



基于网络药理学研究白芍治疗肝纤维化的作用机制

黄晴, 施春燕

Mechanism of Radix *Paeoniae Alba* in the treatment of liver fibrosis based on network pharmacology

HUANG Qing, SHI Chunyan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202208040>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学的肝力保胶囊保肝作用机制研究

Study on hepato-protective mechanism of Ganlibao capsule based on network pharmacology

药学实践与服务. 2018, 36(5): 403-408,416 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.005

网络药理学在中药作用机制中的研究进展

Advances in the mechanism of Traditional Chinese Medicine by network pharmacology method

药学实践与服务. 2018, 36(2): 97-102 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.001

基于网络药理学对降脂护肝胶囊干预脂肪肝的机制研究

Mechanism of Jiangzhihugan capsule in treatment of fatty liver based on network pharmacology

药学实践与服务. 2021, 39(3): 232-239, 248 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006054

基于网络药理学的青风藤治疗类风湿关节炎的作用机制研究

Mechanism of *Sinomenii caulis* in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology

药学实践与服务. 2021, 39(1): 17-22 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004117

基于网络药理学研究柴胡达胸合剂治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制

The mechanism study on Chaihudaxiong mixture in the treatment of coronavirus disease 2019 with network pharmacology approach

药学实践与服务. 2020, 38(4): 289-295 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004023

基于网络药理学探讨活血化瘀药治疗子宫内膜异位症的作用机制

A network pharmacology approach to explore mechanisms of activating blood circulation and removing blood stasis herbs in the treatment of endometriosis

药学实践与服务. 2020, 38(6): 516-522 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006002



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

基于网络药理学研究白芍治疗肝纤维化的作用机制

黄 晴, 施春燕 (上海健康医学院药学院, 上海 201318)

[摘要] 目的 基于网络药理学方法探讨白芍治疗肝纤维化的可能作用机制。方法 使用 TCMSP 数据库筛选出白芍的活性成分。借助 PubChem 和 Swiss Target Prediction 数据库预测白芍有效成分的潜在作用靶点。运用 GeneCards 及 OMIM 数据库筛选肝纤维化对应靶点, 利用 Venn2.1.0 获得白芍与肝纤维化疾病的共同靶点。使用 Cytoscape3.9.0 软件构建“白芍-有效成分-交集靶点-肝纤维化”网络图, 预测主要活性部位, 使用 String 数据库绘制 PPI 网络。利用 DAVID 数据库对有效作用靶点进行 GO 分析及 Pathway 中的 KEGG 进行富集分析。结果 筛选得到白芍有效成分 6 个, 作用靶点 213 个; 肝纤维化靶点 155 个; 白芍治疗肝纤维化的靶点 49 个; 主要活性成分是山萘酚、芍药苷、白桦脂酸及 β -谷甾醇。GO 富集分析显示 269 个生物过程、30 个细胞组成、64 个分子功能, KEGG 通路富集分析共 67 条通路。结论 通过网络药理学方法初步研究白芍抗肝纤维化的作用机制, 表明白芍具有多成分、多通路、多靶点等的作用特点, 为进一步相关实验研究提供参考。

[关键词] 白芍; 肝纤维化; 作用机制; 网络药理学

[文章编号] 2097-2024(2023)08-0485-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202208040

Mechanism of *Radix Paeoniae Alba* in the treatment of liver fibrosis based on network pharmacology

HUANG Qing, SHI Chunyan (School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China)

[Abstract] **Objective** To explore the possible mechanism of *Radix Paeoniae Alba* on hepatic fibrosis based on network pharmacology. **Methods** TcmSP database was used to screen the active components of *Paeonia alba*. With the help of PubChem and Swiss target prediction database, the potential action targets of the effective components of *Paeonia Alba* were predicted. GeneCards and OMIM databases were used to screen the corresponding targets of liver fibrosis, and venn2.1.0 was used to obtain the common targets of white peony and liver fibrosis. Cytoscape 3.9.0 software was used to build the network diagram of “white peony - active ingredients - intersection target - liver fibrosis” and to predict the main active sites. String database was used to draw the PPI network. Go analysis of effective targets and enrichment analysis of KEGG in pathway were performed by David database. **Results** Six effective components, 213 targets of *Paeonia Alba* and 155 hepatic fibrosis targets were screened. There were 49 targets of *Radix Paeoniae Alba* in the treatment of liver fibrosis. The main active ingredients are kaempferol, paeoniflorin, mairin and β -Sitosterol. Go enrichment analysis showed 269 biological processes, 30 cell compositions, 64 molecular functions, and 67 pathways in KEGG pathway enrichment analysis. **Conclusion** The mechanism of anti-hepatic fibrosis of *Radix Paeoniae Alba* has been preliminarily studied through network pharmacology, which shows that *Radix Paeoniae Alba* has multi-component, multi-target, and multi-channel effects, and provides reference for further experimental research.

[Key words] *Radix Paeoniae Alba*; Liver fibrosis; Mechanism of action; network pharmacology

我国乙肝患病率高,因此重视各类肝病研究和治疗极为重要^[1]。肝纤维化作为各类肝脏疾病的前期症状,更应重点关注。肝纤维化是肝脏内弥漫性细胞外基质过度累积,导致肝内纤维结缔组织异常沉积的自我损伤修复反应^[2],是多数慢性肝脏疾病

向肝硬化进展的必经过程^[3],会引发腹水、肝性脑病等并发症,极大地危害了人类的生命健康。因此,在早期就重视肝纤维化,并采取积极有效的治疗措施对于阻止该疾病的进一步发展,甚至逆转肝纤维化具有重要的意义。目前已有大量中医药研究表明,药性以寒性、温性居多,药味以苦味、辛味为多,归经以肝经、脾经、胃经为主的中药对于抗肝纤维化有较为显著的作用^[4]。

白芍为毛茛科植物芍药(*Paeonia tactoria* Pall)的干燥根,味苦酸甘,性微寒,归肝、脾经,兼具正治、旁治、反治三法而调肝^[5]。有研究认为白芍为

[基金项目] 教改专项-实践教学-中药方剂临床数据挖掘在镇痛组方中药研发中的应用 (A3-0200-22-309009-208)

[作者简介] 黄 晴, 本科生, Tel: 18221625028, Email: 1287258372@qq.com

[通信作者] 施春燕, 硕士, 研究方向: 中药药理学, Tel: 13962735076, Email: shicy@sumhs.edu.cn

肝病治疗方面极为重要的一味药,白芍及其复方可用于肝纤维化疾病的治疗,并产生明显的改善作用^[6-7],但具体作用机制尚不明确。因此,本研究基于网络药理学“多成分、多靶点、多途径”的方法,分析白芍治疗肝纤维化过程中的活性成分、作用靶点及多种途径,为后续基础研究及临床实验研究提供数据支持及科学依据。

1 材料与方法

1.1 白芍活性成分的筛选及对应靶点的预测

在中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 数据库 Herb Name 中输入“白芍”,设置 ADME 参数为:口服生物利用度(OB)>30%、类药性(DL)>0.18,筛选白芍的有效活性成分。进入 PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库查找与白芍有效活性成分相对应的 Smiles 表达式,导入 Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>)数据库,预测白芍有效活性成分对应的靶点。

1.2 肝纤维化疾病相关靶点筛选

使用 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库、OMIM(<https://omim.org/>)数据库筛选肝纤维化对应靶点,以“liver fibrosis”为关键词进行筛选。

1.3 “药物-活性成分-靶点-疾病”网络构建

通过 Venny(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)平台绘制韦恩图,筛选白芍与肝纤维化疾病的共同靶点。将共同靶点的数据导入 Cytoscape 3.9.0 软件,构建“白芍-活性成分-靶点-肝纤维化”网络图进行分析,根据 Degree 值区别节点大小, Degree 值越大,表明该节点在网络中越重要。

1.4 PPI 网络构建

将上述白芍于肝纤维化疾病的共同靶点的数据导入 String(<https://cn.string-db.org/>)数据库,物种(Organisms)选择人(Homo sapiens),设置为 medium confidence(0.400),构建蛋白相互作用图,

即 PPI 网络,并下载其 TSV 文件,导入 Cytoscape 3.9.0 软件中进行拓扑参数分析,并根据 Degree 值区别节点的大小, Degree 值越大,表明该节点在网络中越重要。

1.5 GO 功能注释及 KEGG 通路富集分析

将白芍与肝纤维化共同的 49 个靶点信息输入 DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库,设置物种为人, $P < 0.01$,分别勾选 GO 分析中的生物过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF)以及 Pathway 中的 KEGG 进行富集分析,提取结果后,应用微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)平台绘制气泡图进行可视化分析,其中 P 值显示为各节点的颜色变化,基因数显示为气泡大小。

2 结果

2.1 白芍有效活性成分的筛选

在 TCMSP 数据库中发现 85 个白芍的化学成分,设置 ADME 参数为口服生物利用度(OB)<30%、类药性(DL)<0.18 后即筛出 13 个白芍的有效活性成分。将活性成分导入 PubChem 数据库查找 Smiles 表达式,其中有 4 个活性成分(MOL001910、MOL001918、MOL001928、MOL001930)未查询到相应的 Smiles 表达式。将剩余 9 个有效活性成分导入 Swiss Target Prediction 数据库,预测白芍有效活性成分对应的靶点,其中有 2 个活性成分(MOL001921、MOL000492)无相关作用靶点。因此,共获得符合筛选条件的白芍活性成分 6 个,见表 1。

2.2 筛选肝纤维化疾病相关靶点

通过检索 GeneCards 数据库,共获得 7711 个肝纤维化疾病靶点,设置“Relevance Score”>10,筛选出靶点 773 个,再检索 OMIM 数据库,共得到 56 个条目,去重后共得到 155 个靶点。将二数据库所得到的疾病靶点汇总并去重,共得到 883 个靶点。绘制韦恩图,见图 1。通过二者交集部分可知白芍治疗肝纤维化的潜在靶点有 49 个。

表 1 白芍活性成分表

| 成分代码 | 成分名称 | 中文名称 | OB% | DL |
|-----------|---|--|-------|------|
| MOL001919 | (3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione | (3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-二羟基-4,4,8,10,14-五甲基-2,3,5,6,7,9-六氢-1H-环戊[a]菲-15,16-二酮 | 43.56 | 0.53 |
| MOL001924 | paeoniflorin | 芍药苷 | 53.87 | 0.79 |
| MOL000211 | Mairin | 白桦脂酸 | 55.38 | 0.78 |
| MOL000358 | beta-sitosterol | β-谷甾醇 | 36.91 | 0.75 |
| MOL000359 | sitosterol | 谷甾醇 | 36.91 | 0.75 |
| MOL000422 | kaempferol | 山萘酚 | 41.88 | 0.24 |

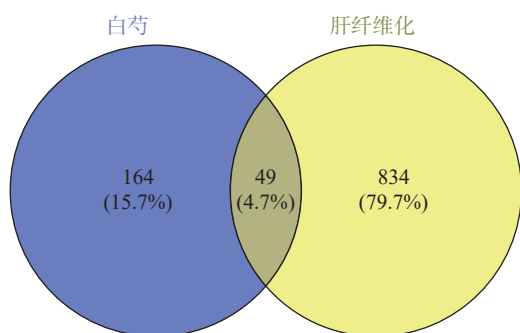


图1 白芍治疗肝纤维化潜在靶点的韦恩分析图

2.3 “白芍-有效成分-交集靶点-肝纤维化”网络图构建

利用 Cytoscape3.9.0 软件构建“白芍-有效成

分-交集靶点-肝纤维化”网络图, 见图 2, 根据 Degree 值区别节点大小, Degree 值越大, 颜色越深。因此, 分析结果表明, 白芍治疗肝纤维化的主要活性成分前四位为山奈酚、芍药苷、白桦脂酸及 β -谷甾醇。

2.4 PPI 网络构建

将药物白芍与疾病肝纤维化的共同作用靶点导入 String 数据库, 物种(Organisms)选择人(Homo sapiens), 设置为 medium confidence(0.400), 获得节点数(node)49, 边数(edge)328, 平均节点度(average node degree)13.4, 平均局部聚类系数(avg. local clustering coefficient)0.633, PPI 富集 $P < 1 \times 10^{-16}$, 构建白芍与肝纤维化共同靶点蛋白 PPI 网络图, 见图 3。

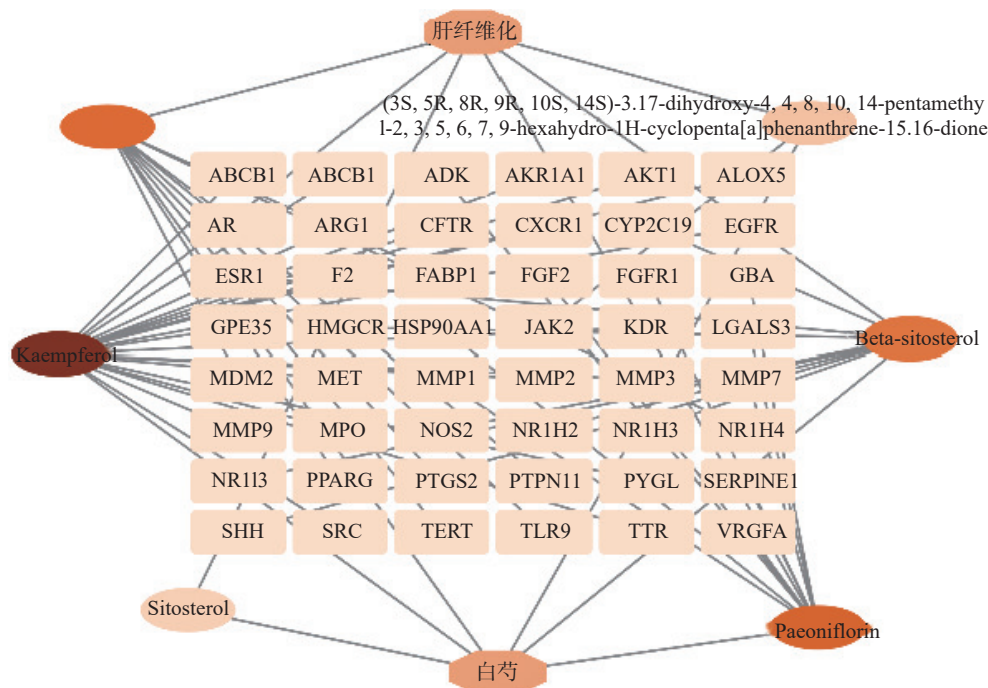


图2 “白芍-有效成分-交集靶点-肝纤维化”网络图

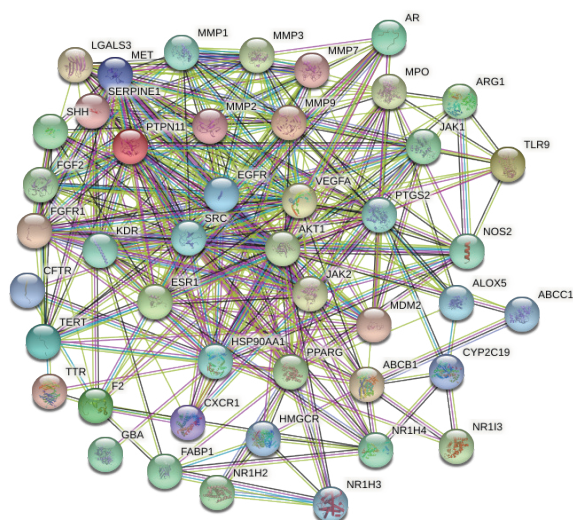


图3 白芍与肝纤维化共同靶点蛋白 PPI 网络图

2.5 成分-靶点相互作用网络图构建

将白芍与肝纤维化共同作用靶点导入 Cytoscape3.9.0 软件进行网络分析(见图 4)。Degree 值越大, 圆形的直径越大, 颜色越红, 说明在该网络中的关联度就越高, 其中, Degree 值排名前 5 的分别为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、肉瘤基因(SRC)、表皮生长因子受体(EGFR)和基质金属蛋白酶-9(MMP9), 他们的 Degree 值分别为 35、33、30、29 和 28。因此, 推测这些靶点在白芍治疗肝纤维化过程中具有较为重要的作用。

2.6 白芍-肝纤维化共同靶点 GO 以及 KEGG 通路富集分析

运用 DAVID 数据库, 将药物与疾病的共同靶

点进行 GO(BP、CC、MF)分析以及 KEGG 分析, 取 P 值 <0.01 , 所得富集分析数据导入微生信平台, 通过气泡图显示前 20 个分析结果。BP 富集分析结果见图 5、CC 富集分析结果见图 6、MF 富集分析结果见图 7、KEGG 通路富集分析结果见图 8。

在 GO 富集分析中, 分别对生物过程(BP)、细胞组成(CC)和分子功能(MF)的前 20 个条目制作气泡图进行可视化分析。其中, 富集条目在纵坐标上表示, 富集基因个数在横坐标上表示。图 5 显示的 BP 主要涉及血管平滑肌细胞增殖的正向调节、细胞应激反应、磷脂酰肌醇 3-激酶信号的正向调节、基因表达的负调控等; 图 6 显示的 CC 主要涉

及细胞外基质、细胞外间隙、高分子复合物、受体复合体、质膜等部位; 图 7 显示的 MF 主要涉及 RNA 聚合酶 ii 转录因子活性、锌离子结合、蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白激酶活性等, 表明白芍在多种途径上对肝纤维化均产生影响。

KEGG 通路富集分析共 67 条路径, 选取前 20 个条目制作气泡图进行可视化分析, 根据图 8 可知, 与肝纤维化相关的分别有癌症通路(21 个靶点)、癌症中的蛋白聚糖(14 个靶点)、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性(9 个靶点)、膀胱癌(8 个靶点)、前列腺癌(7 个靶点)等。其中涉及到的靶点基因, 出现频率较高的为 AKT1、EGFR、SRC、

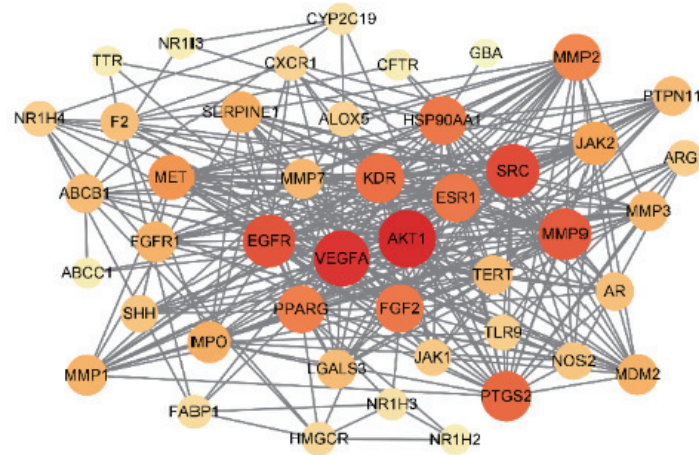


图 4 白芍与肝纤维化共同靶点蛋白相互作用网络图

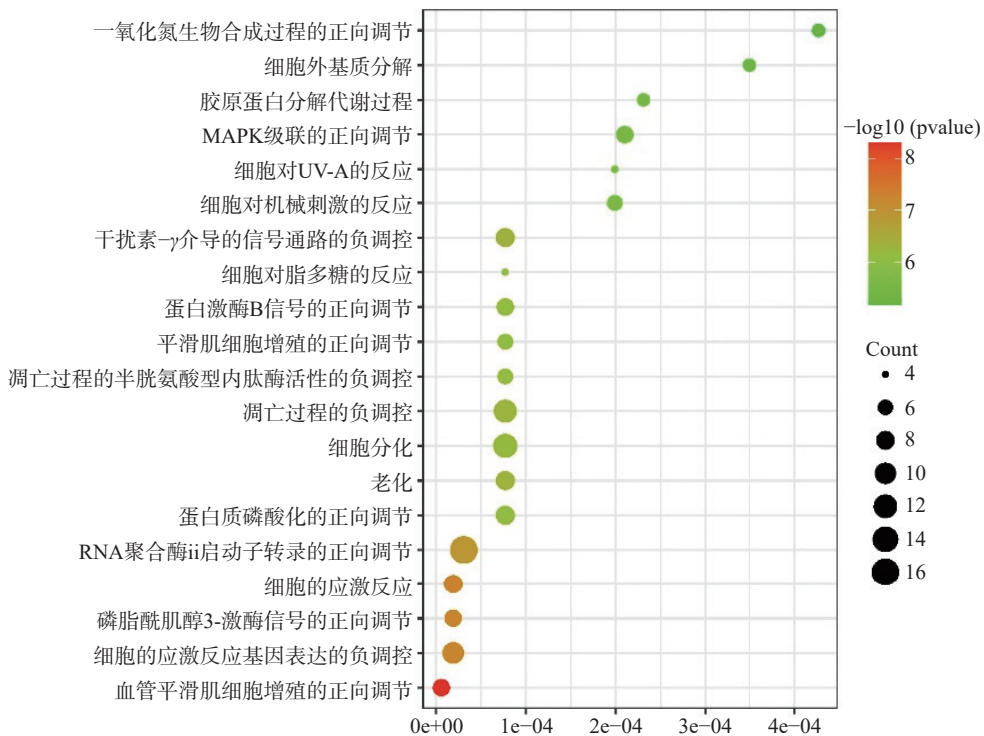


图 5 BP 富集分析气泡图

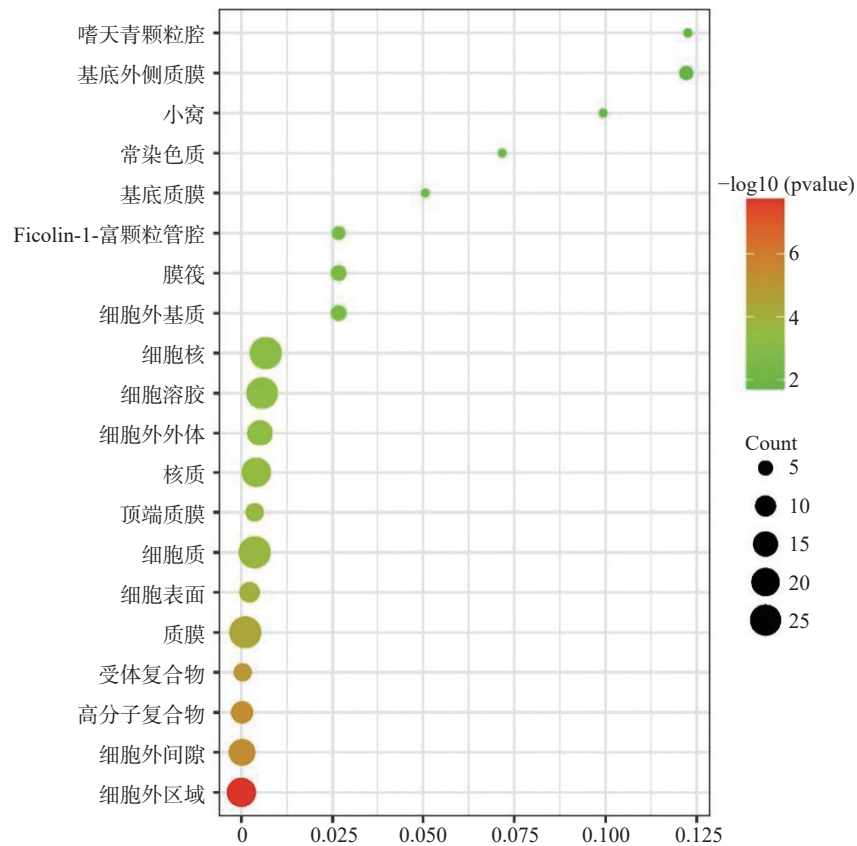


图6 CC富集分析气泡图

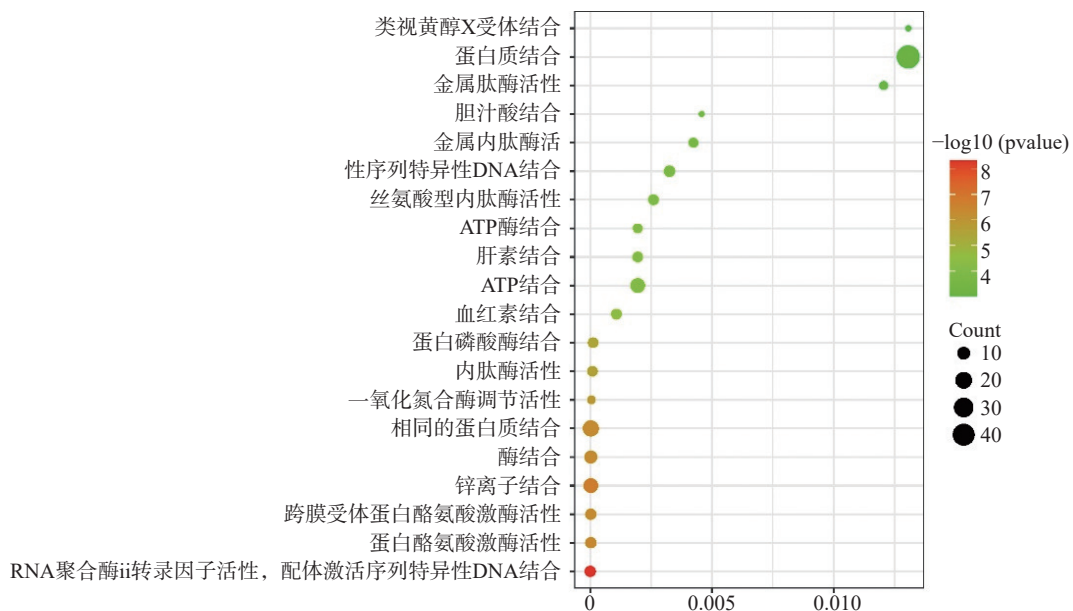


图7 MF富集分析气泡图

VEGFA、MMP3 及 MMP9。

3 讨论

肝纤维化的病理过程是由于肝细胞受损后,肝星状细胞(HSC)增殖活化,进一步分化成为肌成纤维(MFB),使细胞外基质(ECM)过度沉积的一种状

态^[8]。刘海成等^[9]研究表明,中药对于肝纤维化的延缓及逆转是有效的。中药白芍味苦酸甘,性微寒,有敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳的功效^[5],在肝纤维化治疗中疗效可靠。

本研究通过 TCMSP 数据库筛选白芍有效活性成分 6 个,分别是 (3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-

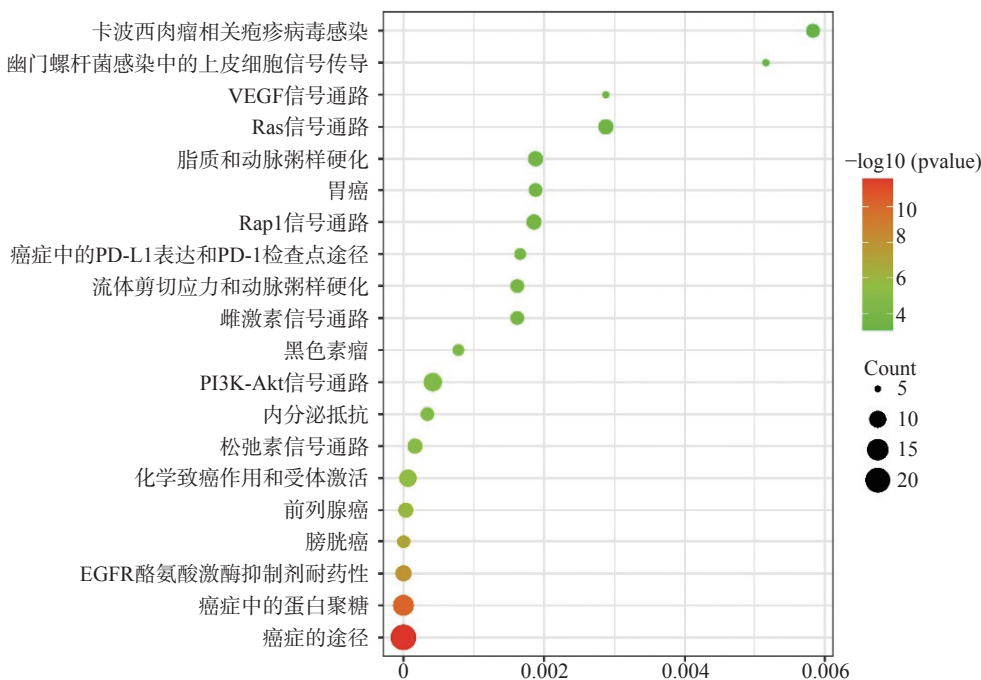


图8 KEGG 通路富集分析气泡图

二羟基-4,4,8,10,14-五甲基-2,3,5,6,7,9-六氢-1H-环戊[a]菲-15,16-二酮、芍药苷、白桦脂酸、β-谷甾醇、谷甾醇及山萘酚。通过 PubChem 和 Swiss Target Prediction 数据库筛选出 213 个白芍作用靶点。通过 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库检索并去重, 筛出 883 个肝纤维化相关靶点。通过 venny 平台, 取白芍作用靶点与肝纤维化靶点的交集部分, 获得 49 个共同靶点。构建“白芍-有效成分-交集靶点-肝纤维化”网络图, 得到白芍治疗肝纤维化的主要活性成分前四位分别为山萘酚、芍药苷、白桦脂酸及 β-谷甾醇。将上述共同靶点导入 String 数据库, 获得白芍与肝纤维化共同靶点蛋白 PPI 网络图, 根据 Degree 值的大小筛选出 5 个关键靶点, 分别是 AKT1、EGFR、SRC、VEGFA、MMP3 及 MMP9。GO 富集分析中显示白芍在生物过程、细胞组成、分子功能等多个途径上对肝纤维化疾病均产生影响。KEGG 通路富集分析中显示, 癌症、炎症、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性等通路是白芍与肝纤维化疾病共同靶点富集最多的通路。

通过构建“白芍-有效成分-交集靶点-肝纤维化”网络图, 可知白芍治疗肝纤维化的主要活性成分前四位为山萘酚、芍药苷、白桦脂酸及 β-谷甾醇。山萘酚属于黄酮类化合物, 具有抗炎、抗癌、免疫调节等作用^[10], Taifu 等^[11]研究发现, 山萘酚可有效降低肝组织坏死程度, 抑制胶原蛋白沉积和 HSC 活化。沈雨莎等^[8]研究发现, 芍药苷可通过抑制 NOX、HIF-1α, 激活 Nrf2 等的表达、抑制炎

症因子的释放、在基因层面抑制 NF-κβ 等多种途径抑制 HSCs 产生 ECM 发挥抗肝纤维化作用, 从而形成抗炎保肝的作用^[12]。白桦脂酸是三萜类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤等作用, 通过增加 MMP-13 以及 t-HSC/CI-6 细胞中 P-STAT3 的表达, 发挥抗肝纤维化的作用^[13]。Kripa 等^[14]研究发现, 白术中的 β-谷甾醇可有效降低佐剂诱导的关节炎大鼠血清和组织中的炎症指标含量, 说明 β-谷甾醇具有一定抗炎作用^[15]。综上所述, 白芍中的主要活性成分具有抗炎保肝等多种药理作用, 这为治疗肝纤维化疾病提供支持, 有一定的科学依据和研究价值。

GO 富集分析显示 269 个生物过程、30 个细胞组成、64 个分子功能。根据此分析推测这些主要靶点主要集中在细胞外基质、细胞外间隙、高分子复合物、受体复合体、质膜等部位发挥作用, 通过血管平滑肌细胞增殖的正向调节、细胞应激反应、磷脂酰肌醇 3-激酶信号的正向调节、基因表达的负调控等生物过程, 发挥 RNA 聚合酶 II 转录因子活性、锌离子结合、蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白激酶活性等分子功能。KEGG 通路富集分析显示共 67 条通路, 排名较前列的通路集中在癌症、炎症、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性等通路。其中, 癌症通路所连接的靶点最多(21 个靶点), 表明如抑制该通路可阻滞肝纤维化向肝癌发展。Feng 等^[16]研究发现, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路可通过抑制 EGFR 下游蛋白激酶 B 及其磷酸化, 降低细胞周期蛋白 B1 的表达, 从而

抑制 HSC 增殖活化。

通过 PPI 网络的分析发现, Degree 值较高的是 AKT1、VEGFA、SRC、EGFR 和 MMP9, 推测这些靶点在白芍治疗肝纤维化过程中具有较为重要的作用。AKT1 是 AKT 激酶之一, AKT 信号通路可通过抑制肝组织细胞 EMT, 发挥抗肝纤维化的作用^[17]。VEGFA 是促血管生成因子血管内皮生长因子 A, 肝细胞敲除 VEGFA 后可减轻血管内皮功能障碍, 可抑制 HSC 活化增殖, 进一步抑制肝纤维化^[18]。SRC 是肉瘤基因, 可抑制 HSC 活化, 从而抑制肝纤维化^[19]。EGFR 是表皮生长因子, 可活化 HSC, 抑制其信号传导, 可以起到延缓或逆转肝纤维化的作用^[20]。MMP9 是基质金属蛋白酶-9, 可直接或间接调控 ECM 的降解, 研究表明其对肝纤维化的影响与炎症之间存在关联^[21]。综上, 这些靶点参与了肝纤维化的发展过程, 主要涉及 HSC 的活化、炎症及 ECM 的降解等, 与当前研究相符, 可作为药物的作用靶点。

本研究通过中药活性成分的筛选、靶点及有效活性成分的预测、蛋白相互作用网络图的构建等, 利用网络药理学“多成分、多靶点、多途径”的分析方法, 通过数据挖掘来阐述白芍治疗肝纤维化的作用机制, 发现白芍多成分通过 AKT1、VEGFA、SRC、EGFR 和 MMP9 等多靶点, 在 HSC 的活化、炎症及 ECM 的降解上抑制肝纤维化, 并对肝纤维化的进程进行干预和调控。进而为开发治疗肝纤维化的中药新药提供有效的思路和方法。但是, 本研究所得到的结果尚存一定局限性, 因数据库数据有限会导致分析结果受限, 获取靶点数量有限并不适用于新的作用靶点的发现, 不能完全揭示药理作用。因此, 为进一步明确白芍治疗肝纤维化的作用机制, 仍需做相关动物实验进行深入验证, 以准确揭示白芍抗肝纤维化的作用机制。

【参考文献】

- [1] 周怡驰. 柴芪益肝方治疗肝纤维化的临床和实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [2] 张美军, 杨胜辉. 中医药治疗肝纤维化研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(10): 173-176.
- [3] 吴晓明, 何强, 尤圣杰, 等. 中药复方抗肝纤维化作用机制研究概述 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(6): 675-680.
- [4] 罗茂权, 黄菊芳, 黎敏航, 等. 中药治疗肝纤维化的用药规律研究 [J]. *广西医学*, 2021, 43(1): 52-55, 136.
- [5] 王继莹, 艾宗雄, 谢晶日. 土鳖虫、姜黄、鳖甲、白芍治疗肝纤维化经验 [J]. *北京环球中医药*, 2021, 14(2): 306-308.
- [6] 穆晓红, 张双明. 白芍总甙对大鼠肝纤维化形成中肝窦内皮细胞的作用及血清 TNF- α 的表达研究 [J]. *光明中医*, 2009, 24(4): 745-746.
- [7] 马丽, 李作孝. 白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(17): 244-246.
- [8] 沈雨莎, 胡边, 潘小平. 芍药苷抗肝纤维化的分子机制研究进展 [J]. *内蒙古中医药*, 2019, 38(5): 162-163.
- [9] 刘成海, 赵志敏, 吕靖. 中医对肝纤维化逆转的认识与治疗 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(4): 728-733.
- [10] 于玲, 王知斌, 王秋红, 等. 黄芪中黄酮类化合物药理作用研究进展 [J]. *中医药信息*, 2018, 35(2): 104-108.
- [11] XU T, HUANG S, HUANG Q, et al. Kaempferol attenuates liver fibrosis by inhibiting activin receptor-like kinase 5[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6403-6410.
- [12] 韩超, 郑琳颖, 吕俊华, 等. 白芍总苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质浸润及纤维化的抑制作用 [J]. *医药导报*, 2014, 33(10): 1294-1299.
- [13] 李欣. 白桦脂酸基于调节 STAT3 信号通路改善 [D]. 延吉: 延边大学, 2015.
- [14] KRIPA K G, CHAMUNDEESWARI D, THANKA J, et al. Modulation of inflammatory markers by the ethanolic extract of *Leucas aspera* in adjuvant arthritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 1024-1027.
- [15] 任建敏. 食物中植物甾醇生理活性及药理作用研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2015, 36(22): 389-393, 399.
- [16] FENG Y, YING H Y, QU Y, et al. Novel matrine derivative MD-1 attenuates hepatic fibrosis by inhibiting EGFR activation of hepatic stellate cells[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(9): 662-672.
- [17] 陈鑫栋, 仲威龙, 闫佩瑶, 等. 芹菜素通过 PDK1/AKT 信号通路抑制小鼠肝纤维化 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(7): 1010-1016.
- [18] 沈皓. VEGFA 在肝再生及非酒精性脂肪性肝病中的功能及机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [19] 管文婕. 咖啡因经腺苷 A_{2A} 受体介导的 cAMP/PKA/Src/ERK1/2/p38MAPK 信号转导通路抑制乙醛诱导的 HSC-T6 增殖活化的作用研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012.
- [20] SCHEVING LA, ZHANG XQ, THREADGILL DW, et al. Hepatocyte ERBB₃ and EGFR are required for maximal CCl₄-induced liver fibrosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(5): G807-G816.
- [21] 黄倩, 杨燕, 曾锐, 等. 基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶水解酶对肝纤维化的调控及相关治疗药物研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(6): 1420-1425.

【收稿日期】 2022-08-08 【修回日期】 2022-11-14

【本文编辑】 费永和