

基于 PI3K/Akt 通路探讨铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病的作用机制

徐裕梅^{1,2}, 张继镭¹, 张艳梅¹, 姚鹤雁^{1,3}, 李树擎¹, 杨 阳¹, 喻翠萍⁴, 张顺贞^{1*}

1. 云南中医药大学 中药学院, 云南 昆明 650500

2. 云南中医药大学 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南 昆明 650500

3. 云南中医药大学 云南省中西医结合慢病防治重点实验室, 云南 昆明 650500

4. 云南中医药大学 第三附属医院, 云南 昆明 650500

摘要: **目的** 基于磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路探讨铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病的作用机制。**方法** 在中国知网和 PubMed 数据库中筛选铁皮石斛主要活性成分, 并通过 Swiss Target Prediction 平台获取活性成分的潜在作用靶点。从 GeneCards、OMIM、TTD 数据库收集代谢相关性脂肪性肝病的相关靶点, 通过韦恩图获取交集靶点。运用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“铁皮石斛-活性成分-靶点-代谢相关性脂肪性肝病”网络, 并利用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络。通过 DAVID 数据库对交集靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 并利用 Auto Dock Tools 软件进行分子对接验证。通过高脂饮食诱导代谢相关性脂肪性肝病大鼠模型, 将 30 只雄性 SD 大鼠随机均分为对照组、模型组、非诺贝特组及铁皮石斛低、高剂量 (500、1000 mg/(kg·d)) 组, 每组 6 只。给药 10 周后, 采用生化试剂盒检测各组大鼠血清及肝脏组织中总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平及血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (ALB) 水平; 通过苏木精-伊红 (HE) 和油红 O 染色观察肝组织病理变化; 采用 ELISA 试剂盒检测血清中白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平; 采用实时荧光定量 PCR 法 (RT-qPCR) 检测肝组织 PI3K、Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP-1) mRNA 表达水平。**结果** 网络药理学预测得到铁皮石斛的 116 个活性成分及 TNF、ALB、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (Akt1)、细胞肿瘤抗原 p53 (TP53)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 等 10 个核心靶点, 提示 PI3K/Akt 通路可能起关键作用。动物实验表明, 与模型组相比, 铁皮石斛能显著降低血清 TC、TG、LDL-C、ALT、AST 及炎症因子水平, 提升 HDL-C 和 ALB ($P < 0.05$), 并有效改善肝脏脂肪变性和损伤。RT-qPCR 验证铁皮石斛可显著上调肝组织 PI3K、Akt mRNA 表达, 同时抑制下游 mTOR、SREBP-1 mRNA 的转录 ($P < 0.05$)。**结论** 铁皮石斛可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制下游脂质合成相关因子, 在高脂饮食诱导的代谢相关性脂肪性肝病模型中发挥了减轻肝脏脂质沉积与炎症反应的有益作用。

关键词: 铁皮石斛; 非诺贝特胶囊; 代谢相关性脂肪性肝病; PI3K/Akt 通路; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)03-0615-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.008

Mechanism of *Dendrobium officinale* in preventing and treating metabolic-associated fatty liver disease via the PI3K/Akt pathway

XU Yumei^{1,2}, ZHANG Jilei¹, ZHANG Yanmei¹, YAO Heyan^{1,3}, LI Shuqing¹, YANG Yang¹, YU Cuiping⁴, ZHANG Shunzhen¹

1. College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

2. Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi Medicines, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

3. Yunnan Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Chronic Disease Prevention and Treatment, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

4. The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

收稿日期: 2025-12-02

基金项目: 云南省基础研究重点项目 (202501AS070136); 云南省科技厅联合专项重点项目 (202101AZ07001-008); 云南省傣医药与彝医药重点实验室开放课题项目 (2024SS24062); 云南省中西医结合慢病防治重点实验室开放课题项目 (YPKLG2024-023)

作者简介: 徐裕梅, 主要从事中医药防治肝胆疾病研究。E-mail: 3055283837@qq.com

*通信作者: 张顺贞 (1980—), 白族, 副教授, 从事中西医结合防治肝胆疾病的研究。E-mail: 694415176@qq.com

Abstract: Objective To investigate the mechanism of *Dendrobium officinale* in preventing and treating metabolic-associated fatty liver disease via the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) pathway. **Methods** The main active components of *Dendrobium officinale* were screened from the CNKI and PubMed databases, and the potential targets of the active components were obtained using the Swiss Target Prediction platform. The targets related to metabolic-associated fatty liver disease were collected from the GeneCards, OMIM, and TTD databases, and the intersecting targets were identified by Venn diagram. Cytoscape 3.10.1 was used to construct the “*Dendrobium officinale*-active components-targets- metabolic-associated fatty liver disease” network, and the STRING database was applied to establish the protein-protein interaction (PPI) network. The intersecting targets were subjected to Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses via the DAVID database, and molecular docking verification was performed using AutoDock Tools. A rat model of metabolic-associated fatty liver disease was induced by a high-fat diet. Thirty male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided equally into control group, model group, fenofibrate group, and low- and high-dose *Dendrobium officinale* groups (500 and 1000 mg/(kg·d)), with 6 rats in each group. After 10 weeks of administration, biochemical kits were used to detect the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in serum and liver tissues, as well as the serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin (ALB). Hepatic histopathological changes were observed by hematoxylin-eosin (HE) and Oil Red O staining. The serum levels of interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined using ELISA kits. The mRNA expression levels of *PI3K*, *Akt*, mammalian target of rapamycin (*mTOR*), and sterol regulatory element-binding protein 1 (*SREBP-1*) in liver tissues were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). **Results** Network pharmacology prediction identified 116 active components of *Dendrobium officinale* and 10 core targets, including TNF, ALB, serine/threonine-protein kinase 1 (AKT1), cellular tumor antigen p53 (TP53), and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), suggesting that the PI3K/Akt signaling pathway may play a key role. Animal experiments showed that compared with the model group, *Dendrobium officinale* significantly reduced serum levels of TC, TG, LDL-C, ALT, AST and inflammatory factors, and increased HDL-C and ALB levels ($P < 0.05$), while effectively ameliorating hepatic steatosis and injury. RT-qPCR verification confirmed that *Dendrobium officinale* significantly upregulated *PI3K* and *Akt* mRNA in liver tissues, and inhibited the transcription of downstream *mTOR* and *SREBP-1* mRNA ($P < 0.05$). **Conclusion** *Dendrobium officinale* may alleviate hepatic lipid accumulation and inflammatory response in high-fat diet-induced metabolic-associated fatty liver disease by activating the PI3K/Akt signaling pathway and inhibiting downstream lipid synthesis-related factors.

Key words: *Dendrobium officinale* Kimura et Migo; Fenofibrate Capsules; metabolic-associated fatty liver disease; PI3K/Akt pathway; network pharmacology; molecular docking

代谢相关性脂肪性肝病是遗传易感个体由于营养过剩和胰岛素抵抗引起的慢性进展性肝病，疾病谱包括代谢相关性脂肪性肝病、代谢相关性脂肪性肝炎及其相关纤维化和肝硬化^[1-2]。据统计，全球代谢相关性脂肪性肝病患病率为 30%，且患病率逐年增加^[3-4]。代谢相关性脂肪性肝病的流行，给我国的公共卫生系统带来了沉重负担。迄今为止，针对代谢相关性脂肪性肝病的标准药物治疗方案仍然缺失，这仍是该疾病管理领域的一个核心挑战，目前临床上的治疗手段往往以干预生活方式为主，同时配合一些保肝降脂类药物辅助治疗，从而起到减缓代谢相关性脂肪性肝病进程的作用^[5]。因此，亟待深入了解该疾病的发病机制并研发针对代谢相关性脂肪性肝病的靶向治疗药物。

铁皮石斛 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo 作为云南道地药材，具有益胃生津、滋阴清热的功效。现代药理研究表明，铁皮石斛富含多糖、生物

碱和黄酮等多种活性成分，具有保肝护胃、降糖调脂、抗氧化、抗衰老和调节免疫等药理作用^[6-8]。本课题组前期研究证实铁皮石斛可通过调节肠道菌群、抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路有效缓解高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎^[9]。本研究通过使用网络药理学和分子对接技术，筛选铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病的主要有效成分和核心靶点，并基于核心靶点予以动物实验验证铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病的作用机制，以期为铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病的实验研究和临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 网络药理学

1.1.1 铁皮石斛活性成分筛选与作用靶点预测 以“铁皮石斛”和“成分”为关键词，在中国知网 (<https://www.cnki.net/>) 和 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库中筛选铁皮石斛主要活性

成分。筛选得到的活性成分首先按照类药五原则初选,将所得到的化学成分名称输入 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 检索,获得化学成分的 SMILES 结构式和 2D 结构,再借助 SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) 平台进行筛选得到符合条件的化合物。最后将所有成分的 SMILES 编号,导入 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 平台,选择物种为“Homo sapiens”,获取活性成分的潜在作用靶点 (probability>0.1),删除重复靶点。对靶点信息进行筛选后,在 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 数据库中执行标准化处理,以获取相应的药物靶点。时间跨度为建库至 2025 年 6 月。

1.1.2 代谢相关性脂肪性肝病相关靶点的获取 在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 和 TTD 数据库 (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 中以“metabolic-associated fatty liver disease”作为关键词进行检索,选取关联度评分>30 的靶点为目标靶点。收集各数据库结果后,去除重复靶点,在 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中执行标准化处理,以获取与代谢相关性脂肪性肝病相关的靶点。随后,将 1.1.1 项中获得的铁皮石斛主要活性成分靶点与上述疾病靶点取交集,通过 Venny 2.1.0 在线工具绘制 Venn 图,取交集靶点作为后续分析的潜在作用靶点。

1.1.3 “铁皮石斛-活性成分-靶点-代谢相关性脂肪性肝病”网络的构建 运用 Cytoscape 3.10.1 软件,以铁皮石斛活性成分与代谢相关性脂肪性肝病的交集靶点为基础,通过插件 Cyto NCA 分析网络节点拓扑参数,包括连接度、介度及紧密度,构建“药物-活性成分-作用靶点-疾病”多层次调控网络,并进行可视化分析。

1.1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 的构建 将交集靶点列表提交至 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 构建 PPI 网络。蛋白物种设置为“Homo sapiens”,置信度得分“highest confidence” ≥ 0.9 ,隐藏网络中的孤立节点。随后,将获得的相互作用数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件进行可视化与深度分析。使用插件 Cyto NCA 分别计算连接度、介度及紧密度 3 种拓扑参数,将每个靶点在 3 种算法中的合排名前 10 位的靶点作为 PPI 网络的核心靶点。

1.1.5 富集分析 通过 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对交集靶点进行基因本体 (GO) 生物

过程富集分析,以 $P<0.05$ 为标准,选择分子功能 (MF)、生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 排名前 10 的结果通过 Bioinformatics 平台,绘制 GO 富集柱状图。然后进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析,以 $P<0.05$ 为标准,选择具有代表性的 20 个结果通过 Bioinformatics 平台进行分类和注释,并绘制 KEGG 气泡图。

1.1.6 分子对接验证 通过 PubChem 数据库确定活性成分名称、相对分子质量及其 3D 结构,通过 RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org>) 下载活性成分所对应的 3D 结构,利用 Auto Dock Tools 软件,准备分子对接所需的配体和蛋白质,预处理目标蛋白的晶体结构,主要为去除水分子、加氢、修饰氨基酸、优化能量和调整力场参数,以满足配体结构的低能量构象。将靶点结构与活性成分结构进行分子对接,其 Affinity 值即代表两者结合的结合能力,结合能越低表明配体与受体结合越稳定,结合能小于 -5 kcal/mol ($1 \text{ kcal}=4.2 \text{ kJ}$) 时,提示结合相对稳定。使用 PyMOL 对其结果进行可视化分析。

1.2 实验验证

1.2.1 动物 30 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量 $180\sim 220 \text{ g}$,许可证号: SCXK (京) 2019-0010,购自北京斯贝福实验动物有限公司,并于云南中医药大学科技处动物实验公共平台内完成饲养。饲养温度 $20\sim 25 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度为 $(50\pm 10)\%$,12 h 交替光照,自由饮水、饮食。动物福利与实验过程均符合云南中医药大学动物实验伦理委员会规定 (伦理号 R-062022140)。

1.2.2 药物 铁皮石斛超微粉 (批号 240301) 购自云南慈慧药业有限公司,其原料药材经云南中医药大学中药学院中药鉴定教研室马晓惠副教授鉴定为兰科植物铁皮石斛 *D. officinale* Kimura et Migo 的干燥茎,本品由该原料经超微粉碎工艺制得;非诺贝特胶囊 (规格 200 mg/粒 ,产品批号 33145) 由 Astrea Fontaine 生产。

1.2.3 试剂 普通饲料 (云南致力科技有限公司,1201SH12060271D);高脂饲料自制 (82.5% 普通饲料、 10% 猪油、 2% 胆固醇、 0.5% 胆酸钠、 5% 蛋黄粉)^[10];总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (ALB) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所,货号分别为 A110-1-1、A111-1-1、A112-1-1、

A113-11、C009-2-1、C010-2-1 和 A028-2-1)); cDNA 反转录和 qPCR 试剂盒 (湖南艾科瑞生物工程有限公 司, 货号分别为 AG11728、AG11735); 苏木精 - 伊红 (HE) 染色液 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号 G1004); 改良型油红 O 染液 (北京索莱宝科技 有限公司, 货号 G1260); 大鼠白细胞介素-6 (IL-6)、 IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (江苏酶免实业有限公司, 货号分别 为 MM-0190R1、MM-0047R1、MM-0180R1)。

1.2.4 仪器 SQS-1000 玻片扫描影像系统 (深圳市 生强科技有限公司)、Feyond-A300 多功能酶标仪 (杭州奥盛仪器有限公司) 及 Quantstudio 3 实时荧 光定量 PCR 仪 (Thermo Fisher)。

1.2.5 大鼠分组、造模及给药 将 30 只雄性 SD 大鼠随机均分为对照组、模型组、非诺贝特组及铁 皮石斛低、高剂量组, 每组 6 只。对照组给予普通 饲料, 其余 4 组给予高脂饲料造模, 参考本课题组 前期研究, 非诺贝特组大鼠 ig 30.87 mg/kg 药液, 铁皮石斛低、高剂量组分别 ig 500、1 000 mg/(kg·d)^[11] (铁皮石斛超微粉以 0.9%生理盐水配 制为相应浓度混悬液) 1 次/d, 自由饮食饮水。10 周末腹主动脉采血收集大鼠血清及肝脏。

1.2.6 生化指标检测及肝组织病理学检查 采用生 化试剂盒检测各组大鼠血清及肝脏组织中 TC、TG、 HDL-C、LDL-C 水平及血清中 AST、ALT、ALB 水 平。取经 4%多聚甲醛固定的肝组织, 分别进行石蜡 包埋与 OCT 包埋。石蜡切片经 HE 染色后以中性树 胶封固, OCT 包埋组织则用于制备冰冻切片, 油红 O 染色后甘油明胶封片。

1.2.7 血清炎症因子水平检测 按 ELISA 试剂盒说 明书依次进行加样、孵育、洗涤、加底物显色、终止 与读数, 检测大鼠血清中 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 水平。

1.2.8 肝组织磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、蛋白激酶 B (Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、固醇调 节元件结合蛋白 1 (SREBP-1) mRNA 表达水平检测 实验以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 为内参基因, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算各基因的相对表达量。将 50 mg 大鼠肝组织剪碎置于 EP 管中, 加入 RNA 提取液, 按照试剂盒说明书步骤提取总 RNA、反转录合成 cDNA, qPCR 反应采用 20 μ L 体系, 包含 2 \times SYBR Green Pro Taq HS Premix 10 μ L、正向和反向引物各 0.4 μ L、cDNA 模板 (\leq 100 ng) 2 μ L, 用 RNase-free water 补足体积。程序为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s; 随后

进行 40 个循环的 95 $^{\circ}$ C 5 s、60 $^{\circ}$ C 30 s 反应。所有样 本均设 3 个技术重复。正向和反向引物均由武汉赛 维尔生物科技有限公司合成, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	序列 (5'-3')
GAPDH	正向 CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG
	反向 GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT
PI3K	正向 AGCCACAGATCCACTTAACCC
	反向 CTTGCTGTCCCCACTTTACTGA
AKT	正向 CGACGTAGCCATTGTGAAGGAG
	反向 ATTGTGCCACTGAGAAGTTGTTG
SREBP-1	正向 AACCTGACCCTGCGAAGTGC
	反向 GGCTTTCACCTGGTTATCCTCA
mTOR	正向 CTCTGACTACAGCACCAGTGAAATG
	反向 CAGGGACTTGAAGATGAAGGTGAT

1.2.9 统计学分析 使用 SPSS 27.0 处理数据, 计 量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对于多组间比较, 当数据满足 正态性与方差齐性时, 采用单因素方差分析并辅以 相应的事后检验 (LSD 或 Tamhane's T2); 反之, 则 采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验。

2 结果

2.1 网络药理学

2.1.1 铁皮石斛治疗代谢相关性脂肪性肝病相关靶 点分析 筛选得到 150 个具有潜在活性的成分, 其 中 116 个潜在活性成分可进行靶点预测, 见表 2。 利用 Swiss Target Prediction 平台分析得到 116 个潜 在活性成分的 930 个靶点, 通过将来自 GeneCards、 OMIM 和 TTD 数据库的 1 114 个代谢相关性脂肪性 肝病相关靶点与铁皮石斛作用靶点取交集, 筛选出 150 个潜在的直接作用靶点, 见图 1。

2.1.2 “铁皮石斛 - 活性成分 - 靶点 - 代谢相关性 脂肪性肝病”网络的构建 将 116 个铁皮石斛活性 成分预测去重后的靶点与 150 个与代谢相关性脂肪 性肝病相关的交集靶点进行关联, 构建“铁皮石斛 - 活性成分 - 靶点 - 代谢相关性脂肪性肝病”网络 (图 2)。该网络共包含 268 个节点 (116 个椭圆形活 性成分节点与 150 个矩形靶点节点) 以及它们之间 的相互作用关系。通过“Network Analyzer”工具计 算自由度, 评估了各节点在网络中的相对重要性。 排名前 10 的关键活性成分见表 3。

表 2 铁皮石斛潜在活性成分

Table 2 Potential active components of *Dendrobium officinale*

序号	化合物名称	序号	化合物名称	序号	化合物名称
1	(+)-longifolene	39	γ -eudesmol	78	hendecanal
2	β -cubebene	40	2-hydroxycineole	79	androst-5-en-4-one
3	eugenol glucoside	41	quercetin	80	moupinamide
4	cineole	42	isoshyobunone	81	<i>N</i> -feruloyltyramine
5	β -Phellandrene	43	ferulic acid	82	dendrocandin A
6	butyric acid	44	3-deoxyestradiol	83	methyleugenol
7	2-formyl-5-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-1-butanoic acid	45	ephemeranthol A	84	hexahdropseudoionone
8	<i>D</i> -limonene	46	4-hydroxyphenylpyruvic acid	85	5-formyl-1-methyl-3-[(3-methylphenoxy)methyl]-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylic acid
9	α -muurolene	47	(<i>E</i>)-2-nonenal	86	anchoic acid
10	γ -himachalene	48	dihydroresveratrol	87	elemol
11	syringic acid	49	nonanal	88	gigantol
12	syringaldehyde	50	ferulamide	89	dendrocandin B
13	4-hydroxybenzoic acid	51	methylcinnamylate	90	digiprolactone
14	uridine	52	aduncin	91	τ -cadinol
15	dihydroconiferyl dihydro- <i>p</i> -coumarate	53	desaminotyrosine	92	τ -muurolol
16	esculin methyl ether	54	1,8-dihydroxy-3-methyl-9,10-anthraquinone	93	3',4'-dihydroxy-3,5'-dimethoxybibenzyl
17	3,5-dimethoxytoluene	55	dendrocandin C	94	flavone
18	(2 <i>E</i>)-2-hexenal	56	dendrocandin D	95	4-tert-butylcyclohexylacetate
19	vanillic acid	57	(<i>E</i>)-2-octenal	96	4,4'-dihydroxy-3,5-dimethoxybibenzyl
20	nobilone	58	tristin	97	confusarin
21	3,4-dimethoxybenzyl β - <i>D</i> -glucopyranoside	59	dendrocandin E	98	vittarin B
22	coumarin	60	2-formyl-5-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-1-hexanoic acid	99	2-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one
23	kffaburside	61	β -eudesmol	100	dibutylparacresol
24	4-coumaric acid	62	batatasin III	101	chrysotoxene
25	3',5,5',7-tetrahydroxyflavanone	63	β -cyclocitral	102	dehydroabietic acid
26	(-)-syringaresinol	64	5,7,4'-trihydroxy-3',5'-dimethoxy-flavone	103	4-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-2,6-dimethoxyphenol
27	(+)-lirioresinol B	65	β -caryophyllene epoxide	104	chrysotoxine
28	2-hydroxymethyl-5-furfural	66	borneyl acetate	105	secoisolariciresinol
29	γ -cadinene	67	5-hydroxy-3,7-dimethoxyphenanthrene-1,4-dione	106	3-methoxy-5-(4-methoxyphenethyl)phenol
30	β -cadinene	68	denbinobin	107	tetrahydrolinalool
31	<i>N</i> -phenacetyl- <i>L</i> -aspartic acid	69	menthol	108	<i>N</i> -cinnamoyltyramine
32	orchinol	70	4-(3,5-dimethoxyphenethyl)phenol	109	9,10-dihydrophenanthrene-2,4,7-triol
33	3,4'-dihydroxy-5-methoxybibenzyl	71	bulbophyllanthrin	110	erianin
34	dihydro-feruloyltyramine	72	(2 <i>S</i>)-5,7,3',5'-tetrahydroxyflavanone	111	2,3,4,7-tetramethoxyphenanthrene
35	nudol	73	decanal	112	3- <i>O</i> -methylgigantol
36	adenosine	74	moscatilin	113	chrysotobibenzyl
37	(-)-cedrene	75	α -cadinol	114	geranylacetone
38	β -ionone	76	naringenin	115	dendrobine
		77	naringenine	116	2-butyl-2-octenal

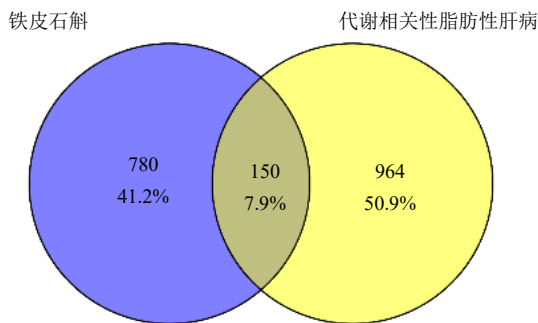


图 1 铁皮石斛活性成分和代谢相关性脂肪性肝病共同靶点的 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of active components in *Dendrobium officinale* and common targets in metabolic-associated fatty liver disease

2.1.3 PPI 网络分析 基于 150 个交集靶点构建 PPI 网络，该网络共包含 150 个节点和 4 074 条相互作用边。节点的大小与颜色深度与其在网络中的连接度呈正相关，即直径越大、颜色越深的节点，其拓扑属性越重要。基于拓扑分析，本研究筛选出在网络中占据中心位置的关键靶点，包括 TNF、ALB、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、细胞肿瘤抗原 p53 (TP53)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 等，见图 3。其中，根据度值排序筛选出的前 10 个核心靶点如表 4 所示，TNF、ALB、AKT1 等靶点的度值相对较高。这些高连接度的靶点在网络中可能具有更重要的调控作用，提示它们可能是铁皮石斛干预代谢相关性脂肪性肝病潜在的关键靶点。

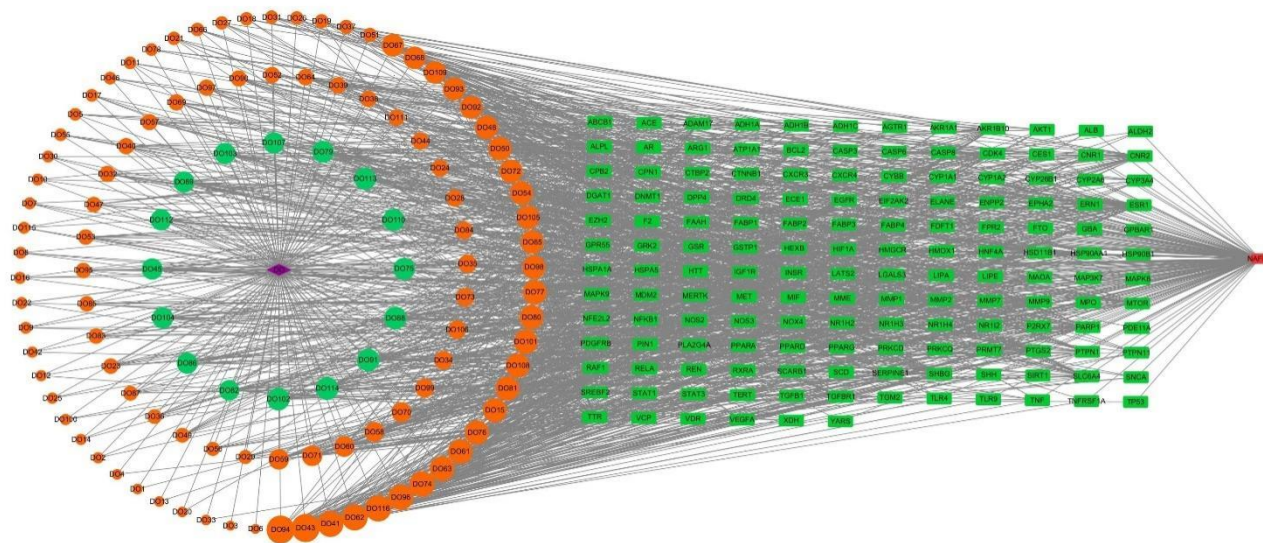


图 2 “铁皮石斛 - 活性成分 - 靶点 - 代谢相关性脂肪性肝病”网络

Fig. 2 “*Dendrobium officinale*-active components-target molecules- metabolic-associated fatty liver disease” network

表 3 铁皮石斛干预代谢相关性脂肪性肝病的活性成分拓扑学参数

Table 3 Topological parameters of active components in *Dendrobium officinale* intervention for metabolic-associated fatty liver disease

序号	活性成分	连接度	介度	紧密度
DO94	flavone	27	756.081 306 192 744 8	2.363 295 880 149 813 0
DO43	ferulicacid	27	825.843 824 567 543 2	2.363 295 880 149 813 0
DO41	2-butyl-2-octenal	24	575.478 801 112 874 3	2.385 767 790 262 172 0
DO62	batatasin III	24	345.970 981 643 041 0	2.385 767 790 262 172 0
DO116	dihydroconiferyl dihydro- <i>p</i> -coumarate	24	512.816 804 055 732 9	2.385 767 790 262 172 0
DO96	4,4'-dihydroxy-3,5-dimethoxybiphenyl	23	311.687 824 671 361 4	2.393 258 426 966 292 0
DO74	moscatilin	23	366.559 244 921 470 6	2.393 258 426 966 292 0
DO63	β -cyclocitral	22	480.725 732 940 823 7	2.400 749 063 670 412 0
DO61	5,7,4'-trihydroxy-3',5'-dimethoxy-flavone	22	436.250 790 624 901 3	2.400 749 063 670 412 0
DO76	<i>N</i> -cinnamoyltyramine	21	391.544 301 754 627 1	2.408 239 700 374 531 7

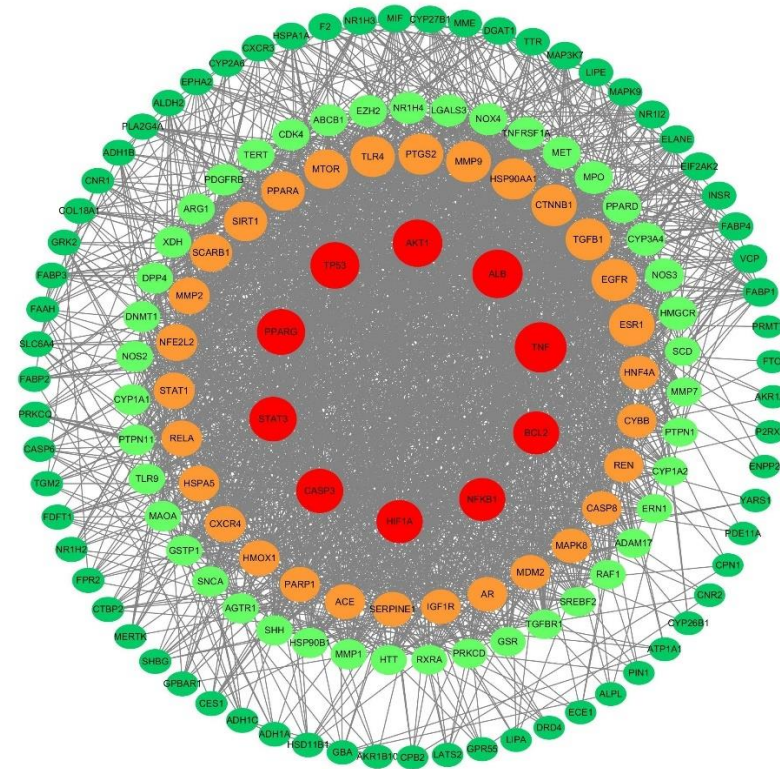


图 3 铁皮石斛活性成分和代谢相关性脂肪性肝病共同靶点 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram of active components in *Dendrobium officinale* and common targets for metabolic-associated fatty liver disease

表 4 铁皮石斛干预代谢相关性脂肪性肝病的关键靶点拓扑学参数

Table 4 Key Target topological parameters of *Dendrobium officinale* intervention in metabolic-associated fatty liver disease

序号	关键靶点	连接度	介度	紧密度
1	TNF	106	1 552.083 30	0.778 947 35
2	ALB	99	1 327.657 60	0.751 269 04
3	Akt1	95	786.502 50	0.736 318 40
4	TP53	92	766.500 24	0.714 975 83
5	PPARG	89	1 446.772 80	0.714 975 83
6	STAT3	84	631.123 96	0.691 588 76
7	CASP3	83	368.649 66	0.685 185 20
8	HIF-1A	79	413.205 70	0.675 799 10
9	NF-κB1	78	337.443 63	0.675 799 10
10	BCL-2	78	283.515 78	0.660 714 27

2.1.4 GO 功能富集分析与 KEGG 通路分析 结果显示 BP 涉及 RNA 聚合酶 II 启动子对 Pri-mRNA 转录的调控、MAP 激酶活性的正向调节、脂多糖反应、炎症反应以及细胞凋亡等, CC 分析中, 主要涉及受体复合物、膜筏、大分子复合体、细胞表面等, MF 过程涉及脂肪酸合成、转录激活因子结合、肽链内切酶活性、氧化还原酶活性等, 见图 4。KEGG 分

析显示, 对筛选出的 150 个交集靶点进行通路富集分析, 共发现 151 条相关信号通路。根据富集显著性 (P 值), 本研究进一步确定了排名前 20 的最相关通路, 涉及脂质与动脉粥样硬化、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路和胰岛素抵抗等途径, 见图 5。

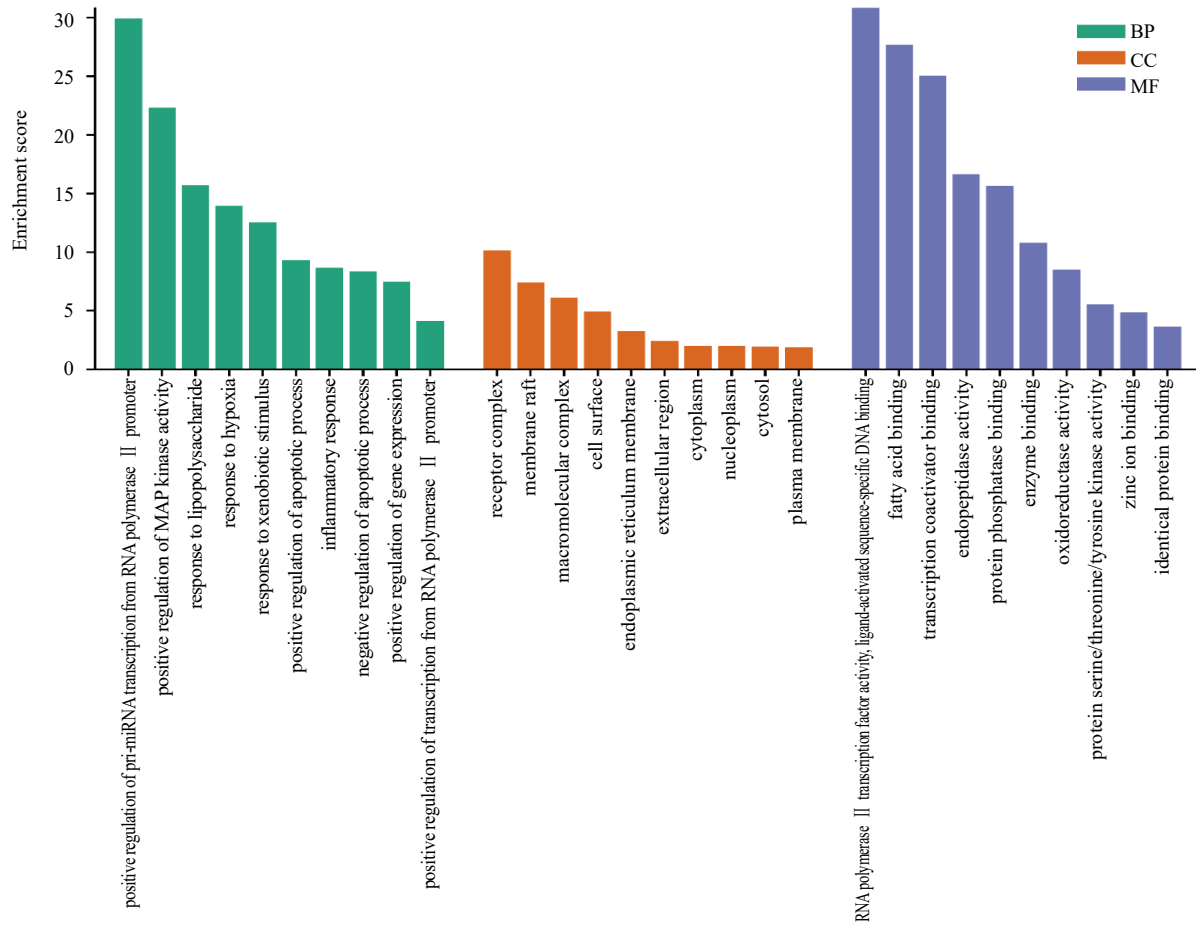


图 4 GO 功能富集分析

Fig. 4 GO functional enrichment analysis

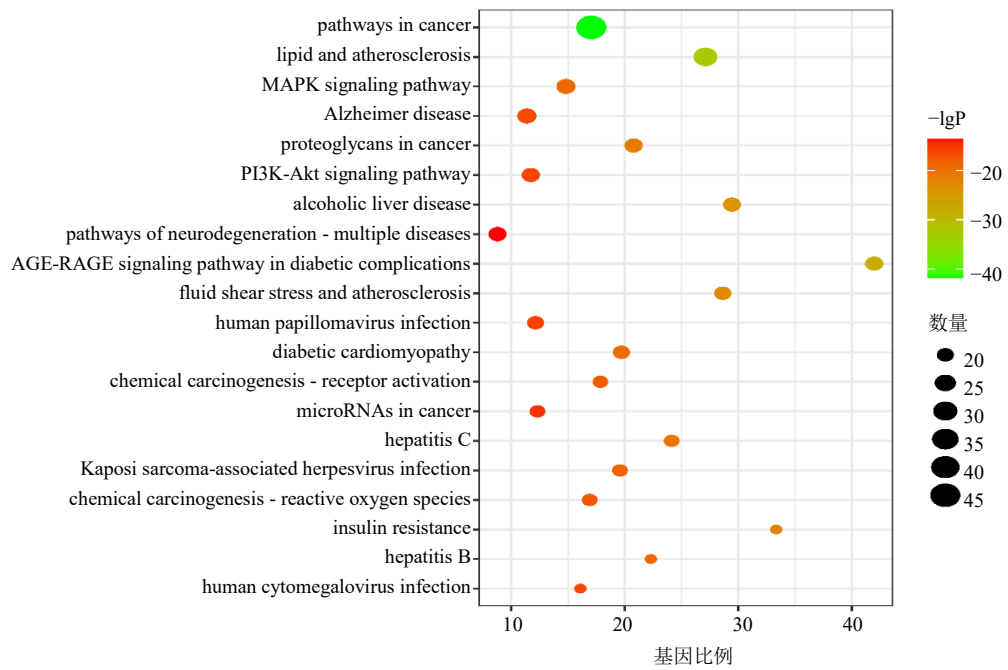


图 5 京都基因与基因组百科全书通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

2.1.5 分子对接分析 如图 6 所示,所有结合能均小于 0 kcal/mol,表明结合活性良好。其中, flavone 与 TNF、Akt1 和 PPARG 均表现出较强结合活性(结合能 < -5 kcal/mol); β -cyclocitral 与 TNF 和 AKT1 的结合活性也较好 (< -5 kcal/mol)。进一步采用 Py MOL 对结合能最低的复合物进行结构可视化,见图 7。

2.2 动物实验

2.2.1 铁皮石斛对代谢相关性脂肪性肝病模型大鼠

血脂及肝功的影响 与对照组比较,模型组血清 TC、TG、LDL-C、ALT、AST 水平显著上升 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。与模型组比较,非诺贝特组血清 TC、TG、LDL-C 和 ALT 显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), HDL-C、ALB 显著升高 ($P < 0.001$); 铁皮石斛低剂量和高剂量组血清 TC、LDL-C、ALT 和 AST 显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 高剂量组血清 TG 水平显著下降 ($P < 0.01$), HDL-C、ALB 显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 见图 8。

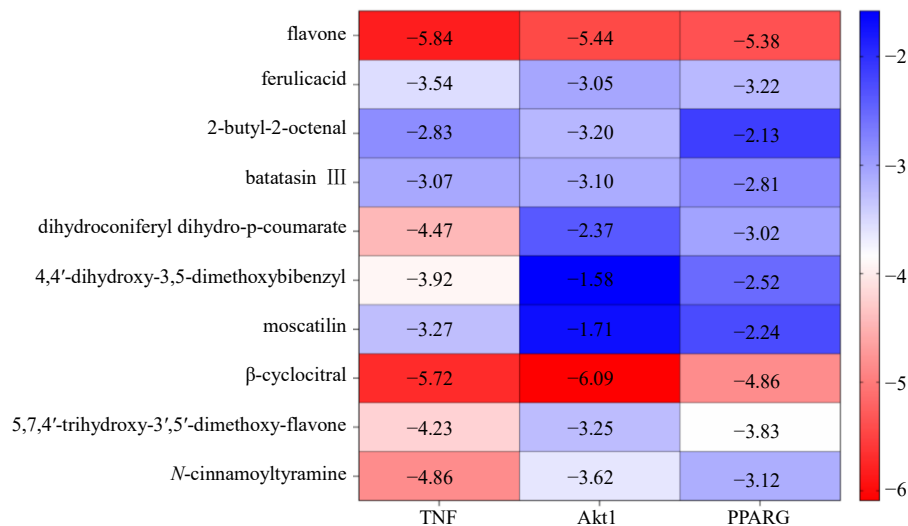


图 6 铁皮石斛核心活性成分与靶点的结合能

Fig. 6 Binding energy of core active components of *Dendrobium officinale* with targets

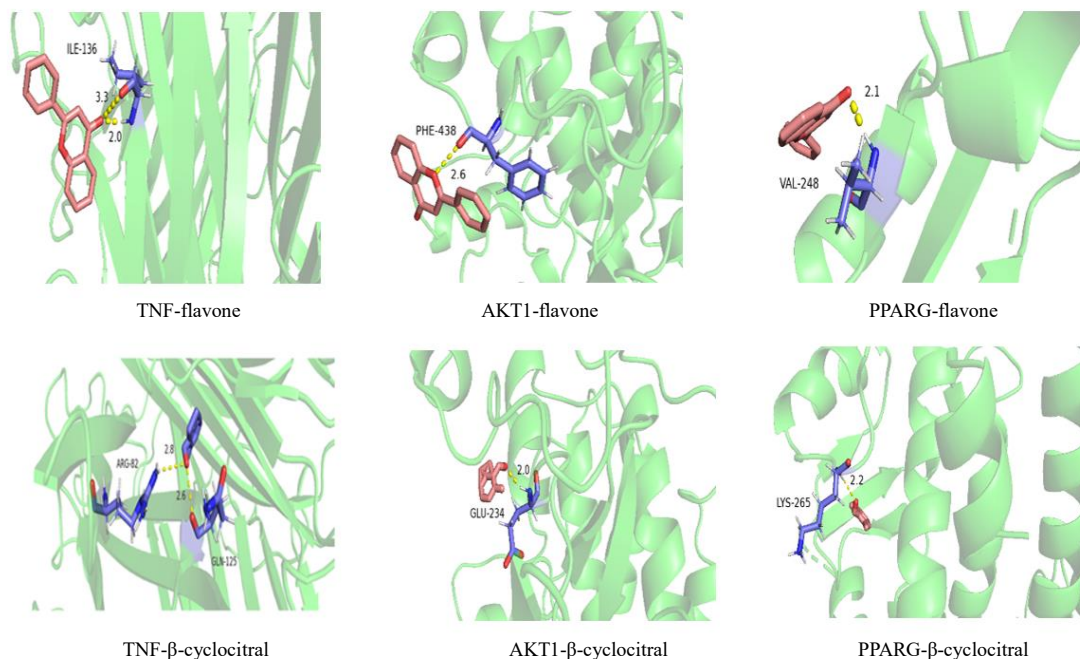
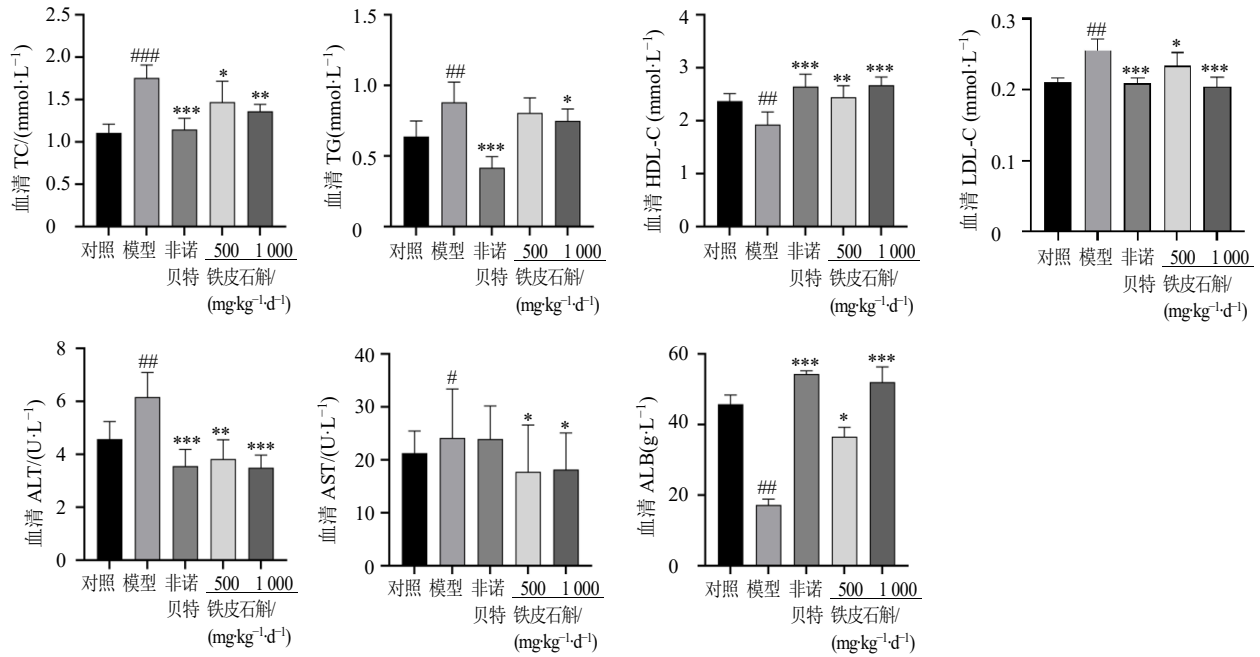


图 7 铁皮石斛活性成分与核心靶点的分子对接图

Fig. 7 Molecular docking diagram of active components from *Dendrobium officinale* and core target proteins



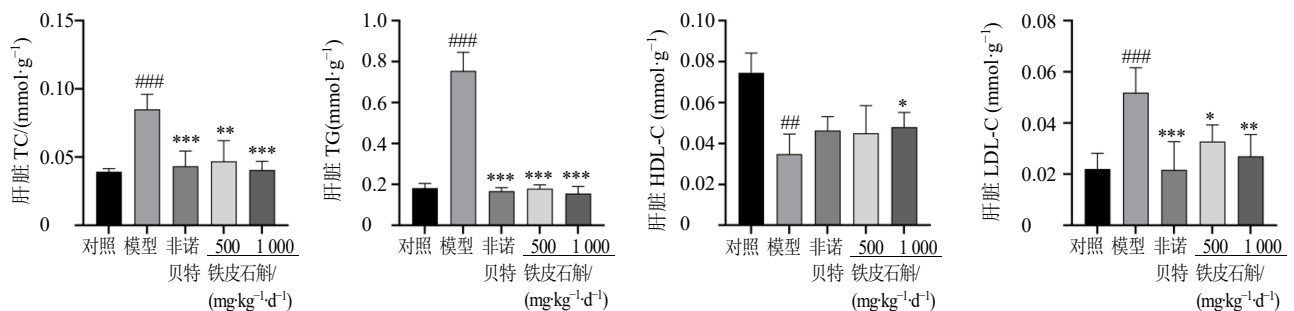
与对照组相比: #*P*<0.05 ##*P*<0.01 ###*P*<0.001; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001。
#*P*<0.05 ##*P*<0.01 ###*P*<0.001 vs control group; **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001 vs model group.

图 8 各组大鼠血脂和肝功能情况 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 8 Blood lipid levels and liver function in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2.2.2 铁皮石斛对代谢相关性脂肪性肝病模型大鼠肝脂的影响 与对照组比较, 高脂饮食成功诱导了代谢相关性脂肪性肝病模型, 具体表现为肝组织 TC、TG、LDL-C 水平显著上升 (*P*<0.001) 和 HDL-C 水平显著下降 (*P*<0.01); 药物治疗逆转了上述异常: 在降低血脂方面, 非诺贝特组显著降低了 TC 和 TG 水平 (*P*<0.001); 而铁皮石斛低、高剂量组, 尤其是铁皮石斛高剂量组, 对 TC、TG 及 LDL-C 均有显著的降低作用 (*P*<0.05、0.01、0.001), 在提升有益脂蛋白方面, 铁皮石斛高剂量组能显著升高 HDL-C 水平 (*P*<0.05), 见图 9。

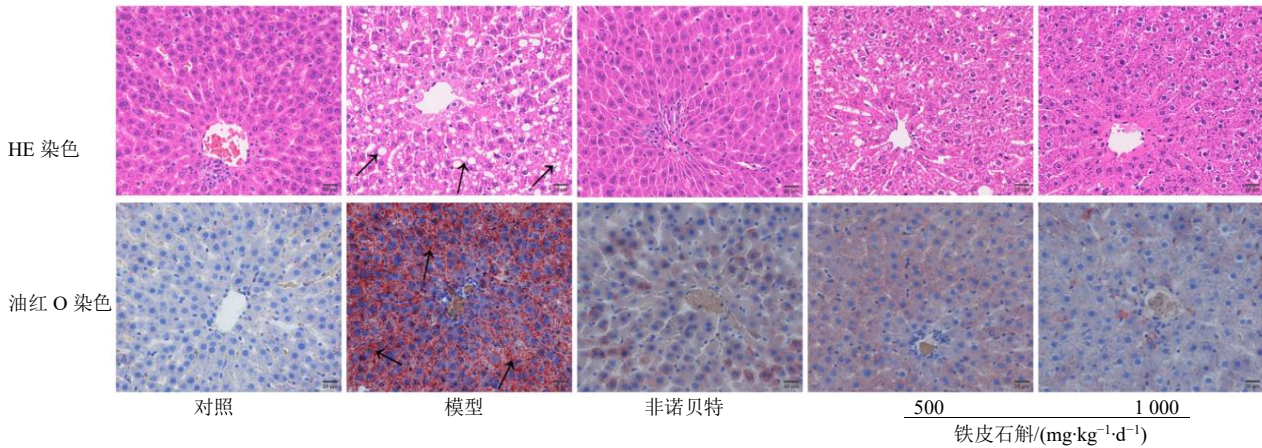
2.2.3 铁皮石斛改善代谢相关性脂肪性肝病模型大鼠肝脏病理损伤 通过肝脏组织的 HE 和油红 O 染色进行病理学评估, 结果如图 10、11 所示。对照组大鼠的肝细胞结构正常, 肝索排列规整, 未见明显的脂肪空泡或变性; 模型组大鼠的肝组织呈现出典型的代谢相关性脂肪性肝病病理特征, 包括肝细胞排列紊乱、大量脂滴空泡形成、偶见气球样变, 以及油红 O 染色下密集红色脂质沉积。然而, 铁皮石斛干预后, 各给药组的肝脏病理损伤得到显著改善, 具体表现为肝细胞结构趋于规整, 脂滴空泡数量明显减少, 气球样变及脂质沉积现象亦得到有效缓解。



与对照组相比: ###*P*<0.01 ####*P*<0.001; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001。
###*P*<0.01 ####*P*<0.001 vs control group; **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001 vs model group.

图 9 各组大鼠肝脂含量 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 9 Liver fat content in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

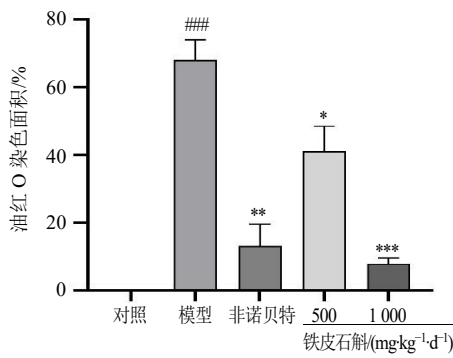


HE 染色: 肝细胞质内存在大小不一的圆形脂质空泡 (黑色箭头), 提示肝细胞脂肪变性; 油红 O 染色: 肝细胞内积聚大量被染成红色的脂滴 (黑色箭头)。

HE staining: round lipid vacuoles of varying sizes present within hepatocyte cytoplasm (black arrows), indicating hepatic steatosis; Oil red O staining: hepatocytes show accumulation of numerous red-stained lipid droplets (black arrows).

图 10 各组大鼠肝脏组织病理染色结果 (×400, 比例尺 25 μm)

Fig. 10 Histopathological staining results of liver tissue from each group of rats (×400, scale bar 25 μm)

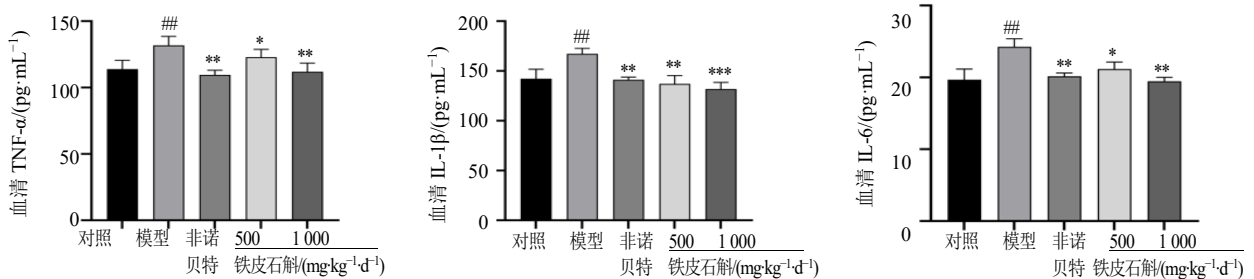


与对照组相比: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

$P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 11 各组大鼠肝脏脂质沉积情况的油红 O 染色比较分析 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 11 Comparison of lipid deposition in rat liver by oil red O staining across groups ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



与对照组相比: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 12 各组大鼠血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 12 Comparison of serum inflammatory cytokine levels among groups ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2.2.4 铁皮石斛干预对代谢相关性脂肪性肝病大鼠血清炎症因子水平的影响 与对照组相比, 模型组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平均显著升高 ($P < 0.01$); 非诺贝特组和铁皮石斛低、高剂量组血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平显著下降 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 见图 12。

2.2.5 铁皮石斛对代谢相关性脂肪性肝病大鼠肝脏中 PI3K/Akt 通路相关基因表达的影响 与对照组比较, 模型组大鼠肝脏中 *PI3K*、*Akt* mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.01$), *SREBP-1*、*mTOR* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 各组大鼠肝脏 *PI3K*、*Akt* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), 非诺贝特组和铁皮石斛高剂量组中 *SREBP-1*、*mTOR* mRNA 显著下降 ($P < 0.05$ 、0.01), 见图 13。

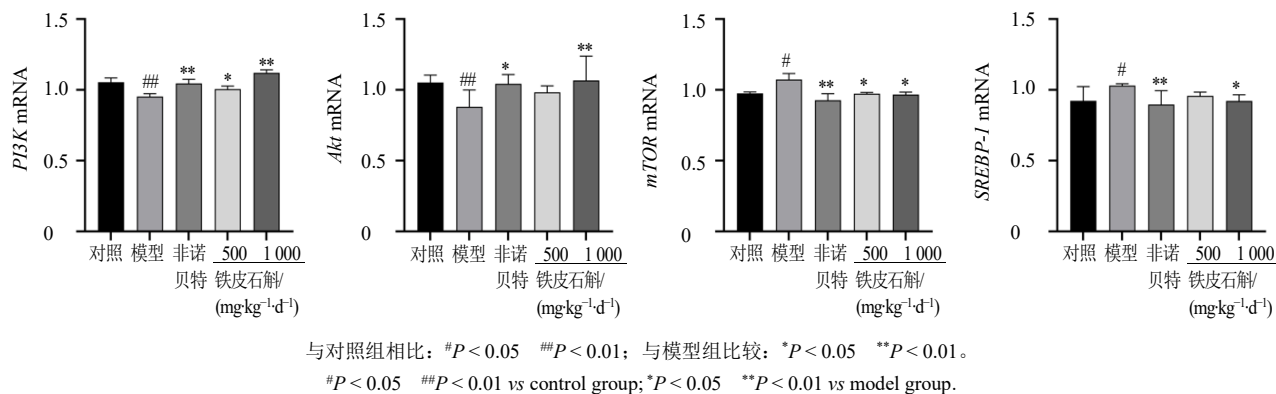


图 13 各组大鼠肝脏 PI3K/Akt 通路相关基因表达水平 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 13 Expression levels of PI3K/Akt pathway-related genes in liver tissue across groups ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3 讨论

铁皮石斛作为传统滋阴养胃中药，其不同器官（茎、叶、花）中富含多糖、生物碱、黄酮、氨基酸与微量元素等化合物，具有显著的抗氧化、抗肿瘤、降血糖、缓解便秘、预防骨质疏松和护肝保肾等药理活性^[7]。本研究聚焦于铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病的分子机制，首先采用网络药理学方法预测其潜在的作用靶点与信号通路，并通过高脂饮食诱导的代谢相关性脂肪性肝病大鼠模型进行实验验证，以期在铁皮石斛在代谢相关性脂肪性肝病防治中的临床应用提供药理学依据。

基于网络药理学分析，本研究系统探讨了铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病的潜在机制。通过构建“成分-靶点”网络，本研究从铁皮石斛中筛选出 116 个活性成分及其对应的 930 个作用靶点。进一步将这些靶点与 1 114 个已知的非酒精性脂肪性肝病疾病靶点取交集，获得了 150 个交集靶点，该结果初步显示，铁皮石斛可能通过多成分、多靶点的协同机制对代谢相关性脂肪性肝病发挥治疗效应。为深入阐明铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病的分子机制，对“成分-靶点-疾病”网络中中度值排名前 10 的活性成分，与 Akt1、TNF 及 PPARG 等核心靶点进行分子对接验证。该选择基于其在代谢相关性脂肪性肝病关键病理环节中的核心地位：PPARG 是调控脂质代谢的总开关^[12-13]，Akt1 是糖脂代谢的关键节点^[14]，而 TNF 则是驱动炎症反应的核心因子^[15]。这 3 个靶点共同覆盖了代谢相关性脂肪性肝病“脂质代谢紊乱-胰岛素抵抗-炎症”的完整病理轴，能较为准确地阐明铁皮石斛多靶点干预疾病的潜在分子机制。分子对接分析进一步揭示

了铁皮石斛核心成分的作用基础，结果显示，flavone（黄酮类成分）与 TNF、Akt1 和 PPARG 均表现出较强的结合活性（结合能均 < -5 kcal/mol），其中与 TNF 的结合能为 -5.84 kcal/mol，提示其可能通过直接调控 TNF 等关键靶点，在抑制炎症反应、改善肝细胞脂肪变性及延缓代谢相关性脂肪性肝病进展中发挥核心作用。研究表明，flavone 因其已被证实的抗炎与抗氧化特性，可显著改善代谢相关性脂肪性肝病病程中的代谢失调并减轻肝脏炎症损伤^[16-18]。 β -cyclocitral 作为铁皮石斛中另一重要活性成分，与 Akt1 结合能为 -6.09 kcal/mol，提示 Akt1 可能是其在细胞内发挥作用的关键靶点，铁皮石斛可能通过参与调控 Akt1 相关信号通路影响代谢相关性脂肪性肝病的胰岛素敏感性与肝细胞代谢。在构建的 PPI 网络中，TNF、ALB、Akt1、TP53、PPARG 等被识别为关键靶点。TNF 作为高度多效性的细胞因子，主要通过结合其受体 TNFR1/TNFR2 参与炎症、细胞死亡等多种生理与病理过程^[19]。其中，TNF- α 是 TNF 超家族中最具代表性的成员之一，也是炎症反应中的核心调控因子^[20-21]。研究表明，TNF- α 作为促炎细胞因子，它可通过激活核因子- κ B 信号通路，进而诱导下游一系列促炎因子（如 IL-6、IL-1 β 等）的生成与释放，参与代谢相关性脂肪性肝病的发生进展^[22-23]。flavone 对 TNF 的高结合活性提示其可能通过干预该通路，抑制炎症级联反应，从而在铁皮石斛防治代谢相关性脂肪性肝病过程中起到关键作用。ALB 主要由肝细胞合成，其血液浓度可灵敏地反映机体营养状况，当肝功能受损时，ALB 合成减少，进而引起血清 ALB 水平下降^[24-25]。Akt1 是 Akt 的一种亚型，涉及细胞生长和分裂、细胞凋

亡和脂肪细胞代谢等重要过程^[26-27]。Akt 作为 PI3K/Akt 通路的核心效应分子,在调节糖脂代谢和炎症反应中具有中重要作用^[15]。已有研究证实,PI3K/Akt 信号通路在维持胰岛素敏感性和脂质稳态中发挥关键作用^[28-29]。在代谢相关性脂肪性肝病的实验模型中,常伴随 PI3K/Akt 信号通路活性降低,这种抑制状态与胰岛素抵抗、细胞内脂滴堆积及脂质新生过程加剧密切相关,这些结果共同表明 PI3K/Akt 信号通路抑制可能是导致肝脏脂代谢紊乱和代谢相关性脂肪性肝病发展的重要机制^[30-33]。本研究结果与上述结果一致,而铁皮石斛干预能够显著提高 PI3K、Akt mRNA 表达水平,这可能是其改善胰岛素敏感性、减轻肝脏脂质堆积的关键机制所在。作为 Akt 信号通路的关键下游效应器,mTOR 通过感知与整合营养、能量等信号,参与炎症控制,其在肝脏和脂肪组织内的激活可能会增强慢性低度炎症^[34-35]。在脂肪组织中,mTOR 通路的激活通过促进 SREBP-1 的活化,驱动脂肪酸合成与 TG 蓄积,最终加剧肥胖个体的脂质储积和胰岛素抵抗^[36]。过多的脂质堆积使个体胰岛素敏感性降低并分泌促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6),进一步加剧代谢失调^[37]。

为验证上述推测,本研究采用高脂饮食构建了代谢相关性脂肪性肝病大鼠模型,并进一步探究了铁皮石斛对 PI3K/Akt 信号通路的具体影响。实验结果显示,经铁皮石斛干预后,模型大鼠的有害血脂(TC、TG、LDL-C)得到有效改善,而有益血脂(HDL-C)含量则显著升高;同时,铁皮石斛处理有效逆转了 ALT、AST 的异常升高,并提高 ALB 水平,这些结果共同证实,铁皮石斛能够有效改善脂代谢紊乱;肝脏组织病理学结果也显示铁皮石斛干预后肝脏脂质沉积减少、肝细胞损伤明显减轻,进一步证实了铁皮石斛具有良好的降脂保肝作用。上述发现与既有文献中记载的铁皮石斛药理活性具有一致性^[8]。

在机制层面,本研究检测了 PI3K/Akt 信号通路中关键基因的 mRNA 表达水平。结果显示,铁皮石斛干预后,肝组织中 PI3K、Akt mRNA 表达水平呈上调趋势,同时 mTOR、SREBP-1 mRNA 表达水平呈下调趋势。结合网络药理学预测结果:PI3K/Akt 信号通路是潜在的关键通路之一,上述结果提示铁皮石斛的保肝作用可能与激活 PI3K/Akt 信号通路相关,进而影响脂质代谢过程。此外,血清炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平在铁皮石斛干预后显著降低,表明其具有抗炎作用,这与网络药理学中

关于黄酮类成分抗炎、抗氧化的预测相吻合。

综上所述,本研究通过整合网络药理学、分子对接及体内实验进行初步探索。网络药理学结果提示,铁皮石斛中的黄酮类成分可能与 Akt1、TNF 等靶点具有较好的结合潜力。体内实验结果显示,铁皮石斛干预可调节 PI3K/Akt 号通路相关基因的表达,并降低血清炎症因子水平。这些结果提示,铁皮石斛的降脂保肝和抗炎作用可能与其调节脂代谢相关通路、减轻炎症反应等机制相关。

综上所述,本研究对 PI3K/Akt 信号通路的调控机制尚未深入揭示,后续将以此为核心,在蛋白水平上系统阐释其相关的核心分子。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 田晓玲, 蒋佳佳, 张彧, 等. 中药多糖防治非酒精性脂肪性肝病作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 6016-6025.
- [2] Friedman S L, Neuschwander-Tetri B A, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922.
- [3] Lou T W, Yang R X, Fan J G. The global burden of fatty liver disease: The major impact of China [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2024, 13(1): 119-123.
- [4] Younossi Z M, Golabi P, Paik J M, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347.
- [5] Wang X J, Malhi H. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(9): ITC65-ITC80.
- [6] 于亚男. 滇产铁皮石斛对 CCl₄ 诱导大鼠肝纤维化的保护作用 [D]. 大理: 大理大学, 2021.
- [7] 左佳昕, 戴鑫, 何伟, 等. 铁皮石斛保肝活性成分与作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1365-1376.
- [8] 张石玉, 龚小见, 周欣, 等. 铁皮石斛的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 甘肃农业大学学报, 2024, 59(4): 257-278.
- [9] Tian G G, Wang W, Xia E R, et al. *Dendrobium officinale* alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis by modulating gut microbiota [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1078447.
- [10] 孙林林, 石军, 郝菁华, 等. 高脂饮食致大鼠非酒精性脂肪性肝炎肝纤维化模型的建立 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(3): 254-257.
- [11] 张继镭, 冯蕾, 徐裕梅, 等. 基于入血成分探讨铁皮石斛防治非酒精性脂肪性肝病的作用机制 [J]. 中国实验

- 方剂学杂志, 2025, 31(10): 168-175.
- [12] 夏雪梅, 陈艳. TAK1 通过 PPAR γ 调控肝细胞胰岛素抵抗和脂质代谢的机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2025, 35(9): 791-796.
- [13] Cataldi S, Costa V, Ciccodicola A, *et al.* PPAR γ and diabetes: Beyond the genome and towards personalized medicine [J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21(6): 18.
- [14] 赵浩君, 孙诗文, 李楠, 等. 基于网络药理学的芍药苷和芍药内酯苷治疗非酒精性脂肪肝作用机制研究 [J/OL]. 饲料工业, [2026-02-02]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1169.S.20250826.1018.002>.
- [15] 张新, 陈文娜, 宋囡, 等. 基于分子互作网络探讨丹莪片干预 PI3K/Akt/NF- κ B/TNF 通路防治非酒精性脂肪肝病的机制 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(11): 1324-1332.
- [16] Ran Q Q, Gan Q R, Zhu Y, *et al.* Mechanism insights into the pleiotropic effects of nobiletin as a potential therapeutic agent on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116322.
- [17] do Socorro S Chagas M, Behrens M D, Moragas-Tellis C J, *et al.* Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9966750.
- [18] 刘晓丽, 马怡涵, 杨影, 等. 中药黄酮类化合物抗肝炎药理作用研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2024, 48(6): 761-768.
- [19] Lo C H. TNF receptors: Structure-function relationships and therapeutic targeting strategies [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Biomembr*, 2025, 1867(1): 184394.
- [20] Idriss H T, Naismith J H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s) [J]. *Microsc Res Tech*, 2000, 50(3): 184-195.
- [21] Li J D, Wang T Q, Liu P P, *et al.* Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/AKT-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD [J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 3898-3918.
- [22] 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.
- [23] Fang Z Z, Shen G, Wang Y N, *et al.* Elevated Kallistatin promotes the occurrence and progression of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 66.
- [24] 张婷, 史菲, 酆孟洁. 超敏 C 反应蛋白/白蛋白比值对无创通气治疗 AECOPD 合并呼吸衰竭患者的预后评估价值 [J]. 广东医学, 2018, 39(4): 533-536.
- [25] 朱颖杰, 宋志秀, 覃艳. 2 型糖尿病患者 CRP/ALB 比值与合并非酒精性脂肪肝的相关性 [J]. 热带医学杂志, 2023, 23(1): 62-66.
- [26] Ou R Y, Mo L M, Tang H J, *et al.* circRNA-AKT1 sequesters miR-942-5p to upregulate AKT1 and promote cervical cancer progression [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 308-322.
- [27] Liu G, Sun B Y, Sun J, *et al.* BRG1 regulates lipid metabolism in hepatocellular carcinoma through the PIK3AP1/PI3K/AKT pathway by mediating GLMP expression [J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(5): 692-700.
- [28] 张程斐, 张秋娥, 秦灵灵, 等. 南非草药蝴蝶蝶仙人掌对 db/db 小鼠肝脏糖脂代谢和 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 57-64.
- [29] 王昕, 王一帆, 尚慕鸿, 等. 地奥心血康激活 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路改善非酒精性脂肪性肝炎小鼠胰岛素抵抗的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(2): 121-129.
- [30] Zhang C Y, Tan X H, Yang H H, *et al.* COX-2/sEH dual inhibitor alleviates hepatocyte senescence in nafld mice by restoring autophagy through Sirt1/PI3K/AKT/mTOR [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8267.
- [31] 张援, 杨卓, 曹媛, 等. 苓桂术甘汤干预 miR-125a/ERR α /CPT1C 途径影响脂肪酸分解减缓小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(11): 43-46.
- [32] Li H R, Niu L J, Wang M L, *et al.* Mechanism investigation of anti-NAFLD of Shugan Yipi Granule based on network pharmacology analysis and experimental verification [J]. *Heliyon*, 2024, 10(15): e35491.
- [33] Li Y Q, Li W H, Zhu X N, *et al.* VEGFB ameliorates insulin resistance in NAFLD via the PI3K/Akt signal pathway [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 976.
- [34] Deng H, Chen Y M, Li P J, *et al.* PI3K/Akt/mTOR pathway, hypoxia, and glucose metabolism: Potential targets to overcome radioresistance in small cell lung cancer [J]. *Cancer Pathog Ther*, 2022, 1(1): 56-66.
- [35] Marcondes-de-Castro I A, Reis-Barbosa P H, Marinho T S, *et al.* AMPK/mTOR pathway significance in healthy liver and non-alcoholic fatty liver disease and its progression [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(11): 1868-1876.
- [36] Randeni N, Luo J H, Xu B J. Critical review on anti-obesity effects of anthocyanins through PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Nutrients*, 2025, 17(7): 1126.
- [37] Grabner G F, Xie H, Schweiger M, *et al.* Lipolysis: Cellular mechanisms for lipid mobilization from fat stores [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(11): 1445-1465.

【责任编辑 金玉洁】