

基于 GEO 数据芯片及分子对接技术探讨莲子心治疗急性肝损伤的作用机制

刘旭雯¹, 冯 阳², 史 英^{3*}, 张 伟³, 蒲 云³, 马小兵³, 刘金响³, 闫 婷¹, 刘新阳¹

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000

2. 西安市第三医院, 陕西 西安 710000

3. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 通过基因表达综合 (GEO) 芯片数据和分子对接技术探讨莲子心治疗急性肝损伤 (ALI) 的潜在作用机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 获取莲子心的化学成分及分子靶点; 检索 GEO 数据库中 ALI 相关芯片数据, 借助 R 语言分析差异基因; 对莲子心分子靶点与 ALI 差异基因进行富集分析; 将莲子心分子靶点与 ALI 差异基因的交集基因作为关键基因, 通过 Cytoscape 软件寻找核心基因; 利用分子对接技术分析莲子心的化学成分与核心基因靶点的结合情况。**结果** 筛选出莲子心化学成分 9 个, 分子靶点 190 个; 对 GEO 数据库的 GSE38941 芯片分析, 筛选出 2 391 个肝脏正常与损伤组织之间的差异基因, 包括 1 121 个上调基因和 1 270 个下调基因; 比对 ALI 差异基因与莲子心靶点京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 推测莲子心治疗 ALI 与 AMP 活化的蛋白质激酶 (AMPK) 信号通路、Apelin 信号通路关系密切; 对莲子心治疗 ALI 的关键基因网络拓扑分析, 筛选出 11 个莲子心治疗 ALI 潜在基因靶点, 分子对接验证表明配体与受体具有较好的结合活性。**结论** 莲子心通过多靶点、多途径发挥对 ALI 的治疗作用, 其机制可能与脂质代谢及氧化应激反应有关。

关键词: 莲子心; 急性肝损伤; GEO 数据芯片; 脂质代谢; 氧化应激

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1363-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.003

Exploring mechanism of *Nelumbinis Plumula* in treatment of acute liver injury based on GEO data chip and molecular docking technology

LIU Xuwen¹, FENG Yang², SHI Ying³, ZHANG Wei³, PU Yun³, MA Xiaobing³, LIU Jinxiang³, YAN Ting¹, LIU Xinyang¹

1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

2. Xi'an No. 3 Hospital, Xi'an 710000, China

3. Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of *Nelumbinis Plumula* in treatment of acute liver injury based on gene expression omnibus (GEO) data chip and molecular docking technology. **Methods** Using the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) to obtain the effective active ingredients and molecular targets of *Nelumbinis Plumula*; Retrieve ALI-related chip data from the GEO database, and analyze differentially expressed genes using R language; perform enrichment analysis on the molecular targets of *Nelumbinis Plumula* and ALI differentially expressed genes; Using the intersection of molecular targets in *Nelumbinis Plumula* and ALI differentially expressed genes as key genes, potential gene proteins were identified through Cytoscape software; Using molecular docking technology to analyze the binding interactions between the effective active components of *Nelumbinis Plumula* and the potential gene proteins associated with ALI. **Results** Nine active ingredients and 190 molecular targets were screened from *Nelumbinis Plumula*; Analysis of the GSE38941 chip in the GEO database identified 2 391 differentially expressed genes, including 1 121 upregulated genes and 1 270 downregulated genes; Comparing ALI differentially expressed genes with Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis of targets of *Nelumbinis Plumula*, it

收稿日期: 2025-03-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204877); 陕西省科技厅项目 (2024JC-YBQN-0963)

作者简介: 刘旭雯, 女, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。E-mail: 1482526635@qq.com

*通信作者: 史 英, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。E-mail: 405262439@qq.com

was speculated that *Nelumbinis Plumula* treatment for ALI was closely related to the AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway and Apelin signaling pathway; Through topological analysis of the key gene network for *Nelumbinis Plumula* in treatment of ALI, 11 potential gene proteins related to the therapeutic effects of *Nelumbinis Plumula* on ALI were identified. Molecular docking validation demonstrated that the ligands and receptors exhibit strong binding affinity. **Conclusion** *Nelumbinis Plumula* exerts therapeutic effects on ALI through multiple targets and pathways, and its mechanism may be related to lipid metabolism and oxidative stress responses.

Key words: *Nelumbinis Plumula*; acute liver injury; GEO data mining; lipid metabolism; oxidative stress

急性肝损伤 (ALI) 是由多种因素 (如药物、酒精、中毒及其他因素) 和复杂机制引发的病理过程, 导致肝细胞在代谢、功能和结构上出现异常, 主要表现为肝组织坏死、脂肪堆积及纤维化等病理改变^[1]。随着病情进展, 肝组织逐渐失去正常功能, 严重时可为肝硬化, 甚至进一步恶化为肝癌^[2-3]。肝损伤的早期干预治疗是关键, 目前主要使用化学药物来达到治疗目的, 通常较高剂量的单一用药或多种药物联合使用才能达到预期效果, 但药物高剂量的使用或药物间相互作用可能导致肝脏代谢能力超负荷, 从而加重肝损伤。从天然产物中寻找化合物或获得其衍生物, 从而得到高效低毒的潜在保肝药物是肝损伤的治疗趋势。莲子心为睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的子实中清嫩胚芽, 味苦, 性寒, 常被用来治疗心火亢盛、失眠、烦躁等症状。研究表明莲子心具有一定的抗肝纤维化作用及抑制肝癌细胞增殖作用^[4-5], 其主要成分莲子心总碱、莲子心油和甲基莲心碱能够通过抑制氧化应激、保护肝细胞免受损伤等途径发挥一定的保肝作用^[6-8]。本研究结合基因表达综合 (GEO) 数据挖掘、网络药理学及分子对接技术, 探讨了莲子心治疗 ALI 的潜在机制, 为后续探讨莲子心治疗 ALT 的作用机制提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 莲子心的药物化学成分及靶点收集

利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>), 检索莲子心的活性成分, 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 且类药性 (DL) ≥ 0.18 为筛选条件, 筛选出符合条件的有效化合物及其相关靶点。随后通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对靶点进行标准化命名, 并剔除信息不完整的靶点。

1.2 ALI 靶点的收集

在 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 中以 “acute liver injury” 为检索词, 选择 “Homo sapiens” 样本进行文献检索。根据以下标准筛选研

究: (1) 样本量 ≥ 20 例; (2) 设有正常人对照组; (3) 临床样本为肝脏组织。通过阅读文献摘要, 筛选符合条件的研究。利用 R 软件对芯片原始数据进行差异表达分析, 使用 “limma” 包进行差异分析, 并通过 “pheatmap” 包进行数据可视化。设定 ALI 差异基因筛选标准为: 校正后 $P < 0.05$ 且 $|\log_2 FC| > 1$, 最终获得显著差异基因, 并通过火山图可视化展示结果, 进一步筛选出上调基因和下调基因。

1.3 “药物 - 疾病” 蛋白质 - 蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

利用 Venny 2.1 在线工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 对莲子心的药物靶点与 ALI 差异基因进行交集分析, 获得 “药物 - 疾病” 交集靶点, 并通过韦恩图直观展示分析结果。随后, 将筛选出的交集靶点导入 String 数据库 (<https://string-db.org/cgi/input.pl>) 的 “Multiple proteins” 模块, 设定物种为 “Homo sapiens”, 生成蛋白质相互作用网络, 并将结果保存为 TSV 格式文件。接着将该文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 利用 CytoNCA 插件筛选核心靶点, 并绘制 PPI 网络图, 进一步分析靶点之间的相互关系。

1.4 基因本体 (GO) 与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

将交集靶点导入 Metascape 在线平台 (<https://metascape.org/>), 并设置分析条件 (物种为 “Homo sapiens”, $P < 0.01$, 最小重叠数 ≥ 3), 获得 GO 和 KEGG 富集结果。对于 GO 分析, 提取生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 和分子功能 (MF) 的富集数据; 对于 KEGG 分析, 提取排名前 10 条通路。利用微生物学平台对上述 GO 和 KEGG 富集结果进行可视化展示。

1.5 “成分 - 疾病靶点 - 通路” 网络模型的构建与分析

将莲子心的有效活性成分、与 ALI 相关的交集靶点数据以及通过 Metascape 数据库获得的 KEGG 富集通路信息, 将其导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 构

建“药物-疾病靶点-通路”交互网络模型。

1.6 分子对接

从 PDB 数据库中提取核心靶点蛋白的 3D 结构,并导入 PyMOL 软件进行去配体和去水处理;同时,从 PubChem 平台下载药物活性成分的 sdf 格式文件,使用 OpenBabel 软件将其转换为 mol2 格式。随后,将处理后的蛋白和配体导入 AutoDock Tools 软件,进行加氢、加电荷等操作,并保存为 pdbqt 格式。通过 Autogrid 设置对接空间,运行 AutoDock 进行分子对接,记录对接结合能。最后,利用 PyMOL 软件对分子对接结果进行可视化分析。

2 结果

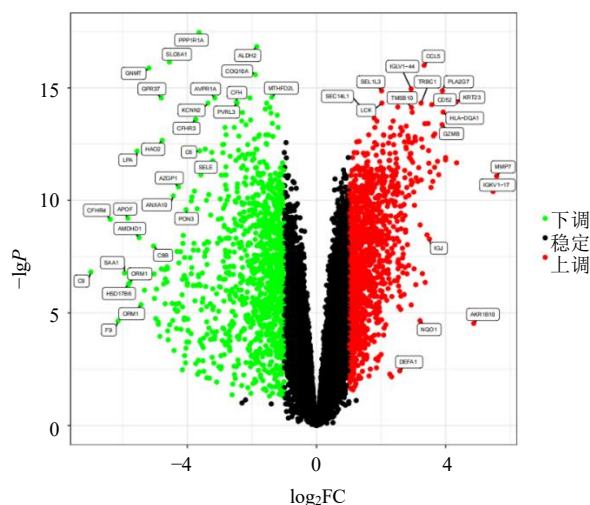
2.1 莲子心分子靶点获取

依据筛选条件共筛选出莲子心的 9 种化学成分,并对其作用靶点进行了筛选和去重,最终得到了 190 个有效成分作用靶点。

2.2 ALI 的差异基因获取

根据筛选条件选择 GSE38941 芯片数据集进行差异基因表达分析。该数据集基于 GPL570 平台,包含 17 个肝损伤组织样本和 10 个正常肝组织样本。

利用 R 软件对数据进行差异分析,共鉴定出 2391 个正常肝脏组织样本与损伤肝脏组织样本之间的差异表达基因,其中 1121 个基因表达下调,1270 个基因表达上调。通过绘制火山图和热图(图 1、2),直观展示 ALI 差异基因的表达变化情况。



2.3 交集靶点获取

将 190 个药物靶点及 2 391 个 ALI 差异基因导入 Venny 2.1 在线软件, 共得到 45 个交集靶点, 认为其为莲子心治疗 ALI 的关键靶点 (图 3)。

2.4 PPI 网络构建及核心靶点预测

将 45 个交集靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络图。随后, 使用 Cytoscape 软件对网络进行拓

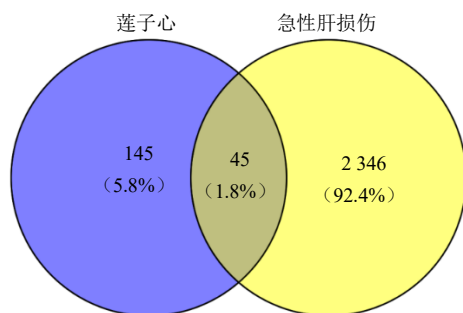


图 3 “药物 - 疾病” 韦恩图

Fig. 3 Venn diagram of “drug-disease”

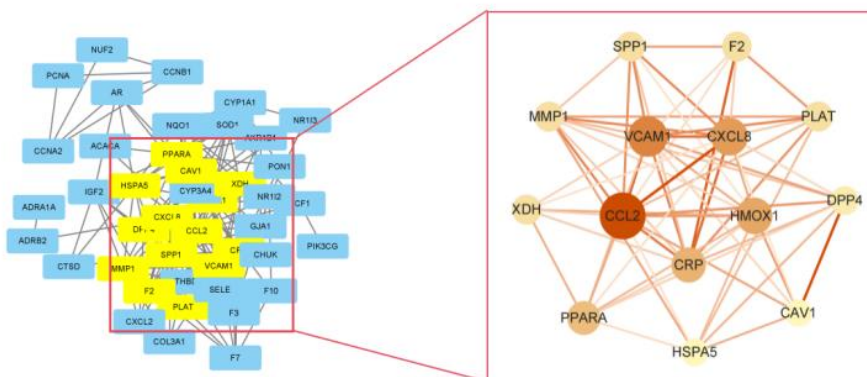


图 4 核心基因拓扑分析

Fig. 4 Core gene topology analysis

2.5 GO 与 KEGG 富集分析

GO 功能富集分析 BP 有 2 452 条, 主要参与到调节体液水平、对酮的反应、对细菌的反应、细胞迁移的正调节、对缺氧的反应等生物学过程; MF 有 441 条, 主要涉及丝氨酸型内肽酶活性、氧化还原酶活性、核受体活性、蛋白激酶调节因子活性、钙离子结合等分子功能; CC 有 266 条, 主要包括丝氨酸型肽酶复合物、膜筏、内质网腔、膜的侧面、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物等细胞组分。KEGG 通路富集分析得到 168 条通路, 主要包括流体剪切应力和动脉粥样硬化、脂质和动脉粥样硬化、补体

扑分析, 优化后生成可视化的 PPI 网络图, 其中包含 43 个节点和 195 条边。边的数量反映了靶点之间的关联强度, 而节点的大小与其度值 (degree) 呈正比, 表明基因在网络中的重要性。根据节点的度中心性 (DC) ≥ 8 和聚类系数 (CC) ≥ 0.525 的筛选标准, 如图 4 所示, 共鉴定出 14 个核心靶点: 趋化因子 2 (CCL2)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM1)、C-X-C 基序趋化因子配体 8 (CXCL8)、血红素加氧酶 1 (HMOX1)、C 反应蛋白 (CRP)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARA)、小窝蛋白 1 (CAV1)、热休克蛋白家族 A 成员 5 (HSPA5)、二肽基肽酶 4 (DPP4)、基质金属蛋白酶 1 (MMP1)、分泌型磷蛋白 1 (SPP1)、凝血酶原 (F2)、组织型纤溶酶原激活剂 (PLAT)、黄嘌呤脱氢酶 (XDH)。其中, CCL2、VCAM1、CXCL8、HMOX1、CAV1、MMP1、SPP1、PLAT、XDH 在 ALT 疾病进程中表达上调, CRP、PPARA、HSPA5、DPP4、F2 在 ALT 疾病进程中表达下调。

和凝血级联反应、癌症通路、化学致癌作用 - 受体激活、心肌细胞中的肾上腺素能信号转导、乙型肝炎、糖尿病性心肌病、前列腺癌、朊病毒病、AMP 活化的蛋白质激酶 (AMPK) 信号通路、血小板活化、Apelin 信号通路等, 见图 5。

2.6 “成分 - 疾病靶点 - 通路” 网络模型的构建

利用筛选后的 9 个莲子心化学成分、45 个核心靶点及 KEGG 富集后的 13 条可能作用通路绘制“成分 - 疾病靶点 - 通路”交互网络 (图 6)。其中菱形代表莲子心、椭圆形代表有效成分、倒三角形代表核心靶点、正三角代表通路。莲子心的活性成分见

表 1。

2.7 分子对接

对度值排名前 10 的核心靶点与排名前 3 的莲子心化学成分进行分子对接, 结果显示所有有效成分与靶点的结合能均小于 -5.0 kJ/mol (表 2), 表明

这些成分与核心靶点具有较高的结合活性。进一步对结合能小于 -9.0 kJ/mol 的对接结果使用 PyMOL 软件进行可视化展示 (图 7)。结果显示, 有效成分与靶点之间形成的氢键长度大多在 $1 \times 10^{-10} \sim 3 \times 10^{-10}$ m, 表明氨基酸与化合物之间的结合较为紧密。

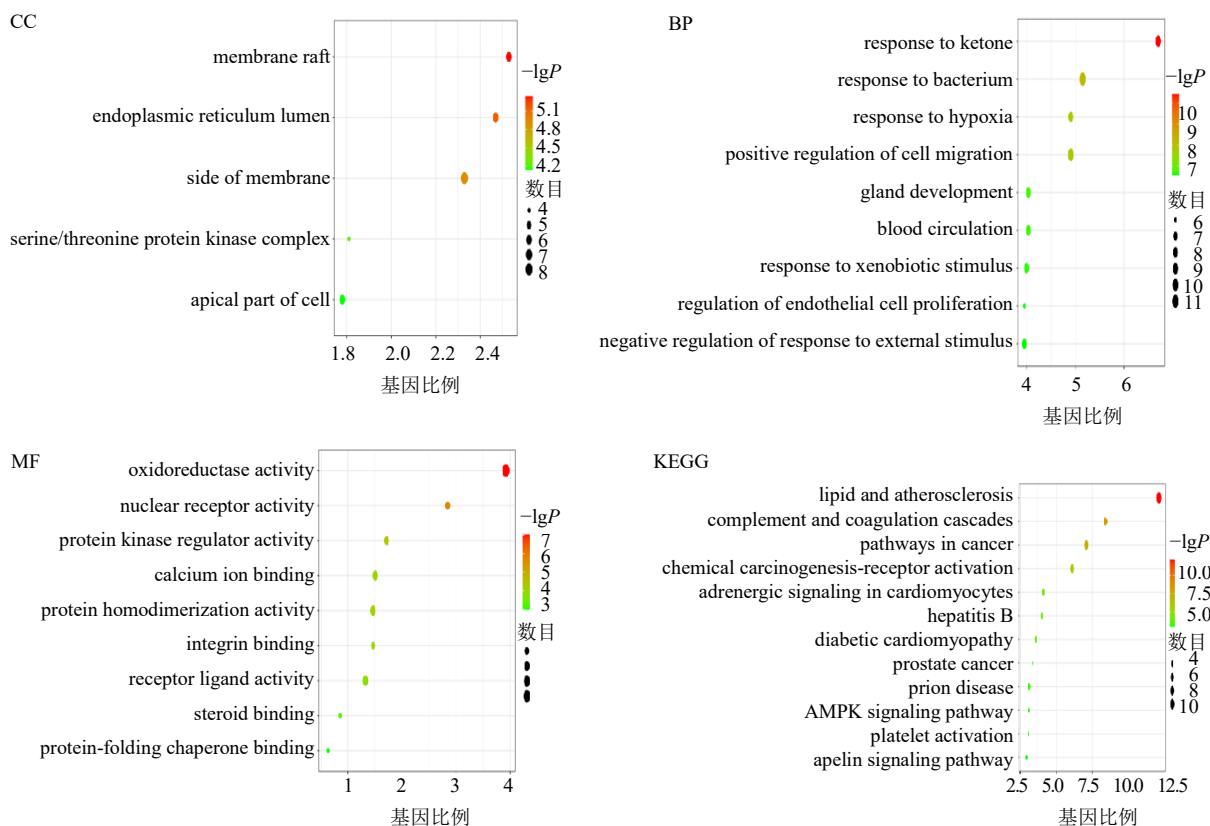


图 5 GO 功能及 KEGG 通路富集分析图

Fig. 5 GO function and KEGG pathway enrichment analysis

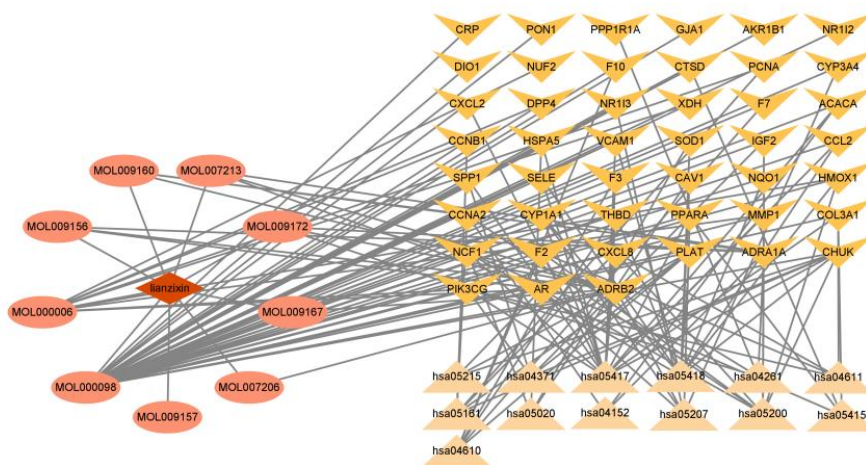


图 6 “成分-疾病靶点-通路”网络图

Fig. 6 Network diagram of “component-disease target-pathway”

表 1 莲子心治疗 ALI 的成分

Table 1 Main components of *Nelumbinis Plumula* in treatment of acute liver injury

ID	名称	OB/%	DL	度值
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	41
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25	10
MOL007213	荷叶碱	34.43	0.40	4
MOL009156	4'-甲基-N-甲基乌药碱	55.35	0.26	4
MOL009160	龙血素 A	40.43	0.19	4
MOL009172	原荷叶碱	32.75	0.37	4
MOL007206	杏黄甾粟碱	69.31	0.29	2
MOL009167	(1R)-6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉	52.96	0.32	2
MOL009157	NSC90384	36.32	0.80	1

表 2 有效成分与核心靶点分子对接结果

Table 2 Docking results between active ingredients and core target molecules

核心靶点	结合能/ (kJ·mol ⁻¹)		
	槲皮素	木犀草素	荷叶碱
CCL2	-7.5	-7.7	-6.7
VCAM1	-7.9	-8.0	-8.1
CXCL8 (L8)	-6.8	-6.5	-7.2
HMOX1	-7.7	-7.9	-6.8
CRP	-6.4	-6.9	-6.1
PPARA	-8.1	-8.4	-6.9
CAV1	-5.8	-5.4	-5.6
HSPA5	-9.8	-9.8	-7.8
DPP4	-7.9	-7.8	-7.4
MMP1	-9.1	-9.0	-6.6

3 讨论

莲子心的化学成分主要为生物碱类和荷叶碱类，具有抗氧化、抗菌、降脂和降血压等生物活性。通过评价肝纤维化大鼠体内丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）、白蛋白指标及肝脏组织超氧化物歧化酶、丙二醛、羟脯氨酸水平的变化情况，发现莲子心能够降低转氨酶水平，减轻肝细胞损害，减少炎性细胞浸润，在一定程度上抑制病变进展，改善肝纤维化程度，其作用机制可能与莲子心能清除氧自由基、抗脂质过氧化作用有关^[9]。

本研究获得的莲子心活性成分共 9 个，排名前 3 的成分为槲皮素、木犀草素、荷叶碱，其可能为治疗 ALT 的关键成分。槲皮素是一种天然的黄酮类化合物，能够通过抗炎、抗氧化应激、抗肝纤维化及细胞凋亡等途径起到保护肝脏的作用^[10-11]。覃萍等^[12]研究发现，槲皮素能够减轻对乙酰氨基酚所造成的肝脏损伤，减少肝脏坏死面积，降低小鼠体内 AST、ALT 水平，其机制可能是通过调控凋亡通路相关靶点，提高抗氧化应激能力来发挥治疗作用的。另有研究表明，槲皮素通过激活 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路介导的自噬途径，能够改善大鼠肝缺血再灌注损伤，降低 AST、ALT 水平，减少肝组织病理损伤^[13]。木犀草素是一种天然的四羟基黄酮化合物，近年来其保护肝脏的作用涉及多方面。研究证明，木犀草素能够通过抑制核因子-κB（NF-κB）信号通路活化从而减轻炎症反应，减轻自身免疫性肝炎大鼠肝纤维化进展^[14]；通过清除氧自由基发挥抗氧化作用，木犀草素也能够对肝细胞起到保护作用^[14]。荷叶碱是莲生物碱类的代表性化合物之一，具有调节脂质代谢、抗肿瘤、降糖、抗菌等多种药效。何冰等^[15]研究发现，荷叶碱能够抑制肝脏脂肪堆积，减少脂质吸收，对非酒精性脂肪肝起到治疗作用，同时能够降低 ALT、AST 水平改善

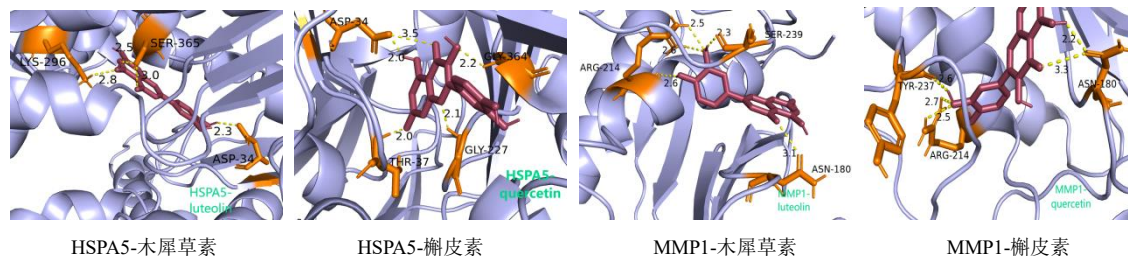


图 7 分子对接图

Fig. 7 Molecular docking diagram

肝功能损伤,可能与固醇调节元件结合蛋白(SREBP)信号通路有关。钱芸^[16]发现荷叶碱能在一定程度上改善肝损伤小鼠模型脂肪性肝损伤的形成和发展,其机制可能是通过抑制线粒体介导的细胞凋亡。

PPI 网络提示,可能参与治疗莲子心治疗 ALT 的作用靶点有 CCL2、VCAM1、CXCL8、HMOX1、CRP、PPARA、CAV1、HSPA5、DPP4、MMP1 等。肝星状细胞(HSCs)是肝纤维化的关键细胞类型,其活化与肝损伤进展有关。在肝脏中受到损伤的过程中,CCL2、VCAM1 的表达被显著上调,CCL2 通过驱动 CCL2/CCR2 信号轴促进单核细胞和巨噬细胞的募集,这些巨噬细胞能够分泌多种促纤维化因子,如转化生长因子 β (TGF- β)和血小板源性生长因子,从而激活 HSCs,进一步加剧纤维化^[17-18],VCAM1 在肝窦内皮细胞中表达,其在肝损伤过程中被激活,并通过增强内皮细胞与 HSCs 之间的相互作用,促进 HSCs 的活化和纤维化过程^[19]。研究表明,CAV1 的缺失会通过上调 TGF- β 1/Smad 信号通路,增加 HSCs 的激活,促进其增殖和迁移^[20]。MMPs 能够被所有的肝细胞产生,据报道,MMP1 的过表达通过促进 I 型胶原的降解,改变了细胞外基质网络的结构,影响其相互作用,并导致 HSC 的凋亡,进一步诱导肝细胞增殖,促进肝脏再生^[21]。另外,氧化应激是肝损伤产生过程中的关键环节,而核转录因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)是抗氧化应激的核心调节因子。相关研究表明,齐墩果酸能够通过激活 Nrf2/血红素加氧酶-1(HO-1)途径诱导 HO-1 的表达,降低肝组织中 ROS 的产生,抑制氧化应激过程^[22];CAV1 上调可以通过调控 AMPK/Nrf2/HO-1 通路促进 Nrf2 的核表达,最终导致抗氧化蛋白的表达增加,并减轻了小鼠和 L02 细胞中的氧化应激和脂质沉积^[20]。肝脏脂质过度堆积是肝损伤的重要诱因之一。过量摄入脂肪时,PPARA 表达下调,线粒体氧化过程中的关键酶肉毒碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)转录受损,导致脂肪酸过量堆积,从而增加肝脏脂肪变性的发生几率^[23]。有研究表明,DPP4 抑制剂能够减少肝脏中三酰甘油的合成,增加胆固醇的清除,机制可能是通过胰高血糖素样肽 1(GLP-1)通路促进能量消耗来发挥相关作用^[24-25];HSPA5 作为一种内质网伴侣蛋白,主要参与脂质代谢,通过与低密度脂蛋白受体相关蛋白 1、表皮生长因子受体等蛋白的 RNA 结合,而在脂质代谢和炎症反应中起关键作用,其机制可

能与 AMPK 通路相关^[26]。通过上述分析发现莲子心多靶点治疗 ALI 表现在对抵抗 HSCs 的激活、抗氧化反应、调节脂质代谢等多方面影响参与。

KEGG 通路富集结果主要包括 AMPK 信号通路、Apelin 信号通路等。AMPK 信号通路是细胞能量代谢的核心调控通路,介导细胞内众多的生理生化反应。在酒精性脂肪肝(AFL)中,乙醇及其代谢产物会下调 AMPK 活性,AMPK 通过参与多条信号通路作用,抑制脂肪酸合成并增加脂肪酸氧化,从而减轻酒精引起的肝损伤;AMPK 下调还能负性调控 mTORC1 诱导细胞发生自噬,通过细胞自噬加速脂肪酸氧化,减轻脂肪变性。在非酒精性脂肪性肝病中,其激活可以抑制肝脏脂肪变性、炎症和胰岛素抵抗^[27]。AMPK 通过下调脂肪生成基因(如 *SREBP-1c*、*ACC* 和 *HMGCR*)的表达,以及上调脂肪氧化基因(如 *CPT1*、*PGC1 α* 和 *ATGL*)的表达,维持机体的天然脂质平衡^[28-29]。在研究脂多糖/D-甘露糖诱导的 ALI 小鼠模型中发现,IRG1 的缺失会导致小鼠体内氧化应激的发生,通过氧化修饰增强了 AMPK/JNK 信号通路的激活,导致肝细胞凋亡加重和肝损伤加剧^[30]。上述论述证明 AMPK 信号通路可以通过多途径,对肝损伤多个病理阶段发挥治疗作用。Apelin 信号通路是由 Apelin 及其受体 APJ 组成的生物活性肽系统,广泛参与心血管、代谢、炎症和细胞增殖等多种生理和病理过程。实验发现,在高脂饮食喂养的小鼠体内,Apelin/APJ 的表达明显升高,Apelin 可增加人源性肝星状细胞细胞中 α -平滑肌肌动蛋白和细胞周期蛋白 D1 在转录和翻译水平的表达,通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路诱导肝星状细胞的促纤维化和增殖^[31]。然而又有实验证明,Apelin 是一种有益的脂肪因子,能够改善胰岛素敏感性,减轻肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的肝细胞糖原合成减少,并通过 APJ 抑制 TNF- α 引起的活性氧生成减轻氧化应激^[32]。此外,Apelin 能够通过 NF- κ B 和 ERK1/2 信号通路抑制炎症因子的表达,从而减轻炎症反应,促进肝再生^[33]。Apelin 信号通路既可以通过促进肝纤维化加剧肝脏损伤,也可以通过抑制炎症和抗胰岛素抵抗发挥保护肝脏作用。因此,Apelin 信号通路在不同肝脏疾病中的具体作用机制还有待深入研究。

综上所述,莲子心通过多靶点、多途径对 ALT 发挥治疗作用,其可能通过调控 CCL2、VCAM1、CXCL8、HMOX1、CRP、PPARA、CAV1、HSPA5、

DPP4、MMP1 等基因表达,与 AMPK 信号通路、Apelin 信号通路等多条途径密切相关,从调节脂质代谢、抗氧化应激、抗炎,抗肝纤维化等多方面发挥治疗作用,可能为莲子心治疗 ALT 的基础研究及新药研发提供一定的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王桂秋,刘雪萍,邓书武,等. 中药治疗急性肝损伤作用机制研究进展 [J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(11): 1921-1927.
- [2] Coccolini F, Coimbra R, Ordonez C, et al. Liver trauma: WSES 2020 guidelines [J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15(1): 24.
- [3] 毛颖婕,徐彭,刘清华,等. 肝损伤的中药治疗研究进展 [J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(1): 91-94.
- [4] 施继尧,王蒙,吴弢. 莲子心的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 中医药导报, 2018, 24(21): 105-108.
- [5] 赵秀玲,党亚丽. 莲子心化学成分及其提取、药理作用的研究进展 [J]. 食品科学, 2018, 39(23): 329-336.
- [6] 彭燕,杨小青,张翔,等. 莲子心总碱毒性和对四氯化碳急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(13): 25-28.
- [7] 冯阳. 甲基莲心碱对乙酰氨基酚所致肝损伤的保护作用及机制研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2019.
- [8] 孔诺. 莲子心油对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用的研究 [D]. 南京: 南京师范大学, 2013.
- [9] 施京红,赵秋菊,丁辉,等. 莲子心对肝纤维化大鼠的抗脂质过氧化作用研究 [J]. 中药材, 2016, 39(8): 1869-1872.
- [10] 张冬梅,杨强,刘敏. 槲皮素防治急性肝损伤作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(12): 3166-3173. 王欣,张雨涵,史磊磊,等.
- [11] 王欣,张雨涵,史磊磊,等. 槲皮素对黄药子致肝损伤小鼠的保护作用及其机制 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3345-3353.
- [12] 覃萍,张薇,陈紫莹,等. 槲皮素对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 广东化工, 2022, 49(12): 63-66.
- [13] 沈钦海,张盟辉,秦召敏,等. 槲皮素预处理调节 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬途径改善大鼠肝缺血再灌注损伤 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 16-22.
- [14] 赖玺杰,林列威,刘洪亮,等. 木犀草素对大鼠自身免疫性肝炎的肝功能保护作用及其机制研究 [J]. 免疫学杂志, 2024, 40(5): 452-457.
- [15] 何冰,高雁鸿,孙华,等. 荷叶碱对非酒精性脂肪肝模型小鼠肝组织中 SREBP 信号通路的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(3): 320-323.
- [16] 钱芸. 荷叶碱抑制线粒体介导的细胞凋亡对非酒精性脂肪性肝病保护作用的研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [17] Liedtke C, Luedde T, Sauerbruch T, et al. Experimental liver fibrosis research: Update on animal models, legal issues and translational aspects [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2013, 6(1): 19.
- [18] 陶山,李倩,陈阳,等. 肝巨噬细胞与肝星状细胞交互作用对肝纤维化发生与逆转的影响 [J]. 生命科学, 2021, 33(3): 363-373.
- [19] Guo Q Q, Furuta K, Islam S, et al. Liver sinusoidal endothelial cell expressed vascular cell adhesion molecule 1 promotes liver fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 983255.
- [20] Lu J, Zhang J, Wang Y, et al. Caveolin-1 scaffolding domain peptides alleviate liver fibrosis by inhibiting TGF- β 1/smad signaling in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1729.
- [21] Iimuro Y, Brenner D A. Matrix metalloproteinase gene delivery for liver fibrosis [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(2): 249-258.
- [22] Xu H J, Yuan Q H, Wu Z Q, et al. Integrative transcriptome and single-cell sequencing technology analysis of the potential therapeutic benefits of oleanolic acid in liver injury and liver cancer [J]. *Aging*, 2023, 15(24): 15267-15286.
- [23] 朱书彤,赵越. PPAR α 在肝脏相关疾病中作用的研究进展 [J]. 生命科学, 2017, 29(5): 479-484.
- [24] Shimasaki T, Masaki T, Mitsutomi K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor des-fluoro-sitagliptin regulates brown adipose tissue uncoupling protein levels in mice with diet-induced obesity [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63626.
- [25] Yang M F, Yan R K, Sha R H, et al. Epigallocatechin gallate alleviates non-alcoholic fatty liver disease through the inhibition of the expression and activity of Dipeptide kinase 4 [J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(8): 1769-1780.
- [26] Rehati A, Abuduaini B, Liang Z, et al. Identification of heat shock protein family A member 5 (HSPA5) targets involved in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Genes Immun*, 2023, 24(3): 124-129.
- [27] 谢佛添,王冬梅,吕翼. AMPK 信号通路在酒精性脂肪肝中的研究进展 [J]. 中国细胞生物学报, 2020, 42(7): 1221-1228.
- [28] 刘尚奇,高峰,杨艳,等. AMP 依赖的蛋白激酶在非酒精性脂肪肝中的作用 [J]. 药物资讯, 2023, 12(3): 224-232.
- [29] 张子婷,叶卓淼,陈永欣. AMPK 信号通路在非酒精性脂肪肝病中的研究进展 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2019, 39(8): 1252-1256.
- [30] Fan K R, Chen K, Zan X Y, et al. Negative regulation of pro-apoptotic AMPK/JNK pathway by itaconate in mice with fulminant liver injury [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 486.
- [31] Wang Y, Song J Y, Bian H Y, et al. Apelin promotes hepatic fibrosis through ERK signaling in LX-2 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 460(1/2): 205-215.
- [32] Chu J J, Zhang H X, Huang X Q, et al. Apelin ameliorates TNF- α -induced reduction of glycogen synthesis in the hepatocytes through G protein-coupled receptor APJ [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57231.
- [33] Wang X, Zhang L, Li P S, et al. Apelin/APJ system in inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109: 108822.

【责任编辑 金玉洁】