

基于网络药理学研究南五味子对肝损伤的保护作用机制分析

姜海慧,唐 凯,张化为,姜 祎,宋小妹,黄文丽,邓 翀*

陕西中医药大学 陕西省秦岭中草药应用开发工程技术研究中心 陕西省中药基础与新药研究重点实验室,咸阳 712046

摘要:通过网络药理学和分子对接的方式探究南五味子治疗肝损伤的作用机制。通过多个数据库检索并筛选出南五味子的活性成分和其治疗肝损伤的相关靶点。采用 Cytoscape3.2.1 软件构建活性成分-潜在靶点的网络图;运用 String 数据库做蛋白相互作用分析。使用 R project 对南五味子治疗肝损伤的关键靶点进行 GO 和 KEGG 的富集分析和网络构建,最后通过分子对接验证。最终筛选出南五味子有效化学成分 31 个,与肝损伤相关的靶点 358 个,KEGG 富集分析主要在 168 条相关信号通路,分析表明南五味子可能通过 PIK3CA、MAPK1、MAPK3、STAT3 等核心靶点发挥作用,这些靶点主要富集 Neuroactive ligand-receptor interaction、Proteoglycans in cancer、Prostate cancer、EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance、Hepatitis B、ErbB signaling pathway 等多条通路上,分子对接结果也显示良好的结合效果。本研究揭示了南五味子中的多成分作用于多靶点、多信号通路治疗肝损伤的作用机制,为生物实验提供理论基础。

关键词:网络药理学;肝损伤;南五味子;作用机制;分子对接

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)5-0759-10

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.5.006

Study on mechanisms of *Schisandra sphenanthera* for treating hepatic injury based on network pharmacology

JIANG Hai-hui, TANG Kai, ZHANG Hua-wei, JIANG Yi, SONG Xiao-mei, HUANG Wen-li, DENG Chong*

Shaanxi University of Chinese Medicine, Chinese Traditional and Herbal Drugs from Qinling Mountain

Application Development Engineering Technology Research Center,

Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine and New Drug Research of Shaanxi, Xi'an Yang 712046, China

Abstract: To explore the mechanism of *Schisandra sphenanthera* in treating hepatic injury by network pharmacology and molecular docking. The active ingredients of *S. sphenanthera* and related targets for treating hepatic injury were screened from multiple databases. Cytoscape3.2.1 software was used to construct a network diagram of active ingredients-potential targets. The protein interactions network was constructed using the String database. The GO and KEGG pathways involved in the targets were analyzed by R. Then they were verified by molecular docking. At last, 31 active chemical components of *S. sphenanthera* and 358 targets related to hepatic injury were screened. The KEGG analysis mainly focused on 168 related signal pathways, the results showed that *S. sphenanthera* may play a role through PIK3CA, MAPK1, MAPK3, STAT3 and other key targets, these targets were mainly Neuroactive ligand-receptor interaction, Proteoglycans in cancer, Prostate cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, Hepatitis B, ErbB signaling pathway and other pathways; The molecular docking results also show good binding interaction. This study revealed the mechanism of *S. sphenanthera* to treat hepatic injury through multi-component act on multi-targets and multi-pathway synthesis, and provided a theoretical basis for biological experiments.

Key words: network pharmacology; hepatic injury; *Schisandra sphenanthera*; mechanism; molecular docking

肝脏是人体内新陈代谢的中心站,被喻为“人体最大的化工厂”。肝损伤包括物理性肝损伤、化

学性肝损伤、酒精性肝损伤、环境性肝损伤等^[1]。临床上保护肝脏的特异性药物数量少,且易产生毒副作用,而具有多成分、多靶点作用的中药及中药方剂对于肝损伤有一定的促进再生和修复作用,但大多作用机制尚不十分清楚。因此探讨保肝中药治疗

收稿日期:2019-09-23 接受日期:2020-04-24

基金项目:陕西省教育厅重点科研计划(18JS028);陕西省中医药大学学科创新团队项目(2019-YL12)

*通信作者 Tel:86-29-38185165;E-mail:fmmud217@126.com

肝损伤的多靶点、多途径作用机制是目前的研究热点之一。

网络药理学是建立在计算机虚拟计算、高通量组学数据分析等技术基础上,利用了生物信息学方法,研究多成分-多靶点-多疾病的整合机制,因而具有整体性和系统性的优势,现广泛应用于中药复方及单味药的作用机制研究中^[2]。

南五味子为木兰科植物华中五味子(*Schisandra sphenanthera*, Rehd. et Wils.)的干燥成熟果实,具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心的功效^[3],含有木脂素、多糖、三萜、挥发油等化学成分^[4]。近年来,临床和实验研究表明南五味子具有保肝作用^[5],其中木脂素类具有降低谷丙转氨酶、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[6]。南五味子多糖能够致小鼠急性肝损伤后的 ALT 和 AST 水平明显降低,使小鼠肝脏损伤的到有效改善^[7]。南五味子能够促进胆汁分泌,使肝内有毒物质加速排泄,南五味子中含有多种活性成分能够使 SOD、GSH-Px 等酶的生物活性增强,具有促进蛋白质生物合成、抗脂质过氧化、促进肝糖原生成、保护肝细胞膜等作用,同时南五味子能够促进肝脏解毒过程,使肝脏收到良好的保护,并能够使受肝损伤组织再生,能够使外界因素导致肝组织中不断升高的转氨酶有效降低^[8]。但对南五味子而言究竟哪些成分都发挥保肝功效,其治疗肝损伤的作用机制均不清楚。基于此,本研究通过网络药理学,整理南五味子活性成分、关键靶点、作用通路之间的关系,结合分子对接验证的方法,探讨南五味子保肝的作用机理,从而为南五味子对治疗肝损伤提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 南五味子活性成分的筛选

在中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 和一些已发表的文献中检索南五味子的所有化学成分,通过 OB (口服生物利用度) $\geq 20\%$, DL (类药性) ≥ 0.1 及 Lipinski 原则^[9]筛选出活性成分。

1.2 南五味子靶点的整理

在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索活性成分对应的 2D 结构式,通过 Swiss 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 进行靶点的预测富集,将 TCMSP 数据库检测到的靶点与其整合,使用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>),搜索靶点的基因名,去重整合。

1.3 收集疾病相关靶点

在 Genecard 与 OMIM 中搜索关键词“hepatic injury”,整合肝损伤疾病相关靶点的基因名。然后通过 Venny2.1 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 把南五味子的活性成分的预测靶点与肝损伤疾病的靶点绘制韦恩图并取交集,整理共同的靶基因。

1.4 构建关键靶点的蛋白互作网络

STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 收录了计算、实验、文献等方法的蛋白相互作用关系,是目前常用构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络的数据库。将上述分析取到的关键靶基因导入 STRING 数据库,选择物种为人,得到南五味子治疗肝损伤的 PPI 网络,在构建的 PPI 网络中,节点的大小和颜色深浅反映自由度(degree)值大小,边粗细反映组合分数(combine score)大小。分析 PPI 网络,计算网络中节点度值,度值越大代表节点在网络中越处于核心地位。用其得到的“TSV”文件通过 Cytoscape (版本 3.2.1) 中 NetworkAnalyzer 工具进行拓扑分析。

1.5 构建“药物成分-靶点”网络并分析

Cytoscape3.2.1(可视化网络构建与分析软件)是构建与研究中药网络的常用软件。导入南五味子活性成分与肝损伤相关疾病的靶点,构建“药物成分-靶点”网络。

1.6 关键靶点的 GO 分析与 KEGG 富集分析

使用半编程性质的脚本软件 R project,可以用于实现多种生物信息分析与结果可视化。使用其生物学分析功能,对南五味子治疗肝损伤的关键靶点进行 GO 与 KEGG 分析,设置 $P < 0.05$, $Q < 0.05$,其中 GO 分析包括生物过程(BP)、细胞成分(CC)和分子功能(MF)分析,分析结果以柱形图的形式予以展示。

1.7 活性成分与关键靶点的分子对接验证

将上述筛选出的南五味子的活性成分在 PubChem 平台中查询其结构式,并通过 SMILES 导出,在 DISCOVERY STUDIO 软件中打开并在 Macromolecules 模块下对每个小分子进行优化处理,PPI 网络中“degree”值前 20 的靶点作为受体,在 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 中下载其靶点的蛋白结构,然后导入 DISCOVERY STUDIO 软件进行分子结构常规预处理,接着选择 Libdock 对接模块中设定

docking preference 为 user specified, 设定 minimum LibDockscore 为 105 分, 其他参数取默认值, 进行分子对接。打分函数 LibDock Score 分数越高, 其对接的结合的活性越好。

2 结果

2.1 南五味子活性成分的筛选

一共整理了南五味子的化学成分共 149 个, 经筛选, 共有 31 个活性成分纳入研究(见表 1)。

表 1 南五味子的主要活性成分

Table 1 Main active ingredients of *Schisandra sphenanthera*

MOL ID	分子名称 Molecule	口服生物利用度 OB(%)	类药性 DL
MOL009198	(+)-Anwulignan	23.61	0.32
MOL009199	Interiotherin B	31.76	0.77
MOL009200	Changanic acid	35.34	0.8
MOL009206	Heteroclitin F	29.68	0.87
MOL009207	Heteroclitin G	27.97	0.76
MOL009210	Kadsulignan C	30.23	0.52
MOL009211	Kadsulactone	42.87	0.76
MOL009213	Kadsulignan B	30.63	0.84
MOL009215	Kadsurin	24.73	0.85
MOL009216	Kadsutherin	25.64	0.86
MOL009217	Neokadsuranic acid A	43.35	0.85
MOL009218	Neokadsuranic acid B	43.1	0.85
MOL009219	Neokadsuranic acid C	35.4	0.85
MOL009220	Neokadsuranin	33.35	0.88
MOL009222	Schisanlactone A	42.17	0.86
MOL009224	Schisanlactone E	40.83	0.84
MOL009226	Schisantherin J	29.2	0.56
MOL009228	Schisantherin M	27.93	0.57
MOL009229	Schizandronic acid	40.45	0.82
MOL009235	Angusifolin B	34.82	0.56
MOL001525	Daucosterol	36.91	0.75
MOL008957	Tigloylgomisin P	30.71	0.83
MOL000492	(+)-Catechin	54.83	0.24
MOL010566	Kadsuric acid	36.28	0.75
MOL000432	Linolenic acid	45.01	0.15
MOL000749	Linoleic	41.9	0.14
MOL000935	α -Gurjunene	53.83	0.1
MOL011445	α -Cedrene	50.9	0.1
MOL003180	Thujopsene	53.81	0.12
MOL011417	Longifolene	44.33	0.11
MOL000673	Isolongifolene	46.32	0.11

2.2 收集南五味子有效活性成分的作用靶点

通过 TCMSMP 和 Swiss 检索的靶点, 收录的南五

五味子中成分的作用靶点共 1 639 个。使用 Uniprot 数据库收集作用靶点的基因名, 删除无效与重复靶

点,共获取南五味子有效活性成分作用靶点 537 个。

2.3 收集肝损伤疾病的相关基因

检索 OMIM 和 Genecard 数据库,整理并去重,共收集到肝损伤相关疾病靶点 3 493 个。将上述南五味子有效成分的作用靶点映射到其中,共获得交集 358 个,见图 1,将其定义为南五味子治疗肝损伤的“关键靶点”。

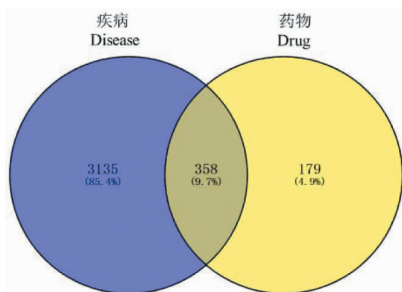


图 1 南五味子作用靶点与肝损伤相关靶点交集

Fig. 1 Intersection of target of *S. sphenanthera* and related target of hepatic injury

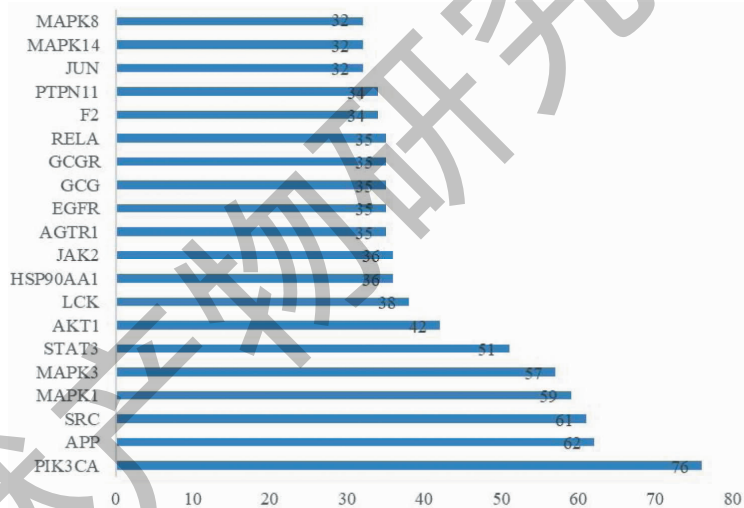


图 2 PPI 网络中 degree 值较高的靶点

Fig. 2 Targets with higher degree in PPI networks

2.5 构建“药物成分-靶点”网络并分析

将南五味子活性成分、关键靶点输入 Cytoscape 软件,构建“药物成分-靶点”网络图(见图 3),在网络图中,蓝色圆形代表活性成分所作用的靶点,绿色棱形代表南五味子中所含有的活性成分。分析网络图,可知网络图中共包含节点(node)388 个,节点与节点之间的作用关系,即边(edge)1 267 条,展示了南五味子治疗肝损伤多成分、多靶点的作用。

2.6 GO 生物学过程富集与 KEGG 通路富集分析

分析 358 关键靶点主要富集的细胞学组分、分

2.4 构建并分析关键靶点的 PPI 网络

将上述 358 个关键靶点输入 STRING 数据库,构成分与疾病靶点的 PPI 网络,PPI 网络中包含节点 308 个,边 2 036 条。将其“TSV”文件导入 Cytoscape,构建南五味子与肝损伤靶点的 PPI 网络,并通过 R 语言制作柱形图,其中展示了 PPI 网络中 Degree 值较高的前 20 位,见图 2,将其定义为“核心靶点”。选取 degree 值排名前六的核心靶点:PIK3CA、APP、SRC、MAPK1、MAPK3、STAT3。其中 PIK3CA(磷脂酰肌醇-3-激酶)在细胞的生长、增殖、凋亡、血管生成、自吞噬等过程中发挥着极其重要的生物学功能^[10],MAPK1 与 MAPK3(丝裂原活化蛋白激酶)调节着细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理或病理过程^[11],STAT3(信号传导及转录激活因子 3)具有显著的抗凋亡和促有丝分裂活性,能够上调一系列细胞存活及增殖相关基因^[12]。

子功能与生物学过程。主要进行靶点在生物学过程的分析,结果显示南五味子治疗肝损伤的关键靶点共在 2 794 个 GO term 上富集。其中所涉及的信息学功能与过程包括 positive regulation of MAPK cascade、response to toxic substance、peptidyl-serine phosphorylation 等生物学过程密切相关。图 4 展示了前 20 位 GO 分析 BP 的结果。

对南五味子治疗肝损伤的 358 个关键靶点进行 KEGG 富集分析,分析结果显示共富集在 168 条通路上,其中包括 Neuroactive ligand-receptor interaction、

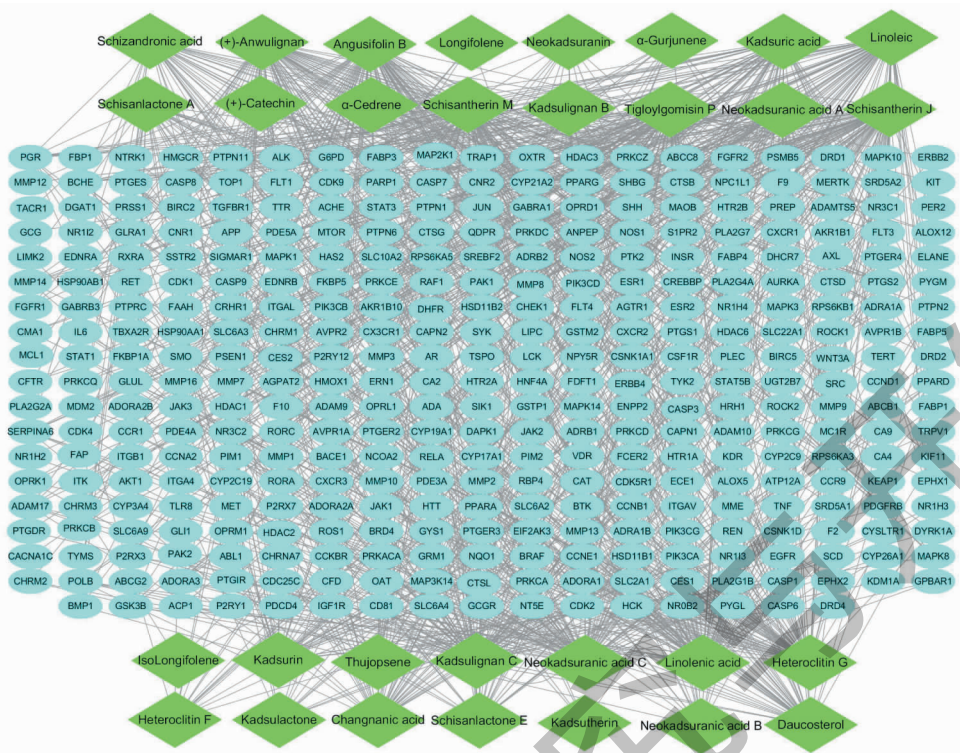


图 3 南五味子成分与靶点网络

Fig. 3 Compounds-targets interaction network of *S. sphenanthera*

Proteoglycans in cancer、Prostate cancer、EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance、Hepatitis B、ErbB signaling pathway 等信号通路。见图 5,展示了前 20 位 KEGG 通路富集分析结果。其中参与 EGFR tyrosine

kinase inhibitor resistance 通路的核心靶点有 9 个,分别为 EGFR、PIK3CA、MAPK1、JAK2、AKT1、STAT3、MAPK3、JAK1、SRC(图 6),在排名前五的信号通路里核心靶点存在数量最高,因此,将此信号轴作为南

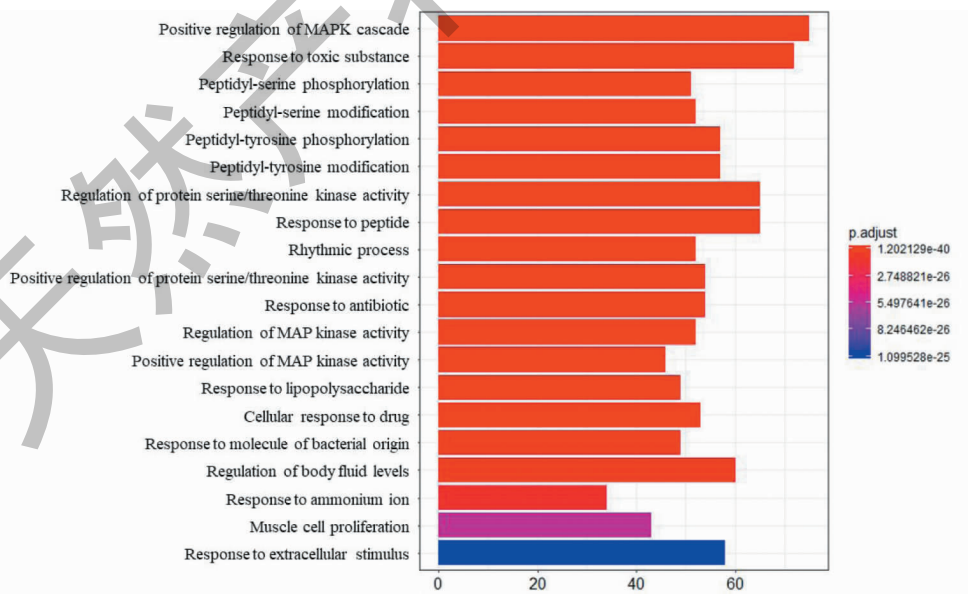


图 4 关键靶点的 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis for key targets

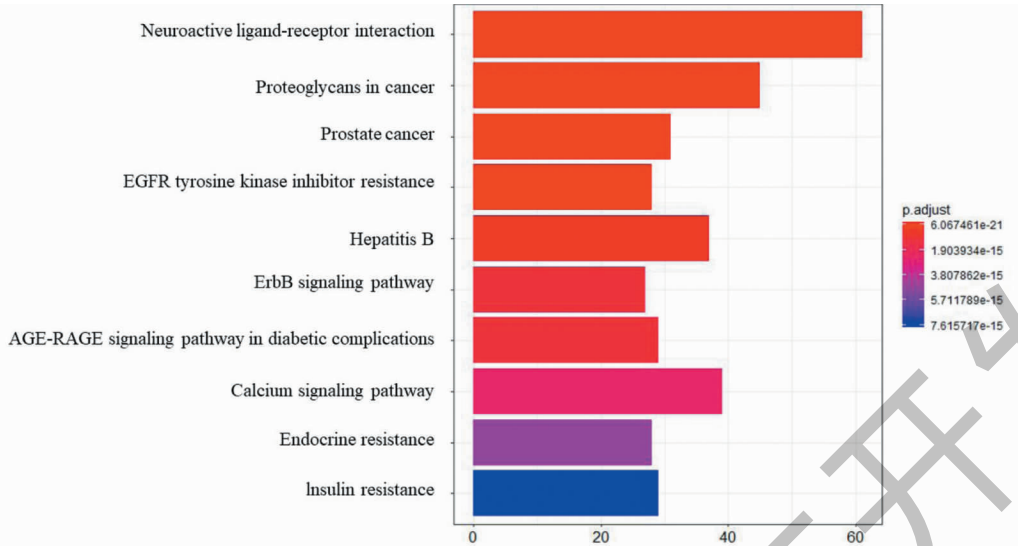


图 5 关键靶点的 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis of key targets

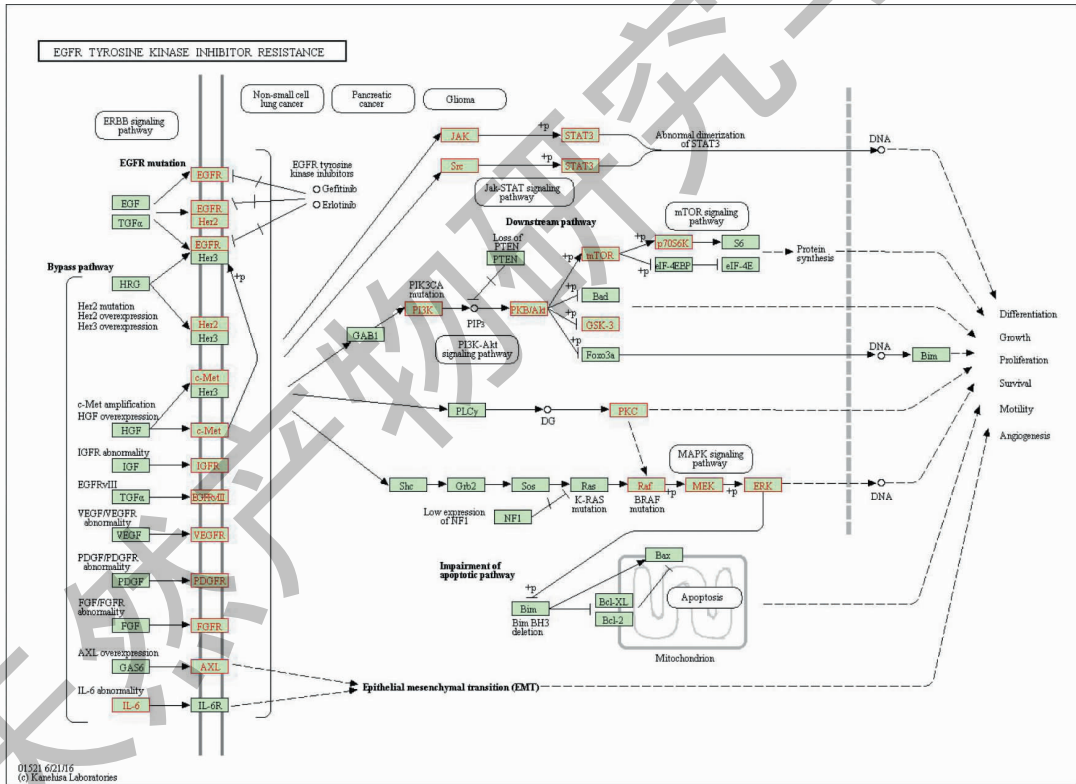


图 6 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药

Fig. 6 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance

五味子对肝损伤治疗发挥药效的通路之一。并且 PIK3CA、MAPK1、STAT3 三个靶点在前 10 的信号通路里涉及到 4 个以上的信号通路,这些通路主要涉及到炎症的发生、氧化应激、癌细胞的抑制等生物学过程。

2.7 分子对接结果

将南五味子 31 个活性成分与导致肝损伤疾病重点相关的靶蛋白 PIK3CA、MAPK1、STAT3 做分子对接。在 DISCOVERY STUDIO 中对接并计算 RMSD(均方根偏差),普遍认为 $RMSD \leq 0.2$ nm 时

能说明此方法能较好的重现结合模式,对接的结果比较可靠^[13]。当对接大于 105 或者高于原配体的打分值时,可认为对接有较好的结合活性,结果显示南五味子活性成分中有 14 个成分与 PIK3CA 有较好的的结合活性,有 15 个成分与 MAPK1 有较好

的结合活性,有 12 个成分与 STAT3 有较好的结合活性。见表 2。其中新南五味子酸 C (neokadsuranic acid C) 与 PIK3CA 和 STAT3 结合(图 7 和 8),和 STAT3 结合五味子酯乙 (interiotherin B) 与 MAPK1 结合(图 9)其对接效果较好。

表 2 分子对接结果
Table 2 Molecular docking results

靶点名称 Target name	PBD ID	MOLID	化合物 Composition	对接分数 LibDock score
PIK3CA	6OAC	MOL009198	(+)-Anwulignan	113.106
		MOL009199	Interiotherin B	119.492
		MOL009200	Changnanic acid	121.944
		MOL009217	Neokadsuranic acid A	119.472
		MOL009218	Neokadsuranic acid B	119.472
		MOL009219	Neokadsuranic acid C	137.728
		MOL009220	Neokadsuranin	105.394
		MOL009222	Schisanlactone A	114.07
		MOL009224	Schisanlactone E	106.823
		MOL009228	Schisantherin M	113.142
		MOL009235	Angusifolin B	111.253
		MOL001525	Daucosterol	118.861
		MOL000432	Linolenic acid	112.733
		MOL000749	Linoleic	106.95
MAPK1	6OPG	MOL009198	(+)-Anwulignan	116.711
		MOL009199	Interiotherin B	134.576
		MOL009200	Changnanic acid	130.394
		MOL009211	Kadsulactone	122.523
		MOL009217	Neokadsuranic acid A	115.836
		MOL009218	Neokadsuranic acid B	118.357
		MOL009219	Neokadsuranic acid C	131.316
		MOL009220	Neokadsuranin	106.253
		MOL009222	Schisanlactone A	120.838
		MOL009228	Schisantherin M	114.314
		MOL009229	Schizandronic acid	107.952
		MOL009235	Angusifolin B	114.983
		MOL001525	Daucosterol	124.158
		MOL008957	Tigloylgomisin P	106.074
		MOL000432	Linolenic acid	110.802
STAT3	5U5S	MOL009198	(+)-Anwulignan	117.577
		MOL009200	Changnanic acid	116.781
		MOL009217	Neokadsuranic acid A	108.152
		MOL009218	Neokadsuranic acid B	119.397
		MOL009219	Neokadsuranic acid C	120.041
		MOL009222	Schisanlactone A	108.262

续表 2 (Continued Tab. 2)

靶点名称 Target name	PBD ID	MOLID	化合物 Composition	对接分数 LibDock score
		MOL009226	Schisantherin J	107.734
		MOL009228	Schisantherin M	116.231
		MOL009235	Angusifolin B	107.446
		MOL000492	(+)-Catechin	107.924
		MOL000432	Linolenic acid	115.775
		MOL000749	Linoleic	119.706

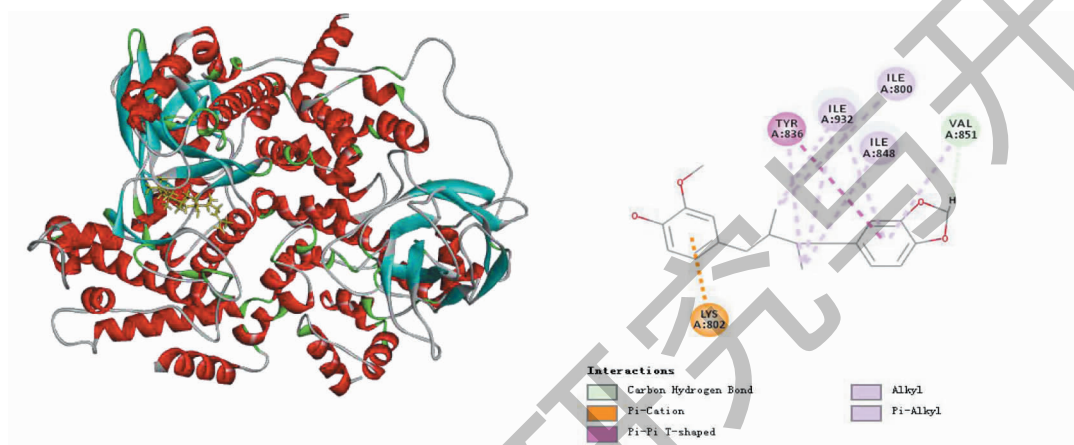


图 7 PIK3CA 与 neokadsuranic acid C 对接

Fig. 7 The molecular docking of PIK3CA and neokadsuranic acid C

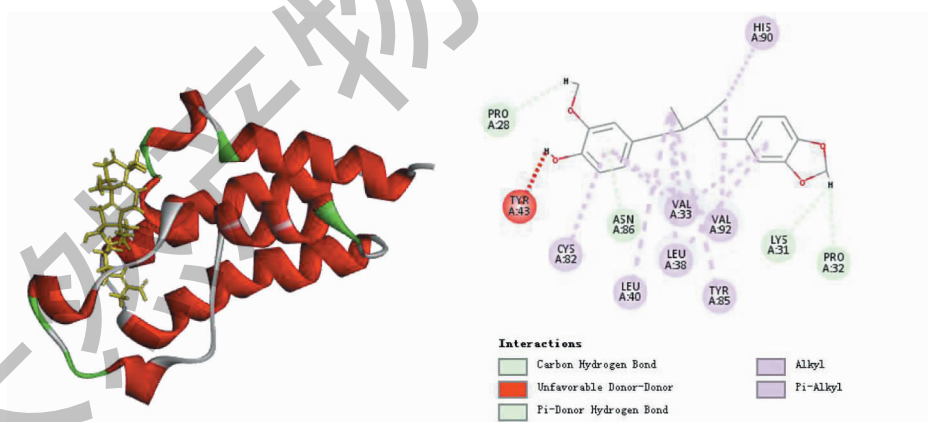


图 8 STAT3 与 neokadsuranic acid C 对接

Fig. 8 The molecular docking of STAT3 and neokadsuranic acid C

3 讨论

经本次实验文献挖掘,发现安五脂素((+)-an-wulignan)、长南酸(changnanic acid)、胡萝卜苷(daucosterol)、亚麻酸(linolenic acid)新南五味子酸 C(neokadsuranic acid C)、五味子酯乙(interiotherin B)等 31 种具有潜在抗肝损伤成分,其涉及到治疗

肝损伤的机制包含抑制氧化应激、炎症反应、细胞纤维化、细胞凋亡等^[14]。

根据 KEGG 通路分析表明了肝损伤的相关通路可能通过及神经信号传递通路(Neuroactive ligand-receptor interaction)、癌症蛋白多糖信号通路(Proteoglycans in cancer)、前列腺癌信号通路(Prostate cancer)、

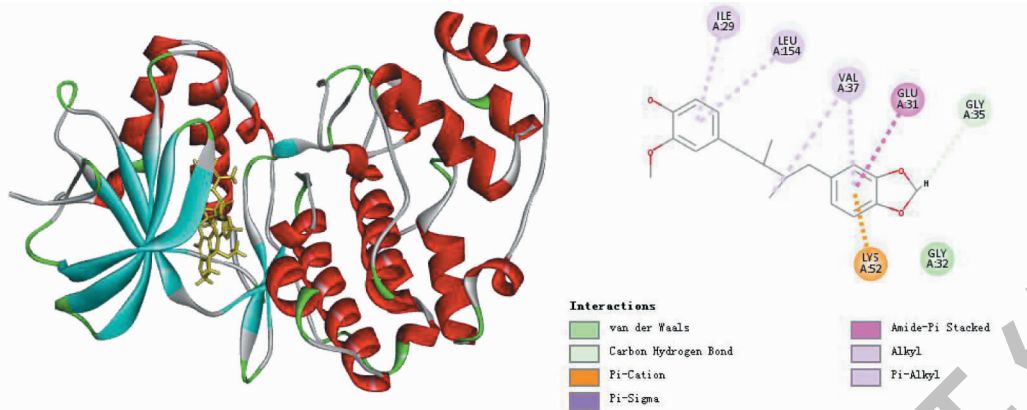


图9 MAPK1 与 interiotherin B 对接

Fig. 9 The molecular docking of MAPK1 and interiotherin B

EGFR 酪氨酸激酶抑制和耐药信号通路(EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)、乙型肝炎病毒信号通路(Hepatitis B)、ErbB 信号通路(ErbB signaling pathway)等信号通路起治疗作用。其中富集到 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance 通路上的关键靶点有 EGFR、PIK3CA、MAPK1、JAK2、AKT1、STAT3、MAPK3、JAK1、SRC,在排名前五的信号通路里存在数量最高,EGFR(表皮生长因子受体)属于是受体型酪氨酸激酶(RTKs)家族的成员之一^[15],是一个巨大的跨膜糖蛋白,EGF 可以刺激细胞分裂,与组织的修复和再生有关。EGF 与 EGFR 结合,激活酪氨酸激酶区,使其磷酸化,促进细胞的分裂增殖及正常细胞的恶性突变,它在细胞的凋亡、增殖、分化、迁移和细胞周期循环发挥着十分重要的作用^[16,17]。有研究表明,在肝损伤和修复过程中,ErbB1 的表达升高^[18],从早期炎症和肝细胞增殖到纤维化发生和肿瘤转化,EGFR 信号通路在肝损伤和炎症中都担任着重要的角色^[19],故以此通路为切入点进一步寻找南五味子治疗肝损伤的作用靶标。

挖掘到潜在抗肝损伤成分的核心靶点为 EGFR、PIK3CA、MAPK1、JAK2、AKT1、STAT3、MAPK3、JAK1、SRC 等,其中 PIK3CA、MAPK1、STAT3 三个靶点在前 10 的信号通路里涉及到 4 个以上的信号通路,这些通路主要涉及到炎症的发生、氧化应激、癌细胞的抑制等生物学过程。基于此本研究以 PIK3CA、MAPK1、STAT3 为靶点,与 31 个潜在抗肝损伤成分进行分子对接分析,对其生物活性进行预测。

机体遭受有害刺激引起活性氧簇(ROS)生成增加或从而导致氧化-抗氧化失衡,引起细胞氧化应激

状态(OS)^[20]。氧化应激可激活 MAPK/ERK、PI3K/Akt、JAK/STAT、Nrf2/ARE、Wnt/ β -catenin 等一系列信号通路及其相关响应因子,造成细胞外基质(ECM)成分代谢及相关因子表达异常,从而介入骨节、心血管、肝、肾等组织器官 ECM 代谢异常疾病的发生发展^[21,22]。另外 MAPK、STAT 激活的信号通路对于维持细胞的正常生理功能以及在炎症反应中占有重要地位,如 LPS 可以诱导炎症细胞产生致炎因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 等均与这些信号通路紧密相关^[23]。表明 PIK3CA、MAPK1、STAT3 三个靶点与肝损伤密切相关。

通过相关网络图的构建可直观的显示出南五味子治疗肝损伤的多成分、多靶点、多途径等共同作用的特点,符合中医药治疗疾病的特点,相比于西药单基因-单靶点的作用机制,优势明显。本研究通过分子对接验证了网络药理学靶点预测的可靠性,为后续进一步验证奠定了基础,所得结果也与现有文献报道高度符合,但本研究结果只是理论上的预测,药物在体内作用机制的确认仍需要进一步通过整体动物实验的验证。

参考文献

- 1 Zhou ZQ, Wei EW. Research progress in establishing animal hepatic injury models[J]. J Jilin Inst Chem Technol(吉林化工学院学报), 2018, 35(11): 14-17.
- 2 Xie J, Gao S, Li L, et al. Research progress and application strategy on network pharmacology in Chinese materia medica[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50: 2257-2265.
- 3 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I(中华人民共和国药

- 典:第一部) [M]. Beijing: China Pharmacopoeia Science and Technology Press, 2015.
- 4 Dong WX, Shu YZ, Liu Y, et al. Research progress on chemical constituents in plants of *Kadsura* Kaempf. ex Juss. and their pharmacological activities [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2014, 45: 1938-1959.
 - 5 Hu D, Wei GW, Qu ZY. Research progress on hepatoprotective effects of *Schisandra chinensis* [J]. J Pharm Res (药学研究), 2019, 38: 229-232.
 - 6 Hu JY, Bai XL, Lei L, et al. The hypnotic effect of lignans from *Schisandra sphenanthera* and effects on brain monoamine neurotransmitters [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2016, 32: 110-113.
 - 7 Yan ZT, Xiao DM, Chen J. Mechanism of acute toxicity of *Schisandra chinensis* polysaccharides and its protective effect on liver injury in mice [J]. Jiangxi Med J (江西医药), 2018, 53: 147-149.
 - 8 Qiu MY, Zhao W, Liu YT, et al. Comparative study on antioxidation and α -glucosidase activity of *Schisandra chinensis* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30: 840-846.
 - 9 Ru JL, Li P, Wang JN, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1): 13.
 - 10 Zhang A, Lakshmanan J, Motameni A, et al. MicroRNA-203 suppresses proliferation in liver cancer associated with PIK3CA, p38 MAPK, c-Jun, and GSK3 signaling [J]. Mol Cell Biochem, 2018, 441(1/2): 89-98.
 - 11 Kaidar-Person O, Zagar TM, Deal A, et al. The incidence of radiation necrosis following stereotactic radiotherapy for melanoma brain metastases; the potential impact of immunotherapy [J]. Anti-Cancer Drugs, 2017, 28: 669-675.
 - 12 Li W, Saud SM, Young MR, et al. Cryptotanshinone, a STAT3 inhibitor, suppresses colorectal cancer proliferation and growth in vitro [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1/2): 63-73.
 - 13 Rao SN, Head MS, Kulkarni A, et al. Validation studies of the site-directed docking program LibDock [J]. J Chem Inf Model, 2007, 47: 2159-2171.
 - 14 Lu W, Pan M, Fang YK, et al. Advances in research on mechanism of Chinese medicine in treating acute hepatic injury [J]. Cent South Pharm (中南药学), 2019, 17: 1504-1507.
 - 15 Wang T, Takikawa Y, Tabuchi T, et al. Carnosic acid (CA) prevents lipid accumulation in hepatocytes through the EGFR/MAPK pathway [J]. J Gastroenterol, 2012, 47: 805-813.
 - 16 Liu VW, Grandis JR. EGFR-mediated cell cycle regulation [J]. Anticancer Res, 2002, 22(1A): 1-11.
 - 17 Li JQ, Yao YY, Teng YS, et al. Progress in research on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. J Int Pharm Res (国际药学研究杂志), 2019, 46(1): 1-9.
 - 18 Carver RS, Stevenson MC, Scheving LA, et al. Diverse expression of ErbB receptor proteins during rat liver development and regeneration [J]. Gastroenterology, 2002, 123: 2017-2027.
 - 19 Berasain C, Avila MA. The EGFR signaling system in the liver: from hepatoprotection to hepatocarcinogenesis [J]. J Gastroenterol, 2014, 49(1): 9-23.
 - 20 Zarkovic K, Larroque-Cardoso P, Pucelle M, et al. Elastin aging and lipid oxidation products in human aorta [J]. Redox Biol, 2015, 4: 109-117.
 - 21 Tang JM, Hong L. Research advances in regulation of extracellular matrix metabolism by oxidative stress [J]. China Med Her (中国医药导报), 2016, 13(4): 36-40.
 - 22 Liang C, Wang YY, Jiang Y, et al. Mechanism of luteo lin nano-formulation on alleviating oxidative stress injury by inhibiting ERK/p38 MAPK/JNK *in vitro* and *in vivo* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发) 2019, 31: 753-759.
 - 23 Yuan J, Ge K, Mu J, et al. Ferulic acid attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity through down-regulating the cytochrome P2E1 and inhibiting toll-like receptor 4 signaling-mediated inflammation in mice [J]. Am J Transl Res, 2016, 8: 4205-4214.