

基于网络药理学联合加权基因共表达网络分析黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病的作用机制

邬东东¹, 杨启帆¹, 方柔柔¹, 徐守竹^{1*}, 赵晶^{2*}

1. 陕西中医药大学 公共卫生学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西省针灸结合重点实验室, 陕西 咸阳 712046

摘要: **目的** 运用网络药理学结合加权基因共表达网络分析(WGCNA)探究黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病的作用机制。**方法** 利用中药系统药理数据分析平台(TCMSP)检索黄精主要活性成分, 并采用 Pharm Mapper 平台挖掘黄精活性成分相关靶点。在 GeneCards 数据库中下载并整理了代谢性相关脂肪性肝病相关基因。通过 GEO 平台下载代谢性相关脂肪性肝病相关基因芯片 GSE89632, 使用 R 软件 limma 包进行差异分析, 并运用 WGCNA 筛选出的模块基因作为疾病靶点基因。R 软件 Venn Diagram 包进行交集分析并可视化。采用 R 软件 clusterProfiler 包对交集靶点基因进行基因本体论(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。采用 Cytoscape 软件进行“药物-活性成分-共同靶点”网络的构建与分析。将交集靶点基因上传至 String 数据库, 把结果数据导入至 Cytoscape 软件构建蛋白相互作用(PPI)网络并筛选核心靶点基因。采用 MOE 软件进行分子对接。**结果** 共筛选出黄精活性成分 12 个, 成分相关靶点 327 个; GeneCards 数据库整理获得代谢性相关脂肪性肝病相关基因 1 227 个; WGCNA 关联模块基因 2 639 个; 最终获得黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病靶点基因 18 个。富集分析发现 18 个靶点基因通过调控胰岛素抵抗、脂质和动脉粥样硬化、代谢性相关脂肪性肝病等信号通路, 参与细胞间信号传导、脂质代谢、氧化应激、炎症反应等生物过程。分子对接研究显示核心靶点与相关黄精活性成分结合稳定。**结论** 黄精具有治疗代谢性相关脂肪性肝病的作用, 且在治疗代谢性相关脂肪性肝病中具有多靶点、多成分、协同作用的特点。

关键词: 黄精; 代谢性相关脂肪性肝病; 加权基因共表达网络分析; 网络药理学; β -谷甾醇; 无梗五加苷 B

中图分类号: R285; R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1606-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.008

Mechanism of *Polygonati Rhizoma* in treatment of metabolically associated fatty liver disease based on network pharmacology and WGCNA

WU Dong-dong¹, YANG Qi-fan¹, FANG Rou-rou¹, XU Shou-zhu¹, ZHAO Jing²

1. School of Public Health, Traditional Chinese Medicine Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Shaanxi Key Laboratory of Acupuncture & Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of *Polygonati Rhizoma* in treatment of metabolically associated fatty liver disease by network pharmacology and WGCNA. **Methods** The TCMSP database was used to retrieve the main active ingredients of *Polygonati Rhizoma* and the active ingredient-related targets were predicted by PharmMapper. The genes related to metabolically associated fatty liver disease were obtained from GeneCards, and the gene chip data (GSE89632) related to metabolically associated fatty liver disease was downloaded from the GEO platform, and the limma package of R software was used for differential analysis, and the module genes selected by WGCNA were used as disease target genes. R software Venn Diagram package for intersection analysis visualization. R software clusterProfiler package was used to perform gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) signaling pathway enrichment analysis for intersection target genes. Cytoscape

收稿日期: 2023-02-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82100488); 陕西省重点研发计划项目(2021SF-071); 陕西省教育厅科学研究项目(21JSS012); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202210716019)

作者简介: 邬东东, 男, 研究方向为中药药理学。E-mail: wdd7514@163.com

***通信作者:** 徐守竹, 男, 博士, 从事中药药理学研究。E-mail: xsz@sntcm.edu.cn

赵晶, 女, 博士, 从事心脑血管药理学研究。E-mail: zhaojing_1207@126.com

software was used to construct and analyze the “active ingredient - common target” network. The intersection target genes were uploaded to String database, and the result data were imported into Cytoscape software to construct protein interaction network (PPI) and screen the core target genes. Molecule operating environment (MOE) software was used to verify the molecular docking between active components and core targets. **Results** A total of 12 active ingredients and 327 related targets were screened out. A total of 1 227 genes related to metabolically associated fatty liver disease were obtained from GeneCards database. 2 639 WGCNA associated module genes. Finally, 18 target genes were obtained for the treatment of metabolically associated fatty liver disease with *Polygonati Rhizoma*. Enrichment analysis showed that 18 target genes were involved in cellular signaling, lipid metabolism, oxidative stress, inflammation and other biological processes by regulating insulin resistance, lipid and atherosclerosis, and metabolically associated fatty liver disease. Molecular docking studies showed that the core target was stable in binding with related active components. **Conclusion** *Polygonati Rhizoma* has an effect of treating metabolically associated fatty liver disease, and which showed the characteristics of multi-target, multi-component, and synergistic effects on the treatment of metabolically associated fatty liver disease. **Key words:** *Polygonati Rhizoma*; metabolically associated fatty liver disease; WGCNA; network pharmacology; β -sitosterol; sessile pentaside B

随着生活水平的提高、饮食结构和习惯的改变, 脂肪肝发病率显著上升且向低龄人群发展趋势, 已成为威胁人类健康的常见慢性疾病^[1]。代谢性相关脂肪性肝病是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤, 分为非酒精性单纯性肝脂肪病变、非酒精性脂肪性肝炎和与之相关的肝硬化, 病理表现为弥漫性肝细胞脂肪病变^[2]。目前代谢性相关脂肪性肝病的发病原因尚不明确, 存在多种假说, 如“二次打击”学说^[3]、脂毒性学说^[4]等。但是, 任何一种假说都不能完全阐明代谢性相关脂肪性肝病的病因, 以致临床治疗方法多样。中医药在治疗代谢性相关脂肪性肝病方面具有独特的优势^[5], 但中医药治疗代谢性相关脂肪性肝病的作用机制尚不明确, 亟待阐明。

黄精是一种百合科植物, 药用部位为根状茎, 在我国盛产于内蒙古、河北、陕西、云南等地^[6]。《名医别录》中记载黄精具有“补中益气, 除风湿, 安五脏, 久服轻身、延年、不饥”等功效^[7]。此外, 医书古籍也有记载其可用于治疗脾胃虚弱、体倦乏力、肺虚燥咳、精血不足、内热消渴等症状。近年来研究发现, 黄精在抗衰老、调节血糖血脂、抗菌抗肿瘤等方面具有潜在药用价值^[8-9], 可以通过调控氧化应激损伤发挥对非酒精性脂肪肝大鼠肝保护作用^[10], 而且能够促进代谢性相关脂肪性肝病的良性转归^[11-14]。此外, 黄精也是治疗代谢性相关脂肪性肝病常用中成药的主要中药材之一, 然而其治疗代谢性相关脂肪性肝病的作用及机制报道较少。

网络药理学是以系统生物学理论为基础, 药理学为方向建立“药物-疾病-靶点-通路”系列网络关系的研究方法, 其可以建立中药成分与疾病相互作用网络, 为中药的复杂性研究提供了清晰的思

路和视角^[15]。本研究基于网络药理学、加权基因共表达网络分析开展黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病的“成分-疾病-靶点-通路”分析, 并采用分子对接技术进行验证。

1 材料和方法

1.1 黄精活性成分的筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://tcmsw.com/tcmsp.php>) 获取黄精有效成分, 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$, 化合物类药性 (DL) ≥ 0.18 为标准筛选活性成分。

1.2 基于药效团模型预测黄精活性成分潜在作用靶点

在 Pharm Mapper 网站 (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 上传 MDL Molfile (*.mol) 文件, 在“select a species”中设定“homo sapiens”, 获取并筛选 Z-score ≥ 0.5 的潜在靶点。

1.3 代谢性相关脂肪性肝病基因差异分析及加权基因共表达网络分析

在 GEO 数据库中下载 GSE89632 代谢性相关脂肪性肝病基因表达数据集, 利用 R 软件的 limma 包进行数据集差异分析; 利用“WGCNA”包构建加权基因共表达网络, 通过 Soft Threshold 函数计算出相关系数和软阈值, 依据软阈值进一步计算出拓扑重叠矩阵 (TOM), 最后利用 TOM 进行分层聚类, 分割模块, 分值较高的模块筛选作为疾病基因模块。

1.4 基于 GeneCards 平台构建代谢性相关脂肪性肝病相关基因库

利用 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库, 输入“non-alcoholic fatty liver disease”检索其相关基因并导出结果, 构建 GeneCards 的代谢性

相关脂肪性肝病数据库。

1.5 疾病数据库验证与靶点筛选

将加权基因共表达网络分析获得疾病基因模块、黄精潜在靶点基因以及 GeneCards 数据库获得的代谢性相关脂肪性肝病相关基因利用 Venn Diagram 求取交集, 获取黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病的靶点基因。

1.6 蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

将 1.5 项下获取的潜在靶点基因导入 String 数据库 (<https://string-db.org/>), 获取黄精活性成分靶点 PPI 网络。将潜在靶点基因网络导入 Cytoscape 3.8.2 软件借助 cytoHubba 插件的 NCC 算法筛选活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病的核心靶点基因。

1.7 基因本体论 (GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 信号通路分析

黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病的共同靶点通过 R 语言的 enrichplot 包和 ggplot2 包

进行分子功能 (MF)、生物过程 (BP)、细胞成分 (CC) 分析以及 KEGG 富集分析。

1.8 分子对接

以筛选的核心靶点为受体, 相关黄精活性成分为配体, 在 PDB 蛋白质结构数据库中下载高分辨率蛋白晶体结构, 对受体结构优化后, 利用 MOE 软件中 Dock 功能模块进行分子对接。

2 结果

2.1 黄精活性成分与靶点预测

以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为筛选标准, 在黄精 38 种化合物中获得 β -谷甾醇、谷甾醇、薯蓣皂苷元、甘草素等 12 种活性成分, 见表 1。将 12 种活性成分导入在 Pharm Mapper 数据库中, 去除重复靶点筛选出黄精预测靶点 327 个。

2.2 代谢性相关脂肪性肝病差异基因

利用 R 软件的 limma 包进行数据集 GSE89632 的差异分析, 以 $P < 0.05$ 和 $|\log_2 FC| > 1$ 为筛选标准,

表 1 黄精活性成分信息

Table 1 Information of active ingredients in *Polygonati Rhizoma*

序号	MOL 编号	成分名称	OB/%	DL
1	MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
2	MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75
3	MOL000546	薯蓣皂苷元	80.88	0.81
4	MOL001792	(2S)-7-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-苯并二氢吡喃酮	32.76	0.18
5	MOL002714	黄芩素	33.52	0.21
6	MOL002959	3'-甲氧基大豆素	48.57	0.24
7	MOL003889	甲基原薯蓣皂苷	35.12	0.86
8	MOL004941	甘草素	71.12	0.18
9	MOL006331	4',5'-二羟基黄酮	48.55	0.19
10	MOL009760	西伯利亚蓼苷 A	35.26	0.86
11	MOL009763	无梗五加苷 B	43.35	0.77
12	MOL009766	zhonghualiaoine1	34.72	0.78

获得差异基因 452 个, 其中下调基因 249 个, 上调基因 203 个, 火山图见图 1。在 GeneCards 数据库获得代谢性相关脂肪性肝病相关基因 1 227 个。

2.3 加权基因共表达网络分析

WGCNA 通过 R 语言 “WGCNA” 包对数据集 GSE89632 分析, 利用 Soft Threshold 函数筛选出相关系数为 0.92 所对应的软阈值为 13, 最小模块值为 30, 见图 2A。通过基因聚类结果得到的不同模块分析, 发现 2 个与代谢性相关脂肪性肝病密切相关的基因模块 (MEdarkgreen 和 MEdarkorange), 共 2 639 个基因 (图 2B、C)。

2.4 黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病潜在靶点基因的获取

通过 R 语言的 Venn Diagram 包将 WGCNA 的

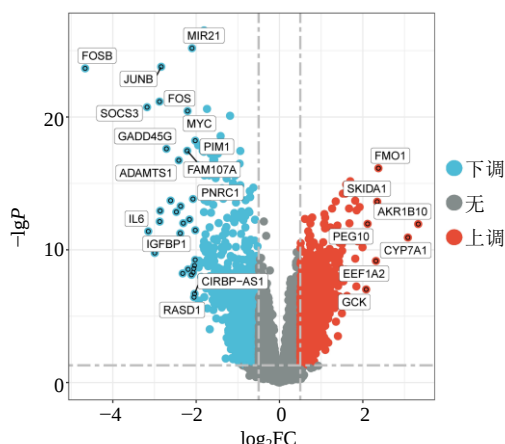
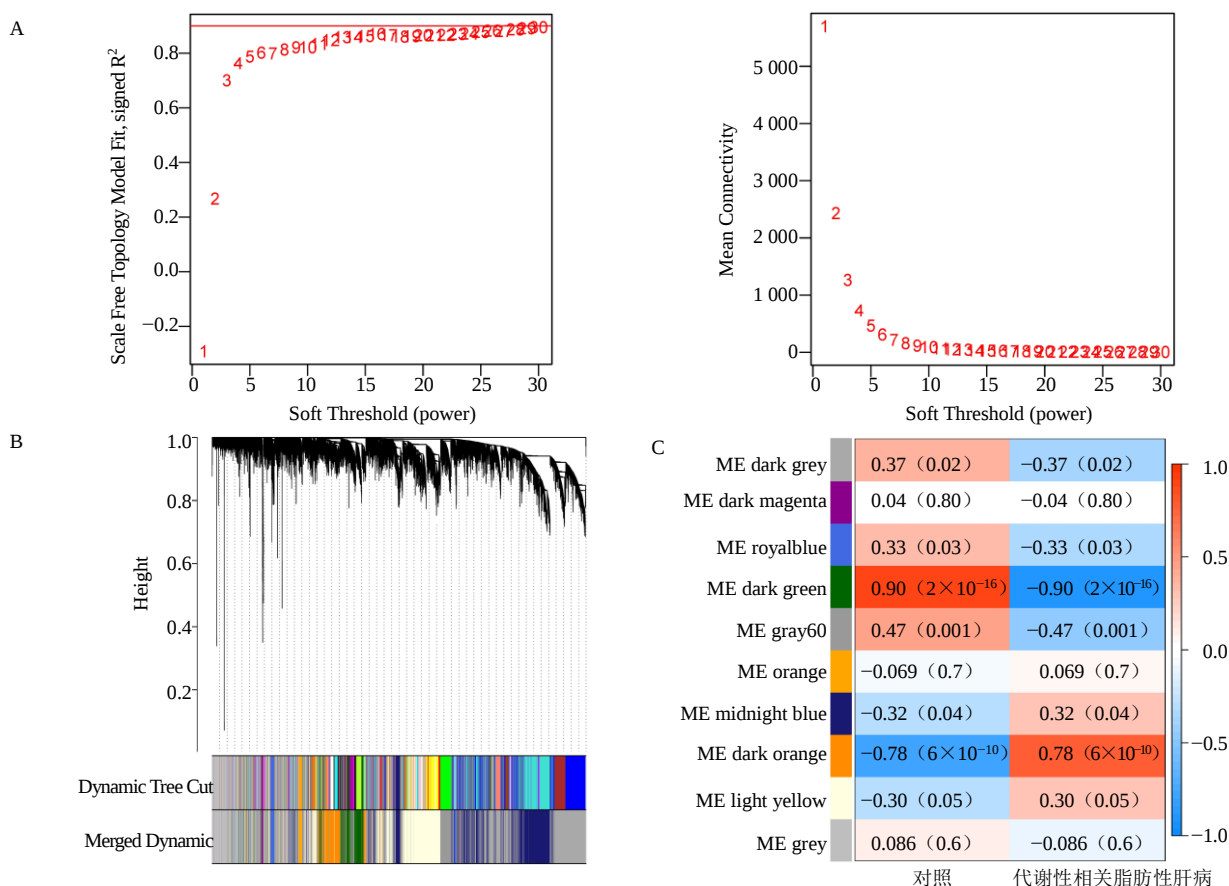


图 1 GSE89632 数据集差异基因火山图

Fig. 1 Volcano plot of GSE89632 differential analysis



A-不同软阈值对应的 R^2 和不同软阈值对应的基因邻接系数 B-通过基因邻接系数层次聚类构建的基因树状图 C-共表达基因模块与代谢性相关脂肪性肝病特征的关系

A- R^2 corresponding to different soft thresholds B-gene adjacency coefficients corresponding to different soft thresholds and Gene dendrogram obtained by average linkage hierarchical clustering C-relationship between co-expressed gene modules and clinical features of metabolically associated fatty liver disease

图 2 靶点基因差异分析及 WGCNA 分析

Fig. 2 Difference analysis and WGCNA analysis of key target

疾病模块基因、GeneCards 代谢性相关脂肪性肝病相关基因及黄精潜在靶点取交集, 得到黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病潜在靶点基因 18 个, 分别为乙醇脱氢酶 5 (ADH5)、葡萄糖激酶 (GCK)、核受体亚家族 1 组 I 成员 3 (NR1I3)、血红素氧合酶 1 (HMOX1)、趋化因子配体 5 (CCL5)、磷酸肌醇 3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、维甲酸 X 受体 α (RXRA)、胆固醇稳态基因 (NR1H3)、人丝氨酸蛋白酶抑制因子 1 (SERPINA1)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、维生素 D3 受体 (VDR)、蛋白酪氨酸磷酸非受体型 11 (PTPN1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARA)、 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (BACE1)、一氧化氮合酶 3 (NOS3)、F3、核受体亚家族 1 组 I 成员 2 (NR1I2)、S100 钙结合蛋白 A9 (S100A9)。

2.5 黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病的潜在靶点基因富集分析

富集分析发现, 黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病潜在靶点基因参与胆道疾病、脂质蓄积相关疾病、脂肪肝病及动脉粥样硬化等 296 种疾病, 见图 3。靶点基因主要分布在小窝、分泌颗粒腔、胞质囊泡管腔、囊泡腔、溶酶体腔等 25 个 CC, 发挥核受体活性、配体活化、转录因子活性、羧酸结合、类固醇结合、一元羧酸结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录、核类固醇受体活性等 93 个 MF, 参与对细胞内受体信号通路-胆固醇储存负调控、小分子代谢过程的正调节、肌细胞增殖、胆固醇储存的负调节等 767 个 BP, 见图 4。KEGG 富集分析显示, 黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病潜在靶点基因参与调控代谢性相关脂肪性肝

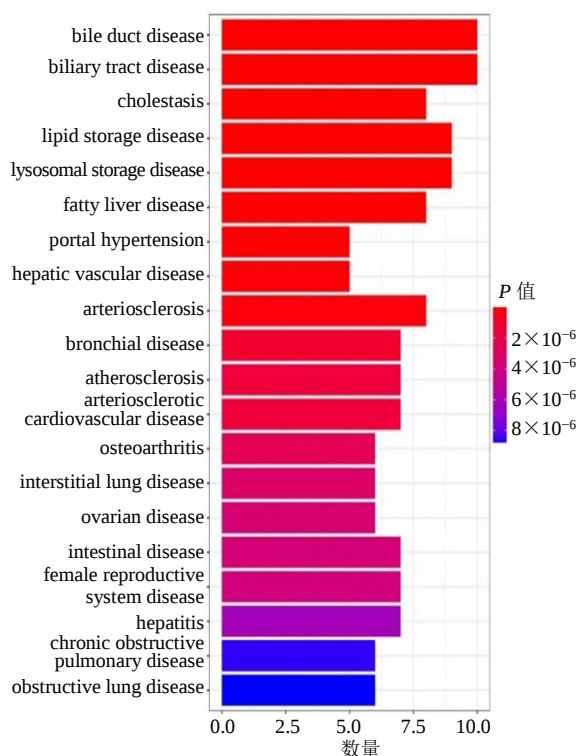


图 3 黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病潜在靶点基因参与的相关疾病

Fig. 3 Active ingredient of *Polygonati Rhizoma* in treatment of metabolically associated fatty liver disease involving potential target genes related diseases

病、胰岛素抵抗、血脂和动脉粥样硬化、PPAR 信号通路等 43 个通路，见图 5。其中胰岛素抵抗信号通路在 KEGG 通路网络富集中显著性最强，通过 R 包绘制相关通路图相互关系图，见图 6。

2.6 黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病的潜在靶点基因 PPI 网络及核心基因分析

将黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病的 18 个潜在靶点基因导入 String 数据库，获取黄精活性成分 - 代谢性相关脂肪性肝病的潜在靶点基因 PPI 网络，包括 18 个节点，30 条边，利用 Cytoscape 3.8.2 软件的 cytoHubba 插件中 NCC 算法筛选前 5 位的核心靶点 HSP90AA1、PPARA、NOS3、PTPN1、HMOX1 进行分子对接验证，见图 7。

2.7 黄精活性成分与核心靶点分子对接结果

通过 MOE 中的 Dock 模块功能进行分子对接，选择基于蛋白和配体相互作用能的打分函数 ASE，分别得到黄精活性成分与核心靶点的对接，结合能越低，受体与配体的结合越稳定，见表 2。结果显示黄精活性成分与核心靶点结合相对稳定，其中结

合能 < -7.00 kJ/mol 的相互作用可视化见图 8。

3 讨论

黄精是一味药食同源中药材，具有抗炎、调节脂质代谢、改善动脉粥样硬化等作用^[16-17]。虽然现代药理学研究证实黄精的药理学作用广泛，但是其功效成分不清，作用机制不明的现状制约其应用。因此，本研究结合生物信息学与药物网络分析的方法，探讨黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病的潜在作用机制。基于 TCMSP 数据平台参照 $OB \geq 30\%$ ，且 $DL \geq 0.18$ 标准筛选并获得 β -谷甾醇、黄芩素、薯蓣皂苷元等 12 种活性成分。进一步分析文献发现活性成分中， β -谷甾醇可在多种肝脏疾病中发挥重要作用，可改善多种因素引起的肝脏损伤^[18]；黄芩素在抗脂质沉积造成的肝损伤、抗氧化应激等方面具有良好的效果^[19]；薯蓣皂苷元在抑制胰岛素抵抗、抗氧化、改善糖脂代谢方面具有重要作用^[20]，提示黄精在防治代谢性相关脂肪性肝病方面的潜在应用价值。为了进一步挖掘黄精在治疗代谢性相关脂肪性肝病的潜质，借助 PharmMapper 平台获取黄精 12 个活性成分的潜在作用靶点 327 个。在 GEO 数据库中获得代谢性相关脂肪性肝病测序数据集，通过 WGCNA 分析筛选疾病基因模块并联合 GeneCard 疾病数据库确定代谢性相关脂肪性肝病疾病靶点基因。最终，确定黄精活性成分防治代谢性相关脂肪性肝病的靶点基因 16 个，并对其进行了 GO 及 KEGG 通路分析。通过疾病富集分析发现这 16 个靶基因涉及脂质蓄积相关疾病、脂肪肝、肝血管病变、肝炎、胆汁淤积等疾病。脂质沉积在肝细胞是代谢性相关脂肪性肝病的主要病理表现，也是代谢性相关脂肪性肝病的标志特征，改善脂质蓄积可以有效治疗代谢性相关脂肪性肝病^[21-22]。此外，诸多研究证实胆汁代谢可以调节肝脏内糖代谢、三酰甘油及胆固醇的等与代谢性相关脂肪性肝病相关危险因素水平，其还可以通过促进脂肪组织和肌肉组织的能量消耗，调节机体免疫来发挥改善代谢性相关脂肪性肝病的作用^[23]。这充分说明黄精在治疗代谢性相关脂肪性肝病的潜质。

通过 GO 富集分析发现，黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病潜在靶点基因参与调控代谢性相关脂肪性肝病、胰岛素抵抗、血脂和动脉粥样硬化、PPAR 信号通路等通路，参与对细胞内受体信号通路 - 胆固醇储存负调控、小分子代谢过程的正调节、肌细胞增殖、胆固醇储存的负调节等 BP，

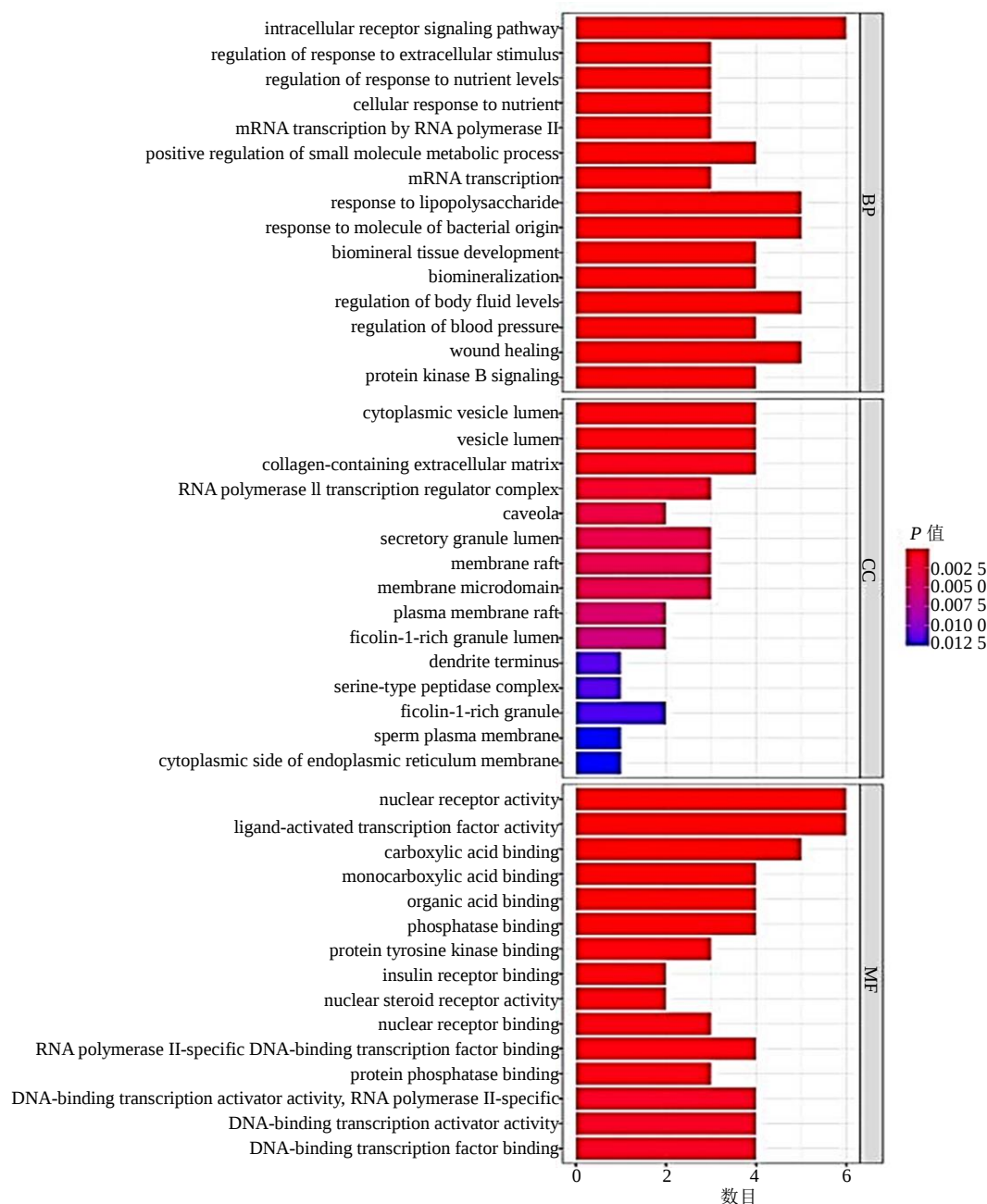


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

发挥核受体活性、配体活化、转录因子活性、羧酸结合、类固醇结合、一元羧酸结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录、核类固醇受体活性等 MF。相关靶点主要分布在小窝、分泌颗粒腔、胞质囊泡管腔、囊泡腔、溶酶体腔等 CC。

通过 Cytoscape 3.8.2 软件中 cytoHubba 插件的 NCC 算法筛选黄精活性成分治疗代谢性相关脂肪性肝病的核心靶点 HSP90AA1、PPARA、NOS3、PTPN1、HMOX1。HSP90 是热休克蛋白家族中经典

的诱导性应激蛋白，具有广泛的细胞保护作用，HSP90 可以通过激活 PPAR γ 发挥防治代谢性相关脂肪性肝病的作用^[24]。研究表明，PPAR α 高表达于肝脏，与过氧化物酶体增殖物反应元件结合后可改善胰岛素抵抗及高脂血症等代谢性相关脂肪性肝病相关疾病，发挥控制代谢性相关脂肪性肝病的发生^[25]。研究发现，当细胞内 NOS3 表达及一氧化氮 (NO) 合成受抑制时，给予低剂量 NO 供体可促进肝细胞增殖，减少肝细胞内脂肪堆积，并调节肝脏

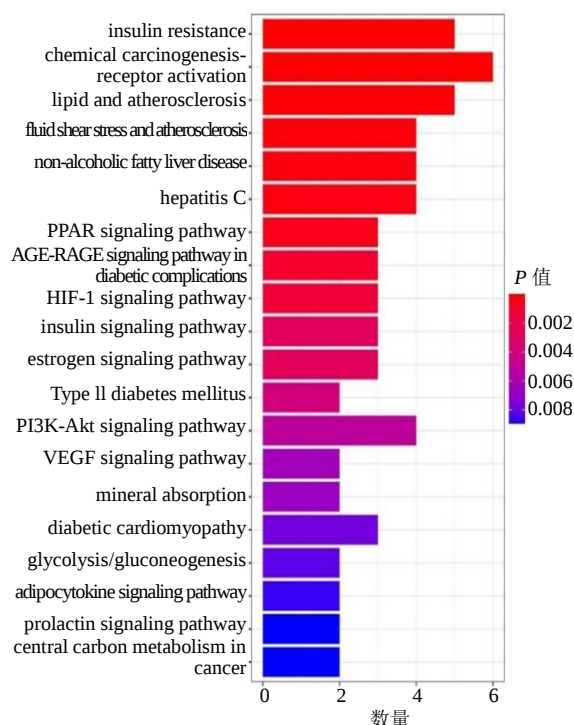


图 5 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

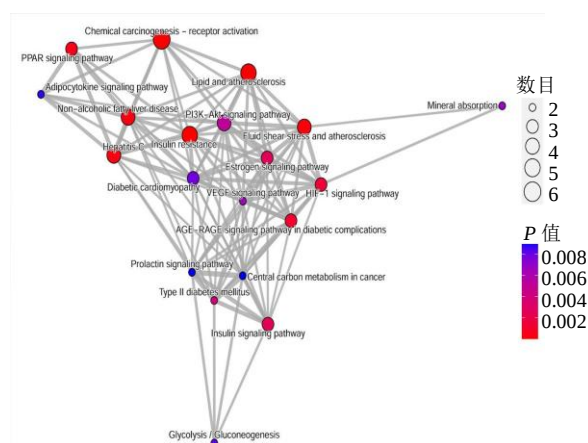


图 6 相关通路图相互关系图

Fig. 6 Correlation path diagram Interrelationship diagram

中的脂质和葡萄糖的稳态,提示提高细胞 NO 生物利用度对防治代谢性相关脂肪性肝病具有一定的意义^[26]。HMOX1 基因可通过多环节、多途径调控核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路的活化,抑制细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及血小板衍生生长因子 (PDGF) 等促炎、促纤维化细胞因子表达,阻止或延缓非酒精性脂肪性肝纤维化的发生与进展^[27-28]。

综上所述,黄精通过 β -谷甾醇、黄芩素、薯蓣皂苷元等 12 种活性成分调节 HSP90AA1、PPARA、

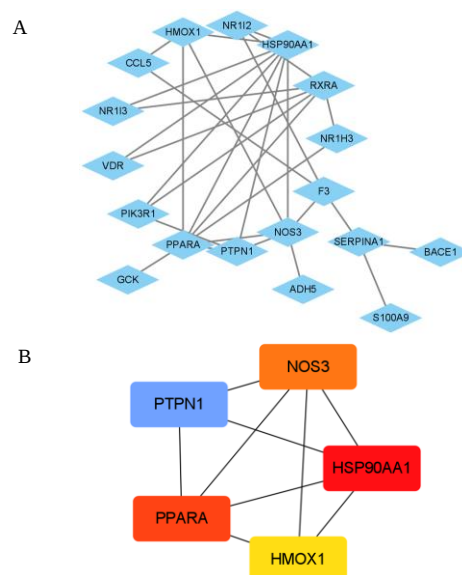


图 7 黄精治疗代谢性相关脂肪性肝病靶点 PPI 网络 (A) 及核心靶点网络 (B)

Fig. 7 Protein interaction network (A) and the core target genes of *Polygonati Rhizoma* in treatment of metabolically associated fatty liver disease (B)

表 2 核心靶点与活性成分结合对接信息

Table 2 Docking information of the active components and targets

靶点名称	PDB	有效成分	结合能/(kJ mol ⁻¹)
HSP90AA1	3RKZ	MOL000546	-6.29
		MOL001792	-6.32
		MOL002959	-6.55
		MOL004941	-6.27
		MOL009763	-8.95
PPARA	6LXA	MOL001792	-6.44
		MOL003889	-5.74
		MOL009760	-5.95
		MOL009763	-6.93
		MOL009763	-6.93
NOS3	4D1P	MOL004941	-5.71
		MOL009760	-7.25
PTPN1	2CM2	MOL000359	-6.11
		MOL000546	-5.78
		MOL002714	-5.33
		MOL002959	-5.63
		MOL004941	-5.29
HMOX1	3CZY	MOL009763	-7.39
		MOL009766	-5.82
		MOL000358	-7.01
		MOL002714	-5.85
		MOL009760	-6.36
		MOL009763	-7.76

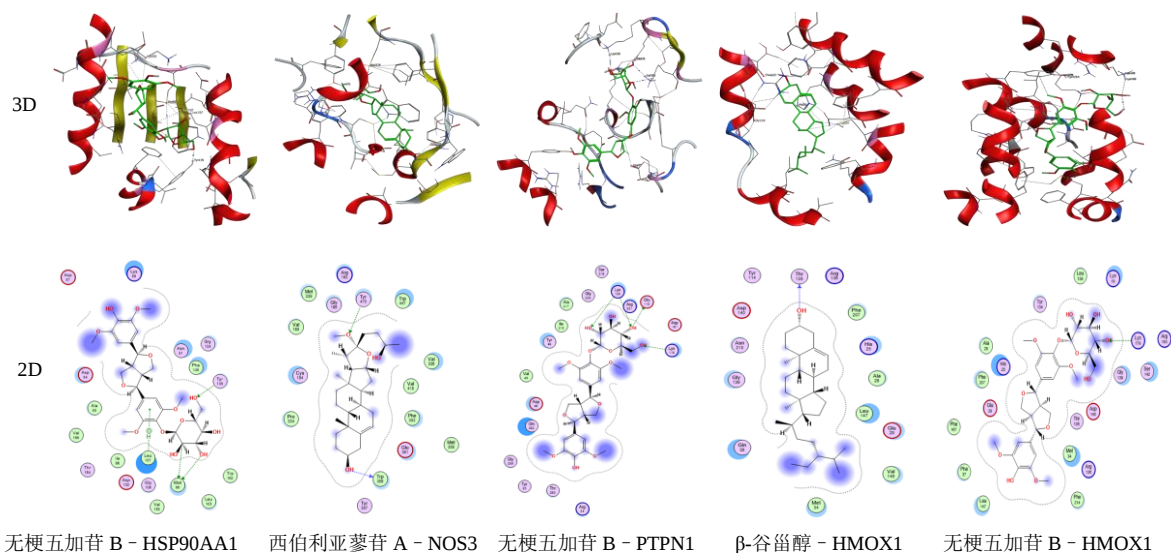


图 8 分子对接可视化

Fig. 8 Molecular docking

NOS3、PTPN1、HMOX1 等 18 个核心靶点, 调控代谢性相关脂肪性肝病、胰岛素抵抗、血脂和动脉粥样硬化、PPAR 等通路发挥治疗代谢性相关脂肪性肝病的作用, 且在治疗代谢性相关脂肪性肝病中具有多靶点、多成分、协同作用的特点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴蓝蓝, 戈宏焱, 梁东亮, 等. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(13): 193-196.
- [2] Perrone C, Rauch A, Furrer H, et al. Fewer pills do not mean fewer drug-drug interactions: Severe rhabdomyolysis on elvitegravir/cobicistat and statin treatment [J]. AIDS, 2018, 32(5): 676-678.
- [3] 刘勤, 牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示 [J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(19): 1171-1178.
- [4] Zhang L S, Lu X Y, Gong L H, et al. Tetramethylpyrazine protects blood-spinal cord barrier integrity by modulating microglia polarization through activation of STAT3/SOCS3 and inhibition of NF-κB signaling pathways in experimental autoimmune encephalomyelitis mice [J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(4): 717-731.
- [5] 李立凤, 梁汝圣. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展 [J]. 长治医学院学报, 2021, 35(3): 230-232.
- [6] 林琳, 林寿全. 黄精属药用植物聚类分析 [J]. 中药材, 1994(6): 12-18.
- [7] 陈芳, 杨卫平. 名医别录彩色药图 [M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2017: 394.
- [8] 陈晔, 孙晓生. 黄精的药理研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3): 328-330.
- [9] 赵文莉, 赵晔, Tseng Y. 黄精药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4439-4445.
- [10] 王建忠, 兰少波, 黄敏敏. 黄精调控氧化应激对非酒精性脂肪肝大鼠的保肝作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(17): 2650-2653.
- [11] Yang X X, Wei J D, Mu J K, et al. Mitochondrial metabolomic profiling for elucidating the alleviating potential of *Polygonatum kingianum* against high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(43): 6404-6415.
- [12] 牛梦璠. 有氧运动联合黄精多糖对非酒精性脂肪肝大鼠 AMPK/SREBP-1c/SCD1 途径影响的实验研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨体育学院, 2022.
- [13] 刘睿宸. 有氧运动联合黄精多糖对非酒精性脂肪肝大鼠 TNF-α、NF-κB 蛋白表达的影响 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨体育学院, 2022.
- [14] 杨兴鑫, 王曦, 董金材, 等. 滇黄精对非酒精性脂肪肝大鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(12): 975-981.
- [15] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [16] 刘爽, 胡舒婷, 贾巧君, 等. 黄精的化学组成及药理作用的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(10): 1783-1796.
- [17] 杨德, 薛淑静, 卢琪, 等. 黄精药理作用研究进展及产品开发 [J]. 湖北农业科学, 2020, 59(21): 5-9.
- [18] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉等. β-谷甾醇药理作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.

- [19] Xi Y L, Wang M Z, Li H X, *et al.* Baicalin attenuates high fat diet-induced obesity and liver dysfunction: Dose-response and potential role of CaMKK β /AMPK/ACC pathway [J]. *Cell physiol biochem*, 2015, 35(6): 2349-2359.
- [20] Gan Q, Wang J, Hu J, *et al.* The role of diosgenin in diabetes and diabetic complications [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 198: 105575.
- [21] Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism [J]. *Mol Metab*, 2021, 50: 101238.
- [22] Seebacher F, Zeigerer A, Kory N, *et al.* Hepatic lipid droplet homeostasis and fatty liver disease [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 108: 72-81.
- [23] Trauner M, Fuchs C D. Novel therapeutic targets for cholestatic and fatty liver disease [J]. *Gut*, 2022, 71(1): 194-209.
- [24] Wheeler M C, Gekakis N. Hsp90 modulates PPAR γ activity in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(8): 1702-1710.
- [25] Zhai X, Chen X, Lu J, *et al.* Hydrogen-rich saline improves non-alcoholic fatty liver disease by alleviating oxidative stress and activating hepatic PPAR α and PPAR γ [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1305-1312.
- [26] Cunningham R P, Sheldon R D, Rector R S. The emerging role of hepatocellular eNOS in non-alcoholic fatty liver disease development [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 767.
- [27] Malaguarnera L, Madeddu R, Palio E, *et al.* Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients [J]. *J Hepatol*, 2005, 42(4): 585-591.
- [28] Petrátl J, Dvorak K, Stritesky J, *et al.* Association of serum bilirubin and functional variants of heme oxygenase 1 and bilirubin UDP-glucuronosyl transferase genes in czech adult patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 2000.

[责任编辑 高源]