

基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨牡丹皮多糖治疗非酒精性脂肪肝炎机制研究

罗家骏^{1*}, 邓旋², 何旭³, Abid Muhammad³, 余佳发^{4#}

¹深圳市龙华区人民医院同胜社康服务中心中医全科, 广东 深圳

²江西省丰城市桥东镇中心卫生院中医内科, 江西 宜春

³大连医科大学中西医结合学院, 辽宁 大连

⁴广东省华立技师学院(江门校区)医务室, 广东 江门

收稿日期: 2026年6月17日; 录用日期: 2026年7月11日; 发布日期: 2026年7月21日

摘要

目的: 探究牡丹皮多糖治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的潜在靶点。方法: 通过成分鉴定、网络药理学和分子对接分析牡丹皮多糖的作用机制, 结合细胞实验、q-PCR及油红O染色验证其疗效。结果: 牡丹皮多糖的关键靶点为AKT1、PI3KR1、MMP9, 可能通过调控缺氧反应、凋亡及PI3K/AKT、AGE-RAGE、MAPK等信号通路改善NASH。分子对接显示其与靶蛋白结合良好, 实验证实其可显著减轻脂肪变性和脂毒性损伤。结论: 牡丹皮多糖通过调节PI3K/AKT通路治疗NASH, 为NASH治疗提供新策略。

关键词

牡丹皮多糖, 非酒精性脂肪性肝炎, 网络药理学, 分子对接

Exploring the Mechanism of Polysaccharide of Moutan Cortex in Treating Non-Alcoholic Steatohepatitis Based on Network Pharmacology, Molecular Docking, and Experimental Verification

Jiajun Luo^{1*}, Xuan Deng², Xu He³, Abid Muhammad³, Jiafa Yu^{4#}

¹Traditional Chinese Medicine General Practice Department, Tongsheng Community Health Service Center, Longhua District People's Hospital, Shenzhen Guangdong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 罗家骏, 邓旋, 何旭, AbidMuhammad, 余佳发. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨牡丹皮多糖治疗非酒精性脂肪肝炎机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1600-1609. DOI: 10.12677/acm.2026.1672681

²Traditional Chinese Medicine Internal Medicine Department, Qiaodong Town Central Hospital, Fengcheng City, Yichun Jiangxi

³College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Dalian Medical University, Dalian Liaoning

⁴School Medical Department, Guangdong Province Huali Technician College, Jiangmen Guangdong

Received: June 17, 2026; accepted: July 11, 2026; published: July 21, 2026

Abstract

Objective: To explore the potential targets of Polysaccharide of Moutan Cortex in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods:** The mechanism of action of Polysaccharide of Moutan Cortex was analyzed through component identification, network pharmacology, and molecular docking. The efficacy was verified through cell experiments, q-PCR, and Oil Red O staining. **Results:** The key targets of Polysaccharide of Moutan Cortex are AKT1, PI3KR1, and MMP9, which may improve NASH by regulating hypoxia response, apoptosis, and signaling pathways such as PI3K/Akt, AGE-RAGE, and MAPK. Molecular docking showed good binding with target proteins, and experiments confirmed that it can significantly reduce steatosis and lipotoxic damage. **Conclusion:** Polysaccharide of Moutan Cortex treat NASH by regulating the PI3K/AKT pathway, providing a new strategy for the treatment of NASH.

Keywords

Polysaccharide of Moutan Cortex, Non-Alcoholic Steatohepatitis, 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

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的进展性亚型,以肝细胞脂肪变性、炎症和纤维化为特征,全球患病率已达 30%并持续上升[1]。NASH 患者常合并肥胖、胰岛素抵抗和血脂异常,形成“代谢-炎症-纤维化”恶性循环,约 40%将在 10~15 年内进展为肝硬化,但目前仍缺乏有效靶向药物[2]。值得注意的是,约 40%的 NASH 患者将在 10~15 年内进展为肝硬化,目前临床尚缺乏经循证医学验证的靶向治疗药物[3]。

NASH 的发病机制复杂,涉及脂毒性、线粒体功能障碍、炎症反应及肝星状细胞活化等“多重打击”过程[4]-[6]。现有治疗主要依赖减重和胰岛素增敏,但化学药物普遍存在生物利用度低、靶向性差及副作用明显等问题,因此具有多靶点调节作用的中药多糖类成分成为研究热点[7]。

牡丹皮多糖作为传统药材牡丹皮的标志性活性组分,近年被证实具有独特的肝保护作用。实验证据表明,MC-PS 不仅能通过 AGE-RAGE 通路改善糖脂代谢紊乱,还可调控巨噬细胞抑制炎症小体活化及纤维化[8]-[10]。然而,现有研究多局限于单一机制探讨,未能全面阐释其机制,这极大限制了临床转化价值的深入评估。

基于此,本研究结合网络药理学、分子对接及实验验证,旨在全面解析牡丹皮多糖治疗 NASH 的核心靶点及通路机制,为开发新型 NASH 治疗策略提供理论依据。

2. 材料方法

2.1. 牡丹皮多糖制备和成分鉴定

从上海源叶生物购置牡丹皮粉末(552-41-0), 经脱脂后热水浸提(1:20, 90°C, 3 h), 提取液浓缩后加 4 倍乙醇沉淀多糖。Sevage 法脱蛋白, 透析后 DEAE-52 柱层析分离主峰。苯酚-硫酸法测多糖含量, 凝胶色谱测分子量, IC 分析单糖组成[11]。

2.2. 牡丹皮多糖在 NASH 治疗中的潜在靶点获取

本研究通过 PharmMapper (<https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)、SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)和 SEA 数据库(<https://sea.bkslab.org/>)预测牡丹皮多糖靶点, 经 Venn 分析整合, 从 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>)和 DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)获取 NASH 相关靶点, 经 UniProt 标准化处理, 多数据库交叉验证确保靶点可靠性[12]。

2.3. PPI 蛋白网络互作分析

基于多源数据库构建蛋白质互作网络(PPI), 具体步骤如下: 首先通过 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>)对差异基因进行互作预测生成初始网络。随后利用微生信云平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行网络优化同时采用圆形布局隐藏孤立节点以提升可视化效果[13]。

2.4. GO 和 KEGG 数据库分析

本研究基于差异基因(DEGs)进行多维度功能分析: GO 富集(clusterProfiler 包)覆盖 BP/MF/CC, 经 FDR 校正($P < 0.05$); (2) KEGG 通路分析($P < 0.05$, $FDR < 0.1$)通过 pathview 生成通路热图及可视化采用气泡图[14]。

2.5. 分子对接技术分析

本研究用 AutoDock Vina 对接 PDB 蛋白与 PubChem 牡丹皮多糖, DeepSite 预测位点, exhaustiveness = 24 筛选 $\Delta G \leq -5.0$ 复合物, PyMOL 分析相互作用[15]。

2.6. 细胞毒性实验和 TG 检测

实验方法参考说明书进行, 货号分别为 ab228554 和 A110-1-1。

2.7. q-PCR 检测

q-PCR 检测: 提取 RNA 并逆转录, 加入引物、探针、dNTPs 和 Taq 酶, 经 95°C 预变性后 40~45 循环扩增, 分析 Ct 值计算基因表达量。

2.8. 细胞油红 O 染色

样本准备: 细胞固定(4%多聚甲醛, 15 min), 避免过度固定影响染色。染色步骤: 油红 O 工作液(0.5% 异丙醇配制)孵育 10~15 min, 避光操作。分化与洗涤: 60%异丙醇分化数秒, PBS 冲洗去除残留染料。复染与观察: 苏木素复染细胞核, 甘油封片, 光学显微镜下观察红色脂滴。

3. 研究结果

3.1. 牡丹皮多糖主要成分鉴定

通过离子色谱(IC)分析单糖组成, 鉴定出葡萄糖(79.61%)、阿拉伯糖(6.98%)、半乳糖(5.88%)、D-半乳

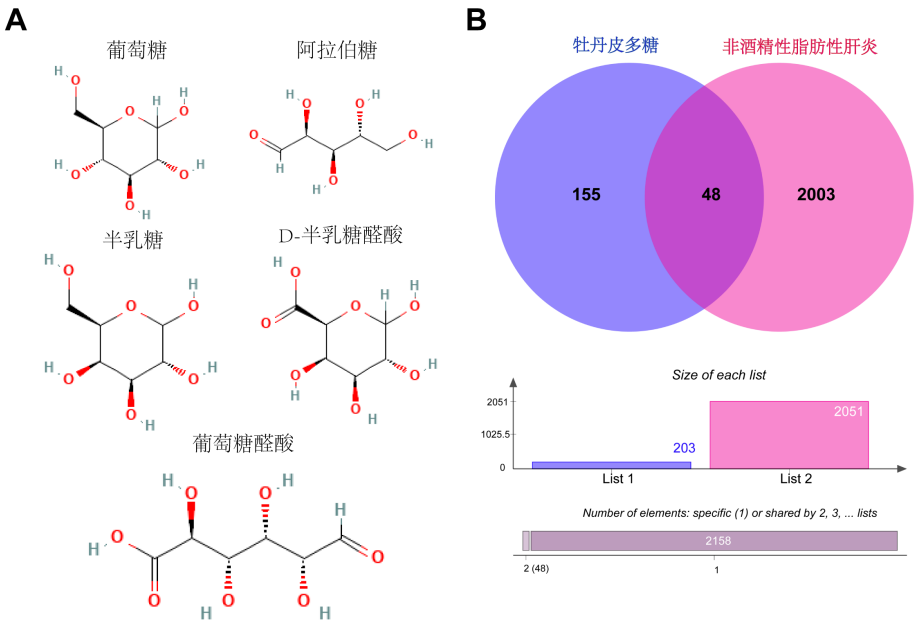
糖醛酸(4.62%)及葡萄糖醛酸(1.41%)五种主要成分。该方法通过优化提取参数和分级纯化步骤,显著提高了多糖得率和纯度(见表 1)。

Table 1. Identification of Polysaccharide of Moutan Cortex
表 1. 牡丹皮多糖成分鉴定表

成分	含量
葡萄糖	79.61%
阿拉伯糖	6.98%
半乳糖	5.88%
D-半乳糖醛酸	4.62%
葡萄糖醛酸	1.41%

3.2. 牡丹皮多糖分子式和主要作用靶点

我们从 Pubchem 平台下载了牡丹皮多糖 5 种成分的结构文件(图 1(A))。通过 PharmMapper (Norm Fit > 0.8013)、SEA、SwissTargetPrediction、GeneCards、DrugBank 和 TTD 数据库进行处理以消除重复后,共获得 2051 个 NASH 相关靶点。将这些基因与 203 个药物靶基因交叉,我们确定了 48 个重叠基因,并生成了维恩图(图 1(B))。



(A) 牡丹皮多糖化学结构式; (B) 牡丹皮多糖与 NASH 交集靶点维恩图

Figure 1. Molecular formula and main targets of Polysaccharide of Moutan Cortex
图 1. 牡丹皮多糖分子式和主要作用靶点

3.3. PPI 网络图

本研究基于 STRING 数据库平台对牡丹皮多糖与 NAFLD 的 108 个共有靶点进行蛋白互作网络构建,将 PPI 网络经层次聚类优化后显示核心靶点群。筛选连接度前 10 位的枢纽靶点,包括 AKT1、PI3KR1、

MMP9、CASP3、CAT、HSP90AA1、MAPK14、IGF1R、STAT1、ACE 等(图 2)，上述靶点在炎症转导、脂质代谢调控、胰岛素信号等环节中发挥关键作用。

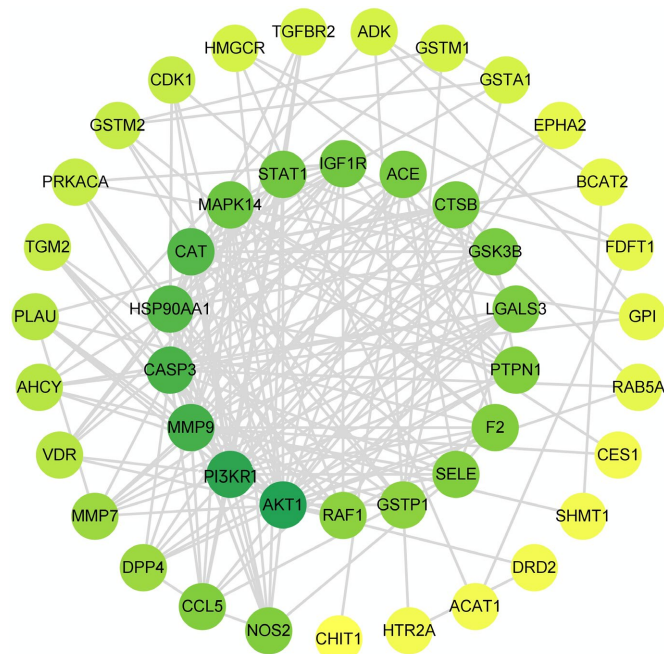


Figure 2. PPI network diagram
图 2. PPI 网络图

3.4. GO 富集分析

利用 David 数据库对上述获得的 108 个靶点进行 GO 富集分析。以 $P \leq 0.01$ 的标准进行富集，共富集到 175 条生物学过程(biological Process, BP)，37 条细胞组分(cellular component, CC)和 33 条分子功能(molecular function, MF)。将排名前十的细胞组成、分子功能、生物过程利用在线绘图网站绘制柱状图。其中生物过程包括缺氧反应、对外源刺激的反应、凋亡过程的负调控等。分子功能为酶绑定、蛋白同源二聚化活性、谷胱甘肽转移酶活性等。细胞组分为细胞外外来体、富含 ficolin-1 的颗粒腔、细胞外区域等(图 3)。

3.5. KEGG 分析

对以 $P \leq 0.01$ 的标准进行富集进行 KEGG 富集分析，结果显示，共富集到 101 条信号通路。根据 P 值选取排名前 20 的通路，利用微生信在线平台绘制柱状图，针对通路富集基因排序，以 $-\log P$ 值为筛选条件，排名前 20 的做通路气泡图主要通路包括：癌症通路、PI3K-AKT、松弛素信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、血脂与动脉粥样硬化、MAPK 信号通路等(图 4)。

3.6. PI3K-AKT 信号通路调控多细胞进程与疾病机制

PI3K 在 NASH 发病机制中发挥关键调控作用，通过级联反应精密调控细胞代谢与生存活动[16]。作为胰岛素信号通路的核心分子，PI3K 活性下降导致肝脏胰岛素抵抗，促进脂质异常沉积。同时，PI3K/AKT 通路失调会激活 NF- κ B 等炎症通路，加剧肝脏炎症反应。此外，PI3K 通过调控肝星状细胞活化参与纤维化进程。研究表明，PI3K 亚型的特异性抑制剂可显著改善 NASH 病理特征，使其成为极具潜力的治疗靶点(图 5)。

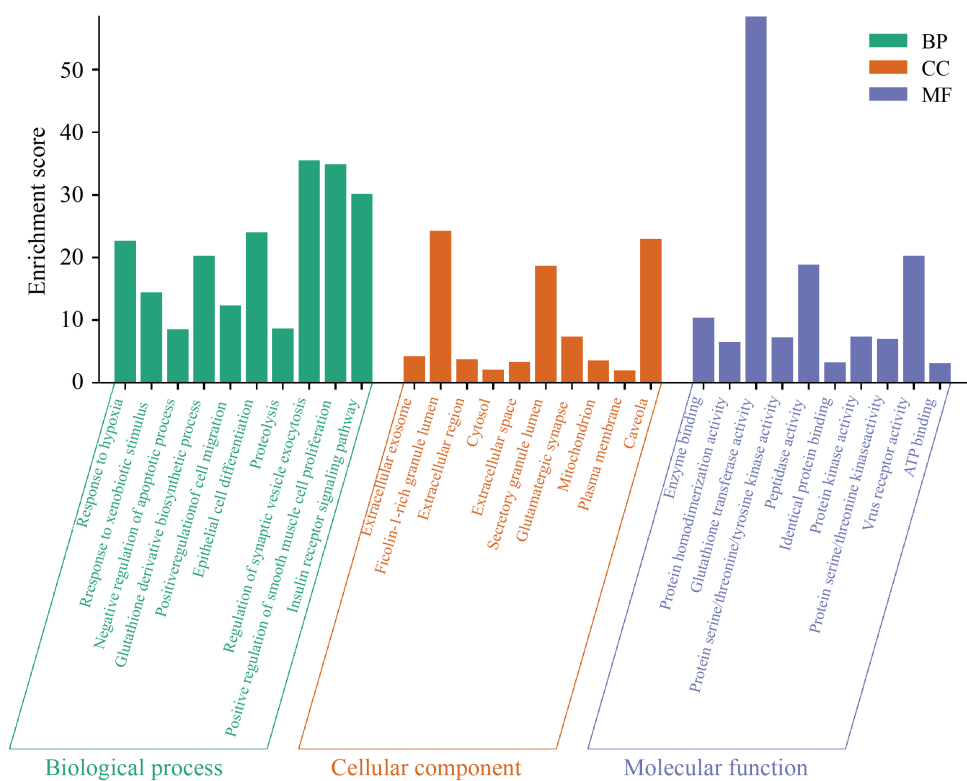


Figure 3. GO enrichment analysis diagram
图 3. GO 富集分析图

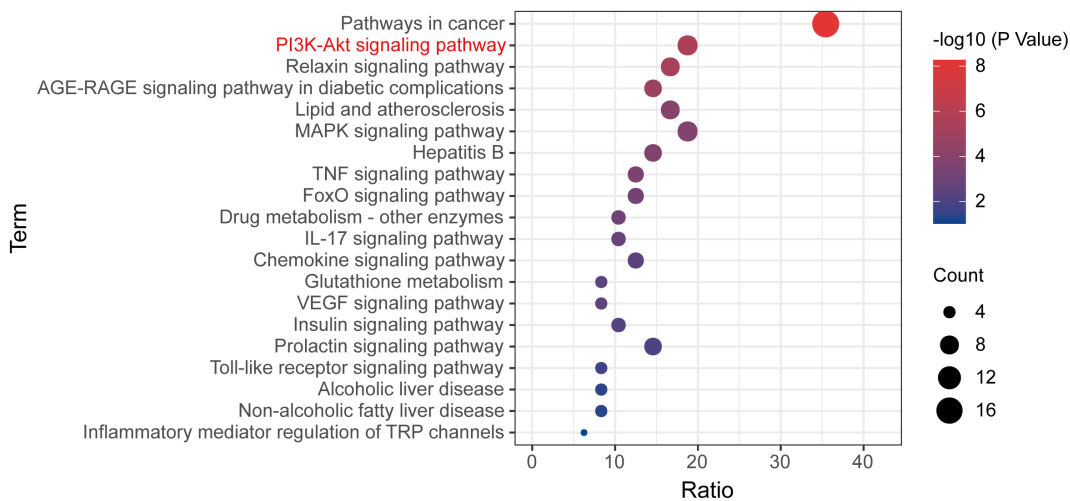


Figure 4. KEGG enrichment analysis diagram
图 4. KEGG 富集分析图

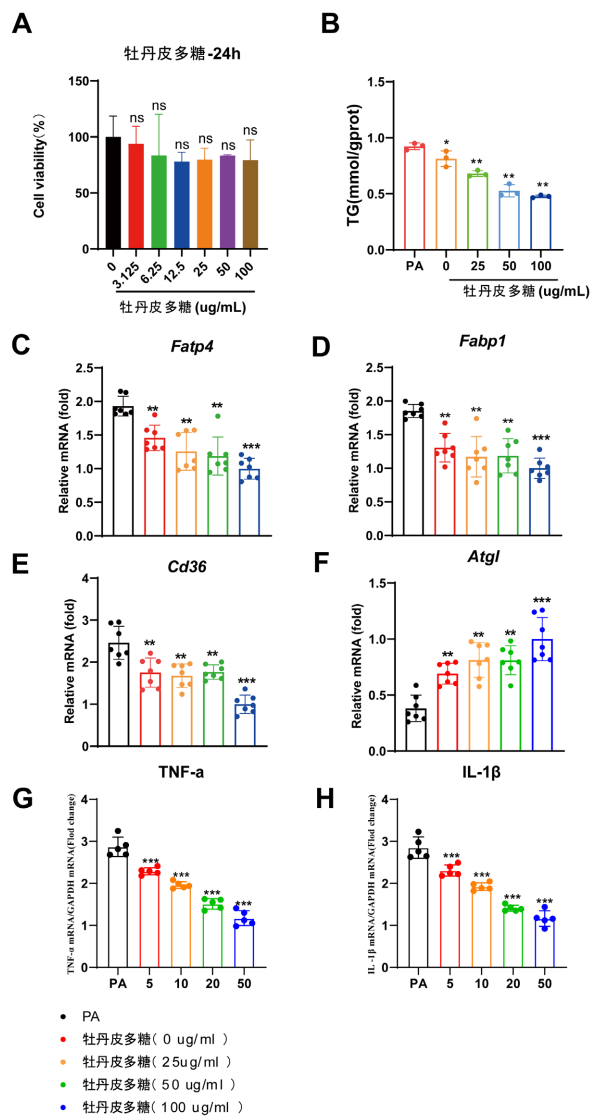
3.7. 分子对接技术分析

接下来我们将牡丹皮多糖含量最高的成分葡萄糖与 PI3K-AKT 通路中 PI3KR1 进行分子对接, 结合能效结果分别为 $-7.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (见表 2), 并将结果进行可视化, 结果表明 PI3KR 核心蛋白与牡丹皮多糖成分能够进行有效结合(图 6)。

Table 2. Binding energy of docking between Polysaccharide of Moutan Cortex and core protein molecule
表 2. 牡丹皮多糖与核心蛋白分子对接的结合能

3.8. 细胞毒性、TG 检测和 q-PCR 验证分析

通过 CCK-8 实验(图 7(A))发现牡丹皮多糖对正常肝细胞(L02 细胞)活性无显著影响,表明其安全性。PA 处理显著升高细胞内 TG 水平(图 7(B)), 成功建立 NASH 模型。牡丹皮多糖(25~100 $\mu\text{g/ml}$)显著降低 TG 积累,尤其在 100 $\mu\text{g/ml}$ 时效果最佳,提示其改善肝细胞脂质沉积的潜力。通过 q-PCR 检测发现,牡丹皮多糖可显著抑制脂质转运基因(*Fatp4*、*Fabp1*、*Cd36*)的异常升高(图 7(C)~(E))并且上调脂质分解基因 *Atgl* (图 7(F)), 提示牡丹皮多糖缓解 NASH 的脂质代谢基因群表达紊乱。



(A) L02 细胞存活率。(B) 不同浓度牡丹皮多糖对细胞体内 TG 含量影响。(C)~(F) 不同浓度牡丹皮多糖对 PA 诱导肝细胞脂质基因含量影响。(G), (H) 不同浓度牡丹皮多糖对 PA 诱导肝细胞脂质炎症基因影响。*表示 PA 组与各给药组之间的显著性差异, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ns > 0.05 。

Figure 7. Effect of Polysaccharide of Moutan Cortex on L02 cell viability, TG deposition, and lipid gene expression
图 7. 牡丹皮多糖对 L02 细胞活性、TG 沉积及脂质基因影响

3.9. 油红 O 染色验证牡丹皮多糖对 PA 诱导的 L02 细胞脂质沉积影响

通过油红 O 染色发现, PA 诱导的 L02 肝细胞脂质沉积显著增加, 形成大量红色油滴。给予 100 $\mu\text{g/mL}$ 牡丹皮多糖治疗后, 细胞内脂质沉积明显减少, 油滴数量和染色强度显著降低, 表明该浓度 AMPs 能有效改善 PA 诱导的肝细胞脂肪积累, 对恢复脂质代谢平衡具有潜在作用(图 8)。

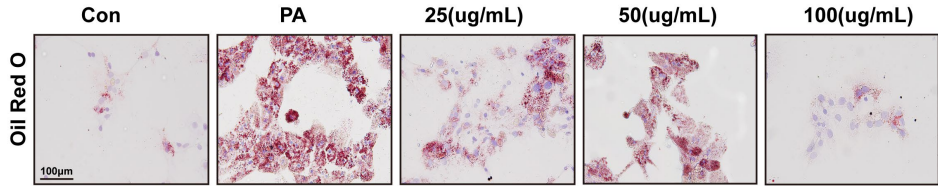


Figure 8. Polysaccharides from Polysaccharide of Moutan Cortex improve PA-induced lipid deposition in L02 cells
图 8. 牡丹皮多糖改善 PA 诱导的 L02 细胞脂质沉积

4. 讨论

NASH 作为 NAFLD 的进展形式, 已成为全球慢性肝病的主要病因之一。随着肥胖和代谢综合征的流行, NASH 患病率急剧上升[17]。目前, NASH 的确切发病机制尚未完全阐明, 且缺乏经 FDA 批准的特效药物, 这使其成为肝病领域亟待解决的重大公共卫生问题。

牡丹皮作为传统清热凉血要药, 在 NASH 治疗中展现出独特的整合调节优势。研究表明牡丹皮饮片水提物能改善调节脂质代谢, 抗氧化减轻脂肪肝, 较单一靶点西药更具代谢调控优势[18]; 其次, 牡丹皮层通过 AMP 激活蛋白激酶途径保护肝细胞免受氧化损伤[19]; 最后牡丹皮的四种活性单体通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路发挥抗氧化应激的抑制作用[20]。牡丹皮多糖作为中药牡丹皮的核心活性成分, 在 NASH 治疗中展现出独特的多靶点调控优势, 体现了中药“整体调节”的治疗特色。

在我们研究中, 我们综合运用网络药理学、分子对接技术及实验验证, 系统地探讨了牡丹皮多糖在 NASH 治疗中的潜在机制。首先, 我们通过网络药理学分析筛选出了牡丹皮多糖治疗胰腺癌的核心靶点, 包括 AKT1、PI3KR1、MMP9、CASP3 等, 上述靶点在脂质代谢调控、胰岛素信号、炎症转导等病理环节中发挥关键作用。这些靶点与 NASH 的多个关键通路密切相关, 如 PI3K-AKT、MAPK 信号等新信号通路等。分子对接实验结果显示, 牡丹皮多糖五种成分与 PI3K 通路中的关键蛋白 PI3KR1 具有良好的结合活性, 最后细胞实验、q-PCR 和油红 O 染色结果验证了牡丹皮多糖显著改善脂肪变性及脂毒性损伤。

本研究存在一定局限性: 尽管发现牡丹皮多糖可通过多靶点作用改善 NASH, 但其临床安全性和有效性仍需验证。分子对接仅预测了结合活性, 需通过 SPR/ITC 实验验证亲和力; 细胞实验结果也需在动物模型中进一步评估, 特别是对肝纤维化的长期疗效。此外, 其对肠道-肝脏轴等关键机制的影响尚不明确。

未来研究应重点开展: 体内实验验证疗效并优化给药方案及探索与其他药物的联合治疗潜力, 结合多组学分析深入解析作用机制, 为临床转化提供依据。

5. 结论

我们的结果表明牡丹皮多糖通过抑制 PI3K/AKT 通路治疗 NASH。这些发现突出了牡丹皮多糖作为一种中药单体提取物的潜力, 可能为开发 NASH 治疗的新策略铺平道路。

参考文献

- [1] Saenz, M., McDonough, J.C., Bloom-Saldana, E., *et al.* (2023) Longitudinal Analysis of a Dietary Mouse Model of Non-

- Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37293034/>
- [2] Tacke, F. and Weiskirchen, R. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)/Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)-Related Liver Fibrosis: Mechanisms, Treatment and Prevention. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article No. 729. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4354>
 - [3] Sumida, Y., Yoneda, M., Ogawa, Y., Yoneda, M., Okanou, T. and Nakajima, A. (2020) Current and New Pharmacotherapy Options for Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **21**, 953-967. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1744564>
 - [4] Li, X., Ding, K., Li, X., Yuan, B., Wang, Y., Yao, Z., et al. (2022) Deficiency of WTAP in Hepatocytes Induces Lipodystrophy and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Nature Communications*, **13**, Article No. 4549. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32163-w>
 - [5] Lee, K., Wu, P. and Lin, H. (2023) Pathogenesis and Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Its Fibrosis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **29**, 77-98. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0237>
 - [6] Ibrahim, S.H., Hirsova, P. and Gores, G.J. (2018) Non-Alcoholic Steatohepatitis Pathogenesis: Sublethal Hepatocyte Injury as a Driver of Liver Inflammation. *Gut*, **67**, 963-972. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315691>
 - [7] Chiu, H., Tsai, S., Tsai, F., Lo, Y., Cheng, C., Liu, T., et al. (2023) Liraglutide with Metformin Therapy Ameliorates Hepatic Steatosis and Liver Injury in a Mouse Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *In Vivo*, **37**, 1037-1046. <https://doi.org/10.21873/invivo.13178>
 - [8] Lian, Y., Zhu, M., Chen, J., Yang, B., Lv, Q., Wang, L., et al. (2021) Characterization of a Novel Polysaccharide from Moutan Cortex and Its Ameliorative Effect on AGEs-Induced Diabetic Nephropathy. *International Journal of Biological Macromolecules*, **176**, 589-600. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.062>
 - [9] Ma, L., Jiao, K., Luo, L., Xiang, J., Fan, J., Zhang, X., et al. (2019) Characterization and Macrophage Immunomodulatory Activity of Two Polysaccharides from the Flowers of *Paeonia Suffruticosa* Andr. *International Journal of Biological Macromolecules*, **124**, 955-962. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.035>
 - [10] Park, J., Kim, H. and Lee, S. (2011) Protective Effects of Moutan Cortex Radicis against Acute Hepatotoxicity. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **8**, 220-225. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v8i5ss.2>
 - [11] 吴俊, 乐婷, 王上点, 郭子璐, 杨思雅, 傅金荣, 付金洪, 祝婧, 吴文婷. 石斛多糖提取、分离纯化、结构鉴定和抗肿瘤机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(3): 164-168+329.
 - [12] 徐晟, 张稳稳, 张薇薇, 等. 菟丝子活性成分苦参碱治疗绝经后骨质疏松症: 网络药理学分析及实验验证[J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(11): 2702-2711.
 - [13] 刘灏萱, 包玉柱, 王凌宇, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨诃子治疗非小细胞肺癌的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2025, 40(7): 1616-1625.
 - [14] 周大富, 田向东, 薛志鹏, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨巴戟天治疗膝骨关节炎的分子机制[J]. 现代药物与临床, 2025, 40(7): 1626-1635.
 - [15] 方北城, 陆璐, 王一凡, 等. 基于斑马鱼模型及分子对接技术探究桑葚水提物的降尿酸作用及活性成分[J]. 食品科学, 2025, 46(20): 180-187.
 - [16] Yang, D., et al. (2025) Mongolian Medicine Qiqirigan-8 Inhibition of PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway Activation to Ameliorate Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **265**, Article ID: 116975. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2025.116975>
 - [17] Vallet-Pichard, A., Parlati, L. and Pol, S. (2019) Épidémiologie de la stéato-hépatite non alcoolique. Étendue du problème et son impact sur la santé publique. *La Presse Médicale*, **48**, 1459-1467. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.08.008>
 - [18] 李向阳, 龚其海, 吴芹, 等. 牡丹皮饮片水提取浸膏对大鼠高脂性脂肪肝的干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 896-898.
 - [19] Jang, M.H., Kim, K., Song, P.H., Baek, S.Y., Seo, H.L., Lee, E.H., et al. (2017) Moutan Cortex Protects Hepatocytes against Oxidative Injury through AMP-Activated Protein Kinase Pathway. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **40**, 797-806. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00884>
 - [20] Zhang, B., Yu, D., Luo, N., Yang, C. and Zhu, Y. (2020) Four Active Monomers from Moutan Cortex Exert Inhibitory Effects against Oxidative Stress by Activating Nrf2/keap1 Signaling Pathway. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **24**, 373-384. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2020.24.5.373>