

基于生物信息学探讨大黄 - 栀子药对治疗非酒精性脂肪肝的作用机制

魏明星, 唐文雅, 张帅男, 李煦照*

贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年11月22日; 录用日期: 2025年1月8日; 发布日期: 2025年1月17日

摘要

目的: 基于生物信息学探讨大黄 - 栀子药对治疗非酒精性脂肪肝的作用机制。方法: 通过中药系统药理数据库(TCMSP)收集大黄和栀子的主要活性成分, 并按照口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$, 类药性(DL) ≥ 0.18 进行选择, 通过中药系统药理数据库在线靶标预测平台数据库预测并且进行筛选大黄栀子两味药的相关化合物靶点基因, 疾病靶点选用GeneCards数据库以及OMIM数据库进行筛选, 获取NAFLD相关疾病的潜在作用靶点。通过构建化合物 - 疾病靶点进行去重之后, 在韦恩图中进行筛选大黄和栀子治疗NAFLD关键靶点。通过String数据库构建蛋白质 - 蛋白质相互作用利用Cytoscape建立药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病的网络图, 使用DAVID数据库将韦恩图中所筛选出来的交集靶点进行基因本体(GO)功能富集分析和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。结果: 总共得到相关药效成分31个, 药物与疾病的交集靶点69个, GO功能富集分析得到了627条信息, KEGG通路分析总共发现144条通路, 以疾病相关程度和P值进行筛选前十的数据, 结果发现主要通过PI3K-Akt信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、化学致癌(Chemical carcinogenesis)和乙型肝炎(Hepatitis B)等通路发挥作用, 得出“大黄 - 栀子”可能通过AKT1、TNF、IL6、IL1B等重要靶点, 主要参与细胞因子介导的信号通路、RNA聚合酶II启动转录的阳性调节等生物学过程, 从而调节NAFLD等通路达到治疗作用。结论: 基于生物信息学, 初步探讨出“大黄 - 栀子”治疗非酒精性脂肪肝的作用机制, 为接下来实验论证给予一定的基础。

关键词

大黄, 栀子, 非酒精性脂肪肝, 生物信息学, 作用机制

Exploring the Mechanism of Action of the Rhubarb-Gardenia Couplet in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Based on Bioinformatics

Mingxing Wei, Wenya Tang, Shuainan Zhang, Xuzhao Li*

*通讯作者。

文章引用: 魏明星, 唐文雅, 张帅男, 李煦照. 基于生物信息学探讨大黄-栀子药对治疗非酒精性脂肪肝的作用机制[J]. 生物医学, 2025, 15(1): 126-135. DOI: 10.12677/hjbm.2025.151014

Abstract

Objective: To explore the mechanism of action of the Rhubarb-Gardenia herb pair in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease based on bioinformatics. **Methods:** The main active ingredients of rhubarb and gardenia were collected from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP), selecting those with an oral bioavailability (OB) of at least 30% and drug-likeness (DL) of at least 0.18. The TCMSP online target prediction platform was used to predict and screen the target genes related to these two herbs. For disease targets, selections were made from the GeneCards and OMIM databases to identify potential targets for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). After constructing a compound-disease target network and removing duplicates, a Venn diagram was used to identify key targets for treating NAFLD with rhubarb and gardenia. A protein-protein interaction network was built using the String database and visualized with Cytoscape to create a drug-active ingredient-target-disease network. Finally, gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the intersecting targets identified in the Venn diagram using the DAVID database. **Results:** A total of 31 active ingredients were identified, and 69 intersecting targets between the drugs and the disease were found. The GO function enrichment analysis yielded 627 pieces of information, and the KEGG pathway analysis discovered 144 pathways. After filtering based on disease relevance and P-values, the top ten pathways were selected. The results indicated that the main pathways involved were the PI3K-Akt signaling pathway, chemical carcinogenesis, and hepatitis B. It was concluded that the combination of “rhubarb-gardenia” may act through important targets such as AKT1, TNF, IL6, and IL1B, primarily participating in biological processes such as cytokine-mediated signaling pathways and positive regulation of RNA polymerase II transcription initiation, thereby modulating pathways related to NAFLD to achieve therapeutic effects. **Conclusions:** Based on bioinformatics, a preliminary exploration of the mechanism of action by which the combination of “rhubarb-gardenia” treats non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been conducted, providing a foundation for subsequent experimental validation.

Keywords

Rhubarb, Gardenia, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bioinformatics, Mechanism of Action

Copyright © 2025 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

非酒精性脂肪肝主要与胰岛素抵抗和机体脂肪堆积在肝脏而引起不同程度的肝脏损伤，一般来讲以肝细胞脂肪变性和脂肪在肝脏蓄积的情况在临床上较为常见[1]。据调查统计，中国乃至其他国家患非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的人群比例几乎达到 25%，并且在全球肥胖流行的背景下继续上升[2]。在最近的几年当中，我们国家正朝向更好的方向在发展，社会也在不断更迭，人们对物质生活的需求也在逐渐提高，对生活质量比较重视，一些人群长期摄入过度的肉制品，缺乏锻炼等等，从而导致脂肪堆积。中医认为“肝为刚脏”，是我们人体最大的代谢器官，在一定情况下会运转自己强大的功能，但如果过多地食用油脂类以

及高糖等食物,就会引起身体的病变,导致肝脏脂肪蓄积,从而引起更多的疾病,最常见的就是脂肪肝。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)现已被认为全球最常见的肝病,它覆盖了许多疾病,从最一开始的脂肪变性,进一步到更为严重的非酒精性脂肪肝病,从而导致肝纤维化,最后是肝硬化和肝细胞癌变[3]。

中医药在治病讲求整体观念、辨证论治,对于很多疾病的防治经验丰富。临床上常见用于治疗脂肪肝的西药通常是一些降脂保肝类,胰岛素增敏剂等等,但因为 NAFLD 的发病机制目前为止尚不明确,以上药物不能起到完全治愈的效果。而大黄与栀子作为药对经常在临床上配伍使用,大黄当中所含有的化学成分大黄素等具有抗氧化、抗肿瘤的药理作用,栀子当中含有的栀子苷和京尼平苷具有利胆保肝的药理作用。现代研究发现,大黄-栀子均具有保肝作用,在临床上常用于肝炎,非酒精性脂肪肝病的治疗,并且在《金匱要略》诸方治疗非酒精性脂肪肝病的病因病机都有一定的认识,如茵陈蒿汤,栀子大黄汤等至今仍然还是临床治疗肝病的基础方[4]。中药以其多成分、多靶点、多环节、多通道的优势在 NAFLD 的治疗中屡获良效,攻补兼施是其基本治则。

生物信息学是一门新起的学科,与中医有着许多共通之处,是基于系统生物学的相关理论知识,并对生物系统进行网络分析,以此改善药物的治疗效果,并指导研发更多的新药,是探索中医与疾病两者之间复杂关系的一种有效方法[5][6]。本文采用生物信息学筛选出大黄和栀子治疗非酒精性脂肪肝的核心成分与关键靶点,以此来探究栀子和大黄在非酒精性脂肪肝治疗中的作用机制,为下一步需要进行的实验研究提供基础。

2. 资料与方法

2.1. 大黄-栀子成分的筛选和预测靶点的获取

通过中药系统药理数据库[7](TCMSP)收集大黄和栀子的主要活性化合物,中药系统药理数据库共记载了 500 余种临床常用中药和 30069 个中药化合物的药物化学与中药-靶点蛋白网络-疾病网络、药物动力学的相关资料[8]。搜索时以检索词“大黄”、“栀子”进行查询,依照 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 的条件对药物的有效成分进行筛选,通过一些相关的文献查询可以得出 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 的活性成分通常可被当做是治疗疾病的关键成分[9]。然后依据 TCMSP 数据库查询每一个有效成分的作用相关蛋白,接着将药物的蛋白名输入到 Uniprot 数据库[10]当中转变成相关的基因名,在进行查询时将限定物种设置为“human”,查询蛋白所对应的基因名称,并进行去重合并即可。

2.2. 疾病相关靶点的收集与交集靶点的筛选

通过 GeneCards (<http://www.genecards.org/>)数据库[11]和 OMIM (<http://www.omim.org/>)数据库[12]进行查询相关疾病的靶点,在搜索时以检索词“Non-alcoholic fatty liver disease”进行查询,然后把两个数据库各自所获得的靶点合并在一起,进行去重之后,最后即可获取 NAFLD 相互关联疾病的潜在靶点。将药物与疾病的靶点进行汇总,通过构建化合物-疾病靶点进行去重之后,在韦恩图中获取交集靶点。

2.3. 构建核心基因的蛋白质互作网络(PPI)

利用韦恩图所获得的交集靶点将其导入在 String 数据库[13]当中进行构建 PPI 网络,选择“Multiple protein”,在“List Of Names”中输入交集靶点,在“Organism”生物设置选择“Homo sapiens”进行搜索,在设置中选择互动分数为“Medium confidence (中等置信度)”,不显示网络中没有关联的节点,其余参数均不需要做调整。点击“Exports”进行下载,将已经下载完成的 TSV 数据导入 Cytoscape [14]绘图软件中绘制网络图,最后根据 Cytoscape 软件当中的 Network Analysis 插件可以得出各个节点的度值大小(Degree),并依据网络当中节点度值的不同甄选重要的靶点,便于后续的分析。

2.4. 基因本体(GO)富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将以上所得到的疾病与药物之间的交集靶点导入到 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库[15]里面, 先选择 OFFICIAL-GENE-SYMBOL, 然后基因背景一栏勾选 HomoSapiens 进行分析, 工具分析选择使用 “Functional Annotation Tool”, 最终将所获得的数据各自建立文本文档, 然后再导入到 Excel 表格当中进行整理数据, 所有得到的数据依照 FDR 进行选择, 参照关键靶点根据百分比对排名前十的数据进行整理得出 GO 和 KEGG 富集分析。

3. 结果

3.1. 大黄和栀子的化学成分与靶点筛选结果

根据采用中药系统药理学数据库以“大黄”, “栀子”为主要检索词进行查询, 筛选药物的主要活性成分, 然后选择口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 作为筛选条件共查询到 31 种化合物, 其中栀子有效成分 15 个, 大黄有效成分 16 个, 见表 1。大黄、栀子共同化合物为 β -谷甾醇。药物的靶点共收集 464 种, 经过 Uniprot 数据库规范其相关基因名称之后, 将基因进行合并去重后共获得 185 种药物靶点。

Table 1. Effective ingredients of gardenia and rheum
表 1. 栀子与大黄的活性成分

Source	Mol ID	Molecule Name	分子名称	OB (%)	DL
栀子	MOL001406	crocetin	青蒿素	35.3	0.26
栀子	MOL001663	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid		32.03	0.76
栀子	MOL001941	Ammidin	氨酰胺	34.55	0.22
栀子	MOL004561	Sudan III	苏丹 III	84.07	0.59
栀子	MOL000098	quercetin	槲皮素	46.43	0.28
栀子	MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75
栀子	MOL000422	kaempferol	山奈酚	41.88	0.24
栀子	MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇	43.83	0.76
栀子	MOL001494	Mandenol	甘露醇	42	0.19
栀子	MOL001506	Supraene	高藜芦醇	33.55	0.42
栀子	MOL001942	isoimperatorin	异欧前胡素	45.46	0.23
栀子	MOL002883	Ethyl oleate (NF)	油酸乙酯(NF)	32.4	0.19
栀子	MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	5-羟基-7-甲氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)色酮	51.96	0.41
栀子	MOL007245	3-Methylkempferol	3-甲基坎普费罗	60.16	0.26
栀子	MOL009038	GBGB	GBGB	45.58	0.83
大黄	MOL002235	EUPATIN	欧巴汀	50.8	0.41
大黄	MOL002251	Mutatochrome	突变色素	48.64	0.61
大黄	MOL002259	Physciondiglucoside	二葡萄糖甙	41.65	0.63
大黄	MOL002260	Procyanidin B-5,3'-O-gate	原花青素 B-5,3'-O-没食子酸酯	31.99	0.32

续表

大黄	MOL002268	rhein	大黄酸	47.07	0.28
大黄	MOL002276	Sennoside E_qt		50.69	0.61
大黄	MOL002280	Torachrysone-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside		43.02	0.74
大黄	MOL002281	Toralactone	妥拉内酯	46.46	0.24
大黄	MOL002288	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	大黄素-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷	44.81	0.8
大黄	MOL002293	Sennoside D_qt	番泻苷 D_qt	61.06	0.61
大黄	MOL002297	Daucosterol_qt	萝卜甾醇_qt	35.89	0.7
大黄	MOL002303	Palmidin A	棕榈素 A	32.45	0.65
大黄	MOL000358	Beta-sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75
大黄	MOL000471	Aloe-emodin	芦荟大黄素	83.38	0.24
大黄	MOL000554	Gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside	没食子酸-3-O-(6'-O-没食子酰基)-葡萄糖苷	30.25	0.67
大黄	MOL000096	(-)-catechin	(-)-儿茶素	49.68	0.24

3.2. 疾病靶点筛选与交集靶点筛选结果

在疾病数据库 Genecards 和 OMIM 中查询相关疾病基因,以关键词 “Non-alcoholic fatty liver disease” 进行检索,将两个数据库的基因进行合并去重之后即得到 NAFLD 相关疾病靶点,结果显示经过去重之后获得 602 个疾病基因靶点。将疾病靶点与药物靶点经过韦恩分析之后得到 69 个交集靶点。见图 1。

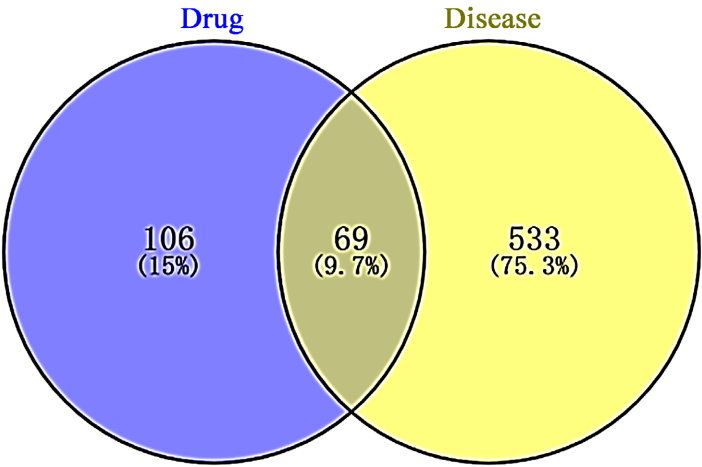


Figure 1. Drug disease Wayne analysis chart
图 1. 药物 - 疾病韦恩分析图

3.3. 蛋白质 - 蛋白质之间互相作用网络图

将以上通过韦恩分析所获得的交集靶点结果输入到 String 数据库里面进行检索,设置限定物种为人,连线评分设置 0.4,隐藏游离的节点,去除一个游离节点之后,所得到 68 个节点,有 1029 条连线关系,平均 Degree30.3,将 String 数据导入 Cytoscape 中,先用 Tools 中的 NetworkAnalyzer 进行计算度值,然

后根据度值大小进行绘图,从而得到蛋白质相互作用关系。其中关键靶点主要为 AKT1、TNF、IL6、IL1B、TP53、VEGFA、PTGS2、MMP9、PPARG、CXCL8、CCL2、ESR1 等,具体信息见图 2。

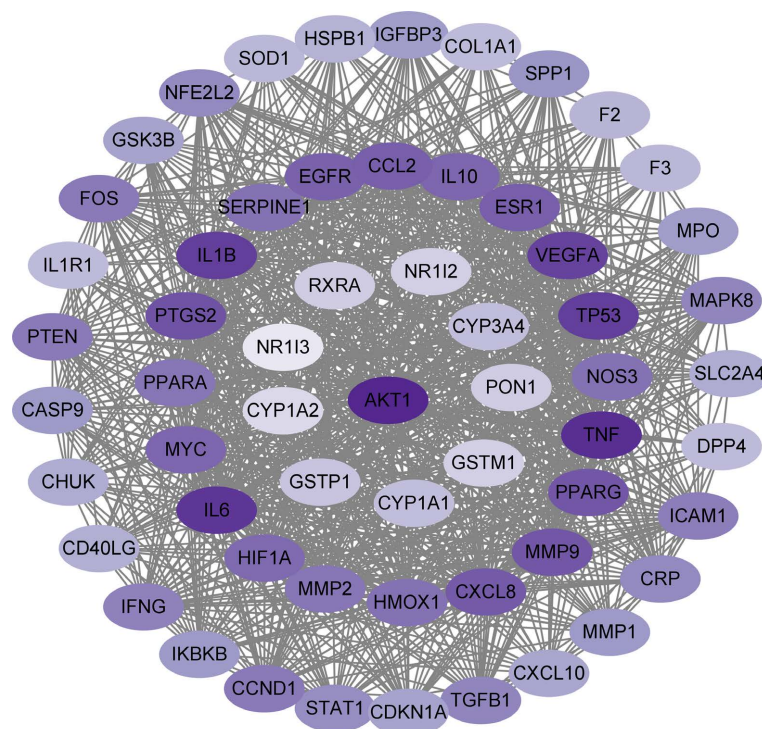


Figure 2. Protein-protein interaction network diagram (plotted based on degree values, with darker colors indicating higher degree values)

图 2. 蛋白质与蛋白质相互作用网络图(依据度值进行作图,度值越大,颜色越深)

3.4. “大黄 - 栀子药对成分 - 靶点 - NAFLD” 网络分析

经过疾病数据库 Genecards 和 OMIM 检索得到非酒精性脂肪肝的相关靶点,经过与药物的活性成分进行匹配,将大黄和栀子的 31 个化合物和通过韦恩图结果所得出的交集靶点在桌面建立“Network”表格和属性文件,以 Excel 表格形式导入 Cytoscape 软件里面绘制网络图,建立“药物 - 活性成分 - 靶点 - NAFLD”网络图,见图 3。图中总共有 88 个节点和 196 条边。其中绿色圆形代表大黄和栀子,紫色六边形是药物有效成分,蓝色方形代表非酒精性脂肪肝,深蓝色菱形表明相互作用的靶点,颜色越深说明是重要的靶点和有效成分。图三当中的每一条边线表明化合物分子与靶点两者之间的互相作用关联程度。图中度值的大小可以看出网络当中的重要性,其中槲皮素的成分靶点位于第一,其度值为 63,紧接着是 PTGS2,度值为 18,山奈酚度值 15 等等。由此可见,一个活性成分有可能与多个靶点相互联系而发挥治疗作用,并且由此可以得出这些度值越大越可能是药物作用的关键靶点,这体现了大黄和栀子治疗非酒精性脂肪肝具有多个成分、多靶点相互关联的特征。

3.5. GO 和 KEGG 富集分析结果

通过使用 DAVID 数据库把 69 个交集靶点输入其中,以“Functional Annotation Tool”作为分析工具,进行 GO 和 KEGG 分析,结果得到 GO 条目 627 条,涉及到生物过程有 507 条,如细胞因子介导的信号通路、RNA 聚合酶 II 启动转录的阳性调节、炎症反应信号转导等生物学过程,涉及分子功能有 86 条,比如相同蛋白的结合、蛋白质绑定、序列特异性 DNA 结合等等,涉及细胞组成的有 34 条,比如细胞外空

间、细胞外区域、核浆等等。在数据库中检索 KEGG 通路，检索出 144 条作用通路，在进行查阅文献之后进行筛选，同时以疾病相关程度和 P 值进行筛选前十的数据，利用作图软件“微生信”将数据导入其中，即可得到 GO 与 KEGG 柱状图和气泡图。如图所示(图 4 和图 5)。结果表明大多数作用于 PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、化学致癌(Chemical carcinogenesis)和乙型肝炎(Hepatitis B)等通路。

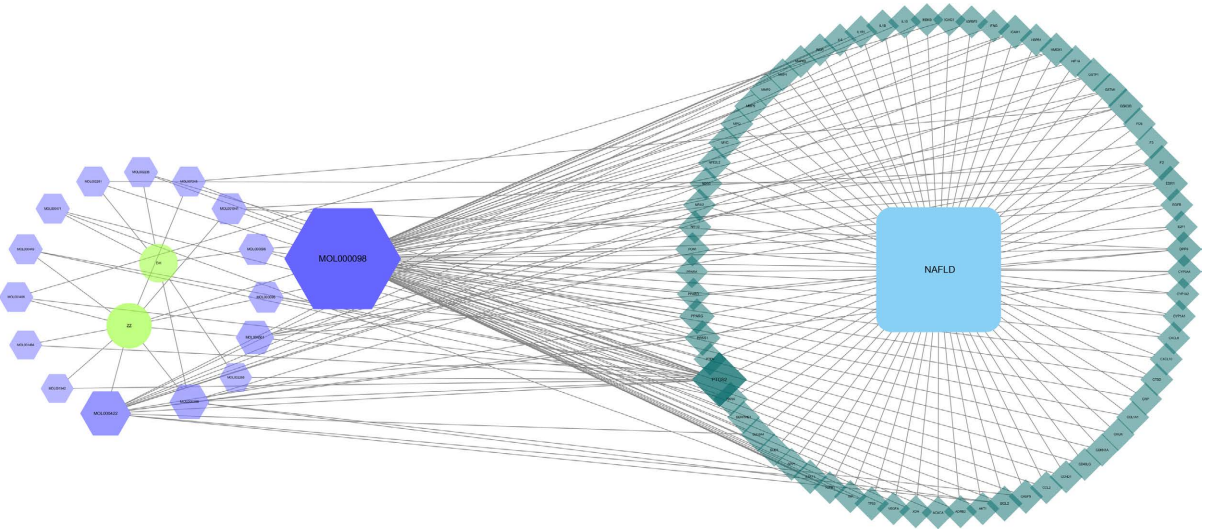


Figure 3. Network diagram of “disease-target-component-drug” in the treatment of NAFLD with rhubarb gardenia medicine
图 3. 大黄 - 栀子药治疗 NAFLD 的 “疾病 - 靶点 - 成分 - 药物” 网络图

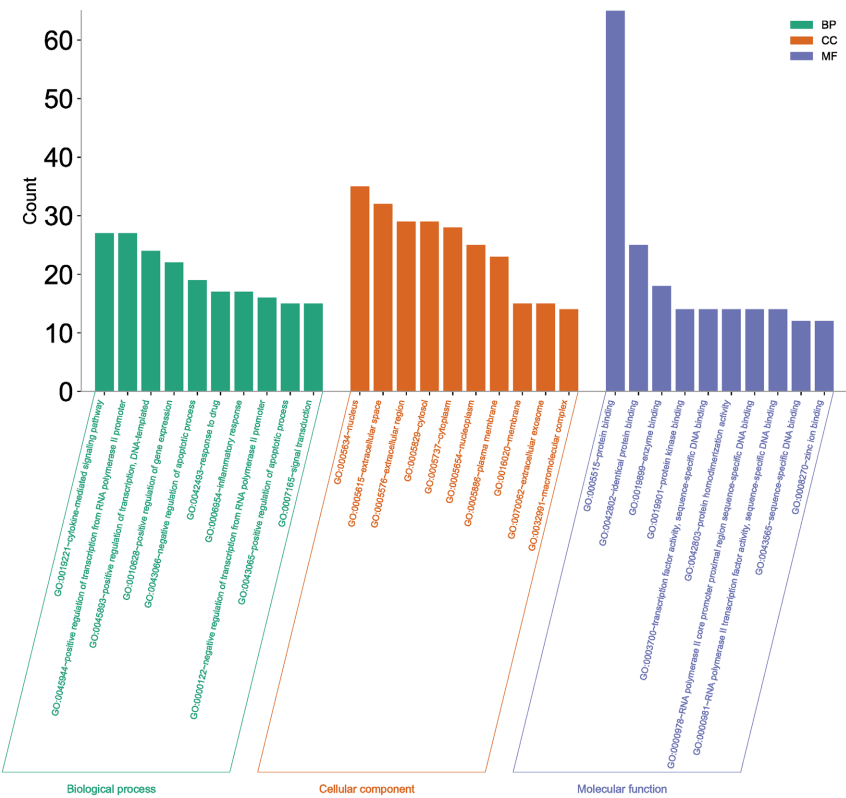


Figure 4. GO enrichment analysis
图 4. GO 富集分析

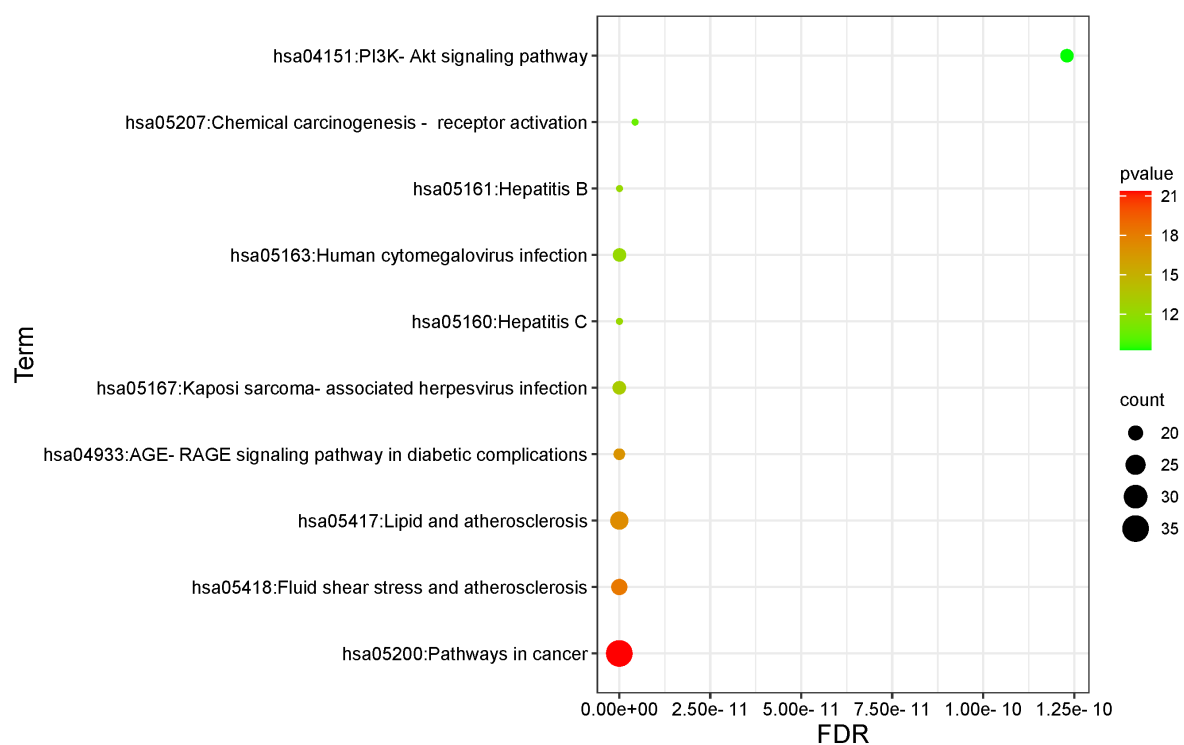


Figure 5. KEGG pathway enrichment analysis bubble plot (x-axis represents FDR, y-axis represents Term, color Pvalue, point size is represented by count)
图 5. KEGG 通路富集分析气泡图(x 轴代表 FDR, y 轴代表 Term, 颜色 Pvalue, 点大小用 count 表示)

4. 讨论

中医认为，非酒精性脂肪肝多见于肝气郁结，脾虚和浊瘀阻络的人群，治疗应该选择疏肝健脾、降浊化痰的治疗方法[16]。栀子和大黄作为药对，通常一起配伍应用，比如常见的一些中成药如栀子金花丸，茵栀黄颗粒等等。栀子有效成分包括总环烯醚萜苷类，属于清热泻火药，有保护肝胆等作用[17]。大黄属于泻下药，也具有利胆退黄等功效，经常与栀子配伍应用，如中药汤剂大黄栀子汤。根据临床研究，中药治疗非酒精性脂肪肝的效果显著，一些单味中药也可治疗，比如山楂，栀子等等，能够调节肝脏脂质代谢，促进人体对物质的吸收与代谢。栀子在临床使用较为广泛，如常用于湿热黄疸，为治疗肝胆湿热所导致的黄疸，具有明显的降脂、抗氧化的作用，且能有效治疗高脂血症。中医五行当中有讲到，肝属于木，肝气以疏通、畅达为顺，能够促进胆汁分泌排泄，若肝脏疏泄作用异常，则可能引起脏腑病变，临床常见情况主要为肝气郁结，肝气亢逆和肝气虚弱三个方面[18]。

本研究采用生物信息学方法，通过 TCMSP 数据库对大黄和栀子活性成分共筛选出 31 种，药物靶点 464 个，通过疾病数据库筛选治疗非酒精性脂肪肝相关靶点 603 个，再通过在线工具构建关键作用靶点的 PPI 网络图，得出含有节点 68 个，有 1029 条连线关系，从中可以得出关键靶点主要为 AKT1、TNF、IL6、IL1B 等而作用于 P13-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、化学致癌(Chemical carcinogenesis)、乙型肝炎(Hepatitis B)等通路发挥治疗非酒精性脂肪肝的疗效。研究发现，在非酒精性脂肪肝发病机制当中，主要起作用的是 AKT1、IL6、TNF。AKT1 与生长和脂肪生成有关，脂质超载导致 AKT1 缺乏[19] [20]。IL6 在 NAFLD 患者的血清和肝脏中 IL-6 水平升高，且与肝脏表达、肝脏炎症和纤维化程度呈正相关[21] [22]。TNF 是一种肿瘤坏死因子，由巨噬细胞分泌的细胞因子，现有研究发现 TNF 可能通过诱导氧化反应和降低胰岛素敏感性等方法而引起肝细胞炎症性坏死，在治疗非酒精性脂肪肝中起着不可忽

视的作用[23]。此外, IL6 和 TNF 不仅是重要的炎症介质, 除此之外还可以促进胰岛素抵抗、改变脂质代谢[24], 从而阻断二者的表达水平可降低炎症反应, 改善肝纤维化。IL-6 和 TNF 上升可能引起肝脏炎症, 导致代谢紊乱的发展, 并增加 NAFLD 进展过程中与纤维化相关的肝损伤的机会[25]。促炎细胞因子(如 TNF 和 IL-6)的过度产生可能会增加一氧化氮和脂质过氧化, 从而加剧脂肪变性的严重程度[26]。在京都基因与基因组百科全书通路结果分析可以看出, 大黄与栀子治疗非酒精性脂肪肝主要与细胞因子介导的信号通路、RNA 聚合酶II启动转录的阳性调节、炎症反应信号转导等生物学过程相关联。

该结果为进一步实验研究及临床应用提供一定的依据。相反, 本研究也存在一定的不足之处, 第一, 中药的具体剂量还有待研究, 因为剂量是中药发挥疗效的最为重要的一点, 第二, 在煎煮过程当中是否会有新的化合物, 作用于其他的靶点和通路, 最后因为采用数据库的不同, 也可能产生一些影响。

5. 结论

综上所述, 大黄-栀子药对改善非酒精性脂肪肝有显著优势, 对于治疗 NAFLD 具有多成分、多靶点、多信号通路的特点。通过调节 P13-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、化学致癌(Chemical carcinogenesis)和乙型肝炎(Hepatitis B)等通路治疗 NAFLD 的药理作用, 与此时也体现出中医治疗的辨证施治与整体观念。该结果为接下来研究大黄-栀子药治疗非酒精性脂肪肝提供了理论依据和实验参考。

基金项目

国家自然科学基金项目(82060725)。

参考文献

- [1] Sanyal, A.J. (2019) Past, Present and Future Perspectives in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 377-386. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0144-8>
- [2] Mundi, M.S., Velapati, S., Patel, J., Kellogg, T.A., Abu Dayyeh, B.K. and Hurt, R.T. (2019) Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutrition in Clinical Practice*, **35**, 72-84. <https://doi.org/10.1002/ncp.10449>
- [3] Eslam, M., Valenti, L. and Romeo, S. (2018) Genetics and Epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical Impact. *Journal of Hepatology*, **68**, 268-279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>
- [4] 孙露, 赵蕙琛, 刘昕宇, 等. 基于网络药理学及分子对接的方法探讨栀子治疗非酒精性脂肪肝的作用机制[J]. 中医学, 2022, 11(1): 51-63.
- [5] Li, S. and Zhang, B. (2013) Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Theory, Methodology and Application. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **11**, 110-120. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(13\)60037-0](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(13)60037-0)
- [6] 席乐迎, 任献青, 许爽, 等. 基于网络药理学的中药作用机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(29): 3287-3290, 3296.
- [7] 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>
- [8] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2015.
- [9] Zeng, L., Yang, K. and Ge, J. (2017) Uncovering the Pharmacological Mechanism of Astragalus Salvia Compound on Pregnancy-Induced Hypertension Syndrome by a Network Pharmacology Approach. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 16849. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17139-x>
- [10] The UniProt Consortium (2021) UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*, **49**, D480-D489.
- [11] Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., et al. (2016) The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*, **54**, 1.30.1-1.30.33. <https://doi.org/10.1002/cpbi.5>
- [12] Amberger, J.S., Bocchini, C.A., Schiettecatte, F., Scott, A.F. and Hamosh, A. (2014) OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. *Nucleic Acids Research*, **43**, D789-D798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>

- [13] Szklarczyk, D., Franceschini, A., Kuhn, M., Simonovic, M., Roth, A., Minguéz, P., *et al.* (2010) The STRING Database in 2011: Functional Interaction Networks of Proteins, Globally Integrated and Scored. *Nucleic Acids Research*, **39**, D561-D568. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq973>
- [14] Franz, M., Lopes, C.T., Huck, G., Dong, Y., Sumer, O. and Bader, G.D. (2015) Cytoscape.js: A Graph Theory Library for Visualisation and Analysis. *Bioinformatics*, **32**, 309-311. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv557>
- [15] Huang, D.W., Sherman, B.T., Tan, Q., Collins, J.R., Alvord, W.G., Roayaei, J., *et al.* (2007) The DAVID Gene Functional Classification Tool: A Novel Biological Module-Centric Algorithm to Functionally Analyze Large Gene Lists. *Genome Biology*, **8**, Article No. R183. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-9-r183>
- [16] 重庆医科大学. 一种治疗非酒精性脂肪肝的中药组合物[P]. 中国专利, CN202011512895.9. 2021-03-02.
- [17] 邵欣, 樊玮玲, 温素素, 等. HPLC 优选栀子-大黄药对的提取工艺研究[J]. 海峡药学, 2018, 30(6): 52-54.
- [18] 肖遥, 傅强, 赵进喜, 等. 基于网络药理学的“人参-黄连-三七”药串治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗合并非酒精性脂肪肝的机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(1): 22-30.
- [19] Chu, C., Chen, C., Rajendran, R.S., Shen, C., Chen, T., Yen, C., *et al.* (2012) Overexpression of Akt1 Enhances Adipogenesis and Leads to Lipoma Formation in Zebrafish. *PLOS ONE*, **7**, e36474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036474>
- [20] Wang, Y., Tian, X., Wang, Z., Liu, D., Zhao, X., Sun, X., *et al.* (2024) A Novel Peptide Encoded by Circ-SLC9A6 Promotes Lipid Dyshomeostasis through the Regulation of H4K16ac-Mediated CD36 Transcription in NAFLD. *Clinical and Translational Medicine*, **14**, e1801. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1801>
- [21] Park, J., Zhao, Y., Zhang, F., Zhang, S., Kwong, A.C., Zhang, Y., *et al.* (2023) IL-6/STAT3 Axis Dictates the PNPLA3-Mediated Susceptibility to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **78**, 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.022>
- [22] Jarrar, M.H., Baranova, A., Collantes, R., Ranard, B., Stepanova, M., Bennett, C., *et al.* (2007) Adipokines and Cytokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **27**, 412-421. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03586.x>
- [23] 李庆群, 吴万春. 非酒精性脂肪肝基因多态性研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(3): 125-127, 147.
- [24] 宋昌梅, 杲春阳, 付燕来, 等. 淫羊藿-五味子药对治疗非酒精性脂肪肝机制的网络药理学研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(14): 2067-2072.
- [25] Fontes-Cal, T.C.M., Mattos, R.T., Medeiros, N.I., Pinto, B.F., Belchior-Bezerra, M., Roque-Souza, B., *et al.* (2021) Crosstalk between Plasma Cytokines, Inflammation, and Liver Damage as a New Strategy to Monitoring NAFLD Progression. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 708959. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708959>
- [26] Zhang, X., Tachibana, S., Wang, H., Hisada, M., Williams, G.M., Gao, B., *et al.* (2010) Interleukin-6 Is an Important Mediator for Mitochondrial DNA Repair after Alcoholic Liver Injury in Mice. *Hepatology*, **52**, 2137-2147. <https://doi.org/10.1002/hep.23909>