

## • 数据挖掘与循证医学 •

## 基于数据挖掘与实验验证探究药食同源解酒方防治酒精性肝、脑损伤的用药规律及作用机制

徐丽泰, 董坤, 孙银玲\*, 王伟明\*

黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036

**摘要:** **目的** 探讨中医药防治酒精性肝、脑损伤的用药规律, 利用网络药理学及实验验证方法阐释药食同源解酒方对酒精性肝损伤 (alcoholic liver disease, ALD)、酒精性脑损伤 (alcohol-related brain injury, ARBI) 的干预作用机制。**方法** 筛选唐、宋、元、明时期方书中防治 ALD、ARBI 的方剂, 对方剂包含单味中药进行频次统计, 分析高频中药的功、性味归经和剂量, 并进行关联规则及聚类分析, 挖掘核心中药组合组成解酒方。应用网络药理学筛选解酒方防治 ALD、ARBI 的核心药物成分和作用靶点, 利用基因本体论 (gene ontology, GO) 与京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析核心靶点, 并辅以分子对接技术和分子动力学模拟验证解酒方防治 ALD、ARBI 的潜在作用机制。构建酒精性肝、脑损伤小鼠模型, 开展体内实验验证。**结果** 共筛选 301 首防治 ALD、ARBI 的方剂, 包含 263 味中药。其中, 性温、味辛、归胃经和清热类中药应用频数最高。“甘草-陈皮-干姜”这一组合显示出最高的出现频率与关联强度, 且三者均为经典的药食同源中药, 将其确定为药食同源解酒方 (简称解酒方)。通过网络药理学获得解酒方活性成分 102 个, 防治 ALD、ARBI 的 254 个潜在作用靶点, 进一步分析蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络获得 5 个核心靶点。KEGG 通路分析主要集中在内分泌抵抗。分子对接结果提示, 5'-O-甲基光甘草定、菜豆异黄酮与蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1) 具有良好的结合能力和稳定性。分子动力学模拟证实菜豆异黄酮-AKT1 复合物稳定且结合紧密。体内实验结果表明, 解酒方能不同程度改善酒精诱导的小鼠肝、脑组织损伤。**结论** 解酒方可作用于非受体蛋白酪氨酸激酶 (Src proto-oncogene tyrosine-protein kinase, SRC)、磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基  $\alpha$  亚型 (phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、AKT1 等潜在靶点, 并且通过内分泌抵抗等信号通路发挥防治 ALD、ARBI 的作用; 同时能够加速酒精代谢、提高抗氧化应激能力以及增强磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路的蛋白表达, 抑制丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3) 表达调控细胞增殖、凋亡与炎症反应, 从而发挥防治 ALD、ARBI 的作用。

**关键词:** 数据挖掘; 药食同源; 甘草-陈皮-干姜; 酒精性肝损伤; 酒精性脑损伤

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)12-4742-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.12.019

## Exploration of medication regularity and mechanisms of Jiejiu Formula with homology of medicine and food in prevention and treatment of alcoholic liver disease and alcohol-related brain injury based on data mining and experimental verification

XU Litai, DONG Kun, SUN Yinling, WANG Weiming

Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin 150036, China

**Abstract: Objective** To investigate the medication regularity of traditional Chinese medicine (TCM) for preventing and treating alcohol-related liver and brain injuries, and to explore the intervention mechanisms of Jiejiu Formula (JJF) with homology of medicine and food on alcoholic liver disease (ALD) and alcohol-related brain injury (ARBI) through network pharmacology and experimental validation. **Methods**

收稿日期: 2025-12-24

基金项目: 国家中药材产业技术体系专项项目 (CARS-21); 黑龙江省自然科学基金重点项目 (ZL2024H015); 黑龙江省卫生健康委课题 (20251313050527); 黑龙江省中医药科学院科研项目 (ZY2025-JK004)

作者简介: 徐丽泰, 硕士研究生, 从事中药新药研发。E-mail: xlitai6208@163.com

\*通信作者: 孙银玲, 副研究员, 从事发酵中药炮制工艺及活性研究。E-mail: sunny001600@163.com

王伟明, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药新药研发。E-mail: zyyjy@163.com

Herbal formulas targeting ALD and ARBI were collected from TCM classics of the Tang, Song, Yuan, and Ming dynasties. Frequency analysis was performed on the constituent herbs to identify high-frequency ingredients. Their properties, flavors, meridian affinities, and dosages were analyzed. Association rule mining and cluster analysis were then applied to identify a core herbal combination for the JJF. Network pharmacology was used to screen the active components and potential targets of the JJF against ALD and ARBI. Core targets were subjected to gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analyses. Molecular docking and molecular dynamics simulations were employed to validate the predicted mechanisms and binding stability. Subsequently, an alcohol-induced liver and brain injury mouse model was established to verify the findings *in vivo*. **Results** A total of 301 formulas containing 263 distinct herbs were identified. Herbs with a warm nature, pungent flavor, stomach meridian affinity, and heat-clearing functions were the most frequently used. The combination of “Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*)-Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*)-Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*)” demonstrated the highest frequency and strongest association, and all three herbs are classified as medicinal food ingredients. Therefore, this combination was designated as the JJF. Network pharmacology identified 289 active components and 254 potential targets for the JJF against ALD/ARBI. Protein-protein interaction (PPI) network analysis revealed five core targets. KEGG enrichment analysis highlighted pathways related to endocrine resistance. Molecular docking suggested that 2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol and phaseolinisoflavan have good binding affinity and stability with protein kinase B1 (AKT1), which was further confirmed by stable binding in MD simulations. *In vivo* experiments showed that the JJF alleviated alcohol-induced damage in liver and brain tissues to varying degrees. **Conclusion** JJF exerts preventive and therapeutic effects against ALD and ARBI. It potentially acts on key targets such as Src proto-oncogene tyrosine-protein kinase (SRC), phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA), and AKT1, and modulates pathways like endocrine resistance. Furthermore, the JJF may accelerate alcohol metabolism, enhance anti-oxidative stress capacity, upregulate mRNA expression within the phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, and inhibit mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3) expression, thereby regulating cell proliferation, apoptosis, and inflammatory responses to achieve its protective effects.

**Key words:** data mining; homology of medicine and food; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*-*Citri Reticulatae Pericarpium*-*Zingiberis Rhizoma*; alcoholic liver disease; alcohol-related brain injury

《中国居民膳食指南》建议饮酒者日均酒精摄入量不宜超过 15 g<sup>[1]</sup>。根据已有饮酒数据预测,全球受到酒精相关疾病影响人数约为 7 500 万人;中国酒精性肝损伤(alcoholic liver disease, ALD)患病率达 4.5%, 2022—2040 年约 200 万人因酒精性肝硬化而死亡<sup>[2-3]</sup>。ALD 是酒精通过氧化应激、炎症反应、免疫稳态失衡等多种发病机制,相互协同对机体消化系统、免疫系统等多系统产生影响,造成肝脏持续性、发展性损伤,最终推动酒精性脂肪肝发展为肝炎,甚至是肝硬化和肝癌<sup>[4-6]</sup>。同时研究证明,未及时代谢的酒精及其代谢产物可突破血脑屏障直接作用于神经系统,长期刺激造成酒精相关性脑损伤(alcohol-related brain injury, ARBI),临床表现为运动失调和记忆衰退,严重者导致神经系统不可逆退行性病变<sup>[7]</sup>。因此,积极推进 ALD、ARBI 的预防与早期干预对延缓疾病进展具有重要意义。

虽然现代医学中,ALD 与 ARBI 分属于不同疾病,但二者的病因病机存在一定相关性,乙醇和代谢中产生的乙醛、活性氧可直接或间接损伤肝脏和大脑组织,造成“肝-脑轴”双向损伤的恶性循环<sup>[8]</sup>。

两者发病机制复杂,目前临床均尚无高安全性的特效药物。针对 ALD 临床主要给予加速酒精代谢、保肝抗炎、增强抗纤维化和提高抗氧化能力等药物对症治疗,而对于 ARBI 的特异性治疗处于瓶颈阶段<sup>[9-10]</sup>。

中医虽无酒精性肝、脑损伤的病名,但中医对饮酒致病的认识可追溯至《黄帝内经》,历代医家提出“伤酒”“酒疸”“酒癖”“酒臌”“酒毒”“酒病”“恶酒”和“痴呆”“癫狂”“震颤”等概念<sup>[8,11]</sup>。尤其是药食同源中药多成分、多靶点、多通路的干预策略与现代多靶点治疗复杂疾病的思路不谋而合,为防治酒精性肝、脑损伤提供新视角,预示着其在功能食品或药物研发中的独特优势和广阔前景。本研究系统梳理唐、宋、元、明时期的解酒方剂的用药规律,并结合网络药理学、分子对接、分子动力学模拟和实验验证,为源于古方数据、适于现代应用的药食同源解酒药品及产品开发提供新思路 and 防治手段。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源 唐、宋、元、明时期我国传统医

药学蓬勃发展,因此查阅唐、宋、元、明时期具有代表性的10本方书,包括《备急千金要方》<sup>[12]</sup>、《千金翼方》<sup>[13]</sup>、《外台秘要》<sup>[14]</sup>、《太平圣惠方》<sup>[15]</sup>、《太平惠民和剂局方》<sup>[16]</sup>、《圣济总录》<sup>[17]</sup>、《瑞竹堂经验方》<sup>[18]</sup>、《饮膳正要》<sup>[19]</sup>、《世医得效方》<sup>[20]</sup>、《普济方》<sup>[21]</sup>,查找防治饮酒致病的中药方剂。

**1.1.2 纳入标准** 处方主治中包含“酒悖”“酒积”“酒癖”“酒疸”“酒毒”“伤酒”“过饮”“饮酒过度”等,筛选饮酒导致的癫狂、震颤、健忘等症状以及处方功效含有解酒毒、醒酒等作用;处方明确且内容完整,以及处方相同但剂量不同的方剂。

**1.1.3 排除标准** ①《中国药典》2025年版<sup>[22]</sup>、《中药学》教材<sup>[23]</sup>、《中药大辞典》<sup>[24-25]</sup>未收录的中药。②方名不同,处方内容相同的方剂,只保留其一。③处方组成、剂量均相同的方剂,不分朝代前后,只保留其一。④处方剂量表述模糊,如“三枚”“等分”“适量”“少许”。

**1.1.4 数据库建立与数据规范化** 应用 Office 2025 Excel 按照纳入和排除标准筛选方剂,构建中药防治 ALD、ARBI 的数据库。所有数据经双人核对检查及录入,以确保数据的准确性、完整性。依据《中国药典》2025年版<sup>[22]</sup>、《中药学》<sup>[23]</sup>、《中药大辞典》<sup>[24-25]</sup>统一规范录入中药名称,如“陈橘皮”“红皮”“橘皮”规范为陈皮,“桂”“桂心”“玉桂”“官桂”规范为肉桂,区分“生地黄”与“熟地黄”及“白芍”与“赤芍”等。规范化录入中药四气,如“大热”“微温”“微寒”“大寒”,规范为“热”“温”“寒”。

**1.1.5 剂量折算** 唐代至明代古籍中高频药物的剂量统一换算成现代剂量单位进行研究,以《中药大辞典》<sup>[24-25]</sup>附录、《中国科学技术史·度量衡卷》<sup>[26]</sup>、《历代中药度量衡演变考论》<sup>[27]</sup>等为标准,换算规则:唐、元、明时期 1 斤=596.8 g, 1 两=37.3 g, 1 钱=3.73 g, 1 分=0.373 g; 宋代较特殊,《太平圣惠方》中 1 两=41.31 g, 而《和剂局方》与《圣济总录》中 1 两=37.3 g。本研究统一采用以上换算规则处理,确保数据科学性和一致性。

**1.1.6 数据分析** 通过 Office 2025 对中药的使用频次、功效、性味归经、剂量等进行统计分析,揭示用药规律;使用 IBM SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 算法,分析高频药物的关联规则,挖掘核心组合配伍组方;运用 IBM SPSS statistics 26 聚类分析高频中药,测量方法选择欧式距离。

## 1.2 网络药理学

**1.2.1 解酒方活性成分筛选及对应靶点预测** 利用中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP,检索陈皮、干姜、甘草的活性成分,设置口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug-likeness, DL)≥0.18<sup>[28-29]</sup>,该筛选标准兼顾了药效与成药性,是筛选中药复方活性成分更成熟且被广泛验证的参数。利用 Swiss Target Prediction 平台,设置 probability>0,预测解酒方活性成分的作用靶点。

**1.2.2 ALD、ARBI 疾病基因的获取** 在 GeneCards 和 OMIM 数据库,分别以“chronic alcoholism”“alcoholic liver disease”“alcohol-related brain injury”为关键词,检索合并去重后获得 ALD、ARBI 疾病靶点。

**1.2.3 解酒方防治 ALD、ARBI 的潜在靶点和网络构建** 将解酒方活性成分靶点与 ALD、ARBI 疾病靶点取交集获得共有靶点,即解酒方干预 ALD、ARBI 的潜在靶点。通过 Cytoscape 3.10.0 构建解酒方-活性成分-潜在靶点网络。

**1.2.4 蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建及关键靶点筛选** 在 STRING 数据库录入解酒方干预 ALD、ARBI 的潜在靶点,隐藏游离节点并设置 highest confidence≥0.900,获取 PPI 网络。通过 Cytoscape 3.10.0,利用 analyze network 进行拓扑分析,以大于平均度(degree)值筛选出关键靶点并进行可视化。

**1.2.5 富集分析** 利用 STRING 数据库对解酒方干预 ALD、ARBI 的潜在靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。GO 富集分析包括生物过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)以及分子功能(molecular function, MF)3个模块,确保富集分析结果更可靠,设置错误发现率(false discovery rate, FDR)≤0.01,获取可视化分析结果仅展示 GO 分析的前10个结果(BP、CC、MF)和 KEGG 的前20条信号通路。

**1.2.6 分子对接** 根据“1.2.3”项获得的解酒方-活性成分-潜在靶点网络,以度值选择前5的药物核心成分,在 PubChem 数据库下载核心药物成分的3D结构(SDF格式)作为配体。根据“1.2.4”项获得的 PPI 网络,筛选出前5的核心靶点蛋白,作为受

体,运用 PDB 数据库下载核心靶点蛋白 3D 结构(PDB 格式)。采用 CB-Dock2 进行初步盲对接以探索潜在结合位点,随后利用 AutoDockTools 软件(version 1.5.7)对关键小分子和核心蛋白进行预处理,并选择合适的对接位点进行精确分子对接验证。最后,利用 PyMOL 软件(version 3.0.3)和 LigPlot 软件(version 2.2.9)获得分子对接可视化结果。

**1.2.7 分子动力学模拟** 采用 GROMACS (v2024.2) 软件<sup>[30]</sup>对分子对接筛选出的最佳复合物进行 100 ns 分子动力学模拟。力场选用 Amber 14sb<sup>[31]</sup>,水模型为 TIP3P,通过添加 Na<sup>+</sup>或 Cl<sup>-</sup>维持体系电中性。首先采用最陡下降法对体系进行能量最小化;随后依次在 NVT 系综(300 K)和 NPT 系综(300 K, 1 bar)下各进行 100 ps 的平衡;最后进行 100 ns 的 MD 模拟用于分析。采用 gmx\_MMPBSA (v1.6.3)工具<sup>[32]</sup>计算复合物的结合自由能,并通过能量分解分析关键残基的结合贡献。

### 1.3 体内实验验证

**1.3.1 实验动物** 健康 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 60 只,6~8 周龄,体质量 20~22 g,哈尔滨医科大学附属第二医院提供,许可证号 SCXK(黑)2024-002。本实验经黑龙江省中医药科学院实验动物伦理委员会批准,编号 SY3R-2024016。

**1.3.2 药物与试剂** 中药饮片甘草(批号 240801)、陈皮(批号 240401)、干姜(批号 230701)均采购自北京同仁堂哈尔滨药店,经黑龙江省中医药科学院王伟明研究员鉴定为甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎,橘 *Citrus reticulata* Blanco 的成熟果实,姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎。

药食同源解酒方药液制备:甘草、陈皮、干姜各 10 g,加入 10 倍量水,浸泡 0.5 h 煎煮 0.5 h,滤出药液。药渣加入 5 倍量水,进行第 2 次煎煮约 0.5 h,滤过合并 2 次药液即为药食同源解酒方药液。牡蛎大豆肽肉碱口服液(深圳市海王健康科技发展有限公司,批号 20231114 064);红星二锅头 56° 白酒(北京红星股份有限公司)。

小鼠丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)(批号 MM-0260M1)、小鼠天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)(批号 MM-44115M1)、小鼠乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)(批号 MM-0629M1)、小鼠乙醛脱氢酶 2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)(批号 MM-4490M1)、小鼠谷胱甘肽过氧

化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)(批号 MM-44846M1)等酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒均购自江苏酶免实业有限公司;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性检测试剂盒(批号 D799594-0100)和 Total RNA Extractor(Trizol)(批号 B511311-0100)、脱脂奶粉(批号 A600669-0250)、RealBand 三色预染蛋白 MarkerII(批号 C610110-0250)、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)变性聚丙烯酰胺凝胶快速制备试剂盒(批号 C631100-0200)均购自上海生工生物工程股份有限公司;BeyoFast TM SYBR Green One-Step qRT-PCR Kit 试剂盒(批号 D7268M)、RIPA 裂解液(批号 P0013B)、蛋白酶抑制剂混合物(批号 P1045-1)、磷酸酶抑制剂混合物(批号 P1045-2)、TBSTw(10×)(批号 ST673-500ml)均购自上海碧云天生物技术有限公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒(批号 AR1189)、免疫组化专用一抗二抗稀释液(批号 AR1017)、超敏 ECL 化学发光即用型底物(批号 AR1171)均购自武汉博士德生物工程有限公司;5×SDS-PAGE 变性蛋白上样缓冲液(批号 B1012)购自北京普利莱基因技术有限公司;Tris-Glycine-SDS 电泳缓冲液(批号 BL603C)、10×Western 转膜液(批号 BL1312A)均购自北京兰杰柯科技有限公司;β-actin 抗体(批号 81115-1-RR)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)抗体(批号 67071-1-Ig)、蛋白激酶 B1(protein kinase B1, AKT1)抗体(批号 66444-1-Ig)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抗体(批号 66888-1-Ig)、丝裂原活化蛋白激酶 3(mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)抗体(批号 66192-1-Ig)、HRP 标记羊抗兔 IgG 二抗(批号 SA00001-2)、HRP 标记羊抗鼠 IgG 二抗(批号 SA00001-1)均购自武汉三鹰生物技术有限公司。

**1.3.3 仪器** 鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)、104T/02 型分析天平(梅特勒-托利仪器上海有限公司)、JXFSTPRP-CL 全自动样品冷冻研磨仪(上海净信)、Thermo LM17R 冷冻高速离心机(塞默飞世尔科技中国有限公司)、Infinite M200 PRO 酶标仪(瑞士 Tecan 公司)、9600 型荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)仪(杭州博日有限公司)、DYCZ-24DN 型电泳仪(北京市

六一仪器厂)、凝胶成像系统(美国伯乐公司)。

**1.3.4 动物分组、造模与取材** 小鼠每日 ig 给予白酒复制慢性酒精中毒模型, 60 只小鼠随机分为空白组、模型组、阳性对照组(牡蛎大豆肽肉碱口服液)及解酒方低、中、高剂量组(以临床成人常用 1 日剂量为基础, 按照体表面积法换算为小鼠每日等效剂量为 0.078 g/20 g 即 3.9 g/kg), 每组 10 只。各组每日先 ig 对应药物 10 mL/kg, 空白组给予等量生理盐水, 阳性对照组 ig 0.013 mL/g, 解酒方低、中、高剂量组分别 ig 1.95、3.90、7.80 g/kg, 6 h 后除空白组外各组 ig 56° 红星二锅头白酒 10 mL/kg, 连续 ig 28 d。眼眶取血后, 依次采集各组织样本, 其中左侧脑组织及部分肝脏观察组织病理形态学变化。右侧脑组织及剩余肝脏-80 °C 冷冻保存备用。

**1.3.5 肝组织、脑组织病理学观察** 肝、脑组织经 4% 多聚甲醛固定后, 进行脱水、包埋和切片用于苏木素伊红(HE)染色, 在光学显微镜下观察肝脏、大脑及海马体病理变化。

**1.3.6 血清及组织生化指标测定** 按照 ELISA 检测说明书分别测定小鼠血清中 AST、ALT 含量、小鼠肝脏中 ADH、ALDH2 含量, 以及肝脏、脑组织中 SOD、GPX4 活性。

**1.3.7 实时荧光定量 PCR (real-time fluorescent quantitative PCR, qRT-PCR) 检测** Trizol 法提取肝、脑组织的 RNA, 根据 One-Step qRT-PCR 试剂盒进行 RT-PCR 反应。反应条件: 50 °C 反转录 15 min; 95 °C 预变性 2 min, 1 个循环; 循环反应 95 °C、15 s, 60 °C、15 s, 共 40 个循环; 溶解曲线分析: 95 °C、15 s, 60 °C、15 s, 95 °C、15 s。通过内参  $\beta$ -actin 校正, 利用公式  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  计算各处理组目的基因相对转录水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列  
Table 1 Primer sequences

引物名称	序列 (5'-3')
PIK3CA-F	CTGCAGTTCAACAGCCACAC
PIK3CA-R	ACAGGTCAATGGCTGCATCA
AKT1-F	CGCTTCTATGGTGC GGAGAT
AKT1-R	GTTCTCCAGCTTCAGGTCCC
mTOR-F	AAGGCCTGATGGGATTTGGG
mTOR-R	GGGGCAGCAGGTTAAGGATT
MAPK3-F	GTCTCTGCCCTCGAAAACCA
MAPK3-R	TGATGCGCTTGTGGGTTG
$\beta$ -actin-F	GAGGGAAATCGTGCGTGAC
$\beta$ -actin-R	GCATCGGAACCGCTCATT

**1.3.8 Western blotting 检测肝、脑组织 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK3 通路相关蛋白表达** 分别提取各组小鼠肝、脑组织总蛋白, 采用 BCA 法定量检测蛋白浓度后, 100 °C 变性 5 min。Western blotting 法检测  $\beta$ -actin (一抗稀释比例 1:20 000)、PI3K、AKT1、mTOR、MAPK3 (一抗稀释比例均为 1:1 000) 蛋白表达量, 加入对应二抗(稀释比例 1:5 000) 孵育后, 加入超敏 ECL 发光显影液进行显影。 $\beta$ -actin 作为内参蛋白, 应用 Image J 软件获取目标蛋白灰度值, 以目标蛋白与内参蛋白的灰度值比值代表目标蛋白的相对表达水平。

**1.3.9 统计学方法** 利用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 通过正态性和方差齐性检验后, 使用单因素方差分析 (One-way ANOVA),  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 用药规律分析

**2.1.1 中药使用频次** 共筛选出 301 首防治 ALD、ARBI 的方剂, 包括 263 味中药(不包含重复方剂), 其中使用频次 > 30 的高频药物共 18 味, 累计频次 830 次, 总占比 42.78%。使用频次前 3 位的中药分别为甘草、陈皮、干姜, 见表 2。

**2.1.2 性味归经及功效分析** 统计分析 263 味中药的功效, 涉及 21 类不同功效, 其中占比超过 10% 的功效分别是清热药和补虚药, 见表 3。防治 ALD、ARBI 的中药药性以温 (92 次, 34.98%)、寒 (89 次, 33.84%) 应用较多; 药味以辛 (120 次, 30%)、苦 (118 次, 29.5%) 为主; 归经前 4 位依次为胃 (112 次, 16.87%)、肺 (107 次, 16.11%)、肝 (106 次, 15.96%)、脾 (101 次, 15.21%), 见图 1。

**2.1.3 中药剂量** 通过 IBM SPSS statistics 26 对高频中药的常用剂量进行统计分析。其中解酒方中甘草的常用量为 18.65 g, 陈皮和干姜的常用量均为 37.3 g (表 4), 均超过其在《中国药典》2025 年版记载的成人常用 1 日剂量 2~10 g, 说明古今用药剂量的显著差异, 这可能受到古今度量衡变化、药物基原与炮制方法、治疗目的等多种因素影响。

**2.1.4 关联规则分析** 取频次 > 30 的药物组合以出现频次排序, 使用 Apriori 算法, 设置最低支持度为 10, 最大前项数为 2, 增益 > 1.0, 见表 5; 支持度  $\geq 10$  的药物组合见图 2-a, 图中节点代表药物, 其大小反映支持度高, 连线表示关联规则, 粗细代表置信度, 越粗表明该配伍关系越稳定可靠。由

表2 高频中药 (频次>30)

Table 2 High-frequency TCMs (frequency > 30)

序号	中药名	频次	占比/%	序号	中药名	频次	占比/%
1	甘草	117	6.03	10	青皮	38	1.96
2	陈皮	75	3.87	11	人参	37	1.91
3	干姜	65	3.35	12	三棱	35	1.80
4	木香	53	2.73	13	茯苓	35	1.80
5	白术	50	2.58	14	砂仁	34	1.75
6	丁香	44	2.27	15	枳壳	34	1.75
7	肉桂	39	2.01	16	葛根	33	1.70
8	大黄	38	1.96	17	巴豆	33	1.70
9	半夏	38	1.96	18	莪术	32	1.65

表3 中药功效分类

Table 3 Classification of efficacy of TCMs

序号	功效分类	频次	占比/%	序号	功效分类	频次	占比/%
1	清热药	44	16.73	12	平肝息风药	8	3.04
2	补虚药	31	11.79	13	祛风湿药	8	3.04
3	化痰止咳平喘药	25	9.51	14	化湿药	7	2.66
4	解表药	18	6.84	15	安神药	6	2.28
5	理气药	17	6.46	16	消食药	6	2.28
6	活血化瘀药	16	6.08	17	拔毒化腐生肌药	5	1.90
7	利水渗湿药	14	5.32	18	攻毒杀虫止痒药	5	1.90
8	温里药	12	4.56	19	开窍药	4	1.52
9	止血药	12	4.56	20	驱虫药	2	0.76
10	泻下药	11	4.18	21	涌吐药	2	0.76
11	收涩药	10	3.80				

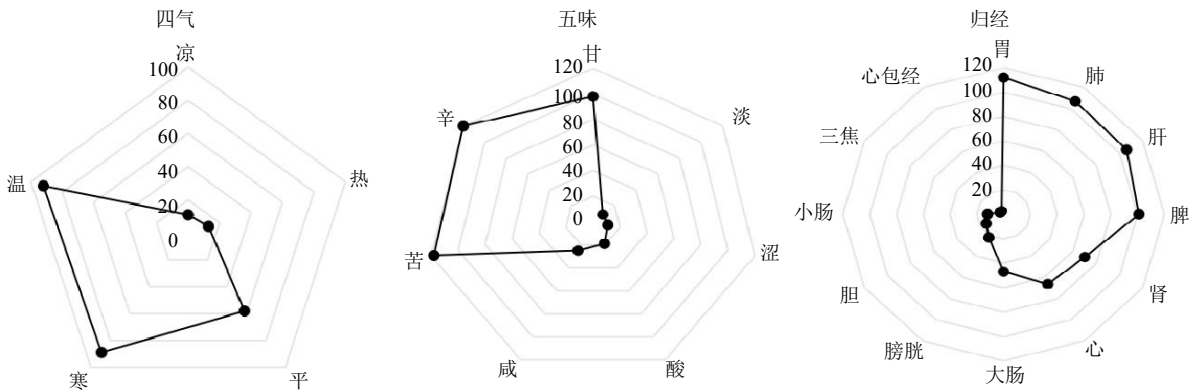


图1 中药四气、五味、归经雷达图

Fig. 1 Radar diagrams of four qi, five flavors and meridians of TCMs

图 2-a 可以看出甘草、干姜、陈皮、木香、白术节点之间的链接较多。当支持度 $\geq 16$ ，核心药物组合为甘草-陈皮-干姜（图 2-b）。

**2.1.5 聚类分析** 应用 SPSS statistics 26 对高频中药进行系统聚类分析，分析方法选择最远邻元素和欧氏距离。当聚类距离 $\geq 10$ ，高频药物聚为 4 类：I 类为草豆蔻、麦芽、乌梅等 14 味中药（主调中焦气机与

脾胃运化）；II 类为大黄、白术、人参、肉桂等 29 味中药（主泻下、理气健脾和散寒温阳）；III 类为陈皮、干姜；IV 类为甘草。当聚类距离 $\geq 15$ ，高频药物聚为 2 类，其中 II 类为陈皮、干姜、甘草，见图 3。

**2.1.6 核心方确定** 综合以上分析结果，确定使用频数最高、强关联规则的核心中药组合为“陈皮-干姜-甘草”，共出现 75 次，且全部为药食同源中药，

表 4 高频中药剂量统计 (频次>30)

Table 4 Statistics on doses of TCMs with high-frequency (frequency > 30)

序号	中药名称	常用量/g	序号	中药名称	常用量/g
1	甘草	18.65	10	青皮	37.30
2	陈皮	37.30	11	人参	37.30
3	干姜	37.30	12	三棱	37.30
4	木香	37.30	13	茯苓	37.30
5	白术	37.30	14	砂仁	18.65
6	丁香	18.65	15	枳壳	37.30
7	肉桂	37.30	16	葛根	37.30
8	大黄	18.65	17	巴豆	18.65
9	半夏	37.30	18	莪术	37.30

表 5 高频中药关联规则分析 (频次>30)

Table 5 Analysis of association rules for TCMs with high-frequency (frequency > 30)

序号	后项	前项	出现频次	支持度/%	增益
1	甘草	陈皮	75	24.92	1.30
2	干姜	白术	50	16.61	2.50
3	甘草	白术	50	16.61	1.34
4	陈皮	丁香	44	14.62	2.10
5	莪术	青皮	38	12.62	4.70
6	木香	青皮	38	12.62	2.84
7	陈皮	青皮	38	12.62	2.22
8	甘草	人参	37	12.29	1.60
9	莪术	三棱	35	11.63	6.72
10	木香	三棱	35	11.63	3.08
11	陈皮	三棱	35	11.63	2.06
12	白术	茯苓	35	11.63	3.27
13	甘草	茯苓	35	11.63	1.76
14	陈皮	砂仁	34	11.30	2.24
15	甘草	砂仁	34	11.30	1.66
16	甘草	葛根	33	10.96	1.72
17	三棱	莪术	32	10.63	6.72
18	青皮	莪术	32	10.63	4.70
19	陈皮	莪术	32	10.63	2.01
20	甘草	干姜、陈皮	31	10.30	1.33

确定其为防治 ALD、ARBI 核心方即药食同源解酒方 (简称解酒方)。

## 2.2 网络药理学分析

**2.2.1 解酒方防治 ALD、ARBI 潜在靶点的获取**  
TCMSP 检索获得解酒方“甘草-陈皮-干姜”的活性成分 102 个, Swiss Target Prediction 预测得到 289 个靶点。通过 OMIM、Genecards 数据库共得到 ALD、ARBI 相关疾病靶点 11 712 个, 将解酒方靶点与疾病靶点取交集, 绘制“药物-疾病”交集靶点图, 得到 254 个潜在靶点, 见图 4。

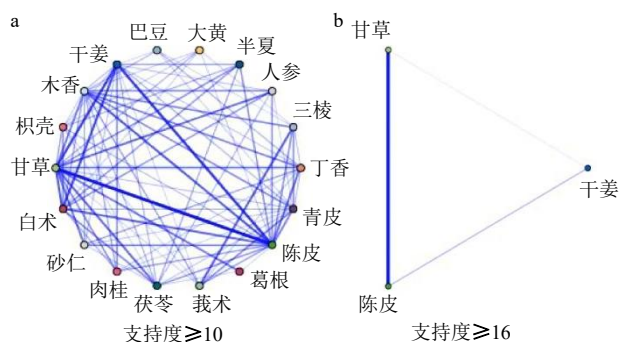


图 2 关联规则网络 (a) 与核心中药组合 (b)  
Fig. 2 Association rule network (a) and core TCM combinations (b)

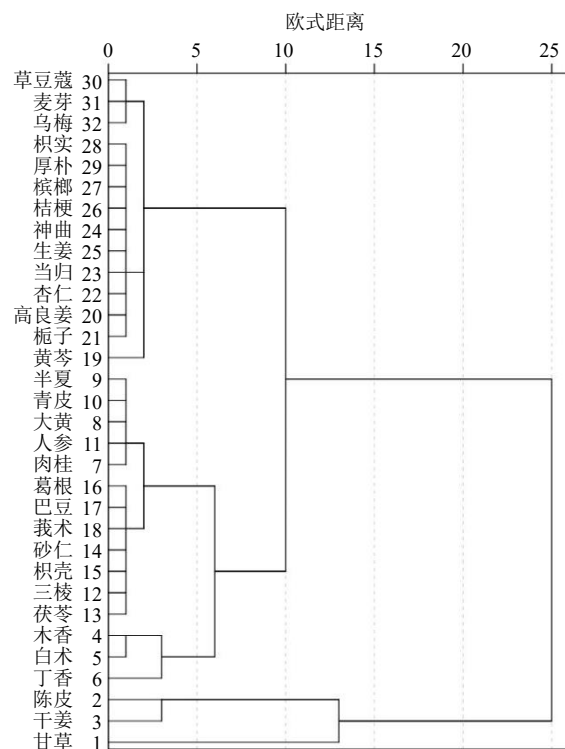


图 3 高频中药聚类分析 (频次≥15)  
Fig. 3 Cluster analysis of TCMs with high-frequency (frequency ≥ 15)

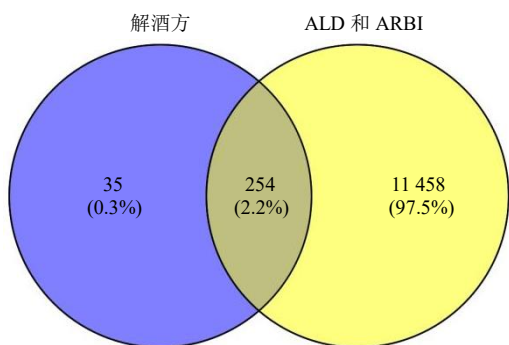


图4 解酒方与酒精性肝损伤 (ALD)、酒精性脑损伤 (ARBI) 交集靶点韦恩图

Fig. 4 Venn diagram of intersection targets for Jiejiu formula and alcoholic liver disease (ALD) as well as alcohol-related brain injury (ARBI)

**2.2.2 解酒方-活性成分-潜在靶点网络构建** 解酒方防治 ALD、ARBI 的潜在靶点与解酒方的活性成分通过 Cytoscape 3.10.0 软件构建解酒方-活性成分-潜在靶点网络图, 见图 5。网络共有 357 个节点和 3 268 条边组成, 通过 CytoNCA Analyze 进行网络拓扑学分析, 根据度值筛选出排名前 5 位的中药核心活性成分, 见表 6。

**2.2.3 PPI 网络的构建及核心靶点的预测** PPI 网络共有 91 个节点、205 条边 (图 6-a)。根据度值大于平均度值 4.51 构建出新的网络图, 共有 35 个节点、118 条边 (图 6-b)。其中, 前 5 的核心靶点包括非受体蛋白酪氨酸激酶 (Src proto-oncogene tyrosine-protein kinase, SRC)、磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基

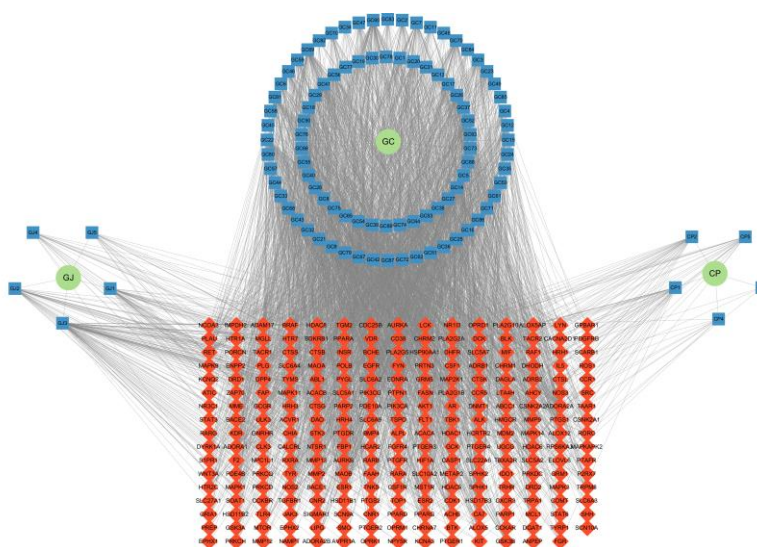


图5 解酒方-活性成分-潜在靶点网络

Fig. 5 Network of Jiejiu formula-active ingredients-potential targets

表6 核心中药主要活性成分

Table 6 Active ingredients of core TCMs

MOLID 号	化合物英文名称	中文名称	度值
MOL002501	[(1S)-3-[(E)-but-2-enyl]-2-methyl-4-oxo-1-cyclopent-2-enyl] (1R,3R)-3-[(E)-3-methoxy-2-methyl-3-oxoprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate	瓜叶菊素 II	95
MOL004978	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	5'-O-甲基光甘草定	92
MOL004974	3'-methoxyglabridin	3'-甲氧基光甘草定	87
MOL004991	7-acetoxy-2-methylisoflavone	7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮	85
MOL004833	phaseolinisoflavan	菜豆异黄酮	84

$\alpha$  亚型 (phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、AKT1、热休克蛋白 90 000 $\alpha$  家族

A 类成员 1 (heat shock protein 90 000 alpha family class A member 1, HSP90AA1)、MAPK3, 见图 6-c。

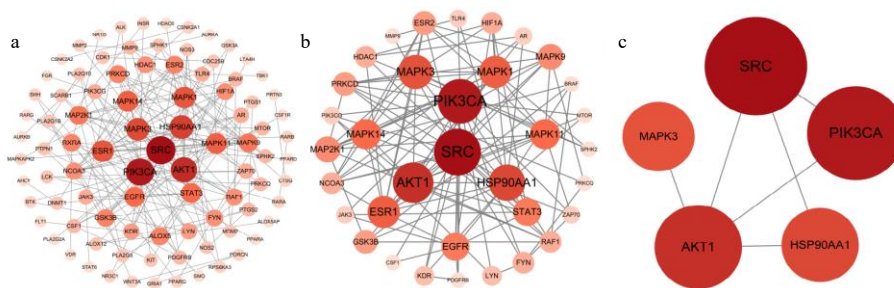


图6 PPI网络 (a; b: 度值>4.51) 与核心靶点 (c)  
Fig. 6 PPI Network (a; b: degree > 4.51) and core targets (c)

**2.2.4 GO与KEGG分析** 对254个交集靶点进行富集分析,共得到865个GO条目和128条KEGG通路。核心靶点参与的BP主要为跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路,CC主要包括线粒体、细胞质的核周区域,MF主要为蛋白激酶活性、以醇基作为受体的磷酸转移酶活性。KEGG主要富集于内分泌抵抗、癌症中的蛋白聚糖、癌症中程序性死亡配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达与程序性死亡受体1 (programmed death 1, PD-1) 检查点通路、催乳素信号通路、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、前列腺癌等 (图7)。图中气泡大小代表基因数量,颜色代表FDR值 ( $FDR \leq 0.01$ ),颜色越浅表示富集结果越可靠。

**2.2.5 分子对接** 将上述5个核心靶点,5个活性成分进行分子对接,每组对接进行10次,选取每组结合能最低的对接结果,见表7。结合能均小于-6.0 kcal/mol 表明结合活性强。选取结合能小于-10.0 kcal/mol 的3个对接构象进行可视化展示,分别是菜豆异黄酮与AKT1、5'-O-甲基光甘草定与AKT1、5'-O-甲基光甘草定与HSP90AA1,见图8。

**2.2.6 分子动力学模拟** 基于分子对接筛选出菜豆异黄酮-AKT1结合能最优复合物进行100 ns分子动力学模拟。均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD) 曲线在模拟后期稳定在0.28 nm左右,表明体系达到平衡 (图9-a)。均方根波动 (root mean square fluctuation, RMSF) 分析显示,20~40与280~340号氨基酸残基波动较大,提示其为潜在关键结合残基 (图9-b)。回旋半径 ( $R_g$ ) 最终稳定于2.06 nm,与RMSD趋势一致,表明结构紧凑 (图9-c)。氢键数目全程维持在1~3个,表明复合物具有良好的氢键相互作用 (图9-d)。SASA值整体呈下降趋势,提示复合物结构更趋紧密 (图9-e)。

如图9f所示,蛋白-小分子复合物的自由能景观图中形成了1个近乎单一且尖锐的最小能量簇,证实结合构象稳定。MM-PBSA计算结合自由能为-120.918 kJ/mol,且能量分解提示VAL-57、TYR-122、VAL-123等残基贡献主要结合能 (图10)。综上分子动力学模拟结果表明,菜豆异黄酮-AKT1复合物结构稳定且紧密结合。

### 2.3 体内实验验证结果

**2.3.1 小鼠肝脏、脑组织病理学分析** 空白组小鼠的肝小叶组织结构清楚,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,肝细胞核膜清楚,核大而圆,核仁1至数个,表明空白组小鼠肝细胞功能活跃。模型组小鼠肝细胞水肿、坏死,肝细胞索排列紊乱;与模型组比较,阳性对照组与解酒方中、高剂量组小鼠肝细胞排列整齐,肝细胞形态趋于正常;而解酒方低剂量组小鼠肝细胞形态有所改善,但仍有部分肝细胞肿胀坏死,见图11。

空白组小鼠脑组织神经细胞核质清晰,数量较多,排列紧密,说明空白组小鼠神经元结构完整,功能稳定。模型组小鼠脑组织神经细胞萎缩,数量减少,胶质细胞反应性增生,说明酒精刺激后的小鼠神经元受到损伤;与模型组比较,各给药组神经细胞均有不同程度改善,见图12。

空白组小鼠海马CA1区神经元核仁明显,结构紧密呈带状排列,无胶质细胞增生;模型组小鼠海马区神经元排列紊乱结构不连续且数量减少,神经元萎缩,胶质细胞形态不规则;与模型组比较,阳性对照组小鼠神经元间隙致密,细胞核仁清晰;解酒方低、中、高剂量组神经元排列整齐,细胞形态清晰完整,胶质细胞增生有所改善,见图13。

**2.3.2 解酒方对小鼠血清ALT、AST的影响** 与空白组相比,模型组小鼠血清中ALT与AST水平明显升高 ( $P < 0.05, 0.01$ ),表明酒精诱导后模型组小

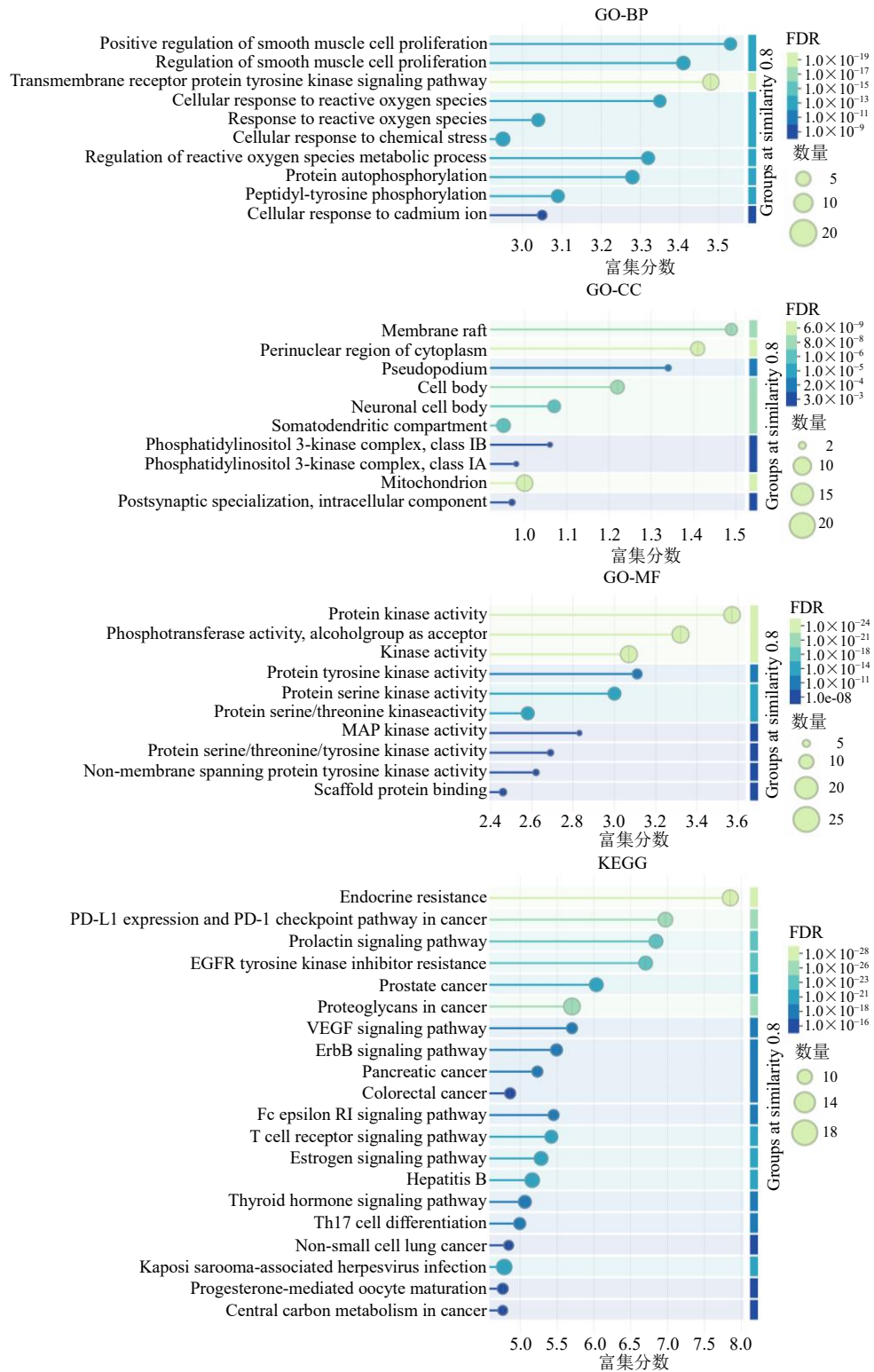


图7 GO功能和KEGG通路富集分析

Fig. 7 Enrichment function analysis of GO and KEGG pathways

鼠的肝脏受到损伤，造模成功。与模型组相比，阳性对照组及解酒方各剂量组小鼠血清 ALT 活性均显著降低 ( $P < 0.01$ )，阳性对照组、解酒方中剂量

组血清 AST 水平显著降低 ( $P < 0.01$ )，见表 8。提示阳性对照组与解酒方中剂量组可一定程度缓解酒精所致的肝脏损伤与炎症。

表 7 分子对接结合能

Table 7 Binding energy of molecular docking

关键成分	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )				
	SRC	PIK3CA	AKT1	HSP90AA1	MAPK3
瓜叶菊素 II	-6.2	-7.6	-9.0	-9.5	-9.4
5'-O-甲基光甘草定	-7.4	-9.0	-10.5	-10.1	-9.8
3'-甲氧基光甘草定	-8.0	-9.2	-9.8	-9.4	-9.9
7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮	-6.7	-8.3	-8.5	-8.8	-8.9
菜豆异黄烷	-7.3	-9.3	-10.6	-9.9	-9.8

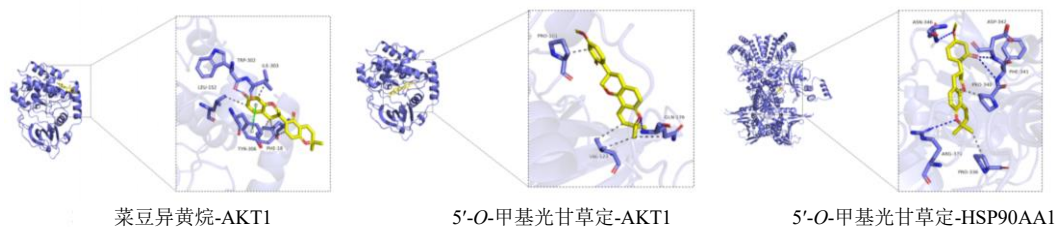
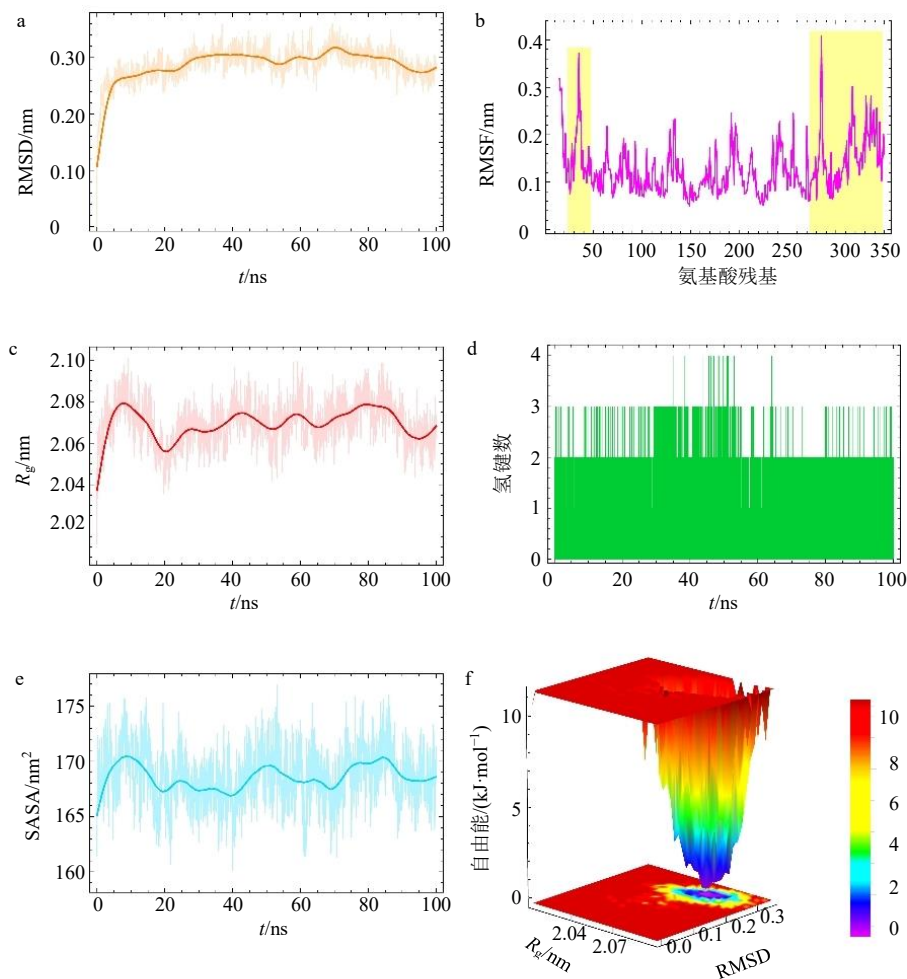


图 8 结合活性较好的分子对接图

Fig. 8 Good binding energy diagram of molecular docking



a-RMSD 曲线; b-RMSF 曲线; c-R<sub>g</sub> 曲线; d-氢键变化曲线; e-SASA 曲线; f-吉布斯自由能 3D 形貌图。  
a-RMSD curve; b-RMSF curve; c-R<sub>g</sub> curve; d-hydrogen bond variation curve; e-SASA curve; f-3D free energy landscape.

图 9 蛋白-小分子复合物在 100 ns 分子动力学模拟分析

Fig. 9 Analysis of molecular dynamics simulation of protein-small molecule complex at 100 ns

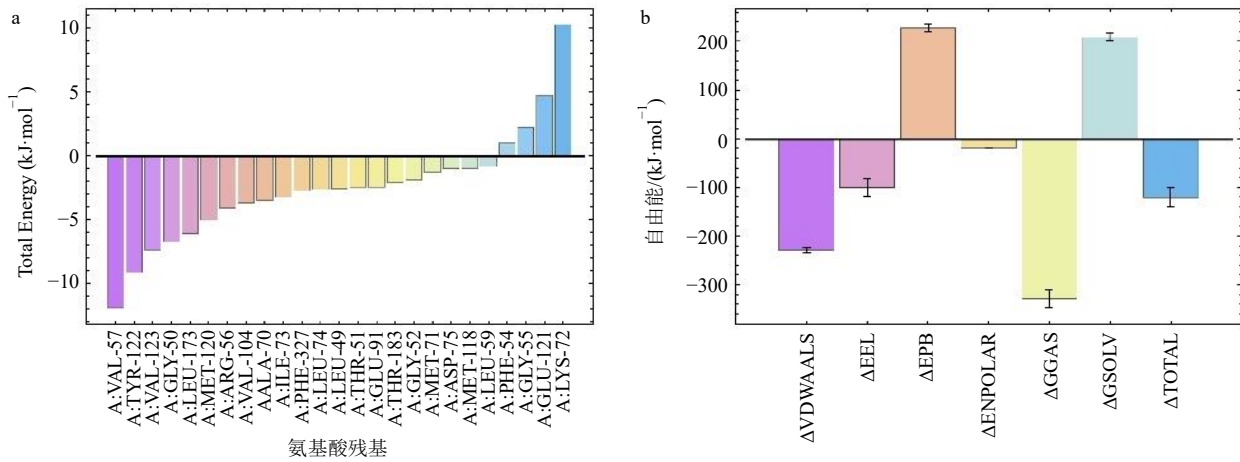
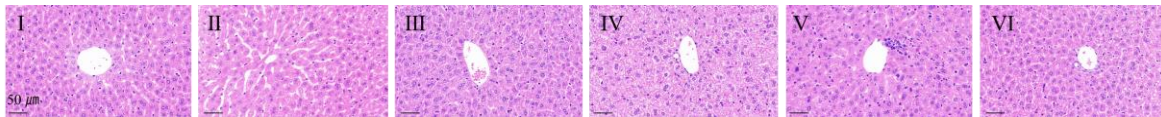


图 10 氨基酸残基能量贡献 (a) 和结合自由能 (b)

Fig. 10 Energy contributions of amino acid residues in protein (a) and binding free energy of protein-small molecule complex (b)



I-空白组; II-模型组; III-阳性对照组; IV-解酒方低剂量组; V-解酒方中剂量组; VI-解酒方高剂量组, 图 11~13 同。

I-blank group; II-model group; III-positive control group; IV-low-dose Jiejiu formula group; V-medium-dose Jiejiu formula group; VI-high-dose Jiejiu formula group, same as below figures 11—13.

图 11 肝组织 HE 染色病理切片 (×20)

Fig. 11 HE-stained pathological sections of liver tissue (×20)

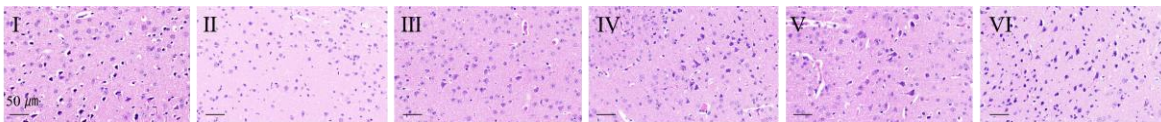


图 12 脑组织 HE 染色病理切片 (×20)

Fig. 12 HE-stained pathological sections of brain tissue (×20)

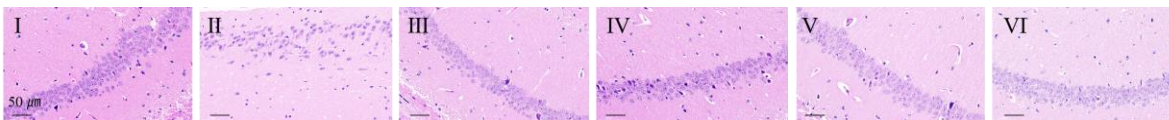


图 13 脑组织海马区 HE 染色病理切片 (×20)

Fig. 13 HE-stained pathological sections of hippocampal region in brain tissue (×20)

**2.3.3 解酒方对酒精性肝损伤小鼠解酒酶活性的影响** 与空白组相比,模型组小鼠的 ADH、ALDH2 水平显著下降 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ),而干预后各组解酒酶活性呈不同程度上调。与模型组相比,解酒方中剂量组的 ADH 活性明显升高 ( $P<0.05$ ),而解酒方高剂量组的 ALDH2 活性显著升高 ( $P<0.01$ )。提示解酒方可能提高解酒酶活性加速酒精代谢以保护肝脏功能,见表 9。

**2.3.4 解酒方对酒精性肝、脑损伤小鼠抗氧化指标**

的影响 与空白组相比,模型组肝组织、脑组织抗氧化酶 (SOD、GPX4) 活性均显著降低 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ),表明酒精诱导后的小鼠肝、脑组织中 SOD 和 GPX4 抗氧化功能受到破坏。药物干预后,与模型组相比,解酒方高剂量组肝组织 SOD 和 GPX4 水平明显提高 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ );与模型组比较,阳性对照组及解酒方低、高剂量组脑组织 SOD 活性显著上调 ( $P<0.01$ ),解酒方低、高剂量组 GPX4 活性显著上调 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ),见表 10。结果提示,

表8 小鼠血清 ALT、AST 水平 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )  
Table 8 Levels of ALT and AST in serum of mice ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )
空白	—	38.82±2.41	107.28±5.48
模型	—	57.02±4.48**	131.84±16.01*
阳性对照	0.013 mL·g <sup>-1</sup>	38.82±7.10##	90.61±13.50##
解酒方	1.95	39.19±8.97##	122.19±1.52
	3.90	38.31±2.73##	101.14±6.62##
	7.80	37.11±4.57##	114.30±9.24

与空白组比较: \**P*<0.05 \*\**P*<0.01; 与模型组比较: #*P*<0.05 ##*P*<0.01, 表 9~12 和图 14、15 同。  
\**P*<0.05 \*\**P*<0.01 vs blank group; #*P*<0.05, ##*P*<0.01 vs model group, same as below tables 9—11 and figures 14, 15.

表9 小鼠肝脏 ADH、ALDH2 活性 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )  
Table 9 Activities of ADH and ALDH2 in liver tissue of mice ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	ADH/(pg·mL <sup>-1</sup> )	ALDH2/(pg·mL <sup>-1</sup> )
空白	—	175.81±3.89	1 547.08±114.41
模型	—	154.80±4.54**	1 300.42±252.34*
阳性对照	0.013 mL·g <sup>-1</sup>	158.69±4.78	1 311.25±213.32
解酒方	1.95	158.41±6.70	1 319.58±256.91
	3.90	172.94±7.65#	1 303.75±189.18
	7.80	162.85±3.56	1 647.92±71.34##

表10 小鼠肝脏、脑组织中 SOD、GPX4 的水平 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )  
Table 10 Levels of SOD and GPX4 in liver and brain tissues of mice ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	肝组织		脑组织	
		SOD/(U·g <sup>-1</sup> )	GPX4/(U·mL <sup>-1</sup> )	SOD/(U·g <sup>-1</sup> )	GPX4/(U·mL <sup>-1</sup> )
空白	—	203.34±7.18	556.09±11.82	195.92±2.17	601.69±10.91
模型	—	164.84±9.39**	498.82±4.55*	127.41±1.78**	541.42±14.92**
阳性对照	0.013 mL·g <sup>-1</sup>	169.91±4.07	505.18±7.16	177.76±2.82##	490.31±16.23
解酒方	1.95	148.16±2.97	483.76±17.69	164.61±4.67##	463.08±17.69
	3.90	173.70±3.24	458.21±16.28	119.90±2.33	599.19±20.86##
	7.80	195.80±1.30##	535.79±14.42#	145.91±1.09##	575.58±11.35#

表11 小鼠肝组织中 PI3K、AKT1、mTOR、MAPK3 的 mRNA 表达水平 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )  
Table 11 mRNA expression levels of PI3K, AKT1, mTOR and MAPK3 in liver tissue of mice ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/(g·mL <sup>-1</sup> )	mRNA 表达水平			
		PI3K	AKT1	mTOR	MAPK3
空白	—	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型	—	0.46±0.08*	0.55±0.13**	0.44±0.24**	1.30±0.11*
阳性对照	0.013 mL·g <sup>-1</sup>	1.25±0.16##	0.94±0.09#	0.93±0.16#	1.21±0.08
解酒方	1.95	1.63±0.57##	1.49±0.32##	1.34±0.16##	1.46±0.12
	3.90	2.06±0.60##	1.57±0.28##	1.26±0.38##	0.83±0.15##
	7.80	1.59±0.44##	1.31±0.42##	1.40±0.61##	1.49±0.49

各给药组可一定程度地提高肝、脑组织抗氧化能力以实现解酒护肝, 预防大脑损伤。

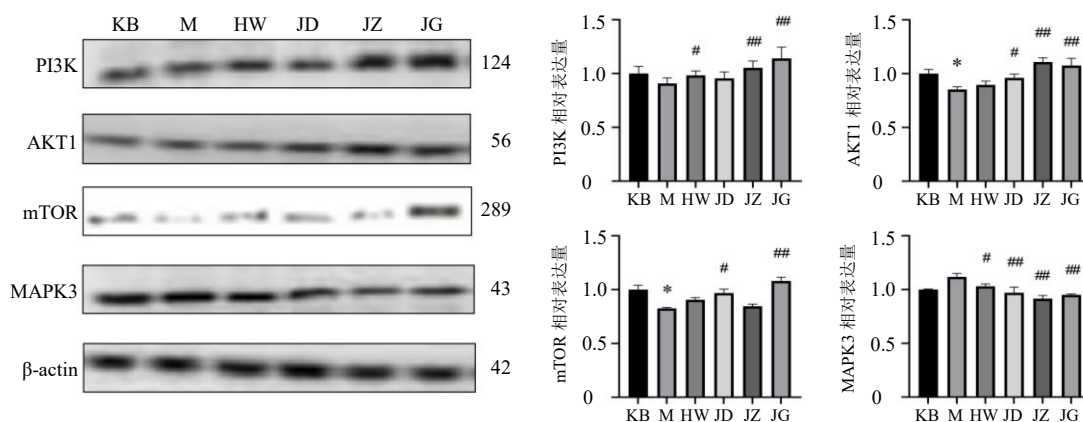
2.3.5 解酒方对小鼠肝组织、脑组织中 PI3K、AKT1、mTOR、MAPK3 mRNA 表达水平的影响 与空白组相比, 模型组肝组织中 PI3K、AKT1、Mtor mRNA 表达水平显著降低, MAPK3 表达水平显著升高 (*P*<0.05、0.01)。与空白组相比, 模型组小鼠脑组织中 PI3K、mTOR 表达水平显著降低, MAPK3 显著升高 (*P*<0.05)。与模型组比较, 肝、脑组织中阳性对照组、解酒方各剂量组的 PI3K、AKT1、mTOR 的 mRNA 表达水平显著升高 (*P*<0.05、0.01), 解酒方中剂量组的 MAPK3 基因表达水平显著降低 (*P*<0.05、0.01), 见表 11、12。提示解酒方通过上调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的 mRNA 表达, 抑制 MAPK3 基因表达干预 ALD、ARBI。

2.3.6 解酒方对小鼠肝组织、脑组织中 PI3K、AKT1、mTOR、MAPK3 蛋白表达水平的影响 结果如图 14、15 所示, 与空白组相比, 模型组小鼠肝组织 AKT1、mTOR 蛋白表达水平明显降低 (*P*<0.05); 与模型组相比, 解酒方高剂量组小鼠肝组织 PI3K、AKT1、mTOR 蛋白表达水平显著升高, MAPK3 蛋白表达水平显著降低 (*P*<0.01), 而阳性对照组和解酒方低、中剂量组蛋白表达水平均有不

表 12 小鼠脑组织中 PI3K、AKT1、mTOR、MAPK3 的 mRNA 表达水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 12 mRNA Expression levels of PI3K, AKT1, mTOR and MAPK3 in brain tissue of mice ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(g·mL <sup>-1</sup> )	mRNA 表达水平			
		PI3K	AKT1	mTOR	MAPK3
空白	—	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型	—	0.43 ± 0.09*	0.48 ± 0.19	0.50 ± 0.16*	1.82 ± 0.08*
阳性对照	0.013 mL·g <sup>-1</sup>	1.01 ± 0.31#	1.39 ± 0.31##	1.31 ± 0.35##	1.39 ± 0.30
解酒方	1.95	1.69 ± 0.62##	2.09 ± 0.69##	1.85 ± 0.53##	1.18 ± 0.14
	3.90	1.81 ± 0.44##	2.35 ± 0.74##	2.08 ± 0.59##	1.05 ± 0.34#
	7.80	3.20 ± 0.47##	1.55 ± 0.42##	1.41 ± 0.48##	2.01 ± 1.32



KB、M、HW、JD、JZ、JG 分别表示空白组、模型组、阳性对照组及解酒方低、中、高剂量组，图 15 同。

KB, M, HW, JD, JZ and JG stand for blank group, model group, positive control group, and low-, medium- and high-dose groups of the antialcoholic prescription respectively, same as fig.15.

图 14 小鼠肝组织中 PI3K、AKT1、mTOR、MAPK3 的相对蛋白表达水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 14 Relative protein expression levels of PI3K, AKT1, mTOR and MAPK3 in liver tissue of mice ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

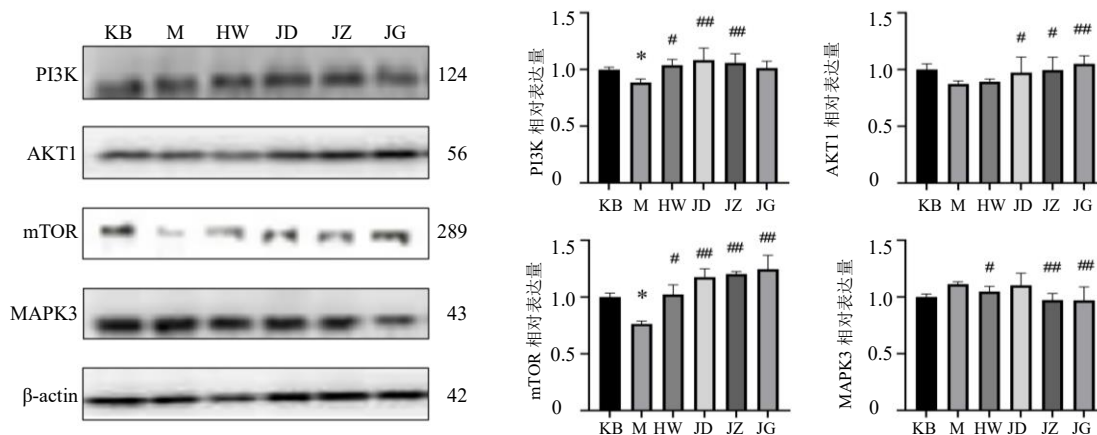


图 15 小鼠脑组织中 PI3K、AKT1、mTOR、MAPK3 的相对蛋白表达水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 15 Relative protein expression levels of PI3K, AKT1, mTOR and MAPK3 in brain tissue of mice ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

同程度改变。与空白组相比，模型组小鼠脑组织 PI3K、mTOR 蛋白表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ )；与模型组相比，解酒方中剂量组脑组织 PI3K、

AKT1、mTOR 蛋白表达水平明显上调 ( $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ )，MAPK3 蛋白表达水平明显下降 ( $P < 0.01$ )，其他给药组均有不同程度改变。表明各干预

组能够参与调控 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK3 信号表达,从而减轻小鼠肝、脑组织酒精性损伤,尤其是解酒方中、高剂量组。

### 3 讨论

历代医家基于酒性热、质湿之特性,自《黄帝内经》始,皆认为酒病首伤脾胃。酒毒湿热朝百脉运行,入胃则胃胀气逆,上达胸膈,内侵肝胆,致肝气郁结气血不畅,加重肝滞血瘀,肝郁生火灼伤肺金,肺气不降化而为痰,随气上达大脑<sup>[33]</sup>,酒毒上扰清窍,酒饮蕴生湿热盘踞心窍,造成神明不清。酒毒致气机不畅血不得行,导致气滞血瘀。气、血、痰、湿相互搏结,进而发展为 ALD、ARBI。针对其病机演变,治法由初期的发汗利湿,转为补益脾胃,至后期凉血解毒、培护正气<sup>[8,11]</sup>。

唐朝是我国历史上医学发展的重要时期,孙思邈所著《备急千金要方》是我国第一部理法方药俱全的医学巨著,与《千金翼方》共同代表 7 世纪时期我国医学发展的最高水平;《外台秘要》医家有言:“不读《千金》,不观《外台》,则医所不广,用药不神”。宋朝是我国历史上科技、文化、经济发展的鼎盛时期,并大力扶持医药事业,《太平惠民和剂局方》是我国历史上第一部由政府颁布的成药、方剂药典,与《太平圣惠方》《圣济总录》并称为宋代三大方书。元朝是我国历史上汉、蒙 2 个民族融合的重要时期,《饮膳正要》由饮膳太医忽思慧编撰,是蒙汉食疗学相互交融、相互补充的典范。明代《普济方》集东汉至明方书之大成,是我国现存收录方剂最大的一部方书,因此本研究主要选择唐朝至明朝时期的代表性方书进行数据挖掘<sup>[34-38]</sup>。

数据挖掘分析表明,使用频次 $\geq 50$ 的高频中药为甘草、陈皮、干姜、木香、白术。解酒高频药物主要为清热类、补虚类、化痰止咳平喘类、解表类、理气类与活血化瘀类,与饮酒所致 ALD、ARBI 不同阶段清热利湿化痰、补脾益胃、行气活血解毒的治疗原则相符合。药性、药味分别以温、寒和辛、苦、甘为主。辛能发散、苦主泻毒、甘善补益,可加速酒精代谢,同时辅以温、寒二性,发挥甘温补脾、辛温通阳、培护正气和修复脏腑功能。归经以胃、肺、肝为主,肺主气,朝百脉,助心行血,肝主疏泄,调达气机与血液。肝升肺降,交互制约,促进酒毒湿热及时排出体内,减轻 ALD、ARBI。

分析高频中药剂量发现古今剂量差异,可能受到以下因素影响,首先,古今度量衡存在显著差异。

以唐代度量衡为例,1 两=37.3 g,而至明、清时期已接近现代标准。若直接按古方剂量换算,易出现用量偏差。因此本研究未照搬古方剂量,而是结合现代药典规定与度量衡相关文献,既保留了传统中药配伍,又保证了现代用药安全。其次,不同的药物基原与炮制方法也影响剂量。古代中药多为野生,炮制方法有所差异,药力峻猛;而现代中药多为栽培,且炮制手段规范,药力温和。同时本研究针对药食同源中药,剂量上更偏于日常调理和长期服用,并且不同治疗目的同样影响剂量。传统解酒方多用于急性酒精中毒,以解酒醒脾为治疗目的,用药偏于速效;而本研究针对慢性酒精性肝、脑损伤,治疗目标在于长期干预、未病先治,用药更强调缓和与可持续性。

基于数据挖掘统计分析,确定甘草-陈皮-干姜为防治 ALD、ARBI 的核心组方,且 3 味均为药食同源中药,因此命名为“药食同源解酒方”。关联规则分析显示甘草-陈皮为出现频次最高的药对,方中甘草补脾益气、清热解毒;陈皮理气健脾、燥湿化痰;二者一补一调,补而不滞,行而不损,合用为调理中焦的要药,恢复酒毒所伤的脾胃运化功能。在此基础上,佐以干姜温中散寒、降逆止呕,增强了温运中阳之力,体现了健脾理气、和胃降逆的治疗原则。综上所述,本组合契合了酒病不同阶段清热利湿、健脾理气、和中解毒的治疗原则。解酒方中甘草-陈皮配伍应用出现在异功散及二陈汤等方剂中,研究显示异功散中药物均为治疗痴呆症的常用药物,通过调节脑水液代谢系统相关蛋白表达,改善 APP/PS1 转基因小鼠脑内神经细胞损伤,增强模型小鼠学习记忆能力<sup>[39]</sup>。陈皮-干姜、甘草-陈皮及甘草-干姜的配伍应用多具有益气健脾、行气化滞、燥湿化痰等功效。如橘皮汤仅包含橘皮、生姜二味中药,具有行滞、止呕的功效,现多用于治疗各类呕吐恶心、呕逆等胃肠道疾病<sup>[40]</sup>;相较于生姜,干姜性偏热,强于温里,对于长期饮酒造成的脾胃虚寒,效果更佳,可缓解中焦虚冷,水饮内停症状。同时研究证明<sup>[41]</sup>,橘皮汤可加快醒酒时间,加速酒精代谢、改善脂质代谢、减轻氧化应激反应从而发挥治疗 ALD 的作用。

现代药理研究亦证实,3 味中药及其活性成分在胃肠道、肝脏及神经系统保护方面具有明确作用。甘草中三萜类成分具有抗炎、保肝、调节氧化应激等作用,其中甘草酸是护肝的有效成分;多糖

类成分可通过抑制细胞色素 P450 的活性用于治疗神经系统疾病<sup>[6,42]</sup>；黄酮类成分能够有效降低氧化水平，进而减少活性氧、丙二醛等代谢产物累积<sup>[43]</sup>；尤其是甘草酸二铵临床用于治疗急、慢性肝炎导致的 AST 升高。陈皮中黄酮类成分可通过清除自由基、增强提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）活性、抑制脂质过氧化和调节 MAPK 通路改善酒精性肝损伤<sup>[44]</sup>。生姜中 6-姜烯酚通过核因子- $\kappa$ B（nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B）/MAPK 信号通路发挥对 D-半乳糖胺诱导肝毒性的预防作用<sup>[45]</sup>。综上，3 味中药在传统医学及现代研究中用于防治 ALD、ARBI 具有理论依据。中西医结合治疗在 ALD、ARBI 等慢性多机制疾病的防治中，具有多靶点干预、整体性协调的优势。但由于中药复方成分复杂，体内活性代谢产物繁多，目前现有科学技术手段无法完全阐明其体内代谢过程；并且传统医学与西方医学在疾病发病机制、疗效评价标准等方面存在差异，因此中西医结合治疗应聚焦于明确药效物质基础、构建契合中西医诊疗特色的评价体系、推动传统医学与西方医学理论与实践的有机融合，进一步促进中西医结合治疗方法从经验性科学走向规范化科学。

本研究旨在研发能够用于减轻 ALD、ARBI 的药食同源产品，同时为综合评价药食同源解酒方与市场常用产品之间存在的效果差异和潜在优势提供依据。故选择目前市场上缓解 ALD 的代表性保健食品——海王金樽牌牡蛎大豆肽肉碱口服液作为阳性对照，已有研究证实<sup>[46]</sup>该产品中牡蛎肽具有解酒保肝作用。

为评估网络药理学结果的可信度，本研究系统调整了 OB 和 DL 的筛选值，结果显示核心靶点（如 SRC、PI3K、AKT1、MAPK3）始终稳定存在于交集核心。这说明网络药理学研究方法具有稳定性，能够系统地揭示“成分-靶点-通路”的潜在关系，但可能存在假阳性结果。为此，本研究进一步通过分子对接技术模拟验证关键成分与核心靶点的结合能力。并利用动物实验从体内验证的角度，对网络预测的关键通路及机制进行了多维度、递进式研究，旨在最大程度地规避单一方法的局限，提高研究的可信度。此外研究结果亦受到现有数据库收录一致性和预测算法差异性的限制，未来需随数据库的更新与方法的优化而不断深化认识。

KEGG 主要富集于内分泌抵抗。“内分泌抵抗”

通路主要包括 PI3K/AKT、MAPK/细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）、mTOR 等信号轴，以及胰岛素样生长因子、雌激素受体等调控节点。研究表明，慢性酒精中毒可通过以下机制激活该通路相关分子：其一，酒精代谢过程中产生的氧化应激与炎症反应可激活“内分泌抵抗”通路的关键下游效应器即 PI3K/AKT 与 MAPK 信号通路；其二，长期饮酒可干扰下丘脑-垂体-肾上腺轴功能，导致皮质醇等激素水平紊乱，最终形成“代谢性内分泌失衡”。而“内分泌抵抗”通路的富集，实质上反映了解酒方对 ALD、ARBI 中“代谢-炎症-激素调控”网络系统性紊乱的干预，可能体现了其通过多途径调节内分泌代谢紊乱进而改善肝脑损伤的作用机制。

而网络药理学与实验验证共同提示，解酒方防治 ALD 与 ARBI 的主要机制可能在于其对 PI3K/AKT/mTOR 与 MAPK 信号通路的协同调控。本研究不仅观察到 2 条通路相应关键变化，更通过多层证据，初步勾勒出其作用路径。解酒方具备源头减毒与过程抗氧化的双重效应，通过促代谢和抗应激共同为细胞修复创造条件。本研究发现，解酒方能显著提升 ADH 与 ALDH2 活性，加速乙醇代谢及其毒性中间产物乙醛的清除，直接减轻酒精造成的化学损伤；同时，肝、脑组织中 SOD 和 GPX4 水平显著回调，标志着解酒方强化了内源性抗氧化防御系统，有效缓解了酒精引发的氧化应激。而肝、脑组织中不同干预组 SOD、GPX4 变化趋势的不一致性反映了酒精性肝脑损伤中不同组织对药物干预的差异性响应，也提示解酒方对肝与脑的保护机制可能不完全相同。

研究显示解酒方对 PI3K/AKT/mTOR 与 MAPK3 通路具有调节作用，是连接改善上游代谢与保护下游组织的核心中枢。酒精暴露所致的氧化应激和代谢产物堆积会破坏细胞内信号稳态，一方面抑制促修复的 PI3K/AKT/mTOR 通路，另一方面，MAPK3 的 mRNA 水平出现显著变化。MAPK3 是经典 MAPK 信号通路的组分之一，其转录上调可能反映了细胞对酒精刺激的转录响应。本研究证实解酒方干预后，PI3K/AKT/mTOR 通路关键基因表达上调，而 MAPK3 表达受到抑制。在肝脏中，AKT1 激活可抑制促凋亡蛋白，促进肝细胞存活与再生；而 mTOR 的活化则能增强蛋白质合成与代谢适应，有利于肝组织修复。与之相反，MAPK3 的持续激

活会驱动肝星状细胞增殖与转化,是肝纤维化发生的关键步骤,同时其还能促进炎症因子产生。因此,解酒方通过上调PI3K/AKT/mTOR并抑制MAPK3,可能从“促进肝细胞修复”和“抑制肝纤维化及炎症反应”2个方面协同解释其改善肝脏组织形态及降低ALT、AST水平的机制。此外,在大脑中,AKT1与mTOR信号对于神经修复、神经元存活、突触可塑性以及自噬过程至关重要,而MAPK3的异常激活则与小胶质细胞、星形胶质细胞活化及神经炎症放大等密切相关。解酒方各给药组能够显著改善神经元形态结构与排列,减轻胶质细胞增生,表明解酒方对酒精性脑损伤具有一定修复作用。对这2条通路的调节可能意味着解酒方在减弱炎症攻击的同时,增强了对神经元的修复能力。不仅验证了网络药理学预测的关键靶点,更重要的是在ALD、ARBI这一共病模型中,揭示了解酒方可能通过1个多靶点网络,同时调节肝、脑两大器官中2条互作关键信号通路的平衡,进而重塑被酒精破坏的细胞增殖/凋亡、神经损伤/修复等之间的平衡,这种对PI3K/AKT/mTOR和MAPK3信号的协同调控策略更全面地展现出中医药多成分、多靶点、多通路的整体调节特色,为理解复方中药治疗复杂性疾病提供了新的机制视角,同时也为中医药“既病防变”理念提供了现代科学依据,为开发用于预防酒精相关性肝脑损伤的功能性产品奠定了理论基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中国营养学会. 中国居民膳食指南 (2022) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1-410.
- [2] 付佳音, 王龙华, 杨涵越, 等. 酒精相关性肝病的发病机制及其营养干预研究进展 [J]. 食品科学, 2025, 46(22): 372-385.
- [3] Wu M Y, Qin S X, Tan C Q, *et al.* Estimated projection of incidence and mortality of alcohol-related liver disease in China from 2022 to 2040: A modeling study [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 277.
- [4] 孙鹤鸣, 王星语, 高沿航. 酒精性肝病研究进展: 现状、挑战与展望 [J]. 肝脏, 2025, 30(3): 291-295.
- [5] Singal A K, Mathurin P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: A review [J]. *JAMA*, 2021, 326(2): 165-176.
- [6] 孟文文, 刘慧茹, 张文光, 等. 中药防治酒精性肝病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 868-881.
- [7] 杨文惠. 药用植物野葛对酒精性神经损伤的保护作用 [D]. 大连: 大连理工大学, 2022.
- [8] 胡晓阳, 郭钟秀, 李立恒. 酒精性肝损伤伴脑损伤中西医结合研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 19-21.
- [9] Pavlov C S, Varganova D L, Casazza G, *et al.* Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 91(8): 52-66.
- [10] Lee J Y, Jee Y M, Yang K, *et al.* Alcohol-induced oxidative stress and gut-liver-brain crosstalk: Expanding the paradigm from ALD to MetALD [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(10): 1196.
- [11] 杨柳, 薄颖异, 于冰莉, 等. 中医药防治酒精性肝病概况及相关机制研究进展 [J]. 中成药, 2020, 42(3): 719-726.
- [12] 孙思邈. 备急千金要方 [M]. 魏启亮, 郭瑞华, 点校. 北京: 中医古籍出版社, 1999: 1-200.
- [13] 孙思邈. 千金翼方 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2008: 1-670.
- [14] 王焘. 外台秘要方 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2013: 1-1255.
- [15] 宋·王怀隐. 太平圣惠方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958: 1-4879.
- [16] 宋太医局. 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 1-398.
- [17] 宋·赵佶编. 圣济总录 (200卷) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962: 1-4936.
- [18] 沙图穆苏. 瑞竹堂经验方 [M]. 第2版. 宋白杨, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 1-109.
- [19] 忽思慧. 饮膳正要 [M]. 影印版. 北京: 中国书店, 2021: 1-325.
- [20] 危亦林. 世医得效方 [M]. 王育学, 点校. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 1-685.
- [21] 明·朱橚. 普济方-第9册 婴孩 (卷358~卷408) [M]. 影印本. 北京: 人民卫生出版社, 1958: 1-1441.
- [22] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 16-207.
- [23] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 1-512.
- [24] 江苏新医学院. 中药大辞典 (上册) [M]. 缩印本. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 1-2937.
- [25] 江苏新医学院. 中药大辞典 (下册) [M]. 缩印本. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 1-2935.
- [26] 卢嘉锡. 中国科学技术史-度量衡卷 [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 1-465.
- [27] 颜文强. 历代中药度量衡演变考论 [J]. 老子学刊, 2016(1): 137-144.
- [28] 袁一顺, 刘中勇, 刘言薇, 等. 中药调节肠道菌群的物质基础及用药规律研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(16): 2889-2895.
- [29] Meng J Q, Li S T, Shao X, *et al.* Integrating network

- pharmacology and multidimensional bioinformatics: Mechanistic exploration of six food and medicine homology plants in coronary heart disease therapy [J]. *Comput Biol Chem*, 2026, 120: 108694.
- [30] Tiemann JKS, Szczuka M, Bouarroudj L, et al. MDverse, shedding light on the dark matter of molecular dynamics simulations [J]. *Elife*, 2024, 12: RP90061.
- [31] Gargano S, Iacoviello D F, Iacovelli F, et al. Comparison among amber-ff14SB, amber-ff19SB, and CHARMM36 force fields for ionic and electroosmotic flows in biological nanopores [J]. *J Chem Theory Comput*, 2025, 21(22): 11772-11782.
- [32] Valdés-Tresanco M E, Valiente P A, Moreno E. gmx\_MMPBSA: A new tool to perform end-state free energy calculations with GROMACS [J]. *J Chem Theory Comput*, 2021, 17: 6281-6291.
- [33] 周可林, 陈绍红. 伤酒导致多脏器损伤的中医研究 [J]. *中国社区医师*, 2016, 32(27): 14.
- [34] 李希尧, 高宏杰, 孙鲁英, 等. 《备急千金要方》和《千金翼方》治疗肾系水肿用药规律挖掘研究 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(36): 135-139.
- [35] 朱立国, 孙凯, 魏戌, 等. 《外台秘要》腰痛方证治特点及用药规律探析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(9): 1188-1190.
- [36] 高利东, 刘佳, 王哲, 等. 基于《太平惠民和剂局方》中成药的历史兴衰探讨我国未来中成药应用模式 [J]. *中成药*, 2023, 45(11): 3740-3745.
- [37] 李靖华, 姚子昂, 钟丰鹰, 等. 中医学内涵视角下对《饮膳正要》的研究回顾与再思考 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(18): 124-126.
- [38] 杨倩, 郑曙琴. 《普济方·消渴门》用药规律研究 [J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(1): 159-162.
- [39] 曾静, 花雷, 阳勇, 等. 异功散通过调控脑水液代谢改善 APP/PS1 转基因小鼠的学习记忆能力 [J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(10): 2015-2023.
- [40] 马悦宁, 张惠珏, 刘小钰, 等. 橘皮汤及其变方的古今应用 [J]. *系统医学*, 2018, 3(10): 191-192.
- [41] 其乐木格, 杨宗慧, 卫紫琪, 等. 四首古方解酒护肝作用对比及其机制初探 [J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(2): 161-171.
- [42] Du J, Chen Z J, Chen X D, et al. Inhibition of *Glycyrrhiza* polysaccharide on human cytochrome P450 46A1 *in vitro* and *in vivo*: Implications in treating neurological diseases [J]. *Curr Drug Metab*, 2024, 25(3): 227-234.
- [43] 周梓洋, 赵艺欣, 于静波, 等. 甘草活性成分及抗抑郁机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4136-4146.
- [44] Gao S H, Chen X J, Yu Z Q, et al. Progress of research on the role of active ingredients of *Citri Reticulatae Pericarpium* in liver injury [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154836.
- [45] Xiufang Z, Qian D, Xu L, et al. Preventive Effect of 6-shogaol on *D*-galactosamine induced hepatotoxicity through NF- $\kappa$ B/MAPK signaling pathway in rats [J]. *Physiol Res*, 2023, 72(4): 445.
- [46] 江新辉, 江敏, 江铭福, 等. 牡蛎肽对酒精性肝损伤与体力疲劳的影响 [J]. *中国食品学报*, 2024, 24(7): 201-207.

[责任编辑 潘明佳]