

枸杞子治疗代谢相关脂肪性肝病机制的网络药理学研究

王尧^{1,2}, 宋正己^{2*}

1. 昆明理工大学 医学院, 云南 昆明 650000

2. 云南省第一人民医院 消化内科, 云南 昆明 650000

摘要: **目的** 基于网络药理学方法研究枸杞子治疗代谢相关脂肪性肝病(MAFLD, 曾用名非酒精性脂肪肝)主要活性成分的作用靶点及机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库(TCMSP)获取枸杞子的活性成分, 设定口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18, 并筛选出枸杞子作用靶点, 构建成分-靶点网络。通过GenCards数据库筛选出枸杞子治疗MAFLD的潜在作用靶点, 利用Cytoscape软件构建疾病-成分-靶点可视化网络图, 进行基因本体论(GO)功能分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 获得枸杞子活性成分45个, MAFLD差异基因1 656个, 交集靶点87个, 涉及60条通路, 可能通过AKT1、IL6、IL1B等关键靶蛋白, 参与DNA结合转录激活因子活性表达、RNA聚合酶II特异性转录、肽链内切酶活性等生物学过程, 枸杞子可能通过作用于IL-17信号通路、AGE-RAGE信号通路、MAFLD信号通路等发挥治疗MAFLD的作用。**结论** 枸杞子通过多成分、多靶点、多通路治疗MAFLD。

关键词: 枸杞子; 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪肝; 网络药理学

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)04-0652-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.007

Network pharmacological study on mechanisms of *Lycium barbarum* in treatment of metabolic related fatty liver disease

WANG Yao^{1,2}, SONG Zhengji²

1. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650000, China

2. Department of Gastroenterology Medicine, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650000, China

Abstract: **Objective** To explore the target and mechanism of *Lycium barbarum* in treatment of metabolic related fatty liver disease (non-alcoholic fatty liver disease) based on network pharmacology. **Methods** The chemical components and targets of *Lycium barbarum* were obtained from TCMSP databases, and the component-target network was constructed. GenCards databases were used to screen out the potential target of *Lycium barbarum* for treatment of metabolic related fatty liver disease. Cytoscape software was used to construct the network map of disease-component-target, and further analyze the gene GO function and KEGG pathway enrichment. **Results** Total 45 active components, 1 656 MAFLD differential genes and 87 intersecting targets were obtained from *Lycium barbarum*, involving 60 pathways. It may participate in biological processes such as active expression of DNA binding transcription activator, specific transcription of RNA polymerase II and endopeptidase activity through key target proteins such as AKT1, IL6 and IL1B. *Lycium barbarum* may act on IL-17 signal pathway, AGE-RAGE signal pathway MAFLD signaling pathway plays a role in the treatment of MAFLD. **Conclusion** *Lycium barbarum* can treat MAFLD through multi-component, multi-target and multi-channel.

Key words: *Lycium barbarum* L.; metabolic related fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; network pharmacology

随着生活水平的提高,人口老龄化及不健康高脂肪饮食摄入的增加,使得代谢相关脂肪性肝病[MAFLD,曾用名非酒精性脂肪肝(NAFLD)]成为威胁身体健康的常见慢性肝脏疾病,MAFLD是指

除酒精及其他明确病因外导致的肝损伤,肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征^[1-2]。此病多无自觉症状,部分患者可有消化不良、食欲不振、乏力、肝区隐痛等不典型症状,若未能进行有

收稿日期: 2021-08-30

第一作者: 王尧(1996—),女,在读硕士研究生,研究方向为肝脏疾病的诊治。E-mail: 153724660@qq.com

*通信作者: 宋正己(1971—),男,博士,主任医师,研究方向为消化系统疾病的诊治。E-mail: song4715@163.com

效的诊治,随着病情的进展,大部分病人可发生糖尿病、高血压、心脑血管疾病等并发症,而少数患者可进展至肝硬化,严重影响身体健康,多年来,化学药对于该病的治疗起效快,但不良反应及并发症较多,而中医治疗该病历史悠久,虽然过程较慢,但不良反应少且药效持久,所以寻找有效并且副作用小的药物成为相关研究的重点。

枸杞子是茄科植物多年生落叶灌木宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实^[3]。其味甘,性平,微寒,无毒,具有补肝、润肺、滋肾、明目等功效。现代药理学研究表明,枸杞子所含化学成分种类丰富,含有多多种维生素和矿物质、多种脂肪酸(其中不饱和脂肪酸占60%以上)等。其药理作用主要包括调血脂、保肝护肝、降血糖、抗肿瘤、改善胰岛素抵抗等^[4-5]。并且有研究表明枸杞子中的枸杞多糖可以改善机体脂质代谢^[6]。由于枸杞子具有多成分、多靶点、多通路共同发挥作用的特点,运用网络药理学从整体性、系统性的角度研究其活性成分、作用靶点及疾病之间的生物作用网络关系具有一定的优势,故本研究通过网络药理学方法探讨枸杞子治疗MAFLD的有效成分、相关靶点及机制,为临床应用枸杞子治疗MAFLD提供理论依据及药物开发方向。

1 材料与方法

1.1 枸杞子活性成分筛选及作用靶点获取

将“枸杞子”作为关键词,输入至中药系统药理学数据库(TCMSP, <https://tcmssp-e.com/>)并查阅相关文献,得到枸杞子所有活性成分,并设定口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18为成分筛选条件,其中OB反映药物中有效活性成分经循环所到达部位及吸收的速度与程度,DL是指药物包含一些特定的功能基团或者具有与大多数药物相同或相似的物理特征,二者为筛选药物活性成分的关键性参数^[7-8],筛选出具有较高生物学活性的成分,同时在TCMSP数据库中获取相关活性成分的靶蛋白,通过Uniprot数据库(<http://www.uniprot.org/>)将

得到的靶蛋白转换为标准基因名。

1.2 MAFLD差异基因获取

通过GeneCards数据库(<http://www.genecards.org/>)将“non-alcoholic fatty liver disease”作为关键词输入,得到MAFLD疾病相关基因。

1.3 枸杞子与MAFLD共同靶点的获取

使用Venny(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>),将MAFLD差异基因与枸杞子主要活性成分的靶点进行交集,得到共同靶点,并绘制韦恩图。

1.4 “药物-活性成分-靶点-疾病”网络构建

将枸杞子的活性成分和MAFLD的作用靶点导入Cytoscape(Version3.8.2),绘制出药物-活性成分-靶点-疾病网络图。

1.5 蛋白相互作用网络(PPI)构建

String数据库(<https://string-db.org/>)是蛋白质-蛋白质相互作用的数据库,将药物-疾病交集靶蛋白导入String数据库,获取PPI,利用R语言绘制相互作用关系最高的前30个靶蛋白柱状图,明确枸杞子中有效活性成分治疗MAFLD关键作用的靶蛋白。

1.6 枸杞子治疗MAFLD基因的基因本体论(GO)生物学功能富集分析及京都基因和基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析

GO是对基因和蛋白功能进行限定和描述的数据库^[9],利用DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov>)进行GO生物学功能富集分析及KEGG信号通路富集分析,使用Omicshare平台(<https://www.omicshare.com/tools/>)及R语言将富集得到的结果绘制成气泡图和柱状图,进一步得出枸杞子治疗MAFLD通路及机制。

2 结果

2.1 枸杞子活性成分

在TCMSP数据库中输入“枸杞子”,获得188个活性成分,并筛选出OB≥30%及DL≥0.18的活性成分45个,见表1。

表1 枸杞子潜在活性成分及其OB、DL值

Table 1 Potential active components of *Lycium barbarum* and their OB and DL values

分子ID	潜在活性成分	OB/%	DL
MOL001323	sitosterol alpha1	43.28	0.78
MOL003578	cycloartenol	38.68	0.78
MOL001494	mandenol	41.99	0.19
MOL001495	ethyl linolenate	46.10	0.19
MOL001979	LAN	42.11	0.74

续表1

分子ID	潜在活性成分	OB/%	DL
MOL000449	stigmasterol	43.82	0.75
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL005406	atropine	45.97	0.19
MOL005438	campesterol	37.57	0.71
MOL006209	cyanin	47.42	0.75
MOL007449	24-methylidenelophenol	44.19	0.75
MOL008173	daucosterol_qt	36.91	0.75
MOL008400	glycitein	50.47	0.23
MOL010234	delta-carotene	31.80	0.54
MOL000953	CLR	37.87	0.67
MOL009604	14b-pregnane	34.77	0.33
MOL009612	(24 <i>R</i>)-4alpha-methyl-24-ethylcholesta-7,25-dien-3beta-ylacetate	46.35	0.83
MOL009615	24-methylenecycloartan-3beta,21-diol	37.31	0.79
MOL009617	24-ethylcholest-22-enol	37.09	0.75
MOL009618	24-ethylcholesta-5,22-dienol	43.83	0.75
MOL009620	24-methyl-31-norlanost-9(11)-enol	37.40	0.75
MOL009621	24-methylenelanost-8-enol	42.36	0.76
MOL009622	fucosterol	43.77	0.75
MOL009631	31-norcyclolaudenol	38.68	0.81
MOL009633	31-norlanost-9(11)-enol	38.35	0.72
MOL009634	31-norlanosterol	42.20	0.73
MOL009635	4,24-methyllophenol	37.83	0.75
MOL009639	lophenol	38.12	0.71
MOL009640	4alpha,14alpha,24-trimethylcholesta-8,24-dienol	38.91	0.75
MOL009641	4alpha,24-dimethylcholesta-7,24-dienol	42.65	0.75
MOL009642	4alpha-methyl-24-ethylcholesta-7,24-dienol	42.29	0.78
MOL009644	6-fluorindole-7-dehydrocholesterol	43.72	0.72
MOL009646	7- <i>O</i> -methyluteolin-6- <i>C</i> -beta-glucoside_qt	40.77	0.30
MOL009650	atropine	42.15	0.19
MOL009651	cryptoxanthin monoepoxide	46.95	0.56
MOL009653	cycloeucalenol	39.72	0.79
MOL009656	(<i>E</i> , <i>E</i>)-1-ethyl octadeca-3,13-dienoate	41.99	0.19
MOL009660	methyl (1 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-4 <i>a</i> ,7-dihydroxy-7-methyl-1-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-1,5,6,7 <i>a</i> -tetrahydrocyclopenta[d]pyran-4-carboxylate	39.42	0.46
MOL009662	lantadene A	38.67	0.57
MOL009664	physalin A	91.70	0.27
MOL009665	phycion-8- <i>O</i> -beta- <i>D</i> -gentiobioside	43.90	0.62
MOL009677	lanost-8-en-3beta-ol	34.22	0.74
MOL009678	lanost-8-enol	34.22	0.74
MOL009681	obtusifoliol	42.55	0.75
MOL000098	quercetin	46.43	0.27

2.2 枸杞子与MAFLD共同靶点

TCMSP数据库中获取得到枸杞子活性成分预测靶点166个,通过GeneCards数据库得到MAFLD疾病相关差异基因1656个,并通过Venn图筛选出两者共同靶点87个,基因名及entrezID见表2。

2.3 枸杞子活性成分-靶点-疾病网络图

将枸杞子活性成分靶点与MAFLD的差异基因进行处理,并应用Cytoscape(Version3.8.2)绘图,得到药物活性成分-靶点-疾病网络图,见图1。枸杞子能通过其活性成分45个与MAFLD交集靶点蛋白87个作用,根据度(degree)值>9,选取了前11个成分,代表这些成分处于核心地位。此图直观表明枸杞子治疗MAFLD具有多成分、多靶点共同发挥作用的特点。

2.4 PPI网络

将获得的交集靶点87个导入String平台中,并限定物种为人,剔除独立于网络以外的靶点,建立PPI网络,见图2。并利用相互作用关系性的高低程度,筛选出度值≥68的核心基因,使用R语言绘制出前30个靶蛋白柱状图,明确核心靶蛋白,见图3。

2.5 潜在靶点的GO富集分析

将枸杞子中活性成分基因通过DAVID数据库进行GO富集分析,分别从生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cellular component, CC)的角度进行功能注释。在校正 $P < 0.05$ 条件下,根据基因富集数目与显著程度筛选出BP、MF及CC排名靠前的20条功能注释绘制气泡图,见图4~6。首先从BP角度得出对辐射的反应、对细胞外刺激的反应、对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应等;从MF方面主要是DNA结合转录因子结合、RNA聚合酶II特异性DNA结合转录因子结合、肽链内切酶活性、DNA结合转录激活因子活性、信号受体激活物的活性等功能;涉及的CC主要有膜筏、膜微区、转录调节复合体、神经元胞体等。枸杞子可能通过上述3个方面的功能发挥治疗MAFLD的作用。

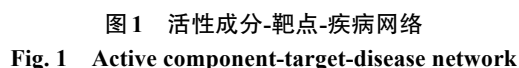
2.6 KEGG通路富集分析

将87个关键基因进行KEGG通路富集分析,富集出通路60条,并且经校正后的 $P < 0.05$,根据富集数目与显著程度筛选出前20条通路绘制气泡图,见图7。结果显示排名靠前的通路主要包括:脂质及动脉粥样硬化通路(lipid and atherosclerosis)、化学致癌作用受体激活通路(chemical carcinogenesis-receptor activation)、糖尿病并发症中的AGE-RAGE

表2 枸杞子与MAFLD共同靶基因与entrezID

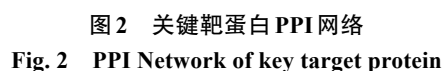
Table 2 Common target genes and entrezID of *Lycium barbarum* and MAFLD

基因	entrezID	基因	entrezID
<i>PTGS2</i>	5743	<i>OPRM1</i>	4988
<i>RXRA</i>	6256	<i>BCL2</i>	596
<i>SLC6A3</i>	6531	<i>BAX</i>	581
<i>ADRB2</i>	154	<i>CASP9</i>	842
<i>PLAU</i>	5328	<i>JUN</i>	3725
<i>MAOA</i>	4128	<i>CASP3</i>	836
<i>CHRM3</i>	1131	<i>CASP8</i>	841
<i>ADRB1</i>	153	<i>PRKCA</i>	5578
<i>HSP90AA1</i>	3320	<i>PON1</i>	5444
<i>DRD1</i>	1812	<i>OPRD1</i>	4985
<i>SLC6A4</i>	6532	<i>DRD2</i>	1813
<i>ESR1</i>	2099	<i>IL1B</i>	3553
<i>PPARG</i>	5468	<i>SELE</i>	6401
<i>MAPK14</i>	1432	<i>VCAM1</i>	7412
<i>GSK3B</i>	2932	<i>CXCL8</i>	3576
<i>PRSSI</i>	5644	<i>BIRC5</i>	332
<i>APP</i>	351	<i>HSPB1</i>	3315
<i>MMP13</i>	4322	<i>NR1I2</i>	8856
<i>DPP4</i>	1803	<i>CYP1B1</i>	1545
<i>F2</i>	2147	<i>THBD</i>	7056
<i>RELA</i>	5970	<i>SERPINE1</i>	5054
<i>EGFR</i>	1956	<i>IFNG</i>	3458
<i>AKT1</i>	207	<i>IL1A</i>	3552
<i>CCND1</i>	595	<i>MPO</i>	4353
<i>FOS</i>	2353	<i>NFE2L2</i>	4780
<i>CDKN1A</i>	1026	<i>NQO1</i>	1728
<i>MMP2</i>	4313	<i>PARP1</i>	142
<i>MMP9</i>	4318	<i>AHR</i>	196
<i>IL10</i>	3586	<i>COL3A1</i>	1281
<i>IL6</i>	3569	<i>CXCL11</i>	6373
<i>AHSA1</i>	10598	<i>NR1I3</i>	9970
<i>ELK1</i>	2002	<i>INSR</i>	3643
<i>SOD1</i>	6647	<i>PPARA</i>	5465
<i>MMP1</i>	4312	<i>PPARD</i>	5467
<i>HIF1A</i>	3091	<i>CRP</i>	1401
<i>STAT1</i>	6772	<i>CXCL10</i>	3627
<i>ACACA</i>	31	<i>CHUK</i>	1147
<i>HMOX1</i>	3162	<i>SPP1</i>	6696
<i>CYP3A4</i>	1576	<i>E2F1</i>	1869
<i>CAVI</i>	857	<i>CTSD</i>	1509
<i>MYC</i>	4609	<i>IGFBP3</i>	3486
<i>F3</i>	2152	<i>IRF1</i>	3659
<i>CYP1A1</i>	1543	<i>GSTM1</i>	2944
<i>ICAM1</i>	3383		



2.7 枸杞子治疗 MAFLD 的通路及基因网络图

将上述 KEGG 通路导入至 Cytoscape 中,并根据 Degree 的大小,显示核心基因与通路之间的富集程度,绘制出可视化网络图,见图 8。图中绿色菱形代表基因对应的通路,蓝色矩形代表主要核心基因,此图可直观反映通路和核心基因之间的关系,显示出药物的有效活性成分可作用于单个或多个基因,核心基因的大小反映了连接点的数目,图形越大说明药物成分与核心基因之间连接点越多。结果说明枸杞子治疗 NAFLD 从多成分、多靶点、多通路共



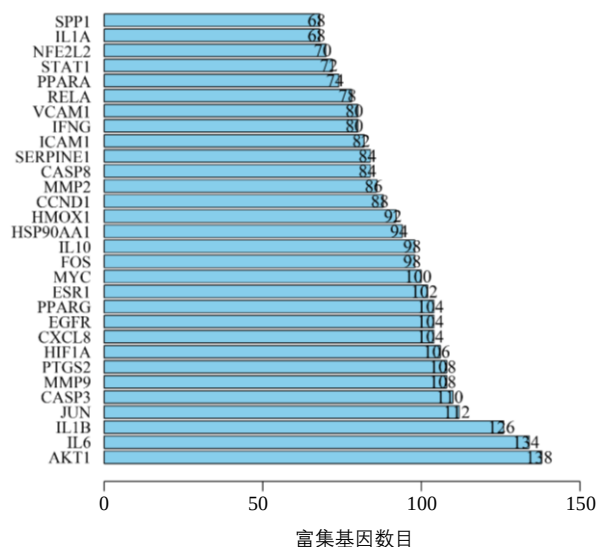


图3 关键靶蛋白PPI网络中前30个靶蛋白

Fig. 3 Top 30 target proteins in PPI network of key target protein

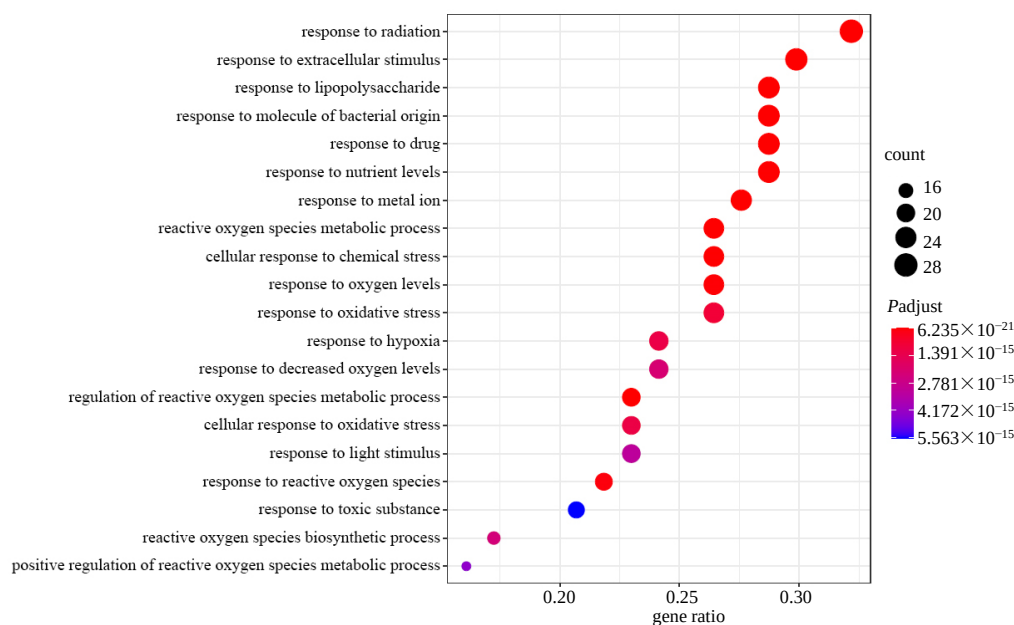


图4 BP的GO富集分析结果

Fig. 4 GO enrichment analysis results of BP

王秉衡的《重庆堂随笔》说：“《圣济总录》以一味枸杞子治气短，余谓其专补心血，非他药所能及也”。《本草经集注》云：“补益精气，强盛阴道”^[12]。有研究表明，枸杞子中的枸杞多糖通过提高脂联素的表达、下调抵抗素，来改善肝细胞的脂质代谢紊乱，从而减轻肝细胞的损伤^[13]。可见枸杞子对MAFLD有较好的疗效，但为了更加全面有效的了解治疗作用，本研究采用网络药理学手段对其活性成分、靶蛋白及作用通路等进行相关研究。

同发挥作用。

3 讨论

MAFLD目前尚无特效药物以及公认的标准化治疗方案，而运用中医，例如针刺、艾灸、推拿^[10]及中药治疗此病的热度越来越高。此病归属中医学中“积聚”“胁痛”“肝郁”“痰浊”“肥气”等范畴。病因主要包括：饮食出伤，爱食肥甘厚味；情志失调；久病体虚；劳逸失度等。病位主要在肝，也可涉及到肾、脾等脏腑。病机主要为本虚（脾气亏虚，肾气不足），标实（痰瘀互结、阻滞气机、血瘀于肝脏）。查阅相关文献，MAFLD主要见于痰湿质及湿热质，所以化痰祛湿热^[11]、补肾育阴是治疗此病的主要治疗原则。枸杞子味甘，性平，微寒，无毒，其具有补肝、润肺、滋肾、明目等功效。《本草汇言》云：“使气可充、血可补、阳可生、阴可长、火可降、风湿可去”。

通过网络药理学研究得出枸杞子活性成分45个，与MAFLD交集靶点87个，槲皮素(queracetin)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、大豆黄素(glycitein)主要通过调控AKT1、IL6、IL1B、JUN等靶蛋白发挥主要作用。AKT1作为主要靶蛋白，参与细胞凋亡和葡萄糖代谢的细胞过程；靶点IL-6为一种多效性细胞因子，不仅可以调节机体炎症反应，也可以改变脂质代谢及胰岛素抵抗，进而改善肝细胞损伤及肝纤维化^[14-15]；IL-1B与IL-6作用类似，也为一种促炎细

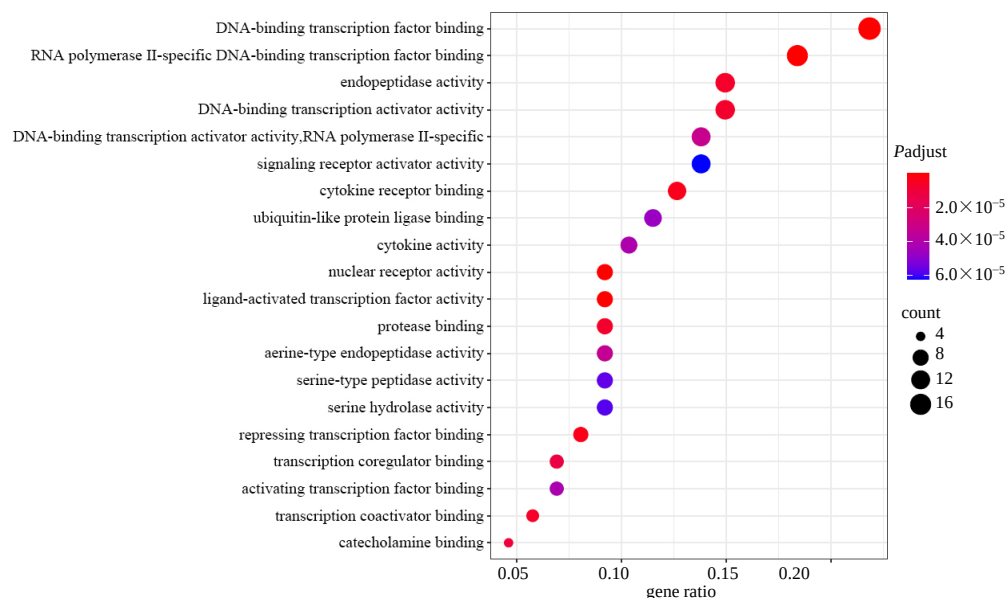


图5 MF的GO富集分析结果
Fig. 5 GO enrichment analysis results of molecular function

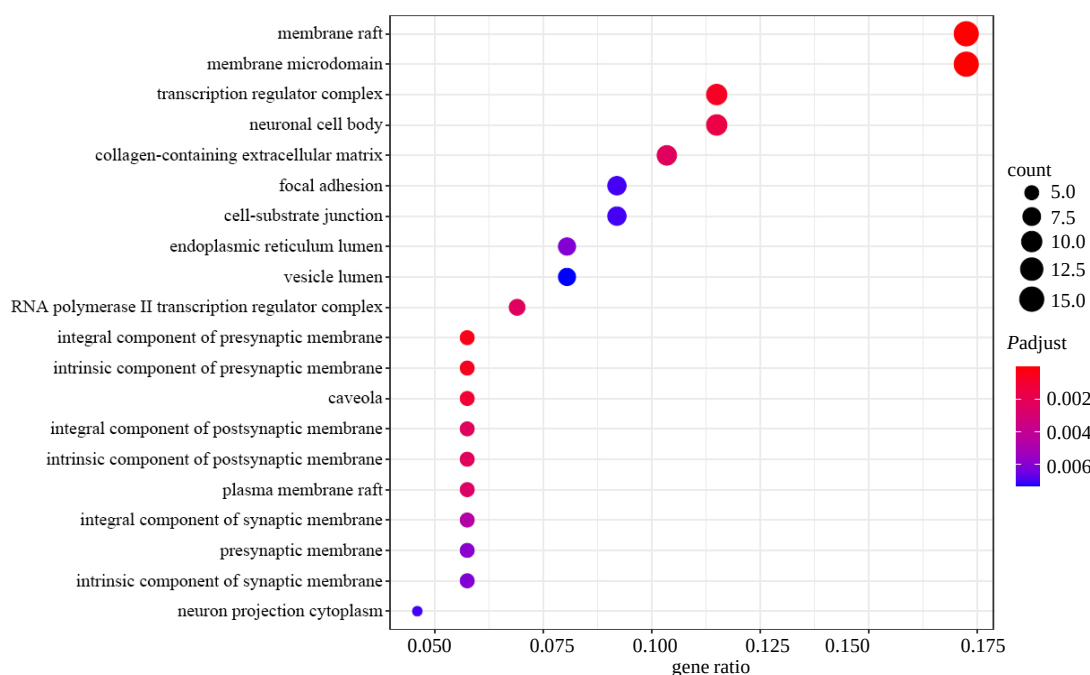


图6 CC的GO富集分析结果
Fig. 6 GO enrichment analysis results of cell components

胞因子,使脂质代谢达到改善肝纤维化的作用;JUN是一种致癌基因,常与c-Fos组成二聚体复合物活化蛋白-1,是促进多种肿瘤发生的关键转录因子^[16],可导致肝细胞损伤、肝纤维化,最终可发展至肝癌。槲皮素(五羟基黄酮)是一种存在于植物中的类黄酮成分^[17-18],可通过延缓炎症因子失衡、减轻氧化应激、调节脂质、血糖代谢等途径治疗本病,有研究表明槲皮素调节脂质代谢紊乱的机制可能与抑制肝细胞脂肪酸的从头合成相关靶点基因SREBP-1c和

FAS的表达有关,调节胰岛素信号转导通路,从而改善胰岛素敏感性与增加IRB、IRS1的表达有关^[19]。 β -谷甾醇属于植物甾醇,其结构类似于胆固醇,是一类以甾核为骨架的醇类化合物,有研究表明其具有抗氧化、降糖及抗炎等多种活性^[20-22],也可竞争性抑制胆固醇的吸收^[23],可减缓高脂血症的发展。并且有文献报道植物甾醇类,如 β -谷甾醇,可通过增强过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 的表达,加速脂肪酸氧化,从而减少三酰甘油在肝脏中的积

了枸杞子治疗MAFLD多方面的作用机制,对枸杞子主要活性成分、关键靶点进行获取,得出与疾病的交集靶蛋白并进行GO、KEGG富集分析,该结果为进一步进行实验研究提供了理论基础,但本研究有一定的局限性,例如数据库选择的不同,可造成结果细微差别,所以需要进一步的实验研究和临床研究来验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓芳,蒋士生. 中药降脂汤治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(18): 152-154.
Deng F, Jiang S S. Clinical effect of Jiangzhi Decoction on nonalcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(18): 152-154.
- [2] 杨婧,赵耀伟,牛捷,等. 基于网络药理学和分子对接探讨减味膈下逐瘀汤治疗非酒精性脂肪肝作用机制研究[J]. 海南医学院学报, 2021, doi: 10.13210/j.cnki.jhmu.20210511.002.
Yang J, Zhao Y W, Niu J, et al. Research on the mechanism of the treatment of non-alcoholic fatty liver by Jianwei Gexia Zhuyu Decoction based on network pharmacology and molecular docking [J]. J Hainan Med Univ, 2021, doi: 10.13210/j.cnki.jhmu.20210511.002.
- [3] 郭艳丽,刘维丽,吴丽红,等. 基于网络药理学分析枸杞子的作用机制[J]. 中国医药导报, 2020, 17(19): 112-115, 119.
Guo Y L, Liu W L, Wu L H, et al. Mechanism of *Lycii Fructus* on the basis of network pharmacology [J]. China Med Her, 2020, 17(19): 112-115, 119.
- [4] 赵明宇. 枸杞子的药理作用及临床应用研究[J]. 北方药学, 2018, 15(4): 156.
Zhao M Y. Study on pharmacological action and clinical application of wolfberry fruit [J]. J North Pharm, 2018, 15(4): 156.
- [5] Kwok S S, Bu Y S, Lo A C Y, et al. A systematic review of potential therapeutic use of *Lycium barbarum* polysaccharides in disease [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 4615745.
- [6] 卢义. 非酒精性脂肪性肝炎中医治疗概述[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(11): 200-202.
Lu Y. Summary of traditional Chinese medicine treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2018, 20(11): 200-202.
- [7] Wu J Y, Hong S K, Xie X K, et al. A network pharmacology-based study on the anti-lung cancer effect of *Dipsaci Radix* [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 7424061.
- [8] Liu Z Y, Guo F F, Wang Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine [J]. Sci Rep, 2016, 6: 21146.
- [9] Ashburner M, Ball C A, Blake J A, et al. Gene Ontology: Tool for the unification of biology [J]. Nat Genet, 2000, 25(1): 25-29.
- [10] 王喜臣,张珊珊,李亚红,等. 中医学关于非酒精性脂肪肝研究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(1): 135-139.
Wang X C, Zhang S S, Li Y H, et al. Research on nonalcoholic fatty liver with traditional Chinese medicine [J]. Jilin J Chin Med, 2021, 41(1): 135-139.
- [11] 王琦,董静,吴宏东,等. 痰湿体质的分子生物学特征[J]. 中国工程科学, 2008, 10(7): 100-103, 111.
Wang Q, Dong J, Wu H D, et al. Study on the molecular characteristic in phlegm-dampness constitution [J]. Eng Sci, 2008, 10(7): 100-103.
- [12] 李梅,诸丽华. 生山楂、决明子、枸杞合用治疗轻度非酒精性脂肪肝效果观察[J]. 中药与临床, 2012, 3(3): 41-42.
Li M, Zhu L H. Therapy of mild nonalcoholic fatty liver disease by combination of raw hawthorn, *Cassia* seed and medlar [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2012, 3(3): 41-42.
- [13] 李海燕. 枸杞对非酒精性脂肪肝患者的疗效及肝功能的影响[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(5): 740-741.
Li H Y. Effect of medlar on patients with nonalcoholic fatty liver disease and liver function [J]. J Math Med, 2019, 32(5): 740-741.
- [14] Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48): 18070-18091.
- [15] Vonghia L, Magrone T, Verrijken A, et al. Peripheral and hepatic vein cytokine levels in correlation with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-related metabolic, histological, and haemodynamic features [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143380.
- [16] 杨昱,赵峻,邓峥,等. 基于网络药理学及分子对接研究参芪扶正注射液抗非小细胞性肺癌的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(20): 2957-2965, 2974.
Yang G, Zhao J, Deng Z, et al. Mechanism of shenqi fuzheng injection for treatment of non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking research [J]. World Chin Med, 2021, 16(20): 2957-2965, 2974.
- [17] 张超,李昌平. 槲皮素治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26

- (5): 718-721.
- Zhang C, Li C P. Current progress in mechanism of quercetin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2015, 26(5): 718-721.
- [18] 张娟, 毛文静, 白庆云. 槲皮素及其衍生物防治肝损伤作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7348-7357.
- Zhang J, Mao W J, Bai Q Y. Research progress on quercetin and its derivatives in prevention and treatment of liver injury [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(23): 7348-7357.
- [19] 李秀丽. 槲皮素对非酒精性脂肪肝细胞模型的改善作用及其机制的探讨 [A] // 全国第九届海洋生物技术与创新药物学术会议 [C]. 赤峰: 中国生物化学与分子生物学会海洋分会、中国药学会海洋药物专业委员会、中国微生物学会海洋微生物专业委员会、中华航海医学学会海洋生物工程专业委员会、上海药学会海洋药物专业委员会, 2014: 1.
- Li X L. The improvement quercetin on non-alcoholic fatty liver cell model and its mechanism [A] // Ninth National Conference on Marine Biotechnology and Innovative Drugs [C]. Chifeng: China Society of Biochemistry and Molecular Biology Marine Branch, Committee on Marine Drugs, Chinese Pharmaceutical Society, China Society of Microbiology Marine Microbiology Committee, Marine Bioengineering Committee of China Society of Marine Medicine, Shanghai Pharmaceutical Association Marine Medicine Committee, 2014: 1.
- [20] Baskar A A, Al Numair K S, Gabriel Paulraj M, et al. B-sitosterol prevents lipid peroxidation and improves antioxidant status and histoarchitecture in rats with 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon cancer [J]. J Med Food, 2012, 15(4): 335-343.
- [21] Gupta R, Sharma A K, Dobhal M P, et al. Antidiabetic and antioxidant potential of β -sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia [J]. J Diabetes, 2011, 3(1): 29-37.
- [22] Gabay O, Sanchez C, Salvat C, et al. Stigmasterol: A phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(1): 106-116.
- [23] Rudkowska I. Plant sterols and stanols for healthy ageing [J]. Maturitas, 2010, 66(2): 158-162.
- [24] Han H, Ma H F, Rong S, et al. Flaxseed oil containing flaxseed oil ester of plant sterol attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis in apolipoprotein-E knockout mice [J]. J Funct Foods, 2015, 13: 169-182.
- [25] 许永杰, 卢志顺, 罗洁. 大豆异黄酮减轻大鼠非酒精性脂肪肝病的作用研究 [J]. 现代医药卫生, 2019, 35(2): 188-191.
- Xu Y J, Lu Z S, Luo J. Study on effect of soy isoflavones in reducing lesion of rat non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Mod Med Heal, 2019, 35(2): 188-191.
- [26] Tovar-Palacio C, Potter S M, Hafermann J C, et al. Intake of soy protein and soy protein extracts influences lipid metabolism and hepatic gene expression in gerbils [J]. J Nutr, 1998, 128(5): 839-842.
- [27] 华雨薇, 李春阳, 王帆, 等. 大豆皂苷和异黄酮对小鼠血脂的调节作用 [J]. 安徽农业科学, 2015, 43(21): 3-4, 42.
- Hua Y W, Li C Y, Wang F, et al. Regulation effect of soybean saponins and isoflavones on blood lipid in mice [J]. J Anhui Agric Sci, 2015, 43(21): 3-4, 42.
- [28] 张云波, 那晓琳, 赵新宇, 等. 大豆异黄酮及羧甲基纤维素钠对去卵巢大鼠体重、血脂的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(17): 2195-2197.
- Zhang Y B, Na X L, Zhao X Y, et al. Effects of isoflavone and CMC-Na on body weight and blood lipids of ovariectomized rats [J]. Chin J Gerontol, 2009, 29(17): 2195-2197.
- [29] 纪桂元, 蒋卓勤, 张贵锋. 大豆异黄酮降血脂作用研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27(2): 253-254.
- Ji G Y, Jiang Z Q, Zhang G F. Research progress on hypolipidemic effect of soybean isoflavone [J]. Chin J Public Heal, 2011, 27(2): 253-254.
- [30] 杨超茅, 杨志新, 马晓玲. AGEs-RAGE信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展 [J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1864-1868.
- Yang C M, Yang Z X, Ma X L. The mechanism of AGEs-RAGE signaling pathway in diabetic nephropathy and the progress of Chinese medicine treatment [J]. Acta Chin Med, 2019, 34(9): 1864-1868.
- [31] 汤子珍, 王文峰, 王奕然, 等. 治未病思想在AGE-RAGE信号通路介导的糖尿病性视网膜病变防治中的应用 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(10): 6-8.
- Tang Z Z, Wang W F, Wang Y R, et al. Application of preventive treatment of diabetic retinopathy mediated by AGE-RAGE signaling pathway [J]. China's Naturopathy, 2021, 29(10): 6-8.
- [32] Thornton K, Merhi Z, Jindal S, et al. Dietary advanced glycation end products (AGEs) could alter ovarian function in mice [J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 510: 110826.
- [33] 曾龙秀, 肖朝文, 孙江阳, 等. 慢性乙型肝炎患者炎症因子表达水平及IL-23/IL-17信号通路的活性变化 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(10): 1512-1516.
- Zeng L X, Xiao Z W, Sun J Y, et al. Changes of

expression of inflammatory factors and activity of IL-23/IL-17 signaling pathway in patients with chronic hepatitis B [J]. Chin J Nosocomiology, 2020, 30(10): 1512-1516.

- [34] 崔桂玉, 白 剑, 苗兰英, 等. 枸杞子对非酒精性脂肪肝辅助性T细胞17和相关细胞因子的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3): 309-312.

Cui G Y, Bai J, Miao L Y, et al. Effects of *Fructus Lycii* on T helper cell 17 and related cytokines in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(3): 309-312.

- [35] Yang J, Wei Y Q, Ding J B, et al. Research and application of *Lycii Fructus* in medicinal field [J]. Chin Herb Med, 2018, 10(4): 339-352.

[责任编辑 刘东博]

≈ · ≈ ≈ · ≈ ≈ · ≈ ≈ · ≈ ≈ · ≈ ≈ · ≈ ≈ · ≈ ≈ · ≈ ≈ · ≈ ≈ · ≈

·公益广告·

