

基于网络药理学和分子对接探讨越鞠丸治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝病作用机制

王欢¹, 喻明军¹, 王孟虎¹, 王舒宇², 周凯旋^{1*}

¹亳州学院中药学院, 安徽 亳州

²安徽敬道生物科技有限公司, 安徽 亳州

收稿日期: 2026年3月25日; 录用日期: 2026年4月29日; 发布日期: 2026年5月11日

摘要

目的: 基于网络药理学和分子对接技术探讨越鞠丸治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)的潜在作用靶点及分子机制。方法: 通过文献整理, 收集越鞠丸的入血成分, 通过SwissTargetPrediction数据库预测成分的作用靶点, 通过GeneCards数据库检索代谢功能障碍相关脂肪性肝病相关靶点, 并进行筛选。入血成分靶点与疾病靶点取交集使用Cytoscape 3.5.0软件构建“成分-靶点-疾病”网络关系图, 并利用DAVID数据库对交集靶点进行GO和KEGG富集分析。使用STRING数据库获得蛋白质-蛋白质互作(PPI)信息, 构建PPI网络, 以度中心性、中介中心性、接近中心性筛选出越鞠丸治疗MASLD的关键靶点, 采用CB-Dock2在线平台对关键成分与关键靶点进行分子对接验证。结果: 筛选后得越鞠丸有效成分共32个, 药物作用靶点601个, MASLD相关靶点1189个, 药物与疾病交集靶点183个; 富集分析表明这些靶点显著富集于凋亡过程的调控、PI3K/AKT信号通路、MAPK信号通路等154条通路, 蛋白互作网络分析提示TNF、AKT1、TP53、STAT3、JUN、EGFR、HIF1A、NFKB1可能为关键靶点, 分子对接结果显示关键成分与关键靶点结合能都小于-5.0 kcal/mol, 整体对接结果较好。结论: 通过网络药理学证明越鞠丸对防治MASLD具有多成分、多靶点的特点, 为进一步的机制研究及临床应用提供了依据。

关键词

越鞠丸, 代谢功能障碍相关脂肪性肝病, 网络药理学, 分子对接, 作用机制

Study on the Mechanism of Yueju Pill in the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

*通讯作者。

文章引用: 王欢, 喻明军, 王孟虎, 王舒宇, 周凯旋. 基于网络药理学和分子对接探讨越鞠丸治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝病作用机制[J]. 中医学, 2026, 15(5): 17-28. DOI: 10.12677/tcm.2026.155247

Huan Wang¹, Mingjun Yu¹, Menghu Wang¹, Shuyu Wang², Kaixuan Zhou^{1*}

¹College of Traditional Chinese Medicine, Bozhou University, Bozhou Anhui

²Anhui Jingdao Biotechnology Co., Ltd., Bozhou Anhui

Received: March 25, 2026; accepted: April 29, 2026; published: May 11, 2026

Abstract

Objective: To explore the potential therapeutic targets and molecular mechanisms of Yueju Pill in treating metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The blood-entering components of Yueju Pill were collected through a literature review. The SwissTargetPrediction database was used to predict the targets of these components, and the GeneCards database was used to retrieve MASLD-related targets, followed by screening. The intersection targets between the component targets and disease targets were identified and used to construct a “Component-Target-Disease” network diagram using Cytoscape 3.5.0 software. GO and KEGG enrichment analyses of the intersection targets were performed using the DAVID database. Protein-protein interaction (PPI) information was obtained from the STRING database to construct a PPI network. Degree centrality, betweenness centrality, and closeness centrality were calculated to screen for the key targets of Yueju Pill against MASLD. Molecular docking verification between the key components and key targets was conducted using the CB-Dock2 online platform. **Results:** A total of 32 active components of Yueju Pill were screened, corresponding to 601 drug-related targets and 1189 MASLD-related targets. There were 183 intersection targets between the drug and the disease. Enrichment analysis indicated that these targets were significantly enriched in 154 pathways, including the regulation of the apoptotic process, PI3K/AKT signaling pathway, and MAPK signaling pathway. PPI network analysis suggested that TNF, AKT1, TP53, STAT3, JUN, EGFR, HIF1A, and NFKB1 might be the key targets. Molecular docking results showed that the binding energies between the key components and key targets were all less than -5.0 kcal/mol, indicating good overall docking performance. **Conclusion:** This network pharmacology study demonstrates that Yueju Pill exhibits multi-component and multi-target characteristics in the prevention and treatment of MASLD, providing a basis for further mechanistic research and clinical application.

Keywords

Yueju Pill, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, Network Pharmacology, Molecular Docking, Mechanism

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

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)是全球最常见的慢性肝病之一, 成人患病率约为 32% [1], 我国脂肪肝患者人数逐年增加, 在不远的将来会带来沉重的疾病负担。临床上常以改善饮食、加强锻炼、使用降脂类药物、谷胱甘肽片等方法对 MASLD 进行治疗, 同时 MASLD 的治疗还需要重视血脂紊乱导致的并发症, 防治代谢综合征、动脉粥样硬化和 2 型糖尿

病,改善胰岛素抵抗、缓解肝炎和逆转肝纤维化[2] [3]。MASLD 的发生发展涉及多种因素,不良的饮食习惯和胰岛素抵抗引起的以甘油三酯为主的肝内脂肪堆积,当过量脂质沉积在肝细胞,脂质诱导的反应性氧化代谢产物过量产生,由于细胞因子介导的炎症、游离脂肪酸氧化、氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡和纤维化等多种因素的相互作用,加剧了疾病的发展[4]。微生态失调和肠道屏障的损伤使细菌通过门静脉到达肝脏,被特定的受体识别,激活免疫系统,导致炎症反应,进一步使肝损害加剧[5]。

2024年3月,第一个专门治疗脂肪肝的新药 Resmetirom 得到美国 FDA 的批准,将脂肪肝的治疗带入新时代,但该药物的长期疗效和安全性尚需进一步观察[6]。相对于西医单纯的调脂治疗,中药多靶点、多途径、较低不良反应等优势受到了广泛的认可,血脂紊乱引起 MASLD 及其相关的并发症在中医理论中有着共同的病机,肝气郁结导致脾失健运,酿液为痰,日久成瘀,出现糖脂代谢紊乱[7]。越鞠丸出自《丹溪心法》,由香附、川芎、栀子、神曲、苍术 5 味药组成,具有解诸郁之功效。香附归经肝脾,疏肝解郁,理气宽中;川芎辛温入肝胆,活血行气,为血中之气药;栀子苦寒降泄,既入气分,又走血分,清热泻火;神曲,消食化滞,健脾和胃;苍术辛苦温,燥湿健脾以和脾胃,诸药合用,共奏疏肝解郁、行气活血、燥湿化痰之功[8]。现代药理学研究显示[9] [10],越鞠丸能有效改善动脉粥样硬化小鼠的血脂水平,减轻其主动脉斑块和肝脏脂质沉积,蛋白质组学分析显示,越鞠丸可能通过调节紧密连接相关通路起到保护肝细胞、维持血-胆汁屏障(BBIB)稳态的功能,在肠道菌群上,越鞠丸抑制红蠕菌科等 4 类细菌和促进双歧杆菌科等 5 类细菌的生长。网络药理学研究显示[11],越鞠丸对于血脂异常的改善作用可能与降低氧化损伤、促进脂质代谢、改善肝脏功能相关,涉及到 AGE-RAGE、TNF、PPAR、胰岛素等信号通路。此外,越鞠丸对代谢综合征和 MASLD 大鼠表现出积极的治疗作用,通过上调肝脏 AMPK α 和 p-AMPK α 的表达,改善了大鼠的血糖和血脂[12] [13]。临床上有应用越鞠丸治疗 MASLD 的案例,有效地改善了患者的血脂水平,取得了较好的疗效[14]。目前已有的研究显示越鞠丸改善脂质代谢,防治 MASLD 的与调节 AMPK 蛋白表达相关,但研究较为浅显,需要深入阐明越鞠丸改善 MASLD 的作用机制。

网络药理学在整合了医学、生物学、生物信息学等多学科基础理论的基础上,可系统预测中药有效活性成分及药物作用机制[15]。本研究运用网络药理学的研究思路和方法,结合分子对接验证评价,探讨越鞠丸对 MASLD 的主要活性成分及作用靶点,揭示其潜在作用机制。

2. 资料与方法

2.1. 药物成分与靶点预测

越鞠丸的药物成分参考相关文献[16],筛选越鞠丸的入血成分,通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取入血成分的 SMILES 号,并在 SwissTargetPrediction 平台(<http://swisstargetprediction.ch/>)预测其潜在靶点,以概率大于 0 靶点作为有效靶点。

2.2. MASLD 相关靶点筛选

使用“metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”、“non-alcoholic fatty liver disease”为关键词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)进行检索,设定 relevance score 大于中位数的靶点为目标疾病的潜在靶点[15]。合并收集结果,删去重复值取并集,由此获得 MASLD 的潜在靶点。

2.3. 越鞠丸治疗 MASLD 的网络构建及分析

将药物成分靶点与疾病靶点取交集,导入 Cytoscape 3.5.0 软件构建药物成分-靶点-疾病的可视化网络图,去除重复边,使用“network analysis”功能分析网络图,选择 degree 值排名前 5 的成分作为药物的关键成分。通过 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)对越鞠丸治疗 MASLD 的潜在靶

点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。对分析结果按照 P 值从小到大排序, 利用“微生信”在线作图, 选取前 10 位 GO 富集分析结果做柱状图, 前 20 位 KEGG 通路构建气泡图。

2.4. 越鞠丸治疗 MASLD 核心靶点筛选

将疾病与药物共同靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)中建立蛋白质相互作用(PPI)网络图, 选取在度中心性(degree)参数大于 2 倍中位数, 中介中心性(betweenness)、接近中心性(closeness)参数大于中位数的点作为核心靶点, 节点的度中心性表示在网络中直接与该节点相连的节点数目, 数值越高, 表示该节点在整个网络中重要性越高; 中介中心性体现了某一个节点在与其他连接中所起的作用, 该值越大, 意味着该节点在保持整个网络紧密连接性中作用越重要; 接近中心性表示节点与网络中其它节点的距离都很短, 即该点是整体的中心, 该值越大说明节点越靠近网络的中心位置。

2.5. 分子对接

在 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载核心靶点对应的蛋白晶体结构, 保存为 pdb 格式。在 Pubchem 中下载越鞠丸发挥作用的关键成分 3D 结构图, 保存为 sdf 格式。使用 CB-DOCK2 平台进行分子对接(<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/>), 对接腔体数量设置为 5, 使用自动盲对接[17]。其对接分数(kcal/mol)值代表两者结合能力, 数值越低, 结合可能性越大, 对接分数 < -5 kcal/mol 可认为配体与靶点之间具有结合活性。

3. 结果

3.1. 越鞠丸成分收集及靶点的预测

通过文献搜索, 获得 32 个越鞠丸的入血成分, 整合去重后获得 601 个药物靶点, 见表 1。

Table 1. Blood components and predicted target points of Yueju pill
表 1. 越鞠丸入血成分及预测靶点数

编号	中文名	CAS 号	预测靶点数	编号	中文名	CAS 号	预测靶点数
YJ1	阿福豆苷	482-39-3	21	YJ17	刺芒柄花素	485-72-3	56
YJ2	3'-羟基葛根素	117060-54-5	4	YJ18	4-羟基二苯甲酮	1137-42-4	59
YJ3	3'-甲氧基葛根素	117047-07-1	4	YJ19	橙皮素-7-O-葡萄糖苷	31712-49-9	44
YJ4	鸢尾酚酮	52591-10-3	35	YJ20	野漆树苷	17306-46-6	23
YJ5	α -香附酮	473-08-5	65	YJ21	芍药苷	23180-57-6	24
YJ6	咖啡酸	331-39-5	49	YJ22	异绿原酸 B	14534-61-3	51
YJ7	对羟基苯乙胺	60-19-5	35	YJ23	1-甲氧基苾	34246-96-3	21
YJ8	黄芩苷	21967-41-9	14	YJ24	汉黄芩苷	51059-44-0	19
YJ9	桃叶珊瑚苷	479-98-1	17	YJ25	松脂醇-4-O-BETA-D-吡喃葡萄糖苷	69251-96-3	12
YJ10	二甲氨基偶氮	103-33-3	6	YJ26	山柰酚	520-18-3	103
YJ11	梔子苷	24512-63-8	54	YJ27	五味子酯甲	58546-56-8	110

续表

YJ12	毛蕊花苷	61276-17-3	15	YJ28	白头翁皂苷 D	848784-85-0	32
YJ13	淫羊藿苷	489-32-7	23	YJ29	罗通定	10097-84-4	106
YJ14	伞房花耳草素	18103-41-8	103	YJ30	西红花苷	42553-65-1	17
YJ15	小檗碱	2086-83-1	105	YJ31	杨梅酮	32492-74-3	76
YJ16	欧当归内酯 A	88182-33-6	109	YJ32	原儿茶酸葡萄糖苷	7361-59-3	7

3.2. MASLD 靶点的获取

基于 Genecards 数据库搜索, 以 “non-alcoholic fatty liver disease” 为关键词共获得 2367 个靶点、以 “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease” 为关键词共获得 270 个靶点。Genecards 数据库的 Score 值越高说明靶点与疾病越密切, 通过设定 Score 值大于中位数, 合并筛选得到 1189 个 MASLD 靶点。

3.3. 越鞠丸 “成分 - 靶点 - 疾病” 网络的构建

将越鞠丸的成分靶点与疾病靶点取交集, 获得的 183 个交集靶点作为越鞠丸治疗 MASLD 的潜在靶点, 导入 Cytoscape 软件进行可视化分析, 得到 “成分 - 靶点 - 疾病” 网络图, 其中橙色 V 形表示越鞠丸成分, 绿色方形表示潜在作用靶点, 红色菱形表示疾病, 见图 1。网络中有效成分度值最高的化合物分别是伞房花耳草素、小檗碱、山柰酚、五味子酯甲、罗通定, 这些化合物可能是越鞠丸治疗 MASLD 的重要成分。

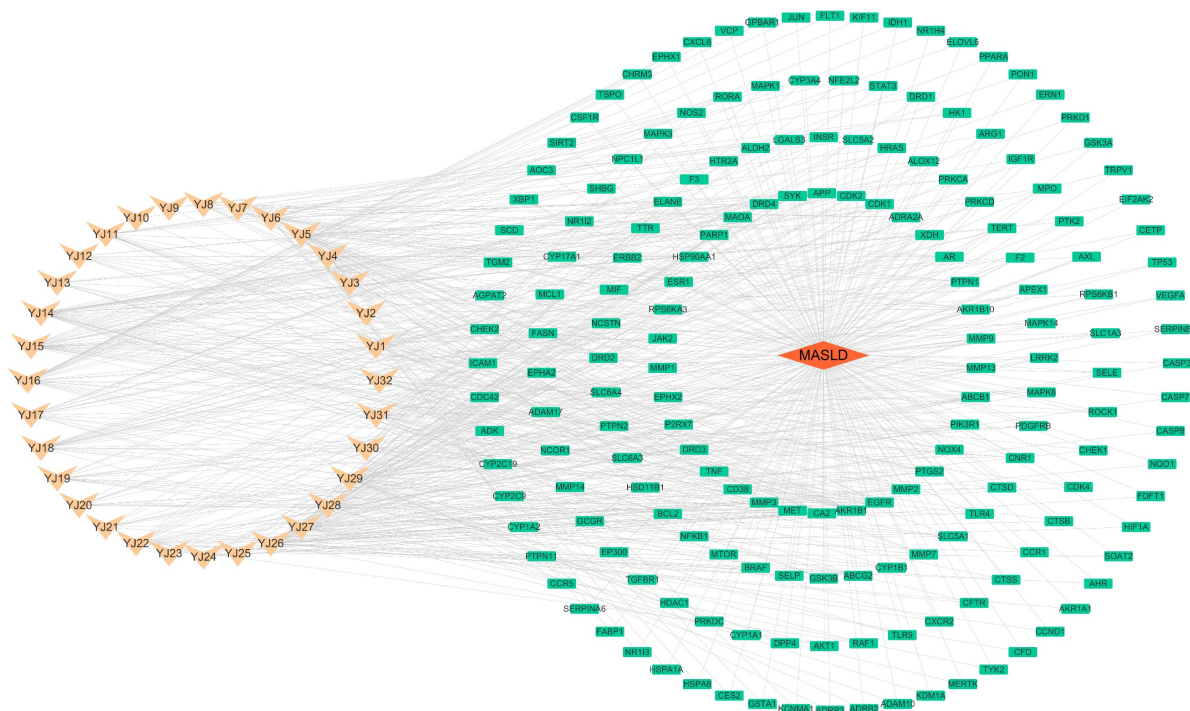


Figure 1. “Ingredients-target-disease” network diagram of Yueju pill
图 1. 越鞠丸 “成分 - 靶点 - 疾病” 网络图

3.4. GO 富集分析与 KEGG 通路分析

基于 DAVID 数据库对 183 个靶点进行富集分析, 设定阈值 $P < 0.01$, 筛选靠前的生物过程或通路。由 GO 功能富集分析得到, 生物过程(biological process) 448 条、细胞组分(cellular component) 62 条、分子功能(molecular function) 95 条。GO 分析分别取以上 3 个部分显著的前 10 条目录进行柱状图展示, 见图 2, GO 富集分析显示靶点主要参与的生物过程包括凋亡过程的调控、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT)信号转导的调控、细胞增殖和迁移的调控、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联的调控等; 靶点主要调节的细胞组分包括细胞膜、细胞质、线粒体等; 分子功能分析显示靶点主要与蛋白酪氨酸激酶、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶、ATP、转移酶等分子的活性相关。KEGG 富集分析得到 KEGG 信号通路 154 条, 选择前 20 个代表性的信号通路绘制气泡图进行可视化, 见图 3, 交集靶点显著富集于脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE 信号通路、癌症相关通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂抵抗、HIF-1 信号通路、PI3K/AKT 信号通路、细胞凋亡、MAPK 信号通路等。

3.5. PPI 网络的构建与分析

将越鞠丸治疗 MASLD 的 183 个潜在作用靶点导入 String 数据库绘制 PPI 网络, 并导入 Cytoscape 软件进行分析, 该网络包括 183 个节点和 3173 条边, 蛋白颜色越深, 度值越高, 其在网络图中越重要, 见图 4。以 Degree > 60, Betweenness > 0.0162, Closeness > 0.6766 为筛选条件, 获得 8 个关键蛋白(表 2), 分别是肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白激酶 B (AKT1)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、转录因子 Jun (JUN)、表皮生长因子受体(EGFR)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A)、核因子 κ B 亚基 1 (NFKB1), 这些蛋白可能是越鞠丸发挥药效作用的关键靶点。

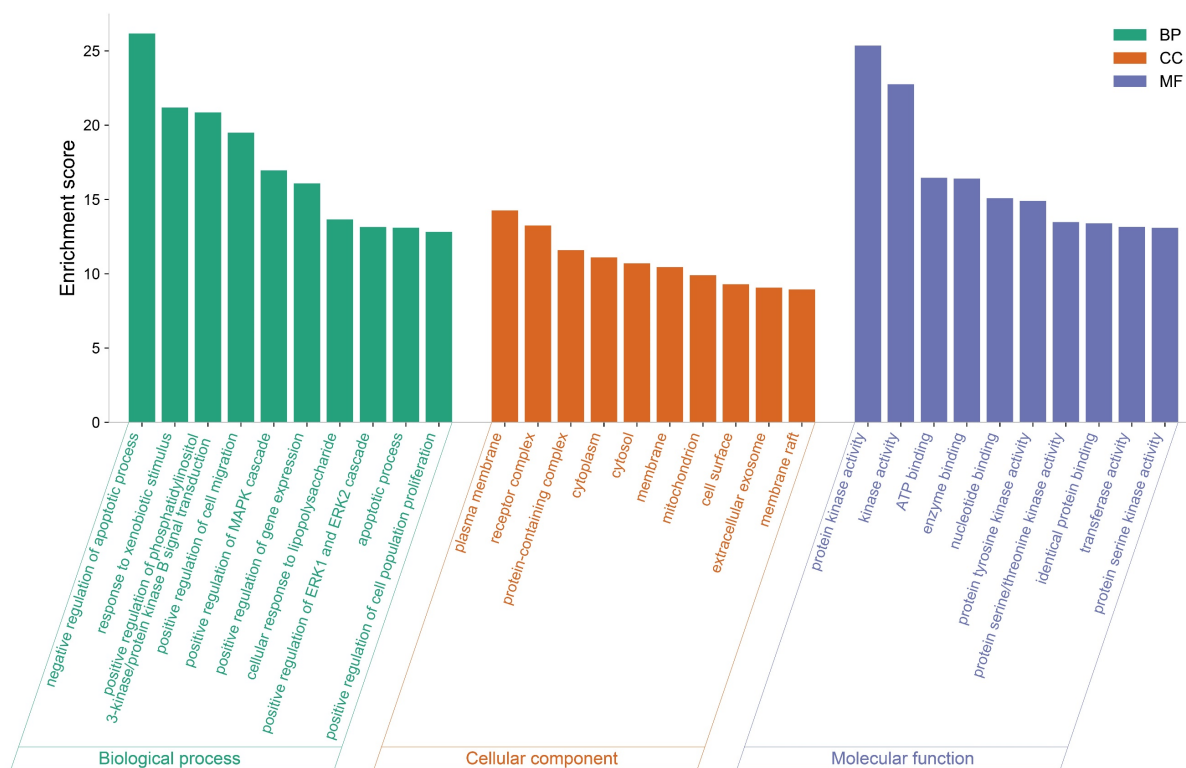


Figure 2. GO analysis of intersection targets in the treatment of MASLD with Yueju pill

图 2. 越鞠丸治疗 MASLD 交集靶点 GO 分析

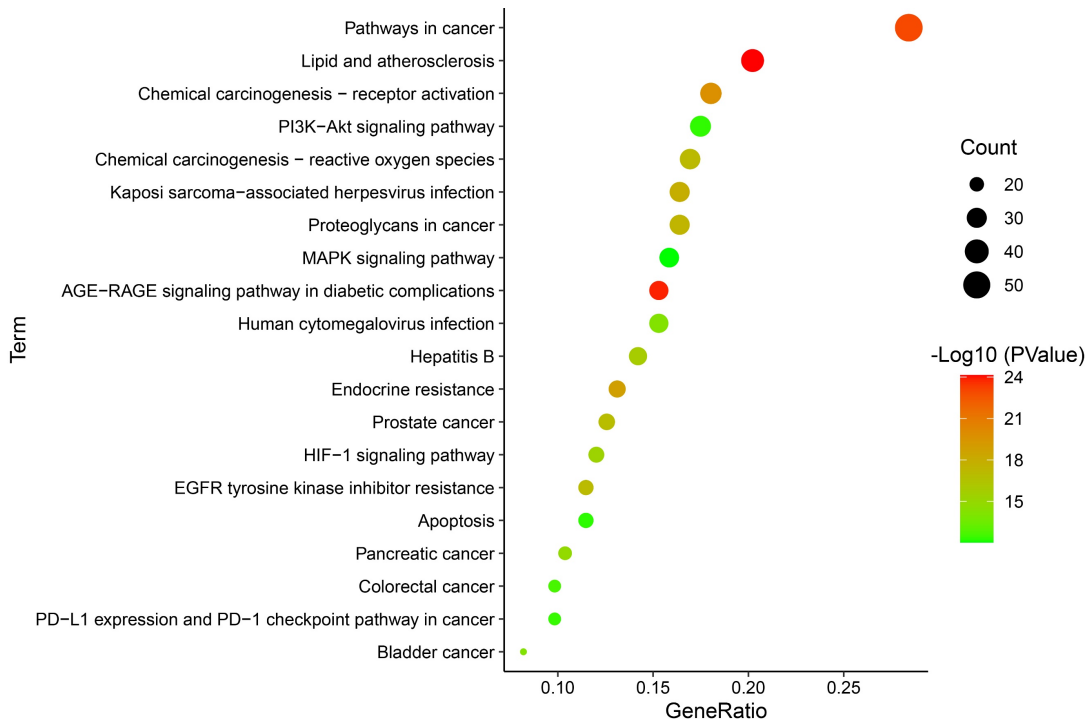


Figure 3. KEGG analysis of intersection targets in the treatment of MASLD with Yueju pill
图 3. 越鞠丸治疗 MASLD 交集靶点 KEGG 分析

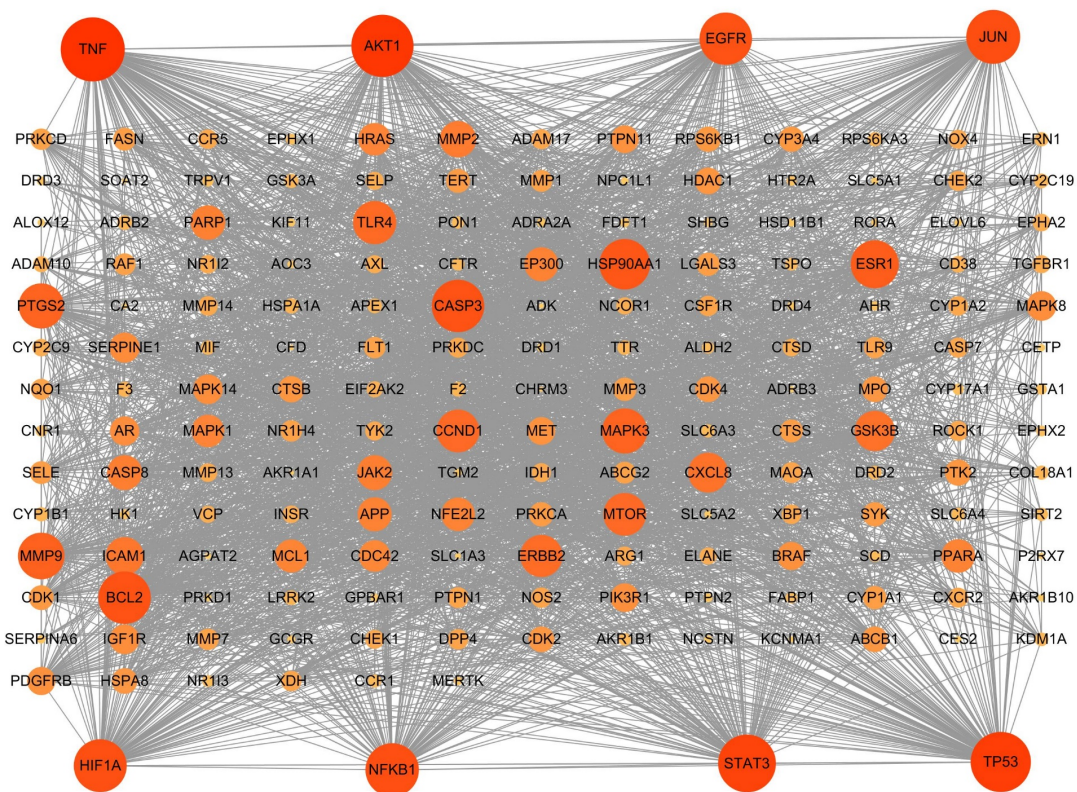


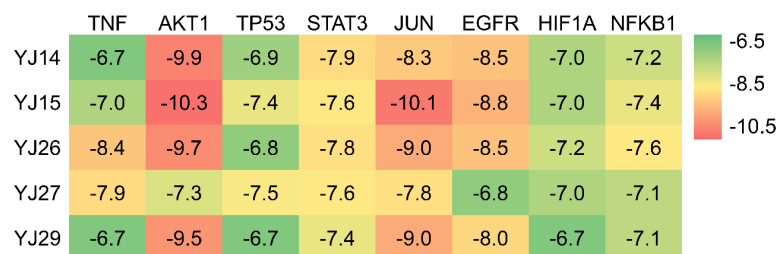
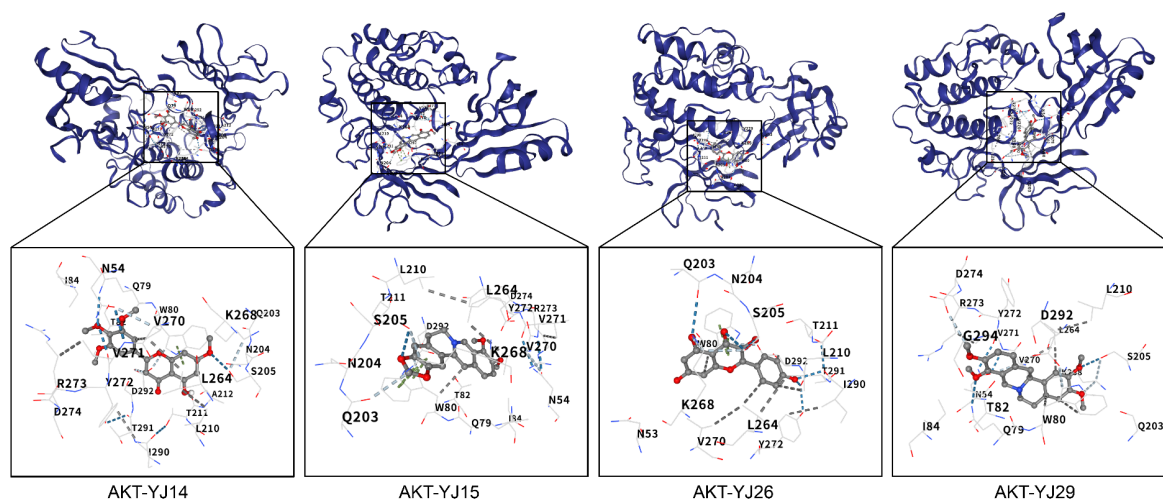
Figure 4. Intersection target PPI network
图 4. 交集靶点 PPI 网络

Table 2. Key targets of Yueju pill in the treatment of MASLD**表 2.** 越鞠丸治疗 MASLD 关键靶点

名称	Degree	Betweenness	Closeness
TNF	0.748971	123	0.084053
AKT1	0.736842	119	0.055968
TP53	0.722222	115	0.04008
STAT3	0.708171	110	0.035358
JUN	0.686792	102	0.0236
NFKB1	0.679104	101	0.019482
HIF1A	0.679104	100	0.022268
EGFR	0.679104	99	0.036332

3.6. 分子对接结果

使用 CB-DOCK2 平台对关键靶点和关键药物成分进行对接, 将对接结果绘制热图(图 5), 结合活性较好的成分与靶点进行可视化(图 6)。对接结果显示, 受体-配体的对接分数均 <-5 kcal/mol, 说明筛选的活性成分与核心靶点对接活性良好, 其中, 结合较好的有 AKT1-伞房花耳草素、AKT1-小檗碱、AKT1-山柰酚、AKT1-罗通定、JUN-小檗碱、JUN-山柰酚、JUN-罗通定、EGFR-小檗碱, 见图 6。

**Figure 5.** Molecular docking results of key targets and key components**图 5.** 关键靶点和关键成分分子对接结果

脂质代谢紊乱产生的损伤相关分子模式可通过 Toll 样受体 4 (TLR4)等模式识别受体激活 MAPK 通路, 驱动 NF- κ B 等转录因子的活化, 进而大量释放促炎因子, 加剧肝脏炎症, 而 PI3K/AKT 通路通常在巨噬细胞中发挥抗炎作用, 可以抑制 NF- κ B 的活性、促进抗炎因子的表达, 肝巨噬细胞中 MAPK 促炎信号与 PI3K/AKT 抗炎信号之间的动态平衡, 决定了其最终的炎症表型, 影响 MASLD 向代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)的转变[27]。分子对接结果显示, 多个关键靶点与关键成分具有良好的结合能力, 其中 AKT1 和 JUN 与多个关键成分具有较好的结合能力。AKT1 是 PI3K 通路的核心蛋白, 其功能降低不仅导致胰岛素抵抗和脂质堆积, 还会激活肝巨噬细胞释放炎症因子, 而这些炎症因子又进一步抑制 AKT1 活性, 导致肝损伤加剧[28]。JUN 蛋白是 MAPK 信号通路中的关键下游靶点, 当细胞受到外界刺激(如应激、炎症因子、生长因子等)时, 会激活 MAPK 级联反应中的 JNK 激酶, 进而激活 JUN, 促进成纤维细胞活化和胶原沉积[29]。此外, KEGG 富集到的 AGE-RAGE 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂抵抗、HIF-1 信号通路均与 MASLD 密切相关, 高血脂增加肝细胞内甘油醛水平, 经交联反应合成毒性 AGEs, 与 RAGE 结合后, 可触发细胞内信号转导并产生活性氧, 进而促进 MASLD 向脂肪性肝炎进展[30]。EGFR 作为受体酪氨酸激酶家族核心成员, 通过磷酸化下游 STAT3、MAPK 等通路, 调控细胞增殖、分化、代谢和炎症, 参与 MASLD 向脂肪变性、肝炎、肝纤维化和肝细胞癌进展的全过程[31]。HIF-1 α 是调控肝脂质代谢的核心转录因子, 在 MASLD 中肝细胞常处于缺氧状态, HIF-1 α 被激活并在疾病进展中发挥关键作用, HIF-1 α 上调肝脏中脂质摄取与合成相关基因的表达, 同时下调脂质氧化基因的表达, 从而促进肝内脂质沉积[32]。

综上所述, 通过网络药理学研究提示, 越鞠丸可能通过其多种活性成分同时作用于 PI3K/AKT 与 MAPK 这两条核心信号通路上的多个关键靶点, 并对其它通路同时进行了调控, 发挥改善 MASLD 的作用。通过调节 PI3K/AKT 与 MAPK 通路的交叉对话, 改善糖脂代谢、抑制氧化应激和炎症反应, 从而减轻肝脏损伤。

本研究从系统层面初步阐释了越鞠丸治疗 MASLD 潜在作用机制, 然而, 网络药理学虽能高效预测药物作用, 但存在明显局限, 研究为计算预测, 基于算法得到的相互作用缺乏实验验证, 同时数据库存在偏倚, 对新型靶点及低丰度分子覆盖不足。未来需通过实验弥补, 对核心靶点-化合物的结合进行定量测定, 借助 CRISPR 筛选、RNA 干扰或小分子抑制剂, 在细胞模型中对预测的关键节点进行功能敲除/过表达验证, 形成从计算预测到实验验证的闭环。

基金项目

安徽省大学生创新训练项目(S202512926077); 亳州市科技计划项目(bzzd2025002); 亳州学院科研项目(BYKQ202521); 亳州学院横向课题(BYH2026028)。

参考文献

- [1] Riazi, K., Azhari, H., Charette, J.H., Underwood, F.E., King, J.A., Afshar, E.E., *et al.* (2022) The Prevalence and Incidence of NAFLD Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 851-861. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00165-0)
- [2] 赵文霞, 许二平, 王宪波, 等. 非酒精性脂肪性肝炎中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1041-1048.
- [3] 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510.
- [4] 沈震洲, 张海燕, 刘立新. 代谢功能障碍相关脂肪肝疾病的研究进展[J]. 安徽医药, 2024, 28(8): 1496-1502.
- [5] 聂静, 唐映梅, 郭玲, 等. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 中外医学研究, 2024, 22(15): 179-184.
- [6] Keam, S.J. (2024) Resmetirom: First Approval. *Drugs*, **84**, 729-735. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02045-0>

- [7] 许琳洁, 史大卓, 张莹. 基于网络药理学及分子对接技术探讨越鞠丸加味治疗高脂血症、2型糖尿病、抑郁症“异病同治”的分子机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(10): 1750-1763.
- [8] 黄妍妍, 南淑玲. 越鞠丸研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9): 217-220.
- [9] 张瀚文, 于嘉祥, 石岩, 等. 基于肝脏 TMT 标记定量蛋白质组学技术研究越鞠丸防治“双心疾病”的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 26-36.
- [10] 李玉波, 郝改梅, 贾海骅, 等. 从肠道菌群多样性探讨越鞠丸对 ApoE^{-/-}小鼠血脂的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(11): 1559-1563.
- [11] 常燕, 林建国, 姚魁武. 越鞠丸治疗血脂异常机制的网络药理学预测及分子对接验证[J]. 中国医药导报, 2021, 18(33): 25-30.
- [12] 杨红莲, 张丽, 段玉红. 越鞠丸对代谢综合征模型大鼠的治疗作用及其对肝脏 AMPK- α 表达的影响[J]. 江苏中医药, 2015, 47(5): 77-79.
- [13] 邓国兴, 张金兰, 高玮, 等. 越鞠丸对非酒精性脂肪肝病大鼠肝脏 PPAR α 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(7): 1219-1220.
- [14] 段盈竹, 张欢, 于游, 等. 基于“木郁土壅”理论从“肝-肠轴学说”探析越鞠丸防治动脉粥样硬化的机制[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 99-102.
- [15] 李云, 刘天宇, 袁恒杰, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨甘草防治非酒精性脂肪肝病及肥胖的作用机制[J]. 中草药, 2023, 54(15): 4882-4894.
- [16] 崔红静, 姜丽, 张启云, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术分析越鞠丸水提物的化学成分及入血成分[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(8): 865-874.
- [17] Liu, Y., Yang, X., Gan, J., Chen, S., Xiao, Z. and Cao, Y. (2022) CB-Dock2: Improved Protein-Ligand Blind Docking by Integrating Cavity Detection, Docking and Homologous Template Fitting. *Nucleic Acids Research*, **50**, W159-W164. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac394>
- [18] Targher, G., Valenti, L. and Byrne, C.D. (2025) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *New England Journal of Medicine*, **393**, 683-698. <https://doi.org/10.1056/nejmra2412865>
- [19] 马驰远, 刘向哲, 韩珍珍, 等. 越鞠丸现代临床应用及作用机制研究[J]. 世界中医药, 2025, 20(1): 160-166.
- [20] Solinas, G. and Becattini, B. (2022) PI3K and AKT at the Interface of Signaling and Metabolism. In: Dominguez-Villar, M., Ed., *PI3K and AKT Isoforms in Immunity*, Springer, 311-336. https://doi.org/10.1007/978-3-031-06566-8_13
- [21] Zhu, Q., Ren, Y., Tang, X., Jia, S., Wu, J., Yao, X., et al. (2026) Protective Effect of Maren-Tiaogan Decoction on High-Fat Diet-Induced MASLD in Mice. *Fitoterapia*, **188**, Article ID: 107023. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.107023>
- [22] Lv, C., Zhao, L., Hou, J., Sun, H., Li, Z., Wu, Y., et al. (2025) Multi-Omics Reveals Total Flavones from *Abelmoschus manihot* (L.) Medik. [Malvaceae] Ameliorate MAFLD via PI3K/Akt/mTOR-Mediated Autophagy. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1601707. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1601707>
- [23] Zhou, K.X., Zhang, D., Bao, H.W. and Li, L.J. (2022) Network Pharmacology and Molecular Docking Study on the Effect of Kaempferol in Treatment of Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **42**, 788-794.
- [24] Gao, J., Cang, X., Liu, L., Lin, J., Zhu, S., Liu, L., et al. (2024) Ferrerol Alleviates Insulin Resistance and Hepatic Steatosis of Metabolic Associated Fatty Liver Disease by Targeting PTPN1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e70096. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70096>
- [25] Alshehade, S., Alshawsh, M.A., Murugaiyah, V., Asif, M., Alshehade, O., Almoustafa, H., et al. (2022) The Role of Protein Kinases as Key Drivers of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Progression: New Insights and Future Directions. *Life Sciences*, **305**, Article ID: 120732. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120732>
- [26] Zhang, S., Tang, J., Sun, C., Zhang, N., Ning, X., Li, X., et al. (2023) Dexmedetomidine Attenuates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury-Induced Apoptosis via Reducing Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress. *International Immunopharmacology*, **117**, Article ID: 109959. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109959>
- [27] Shi, P., Chen, X., Cao, J., Feng, Z. and Xue, B. (2025) Exploring the Mechanism of Modified Zexie Decoction against Metabolic Associated Fatty Liver Disease Based on Network Pharmacology and Experimental Validation. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **28**, 2408-2423. <https://doi.org/10.2174/0113862073344422240906051007>
- [28] Cheng, Y., Gu, W., Wu, X., Tian, W., Mu, Z., Ye, Y., et al. (2025) Allicin Alleviates Traumatic Brain Injury-Induced Neuroinflammation by Enhancing PKC- δ -Mediated Mitophagy. *Phytomedicine*, **139**, Article ID: 156500. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156500>

- [29] 叶蕾, 余亚平, 严茂祥, 等. 银杏叶提取物对肝纤维化大鼠肝脏内质网应激相关 c-jun 氨基末端激酶通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 293-295.
- [30] Sakasai-Sakai, A., Takeda, K. and Takeuchi, M. (2023) Involvement of Intracellular TAGE and the TAGE-RAGE-ROS Axis in the Onset and Progression of NAFLD/NASH. *Antioxidants*, **12**, Article 748. <https://doi.org/10.3390/antiox12030748>
- [31] Wang, Z., Jin, Z. and Xiong, Z. (2025) Research Progress of Epidermal Growth Factor Receptor in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Related Diseases. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **27**, 5418-5431. <https://doi.org/10.1111/dom.16653>
- [32] Liu, Q., Liu, H., Zheng, Y., Yang, Z. and Wen, S. (2025) HIF-1 α Regulates the Progression of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Digestion*. <https://doi.org/10.1159/000548503>