

基于网络药理学和分子对接探讨茵太养肝方治疗药物性肝损伤的作用机制

杨 闯¹, 李花蓉¹, 全明霞¹, 万江桔¹, 李 娜², 朱 翔², 刘 幸², 陈 洁^{2*}

¹大理大学药学院, 云南 大理

²昆明市第三人民医院药学部, 云南 昆明

收稿日期: 2025年3月21日; 录用日期: 2025年5月22日; 发布日期: 2025年5月30日

摘 要

目的: 基于网络药理学分析茵太养肝方治疗药物性肝损伤(DILI)的潜在作用靶点和信号通路, 并通过分子对接技术进一步阐明其治疗DILI的具体机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)和uniprot数据库以及GeneCards和OMIM数据库, 获取茵太养肝方活性成分和作用靶点以及DILI靶点。利用Veeny 2.1在线工具、Cytoscape软件和STRING数据库分别进行韦恩图绘制、化合物-靶点网络和蛋白-蛋白互作(PPI)网络。利用R软件和Metascape进行GO和KEGG信号通路富集分析。采用AutoDock和PyMol3.1软件进行分子对接验证。结果: 获取到茵太养肝方潜在有效活性成分75个和215个作用靶点, 197个复方-疾病交集靶点, 核心靶点21个; KEGG主要富集在脂质与动脉粥样硬化和PI3K/Akt等相关的信号通路上。分子对接结果显示, 关键靶点AKT1、TNF和TP53等与主要活性成分槲皮素、汉黄芩素、 β -谷甾醇均对接稳定。其中, AKT1与 β -谷甾醇、槲皮素结合性最好。结论: 茵太养肝方中的槲皮素、 β -谷甾醇等活性成分, 可能作用于AKT1和TNF等靶点, 通过调控脂质与动脉粥样硬化、PI3K/Akt等信号通路, 发挥抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡的作用以及参与肝细胞活化、增殖和分化过程从而起到治疗药物性肝损伤的作用。

关键词

茵太养肝方, 药物性肝损伤, 分子对接, 网络药理学, 作用机制

Exploring the Therapeutic Mechanism of Yintai Yanggan Formula in Treating Drug-Induced Liver Injury Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

*通讯作者。

文章引用: 杨闯, 李花蓉, 全明霞, 万江桔, 李娜, 朱翔, 刘幸, 陈洁. 基于网络药理学和分子对接探讨茵太养肝方治疗药物性肝损伤的作用机制[J]. 生物医学, 2025, 15(3): 639-650. DOI: 10.12677/hjbm.2025.153072

Chuang Yang¹, Huarong Li¹, Mingxia Quan¹, Jiangju Wan¹, Na Li², Xiang Zhu²,
Xing Liu², Jie Chen^{2*}

¹School of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

²Pharmacy Department of Kunming Third People's Hospital, Kunming Yunnan

Received: Mar. 21st, 2025; accepted: May 22nd, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

Objective: Based on network pharmacology analysis, the potential targets and signaling pathways of Yintai Yanggan Formula in treating drug-induced liver injury (DILI) were identified, and the specific mechanism of its treatment for DILI was further elucidated through molecular docking technology. **Method:** The active ingredients and targets of Yintai Yanggan Formula, as well as disease targets related to DILI, were obtained through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), uniprot database, GeneCards and OMIM database. Use Veeney 2.1 online tool, Cytoscape software, and STRING database to draw Venn diagrams, drug target interaction network diagrams, and protein-protein interaction (PPI) networks, respectively. Perform GO and KEGG signaling pathway enrichment analysis using R software and Metascape platform. Molecular docking validation was performed using AutoDock and PyMol3.1 software. **Result:** 75 potential active ingredients and 215 action targets, 197 compound disease intersection targets, and 21 core targets were obtained from Yintai Yanggan Formula; KEGG is mainly enriched in the signaling pathways related to lipid and atherosclerosis and PI3K/Akt. The molecular docking results showed that the key targets AKT1, TNF, and TP53 were stably docked with the main active ingredients quercetin, baicalein, and beta-sitosterol. Among them, AKT1 has the best binding affinity with beta-sitosterol and quercetin. **Conclusion:** The active ingredients such as quercetin and beta-sitosterol in Yintai Yanggan Formula may act on targets such as AKT1 and TNF, and play the role of anti-inflammation, anti-oxidation and anti-apoptosis, and participate in the process of liver cell activation, proliferation and differentiation to treat drug-induced liver injury by regulating lipid and atherosclerosis, PI3K/Akt and other signal pathways.

Keywords

Yintai Yanggan Formula, Drug-Induced Liver Injury, Molecular Docking, Network Pharmacology, 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

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是人体暴露于特定药物后由药物本身或其代谢产物对肝脏产生直接或间接影响而引起的肝损伤[1]。一项在中国开展的多中心回顾性研究揭示, DILI 在普通人群中的年发病率高达 23.80/10 万[2]。相比之下, 中国的 DILI 发病率远高于西方国家[3]-[6]。DILI 的发病率呈现出逐年上升的趋势, 且主要影响中老年人群, 现已攀升至全球死亡原因的第五位[7][8]。目前, DILI 的治疗主要侧重于对症治疗, 而抗炎保肝药物的使用可能会进一步加重肝脏的负担, 对于免疫机制介导的 DILI 采用激素治疗时需充分权衡利弊[9]。中医在亚洲已有数千年的发展历史, 因其低毒性[10]在日常

保健中占据着重要作用, 至今仍被广大民众所接纳和使用[11] [12]。中医认为, DILI 是由于药毒侵袭人体, 直犯经络, 蕴结其中, 遂致肝之常功失序。肝脾共踞中焦之地, 肝气若有所郁结, 遂致脾气失于健运, 痰湿因而内蓄, 其象则显为肝盛脾衰, 虚实相杂之候。DILI 的临床表现与中医的“黄疸”“胁痛”“虚劳”“痞满”“积聚”“药物毒”等病症相吻合。大量的临床研究资料表明, 中药在保护肝脏、改善肝功能方面成效颇为显著, 其作用机理广泛涵盖多个靶点和途径[13]。茵太养肝方是针对虚实夹杂证而设计的方剂, 治疗上祛邪扶正并用, 以清热利湿为主线, 辅以疏肝健脾之法。该方选用茵陈、黄芩为君药, 其中茵陈乃疗湿热病证之专擅, 其利湿退黄之效, 颇为卓著。黄芩则可清热燥湿, 泻火解毒。两药合用, 可减轻肝胆湿热。垂盆草、鸡骨草和醋制柴胡作为臣药, 辅助君药清热利湿, 同时兼有疏肝、解郁、止痛之功效。麸炒白术、茯苓、太子参、当归共为佐药, 有益气健脾、祛湿、生津、柔肝止痛以及调和阴阳之功效。尽管如此, 关于茵太养肝方在治疗 DILI 方面的具体作用机制, 目前尚存在诸多不明之处, 且尚未经过系统的实验验证加以明晰。有鉴于此, 本研究致力于运用网络药理学及分子对接技术, 对茵太养肝方在治疗 DILI 过程中的潜在作用靶点及其所涉及的信号通路进行深入预测与探究, 以期揭示其作用机制, 从而为该方的临床应用提供更为坚实的理论依据与参考。

2. 资料与方法

2.1. 网络药理学研究

2.1.1. 茵太养肝方和药物性肝损伤(DILI)靶点获取

利用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <https://tcmsp-e.com>)数据库, 以口服利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且类药性(drug likeness, DL) $\geq 0.18\%$ 为要求, 筛选各药符合条件的活性成分。采用 uniprot (<https://www.uniprot.org>)数据库, 根据“Reviewed”和“Human”为条件, 进行注释校正, 去除重复项, 从而得到茵太养肝方的有效成分和对应作用靶点。在 GeneCards (<https://www.genecards.org>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org>)中用“Drug Induced Liver Injury”进行检索, GeneCards 数据库筛选评分大于中位数的靶点, 汇总并去重后得到 DILI 全部靶点。

2.1.2. 药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病网络构建

利用 Veeney 2.1 在线工具(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)获取复方与 DILI 的交集靶点, 并绘制韦恩图。通过 Cytoscape3.7.2 软件构建“药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络图, 对主要活性成分进行筛选。

2.1.3. 蛋白互作 PPI 网络的构建

将茵太养肝方的靶点基因与 DILI 相关靶点的交集靶点数据导入 STRING 12.0 数据库(<https://string-db.org>)构建 PPI (protein-protein interaction)网络, 物种选择人类(homo sapiens), 置信度选项中选择 0.7 (高置信度), 将游离靶点隐藏, 其余参数设置不做更改, 导出 PPI 网络图。再将结果导入 Cytoscape3.7.2 软件, 通过 CytoNCA 插件, 对介数值(Betweenness Counts, BC)、亲密值(Closeness Counts, CC)、度值(Degree Counts, DC)的中位值评分进行两次筛选后, 从而得到核心靶点。

2.1.4. GO 功能富集和 KEGG 通路富集

利用 R 软件的 clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot、ggplot2 函数包及 clusterProfiler 函数包的 enrichKEGG 函数和 Metascape 数据库, 以 $P < 0.05$ 为条件, 对茵太养肝方治疗 DILI 的潜在靶点进行 GO 的生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cell component, CC)富集分析和 KEGG 信号通路富集分析, 并对以上结果进行可视化。

2.2. 分子对接

从 pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中下载活性成分小分子的 2D 结构信息, 通过 ChemBio3D Ultra 14.0 对小分子进行结构优化, 转化为 3D 结构并保存。借助 Unitport 数据库检索蛋白的 ID 信息, 通过 RCSB-PDB 数据库下载对应的蛋白结构信息, 并利用 PyMol3.1 去除蛋白中的水和小分子。然后, 利用 AutoDock Tools 1.5.7 软件对小分子和蛋白进行加氢处理, 并寻找蛋白的对接口袋信息。最后, 通过 AutoDock Vina 1.5.6 和 PyMol3.1 软件对蛋白和小分子进行分子对接和可视化处理。

3. 结果

3.1. 网络药理学分析

3.1.1. 茵太养肝方和药物性肝损伤(DILI)靶点获取

通过 TCMSP 共获取到茵太养肝方活性成分 75 个, 其中茵陈 12 个、黄芩 36 个、柴胡 17 个、鸡骨草 4 个、垂盆草 5 个、太子参 8 个、白术 7 个、茯苓 21 个、当归 2 个。经过严谨的数据整合和去重, UniProt 数据库最终确定了 215 个与之对应的靶点基因。通过 GeneCards、OMIM 数据库, 共获取到药物性肝损伤靶点基因 6179 个。

3.1.2. 药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病网络构建

通过 Veeny2.1 在线工具, 将复方的 215 个靶点与 6179 个疾病靶点取交集, 并绘制韦恩图, 得到茵太养肝方治疗药物性肝损伤的作用靶点 197 个, 见图 1(a)。通过 Cytoscape3.7.2 软件绘制“药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络关系图, 共获得 275 个节点和 942 条边, 见图 1(b)。Degree 值排名前五的主要活性化合物, 依次为 MOL000098 [槲皮素(querctetin)]、MOL000006 [木犀草素(luteolin)]、MOL000422 [山柰酚(kaempferol)]、MOL000173 [汉黄芩素(wogonin)]、MOL000358 [β -谷甾醇(beta-sitosterol)]。上述高连接度的活性化合物可能在 DILI 的治疗中发挥关键的药理效应。

3.1.3. PPI 网络分析及核心靶点筛选

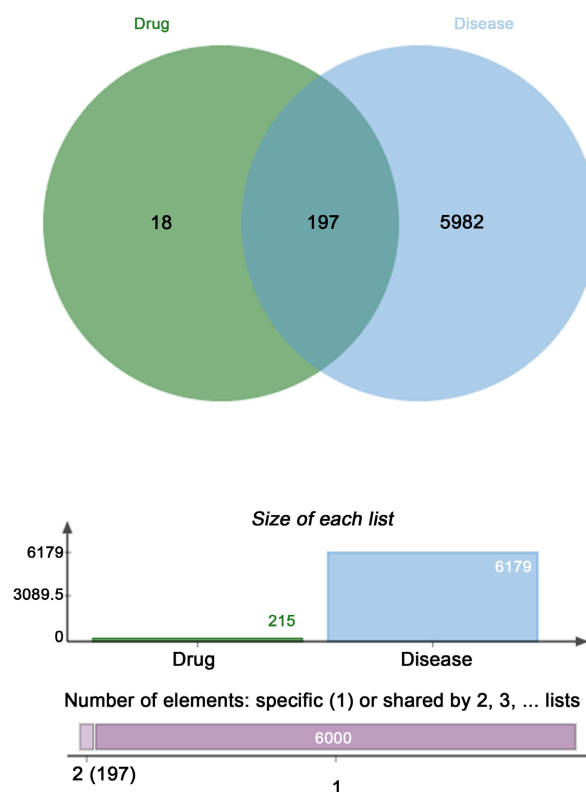
基于获取到的 197 个交集靶点, 借助 STRING 数据库进行 PPI 网络的构建, 该网络包含 196 个节点和 1485 条边, 见图 1(c)。将 PPI 网络导入 Cytoscape3.7.2 软件, 通过对 BC、CC、DC 进行筛选后, 最终得到 21 个核心靶点, 见图 1(d)。其中, Degree 值表示网络中节点之间的连接数, 排名前 5 的靶点分别是 TP53、AKT1、IL6、TNF、IL1B, 见表 1。上述靶点处于网络核心位置, 可能为茵太养肝方治疗 DILI 的主要作用靶点。

3.1.4. GO 功能富集和 KEGG 富集分析

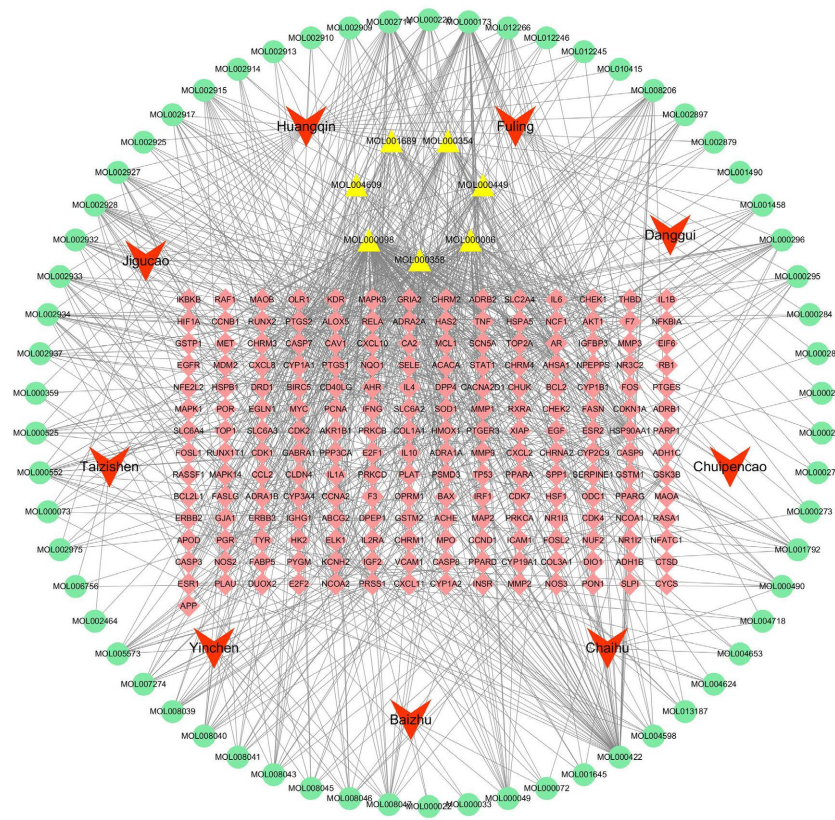
通过 R 软件和 Metascape 数据库, 以 $P < 0.05$ 为筛选条件, 对 197 个交集靶点进行生物富集分析。得到 2797 条 GO 分析条目, 其中 BP 2446 条、MF 226 条、CC 125 条及 181 条 KEGG 通路。选取排名前 10 的功能和排名前 25 的通路, 采用 R 软件对结果进行可视化, 分别绘制 GO 条形图和 KEGG 气泡图, 见图 2(a)、图 2(b)。其中, KEGG 富集到的各通路上的关键靶点分布路径各异, 在脂质与动脉粥样硬化信号通路上的分布路径图如图 3 所示。

3.2. 分子对接结果

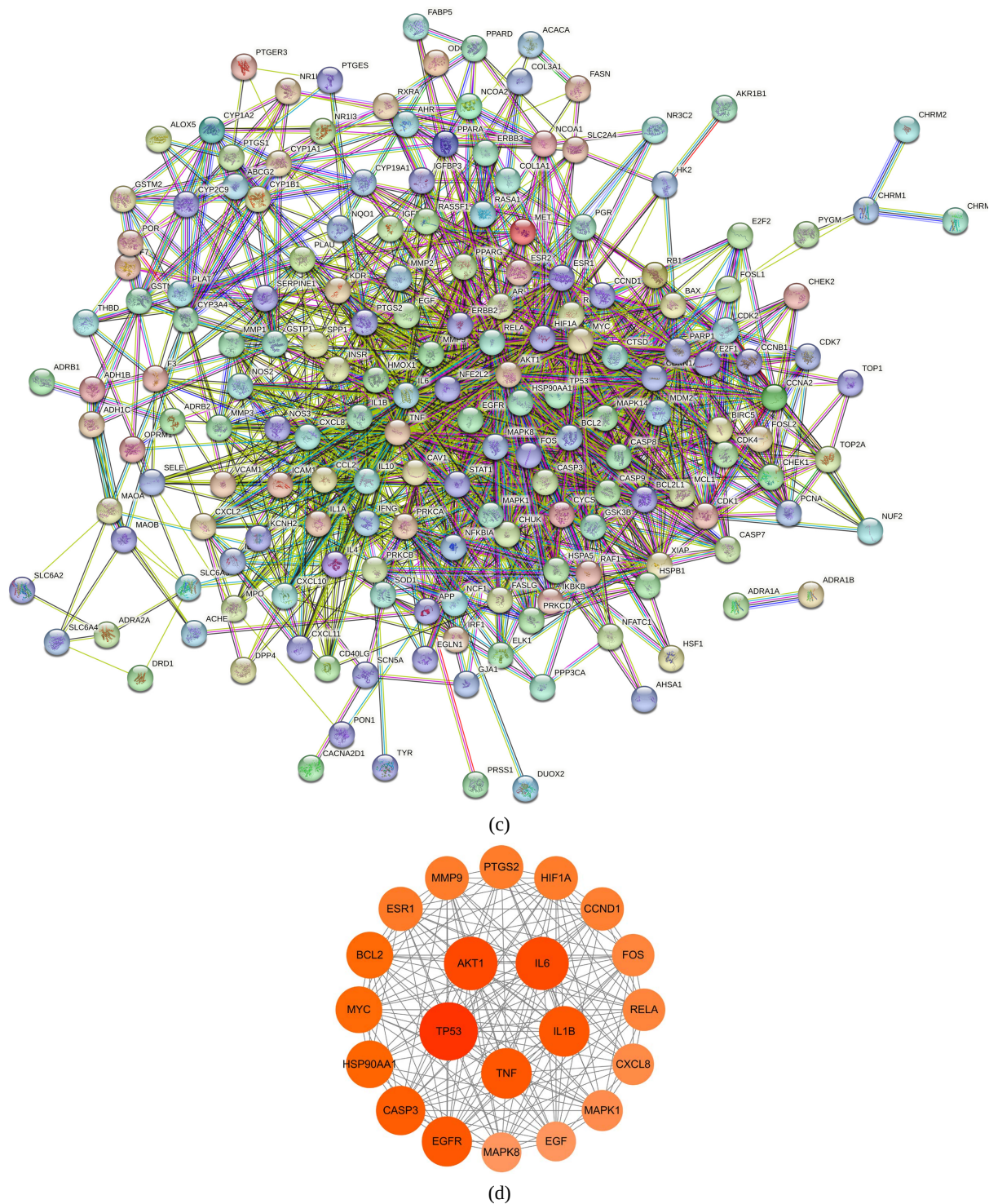
将 degree 值排名前 5 的核心靶点与前 5 的活性成分进行分子对接, 对接的亲能值结果见图 4, 亲能值越低, 结合越稳定。由图 4 可知, 各活性成分与 AKT1 结合最好, 亲能值最低。其中, AKT1 与 β -谷甾醇结合最为优异, 故选取其作图, 见图 5。结果表明, 各核心靶点均可被茵太养肝方活性成分所调控。



(a)



(b)



注: (a) 绿色为茵太养肝方靶点, 蓝色为 DILI 靶点; (b) 红色为药物, 粉色为交集靶点, 绿色为活性成分, 黄色为共有成分; (c) 颜色越深则度值越大, 连线越多则相关性越强; (d) 核心靶点的筛选。

Figure 1. (a) Venn diagram of the targets of Yintai Yanggan Formula and DILI; (b) Network diagram of “drug-active ingredient-target disease”; (c) PPI network diagram of potential targets in the treatment of DILI with Yintai Yanggan Formula; (d) Core target PPI network diagram

图 1. (a) 茵太养肝方靶点与 DILI 靶点韦恩图; (b) “药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络图; (c) 茵太养肝方治疗 DILI 潜在靶点 PPI 网络图; (d) 核心靶点 PPI 网络图

Table 1. PPI degree values of common genes in the treatment of DILI with Yintai Yanggan Formula**表 1.** 茵太养肝方治疗 DILI 共同基因的 PPI 度值

No.	Gene	Degree	No.	Gene	Degree	No.	Gene	Degree
1	TP53	76	8	HSP90AA1	51	14	CCND1	41
2	AKT1	65	9	BCL2	49	16	FOS	39
3	IL6	64	10	MYC	49	17	RELA	39
4	TNF	58	11	ESR1	43	18	CXCL8	37
5	IL1B	58	12	PTGS2	42	19	MAPK1	36
6	EGFR	57	13	MMP9	42	20	EGF	33
7	CASP3	55	14	H1F1A	42	21	MAKP8	33

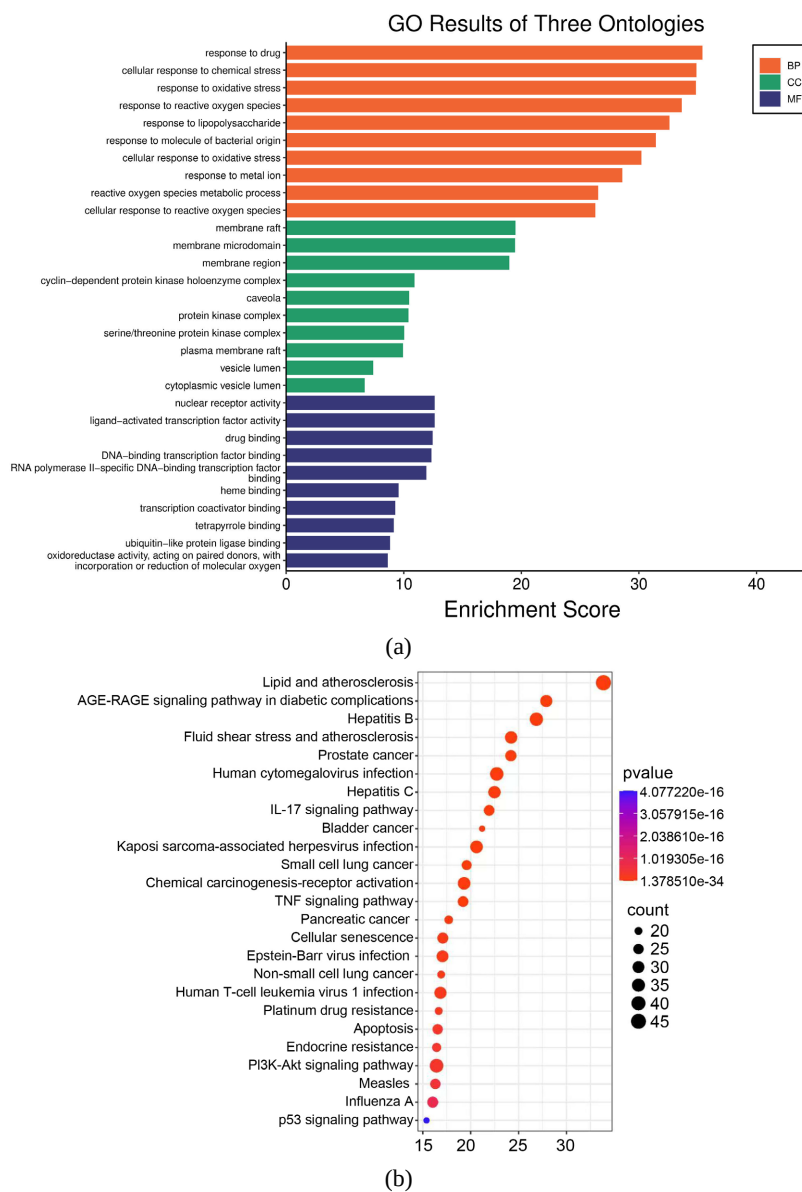
**Figure 2.** (a) GO bar chart; (b) KEGG bubble plot**图 2.** (a) GO 条形图; (b) KEGG 气泡图



图 3. 茵太养肝方治疗 DILI 在脂质与动脉粥样硬化信号通路上的关键靶点分布路径图

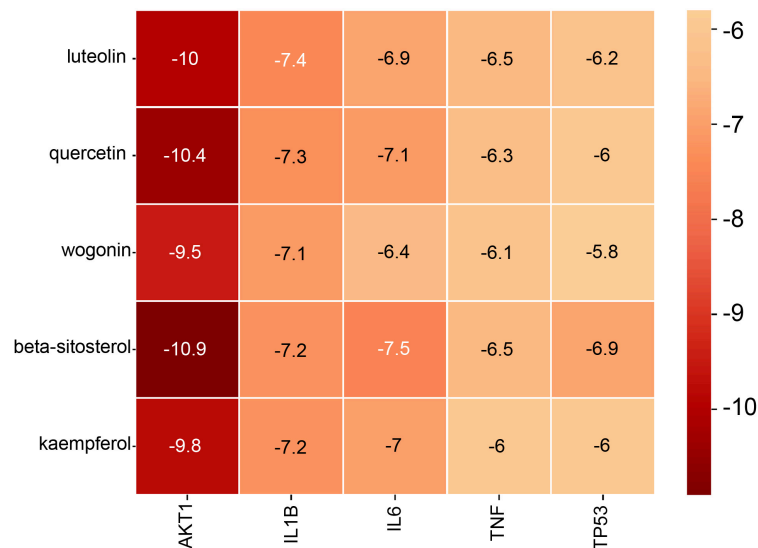


Figure 4. Heat map of affinity value matrix between target genes and active ingredients
图 4. 靶点基因与活性成分亲和力矩阵热图

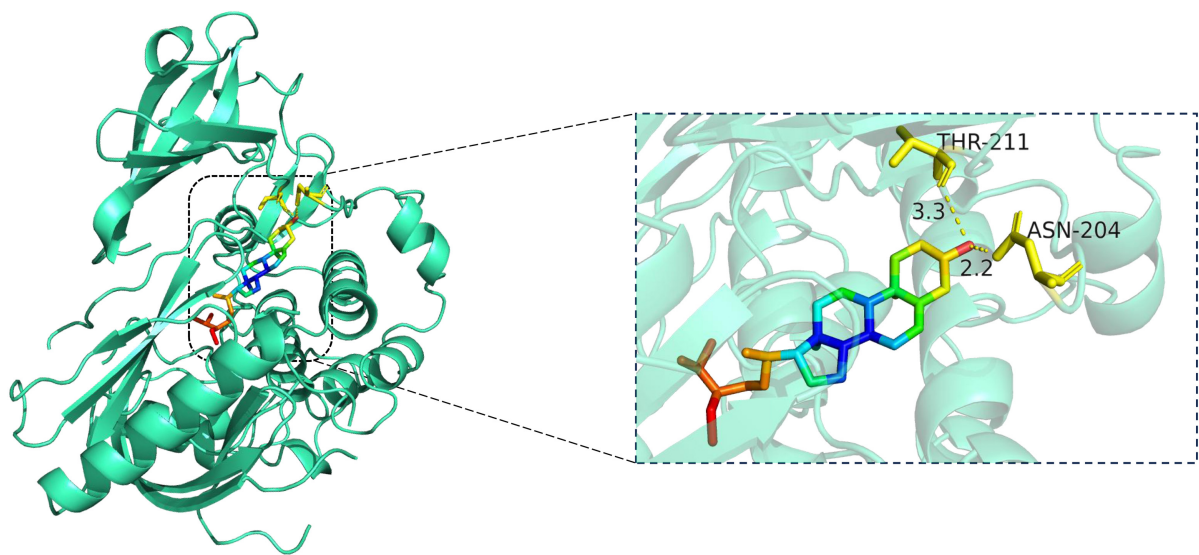


Figure 5. Docking diagram of AKT1 and β -sitosterol
图 5. AKT1 与 β -谷甾醇对接图

4. 讨论

通过网络药理学分析与分子对接技术,我们预测茵陈养肝方在治疗药物性肝损伤(DILI)过程中,其主要作用机制与脂质与动脉硬化、乙型肝炎、AGE-RAGE 信号通路和 PI3K/Akt 等信号通路相关联。此外,该方剂的主要活性组分涵盖槲皮素与 β -谷甾醇等有效物质。通过 PPI,获取到 5 个关键蛋白,其中将 TP53、AKT1、IL6、TNF、IL1B 作为核心靶点可与槲皮素、木犀草素、山柰酚、汉黄芩素、 β -谷甾醇形成稳定的对接关系。

相关研究表明, DILI 机制可能与氧化应激和炎症反应有关[14]。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是一种癌基因,由于其在调节细胞生长、代谢、转录、增殖、蛋白质合成和存活方面的重要作用[15]。PI3K/AKT

通路是一种复杂而关键的信号通路,可动态调节炎症、代谢、细胞凋亡、细胞存活和细胞周期等各种过程[16]-[18]。一种新型 PI3K 抑制剂 HS-173,可减弱 HSCs 和 CCl₄ 处理的肝纤维化小鼠中肝星状细胞的活化,从而缓解肝损伤,其机制与通过降低 Akt 表达来抑制 PI3K/Akt 信号通路,从而改变细胞活化、增殖和分化过程有关[19]。同时,PI3K/AKT1 信号通路可调控脂代谢基因,影响肝脏脂质的合成、转运、降解等[20],该通路可能与 Lipid and atherosclerosis 通路发挥协同作用,从而影响 DILI 的发生发展;其次,PI3K/Akt 信号通路能被多种类型的细胞刺激或毒性刺激所激活,激活后 Akt 可通过磷酸化介导生长因子促增殖、抗凋亡发挥抗肝损伤作用[21]-[24]。

β -谷甾醇及其衍生物具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、降血脂等多种药理作用[25],其可明显降低 TNF- α 等炎症因子的水平,通过抑制 LPS/Gal N 诱导的 Toll 样受体 4 (TLR4)和核因子- κ B (NF- κ B)的过表达,从而抑制氧化和炎症反应,对脂多糖/D-氨基半乳糖诱导的小鼠急性肝损伤展现出治疗有效性[26]。TNF 在肝脏中可诱导肝细胞凋亡和坏死性凋亡等许多生物反应[27]。同时, β -谷甾醇可对二甲亚硝胺(dimethylnitrosamine, DMN)诱导的肝脏损伤有一定缓解作用[28]。

槲皮素属类黄酮化合物中的黄酮醇,具有较强的抗氧化、清除自由基、降血糖、降血脂及降低血压作用[29]-[31],其抗衰老、抗突变、抗动脉粥样硬化的生物学活性都与抗氧化有关[32]。研究发现,槲皮素可通过降低氧化应激的能力和抗炎特性,改善雷公藤诱导的急性肝损伤;通过 PI3K/Akt 通路的抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡作用来预防酒精性肝损伤;并通过抑制该通路减轻高果糖喂养诱导的动脉粥样硬化[33]-[35]。

综上所述,茵太养肝方用于治疗 DILI 具有多成分、多靶点及多通路的特点,其机制可能与方中的槲皮素、 β -谷甾醇等活性成分,作用于 AKT1 和 TNF 等靶点,通过调控脂质与动脉粥样硬化、PI3K/Akt 等信号通路,发挥抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡的作用以及参与肝细胞活化、增殖和分化过程从而起到治疗 DILI 的作用。本研究通过网络药理学来揭示茵太养肝方治疗 DILI 的机制,有助于推动中药在 DILI 中的应用,这为药物性肝损伤的治疗提供了新思路,但目前尚缺乏实验来验证这一结论。

基金项目

昆明理工大学“双一流”科技专项,编号:202302AG0003。

参考文献

- [1] Chalasani, N.P., Hayashi, P.H., Bonkovsky, H.L., Navarro, V.J., Lee, W.M. and Fontana, R.J. (2014) ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *American Journal of Gastroenterology*, **109**, 950-966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>
- [2] Shen, T., Liu, Y., Shang, J., Xie, Q., Li, J., Yan, M., et al. (2019) Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*, **156**, 2230-2241.E11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
- [3] Vega, M., Verma, M., Beswick, D., Bey, S., Hossack, J., Merriman, N., et al. (2017) The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Safety*, **40**, 783-787. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0547-9>
- [4] Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., Guilleminet, C., et al. (2002) Incidence of Drug-Induced Hepatic Injuries: A French Population-Based Study. *Hepatology*, **36**, 451-455. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34857>
- [5] Björnsson, E.S., Bergmann, O.M., Björnsson, H.K., Kvaran, R.B. and Olafsson, S. (2013) Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients with Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*, **144**, 1419-1425.E3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>
- [6] 朱蓉蓉, 谢治强, 马瑞萍. 药物性肝损伤研究现状[J]. 社区医学杂志, 2023, 21(10): 535-539.
- [7] 李琼, 韩维凤. 药物性肝病 110 例临床分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(11): 136-137.
- [8] Liver Doctor Editorial Department (2006) The Mortality of Drug-Induced Liver Disease Ranked at the Fifth in the World. *Liver Doctor*, No. 5, 68-69.

- [9] 胡锦涛, 娄月芬. 药物性肝损伤发病机制与诊疗的研究进展[J]. 上海医学, 2020, 43(11): 699-704.
- [10] Che, C.-T., George, V., Ijiru, T.P., Pushpangadan, P. and Andrae-Marobela, K. (2024) Traditional Medicine. In: McCreath, S.B. and Yuri, N., Eds., *Clement Pharmacognosy*, Elsevier, 11-28. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-18657-8.00037-2>
- [11] Zhi, W., Liu, Y., Wang, X. and Zhang, H. (2023) Recent Advances of Traditional Chinese Medicine for the Prevention and Treatment of Atherosclerosis. *Journal of Ethnopharmacology*, **301**, Article 115749. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115749>
- [12] Zhuang, W., Liu, S., Xi, S., Feng, Y., Wang, K., Abduwali, T., et al. (2023) Traditional Chinese Medicine Decoctions and Chinese Patent Medicines for the Treatment of Depression: Efficacies and Mechanisms. *Journal of Ethnopharmacology*, **307**, Article 116272. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116272>
- [13] 高晶, 彭海燕, 章永红. 药物性肝损伤的中医药研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(5): 741-743.
- [14] 王昕旭, 王雪, 张晓慧, 等. 沙棘多糖对扑热息痛诱导的小鼠肝损伤保护作用的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(7): 972-975.
- [15] Ma, X., Pan, B., Wang, L., Feng, Z. and Peng, C. (2023) Network Pharmacology and Molecular Docking Elucidate Potential Mechanisms of *Eucommia ulmoides* in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 20716. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47918-8>
- [16] Jafari, M., Ghadami, E., Dadkhah, T. and Akhavan-Niaki, H. (2018) PI3K/AKT Signaling Pathway: Erythropoiesis and Beyond. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2373-2385. <https://doi.org/10.1002/jcp.27262>
- [17] Shao, Y., He, J., Zhang, X., Xie, P., Lian, H. and Zhang, M. (2022) Mechanism of Astragali Radix for the Treatment of Osteoarthritis: A Study Based on Network Pharmacology and Molecular Docking. *Medicine*, **101**, e29885. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029885>
- [18] Tang, F., Wang, Y., Hemmings, B.A., Rüegg, C. and Xue, G. (2018) PKB/Akt-Dependent Regulation of Inflammation in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **48**, 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.04.018>
- [19] Son, M.K., Ryu, Y., Jung, K.H., Lee, H., Lee, H.S., Yan, H.H., et al. (2013) HS-173, a Novel PI3K Inhibitor, Attenuates the Activation of Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis. *Scientific Reports*, **3**, Article No. 3470. <https://doi.org/10.1038/srep03470>
- [20] 闫晗, 杨吉春, 迟毓婧. PI3K/AKT1 信号转导通路对脂代谢的调控作用[J]. 生理科学进展, 2021, 52(6): 425-430.
- [21] 阳光, 宋建宁. PI3K/Akt 信号通路及内质网应激在肝纤维化大鼠肝细胞凋亡中的作用[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(5): 614-618.
- [22] 李娜, 肖倩, 祝聪聪, 等. PI3K 抑制剂对肝星状细胞 PI3K/AKT 通路及Ⅲ型胶原表达的影响[J]. 现代预防医学, 2014, 41(18): 3377-3380.
- [23] 夏钰淇, 杨洋, 尚振中, 等. 复方半枝莲颗粒对肝纤维化中 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 广西中医药, 2019, 42(4): 72-75.
- [24] 黄秀昆, 孙雪梅, 韦秀桂, 等. 老鼠筋生物碱 A 对肝纤维化大鼠 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 信号通路的影响[J]. 中草药, 2019, 50(2): 457-461.
- [25] 肖志彬, 贾韩学, 刘小雷. 谷留醇药理活性的研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(8): 66-68.
- [26] Yin, Y., Liu, X., Liu, J., Cai, E., Zhu, H., Li, H., et al. (2018) Beta-Sitosterol and Its Derivatives Repress Lipopolysaccharide/D-Galactosamine-Induced Acute Hepatic Injury by Inhibiting the Oxidation and Inflammation in Mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 1525-1533. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.073>
- [27] Tiegs, G. and Horst, A.K. (2022) TNF in the Liver: Targeting a Central Player in Inflammation. *Seminars in Immunopathology*, **44**, 445-459. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00910-2>
- [28] 陈浩, 陈文滨, 郑建华. 半枝莲 β -谷甾醇抗肿瘤机制的研究[J]. 今日药学, 2017, 27(6): 380-381, 384.
- [29] Manach, C., Morand, C., Texier, O., Favier, M., Agullo, G., Demigné, C., et al. (1995) Quercetin Metabolites in Plasma of Rats Fed Diets Containing Rutin or Quercetin. *The Journal of Nutrition*, **125**, 1911-1922. <https://doi.org/10.1093/jn/125.7.1911>
- [30] Negresalvayre, A. and Salvayre, R. (1992) Quercetin Prevents the Cytotoxicity of Oxidized LDL on Lymphoid Cell Lines. *Free Radical Biology and Medicine*, **12**, 101-106. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90002-x](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90002-x)
- [31] ElAttar, T.M. and Virji, A.S. (1999) Modulating Effect of Resveratrol and Quercetin on Oral Cancer Cell Growth and Proliferation. *Anti-Cancer Drugs*, **10**, 187-194. <https://doi.org/10.1097/00001813-199902000-00007>
- [32] 刘祥彦. 槲皮素脂质体纳米药物对大鼠肝损伤的治疗作用[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [33] Zhu, M., Zhou, X. and Zhao, J. (2017) Quercetin Prevents Alcohol-Induced Liver Injury through Targeting of PI3K/Akt/Nuclear Factor- κ B and STAT3 Signaling Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 6169-6175. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5329>

- [34] Lu, X., Zhao, C., Yao, X. and Zhang, H. (2017) Quercetin Attenuates High Fructose Feeding-Induced Atherosclerosis by Suppressing Inflammation and Apoptosis via ROS-Regulated PI3K/AKT Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **85**, 658-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.077>
- [35] Wang, J., Miao, M., Zhang, Y., Liu, R., Li, X., Cui, Y., *et al.* (2015) Quercetin Ameliorates Liver Injury Induced with *Tripterygium* Glycosides by Reducing Oxidative Stress and Inflammation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **93**, 427-433. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0038>