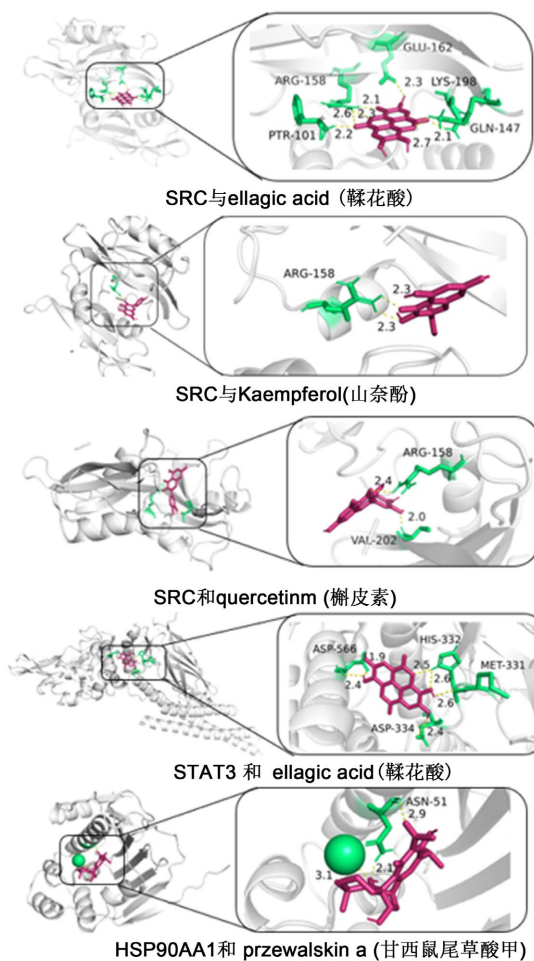


Figure 9. Molecular docking visualization

图 9. 分子对接可视化

Table 3. Molecular docking results
表 3. 分子对接结果

受体	结合能/(kcal·mol ⁻¹)				
	鞣花酸	甘西鼠尾草酸甲	山奈酚	华良姜素	槲皮素
SRC	-8.5	-7.2	-8.1	-8.0	-8.2
STAT3	-8.4	-7.3	-8.0	-6.7	-7.6
PIK3R1	-7.0	-6.7	-6.9	-6.8	-7.2
PIK3CA	-7.0	-6.4	-6.7	-6.1	-6.5
HSP90AA1	-8.0	-8.2	-7.2	-7.2	-7.6

4. 讨论

慢性乙型肝炎肝纤维化属于现代病理学概念，祖国医学上虽无肝纤维化的病名，根据其传染性的特点，可归属于“肝温”、“肝毒”等疾病范畴；根据其临床症状体征，可归属于“胁痛”、“郁证”、“肝积”、“黄疸”等范畴，若慢乙肝不重视治疗或迁延进展，则极易发展成肝硬化甚至肝癌等重症，造成不可逆转的后果，根据此阶段的临床症状，可将慢性乙肝归属于“鼓胀”“积聚”等范畴。如薛生白所云：“湿邪停聚，客邪再至，内外相引，故病湿热”[26]。中医认为 HBV 作为病因与中医上的湿疫毒邪具有共性，湿热之邪与疫毒相胶着于肝，久病不去导致肝伤的慢性过程。现代医家在前人的基础上对肝纤维化的病因病机进行了进一步的研究，根据不同的病因各有所重，或强调“湿热疫毒”、“气滞血瘀”、或“肝郁脾虚”等，但其病理过程的认知基本相同：初期多湿热毒邪蕴结，中期多气滞血瘀脾虚，后期多肝肾亏虚，阳虚水泛。因此针对慢性乙型肝炎肝纤维化的中医治疗原则以益气养阴、扶正祛邪、活血化瘀、清热解毒利湿为主[27] [28]。

4.1. 生物富集分析

我们的生物富集结果显示，核心靶点显著富集于与细胞增殖、信号传导和代谢相关的生物过程，蛋白磷酸化和磷酸化(42.57, 42.11)、凋亡过程负调控(32.01)、外源性刺激应答(29.11)、细胞增殖正调控(24.67)、蛋白激酶 B 信号的正调控(23.68)、ERK1/2 信号级联(23.17)及脂多糖的应答(22.94)等。

在 KEGG 富集分析中，我们发现其在多个癌症相关通路的富集(如乙型肝炎、癌症通路、前列腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌等)。乙型肝炎通路的显著富集，直接验证了交集基因与慢性乙型肝炎的病理过程密切相关。该中药组方可能通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路、减少胶原沉积、增强 HBV 特异性免疫反应、改善肝微循环等多靶点机制，协同减轻乙肝病毒介导的肝脏炎症与纤维化损伤[29] [30]，在既往研究中丹参、黄芪等核心药材已被证实可降低 ALT/AST 水平并促进 HBeAg 转阴[31]。

“炎症 - 增殖 - 纤维化”是慢性乙型肝炎肝纤维化的一个重要病理生理因素。在 KEGG 通路富集分析过程中我们观察到了 PI3K-Akt、MAPK、Ras 信号通路的显著富集，结合生物富集分析中观察到蛋白磷酸核和磷酸化的高度富集，这提示磷酸化修饰是肝纤维化的核心调控机制，其涉及信号通路的级联激活(如后续的 ERK1/2、蛋白激酶 B 通路)。而肝纤维化中肝细胞凋亡受到抑制，同时对乙肝病毒等外源性刺激的异常应答，进一步促进了细胞存活和纤维化发展。磷酸化修饰激活了 MAPK 信号通路(ERK1/2)的表达，通过调控细胞增殖分化，直接参与肝星状细胞活化及胶原合成，同时也是细胞外基质(ECM)沉积的关键驱动因素。而脂多糖作为炎症介质，提示炎症反应与肝纤维化同样存在密切关系[32]-[34]。细胞组分(CC)中，质膜(25.99)、受体复合物(22.67)、细胞质(21.15)以及细胞外泌体(16.80)等出现高度富集，质膜上的受体、激酶等蛋白作为肝纤维化信号转导的核心位点，TGF- β 等促纤维化因子的膜受体(如 TGF- β RI/II)

在质膜形成受体复合物,进而在细胞质中启动 Smad 等信号转导,这是驱动肝星状细胞活化的关键空间调控环节。而被激活后的肝星状细胞(HSC)则会通过细胞外分泌体释放促纤维化分子(如 microRNA、TGF- β 蛋白片段) [35] [36]。分子功能(MF)中 ATP 结合(33.06)、蛋白酪氨酸激酶活性(30.97)和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性(21.09)的显著富集,提示 Src、JAK 等酪氨酸激酶通过 ATP 结合激活激酶活性。而 Src 激酶可激活 Ras-MAPK 通路,使 ERK 激酶磷酸化;JAK 磷酸化的 STAT 蛋白可直接入核,或激活 Akt 激酶。这些激酶会逐级磷酸化下游底物(如 Smad3、GSK-3 β 、STAT3),而被磷酸化激活的转录因子会发生构象变化或核定位信号暴露,进入细胞核后,通过配体激活的序列特异性 DNA 结合(21.30)功能,精准识别并结合促纤维化基因(如 α -SMA、ColII、TGF- β 1)的启动子区域,推动肝星状细胞向肌成纤维细胞转化并分泌大量细胞外基质(ECM),是肝纤维化进展的核心分子功能异常[7] [37] [38]。

总的来说,该分析从生物学过程的信号转导与细胞命运调控、细胞组分的膜受体信号枢纽、分子功能的激酶活性与能量依赖等维度,结合各条目极高的富集显著性(多 > 15,部分超 40),系统揭示了慢性乙型肝炎肝纤维化是一个涉及磷酸化信号级联(酪氨酸/丝氨酸激酶主导)、细胞增殖与凋亡失衡、炎症应答、跨膜信号转导及转录调控的复杂过程,共同推动肝星状细胞活化与细胞外基质沉积。

4.2. 分子对接结果

分子对接结果显示,该组方中的核心化合物鞣花酸、山奈酚、槲皮素、甘西鼠尾草酸甲等与主要靶点(SRC, STAT3, PIK3, HSP90AA1)的结合活性较强,在这侧面反映了网络预测结果的可靠性。在未来的进一步研究中可重点关注鞣花酸、山奈酚、槲皮素、甘西鼠尾草酸甲等对逆转慢性乙型肝炎肝纤维化机制中发挥的作用。

5. 局限性

本研究为纯生物信息学分析,存在一定固有局限。本研究仅选取中文数据库文献及固定内服方剂开展数据挖掘,剔除了随症加减方,样本来源较为单一,不能完全反映临床全部用药情况。研究中药物活性成分、作用靶点均通过数据库预测获得,鳖甲等药材因数据库收录不足需依托文献补充数据,虚拟预测结果与体内真实作用存在差异。分子对接仅为计算机静态模拟,未模拟体内药物代谢、多成分交互作用等生理过程,仅能初步判断分子结合潜力。同时,本研究未结合中医证型、用药剂量等临床要素展开分析,且全程未开展体外、体内实验验证,所得方药规律与作用机制仅为理论推测,后续仍需基础实验与临床试验进一步验证。

6. 结语

本研究基于数据挖掘、网络药理学及分子对接的研究方法,通过组方挖掘、靶点预测、蛋白质相互作用网络、生物富集分析及 KEGG 通路富集分析,发现了作用于慢性乙型肝炎肝纤维化的八种潜在中药,“丹参-黄芪-鳖甲-当归-柴胡-郁金-赤芍-川芎”,提示中医药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的主要有效化学成分鞣花酸、山奈酚、槲皮素、甘西鼠尾草酸甲等,通过炎症、细胞增殖、信号传导和代谢相关的生物过程,作用于 PI3K-Akt、MAPK、Ras 等信号通路干预慢性乙型肝炎肝纤维化进程。

致 谢

感谢成都中医药大学以及指导老师高泓教授的悉心指导。

基金项目

成都中医药大学大学生创新创业训练计划,项目编号:s202410633071。

参考文献

- [1] Razavi-Shearer, D., Gamkrelidze, I., Pan, C., Jia, J., Berg, T., Gray, R., *et al.* (2023) Global Prevalence, Cascade of Care, and Prophylaxis Coverage of Hepatitis B in 2022: A Modelling Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 879-907. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00197-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00197-8)
- [2] World Health Organization (2024) Global Hepatitis Report 2024: Action for Access in Low- and Middle-Income Countries. World Health Organization.
- [3] Wang, Y., Zheng, H., Liu, J., *et al.* (2024) New Progress in HBV Control and the Cascade of Health Care for People Living with HBV in China: Evidence from the Fourth National Serological Survey, 2020. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, **51**, Article ID: 101193. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101193>
- [4] 中国疾病预防控制中心. 我国人群HBsAg流行率已下降至5.86% [EB/OL]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2024-09-25. https://www.chinacdc.cn/jkyj/mygh02/ymkyfjb/yxgy/202606/t20260622_1837225.html
- [5] Iannacone, M. and Guidotti, L.G. (2022) Immunobiology and Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 19-32. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00549-4>
- [6] Zhang, D., Zhang, Y. and Sun, B. (2022) The Molecular Mechanisms of Liver Fibrosis and Its Potential Therapy in Application. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 12572. <https://doi.org/10.3390/ijms232012572>
- [7] Friedman, S.L. (2008) Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiological Reviews*, **88**, 125-172. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2007>
- [8] Qu, J., Wang, L., Li, Y. and Li, X. (2024) Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Important Yet Often Overlooked Player in the Liver Fibrosis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **30**, 303-325. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0022>
- [9] Levrero, M. and Zucman-Rossi, J. (2016) Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **64**, S84-S101. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.021>
- [10] 施梅姐, 萧焕明, 谢玉宝, 等. 中医药防治慢性乙型肝炎肝纤维化的现状、挑战与思考[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1280-1286.
- [11] Sun, Z., Liang, C., Zhao, Y., Wu, J., Wen, L., Liu, X., *et al.* (2025) aHSCs-Targeted Bimetallic Nanozymes and Luteolin-Loaded Liposomes: Synergistic Reversal of Liver Fibrosis via Antioxidant, Cellular Senescence, and Cellular Apoptotic Mechanisms. *Materials Today Bio*, **34**, Article ID: 102201. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102201>
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版·一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [13] 《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [14] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [15] 马璐, 田国祥, 耿辉, 等. 中药系统药理数据库 TCMSP 及其分析应用简介[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(12): 1413-1416.
- [16] Gao, K., Liu, L., Lei, S., Li, Z., Huo, P., Wang, Z., *et al.* (2025) HERB 2.0: An Updated Database Integrating Clinical and Experimental Evidence for Traditional Chinese Medicine. *Nucleic Acids Research*, **53**, D1404-D1414. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1037>
- [17] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., *et al.* (2025) PubChem 2025 Update. *Nucleic Acids Research*, **53**, D1516-D1525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>
- [18] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) SwissTargetPrediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **47**, W357-W364.
- [19] Knox, C., Wilson, M., Klinger, C.M., Franklin, M., Oler, E., Wilson, A., *et al.* (2024) DrugBank 6.0: The DrugBank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Research*, **52**, D1265-D1275. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad976>
- [20] GeneCards: A Searchable, Integrated Database of Human Genes. Weizmann Institute of Science. <https://www.genecards.org/>
- [21] OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University School of Medicine. <https://www.omim.org/>
- [22] Bardou, P., Mariette, J., Escudié, F., Djemiel, C. and Klopp, C. (2014) jvenn: An Interactive Venn diagram Viewer. *BMC Bioinformatics*, **15**, Article No. 293. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-293>
- [23] von Mering, C., Huynen, M.A., Jaeggi, D., *et al.* (2003) STRING: A Database of Predicted Functional Associations between Proteins. *Nucleic Acids Research*, **31**, 258-261. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg034>
- [24] Dennis, G., Sherman, B.T., Hosack, D.A., Yang, J., Gao, W., Lane, H.C., *et al.* (2003) DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biology*, **4**, P3. <https://doi.org/10.1186/gb-2003-4-5-p3>

- [25] Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., *et al.* (2000) The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, **28**, 235-242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- [26] 刘绍能. 乙型肝炎肝纤维化的中医病机研究概况[J]. 中医药信息, 2001(6): 10-12.
- [27] 张连俊, 左亚东. 中医药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的研究进展[J]. 中医临床研究, 2015, 7(2): 145-147.
- [28] 李瑛, 胡振斌, 张旭, 等. 中医药治疗肝纤维化研究概况[J]. 西部中医药, 2023, 36(7): 138-141.
- [29] Wu, C., Kan, H., Hu, M., Liu, X., Boye, A., Jiang, Y., *et al.* (2018) Compound Astragalus and *Salvia Miltiorrhiza* Extract Inhibits Hepatocarcinogenesis via Modulating TGF- β /T β R and Imp7/8. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 1052-1060. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6292>
- [30] Feng, X., Li, N., Liu, G., An, C. and Liu, C. (2025) Anti-Hepatitis B Virus Effects of Traditional Chinese Medicine: Learning from Clinical Trials in the Past Twenty Years. *World Journal of Hepatology*, **17**, Article ID: 107806. <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i9.107806>
- [31] Feng, Y., Cheung, K., Wang, N., Liu, P., Nagamatsu, T. and Tong, Y. (2009) Chinese Medicines as a Resource for Liver Fibrosis Treatment. *Chinese Medicine*, **4**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-4-16>
- [32] Bataller, R. and Brenner, D.A. (2005) Liver Fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 209-218. <https://doi.org/10.1172/jci24282>
- [33] Tsuchida, T. and Friedman, S.L. (2017) Mechanisms of Hepatic Stellate Cell Activation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 397-411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>
- [34] Kisseleva, T. and Brenner, D. (2021) Molecular and Cellular Mechanisms of Liver Fibrosis and Its Regression. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 151-166. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7>
- [35] Hernandez-Gea, V. and Friedman, S.L. (2011) Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **6**, 425-456. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130246>
- [36] Seo, H.Y., Lee, S.H., Lee, J.H., Kang, Y.N., Hwang, J.S., Park, K., *et al.* (2020) Src Inhibition Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation and Decreasing Connective Tissue Growth Factor. *Cells*, **9**, Article No. 558. <https://doi.org/10.3390/cells9030558>
- [37] Mai, J., Hou, T., Shi, J. and Cheng, Y. (2024) Huangqi Decoction Reduces Liver Fibrosis in Rats by Modulating PI3K/Akt/mTOR Signaling and Promoting Autophagy. *Biomolecules and Biomedicine*, **25**, 1369-1376. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.11063>
- [38] Zhao, J., Qi, Y.F. and Yu, Y.R. (2021) STAT3: A Key Regulator in Liver Fibrosis. *Annals of Hepatology*, **21**, Article ID: 100224. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.06.010>