

基于网络药理学、分子对接技术探究姜黄素治疗代谢相关性脂肪性肝病的作用机制

吴成宪, 严 操, 郭世龙, 杨 潇*

潜江市中心医院, 湖北 潜江 429005

摘 要: **目的** 基于网络药理学、分子对接技术探究姜黄素治疗代谢相关性脂肪性肝病潜在靶点, 并探讨其作用机制。方法通过 SwissTargetPrediction、TargetNet 数据库筛选出姜黄素的潜在作用靶点; 检索 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库获取代谢相关性脂肪性肝病的靶点信息; 利用 Venny 2.1 获取姜黄素与代谢相关性脂肪性肝病的交集靶点; 采用 STRING 数据库构建交集靶点的蛋白相互作用 (PPI) 网络图并使用 Cytoscape 3.7.0 软件进行网络拓扑分析筛选关键靶点; 基于 DAVID 平台对交集靶点进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 进一步通过 Cytoscape 建立 “药物 - 靶点 - 通路” 网络探究姜黄素治疗代谢相关性脂肪性肝病的潜在作用机制; 选取节 degree 值排名前 10 位的核心靶点, 使用 Ledock 软件对配体和受体进行分子对接, 并将结果可视化。**结果** 预测得到姜黄素靶点 200 个, 筛选、去重得到疾病靶点 2 092 个, 最后得到交集靶点 63 个。排名前 5 位的关键靶点分别为肿瘤坏死因子 (TNF)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、信号转导和转录激活剂 3 (STAT3)、前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2)、雌激素受体 (ESR1)。GO 和 KEGG 富集分析主要指向癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路等, 分子对接结果显示姜黄素与关键靶点对接结合能均小于 -5 kcal/mol。**结论** 姜黄素可能通过 TNF、Akt1、STAT3、PTGS2、ESR1、细胞凋亡调节因子 (Bcl-2) 等多个靶点, 调节 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等多条信号通路, 通过抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢等来发挥治疗代谢相关性脂肪性肝病的作用。

关键词: 姜黄素; 代谢相关性脂肪性肝病; 网络药理学; 分子对接; 肿瘤坏死因子; 蛋白激酶 B1; 信号转导和转录激活剂 3; 前列腺素 G/H 合酶 2; 雌激素受体

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)04-0869-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.007

Mechanism of curcumin in treating metabolic associated fatty liver disease based on network pharmacology and molecular docking

WU Chengxian, YAN Cao, GUO Shilong, YANG Xiao

Qianjiang Central Hospital, Qianjiang 429005, China

Abstract: Objective To explore the targets of curcumin in treatment of metabolic associated fatty liver disease, and to discuss its mechanisms of action. **Methods** Targets of curcumin were identified using the SwissTargetPrediction and TargetNet databases, target information for metabolic associated fatty liver disease was retrieved from GeneCards, OMIM, and DisGeNET databases. Venny 2.1 was used to obtain the intersection of curcumin and metabolic associated fatty liver disease targets, STRING database was employed to construct a PPI network for the intersecting targets, and Cytoscape 3.7.0 software was utilized for network topology analysis to identify key targets. DAVID platform was used for GO and KEGG enrichment analysis of the intersecting targets. A “drug - target - pathway” network was established using Cytoscape to investigate the potential mechanisms of curcumin in treating metabolic associated fatty liver disease. Top 10 core targets based on degree value were selected, and molecular docking of the ligand and receptor was performed using Ledock software, with results visualized. **Results** A total of 200 curcumin targets were predicted, and after filtering and deduplication, 2 092 disease targets were obtained, resulting in 63 intersecting targets. The top five key targets are TNF,

收稿日期: 2024-12-31

基金项目: 潜江市公益性行业科研计划项目 (2023GYX001)

作者简介: 吴成宪, 男, 硕士研究生, 研究方向为肝胆胰外科。E-mail: wuchengxian02@163.com

*通信作者: 杨 潇, 男, 副主任医师, 研究方向为肝胆胰外科。E-mail: 15868469@qq.com

Akt1, STAT3, PTGS2, and ESR1, among others. GO and KEGG enrichment analyses mainly pointed to pathways in cancer, lipids and atherosclerosis, AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications, and the PI3K/Akt signaling pathway, etc. Molecular docking results showed that the binding energy of curcumin with key targets was less than -5 kcal/mol. **Conclusion** Curcumin may act through multiple targets such as TNF, Akt1, STAT3, PTGS2, ESR1, and Bcl-2, to regulate various signaling pathways including the AGE-RAGE signaling pathway, lipids and atherosclerosis, and the AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications, thereby exerting its therapeutic effects on metabolic associated fatty liver disease through anti-inflammatory, antioxidant, and regulation of glucose and lipid metabolism.

Key words: curcumin; metabolic associated fatty liver disease; network pharmacology; molecular docking; TNF; Akt1; STAT3; PTGS2; ESR1

代谢相关性脂肪性肝病是一种与代谢紊乱相关的慢性肝病,全球患病率超过 25%,且呈上升趋势^[1]。代谢相关性脂肪性肝病病理特征包括肝脂肪变性、胰岛素抵抗、氧化应激和纤维化,可进展为肝硬化和肝细胞癌^[2]。目前治疗依赖生活方式改变和对症治疗,因此深入研究其病因和开发新型抗脂肪肝药物是关键。姜黄素是从姜黄中提取的多酚,具有抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化等药理活性^[3-4],通过调节 AMP 激活的蛋白激酶 (AMPK) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路,激活自噬,减轻氧化应激和炎症反应,对代谢相关性脂肪性肝病具有潜在治疗效应^[5]。动物实验证实姜黄素能改善肝脏脂肪变性,调节血脂和脂肪代谢,具有良好的耐受性^[6],但其作用机制需进一步研究。本研究通过网络药理学、分子对接技术预测了姜黄素治疗代谢相关性脂肪性肝病的潜在靶点和信号通路,为临床应用和深入研究提供了可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 姜黄素靶点的筛选

通过数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 得到化合物姜黄素化学结构,并保存对应 SMILES 号,将得到的姜黄素的 SMILES 号分别输入到 SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch>) 和 TargetNet 数据库 (<https://targetnet.scbdd.com>) 中,种属定义为“homo sapiens”,“probability>0”,剔除重复靶点后筛选得到姜黄素的潜在靶点。

1.2 代谢相关性脂肪性肝病的靶点筛选

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://www.omim.org>) 以及 DisGeNET (<https://www.disgenet.org>) 数据库对关键词“nonalcoholic fatty liver disease”进行检索,种属定义为“homo sapiens”、score>0,剔除重复靶点后筛选得到代谢相关性脂肪性肝病的潜在靶点。

1.3 “药物-疾病-靶点”网络分析

将数据库预测的姜黄素的靶点和代谢相关性脂肪性肝病的靶点分别上传到 Venny 2.1.0 平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>),得到姜黄素和代谢相关性脂肪性肝病的交集靶点,并绘制姜黄素与代谢相关性脂肪性肝病的交集靶点韦恩图。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络构建与分析

将筛选出的姜黄素与代谢相关性脂肪性肝病交集靶点,导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org>),种属定义为“homo sapiens”进行分析,构建交集靶点的 PPI 网络,其阈值取“medium confidence”得到靶蛋白相互作用的核心网络关系,将结果导出为 TSV 格式并导入 Cytoscape 3.7.2 软件,进一步绘制药物靶蛋白和疾病靶蛋白相互作用网络图。通过网络拓扑分析插件 (CytoHubba) 进行拓扑分析和计算,得到各个靶点 degree 值,筛选得到排名前 10 名的靶标蛋白为核心靶点。

1.5 基因本体 (GO) 和京都基因和基因百科全书 (KEGG) 富集分析

为了解释核心靶点对基因功能的影响,将以上选取的姜黄素和代谢相关性脂肪性肝病交集靶点导入 DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov>) 中,以 $P<0.05$ 为筛选条件,获得了 GO 富集分析的结果;以 $P<0.05$ 、通路基因个数最小为 10 作为筛选条件,获得了 KEGG 通路富集分析的结果,进一步使用“微生信”平台对 GO 分析与 KEGG 富集分析进行可视化。随后进行“药物-靶点-通路”互作网络的建立。

1.6 分子对接

通过进一步在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 检索获取姜黄素的 3D 结构式。在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 下载前 10 位核心靶点的 PDB 格式。使用 Ledock 软件将 degree 值前 10 位核心靶点分别与姜黄素进行分子

对接，将对接结果导入 PyMOL 进行可视化。

2 结果

2.1 姜黄素药物靶点及代谢相关性脂肪性肝病疾病靶点的获取

从 SwissTargetPrediction 与 TargetNet 数据库得到姜黄素相关靶点 200 个；从 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库筛选得到代谢相关性脂肪性肝病的基因整合去重后得到 2 090 个靶点。

2.2 姜黄素药物靶点及代谢相关性脂肪性肝病疾病交集靶点的获取

将得到的姜黄素靶点与代谢相关性脂肪性肝病的靶点取交集并绘制韦恩图，得到交集靶点 63 个，见图 1。

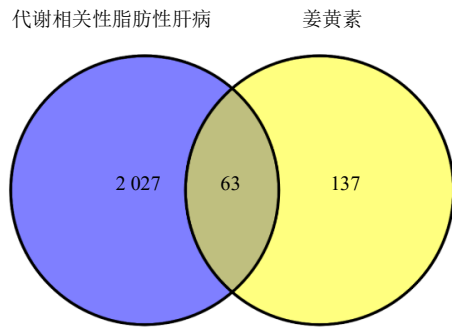


图 1 姜黄素与代谢相关性脂肪性肝病靶点 Venn 图
Fig. 1 Venn diagram of curcumin and metabolically associated fatty liver disease targets

2.3 PPI 网络分析及关键靶点筛选

在 STRING 网站中提交姜黄素 - 代谢相关性脂肪性肝病交集靶点进行 PPI 网络构建，物种选择为“home Sapiens”和“ $P < 0.05$ ”，隐藏在网络图中断开连接的点，最低置信度为 0.400，见图 2。导出为“tsv”格式文件，将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件，对 PPI 网络进行可视化，然后使用 Cytoscape 中的 CytoHubba 进行拓扑参数分析，degree 值越高表示该节点在所有靶点中越重要，取 degree 值前 10 位的靶点为关键靶点，见表 1、图 3。

2.4 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

将姜黄素药物靶点及代谢相关性脂肪性肝病疾病交集靶点导入 DAVID 数据库，分别进行 GO 分析与 KEGG 富集分析，得到 78 个分子功能 (MF)、262 个生物过程 (BP)、45 个细胞组分 (CC)、224 条 KEGG 信号通路，其中 MF 的前 5 位分别是酶结合、核受体活性、蛋白同源二聚化活性、黄素腺嘌呤二核苷酸结合、转录共调节因子结合；BP 的前 5

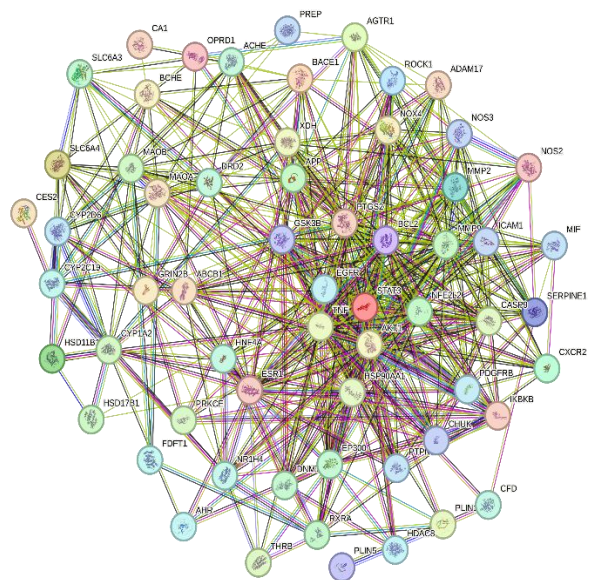


图 2 交集靶点的 PPI 网络
Fig. 2 PPI network of intersection targets

表 1 基于 degree 算法排名前 10 位的核心靶点的度值
Table1 Degree value of the top ten core targets based on the degree algorithm

序号	靶点	degree 值
1	TNF	43
2	Akt1	42
3	STAT3	39
4	PTGS2	36
5	ESR1	35
6	EGFR	34
7	Bcl-2	32
8	HSP90AA1	31
9	MMP9	30
10	GSK3B	29

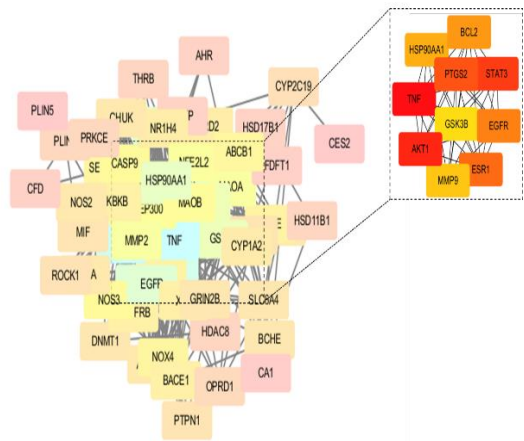


图 3 基于 degree 算法排名前 10 位的核心靶点
Fig. 3 Top ten core targets based on the degree algorithm

位分别是对外源性刺激的反应、肽基-丝氨酸磷酸化的正调节、炎症反应、对脂多糖的反应、基因表达的负调控；CC 的前 5 位分别是膜筏、单元表面、质膜、细胞质、RNA 聚合酶 II 转录调节因子复合物；KEGG 富集分析以 P 以由小到大的顺序排列，结果包括前列腺癌、晚期糖基化终产物受体（AGE-RAGE）信号通路在糖尿病并发症中的作用、癌症通路、脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、人巨细胞病毒感染、癌症中的 MicroRNA、阿尔茨海默病、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）信号通路、神经退行性疾病的途径-多种疾病等。使用“微生信”平台对 GO、KEGG 富集分析得到的结果分别绘制气泡图及条形图，见图 4、5。进一步绘制“药物-靶点-通路”交互网络，见图 6。

2.5 分子对接分析

使用拓扑分析得到的 10 个关键靶标肿瘤坏死因子（TNF）、蛋白激酶 B1（Akt1）、信号转导和转录激活剂 3（STAT3）、前列腺素 G/H 合酶 2（PTGS2）、雌激素受体（ESR1）、表皮生长因子受体（EGFR）、细胞凋亡调节因子（Bcl-2）、热休克蛋

白 90- α （HSP90AA1）、基质金属蛋白酶 9（MMP9）、糖原合成酶激酶-3 β （GSK3B）分别和姜黄素进行分子对接，对接结合能均小于 -5 kcal/mol （ $1 \text{ cal}=4.2 \text{ J}$ ），结合能越小则越容易结合，分子结合能越小配体与靶点之间的结合越稳定，对接结合能见表 2。最后，利用 Autodock4 导出的对接化合物结果导入 Pymol 中，利用 Pymol 对化合物进行分子三维展示，见图 7。

3 讨论

姜黄素作为一种具备抗炎与抗氧化等多重生物活性的多酚类化合物，在中医学中已被应用于风湿性疾病及肝病的治疗^[7]。既往 Meta 分析结果显示，姜黄素能够有效降低包括 C 反应蛋白与白细胞介素-6 在内的炎症指标水平，同时显著提升机体的总抗氧化能力，并降低丙二醛含量以及增强超氧化物歧化酶的活性，进一步证实了姜黄素在调节炎症与氧化应激状态方面的积极作用^[8]。代谢相关性脂肪性肝病的发病机制尚不完全清楚，通常通过“多次打击”理论解释，涉及脂质积累导致的肝脂肪变性、炎症、脂毒性及代谢失调^[9]。细胞因子在代谢相关性脂肪性肝病的炎症、纤维化过程中起关键作

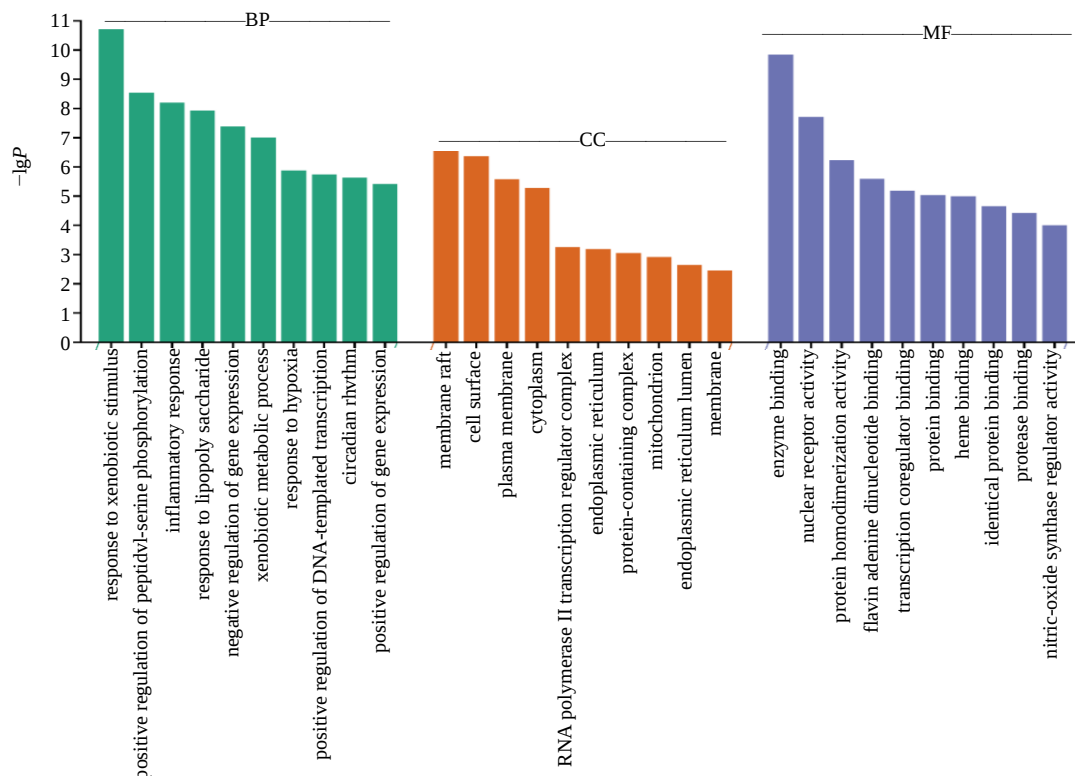


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

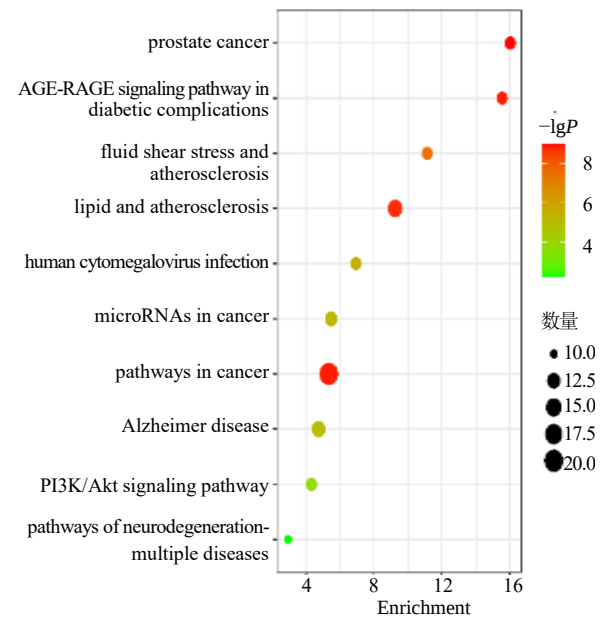


图 5 KEGG 通路富集分析
Fig. 5 KEGG enrichment analysis

用。但炎症细胞因子与代谢相关性脂肪性肝病的关联研究结果不一致，有正相关也有负相关或无关联的报道^[10]。

为了深入探究姜黄素在治疗代谢相关性脂肪性肝病中的详细作用机理，本研究采用了网络药理学的策略^[11]，构建了姜黄素抑制代谢相关性脂肪性肝病的效应网络。涵盖了药物与疾病靶标的筛选、PPI 分析、功能富集分析、“药物 - 靶标 - 通路”综合分析、分子对接模型的构建等关键步骤。通过生物信息学数据库资源，得到了 63 个与姜黄素治疗代谢相关性脂肪性肝病相关的靶基因，其中前 10 位的核心靶点分别为 TNF、Akt1、STAT3、PTGS2、ESR1、EGFR、Bcl-2、HSP90AA1、MMP9、GSK3B。

GO 富集分析结果显示姜黄素治疗代谢相关性脂肪性肝病包括与转录因子结合等 MF，对炎症反应、基因表达的负调控等 BP。TNF 作为一种关键

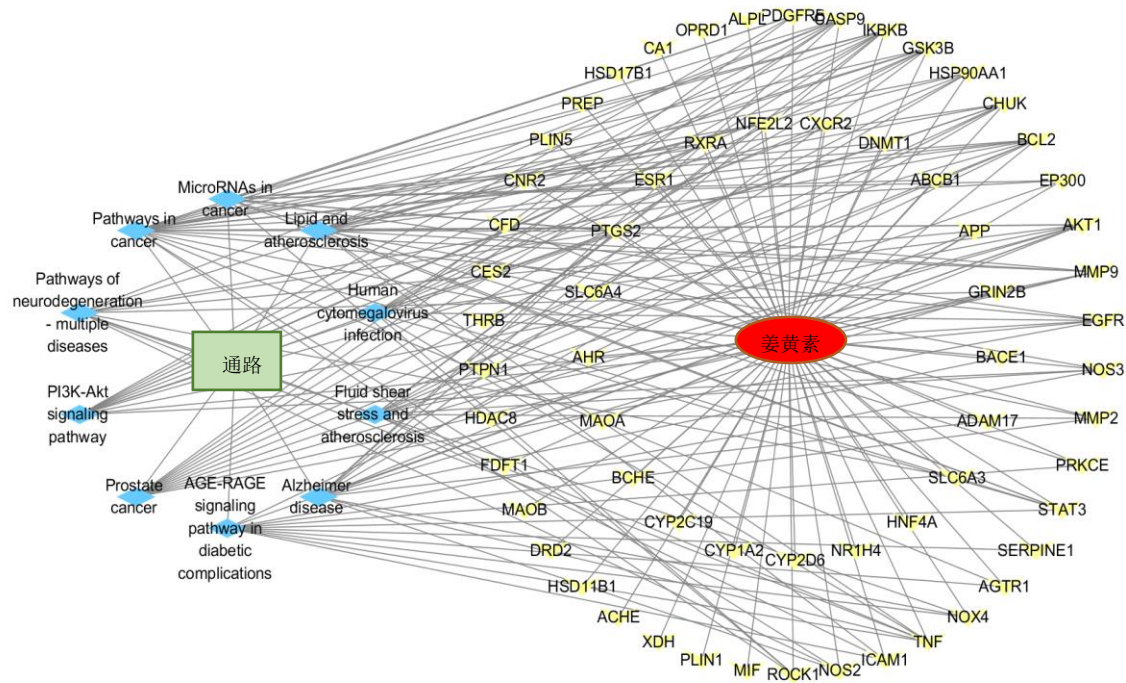
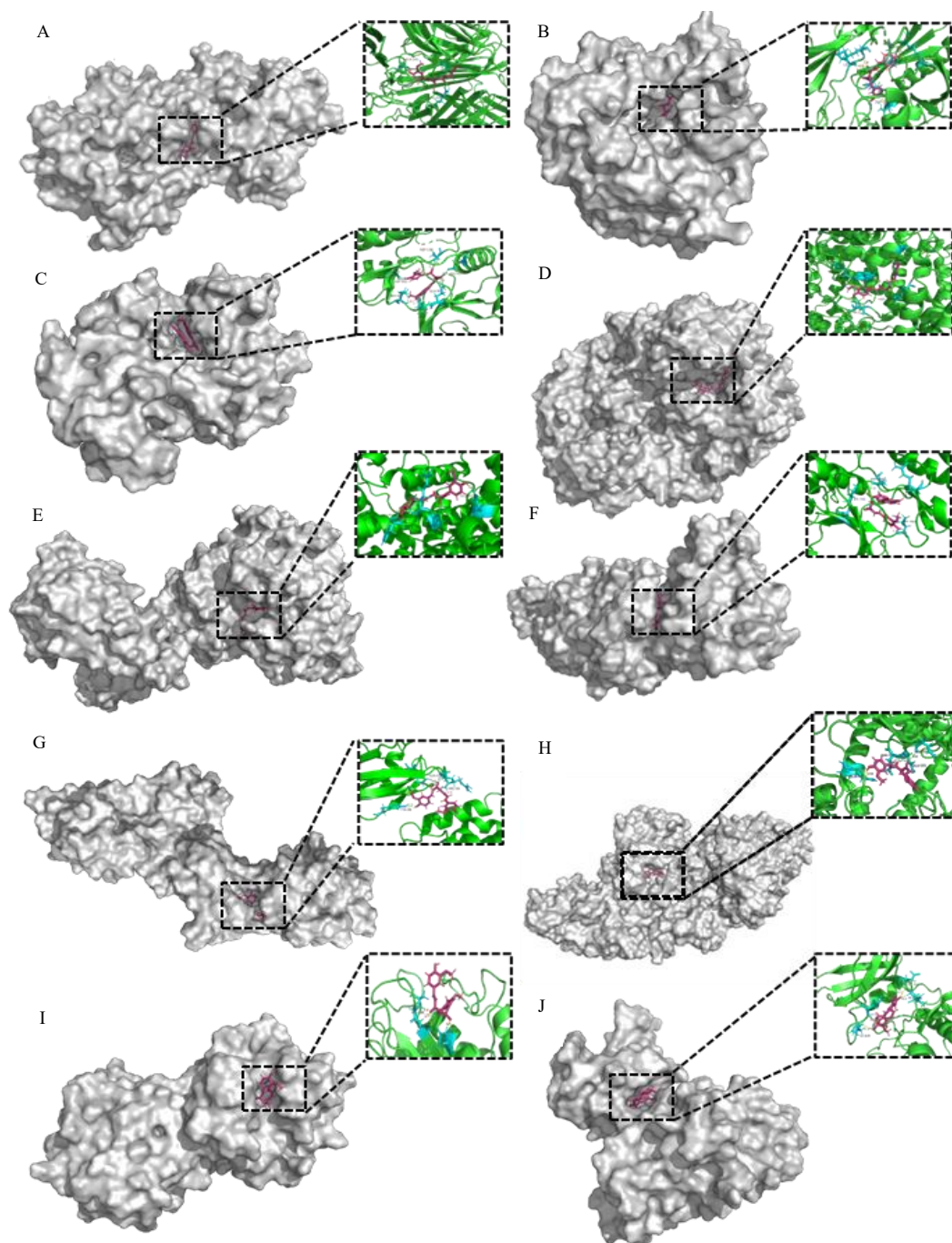


图 6 “药物 - 靶点 - 通路” 互作网络
Fig. 6 “Drug - target - pathway” interaction network

表 2 核心靶点的分子对接结合能

Table 2 Molecular docking binding energy of core targets							
序号	靶点	PDB ID	结合能/(kcal·mol ⁻¹)	序号	靶点	PDB ID	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
1	TNF	6x86	-6.96	6	EGFR	4ll0	-6.78
2	Akt1	6hhi	-7.38	7	Bcl-2	8fy1	-6.01
3	STAT3	5ax3	-6.74	8	HSP90AA1	7ry1	-5.97
4	PTGS2	5kir	-7.53	9	MMP9	2ow2	-7.89
5	ESR1	1qku	-5.91	10	GSK3B	2o5k	-6.97



A-TNF; B-Akt1; C-STAT3; D-PTGS2; E-ESR1; F-EGFR; G-Bcl-2; H-HSP90AA1; I-MMP9; J-GSK3B。
A-TNF; B-Akt1; C-STAT3; D-PTGS2; E-ESR1; F-EGFR; G-Bcl-2; H-HSP90AA1; I-MMP9; J-GSK3B。

图 7 姜黄素与关键靶点的分子对接三维示意图

Fig. 7 Three-dimensional schematic diagram of molecular docking of curcumin with key targets

的促炎细胞因子，主要由单核细胞及巨噬细胞分泌。在肝脏脂肪变性的病理过程中，核因子- κ B (NF- κ B) 的激活诱导 TNF 的产生，进而促进 Kupffer 细胞介导的炎症反应^[12]。TNF 的表达水平与代谢相关性脂肪性肝病之间存在显著的正相关关系，并可作为预测代谢相关性脂肪性肝病病情进展的一个重

要生物标志物^[13]。而姜黄素能够抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /NF- κ B 信号通路，从而降低 TNF 的表达^[14-15]。Ding 等^[16]的研究发现，*Akt1* 基因与代谢相关性脂肪性肝病的易感性之间存在着密切的联系。通过抑制 Akt 信号通路的传导，可以有效减轻肥胖小鼠模型的肝脂肪变性程度，进而对代

谢相关性脂肪性肝病的病理状态产生积极的改善作用^[17-18]。STAT3 的活性异常升高也被认为是推动代谢相关性脂肪性肝病发展的重要因素之一^[19]。Wang 等^[20]动物实验研究表明,通过针对性地抑制 STAT3 信号通路,可以显著改善代谢相关性脂肪性肝病的病理表现。Cai 等^[21]的动物实验表明,姜黄素可通过白细胞介素(IL)-6/STAT3 信号通路来抑制炎症因子 TNF 与转录因子 STAT3 的表达。Laurindo 等^[22]的研究表明,姜黄素可使过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)的 mRNA 增加同时降低 PTGS2 的 mRNA 表达从而发挥抗炎作用。PTGS2 在炎症反应期间会产生大量的 PGE2,后者是炎症反应的重要介质。通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路可降低 PTGS2 的表达从而减轻肝脏炎症^[23]。生育期女性与男性及绝经后女性相比代谢相关性脂肪性肝病发病率较低^[24],姜黄素可显著降低 ESR1 的表达^[25]。1 项动物实验表明,肝脏 ESR1 表达升高,与雌性小鼠的脂肪生成基因和肝脏脂肪变性呈负相关^[26]。代谢相关性脂肪性肝病患者 Bcl-2 的平均水平显著降低^[27]。有研究表明,姜黄素可显著降低 Akt 和 Bcl-2 的表达,同时增加了 Bax 的表达和 Bax/Bcl-2 表达比率,通过增加 Bax/Bcl-2 比率触发细胞凋亡^[28]。

KEGG 富集分析结果显示姜黄素可能通过 AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、PI3K/Akt 信号通路等信号通路改善代谢相关性脂肪性肝病。AGE-RAGE 信号通路在多种疾病,特别是糖尿病中受到广泛研究,它会导致纤维化、RAGE 表达及氧化应激增加^[29]。AGEs 与 RAGE 结合后,改变免疫反应,产生促炎细胞因子和活性氮中间体,引发免疫抑制和炎症^[30]。AGE-RAGE 信号转导已被证明可以增强氧化应激^[31]。研究表明,姜黄素能阻碍 AGE-RAGE 信号通路,通过抗氧化改善糖尿病视网膜损伤,并中和 AGEs 对 RAGE 功能的影响,抑制肝星状细胞活化^[32-33]。PI3K/Akt 信号通路在各种细胞过程中起重要作用,包括增值、代谢、细胞生长等^[34]。有研究发现,姜黄素通过阻断胰岛素信号、减轻氧化应激及抑制 I 型胶原等关键基因表达,剂量依赖性减弱胰岛素诱导的肝星状细胞激活,并诱导谷氨酰胺半胱氨酸连接酶基因表达,抑制谷胱甘肽合成及胰岛素受体表达,从而缓解肝纤维化进程^[35]。在 Han 等^[36]的动物实验中,使用 PI3K/Akt 通路抑制剂可减少肝星状细胞活化并增加纤维

化标志物的产生。这结果表明,靶向抑制 PI3K/Akt 通路可以抑制肝星状细胞激活并可能阻碍肝纤维化的进展。在 1 项动物实验中,通过调节 PI3K/Akt 信号通路,可减轻肝脏炎症反应和抑制氧化应激反应^[37]。分子对接结果表明,姜黄素与核心靶点均具有良好的对接活性(结合能均 <-5 kcal/mol),其中姜黄素和 MMP9、PTGS2、Akt1 为对接打分前 3 位。

综上所述,姜黄素作用于 TNF、Akt1、STAT3、PTGS2、ESR1、EGFR、Bcl-2、HSP90AA1、MMP9、GSK3B 等重要靶点,通过调节 AGE-RAGE 信号通路、癌症通路、脂质与动脉粥样硬化、PI3K/Akt 信号通路,从而改善糖脂代谢、炎症反应、减轻氧化应激等治疗代谢相关性脂肪性肝病。分子对接进一步支持了姜黄素对代谢相关性脂肪性肝病的潜在治疗作用,这些结果为进一步研究和开发姜黄素及其类似物作为代谢相关性脂肪性肝病的潜在治疗药物提供了理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McPherson S, Armstrong M J, Cobbold J F, *et al.* Quality standards for the management of NAFLD: Consensus recommendations from the British association for the study of the liver and British society of gastroenterology NAFLD special interest group [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(8): 755-769.
- [2] Pouwels S, Sakran N, Graham Y, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 63.
- [3] Qiu L J, Gao C Y, Wang H N, *et al.* Effects of dietary polyphenol curcumin supplementation on metabolic, inflammatory, and oxidative stress indices in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1216708.
- [4] 李宏龙,王明明,金子恒,等.基于斑马鱼模型的水溶性姜黄素制剂抗血栓和抗炎活性研究[J].*中草药*, 2023, 46(10): 2172-2178.
- [5] Zhang C Y, Liu S, Yang M. Antioxidant and anti-inflammatory agents in chronic liver diseases: Molecular mechanisms and therapy [J]. *World J Hepatol*, 2023, 15(2): 180-200.
- [6] 顾银银,古送汗·买提尼亚孜,夏淑芳.姜黄素对高脂饲料诱导的小鼠脂肪肝的改善作用[J].*营养学报*, 2024, 46(1): 48-55.

- [7] Sadeghi M, Dehnavi S, Asadirad A, *et al.* Curcumin and chemokines: Mechanism of action and therapeutic potential in inflammatory diseases [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(3): 1069-1093.
- [8] Dehzad M J, Ghalandari H, Nouri M, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin/turmeric supplementation in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cytokine*, 2023, 164: 156144.
- [9] Peng C, Stewart A G, Woodman O L, *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis: A review of its mechanism, models and medical treatments [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 603926.
- [10] Duan Y M, Pan X F, Luo J Y, *et al.* Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 880298.
- [11] 宋辉, 黄晓俏, 孙向明, 等. 基于网络药理学、分子对接和动物实验探讨菟丝子醇提取物抗乳腺癌作用机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(14): 4747-4758.
- [12] Wandji L C N, Gnemmi V, Mathurin P, *et al.* Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis [J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(3): 100101.
- [13] Ajmal M R, Yaccha M, Malik M A, *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF- α [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(6): 574-579.
- [14] Cai Y, Huang C M, Zhou M Y, *et al.* Role of curcumin in the treatment of acute kidney injury: Research challenges and opportunities [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154306.
- [15] Akhter N, Wilson A, Arefanian H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress promotes the expression of TNF- α in THP-1 cells by mechanisms involving ROS/CHOP/HIF-1 α and MAPK/NF- κ B pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15186.
- [16] Ding Y J, Tang Z Z, Zhang R, *et al.* Genetic variations of *Akt1* are associated with risk screening for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2023, 16: 1365-1376.
- [17] Zhuang S T, Zhou X, Yang X W, *et al.* Dendrobium mixture ameliorates hepatic injury induced by insulin resistance *in vitro* and *in vivo* through the downregulation of AGE/RAGE/Akt signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e22007.
- [18] He Y H, Wang H, Lin S L, *et al.* Advanced effect of curcumin and resveratrol on mitigating hepatic steatosis in metabolic associated fatty liver disease via the PI3K/AKT/mTOR and HIF-1/VEGF cascade [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115279.
- [19] Park J, Zhao Y Y, Zhang F, *et al.* IL-6/STAT3 axis dictates the PNPLA3-mediated susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(1): 45-56.
- [20] Wang X J, Wang L J, Geng L, *et al.* Resmetirom ameliorates NASH-model mice by suppressing STAT3 and NF- κ B signaling pathways in an RGS5-dependent manner [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5843.
- [21] Cai Z G, Zeng Y B, Liu Z H, *et al.* Curcumin alleviates epidermal psoriasis-like dermatitis and IL-6/STAT3 pathway of mice [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023, 16: 2399-2408.
- [22] Laurindo L F, Dos Santos A R De O, De Carvalho A C A, *et al.* Phytochemicals and regulation of NF- κ B in inflammatory bowel diseases: An overview of *in vitro* and *in vivo* effects [J]. *Metabolites*, 2023, 13(1): 96.
- [23] Heo Y J, Lee N, Choi S E, *et al.* Amphiregulin induces iNOS and COX-2 expression through NF- κ B and MAPK signaling in hepatic inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 2364121.
- [24] Torre S D. Non-alcoholic fatty liver disease as a canonical example of metabolic inflammatory-based liver disease showing a sex-specific prevalence: Relevance of estrogen signaling [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 572490.
- [25] Erzurumlu Y, Dogan H K, Catakli D. New mode of action of curcumin on prostate cancer cells: Modulation of endoplasmic reticulum-associated degradation mechanism and estrogenic signaling [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23636.
- [26] Meda C, Dolce A, Vegeto E, *et al.* ER α -dependent regulation of adropin predicts sex differences in liver homeostasis during high-fat diet [J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3262.
- [27] García-Monzón C, Lo Iacono O, Mayoral R, *et al.* Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(1): 142-152.
- [28] Pan S F, Chen Y F, Zhang L, *et al.* Curcumin represses lipid accumulation through inhibiting ERK1/2-PPAR- γ signaling pathway and triggering apoptosis in porcine subcutaneous preadipocytes [J]. *Anim Biosci*, 2022, 35(5): 763-777.
- [29] Daffu G, Pozo C H Del, O'Shea K M, *et al.* Radical roles for RAGE in the pathogenesis of oxidative stress in cardiovascular diseases and beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10): 19891-19910.
- [30] Kay A M, Simpson C L, Stewart J A. The role of AGE/RAGE signaling in diabetes-mediated vascular calcification [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 6809703.

- [31] Mahmoudi A, Atkin S L, Nikiforov N G, *et al.* Therapeutic role of curcumin in diabetes: An analysis based on bioinformatic findings [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3244.
- [32] Xie T, Chen X D, Chen W Y, *et al.* Curcumin is a potential adjuvant to alleviates diabetic retinal injury via reducing oxidative stress and maintaining Nrf2 pathway homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 796565.
- [33] Tang Y C, Chen A P. Curcumin eliminates the effect of advanced glycation end-products (AGEs) on the divergent regulation of gene expression of receptors of AGEs by interrupting leptin signaling [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(5): 503-516.
- [34] Li H G, You P T, Xia Y, *et al.* Yu Gan Long ameliorates hepatic fbrosis by inhibiting PI3K/AKT, Ras/ERK and JAK1/STAT3 signaling pathways in CCl4-induced liver fibrosis rats [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(3): 539-547.
- [35] 孙秋爽, 郭雅婷, 庄玉, 等. 姜黄素改善非酒精性脂肪性肝病的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(4): 625-631.
- [36] Han C, Wu X, Zou N, *et al.* *Cichorium pumilum* Jacq extract inhibits LPS-induced inflammation via MAPK signaling pathway and protects rats from hepatic fibrosis caused by abnormalities in the gut-liver axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 683613.
- [37] Yu Y J, Zhou S Z, Wang Y, *et al.* Leonurine alleviates acetaminophen-induced acute liver injury by regulating the PI3K/AKT signaling pathway in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110375.

【责任编辑 高源】