

基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 和网络药理学结合分子对接的壮药铁包金抗肝纤维化作用研究

卢蓉萍, 张文捷[#], 滕红丽^{*}, 赵湘培^{*}, 李敏聪, 方刚, 梁万韧, 王柳芳

广西中医药大学附属国际壮医医院, 广西 南宁 530201

摘要: 目的 探讨铁包金 *Berchemia lineata* (Linn.) DC. 抗肝纤维化的作用机制, 为临床应用提供科学依据。方法 采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术快速鉴定壮药铁包金的化学成分, 运用 Swiss ADME 平台、中国知网、万方数据、维普数据库筛选活性成分, 借助 Swiss Target Prediction、GeneCard 等平台预测铁包金成分靶点及疾病靶点, 构建“药物-活性成分-靶点”网络。通过 String 数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, Cytoscape 3.7.0 软件进行拓扑分析筛选核心靶点, David 数据库进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 分子对接技术验证活性成分与核心靶点的结合。结果 鉴定出铁包金 100 个活性成分, 筛选出 72 个活性成分及 152 个药物-疾病靶点。PPI 网络筛选出信号传导和转录激活因子 3 (STAT3)、肿瘤坏死因子 (TNF)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、肿瘤抑制蛋白 p53 (TP53)、白蛋白 (ALB)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 等核心靶点, 主要涉及细胞外基质分解、受体复合物、酶结合等生物过程、细胞组分和分子功能, 以及低氧诱导分子-1 信号通路、凋亡脂质与动脉粥样硬化、乙型肝炎、癌症中的通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 信号通路等。分子对接显示活性成分与核心靶点结合能越低, 提示结合越稳定。结论 铁包金主要活性成分 (如柚皮素、异鼠李素等) 通过核心靶点 (如 STAT3、CASP3 等), 调控低氧诱导分子-1 信号通路、乙型肝炎、PI3K/Akt 信号通路等, 发挥抗肝纤维化作用, 为壮药铁包金抗肝纤维化的研究提供了参考依据。

关键词: 铁包金; UPLC-Q-TOF-MS/MS; 肝纤维化; 分子对接; 柚皮素; 异鼠李素

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)03-0571-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.006

Anti-hepatic fibrosis effects of Zhuang medicine *Berchemia lineata* (Linn.) DC. based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and network pharmacology combined with molecular docking

LU Rongping, ZHANG Wenjie, TENG Hongli, ZHAO Xiangpei, LI Mincong, FANG Gang, LIANG Wanren, WANG Liufang

International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530201, China

Abstract: Objective To explore the underlying mechanism of *Berchemia lineata* in its anti-hepatic fibrosis effects, thereby furnishing a scientific rationale for its potential clinical utilization. **Methods** To identify the chemical constituents of *Berchemia lineata* by using UPLC-Q-TOF-MS/MS technology. To screen the active components through Swiss ADME platform, CNKI, Wanfang Data, and VIP databases, predict the component targets and disease targets by using platforms such as Swiss Target Prediction and GeneCards, and construct a “drug - active component - target”. To establish the PPI network by using the STRING database, and screen core targets through Cytoscape 3.7.0 software. GO functional and KEGG pathway enrichment analyses were performed using the DAVID database. Molecular docking technology was employed to validate the binding of active components to core targets. **Results** 100 Active

收稿日期: 2025-01-23

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2022YFC3502200); 广西中医药重点学科建设项目 (GZXK-Z-20-62); 国家中医药管理局高水平中药重点学科建设项目 (zyzdsk-2023164); 全国名中医黄汉儒学术思想及临床经验传承推广中心 (2022V004); 广西中医外治法示范基地项目 (桂中医药医发 (2019) 14 号); 广西高校壮医病毒病重点实验室 (桂教科研[2022]10 号)

作者简介: 卢蓉萍, 女, 硕士, 研究方向为民族医学理论、诊疗技法与方药研究。E-mail: lrp138688@126.com

#共同第一作者: 张文捷, 男, 主任医师, 博士, 主要从事中医民族医基础和临床研究。E-mail: Zhang Wenjiezhwj-001@163.com

***通信作者:** 滕红丽, 女, 博士, 教授, 主要从事中医民族医基础和临床研究。E-mail: THL555@163.com

赵湘培, 女, 博士, 副研究员, 主要从事中药、民族药药理及机制。E-mail: Zhaoxiangpei@126.com

ingredients of *Berchemia lineata* were identified, 72 active ingredients and 152 drug-disease targets were screened. PPI network screened the core targets of STAT3, TNF, CASP3, Akt1, TP53, ALB, Bcl-2, etc. It mainly involves biological processes such as extracellular matrix decomposition, receptor complex, enzyme binding, cell components and molecular functions, as well as hypoxia-induced molecule-1 signaling pathway, apoptotic lipids and atherosclerosis, hepatitis B, cancer pathways, and PI3K/Akt signaling pathway. Molecular docking showed that the lower the binding energy between the active ingredient and the core target, the more stable the binding. **Conclusion** Main active components of *Berchemia lineata* (such as naringenin, isorhamnetin, etc.) exert anti-hepatic fibrosis effects by regulating core targets (including STAT3, CASP3, etc.) and modulating signaling pathways such as hypoxia-inducible factor-1, hepatitis B, and PI3K/Akt. These findings provide a scientific basis for further research on the anti-hepatic fibrosis mechanisms of *Berchemia lineata*.

Key words: *Berchemia lineata*; UPLC-Q-TOF-MS/MS; hepatic fibrosis; molecular docking; naringenin; isorhamnetin

肝纤维化是一种由多种慢性肝病引起的病理过程,其特征是细胞外基质的过度沉积和肝组织结构的重塑^[1]。这一过程在病毒性肝炎、酒精性肝病、胆汁淤积性肝病等多种肝脏疾病中普遍存在,并且是导致肝硬化、肝细胞癌等严重肝病的关键中间阶段。据估计,全球每年有约 200 万人死于慢性肝病,肝纤维化作为其重要并发症,对人类健康构成了严重威胁^[2]。

铁包金(光枝勾儿茶 *Berchemia polyphylla* 的茎藤)为鼠李科勾儿茶属植物,是广西壮族和西南少数民族地区常用的一味重要的民族药,始载于《岭南采药录》,为《壮药质量标准》《广西中药材标准(1990)》所收载。其性味淡、涩、平,具有散瘀、止血、止痛、镇咳、消滞(壮医:除湿毒、祛风毒、清热毒、调气道谷道、通龙路火路)等多种功效,用于多种肿瘤、炎症、肝炎、肺结核、消化道出血、风湿痹痛、痛风、糖尿病、心脏病等病症;外用治外伤出血、烫火伤、毒蛇咬伤等^[3]。近年来,研究发现铁包金具有抗炎、抗肿瘤、保护肝功能等药理作用^[4-6]。如刁建新等^[7]研究表明,铁包金通过调节凋亡相关蛋白,对急性肝衰竭大鼠具有一定的防治作用。这些研究为铁包金抗肝纤维化作用的探索提供了基础。因此,本研究拟采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对铁包金的化学成分进行系统分析,并结合网络药理学和分子对接技术,深入探讨其抗肝纤维化的作用机制,为其进一步研究和临床应用提供理论依据和实验支持。

1 材料

1.1 仪器

U3000 超高效液相色谱及自动进样器(Thermo Fisher 公司)、Q Exactive Plus Orbitrap 高分辨液质联用仪、涡旋混合器(Scientific Industries 公司)、低温离心机(Eppendorf 公司)、超声波清洗器(北

京市六一仪器厂)。

1.2 药物与实验试剂

选用广西仙荣中药科技有限公司提供的壮药铁包金药材,经滕红丽教授鉴定确认为鼠李科植物光枝勾儿茶 *Berchemia polyphylla* 的茎藤,称取 200 g 药材,置于合适的反应容器中,加入 1.2 L 70%乙醇溶液乙醇溶液,室温下浸泡 30 min,使药材充分浸润;随后,以大火将混合物加热至沸腾状态,再转至小火保持微沸,持续回流提取 1 h;提取结束后,趁热滤过,收集滤液;将滤渣再次置于原反应容器中,重复上述操作,共进行 3 次后,合并提取液,使用旋转蒸发器浓缩至膏状,随后在-80℃冷冻干燥机中进行冻干处理,制得粉末状样品。将所得粉末样品密封保存于干燥器中,以备后续实验使用。精确称量 200 mg 冻干粉末,置于 50 mL 离心管中,加入 10 mL 50%甲醇水溶液(水:甲醇体积比为 50:50),进行超声处理 30 min。超声处理完成后,取 1 mL 上清液转移至另一离心管中,以 14 000 r/min 的转速离心 5 min。离心结束后,取上清液通过 0.22 μm 微孔滤膜过滤,将滤液转移至进样瓶中,用于 UHPLC-MS/MS 分析。甲醇和甲酸均购自 Thermo Fisher 公司;去离子水由 Milli Q Advantage A10 超纯水机制备;1.5 mL 离心管、15 mL 离心管及进样小瓶均购自 Axygen 公司。

2 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析

2.1 色谱条件

色谱柱为 ACQUITY UPLC HSS T₃ (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相为 A(去离子水,含 0.1%甲酸)和 B(乙腈,含 0.1%甲酸),梯度洗脱:0~10 min, 0→30% B; 10~25 min, 30%→40% B; 25~30 min, 40%→50% B; 30~40 min, 50%→70% B; 40~45 min, 70%→100% B; 45~60.5 min, 100% B; 体积流量 0.3 mL/min;柱温为 35℃,进样 10 μL。

2.2 质谱条件

采用 Full MS-ddMS² 模式, 正离子和负离子模式分别扫描, 扫描范围设定为 m/z 100~1 200, MS¹ 分辨率设置为 70 000, MS² 分辨率设置为 17 500, 离子源电压设置为 3.2 kV, 毛细管离子传输管温度设定为 320 °C, 辅助气加热温度为 350 °C, 鞘气流速为 40 L/min, 辅助气流速为 15 L/min, AGC Target 设置为 1×10^6 , TopN 设置为 5, 触发 MS² 扫描的碰撞能量采用阶梯式碎裂电压 NCE, 设置为 30、40、50。

2.3 数据处理

数据处理采用 Compound discover 3.2 软件对 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术获取的壮药铁包金醋酸乙酯部位的原始 Raw 质谱数据进行特征峰提取, 通过 mzcloud 在线数据库和本地自建 mzVault 中药天然产物数据库对特征峰进行鉴定, 并利用 mzVault best match 数据库进行匹配得分, 以质量偏差 <5、符合同位素分布及匹配得分 >70 分作为阳性结果的筛选标准, 从而准确鉴定出壮药铁包金中的化学成分。

3 网络药理学预测铁包金抗肝纤维化的作用机制

3.1 药物活性成分和靶点网络的筛选

将 UPLC-Q-TOF-MS/MS 鉴定的化合物信息上传到 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 中检索其化学结构, 导入到 Swiss ADME 平台筛选活性成分。需满足以下条件: (1) 胃肠道吸收 (GIabsorption) 为 “High”; (2) 种类药性 (Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge) 的结果中满足 3 个及 3 个以上 “Yes”; 对于未满足上述筛选条件的化合物, 考虑到其可能在体内经过代谢转化后发挥活性, 或通过其他给药途径 (如局部给药、注射等) 产生药理作用, 通过查询中国知网数据库、万方数据库、维普数据库获取相关作用的成分。并通过 Swiss Target Prediction 数据库 (<https://www.SwissTargetPrediction.ch>) 进行分子靶点预测, 研究对象设置为 “homo sapiens”, 筛选出 “probability” > 0 的靶点。将所有靶点进行去重, 再利用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 对靶点基因进行规范化, 最终得到药物相关靶点。

3.2 肝纤维化的疾病靶点获取

通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<http://www.genecards.org/>)、TTD 数据库 (<https://db.idrblab.net>), 以 “hepatic fibrosis” 为检索词, 将以上相关的疾病靶点去重后

与药物成分靶点导入 Venny 平台, 获取其共同靶点。

3.3 蛋白质相互作用 (PPI) 网络图构建

将 “药物 - 疾病” 交集靶点导入 String 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 中, 物种选择 “homo sapiens”, 最小阈值设置为 “mediumconfidence (0.400)”, 获取交集靶点 PPI 网络图, 利用 Cytoscape 3.7.0 软件, 通过 Network Analyzer 工具对网络进行分析, 根据节点度 (degree) 值筛选关键核心点, 构建关键靶点 PPI 网络图。

3.4 基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将药物及疾病的共同潜在靶点导入 David 数据库中 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析, 阈值 $P < 0.05$ 为筛选条件, 使用微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn>) 对排前 10 位的生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 条目及排前 20 位的 KEGG 信号通路进行可视化处理。

3.5 分子对接

利用 PubChem 数据库下载前 10 个筛选出的关键活性成分的二维结构的 SDF 格式文件, 并通过 ChemBio 3D 软件转换为三维结构。从 Uniprot 数据库中查询核心靶点蛋白 ID 号, 利用蛋白 ID 号进入 PDB 数据库获取 PDB 格式文件; 通过 PyMOL 2.5.5 软件去除核心蛋白中的水分子和配体。Auto Dock Tools 1.5.6 软件用于加氢、计算电荷等处理靶点蛋白和关键活性成分。使用计算机驱动器 cmd 计算结合能, 结合能越小, 对接结果越好。最后利用 PyMOL 软件对结合能较低的小分子配体和蛋白受体进行可视化处理。

4 结果

4.1 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 的铁包金化学成分鉴定结果

铁包金使用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分析, 在正离子、负离子模式下扫描获取总离子流图, 见图 1; 通过 Compound discover 3.2 软件处理数据, 结合 mzcloud 在线数据库和本地自建 mzVault 中药天然产物数据库鉴定出 100 个化学成分, 见表 1。

4.2 铁包金活性成分筛选及靶点预测结果

将发现的 100 个化合物信息上传至 PubChem 数据库检索化学结构, 导入 Swiss ADME 平台筛选活性成分, 需满足胃肠道吸收为 “High” 以及类药性 (Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge) 的结

果中中满足≥3个“*Yes*”，以及通过查询中国知网、万方数据库、维普数据库获取相关作用的成分。随后，利用 *SwissTargetPrediction* 数据库进行分子靶点预测，设定物种为“*homo sapiens*”，筛选条件为

“*probability*” > 0。经上述筛选，共获得 46 个符合胃肠道吸收和类药性标准的活性成分，并通过数据库检索获得 26 个相关有效成分，见表 2、3。最终预测得到 691 个药物相关靶点。

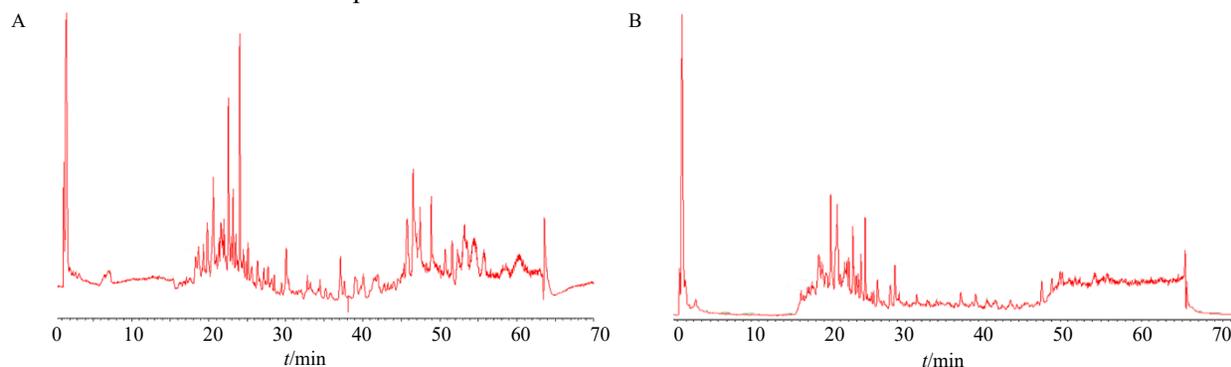


图 1 正 (A)、负 (B) 离子模式下铁包金总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms of Tiebaojin in positive (A) and negative (B) ion modes

表 1 铁包金化学成分鉴定结果

Table 1 Results of chemical composition identification of *Berchemia lineata*

名称	分子式	质量偏差	相对分子质量	保留时间/min	匹配得分	峰面积
芸香油皮昔	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	0.06	580.179 24	24.094	77.3	9 155 200 414
(+)-儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	-0.66	290.078 85	19.855	94.9	3 743 293 720
山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	-0.59	286.047 57	27.758	92.7	3 183 309 365
槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	-0.89	302.042 38	25.616	94.7	2 883 105 988
甜菜碱	C ₅ H ₁₁ NO ₂	0.60	117.079 05	1.579	83.9	1 724 433 554
柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	-0.83	192.026 84	1.716	90.6	1 548 346 396
(-)-表没食子儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	-0.70	306.073 74	18.387	93.4	1 429 822 456
乳糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	0.60	388.121 29	1.581	83.7	1 085 447 929
大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	-0.94	270.052 57	35.859	86.2	1 059 048 251
(+)-松脂酚	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	-0.52	358.141 45	27.223	74.3	923 972 683.4
二氢槲皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	-0.78	304.058 07	22.092	93.2	883 606 883.2
蔗糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	-1.38	342.115 74	1.983	93.1	801 452 712.7
柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	-0.65	272.068 30	27.112	91.6	759 682 629.5
烟酸	C ₆ H ₅ NO ₂	1.13	123.032 17	2.653	81.4	735 786 445.2
紫云英昔	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	-0.62	448.100 28	22.573	91.3	718 648 251.8
原花青素 B1	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	0.16	578.142 52	19.332	93.5	693 507 514.4
黄豆黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	-0.67	284.068 28	31.727	72.1	489 873 395.5
L-脯氨酸	C ₅ H ₉ NO ₂	0.97	115.063 44	1.596	74.4	343 186 374.5
α-亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	-0.05	278.224 57	45.808	91.5	337 285 576.8
龙胆酸	C ₇ H ₆ O ₄	-1.28	154.026 41	18.169	91.0	322 045 689.5
5-羟甲基糠醛	C ₆ H ₆ O ₃	0.87	126.031 80	1.568	73.7	288 631 445.3
射干昔元	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	-0.45	300.063 25	24.861	73.0	283 971 342.8
7-甲氧基-4-甲基香豆素	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	-0.04	190.062 99	22.589	74.9	277 804 473.7
金丝桃昔	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	0.03	464.095 49	21.791	86.9	276 309 137.6
牛蒡子昔元	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	0.26	372.157 38	29.502	91.2	276 268 603.2
去氢二异丁香酚	C ₂₀ H ₂₂ O ₄	0.38	326.151 93	39.150	92.2	264 858 682.1
烟酰胺	C ₆ H ₆ N ₂ O	0.63	122.048 09	3.137	81.3	264 138 898.5

表 1 (续)

名称	分子式	质量偏差	相对分子质量	保留时间/min	匹配得分	峰面积
羟基芫花素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	-0.92	300.063 11	36.231	77.5	262 558 794.8
腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	0.36	267.096 85	9.610	74.1	255 936 408.8
亚麻酸乙酯	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	-0.11	306.255 85	46.198	86.7	245 826 888.8
圣草酚	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	-0.64	288.063 20	25.089	90.6	238 037 270.4
刺芒柄花素	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	0.48	268.073 69	27.100	76.9	236 429 606.8
人参皂苷 Rg ₃	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	0.60	738.491 82	49.312	81.6	231 265 823.9
染料木素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	-0.21	270.052 77	30.118	70.0	218 605 189.9
原儿茶酸	C ₇ H ₆ O ₄	-1.28	154.026 41	15.940	86.3	206 996 627.9
芦荟大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	-0.73	270.052 63	34.185	74.4	206 103 520
大黄素甲醚	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	0.09	284.068 50	42.000	76.4	193 431 061.3
(+)-松脂素-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	0.20	520.194 56	24.387	70.5	188 924 384.7
棕榈酸甲酯	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	-0.92	316.261 10	37.844	73.0	173 825 431.3
三叶苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	-0.13	436.136 89	19.258	79.2	172 540 953.4
白柠檬素	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	-0.06	206.057 90	21.137	74.4	166 385 297.5
没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅	-0.60	170.021 42	7.432	85.8	153 239 132.8
紫花前胡醇	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	-1.28	246.089 16	28.985	70.9	145 914 258.4
styraxlignolide F	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₁	0.20	551.237 11	24.530	87.9	143 797 768.4
橙黄决明素	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	0.40	330.074 08	41.727	85.1	138 305 284.2
对羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	-1.68	138.031 46	23.249	82.7	127 908 467.1
苔色酸	C ₈ H ₈ O ₄	0.20	186.052 92	19.466	72.6	124 087 526.9
羟基酪醇	C ₈ H ₁₀ O ₃	-1.14	154.062 82	16.470	90.4	119 620 940.7
杨梅素	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	-0.83	318.037 30	23.625	89.5	114 865 313.9
醉椒素	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	0.78	230.094 47	34.957	74.8	114 613 677.6
没食子酸乙酯	C ₉ H ₁₀ O ₅	-0.84	198.052 66	21.022	87.7	110 896 213.8
异鼠李素	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	-0.09	316.058 27	28.126	78.3	107 233 600.4
黄藤素	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄	-0.19	351.146 99	25.174	77.9	102 781 985.6
氧化白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	0.27	244.073 63	24.911	80.0	102 134 532.9
草质素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	-1.23	302.042 28	39.101	73.9	102 107 487.4
壬二酸	C ₉ H ₁₆ O ₄	-1.15	188.104 64	23.045	82.0	101 183 519.1
根皮素	C ₁₅ H ₁₄ O ₅	0.11	274.084 15	19.256	71.2	101 105 189.9
4-甲氧基水杨酸	C ₈ H ₈ O ₄	-1.60	168.041 99	20.506	81.3	98 469 536.01
去甲氧基醉椒素	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	0.34	228.078 72	24.915	75.3	93 869 734.82
盐酸黄连碱	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄	0.11	319.084 46	24.153	76.5	90 614 069.34
3,4-二羟基苯甲酸乙酯	C ₉ H ₁₀ O ₄	-0.79	182.057 76	23.546	81.1	87 592 100.16
根皮苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	-0.36	436.136 79	18.294	77.7	87 072 406.4
乙酰基-11-酮基-β-乳香酸	C ₃₂ H ₄₈ O ₅	1.02	512.350 69	47.794	70.4	84 410 181.13
扁桃酸	C ₈ H ₈ O ₃	-1.49	152.047 12	20.762	79.7	83 042 567.74
芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	-0.16	610.153 29	21.376	87.5	81 436 147.12
虎杖苷	C ₂₀ H ₂₂ O ₈	-0.59	390.131 24	21.794	81.0	73 502 949.34
甘露三糖	C ₁₈ H ₃₂ O ₁₆	-0.81	504.168 63	2.411	82.5	70 140 051.61
阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	-1.35	194.057 65	21.590	76.8	68 306 120.62
苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₂	-0.28	122.036 74	19.854	84.0	64 661 191.78
山柰酚 3-O-桑布双糖苷	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₅	0.24	580.142 96	21.678	76.6	62 438 395.22
姜黄素	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	0.20	368.126 06	34.588	85.2	57 691 023.42
白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	0.11	228.078 67	21.561	83.2	56 897 576.52

表 1 (续)

名称	分子式	质量偏差	相对分子质量	保留时间/min	匹配得分	峰面积
维采宁 II	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	0.48	594.158 75	19.689	81.6	53 323 281.42
对羟基安息香醛	C ₇ H ₆ O ₂	-1.50	122.036 60	19.663	70.2	52 026 413.27
甲氧基香豆素	C ₁₀ H ₈ O ₃	0.55	176.047 44	26.381	78.9	51 946 597.6
瑞香素	C ₉ H ₆ O ₄	0.45	178.026 69	17.736	70.0	44 275 083.35
甘草黄酮 A	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	-0.09	322.120 48	33.272	80.5	41 828 958.86
高藜芦酸	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	0.50	196.073 66	19.512	75.0	41 208 998.42
芦荟宁	C ₁₉ H ₂₂ O ₁₀	-0.01	410.121 29	18.761	77.3	37 382 313.87
香豆素	C ₉ H ₆ O ₂	0.39	146.036 84	20.081	70.7	35 191 237.28
尿苷	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	-1.84	244.069 09	5.051	83.1	34 367 645.31
4-甲氧基苯乙酸	C ₉ H ₁₀ O ₃	-0.42	166.062 92	23.650	76.8	33 967 061.05
木蝴蝶苷 A	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	-0.87	432.105 27	23.103	71.4	29 163 744.52
原花青素 B2	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	0.11	518.120 76	21.549	85.9	27 308 541.34
山柰酚-3-O-芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	-0.02	594.158 46	22.136	76.3	25 592 647.49
百蕊草素 I	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	0.28	594.158 64	22.430	77.6	23 883 533.66
大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	-0.87	432.105 27	25.471	74.5	21 026 233.66
甘草次酸	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	0.53	470.339 86	45.089	74.6	20 993 303.4
蒙花苷	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₄	-0.04	592.179 18	25.766	75.0	19 626 355.1
4-(3,5-二甲氧基苯乙基)苯酚	C ₁₆ H ₁₈ O ₃	0.44	258.317 16	44.744	79.0	17 302 399.8
5,7-二羟基-4-甲基香豆素	C ₁₀ H ₈ O ₄	-0.99	192.042 07	21.116	70.7	16 443 243.33
去甲氧基姜黄素	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	0.48	338.115 59	34.070	82.7	16 319 314.16
羊蹄素	C ₁₃ H ₁₂ O ₃	0.57	216.078 77	31.985	73.9	15 702 841.08
松柏醛	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	0.49	178.063 08	16.265	73.0	15 058 828.15
尼泊金丙	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	-1.62	180.078 35	17.297	70.5	13 335 173.99
射干苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	-0.13	462.116 15	24.651	75.2	11 751 945.87
异甜菊醇	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	0.59	318.219 68	38.325	72.0	8 818 200.51
肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₂	0.73	148.052 54	25.114	79.5	3 467 815.102

表 2 药物活性成分

Table 2 Active pharmaceutical ingredients

编号	化合物名称	类药性满足个数	GI absorption	编号	化合物名称	类药性满足个数	GI absorption
mol 1	山柰酚	5	High	mol 24	没食子酸乙酯	4	High
mol 2	槲皮素	5	High	mol 25	异鼠李素	5	High
mol 3	柚皮素	5	High	mol 26	黄藤素	5	High
mol 4	烟酸	3	High	mol 27	氧化白藜芦醇	5	High
mol 5	大豆黄素	5	High	mol 28	草质素	5	High
mol 6	脯氨酸	3	High	mol 29	去甲氧基醉椒素	5	High
mol 7	龙胆酸	3	High	mol 30	3,4-二羟基苯甲酸乙酯	4	High
mol 8	射干苷元	5	High	mol 31	阿魏酸	4	High
mol 9	7-甲氧基-4-甲基香豆素	4	High	mol 32	苯甲酸	3	High
mol 10	牛蒡子苷元	5	High	mol 33	姜黄素	5	High
mol 11	去氢二异丁香酚	5	High	mol 34	对羟基安息香醛	3	High
mol 12	烟酰胺	3	High	mol 35	瑞香素	3	High
mol 13	羟基羌花素	5	High	mol 36	高藜芦酸	4	High
mol 14	圣草酚	5	High	mol 37	芦荟宁	4	High
mol 15	刺芒柄花素	5	High	mol 38	蒙花苷	4	High
mol 16	染料木素	5	High	mol 39	5,7-二羟基-4-甲基香豆素	4	High
mol 17	原儿茶酸	5	High	mol 40	去甲氧基姜黄素	4	High
mol 18	棕榈酸甲酯	2	High	mol 41	羊蹄素	5	High
mol 19	白柠檬素	5	High	mol 42	松柏醛	4	High
mol 20	没食子酸	3	High	mol 43	尼泊金丙	4	High
mol 21	橙黄决明素	5	High	mol 44	异甜菊醇	5	High
mol 22	对羟基苯甲酸	3	High	mol 45	肉桂酸	3	High
mol 23	醉椒素	5	High	mol 46	4-(3,5-二甲氧基苯乙基)苯酚	5	High

表 3 中国知网、万方数据库和维普数据库中获取的相关有效成分

Table 3 Relevant active ingredients obtained from CNKI, Wanfang Data, and VIP Database

编号	化学物名称	编号	化学物名称
mol 47	甜菜碱	mol 60	壬二酸
mol 48	柠檬酸	mol 61	根皮素
mol 49	表没食子儿茶素	mol 62	根皮苷
mol 50	乳糖	mol 63	扁桃酸
mol 51	大黄素	mol 64	芦丁
mol 52	蔗糖	mol 65	甘露三糖
mol 53	紫云英苷	mol 66	甘草黄酮 A
mol 54	原花青素 B1	mol 67	尿苷
mol 55	人参皂苷 Rg ₃	mol 68	4-甲氧基苯乙酸
mol 56	大黄素甲醚	mol 69	木蝴蝶苷 A
mol 57	三叶苷	mol 70	原花青素 B2
mol 58	对羟基苯甲酸	mol 71	射干苷
mol 59	杨梅素	mol 72	异甜菊醇

4.3 肝纤维化的疾病靶点获取及交集靶点结果

以“hepatic fibrosis”为检索词，在 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库中筛选了 1 094 个与肝纤维化相关的疾病靶点。将 1 094 个疾病靶点与 691 个药物成分靶点导入 Venny 平台，发现 152 个共同靶点，见图 2。

4.4 PPI 网络及核心靶点结果

将 152 个药物活性与疾病共同靶点导入 String

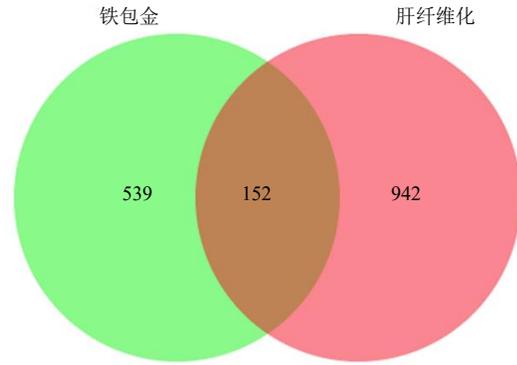


图 2 铁包金和肝纤维化的共同靶点

Fig. 2 Common targets between *Berchemia lineata* and hepatic fibrosis

数据库，建构 PPI 网络，以 2 倍 degree 值再次筛选出前 20 位核心靶点，见图 3。利用 Cytoscape 3.7.0 软件进行拓扑分析，独立无交集靶点从 PPI 网络中剔除，该 PPI 网络有 1 978 条边和 78 个节点构成，其中 degree 值排名前 7 位的靶点作为铁包金抗肝纤维化核心靶点，见图 4，分别为信号传导和转录激活因子 3 (STAT3, degree=71)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3, degree=71)、肿瘤坏死因子 (TNF, degree=71)、蛋白激酶 B (Akt1, degree=70)、肿瘤抑制蛋白 p53 (TP53, degree=70)、血清白蛋白 (ALB, degree=70)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl2, degree=70) 相互关联。进一步利用铁包金活性成分与疾病共同靶点分析，获取铁包金抗肝纤维化相关的 10 个

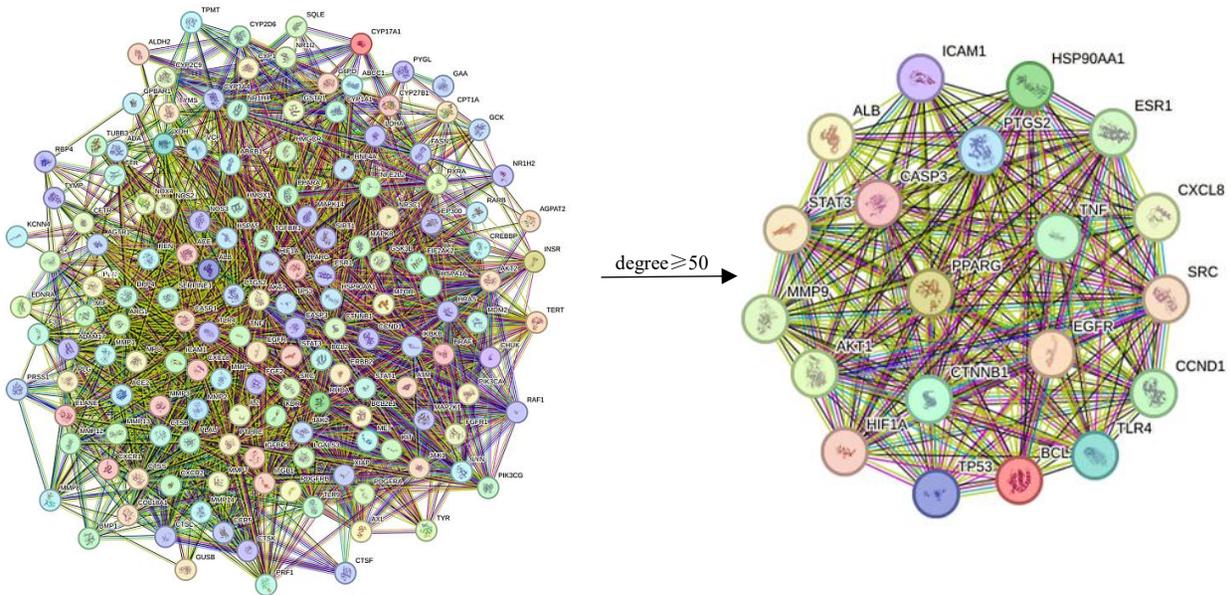


图 3 药物活性成分与肝纤维化疾病的共同靶点 2 倍 degree 中位数 PPI 图

Fig. 3 PPI network of common targets between pharmaceutical ingredients and hepatic fibrosis with a 2-fold degree median

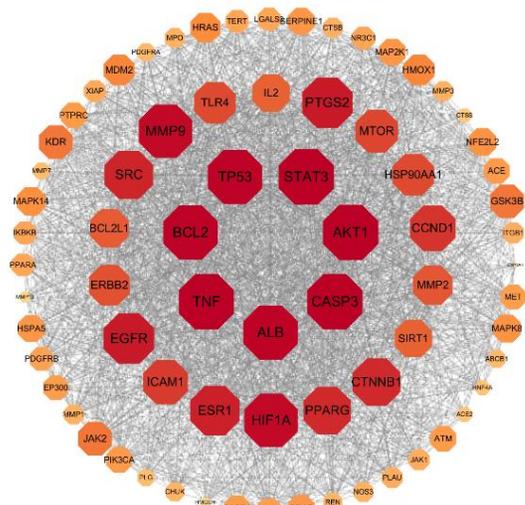


图 4 铁包金抗肝纤维化相关靶点 PPI 网络图

Fig. 4 PPI network of targets related to the anti-hepatic fibrosis effects of *Berchemia lineata*

药物活性成分, 见图 5, 分别为柚皮素、羟基芫花素、芦荟宁、异鼠李素、醉椒素、山柰酚、去甲氧基姜黄素、草质素、槲皮素、氧化白藜芦醇。

4.5 铁包金治疗肝纤维化核心靶点的 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析结果

利用 KEGG 和 GO 富集分析将 152 个潜在作用靶点导入 DAVID 数据库。筛选条件为 $P < 0.05$ 。GO 富集分析结果显示, 铁包金抗肝纤维化主要涉及细胞外基质分解、凋亡的负调控、胶原分解、细胞迁移的正调控、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号

通路的正调控等 BP; CC 包括受体复合物、细胞外空间、细胞质、细胞外区域等。MF 功能主要涉及酶结合、内肽酶活性、丝氨酸型内肽酶活性和蛋白酪氨酸激酶活性等, 见图 6。根据 KEGG 富集通路分析结果, 低氧诱导分子 (HIF) -1 信号通路、细胞凋亡脂质与动脉粥样硬化、乙型肝炎、癌症中的蛋白聚糖、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路等与铁包金抗肝纤维化作用相关的通路, 见图 7。

4.6 分子对接结果

将铁包金的 10 个活性成分与核心靶点进行分子对接, 表明核心靶点均可与对应的化合物结合, 见表 4, 并且结合能越小表明结合越稳定, 部分配体蛋白和受体蛋白分子对接构象见图 8。

5 讨论

5.1 关键活性成分的作用机制探讨

已有研究表明, 铁包金中的柚皮素、槲皮素、异鼠李素、山柰酚等活性成分在抗肝纤维化方面发挥着重要作用。柚皮素通过抑制促炎细胞因子的反应, 减轻肝脏炎症, 激活凋亡信号通路抑制肝星状细胞活性, 从而减少细胞外基质的过度沉积, 延缓肝纤维化的进程^[8]。槲皮素不仅能够有效减轻四氯化碳所致大鼠肝纤维化损伤, 其作用机制还涉及提高肝脏抗氧化应激能力、降低纤维化因子表达及胆汁酸合成, 多方面协同作用以缓解肝纤维化^[9]。异鼠李素作为一种黄酮类物质, 可以有效遏制肝细胞的增殖与迁移, 促进细胞凋亡, 减少纤维组织的过

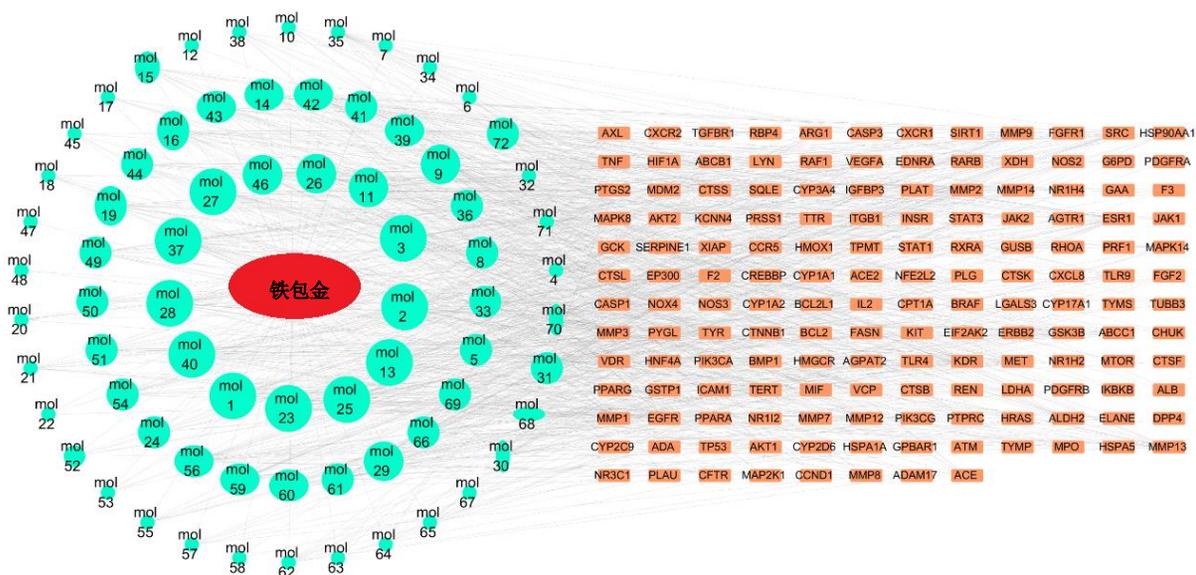


图 5 药物活性成分 - 基因 - 靶点图

Fig. 5 Active pharmaceutical ingredient-gene-target network

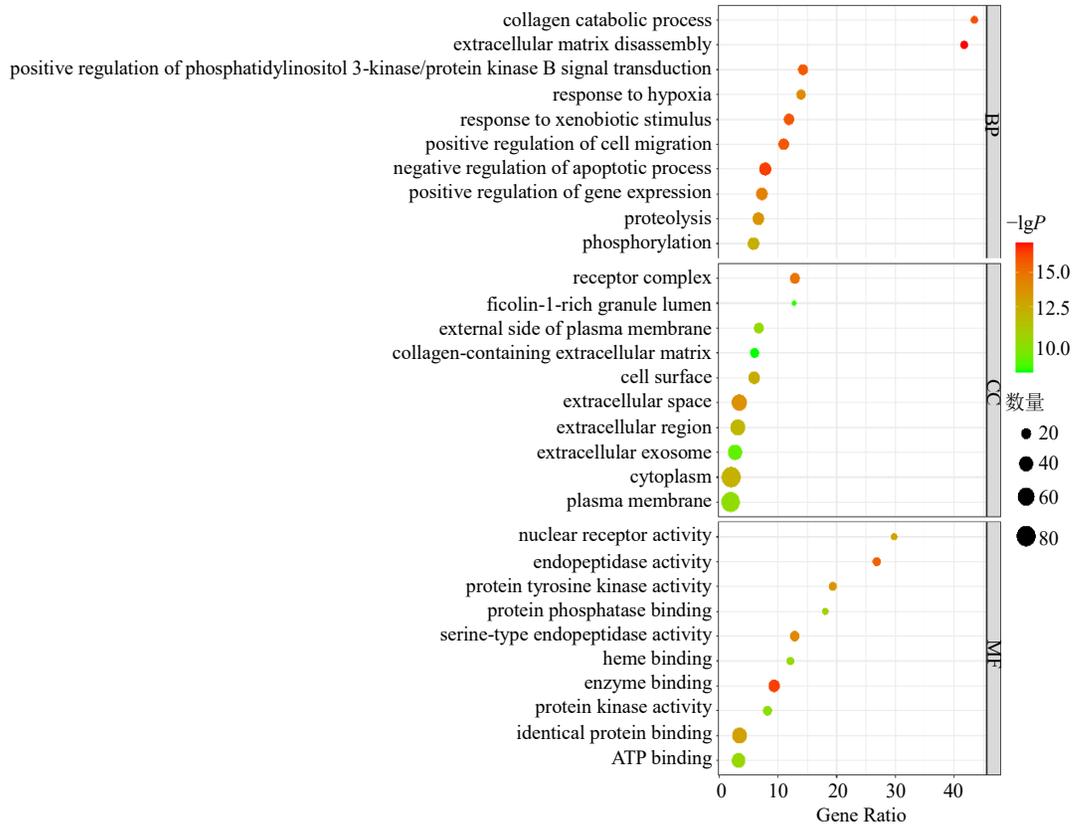


图 6 GO 功能富集分析

Fig. 6 GO functional enrichment analysis

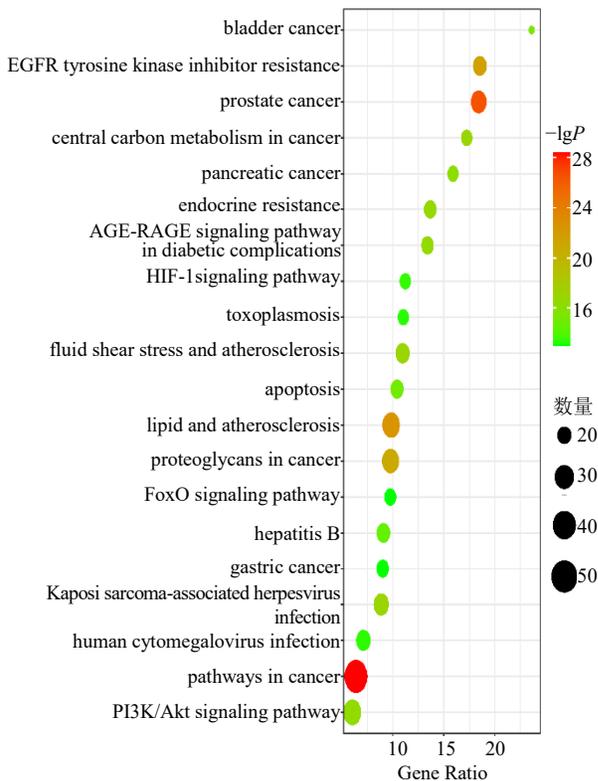


图 7 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis

度增生，同时其耐缺氧的特性有助于改善肝细胞损伤^[10]。山柰酚可以降低肝细胞变性及胶原的合成和分泌，减轻纤维组织增生，其作用机制可能与调节 TGF-β1/Smads 信号通路有关，进而阻止肝星状细胞的活化和增殖，减少细胞外基质的合成^[11]。羟基芫花素、去甲氧基姜黄素、草质素、氧化白藜芦醇等成分虽然在抗肝纤维化方面的直接研究相对较少，但已有研究发现它们具有抗炎、抗氧化、诱导细胞凋亡等作用，为铁包金抗肝纤维化提供了潜在的协同作用机制^[12-16]。然而，目前关于芦荟宁及醉椒素在肝脏疾病中的研究尚不充分，其潜在的作用机制及临床应用价值仍需进一步探索。

5.2 核心靶点在肝纤维化中的作用及调控

STAT3 在肝纤维化进程中扮演着关键角色，其参与调控细胞增殖、分化及凋亡，异常激活与肝纤维化进展密切相关^[17]。铁包金的活性成分可能通过抑制 STAT3 的异常激活，阻断其下游信号通路，减少细胞外基质的合成和沉积，抑制肝星状细胞的活化和增殖，进而起到抵抗肝纤维化的效果。

CASP3 作为凋亡过程中的关键执行者，其活性变化影响肝细胞的生存状态^[18]。铁包金中的活性成

表 4 关键活性成分与核心靶点结合能信息

Table 4 Binding energy information of key activities and core targets

活性成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)						
	STAT3	CASP3	TNF	Akt1	TP53	ALB	Bcl2
柚皮素	-5.8	-2.2	-7.6	-6.5	-7.9	-7.5	-7.5
羟基芫花素	-4.6	-1.3	-7.2	-5.6	-8.7	-8.5	-7.4
芦荟宁	-6.0	-2.3	-7.9	-5.0	-8.3	-6.6	-7.2
异鼠李素	-6.0	-2.3	-7.8	-5.9	-8.2	-7.9	-7.9
醉椒素	-4.9	-2.2	-7.4	-5.1	-7.3	-7.4	-6.8
山柰酚	-6.2	-2.3	-8.0	-5.6	-8.2	-8.0	-7.8
去甲氧基姜黄素	-4.6	-1.3	-7.0	-5.6	-8.7	-9.1	-6.9
草质素	-6.2	-2.5	-8.1	-6.2	-8.7	-7.6	-7.7
槲皮素	-6.6	-2.0	-8.8	-6.6	-8.3	-8.2	-7.9
氧化白藜芦醇	-6.0	-1.7	-7.4	-5.6	-7.8	-8.0	-7.3

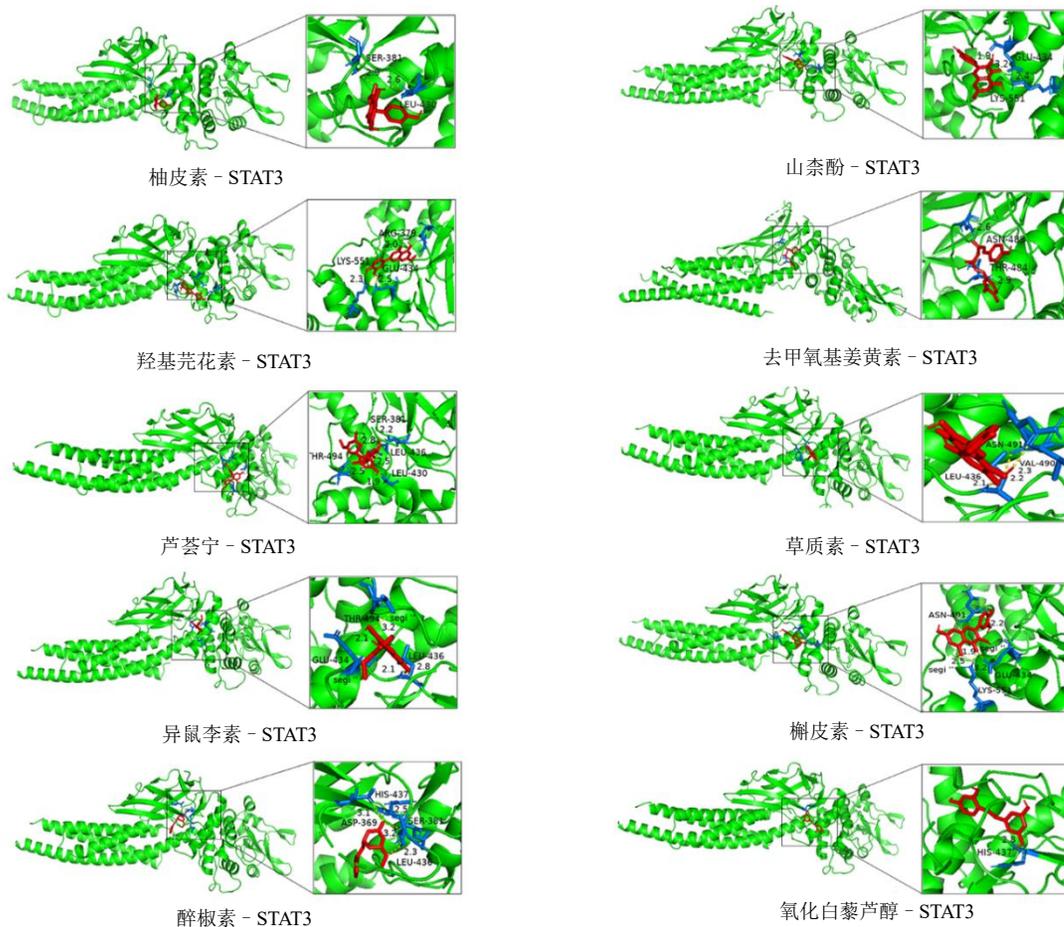


图 8 分子对接结合模式图

Fig. 8 Molecular docking binding mode diagram

分可能通过调节 CASP3 的活性来促进肝细胞的凋亡，减少肝细胞的过度增殖，保持肝脏内环境的稳态，进而减缓肝纤维化的进程。TNF 是重要的炎症介质，参与肝损伤和纤维化过程，其机制介导树突

细胞（DC）激活自然杀伤细胞（NK）调节纤维化中细胞因子和趋化因子环境^[19]。铁包金中的活性成分可能通过抑制 TNF 的表达和活性，减少炎症细胞的浸润和炎症因子的释放，降低肝脏的炎症反应，

从而缓解肝纤维化。

Akt1 的异常表达可能导致肝细胞功能障碍或促进纤维化发展,并且与细胞存活、增殖和凋亡调控密切相关^[20]。铁包金中的活性成分可能通过调节 Akt1 的表达和活性,影响细胞增殖、凋亡和代谢,进而抑制肝纤维化的发展。ALB 在肝纤维化进程中,肝脏合成功能易受损,导致 ALB 合成减少,其水平下降,间接映射肝脏合成能力及纤维化程度。活性成分通过调节 ALB 的表达和活性来促进肝合成 ALB,这表明它具有治疗肝纤维化的潜力。Bcl-2 在肝纤维化中通过抑制凋亡、参与线粒体自噬及抗氧化等机制发挥关键作用。铁包金中的活性成分可能通过调控 Bcl-2 表达与活性,抑制凋亡,调节线粒体自噬,并抗氧化,从而产生防止肝纤维化的作用^[21]。TP53 作为维持细胞稳定的重要调节机制,在肝损伤的不同阶段表现出多样化效果^[22]。在肝脏受到长期损伤后,TP53 激活肝星状细胞(HSC)并增加细胞外基质(ECM)积累,促进肝纤维化进展。这些功能在 TP53 激活的早期阶段发挥着重要抗炎和抗纤维化作用。壮药铁包金中的活性成分可能通过调节 TP53 的表达和活性,平衡其在肝纤维化中的双重作用,从而具备抗肝纤维化的作用。

5.3 信号通路的调控及意义

根据 KEGG 富集通路的分析,铁包金作用机制与低氧诱导、炎症与凋亡相关的通路密切相关。HIF-1A 是 HIF-1 信号通路中的主要转录因子,参与控制低氧环境中的细胞代谢和生存,其激活可促进血管生成和相关基因的表达。铁包金中的活性成分可能通过抑制 HIF-1A 基因的活性,降低血管生成和纤维化相关基因的表达,进而达到抗肝纤维化的目的^[23]。

在凋亡通路中,CASP3 和 Bcl-2 作为凋亡的重要调控因子,肝细胞的存活或死亡取决于它们的平衡状态,影响纤维化的进程。铁包金中的活性成分可能通过调节 CASP3 和 Bcl-2 的平衡,促进肝细胞的凋亡,减少肝细胞的过度增殖,进而减缓肝纤维化的发展。乙型肝炎患者血清中的 β -catenin 可激活炎症因子的分泌,其表达水平的高低程度,与肝纤维化发病程度呈正相关^[24]。此外,乙型肝炎的高龄患者,通常患有肝纤维化,也表现出相似的表达水平。铁包金中的活性成分可能通过抑制 β -catenin 的表达和活性,减少炎症因子的分泌,由此发挥出对抗肝纤维化的效能。

在 PI3K/Akt 信号通路中,Akt1 作为关键节点,通过调控下游信号分子,影响细胞增殖、凋亡和代谢,其异常激活可促进肝细胞增殖和纤维化进展^[25]。铁包金中的活性成分可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性减少肝细胞的增殖和纤维化相关基因的表达来抗肝纤维化。近年来,多项研究表明,STAT3 的异常激活可能导致 PI3K/Akt 信号通路的异常,进而促进肿瘤细胞的增殖、抗凋亡、免疫逃逸、血管生成和转移。通过抑制 STAT3 或 PI3K/Akt 信号通路的活性,是治疗肝纤维化的一个潜在靶点^[26-28]。

6 结论

铁包金中的活性成分(柚皮素、异鼠李素、山柰酚等)通过与核心靶点(STAT3、CASP3、TNF 等)的相互作用,调控 HIF-1 信号通路、细胞凋亡脂质与动脉粥样硬化、乙型肝炎等信号通路,进而发挥治疗肝纤维化的作用。本研究为铁包金在肝纤维化治疗中的潜在应用提供了理论依据,揭示了其抗肝纤维化的作用机制和药效物质基础,为进一步的实验研究和临床应用奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li F Y, Ou Q, Lai Z W, *et al.* The co-occurrence of chronic hepatitis B and fibrosis is associated with a decrease in hepatic global DNA methylation levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 671552.
- [2] Asrani S K, Devarbhavi H, Eaton J, *et al.* Burden of liver diseases in the world [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151-171.
- [3] 滕红丽, 陈科力, 陈士林, 等. 壮药铁包金及其药材商品的物种基础 [J]. *中药材*, 2010, 33(5): 674-677.
- [4] 陈小龙. 铁包金抗肿瘤作用的研究 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2011.
- [5] 刘军洋, 滕红丽, 赵金妹, 等. 细叶勾儿茶部分化合物抗炎活性的实验研究 [J]. *海南医学院学报*, 2023, 29(11): 825-830.
- [6] 余亚楠, 滕红丽. 基于 Wnt5b/ β -catenin/EGFR 信号通路探讨铁包金总黄酮对子宫肌瘤大鼠的影响 [J]. *中药材*, 2022, 45(7): 1726-1730.
- [7] 刁建新, 马文校, 戴凤翔, 等. 铁包金通过 APE1 调节凋亡相关蛋白防治慢加急性肝衰竭大鼠的作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(6): 794-799.
- [8] 吴丽霞, 王雨薇, 吴红雁. 柚皮素通过激活凋亡信号抑制肝星状细胞活化 [J]. *中国药房*, 2023, 34(10): 1187-1192.

- [9] 张明康, 陈宇玥, 周燕, 等. 槲皮素对四氯化碳致大鼠肝纤维化的缓解作用及其机制研究 (英文) [J]. 中国药学: 英文版, 2022, 31(11): 840-852.
- [10] 李玉巍. 基于网络药理学探究垂盆草保护急性肝细胞损伤的作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(5): 1057-1062.
- [11] 蔡文, 赵雷, 李华蓉, 等. 山柰酚对感染日本血吸虫小鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2014, 26(4): 399-404.
- [12] Wang Y, Xu Y S, Yin L H, *et al.* Synergistic anti-glioma effect of hydroxygenkwanin and apigenin *in vitro* [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206(2): 346-355.
- [13] 王雨, 王楠, 刘媛媛, 等. 草质素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠脂肪肝变和肝内氧化应激的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(5): 626-629.
- [14] 乔燕. 草质素体外抗氧化活性及对人肝癌细胞 HepG2 凋亡的分子机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2013.
- [15] 徐卓, 张萌, 张志磊, 等. ADAMTS9 基因联合去甲氧基姜黄素对肝癌细胞侵袭迁移及 PI3K/PTEN/AKT 信号的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2731-2735.
- [16] 黄玥, 熊尧, 周黎明. 氧化白藜芦醇体内外抑制肝癌细胞增殖的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 34-37.
- [17] Lv L, Wang D, Yin J K, *et al.* Downregulation of miR-20b-5p contributes to the progression of liver fibrosis via the STAT3 signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(2): 487-496.
- [18] Hong W F, Gu Y J, Guan R G, *et al.* Pan-cancer analysis of the CASP gene family in relation to survival, tumor-infiltrating immune cells and therapeutic targets [J]. *Genomics*, 2020, 112(6): 4304-4315.
- [19] Connolly M K, Bedrosian A S, Mallen-St Clair J, *et al.* In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF-alpha [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3213-3225.
- [20] Reyes-Gordillo K, Shah R, Arellanes-Robledo J, *et al.* Akt1 and Akt2 isoforms play distinct roles in regulating the development of inflammation and fibrosis associated with alcoholic liver disease [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1337.
- [21] Zhang J F, Shen H W, Xu J J, *et al.* Liver-targeted siRNA lipid nanoparticles treat hepatic cirrhosis by dual antifibrotic and anti-inflammatory activities [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(5): 6305-6322.
- [22] Yu S Y, Ji G, Zhang L. The role of p53 in liver fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1057829.
- [23] Wang Q L, Zhang F, Lei Y, *et al.* microRNA-322/424 promotes liver fibrosis by regulating angiogenesis through targeting CUL2/HIF-1 α pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 266: 118819.
- [24] 孙瑞青, 邓娟, 李丰, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 β -catenin 和 lncRNAKCNQ1OT1 表达及其在肝纤维化诊断中的应用价值 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(4): 402-407.
- [25] Chou I P, Lin Y Y, Ding S T, *et al.* Adiponectin receptor 1 enhances fatty acid metabolism and cell survival in palmitate-treated HepG2 cells through the PI3K/AKT pathway [J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(3): 907-917.
- [26] Pang X, Gao S, Liu T, *et al.* Identification of STAT3 as a biomarker for cellular senescence in liver fibrosis: A bioinformatics and experimental validation study [J]. *Genomics*, 2024, 116(2): 110800.
- [27] Park Y J, Jeon M S, Lee S, *et al.* Anti-fibrotic effects of brevilin A in hepatic fibrosis via inhibiting the STAT3 signaling pathway [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 41: 127989.
- [28] Bala S, Zhuang Y, Nagesh P T, *et al.* Therapeutic inhibition of miR-155 attenuates liver fibrosis via STAT3 signaling [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 33: 413-427.

[责任编辑 高源]