

基于数据挖掘、网络药理学、分子模拟和实验验证探究治疗肝纤维化中药复方专利的用药规律及作用机制

张展浩¹, 王佳慧¹, 赵铁建¹, 段雪琳², 郑 洋^{1*}, 肖华业^{1*}

1. 广西中医药大学 赛恩斯新医药学院, 广西 南宁 530222

2. 广西中医药大学 壮医药学院, 广西 南宁 530222

摘要: **目的** 基于国家知识产权局专利数据库, 归纳分析治疗肝纤维化 (HF) 中药专利的用药规律、性质及其作用机制, 并通过实验验证相关结果。 **方法** 检索国家知识产权局专利数据库中治疗 HF 的中药复方专利, 根据纳入和排除标准进行筛选, 去重后构建 HF 中药复方专利集, 对其进行频数、性味归经、关联规则及聚类分析, 得到治疗 HF 的核心中药数据集; 通过共有靶点建立蛋白质-蛋白质互相作用 (PPI) 网络, 通过 DAVID 平台进行基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 进一步建立疾病-疾病通路-核心中药-活性成分-共有靶点网络模型; 以分子对接及分子动力学模拟评估潜在关键靶标与活性成分之间的结合能力与稳定性。同时借助 CCK-8 实验检测活性成分对细胞增殖的影响; 流式细胞仪检测活性成分对细胞凋亡的影响; Western blotting 检测活性成分对关键靶点表达的作用; 实时荧光定量 PCR 法 (qRT-PCR) 检测活性成分对细胞外基质分子表达的影响。 **结果** 共收集专利 70 剂, 包含中药 339 味。其中: 性味以寒、苦最多, 归经主归为肝经, 其次为脾经。统计各中药出现频次前 3 位的核心中药为黄芪、赤芍和丹参, 利用相关数据库筛选得到活性成分 113 种, 对应 841 个活性靶点; 与 969 个 HF 靶点取交集后得到 140 个交集靶点, 通过 PPI 细化分析后确定了 Akt 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等 11 个核心靶点。GO 和 KEGG 通路富集分析证实, 核心中药活性成分主要作用于细胞增殖及炎症反应等相关靶点。分子对接和分子动力学模拟显示关键靶点与其对应的核心成分之间具有良好的结合能力及稳定性。实验研究表明, 黄芩苷通过抑制 p-Akt 蛋白的表达, 抑制肝星状细胞增殖促进其凋亡, 同时减少细胞外基质的表达。 **结论** 通过数据挖掘得到的治疗 HF 的方剂大多具有疏肝理气、活血化瘀的特性, 筛选得到的核心活性成分熊竹素、黄芩苷主要作用于 AKT1、TNF- α 等 HF 靶点, 进一步实验表明黄芩苷是防治 HF 的潜在候选化合物。

关键词: 肝纤维化; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学模拟; 实验验证; 黄芩苷

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)01-0176-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.01.016

Based on data mining, network pharmacology, molecular simulation and experimental verification to explore medication law and mechanism of patent of traditional Chinese medicine compound for treatment of hepatic fibrosis

ZHANG Zhanhao¹, WANG Jiahui¹, ZHAO Tiejian¹, DUAN Xuelin², ZHENG Yang¹, XIAO Huaye¹

1. Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

2. School of Zhuang Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530222, China

Abstract: Objective Based on the patent database of the China National Intellectual Property Administration, this paper summarized and analyzed the medication rule, nature and mechanism of Chinese medicine patents for the treatment of hepatic fibrosis, and verified the relevant results through experiments. **Methods** The patent database of the China National Intellectual Property Administration was searched for Chinese herbal compound patents for treating hepatic fibrosis, screen them according to the inclusion and exclusion

收稿日期: 2025-10-19

基金项目: 广西中医药大学赛恩斯新医药学院重点实验室 (No.02: 中医药壮瑶医药防治慢性肝病的基础研究); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院科研项目 (2024ZZA002, 2024ZZB007, 2024ZZB010); 国家自然科学基金资助项目 (82204755); 广西中医药大学面上项目 (2024MS019); 广西自然科学基金项目 (2023GXNSFBA026274, 2024GXNSFAA010235); 广西壮瑶药重点实验室基金资助项目 (GXZYYKF2023-05)

作者简介: 张展浩, 本科, 研究方向为民族药防治慢性肝病。E-mail: 3247313520@qq.com

***通信作者:** 郑 洋, 讲师, 研究方向为民族药防治慢性肝病。E-mail: 1793853705@qq.com

肖华业, 硕士研究生, 副教授, 研究方向为民族药防治慢性肝病。E-mail: 1532035137@qq.com

criteria, construct a patent set of hepatic fibrosis Chinese herbal compound patents after de duplication, and conduct frequency, nature and taste orientation, association rules and cluster analysis on them to obtain the core data set of Chinese herbal medicine for treating hepatic fibrosis; Establishing protein-protein interaction (PPI) networks through shared targets, conducting gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis on the DAVID platform, and further establishing a disease pathway core Chinese medicine active ingredient shared target network model; Evaluate the binding ability and stability between potential key targets and active ingredients through molecular docking and molecular dynamics simulations. At the same time, CCK-8 was used to detect the effect of active ingredients on cell proliferation; Cell flow cytometry detection of the effect of active ingredients on cell apoptosis; Immunoblotting was used to detect the effect of active ingredients on the expression of key targets; qRT-PCR detection of the effect of active ingredients on the expression of extracellular matrix molecules. **Results** A total of 70 patented doses were collected, including 339 traditional Chinese medicines. Among them, the most common sexual flavors are cold and bitter, which are mainly attributed to the liver meridian, followed by the spleen meridian. By analyzing the frequency of occurrence of various traditional Chinese medicines, the top three core medicines were identified as *Astragali Radix*, *Paeoniae Radix Rubra*, and *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*. Using relevant databases, 113 active ingredients were screened, corresponding to 841 active targets; After intersecting with 969 HF targets, 140 intersecting targets were obtained. Through PPI refinement analysis, 11 core targets including Akt serine/threonine kinase 1 (AKT1) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) were identified. GO and KEGG pathway enrichment analysis confirmed that the core active ingredients of traditional Chinese medicine mainly act on related targets such as cell proliferation and inflammatory response. Molecular docking and molecular dynamics simulations show good binding ability and stability between key targets and their corresponding core components. Experimental studies have shown that baicalin inhibits the expression of p-Akt protein, suppresses the proliferation of hepatic stellate cells, promotes their apoptosis, and reduces the expression of extracellular matrix. **Conclusion** Most of the prescriptions for treating hepatic fibrosis obtained through data mining have the characteristics of soothing the liver and regulating qi, promoting blood circulation and removing blood stasis, and the core active ingredients obtained from the screening, jaranol and baicalin, mainly act on the hepatic fibrosis targets, such as AKT1 and TNF- α . Further experiments showed that baicalin is a potential candidate compound for the prevention and treatment of HF.

Key words: hepatic fibrosis; data mining; network pharmacology; molecular docking; molecular dynamics simulation; experimental validation; baicalin

肝纤维化(HF)是肝脏发生病变的常见形式之一,是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生而生成的一种病理生理过程。其具有多病因、临床症状不突出的特点,因此十分容易发展为肝硬化或肝癌,成为肝脏疾病治疗领域的一大难题。肝星状细胞(HSC)活化可以使其转化为肌成纤维细胞并合成大量肝细胞外基质形成瘢痕,是 HF 发生的标志^[1]。

目前西医批准用于治疗 HF 的药物较少,且很多药物还处在临床试验阶段,现有药物如甘草酸类制剂、水飞蓟素等虽具有一定疗效,但却伴有一定的不良反应。而新药的研发又十分缓慢且成本较高^[2],无法大规模投入使用。此外,由于 HF 具有的极强的隐匿性、复发性使其无法通过外科手术的方法而根治。相较于西医的治疗方法,中医强调整体观念为核心,以清、疏、养为方法治疗 HF,在症状改善和恢复率方面有着更好的效果^[3]。

虽然中医古籍中没有“HF”这一概念,但中医认为肝为“将军之官”,因此其病机纷繁复杂,主要是因各种原因导致的肝气郁结、肝失疏泄、气机运

行不畅,使肝阴阳气血失调成疾^[4]。中医对于 HF 的方剂根据个人体质的不同而存在多种多样的变化。而对于 HF 的中药复方专利源于长期的临床试验,效益高、可借鉴性强,其用药规律和分子机制更是其精华所在。

为了挖掘治疗 HF 的中药复方专利的用药规律和分子机制,本研究通过检索中国国家知识产权局中治疗 HF 的中药复方专利,以数据挖掘的方式得出其用药规律^[5];以网络药理学的方法寻找其核心中药、主要活性成分和对应治疗 HF 的靶点,预测治疗 HF 的重要信号通路;以分子对接及分子动力学模拟和细胞实验来验证活性成分对 HF 的治疗效果,以期筛选确认用于 HF 治疗的新型中药组合奠定基础。

1 资料与方法

1.1 专利数据挖掘研究

1.1.1 数据来源 中国国家知识产权局(<https://www.cnipa.gov.cn/>)专利检索与分析系统,以“肝纤维化”“中药”为关键词进行检索,检索区间为建库—2024 年 5 月,处理结果得到 HF 复方中药数据集。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准：所有明确指出可以治疗 HF 的中药复方。排除标准：只含有单味药的药方；未给定详细配方的药方；含有中草药的提取物的药方；包含中药、化学药的复方；重复药材的药方。

1.1.3 数据矫正 依照《中国药典》2020 年版及《中华本草》中药物的标准名称对所筛选的中药进行名称矫正，如“蚯蚓”矫正为“地龙”；未收录的则参照药智网(<https://db.yaozh.com/>)或保留原名，如“庵摩勒”；相关炮制、醋制等药物不进行转化，保留原名。

1.1.4 数据录入与核对 将数据录入 Excel 并导入中医传承计算平台进行校对，以保证数据的唯一性和准确性。

1.1.5 数据统计和分析 从《中国药典》中寻找各个药物的性味归经，未收录性味归经的药物在网络获取相关信息，通过 Excel 表格相关功能对所有药物进行性味归经统计分析和频次统计；将药物分别导入 IBM SPSS Modeler 18.0 软件进行关联规则统计分析和 IBM SPSS Statistics 27 软件进行核心聚类分析。

1.2 网络药理学分析

1.2.1 核心中药活性成分的筛选 将数据挖掘得到的频次最高的 3 味药录入中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)，以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和药物相似性 (DL) ≥ 0.18 为条件进行筛选，得到的数据合并去重后得到核心中药活性成分数据库。

1.2.2 疾病、药物活性成分作用靶点与交集靶点的筛选 将上述核心中药活性成分导入 Swiss Target Prediction，以可能性 (Probability) > 0 进行靶点的转化、去重后得到活性成分的作用靶点；以“Hepatic Fibrosis”为关键词在 DisGeNET 数据库、Genecards 数据库和人类在线孟德尔遗传数据库 (OMIM) 中检索，合并去重后得到 HF 疾病靶点数据库，将上述基因导入 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 转化为标准基因名。将各中药活性成分与 HF 疾病靶点取交集，即得到核心中药治疗 HF 的作用靶点^[6]。

1.2.3 蛋白质-蛋白质互相作用 (PPI) 网络图的构建与 MCODE 分析 将交集靶点导入 STRING 数据库，设置“Homo sapiens”，置信度大于 0.4，得到原始 PPI 网络图。使用 Cytoscape3.9.1 软件对 PPI 网

络进行优化。继续利用 Cytoscape3.9.1 中的 MCODE 工具对网络进行分析，得到以 score 值为关联的子网络。

1.2.4 富集分析 包括基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析，通过将交集靶点导入 DAVID 数据库得到，其中 GO 富集分析包括生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组成 (CC) 3 个部分。所有结果均以 $P < 0.05$ 为条件进行筛选。

1.2.5 “核心中药-活性成分-疾病通路-交集靶点”网络图的构建 将“1.2.4”项中 KEGG 分析结果 P 值从小到大排列的前 20 条疾病通路与核心中药、活性成分、交集靶点一起导入 Cytoscape3.9.1 软件进行可视化操作。

1.3 分子对接和结合力分析

通过 Pubchem 网站 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载小分子活性成分 sdf 文件；RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载 AKT1 (PDB ID: 6CCY)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α , PDB ID: 6OP0) 的 PDB 文件。利用 Discovery Studio 软件进行分子对接操作；对接完成之后在原有活性位点的基础上再次进行 redock 以验证对接可信度。将对接结果以 PDB 格式导入 Gromacs 软件中进行时长 100 ns 的分子动力学模拟。

1.4 实验验证

1.4.1 细胞与试剂 大鼠 HSC-T6 细胞 (武汉普诺赛生命科技有限公司，货号 CL-0116)；黄芩苷 (质量分数 $\geq 98\%$ ，北京索莱宝科技有限公司，货号：SB8020)；CCK-8 试剂盒 (上海碧云天生物科技有限公司，批号：C0038)；转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, Peprotech，货号：AF-100-21C-100)；FITC Annexin V 细胞凋亡检测试剂盒 (BD Biosciences 公司，批号 7312712)；TRIzol 试剂、HRP 标记的山羊抗兔二抗 (美国 ThermoFisher 公司，批号 15596026、C31460100)；BCA 蛋白定量试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司，货号：PC0020)；蛋白激酶 B (Akt，武汉三鹰生物技术有限公司，批号：10176-2-AP)；磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt，武汉三鹰生物技术有限公司，批号：66444-1-Ig)； β -actin (北京索莱宝科技有限公司，货号：K200058M)。

1.4.2 仪器 mullSKANMK3 酶标仪 (赛默飞世尔科技公司)；CytoFLEX 流式细胞仪 (贝克曼库尔特公司)；QuantStudio 6 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)

仪（赛默飞世尔科技公司）；EDC-810 PCR 仪（东胜创新生物科技有限公司）；PowerPac Universal 电泳仪（美国伯乐公司）。

1.4.3 细胞分组及处理 HSC-T6 细胞培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中，置于 37 ℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中。取状态良好的 HSC-T6 细胞传代到 6 孔板、24 孔板或 96 孔板中，当细胞密度达到 70%~80% 时，进行分组处理：对照组无需使用 TGF-β1 活化，全程使用培养液培养；模型组：培养基中加入 10 ng·mL⁻¹ TGF-β1 处理 24 h，再加入正常的培养液培养 48 h^[7]；黄芩苷低、中、高质量浓度组：先加入 10 ng·mL⁻¹ TGF-β1 处理 24 h，换含黄芩苷质量浓度 50、100、150 μmol·L⁻¹ 的培养液继续培养 48 h^[8]。

1.4.4 CCK-8 检测细胞活力 将 HSC-T6 细胞以每孔 1×10⁵ 个种于 96 孔板中，根据“1.4.3”项处理后，按照 CCK-8 说明书进行实验操作。在酶标仪 450 nm 处测各孔吸光度 (*A*)，计算细胞增殖率。空白组不接种细胞。

$$\text{细胞增殖率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{对照}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

1.4.5 流式细胞术检测细胞凋亡率 将 HSC-T6 细胞以每孔 1×10⁶ 个接种到 6 孔板中，根据“1.4.3”项处理后，根据 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测说明书进行操作，用流式细胞仪上机测定，并通过 Flow Jo 7.6 计算各细胞凋亡率。

$$\text{细胞凋亡率} = (Q_3 \text{ 早期凋亡细胞数} + Q_2 \text{ 晚期凋亡细胞数}) / \text{总有效细胞数}$$

1.4.6 qRT-PCR 法检测 *Collagen I*、*α-SMA* mRNA 表达 根据“1.4.3”项处理细胞后，总 RNA 用 Trizol 法提取，借助 Primer 5.0 软件，由武汉巴菲尔生物科技公司合成引物。*α-SMA* 上游引物：5'-GCAGGGTGGGATGCTCTT-3'，下游引物：5'-GGGTGATGGTGGGAATGG-3'；*Collagen I* 上游引

物：5'-TGTTGGTCCTGCTGGCAAGAATG-3'，下游引物：5'-GTCACCTTGTTTCGCCTGTGCGCAGC-3'；*β-actin* 上游引物：5'-ACCCGCGAGTACAACCTTCT-3'，下游引物：5'-TTCAGGGTCAGGATGCCTCT-3'。经 PrimeScript RT Master Mix 反转录获得 cDNA。以 cDNA 为模板，按照 SYBR Premix Ex Taq II 试剂盒说明书进行 qRT-PCR 检测。以 *β-actin* 作为内参，采用 2^{-ΔΔCt} 的方法对 *α-SMA*、*Collagen I* 进行相对定量。

1.4.7 Western blotting 检测 p-Akt 蛋白表达水平 根据“1.4.3”项处理细胞后，用 PBS 洗涤细胞，然后加入放射免疫沉淀法 (RIPA) 裂解缓冲液，BCA 法进行蛋白定量。加等量的蛋白样品进行 SDS-PAGE 转膜，5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h；分别加抗 p-Akt (1:500)、Akt (1:1000) 和 *β-actin* (1:1000) 的一抗，于 4 ℃ 孵育过夜。第 2 天洗膜 3 次，将膜与二抗 37 ℃ 孵育 2 h。显色、显影后，凝胶成像仪收集信号，应用 Image J 软件分析蛋白条带光密度值。

1.4.8 统计分析 应用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。数据服从正态分布且方差齐，采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 中药频次分析结果 经检索后得到 91 项相关专利，经纳入与排除标准筛选后共获得专利 70 项，均是内服中药复方专利，共包含中药 339 味、总频次 739 次，所有复方药剂中药物最多 31 味，最少 2 味。筛选频次 ≥ 9 的中药见表 1。

2.1.2 性味归经分析结果 所有中药中：四气以寒性为主、以温为次；五味以苦为主，其次为甘；归经主归于肝经，其次为脾经。见表 2、3。

表 1 中药复方专利治疗 HF 的药物频次 (频次 ≥ 9)

Table 1 Drug frequency for patent treatment of HF using traditional Chinese medicine compound formulas (frequency ≥ 9)

| 序号 | 中药 | 频次 | 序号 | 中药 | 频次 |
|----|----|----|----|-----|----|
| 1 | 黄芪 | 27 | 9 | 白术 | 12 |
| 2 | 赤芍 | 21 | 10 | 三七 | 12 |
| 3 | 丹参 | 21 | 11 | 白芍 | 10 |
| 4 | 鳖甲 | 19 | 12 | 桃仁 | 10 |
| 5 | 当归 | 19 | 13 | 郁金 | 10 |
| 6 | 甘草 | 19 | 14 | 茯苓 | 9 |
| 7 | 柴胡 | 14 | 15 | 五味子 | 9 |
| 8 | 莪术 | 13 | 16 | 泽泻 | 9 |

表 2 中药复方专利治疗 HF 性味分布

Table 2 Distribution of flavors in patent treatment of HF with traditional Chinese medicine formula

| 四气 | 频次 | 频率/% | 五味 | 频次 | 频率/% |
|----|-----|-------|----|-----|-------|
| 寒 | 104 | 31.90 | 苦 | 181 | 38.03 |
| 温 | 95 | 29.14 | 甘 | 135 | 28.36 |
| 热 | 6 | 1.84 | 辛 | 105 | 22.06 |
| 平 | 86 | 26.38 | 咸 | 30 | 6.30 |
| 凉 | 35 | 10.74 | 酸 | 25 | 5.25 |

表 3 中药复方专利治疗 HF 归经分布

Table 3 Distribution of meridians for patent treatment of HF with traditional Chinese medicine compound formulas

| 归经 | 频次 | 频率/% | 归经 | 频次 | 频率/% |
|----|-----|-------|----|----|------|
| 肝 | 171 | 22.71 | 大肠 | 38 | 5.05 |
| 脾 | 117 | 15.54 | 膀胱 | 24 | 3.19 |
| 肺 | 112 | 14.87 | 胆 | 23 | 3.05 |
| 胃 | 101 | 13.41 | 小肠 | 9 | 1.20 |
| 肾 | 83 | 11.02 | 心包 | 5 | 0.66 |
| 心 | 66 | 8.77 | 三焦 | 4 | 0.53 |

2.1.3 关联分析 在 SPSS 中设置支持度 ≥ 12 和置信度 ≥ 0.80 , 得到 10 组具有关联的药物组合, 它们在现实中也存在实例, 见表 4。单独设置置信度 ≥ 0.4 绘制网络图, 其展示药物的关联更直接。见图 1。

2.1.4 聚类分析 运用 SPSS 对数据进行聚类分析, 以聚类数为 5、杰卡德系数进行聚类, 得到多种聚类组合, 划定距离为 21.5, 得到 4 组核心聚类组合。见表 5、图 2。

2.2 基于网络药理学对核心中药治疗 HF 的机制研究

2.2.1 核心中药活性成分的筛选及对应靶点的转化 以数据挖掘结果中出现频次最高的前 3 味中药黄芪、赤芍、丹参作为核心中药。从 TCMSP 数据

表 4 中药复方专利治疗 HF 关联规则分析 (支持度 ≥ 12 , 置信度 $\geq 80\%$)

Table 4 Analysis of association rules for patent treatment of HF with traditional Chinese medicine compound formulas (support ≥ 12 , confidence $\geq 80\%$)

| 序号 | 关联规则 | 实例 | 支持度 | 置信度/% |
|----|-----------|----|-------|--------|
| 1 | 鳖甲, 莪术-黄芪 | 10 | 14.29 | 100.00 |
| 2 | 鳖甲, 莪术-当归 | 9 | 12.86 | 100.00 |
| 3 | 黄芪, 莪术-鳖甲 | 11 | 15.71 | 90.91 |
| 4 | 黄芪, 当归-鳖甲 | 11 | 15.71 | 90.91 |
| 5 | 黄芪, 莪术-当归 | 9 | 12.86 | 88.89 |
| 6 | 鳖甲, 莪术 | 13 | 18.57 | 84.62 |
| 7 | 当归, 莪术-鳖甲 | 11 | 15.71 | 81.82 |
| 8 | 莪术, 当归-鳖甲 | 11 | 15.71 | 81.82 |
| 9 | 当归, 莪术-黄芪 | 10 | 14.29 | 80.00 |
| 10 | 当归, 赤芍-黄芪 | 10 | 14.29 | 80.00 |

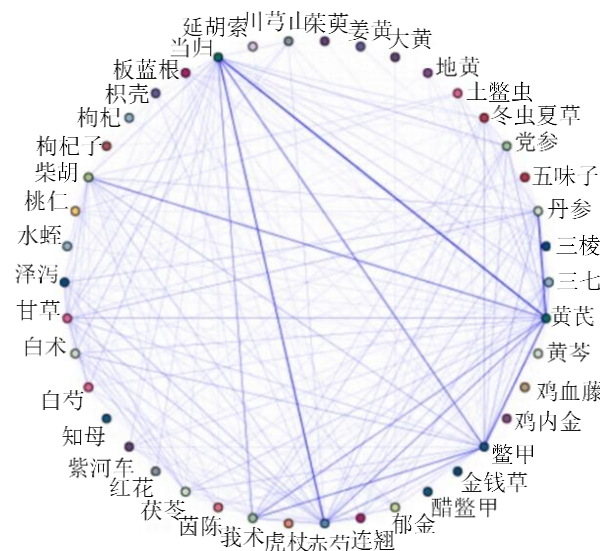


图 1 中药复方专利治疗 HF 关联规则可视化分析
Fig. 1 Visualization analysis of association rules for patent treatment of HF using traditional Chinese medicine compound formulas

表 5 中药复方专利治疗 HF 核心聚类组合

Table 5 Core cluster combination of traditional Chinese medicine compound patent treatment for HF

| 序号 | 核心组合 | 包含中药数目 |
|----|----------------------|--------|
| 1 | 大黄-姜黄-黄连-熟地黄-巴戟天 | 5 |
| 2 | 桃仁-土鳖虫-丹参-黄芪-柴胡 | 5 |
| 3 | 鸡血藤-三棱-黄精-薏苡仁-延胡索 | 5 |
| 4 | 茯苓-泽泻-白术-茵陈-白芍-甘草-川芎 | 7 |

Fig. 3 Venn diagram and original PPI network diagram of intersection target of traditional Chinese medicine and HF for patent treatment of HF using traditional Chinese medicine compound formulas

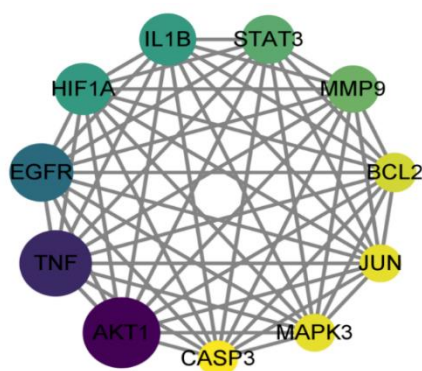


图 4 中药复方专利治疗 HF 的核心靶点

Fig. 4 Core target for patent treatment of HF using traditional Chinese medicine compound formulas

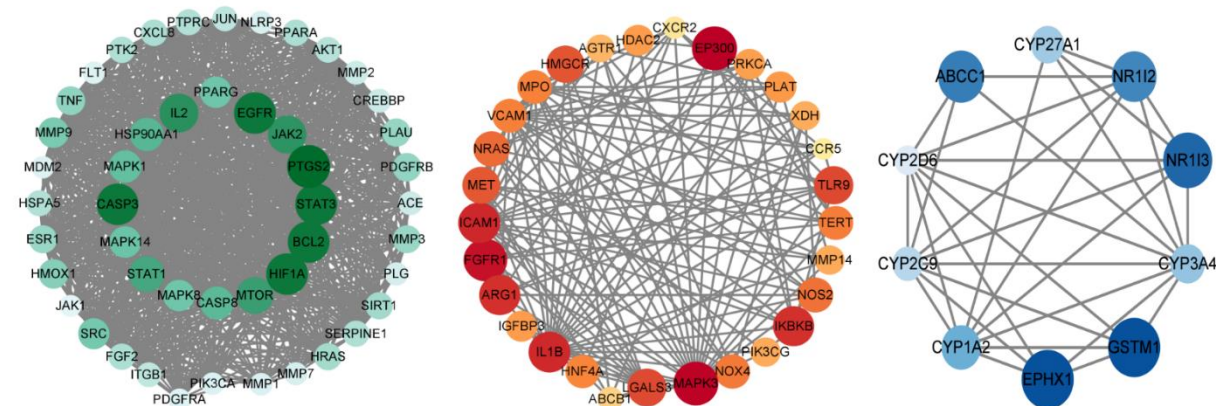


图 5 中药复方专利治疗 HF PPI 网络 MCODE 分析结果

Fig. 5 MCODE analysis results of traditional Chinese medicine compound patents for treating HF by PPI network

与熊竹素打分值 92.08, TNF- α 与黄芩苷打分值 142.65, 见图 10-A、B。利用 Discovery Studio 定义结合后的活性位点, 并再次用活性成分进行 redock, 其平均 RMSD 值均小于 2, 显示该活性结合位点与活性成分之间对接十分可靠, 见图 10-C、D。利用分子动力学模拟验证结合稳定性。将上述对接产物进行时长 100 ns、步长 0.002 ns 的分子动力学模拟。以 RMSD 来评价蛋白质与配体的构象稳定性; 以 RMSF 分析蛋白质在特定压力和温度下的位置变化。结果表明 RMSD 曲线在 100 ns 的运行时间表现出良好的稳定性, AKT1-熊竹素在 40 ns 后开始趋于稳定; TNF-黄芩苷在 10 ns 后趋于稳定, 表明相关靶点可以与对应活性成分形成稳定构象。RMSF 中的峰值表明这些区域在整个模拟时间内波动最大, 2 靶点该值的范围在 0.01~0.59 Å (1 Å=0.1 nm), 表明 AKT1 与 TNF 在特定压力和温度下

2.3 分子对接及结合模式分析结果

选取“2.2.3”项中 degree 值前 2 位 AKT1 与其对应的核心中药活性成分槲皮素 (quercetin)、熊竹素 (jaranol)、异鼠李素 (isorhamnetin)、山柰酚 (kaempferol)、(3R)-3-(2-羟基-3,4-二甲氧基苯基) 色满-7-醇 [(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) chroman-7-ol]、鞣花酸 (ellagic acid)、木犀草素 (luteolin)、丹酚酮 I (salvilenone I)、丹酚酮 (salviolone); TNF- α 与其对应的核心中药活性成分异黄酮 (isoflavanone)、黄芩苷 (baicalin)、6-邻丁香基-8-乙酰基山脂苷甲酯 (6-O-syringyl-8-O-acetyl shanzhiside methyl ester) 进行分子对接操作。筛选得到结合打分值最高的 2 种组合分别是: AKT1

十分稳定。总之分子动力学模拟有力地支持了对接结果的有效性。见图 11。

2.4 实验验证结果

2.4.1 黄芩苷对 HSC 增殖的影响 CCK-8 检测结果发现, 与对照组比较, 模型组细胞增殖率明显升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 黄芩苷 50、100、150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组细胞增殖率显著下降 ($P<0.01$)。见图 12。

2.4.2 黄芩苷对 HSC 凋亡的影响 采用 Annexin V-APC/7-AAD 检测各组细胞凋亡情况, 与对照组比较, 模型组细胞凋亡率下降, 但差异无统计学意义; 与模型组比较, 黄芩苷 50、100、150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组细胞凋亡率显著增加 ($P<0.01$)。见图 13。

2.4.3 黄芩苷对 p-Akt 蛋白表达的影响 Western blotting 检测 p-Akt 蛋白表达发现, 与对照组比较, 模型组细胞 p-Akt 蛋白表达显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 黄芩苷 50、100、150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组 p-

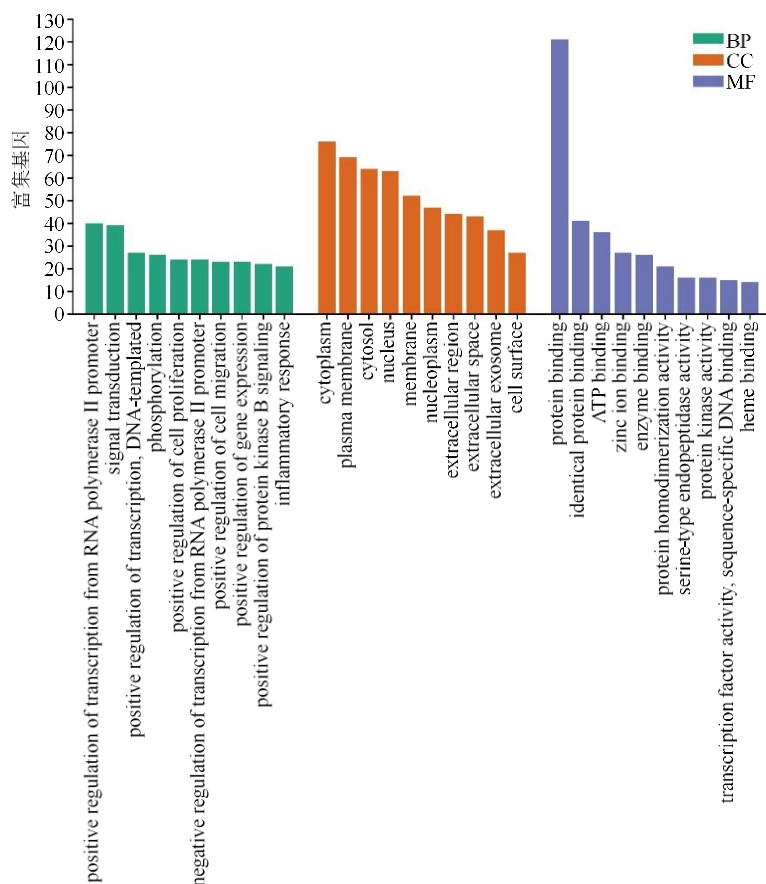
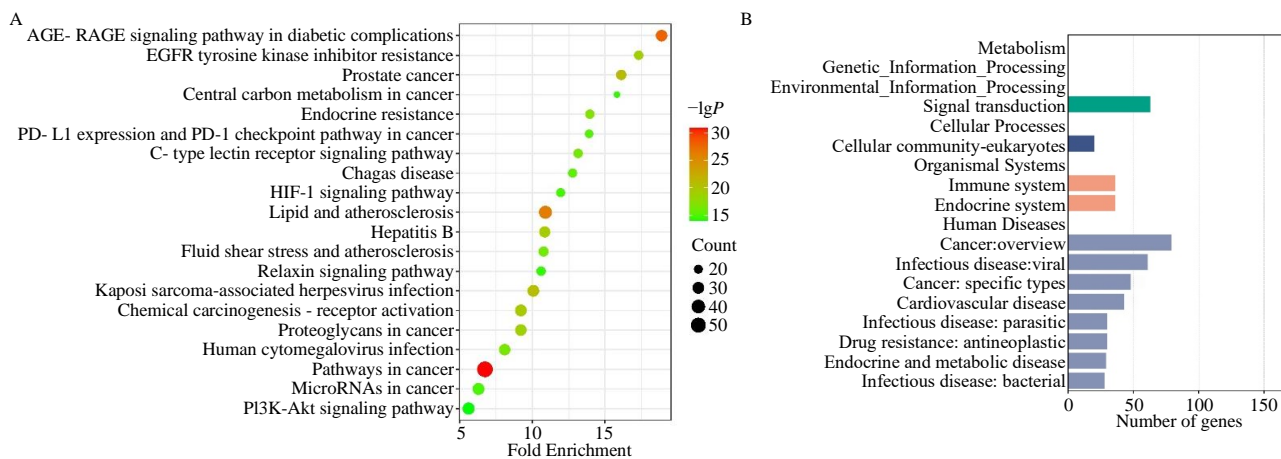


图 6 中药复方专利治疗 HF GO 分析结果

Fig. 6 GO analysis result chart of traditional Chinese medicine compound patent for treating HF



A-富集气泡图; B-条形分类图。

A-Enrichment bubble chart; B-Bar classification chart.

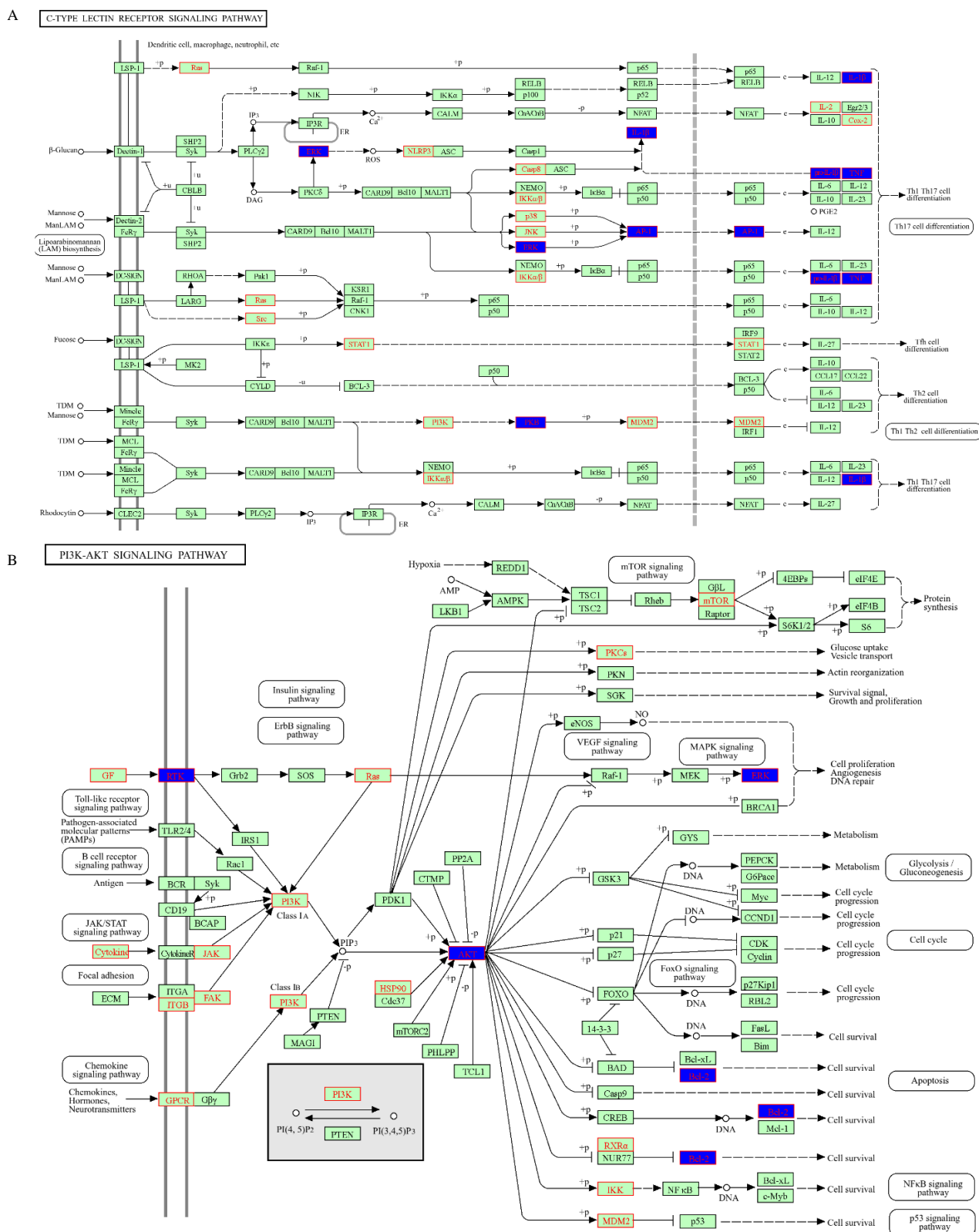
图 7 中药复方专利治疗 HF KEGG 分析结果

Fig. 7 KEGG analysis results of patent treatment of HF with traditional Chinese medicine compound formula

Akt 蛋白表达显著下降 ($P < 0.01$)。见图 14。

2.4.4 黄芩苷对 HSC α -SMA、collagen I mRNA 表

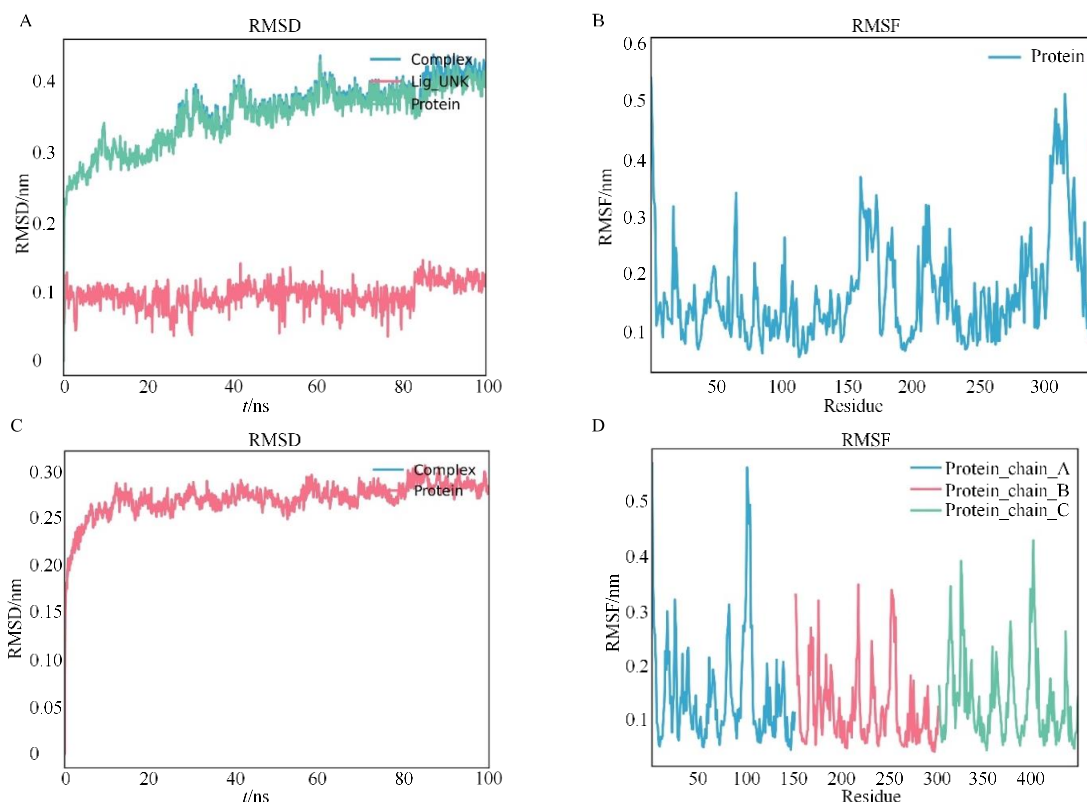
达的作用 qRT-PCR 检测发现,与对照组比较,模型组 α -SMA、collagen I mRNA 表达明显升高 ($P <$



A-C 型凝集素受体信号通路中关键靶点的分布; B-PI3K-Akt 信号通路中关键靶点的分布; 蓝色矩形表示核心靶点, 交集靶点显示为红色。
A-Distribution of key targets in C-type lectin receptor signaling pathway; B-distribution of key targets in PI3K-Akt signaling pathway; Blue rectangle represents core targets, and intersection targets are shown in red.

图 8 核心靶点在核心通路中的分布
Fig. 8 Distribution of core targets in core pathways

Fig. 10 Docking diagram between core active ingredients of traditional Chinese medicine and target molecules

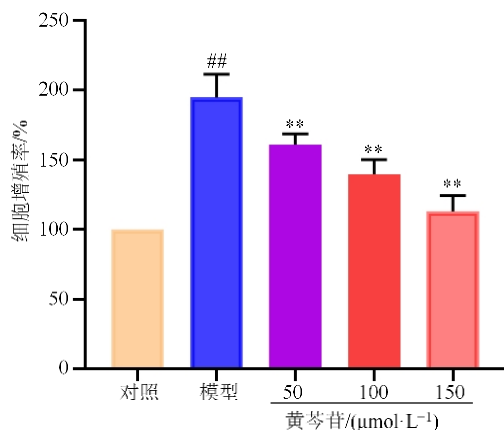


A-AKT1-熊竹素的 RMSD 曲线; B-AKT1 氨基酸链的 RMSF 曲线; C-TNF-黄芩苷的 RMSD 曲线; D-TNF 3 条氨基酸链的 RMSF 曲线。

A-RMSD curve of AKT1-jaranol; B-RMSF curve of AKT1 amino acid chain; C-RMSD curve of TNF-baicalin; D-RMSF curve of three amino acid chains of TNF.

图 11 分子动力学模拟结果

Fig. 11 Molecular dynamics simulation results



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

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

图 12 黄芩苷抑制 HSC 增殖 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

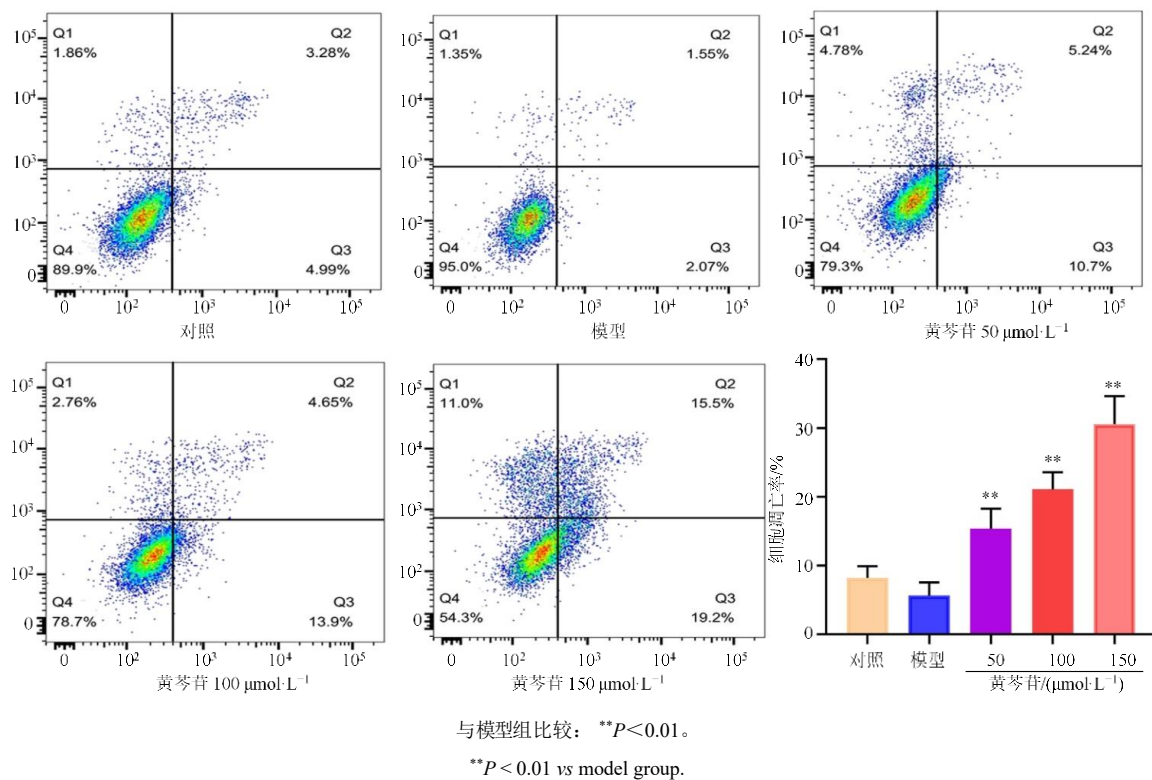
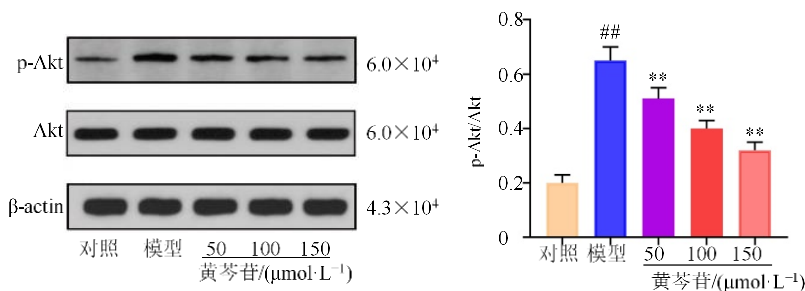
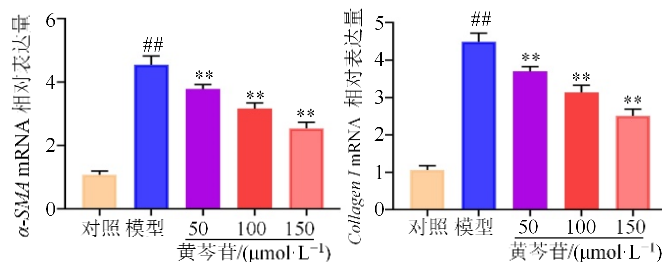
Fig. 12 Baicalin inhibits hepatic stellate cell proliferation ($\bar{x} \pm s, n=6$)

0.01); 与模型组比较, 黄芩苷 50、100、150 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组 $\alpha\text{-SMA}$ 、 collagen I mRNA 表达明显下降 ($P < 0.01$)。见图 15。

3 讨论

中医对于 HF 的定义属于“肝积”范畴, 其病机关键为“毒损肝络”^[9], 即在生活过程中因七情、饮食、劳倦等内在因素, 或因各种肝炎病毒感染的外在因素, 使络脉阻滞、气机郁滞, 长久则导致肝络的毒损、气血的失调, 最终发展为 HF 疾病^[10-11]。中医古籍《本草经疏·续序例上》中“血瘀宜通之, 祛宜辛温、辛热、辛平、辛寒、甘温, 以入血通行。”指示中医对于 HF 疾病的治疗方针是运用辨证施治清热利胆、除湿、疏肝理气、软坚散结、活血化瘀、扶正祛邪等^[12-13]。本研究旨在通过挖掘 HF 中药复方专利利用的用药规律与其分子机制, 以验证有关中医治疗 HF 的理论。

通过对数据挖掘的结果分析可得, 四气以寒性、五味以苦味占比最大, 《汤液本草·药性要旨》中说“苦药平升, 微寒平亦升, 苦寒泻湿热, 苦甘寒泻血热^[14-15]。”而治疗 HF 的中药专利又以通气补络、清热解毒为主; 另在关联规则中鳖甲, 莪术-黄芪、鳖甲, 莪术-当归等常见的中药组合功效亦是

图 13 黄芩苷诱导 HSC 凋亡 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 13 Baicalin induces HSC apoptosis ($\bar{x} \pm s, n=6$)图 14 黄芩苷抑制 HSC p-Akt 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 14 Inhibition of baicalin on HSC p-Akt protein expression ($\bar{x} \pm s, n=6$)图 15 黄芩苷抑制 α -SMA、collagen I mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 15 Inhibition of baicalin on α -SMA and collagen I mRNA expression ($\bar{x} \pm s, n=6$)

清热解毒为主, 这均与中医对于 HF 疾病的治疗原则相吻合。前 3 味高频中药黄芪、赤芍、丹参均有研究可以证明其对抗 HF 有着良好的效果^[16-18]。黄芪味甘, 性微温, 主治气虚乏力、内热消渴; 赤芍味苦, 性微寒, 主治肝郁胁痛、癥瘕腹痛; 丹参味苦, 性微寒, 主治脘腹胁痛, 热痹疼痛。三者均具有活血祛瘀、清热凉血的功效, 亦与中医治疗 HF 的理论相符, 显示了理论的正确性与复方专利选药的合理性。本研究优先选择频次最高的黄芪、赤芍、丹参作为核心中药为基础进行分析可最大程度揭示 HF 治疗的普适性药效规律, 保证结论的代表性。同时保证网络药理学分析成分与靶点数据清晰、可靠, 并利于构建相关网络, 确保机制预测的可行性。而聚类分析所得的新颖组合则可以体现中医配伍的多样性, 可作为未来深入研究复方协同作用或证候特异性机制的重要线索。

通过网络药理学分析得到的核心靶点有 AKT1、TNF 等。AKT1 作为 PI3K-Akt 信号通路中重要的下游靶点, 参与增殖、侵袭、细胞凋亡和血管生成^[19-20]; TNF 是常见的致炎因子, 主要由活化的巨噬细胞, NK 细胞及 T 淋巴细胞产生^[21]。已有大量研究证实 AKT1、TNF- α 的表达量会随着 HF 的进行而有着上升趋势^[22], 而通过相关的抑制剂抑制 AKT1、TNF- α 的表达则可以发挥抗炎、促进 HF 的疗愈的作用^[23-24]。因此本研究选取核心靶点中的 AKT1 与 TNF- α 和对应的核心中药治疗 HF 的主要有效活性成分熊竹素、黄芩苷进行分子对接和分子动力学模拟操作。黄芩苷是黄酮类化合物, 具有显著的生物活性, 有抑菌、抗炎的作用, 另有研究证明其可以通过作用于相关通路而发挥修复肝损伤的作用^[25]。

熊竹素也是黄酮类化合物, 广泛地分布在多种中药材中, 但关于其活性的报道较少, 目前研究仅证明其具有一定的抗氧化应激作用^[26], 并无研究证明其对 HF 有治疗作用, 但是根据本研究分子对接与分子动力学模拟结果发现其可以与核心靶点稳定结合, 且打分值、活性结合位点均十分可靠, 可能成为后续治疗 HF 的新方向。综合结果分析可得, 熊竹素和黄芩苷可能通过作用于相关靶点从而发挥抗炎等作用, 达到治疗 HF 的目的。

KEGG 富集的核心信号通路有 PI3K-Akt、C 型凝集素受体等, 其中前者为环境信息处理过程, 后者为有机系统过程。PI3K-Akt 信号通路是细胞的重

要通路, 促进代谢、增殖、细胞存活、生长和血管生成, 过度表达常常导致严重的炎症反应^[27]。已有研究证实可以通过调控 PI3K-Akt 信号通路以达到治疗 HF 的目的^[28]; C 型凝集素受体信号通路具有免疫效应, 目前对其的研究主要集中在肿瘤免疫方向^[29], 而在本研究中发现其富集许多与 HF 有关的核心基因 (图 8-A), 提示其可能通过作用于细胞分化而参与 HF 的进程, 而其具体可能参与到了 HSC 分化为肌成纤维细胞的过程。总之, HF 的发生过程是一个极为复杂的病理过程。同时本研究选择黄芩苷和 HSC 为对象进行实验验证, CCK-8 实验表明黄芩苷具有抑制 HSC 增殖的作用; 细胞流式实验表明黄芩苷具有诱导 HSC 凋亡的作用; 分子生物学实验检测发现黄芩苷具有抑制 p-Akt 和细胞外基质分子表达的作用。本研究证实黄芩苷可通过调控 PI3K-Akt 等信号通路, 以剂量依赖方式抑制 HSC 活化, 阐明了其抗 HF 的细胞水平机制。未来研究将在动物模型中引入阳性对照, 以系统评估其相对于标准疗法的疗效, 并深入探索其作用靶点及联合用药潜力。

本研究基于可靠性角度, 对核心活性成分进行实验验证: 黄芩苷作为黄芩等核心药材中已被广泛研究的已知活性成分, 其抗炎、保肝活性有大量前期文献支持, 选择它作为验证对象, 能更稳健、高效地建立网络预测与实验证据之间的桥梁, 确证整体研究路径的有效性。而对于熊竹素, 由于其在现有文献中相关研究较少、标准品获取、细胞给药浓度及毒性范围均属未知, 开展验证需耗费大量资源进行预试验探索, 且失败风险较高, 故未对其进行实验验证, 但其仍是本项研究通过系统性计算挖掘出的全新潜在活性分子, 其与关键靶点 AKT1 的稳定结合预测提示其可能是一种作用于 HF 核心通路的新颖候选物, 可以为后续研究提供契机。

本研究遵循“专利数据、用药规律、核心成分、作用靶点与通路、计算验证、实验确证”的系统研究逻辑。为阐释中药复方的作用原理提供了一种思维方式。然而, 本研究亦存在一定的局限性: 数据挖掘部分仅基于专利文本, 未能涵盖所有临床有效方剂, 且专利内容的质量和临床疗效参差不齐, 可能引入偏倚; 分子对接与动力学模拟仅为理论预测, 需更多生化实验验证结合活性^[30]。未来研究需在更贴近临床的复杂模型 (如共培养体系、动物模型) 中, 验证核心药组或成分组合的整体疗效, 并

深入探索熊竹素等潜力成分的作用。

本研究通过数据挖掘从国家专利数据库治疗 HF 的中药复方专利中筛选了黄芪、赤芍、丹参 3 种核心中药。运用网络药理学得到其主要活性成分熊竹素、黄芩苷, 主要作用于 AKT1、TNF 等核心靶点和 PI3K-Akt 信号通路、C 型凝集素受体信号通路等信号通路来调控 HF 的进行; 分子对接与分子动力学模拟证实了核心靶点均可以与核心活性成分稳定结合。本研究基于多种方法, 以探索发现治疗 HF 的新方式, 以期为后续攻克 HF 疾病作出贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周晓磊, 徐岩, 金煜, 等. 间充质干细胞外泌体抗肝纤维化的机制及其优化策略 [J]. 中国生物工程杂志, 2024, 44(6): 41-52.
Zhou X L, Xu Y, Jin Y, et al. Mechanism and optimization strategy of mesenchymal stem cell exosomes against liver fibrosis [J]. China Biotechnol, 2024, 44(6): 41-52.
- [2] 牛伟萍, 何红伟, 王菊仙, 等. 处于临床试验阶段的抗肝纤维化药物研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(5): 492-500.
Niu W P, He H W, Wang J X, et al. Progress of anti-hepatic fibrosis medicines in clinical trials [J]. Chin J New Drugs, 2023, 32(5): 492-500.
- [3] 钟韵畅, 谭宏韬, 曾元桂, 等. 以整体观念为核心的治肝五法辨证论治肝纤维化 [J]. 中华养生保健, 2024, 42(11): 66-69, 74.
Zhong Y C, Tan H T, Zeng Y G, et al. Treatment of liver fibrosis based on syndrome differentiation and five methods of treating liver with holistic concept as the core [J]. Chin Health Care, 2024, 42(11): 66-69, 74.
- [4] 薛宏兴, 刘雨, 龙华君, 等. 基于“肝为五脏之贼”探讨失眠从肝论治 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(12): 88-90.
Xue H X, Liu Y, Long H J, et al. Discussion on the treatment of insomnia from the liver based on “the liver is the thief of the five internal organs” [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2022, 38(12): 88-90.
- [5] 王洪双, 何珍, 徐贺朋, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的慢性肾小球肾炎用药规律和作用机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(10): 1366-1376.
Wang H S, He Z, Xu H P, et al. Research on the medication rule and mechanism of action of chronic glomerulonephritis based on data mining and network pharmacology [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(10): 1366-1376.
- [6] Zhao W B, Wang B Y, Li S. Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence artificial intelligence [J]. Chin Herb Med, 2024, 16(4): 558-560.
- [7] 陈姝伶, 王曦旋, 李瑞祺, 等. 木犀草素抑制肝星状细胞自噬缓解肝纤维化的作用及机制 [J]. 中国药理学通报, 2025, 41(10): 1875-1883.
Chen S L, Wang X X, Li R Q, et al. Luteolin alleviates liver fibrosis by inhibiting autophagy of hepatic stellate cells [J]. Chin Pharm Bullet, 2025, 41(10): 1875-1883.
- [8] Wu X J, Zhi F C, Lun W J, et al. Baicalin inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell proliferation, apoptosis, invasion, migration and activation via the miR-3595/ACSL4 axis [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(4): 1992-2002.
- [9] 田志华, 王少丽, 陈丁铭, 等. 基于“毒损肝络”理论探讨肝纤维化 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(5): 427-430.
Tian Z H, Wang S L, Chen D M, et al. Discussion on liver fibrosis based on the theory of “poisoning damages liver collaterals” [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2024, 34(5): 427-430.
- [10] 司晶, 唐露, 李臣诚, 等. 肝纤维化的发病机制及其治疗药物研究进展 [J]. 药学进展, 2021, 45(3): 205-211.
Si J, Tang L, Li C C, et al. Research Progress on the pathogenesis and therapeutic drugs of liver fibrosis [J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2021, 45 (3): 205-211.
- [11] 马继征, 王少丽, 白宇宁, 等. 肝络与肝窦的关系探讨 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(1): 5-7, 15.
Ma J Z, Wang S L, Bai Y N, et al. Relationship between liver collaterals and liver sinusoidal [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2015, 25(1): 5-7, 15.
- [12] 申敏, 蔡良良, 钱莉. 系统生物学在中药成分抗肝纤维化中的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2024, 14(10): 21-25.
Shen M, Cai L L, Qian L. Research progress of systems biology in anti-hepatic fibrosis of traditional Chinese medicine components [J]. China Med Pharm, 2024, 14(10): 21-25.
- [13] 刘绍能, 刘为民. 从络脉理论探讨肝纤维化证治规律 [J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(7): 3-4.
Liu S N, Liu W M. Discussion on the law of syndrome differentiation and treatment of liver fibrosis from collateral theory [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2003, 10(7): 3-4.
- [14] 罗文基, 黄丽娟, 王继红. 《汤液本草》表里经用药解析 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(12): 206-207.
Luo W J, Huang L J, Wang J H. Analysis of medications used in “Decoction and Herbal Medicine” [J]. China Pract Med, 2012, 7 (12): 206-207.
- [15] 王广龙, 白云飞, 冯梦函, 等. 基于四气五味理论探析活血化瘀药的用药思维 [J]. 中医药导报, 2023, 29(3): 73-77.

- Wang G L, Bai Y F, Feng M H, et al. Thinking of using drugs for promoting blood circulation and removing blood stasis based on the theory of four *qi* and five flavors [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 29(3): 73-77.
- [16] 鲍吉敏, 陈小桂, 庞红华, 等. 防己黄芪汤合四君子汤辅助常规西药治疗肝硬化腹水临床研究 [J]. 新中医, 2024, 56(9): 11-15.
- Bao J M, Chen X G, Pang H H, et al. Clinical study on Fangji Huangqi Decoction combined with Sijunzi Decoction in the treatment of ascites due to liver cirrhosis with conventional western medicine [J]. J New Chin Med, 2024, 56(9): 11-15.
- [17] 安祯祥, 张安邦, 何远利, 等. 赤芍治疗肝纤维化网络药理学机制探讨 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(11): 132-140.
- An Z X, Zhang A B, He Y L, et al. Mechanism of *Radix Paeoniae Rubra* in the treatment of hepatic fibrosis based on network pharmacology [J]. Asia Pac Tradit Med, 2021, 17(11): 132-140.
- [18] 周佳林, 饶颖, 刘翔, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨黄芪-丹参治疗肝纤维化的作用机制 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(11): 750-759.
- Zhou J L, Rao Y, Liu X, et al. Mechanism of *Astragalus membranaceus-Salvia miltiorrhiza* in treatment of hepatic fibrosis based on network pharmacology and experimental verification [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2023, 42(11): 750-759.
- [19] Ye Q, Liu Y, Zhang G J, et al. Deficiency of gluconeogenic enzyme PCK1 promotes metabolic-associated fatty liver disease through PI3K/Akt/PDGF axis activation in male mice [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1402.
- [20] Su S Y, Tian H M, Jia X, et al. Mechanistic insights into the effects of SREBP1c on hepatic stellate cell and liver fibrosis [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(17): 10063-10074.
- [21] Wu H, Xu X L, Zheng A C, et al. TNF- α -induce protein 8-like 1 inhibits hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis by suppressing polyubiquitination of apoptosis signal-regulating kinase 1 [J]. Hepatology, 2021, 74(3): 1251-1270.
- [22] 马丽娜, 马莲环, 乔卫卫, 等. IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 在大鼠肝纤维化早期诊断中的意义 [J]. 滨州医学院学报, 2023, 46(5): 332-336.
- Ma L N, Ma L H, Qiao W W, et al. Significance of IL-10, TNF- α , IFN- γ and IL-4 in the early diagnosis of hepatic fibrosis in rats [J]. J Binzhou Med Univ, 2023, 46(5): 332-336.
- [23] 万星, 李相国, 李修贤, 等. Beta-谷甾醇通过抑制 TNF- α -NF- κ B 和 T β R1-Smad2/3 信号通路抗小鼠肝纤维化损伤 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(1): 75-80.
- Wan X, Li X G, Li X X, et al. Beta-sitosterol alleviates liver fibrosis in mice by blocking T β R1-Smad2/3 and TNF- α -NF- κ B signaling pathways [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(1): 75-80.
- [24] 陈鑫栋, 仲威龙, 闫佩瑶, 等. 芹菜素通过 PDK1/Akt 信号通路抑制小鼠肝纤维化 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(7): 1010-1016.
- Chen X D, Zhong W L, Yan P Y, et al. Apigenin inhibits liver fibrosis through PDK1/Akt signaling pathway in mice [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(7): 1010-1016.
- [25] 张娟, 孙武燕, 王春宝, 等. 基于 mTOR 信号通路研究黄芩苷对乙酰氨基酚诱导肝损伤后肝修复作用 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4399-4410.
- Zhang J, Sun W Y, Wang C B, et al. Effect of baicalin on liver repair after acetaminophen-induced liver injury based on mTOR signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(13): 4399-4410.
- [26] 张铭杰, 刘晶, 聂慧娟, 等. 黄芪熊竹素通过 NOX4/ROS/NF- κ B 通路抑制血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞增殖 [J]. 中国药师, 2022, 25(10): 1697-1702.
- Zhang M J, Liu J, Nie H J, et al. Jaranol attenuating ang II-induced HA-SMCs proliferation by inhibiting NOX4/ROS/NF- κ B pathway [J]. China Pharm, 2022, 25(10): 1697-1702.
- [27] Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 138.
- [28] 牛丽娜, 窦婧, 马燕, 等. 和血柔肝方通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路调控自噬相关蛋白改善大鼠肝纤维化机制研究 [J]. 陕西中医, 2024, 45(2): 165-170.
- Niu L N, Dou J, Ma Y, et al. Mechanism of Hexue Rougan Decoction in relieve liver fibrosis in rats by regulating autophagy-related proteins through PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2024, 45(2): 165-170.
- [29] 杨芸宁, 徐媛媛, 龙珊, 等. C 型凝集素受体在肿瘤免疫作用中的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(9): 1139-1142.
- Yang Y N, Xu Y Y, Long S, et al. Research progress on role of C-type lectin receptors in tumor immunotherapy [J]. Chin J Immunol, 2019, 35(9): 1139-1142.
- [30] 苏燃, 陈一镠, 易楚, 等. 整合数据挖掘、网络药理学、分子对接和分子动力学模拟探索延胡索用药规律与机制 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 5135-5150.
- Su R, Chen Y M, Yi C, et al. Integrating data mining, network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation to explore medication regularity and mechanism of *Corydalis yanhusuo* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(14): 5135-5150.