

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2025.09.10

基于网络药理学和分子对接技术 探究绝经后肝纤维化的中药用药规律*

杨竹青^{1,2}, 郭敏¹, 徐文倩^{1,2}, 刘镇亚^{1,2}, 王璐^{1,2}, 姚翠翠^{1,2}, 李合国^{1△}

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 河南 郑州 450000;

2 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046

[摘要] 目的:采用网络药理学和分子对接方法探究中药干预绝经后肝纤维化的物质基础和用药规律。方法:利用人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)检索并筛选绝经后肝纤维化的相关靶点,通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)匹配可作用于靶点的化合物和中药,对潜在靶点使用核心靶基因导入基因功能注释数据库(the database for annotation visualization and integrated discovery, DAVID)进行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。通过Cytoscape 3.8.2软件构建“靶点-化合物-中药”网络。使用AutoDock vina 1.1.2对核心靶点与核心化合物进行分子对接。收集中药的性味、归经等信息,分析总结所获得中药的使用规律。结果:共获得中药干预绝经后肝纤维化的25个潜在作用靶点(其中核心靶点有KDR、CASP3、TNF、TP53、IL6、AKT1、EGFR)、120个候选化合物(其中核心化合物有槲皮素、表没食子儿茶素没食子酸酯、漆黄素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、汉黄芩素)、352味中药(其中核心中药有土茯苓、白果、甘草、余甘子、杜仲、桑葚、枇杷叶、红芪);分子对接结果显示,核心靶点与核心化合物均具有较好的结合活性;发现13个“靶点-化合物”网络外的核心靶点化合物新组合;中药多属于苦、辛、甘味,药性多为寒性,多归肝、肺、胃、脾、肾经。结论:本研究较为系统地预测了具有干预绝经后肝纤维化作用的物质基础及其相关机制,中药归经等信息;提示针对绝经后肝纤维化可从肝肾、脾胃、肺等脏腑着手论治。

[关键词] 肝纤维化;绝经;网络药理学;分子对接;中医药**[中图分类号]** R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)09-0046-08

Exploring Medication Rules of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Postmenopausal Liver Fibrosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

YANG Zhuqing^{1,2}, GUO Min¹, XU Wenqian^{1,2}, LIU Zhenya^{1,2}, WANG Lu^{1,2}, YAO Cuicui^{1,2}, LI Heguo^{1△}

1 Gastroenterology and Hepatobiliary Medicine,

The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China;

2 The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract Objective: To survey the material basis and medication rules of TCM for the intervention of postmenopausal liver fibrosis by using network pharmacology and molecular docking. Methods: GeneCards was used to identify disease-related targets, TCM and TCM-derived compounds acting on the targets were identified using TCMSP, KEGG pathway enrichment analysis was conducted on the potential targets after they were imported into DAVID. The network of "targets-compound-TCM" was built via Cytoscape 3.8.2, molecular docking between core targets and core compounds was performed using AutoDock vina 1.1.2. Following the collection of data on herbal properties (including nature, flavor, and meridian tropism), the medication rules of the herbs employed were analyzed and summarized. Results: All 15 potential targets, 120 candidate compounds and 352 herbs were identified for herbal intervention in postmenopausal liver fibrosis, among them, the core targets contained KDR, CASP3, and TNF, alongside TP53, IL6, AKT1 and EGFR, the core compounds covered quercetin, epigallocatechin gallate, and luteolin, kaempferol, luteolin, naringin, and gallic acid, and the core herbs included *Tufuling* (*Smilacis glabrae rhizoma*), *Baiguo* (*Ginkgo semen*), and *Gancao* (*Glycyrrhizae radix et rhizoma*), *Yuganzi* (*Phyllanthi fructus*), *Duzhong* (*Eucommiae cortex*), mulberry, *Pipaye* (*Eriobotryae folium*), and *Hongqi* (*Hedysari radix*). Molecular docking results demonstrated strong binding affinity between core targets and core compounds; a new combination of 13 core target compounds outside the "target-compound" network was found; most of herbs have bitter, pungent and sweet flavors, and they are of cold nature, entering the meridians of liver, lung, stomach,

spleen and kidney. Conclusion: The research systematically identifies the material basis for the intervention of postmenopausal liver fibrosis and its relevant mechanism; the data including meridian tropism and others suggest that the treatment for the disease start on the foundation of liver and kidney, spleen and stomach, and lung.

Keywords liver fibrosis, postmenopausal; network pharmacology; molecular docking; TCM

肝纤维化是肝脏对慢性损伤的病理性修复结果,肝损伤导致肝星状细胞(hepatic stellate cells,HSCs)激活,使细胞外基质(extracellular matrix,ECM)生成和分泌增多,进而发展为肝纤维化^[1]。研究发现,老年女性绝经后肝纤维化的发病和进展速度高于绝经前以及相同年龄阶段的男性^[2-3]。雌激素对肝脏具有保护作用,能够降低肝组织损伤、减缓肝纤维化进展^[4]。老年女性绝经后体内雌激素处于一个相对缺乏的状态,从而引发一系列体内物质代谢异常,促进肝纤维化发展。因此,适量补充外源性雌激素可以防治绝经后女性肝纤维化,改善其生存质量^[5]。但长期应用雌激素疗法会导致严重副作用^[6],对治疗绝经后肝纤维化具有较大局限性。

中医药治疗肝纤维化副作用小,在抗肝纤维化方面具有一定疗效。如一贯煎可抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells,HSC)-T6增殖,降低I型和III型胶原含量,提高雌激素受体表达,从而发挥抗肝纤维化的作用^[7]。中药补骨脂内所含补骨脂素可通过抑制HSC-T6增殖和抗HSC-T6氧化应激,发挥抗肝纤维化的作用^[8]。因此,进一步研究中药治疗绝经后肝纤维化的作用,系统总结中药用药规律,对寻找长期安全有效的疗法和开发相关新药具有一定参考价值。

本研究采用网络药理学与分子对接方法,从绝经后肝纤维化的相关靶点着手,匹配相对应的化合物与中药,进而分析靶点、化合物、中药之间的联系,并对中药治疗绝经后肝纤维化的物质基础和用药规律进行初步探讨,为后续中药的选择、中医理论的探讨、药物的开发等提供一定思路和理论依据。研究流程图见图1。

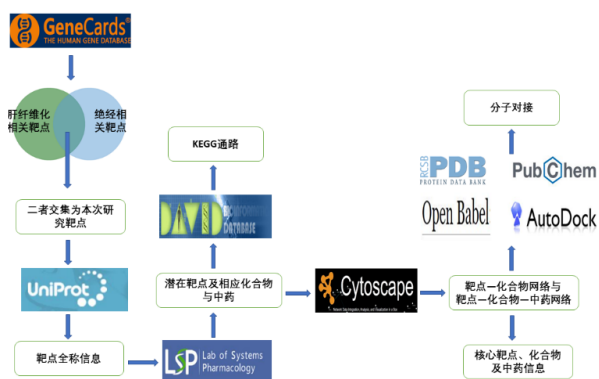


图1 研究流程图

1 资料与方法

1.1 绝经与肝纤维化相关靶点筛选 利用人类基因数据库(the human gene database, GeneCards, <https://www.genecards.org/>),以“liver fibrosis”“hepatic fibrosis”“menopause”为检索词,收集绝经与肝纤维化相关靶点。根据相关性得分筛选两者相关靶点并去除重复靶点后,通过微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)将绝经与肝纤维化相关靶点取交集,交集靶点即为绝经后肝纤维化的相关靶点。利用UniPort(<https://www.uniprot.org/>)数据库检索交集靶点全称。以靶点在中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSp, <https://old.tcmsp-e.com/index.php>)中可匹配到满足类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 ,口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 的化合物为标准,确定治疗绝经后肝纤维化的潜在作用靶点。

1.2 绝经后肝纤维化潜在靶点的京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析 将绝经后肝纤维化的潜在靶点导入核心靶基因的基因功能注释数据库(the database for annotation visualization and integrated discovery, DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>)进行分析,结果按照P值从小到大排序,以 $P > 0.05$ 为标准,筛选排名靠前的KEGG通路关键信息。利用微生信平台对结果进行可视化分析。

1.3 候选化合物筛选及“靶点-化合物”网络构建 通过TCMSp数据库收集作用于绝经后肝纤维化相关靶点的化合物,以 $DL \geq 0.18$, $OB \geq 30\%$ 为标准,筛选出候选化合物。将候选化合物与潜在靶点导入Cytoscape 3.8.2软件构建“靶点-化合物”网络,选取度值(degree)和介数(betweenness)大于平均值的靶点与化合物作为核心靶点,用于核心化合物分子对接。

1.4 含有候选化合物的中药筛选及“靶点-化合物-中药”网络构建 使用TCMSp平台收集包含候选化合物的中药,通过Cytoscape 3.8.2软件构建“候选化合物-中药”网络,随后将“靶点-化合

物”网络与“化合物-中药”网络合并,建立“靶点-化合物-中药”网络。

1.5 中药数据整理及频数统计 以《中华人民共和国药典》^[9]和《中药学》^[10]先后顺序为标准,匹配出包含候选化合物的中药性味、归经等信息,随后进行频数统计分析。删除缺乏性味、归经等信息的中药。

1.6 “核心靶点-核心化合物”分子对接验证 将“1.3”中获得的核心化合物作为配体,从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中下载其3D结构文件,并使用OpenBabel 3.1.1软件转换为PDB格式保存。以“1.3”中获得的核心靶点作为受体,从Protein Data Bank数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载其3D结构文件,使用PyMOL 2.5.1软件对受体进行去除水分子、去除原始配体等操作。运用AutoDockTools 1.5.6软件将受体和配体转化为PDBQT格式保存。

使用AutoDock vina 1.1.2进行分子对接,以对接评分Affinity评估靶点与化合物之间的结合活性,评分越低表明结合活性越好。选取每个靶点中对接评分最低的组合,利用PyMOL 2.5.1软件进行可视化处理。

2 结果

2.1 绝经与肝纤维化相关靶点 通过Gene - Cards数据库检索,以相关性得分中位数为标准进行筛选,获得肝纤维化相关靶点568个,绝经相关靶点213个。将肝纤维化与绝经相关靶点通过微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)取交集,获得60个共同靶点,为绝经后肝纤维化的相关靶点。其中25个靶点在TCMSP数据库中可匹配到满足OB \geq 30%,DL \geq 0.18的化合物,将这25个靶点确定为治疗绝经后肝纤维化的潜在作用靶点。见表1。

表1 治疗绝经后肝纤维化的潜在作用靶点信息

序号	基因	UniProt 编号	潜在作用靶点
1	AKT1	P31749	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase
2	ADIPOQ	Q15848	Adiponectin
3	ALB	P02768	Albumin
4	APOB	P04114	Apolipoprotein B-100
5	CYP1A2	P05177	Cytochrome P450 1A2
6	CD36	P16671	Platelet glycoprotein 4
7	CYP1A1	P04798	Cytochrome P450 1A1
8	CRP	P02741	C-reactive protein
9	CDH1	P12830	Cadherin-1
10	CASP8	Q14790	Caspase-8
11	CASP3	P42574	Caspase-3
12	GSTP1	P09211	Glutathione S-transferase P
13	IL6	P05231	Interleukin-6
14	IGFBP3	P17936	Insulin-like growth factor-binding protein 3
15	GSTM1	P09488	Glutathione S-transferase Mu 1
16	IGF2	P01344	Insulin-like growth factor II
17	EGFR	P00533	Epidermal growth factor receptor
18	MTOR	P42345	Serine/threonine-protein kinase mTOR
19	KDR	P35968	Vascular endothelial growth factor receptor 2
20	NOS3	P29474	Nitric oxide synthase, endothelial
21	TP53	P04637	Cellular tumor antigen p53
22	TNF	P01375	Tumor necrosis factor
23	SERPINE1	P05121	Plasminogen activator inhibitor 1
24	TGFB1	P01137	Transforming growth factor beta-1 proprotein
25	PPARG	P37231	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

2.2 KEGG 通路富集结果 共获得62条通路,选取前25条通路,见图2。通路富集结果发现,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylyno-

sitol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase 3,MAPK)、p53、腺苷酸活化蛋白激酶

(AMP-activated protein kinase, AMPK)等是与绝经后肝纤维化相关的重要通路。

2.3 候选化合物及“靶点-化合物”网络 根据相关靶点对TCMSP数据库进行检索,最终获得120个候选化合物。将潜在靶点与候选化合物建立“靶点-化合物”网络,见图3。该网络由145个节点和220条边构成。图中正六边形表示靶点,圆形表示化合物,边表示两个节点的作用关系,度值表示该节点所连接边的数量,度值越大表示节点在整个网络中调控作用越大。其中核心靶点为激酶插入域受体(kinase insert domain receptor, KDR)、胱天蛋白酶3(Caspase-3, CASP3)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、TP53、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、AKT1、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),其对应度值分别为74、22、20、13、12、10、9。核心化合物为槲皮素、表没食子儿茶素没

食子酸酯、漆黄素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、汉黄芩素,其对应度值分别18、10、9、8、8、6、6,这些化合物可作用多个绝经后肝纤维化靶点。核心化合物具体信息见表2。

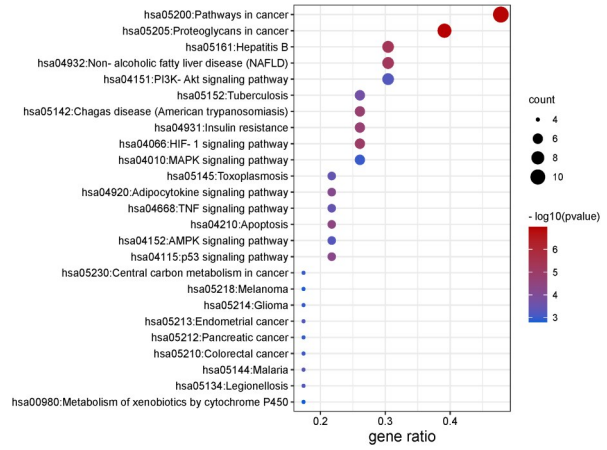


图2 KEGG通路富集分析

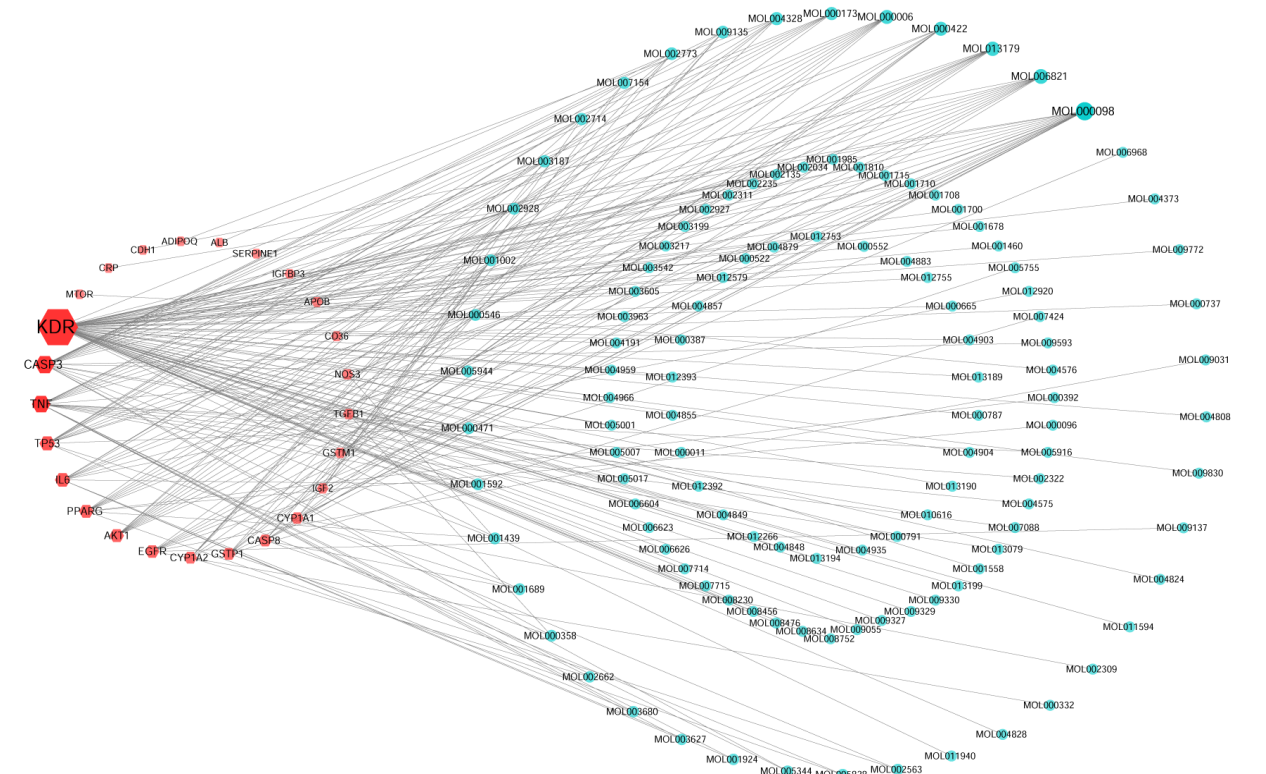


图3 “靶点-化合物”网络

表2 核心化合物信息

编号	名称	CAS	OB(%)	DL	度值
MOL000098	quercetin	117-39-5	46.43	0.28	18
MOL006821	(-)-epigallocatechin-3-gallate	989-51-5	55.09	0.77	10
MOL013179	fisetin	528-48-3	52.60	0.24	9
MOL000006	luteolin	491-70-3	36.16	0.25	8
MOL000422	kaempferol	520-18-3	41.88	0.24	8
MOL000173	wogonin	632-85-9	30.68	0.23	6
MOL004328	naringenin	480-41-1	59.29	0.21	6

2.4 候选化合物中药及“靶点-化合物-中药”网络 通过TCMSP数据库检索包含候选化合物的中药,去除重复后获得399味中药,其中47味中药未被《中华人民共和国药典》^[9]和《中药学》^[10]收录性味或归经等内容。因此最终获得352味中药。将化合物与中药构建“化合物-中药”网络。该网络由466个节点和939条边构成,其中度值排名前9的中药为甘草、苦参、黄芩、木蝴蝶、银杏叶、败酱草、葶澄茄、连翘、葫芦巴,分别对应候选化合物种类数22、10、8、7、7、7、7、7、7种。通过对候选化合物的桥接收集中药对应靶点,结果显示对应较多靶点的中药有土茯苓、白果、甘草、余甘子、杜仲、

桑葚、枇杷叶、红芪,对应靶点数分别为21、21、21、20、20、20、20、20个。由此推测这些中药在治疗绝经后肝纤维化的过程中具有明显作用。部分中药所对应化合物及靶点数见图4。

为进一步了解绝经后肝纤维化的相关靶点、化合物、中药之间的关系,以度值 ≥ 4 为标准,选择中药与其相对应的化合物、靶点,经过重新整理后建立“靶点-化合物-中药”网络。其中,圆形表示化合物、菱形表示中药、正六边形表示靶点,各节点的大小与度值成正相关关系。“靶点-化合物-中药”网络见图5。

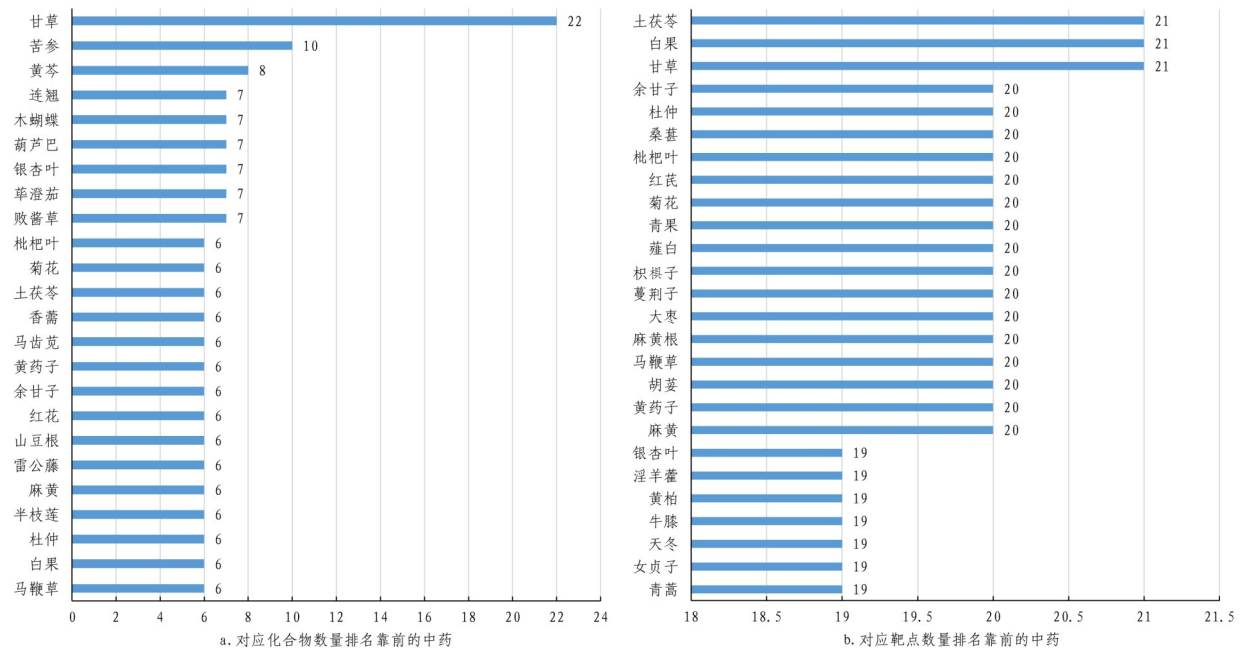


图4 中药对应候选化合物及靶点分布

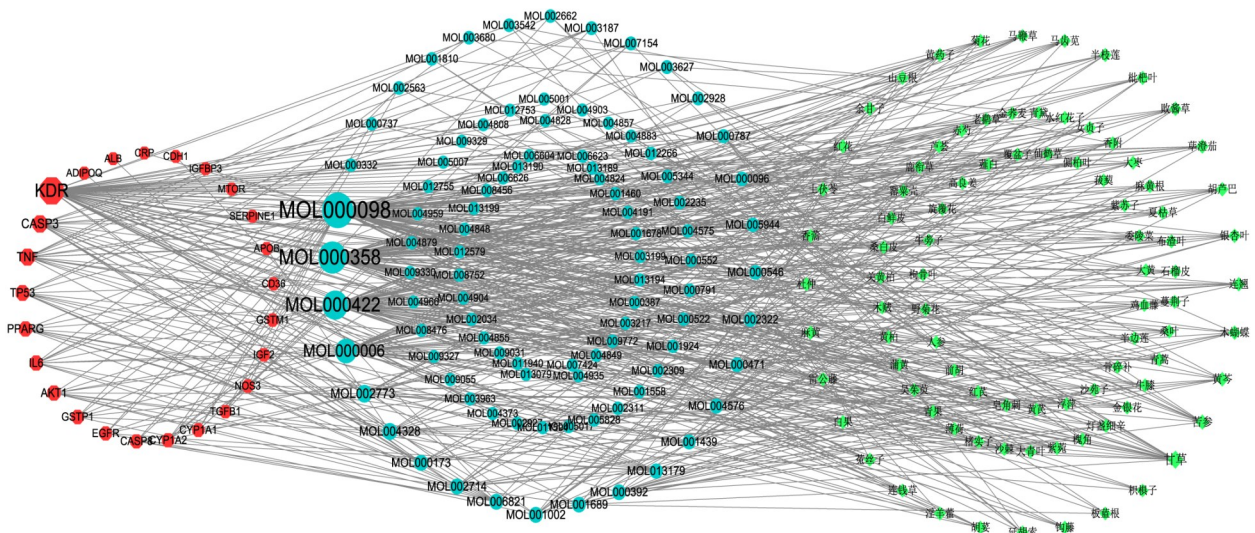


图5 “靶点-化合物-中药”网络

2.5 中药性味、归经 性味归经结果表明,干预绝经后肝纤维化的352味中药在药味方面,以苦味药使用频率最高,其次为辛味、甘味;在药性方面,寒性药使用频率最高。从归经看,归属肝经中药最多,其次为肺经、胃经、脾经、肾经。见表3及图6。

表3 中药性味统计

药味	频次(次)	频率(%)	药性	频次(次)	频率(%)
苦	197	36.28	寒	136	38.64
辛	138	25.41	温	109	30.97
甘	132	24.31	平	71	20.17
涩	27	4.97	凉	28	7.95
酸	26	4.79	热	8	2.27
咸	16	2.95			
淡	7	1.29			

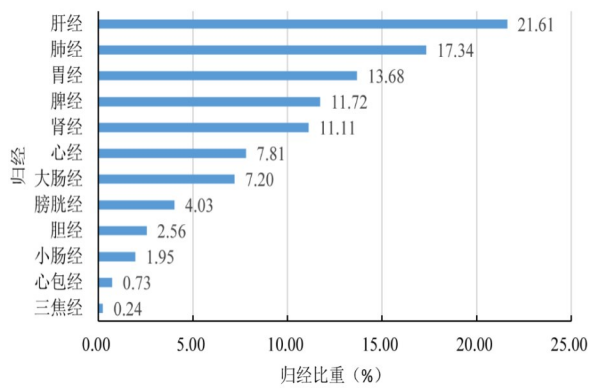


图6 中药归经统计

2.6 分子对接结果 分子对接最终得到49组受体-配体结果。49组结果的Affinity均<-5 kcal/mol。其中在“靶点-化合物”网络内的组合有36组,结合活性最强为EGFR-(-)-epigallocatechin-3-gallate组(-9.8 kcal/mol),结合活性最弱的为IL-6-Wogonin组(-6.3 kcal/mol)。36组的Affinity平均值为-7.697 kcal/mol,这表明网络内靶点与对应的化合物之间均有较好的结合活性。而在“靶点-化合物”网络外的组合有13组,结合活性最强的为KDR-Luteolin组(-8.7 kcal/mol),结合活性最弱的为IL-6-Kaempferol组(-6.5 kcal/mol),其中Affinity<-7 kcal/mol的有11组,表明这11组受体与配体之间具有强烈的结合活性。分子对接结果见图7,分子对接模式见图8。

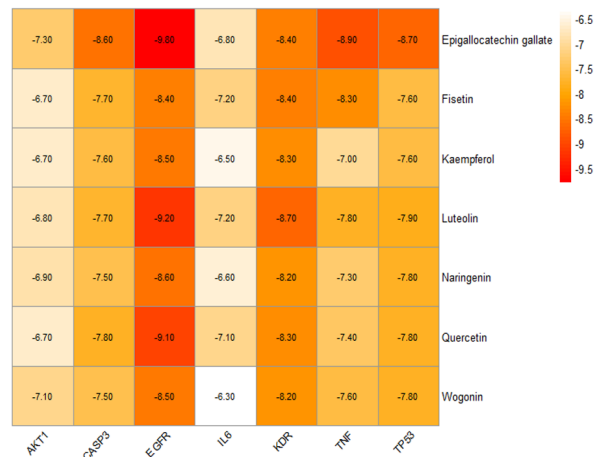
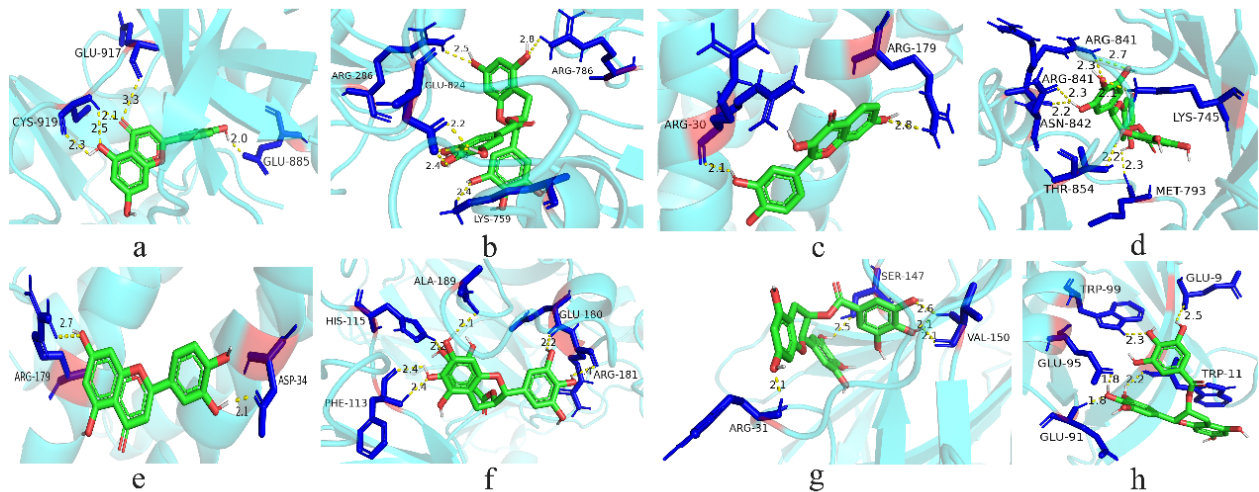


图7 分子对接结果热图



注:a为KDR-木犀草素;b为CASP3-没食子儿茶素没食子酸酯;c为IL-6-漆黄素;d为EGFR-没食子儿茶素没食子酸酯;e为IL-6-木犀草素;f为TP53-没食子儿茶素没食子酸酯;g为TNF-没食子儿茶素没食子酸酯;h为AKT1-没食子儿茶素没食子酸酯

图8 分子对接模式图

3 讨论

近年来,中药多组分、多靶点系统的研究越来越

受到重视,并成功应用网络药理学方法对中药治疗各种疾病的分子机制进行了研究,为开发新

的药物靶点和研究疾病的治疗机制提供了指导^[11]。本研究结果显示,所获得疾病的核心靶点有 KDR、CASP3、TNF、TP53、IL-6、AKT1、EGFR。其中,IL-6 是一种急性炎症因子,可刺激肝细胞以及肝星状细胞增殖,增加胶原合成,减少胶原降解,使细胞外基质大量积聚,促成肝纤维化的形成^[12]。TNF 是一种致炎因子,也是一种促纤维因子,其可以促进肝星状细胞增殖与胶原蛋白合成,同时可提高 TGF- β_1 对肝星状细胞增殖和胶原合成的影响,亦可通过激活 NF- κ B 信号通路促进肝星状细胞增殖^[13]。AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,与细胞的生长和增殖密切相关,其信号所相关的靶点 Bax/Bcl-2 和 Caspases 可反映细胞凋亡水平,研究表明 AKT 家族中的 AKT1 能够抑制肝星状细胞的纤维生成^[14]。EGFR 可介导 HSCs 活化,抑制 EGFR 可防止饮食诱导的脂质积累、氧化应激以及 HSCs 活化和基质沉积^[15]。

KEGG 信号通路富集结果显示,绝经后肝纤维化的发生可能与 PI3K/AKT、MAPK、p53、AMPK 等信号通路相关。其中 PI3K/AKT 信号通路可通过调控细胞外基质降解、肝星状细胞活化及肝窦毛细血管化等过程参与肝纤维化的形成,是肝纤维化形成的重要靶点通路^[16]。MAPK 信号通路的激活可影响由四氯化碳导致的肝纤维化进程^[17]。研究表明,p53 通路可调控肝星状细胞的衰老过程,从而限制肝纤维化的发展^[18]。AMPK 信号通路在调控细胞凋亡和自噬中发挥重要作用,AMPK 的激活可诱导活化的肝星状细胞凋亡,进而减轻肝纤维化的发展^[19]。在候选化合物中,“靶点-化合物”网络内与靶点连接数量较多的化合物有槲皮素、表没食子儿茶素没食子酸酯、漆黄素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、汉黄芩素。其中,槲皮素是一种黄酮类化合物,可通过抑制 TGF- β_1 /Smads 信号通路和激活 PI3K/AKT 信号通路等途径减轻肝损伤,抑制肝星状细胞活化,防止肝纤维化的发生^[20]。木犀草素可抑制肝细胞上皮间质转化,改善肝纤维化大鼠肝组织的病理学变化,具有抗四氯化碳导致的大鼠肝纤维化的作用^[21]。漆黄素也属于黄酮类化合物,可抑制大鼠肝细胞凋亡,减少 TNF- α 和 IL-1 β 释放,通过抑制炎症反应发挥对肝细胞的保护作用^[22]。以上结果表明,本研究所筛选出的化合物与绝经后肝纤维化具有相关性,在新药的开发中具有重要价值。

分子对接结果显示,在“靶点-化合物”网络内结合活性最强的为 EGFR-(-)-epigallocatechin-3-gallate 组(-9.8 kcal/mol)。现代药理学研究

表明,(-)-epigallocatechin-3-gallate 主要通过抗氧化、抑制肝星状细胞活化等途径发挥抑制肝纤维化的作用,同时其也可通过促进 STAT1 磷酸化,提高 STAT1 二聚化,并增强 IFN- γ 表达抑制肝星状细胞功能^[23]。上述结果表明化合物与靶点在网络中结合的可靠性,所得化合物可对相应靶点发挥一定作用。根据分子对接结果,在“靶点-化合物”网络外发现 13 组具有较好结合活性的新组合,其中结合活性最强的为 KDR-Luteolin 组(-8.7 kcal/mol),其次为 EGFR-Naringenin 组(-8.6 kcal/mol)、EGFR-Kaempferol 组(-8.5 kcal/mol),此 3 组”靶点-化合物”组合具有强烈的结合活性,表明这些化合物对绝经后肝纤维化具有一定干预作用。其中,柚皮素可在由四氯化碳所致肝损伤中,降低脂质过氧化产物和氧化应激,保护肝细胞,进而抑制肝星状细胞活化,达到抗肝纤维化的作用^[24]。山柰酚可通过抑制 NF- κ B 通路下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 的表达水平,从而缓解肝组织炎症反应,减少肝脏损伤^[25]。因此,可从以上新发现的“靶点-化合物”组合着手,进行药物-靶点关系验证,作为治疗绝经后肝纤维化的候选药物之一。

对所得中药的性味、归经等分析后发现,中药以入肝经、脾胃经、肺经、肾经为主。肝纤维化病位在肝,肝藏血,主疏泄,肝疏泄藏血功能失常,气血失调导致的血瘀是肝纤维化形成的关键因素^[26],故药物以入肝经为主。《金匱要略》^[27]载:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,肝病的发展可影响到脾胃,而脾胃又是决定肝纤维化走向较为关键的因素,脾与胃通过经络相属互为表里,同居中焦共属土,为人体气机升降枢纽,脾胃虚弱则湿热浊毒难化,肝病迁延难愈^[28]。故药入脾胃经一方面可防止肝病传脾,未病先防;另一方面调理脾胃,则气血生化有源,气机升降有常,湿热浊毒易化,有利于肝纤维化的治疗。肺朝百脉,主治节,其通过宣发肃降功能调节人体气机;肺主气,肝藏血,肝气升于左,肺气降于右,肝与肺共同调节人体气血,因此药入肺经与肝同治,调畅全身气血运行。中医学认为乙癸同源,肝、肾之间紧密联系,一方面,绝经后女性处于“肾气虚,天癸竭”的状态^[8],肾精肾气不足可导致肝阴血亏损,肝体阴而用阳,肝阴血不足导致肝疏泄功能失常,从而影响气血运行;另一方面,肝纤维化日久,常导致久病及肾,可见肾虚征象^[28],故药入肾经,可基于肝肾同源理论,提高对肝病的预后和治疗。

综上所述,本研究基于网络药理学和分子对

接方法,以绝经后肝纤维化的相关靶点为切入点,获取了具有潜在抗绝经后肝纤维化效果的中药与化合物。研究表明所筛选中药在干预绝经后肝纤维化过程中具有重要作用,临床或可从肝肾、脾胃、肺等脏腑着手论治。这为进一步研发相关药物提供了思路,同时也为临床的遣方用药提供了参考。然而本研究只是基于理论层面,从现有文献数据对治疗绝经后肝纤维化的用药做出的预测分析,未能够兼顾中药内成分的含量以及煎煮炮制方法等因素的影响,同时由于相关文献的数据不足以及数据库中信息来源于不同的实验条件等因素的影响,所得结果仍需进行动物或细胞实验进一步验证。

参考文献

- [1] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42.
- [2] SARKAR M, DODGE J L, GREENBLATT R M, et al. Reproductive aging and hepatic fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected women[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(10): 1695-1702.
- [3] YANG J D, ABDELMALEK M F, PANG H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1406-1414.
- [4] 乔冰珂, 马兴宇, 韩凌云, 等. 雌激素通过调控肝细胞更新促进CC1₄诱导的肝损伤修复[J]. *西南大学学报(自然科学版)*, 2020, 42(8): 49-58.
- [5] LEE Y H, SON J Y, KIM K S, et al. Estrogen deficiency potentiates thioacetamide-induced hepatic fibrosis in sprague-dawley rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3709.
- [6] BURNS K A, KORACH K S. Estrogen receptors and human disease: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2012, 86(10): 1491-1504.
- [7] 郭敏, 刘真, 张丽慧, 等. 一贯煎对大鼠肝星状细胞雌激素受体的影响[J]. *中医药信息*, 2020, 37(2): 20-24.
- [8] 郭敏, 李佃贵, 王建华, 等. 补肾脂素对肝星状细胞(HSC-T6)增殖、氧化应激及I型胶原分泌的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2011, 23(1): 35-38.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 3-403.
- [10] 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 1-485.
- [11] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(1): 156-160.
- [12] YILDIRIM C H, YUCETAS S C, KAYA M, et al. Alpha-lipoic acid inhibits peridural fibrosis following laminectomy through the inactivation of TGF- β_1 , PDGF, PAI-1 and IL-6 expressions[J]. *Turk Neurosurg*, 2015, 25(1): 90-99.
- [13] PRADERE J P, KLUWE J, DE MINICIS S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 58(4): 1461-1473.
- [14] REYES-GORDILLO K, SHAH R, ARELLANES-ROBLEDO J, et al. Akt1 and Akt2 isoforms play distinct roles in regulating the development of inflammation and fibrosis associated with alcoholic liver disease[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1337.
- [15] LIANG D, CHEN H, ZHAO L, et al. Inhibition of EGFR attenuates fibrosis and stellate cell activation in diet-induced model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(1): 133-142.
- [16] 潘澎, 刘绍能. PI3K/Akt信号通路与肝纤维化[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(5): 389-392.
- [17] 周霖, 王肖辉, 荆自伟, 等. 鹿茸多肽对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(3): 338-345.
- [18] YANG J, LU Y, YANG P, et al. MicroRNA-145 induces the senescence of activated hepatic stellate cells through the activation of p53 pathway by ZEB2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7587-7599.
- [19] WU Y L, ZHANG Y J, YAO Y L, et al. Cucurbitacin B ameliorates hepatic fibrosis *in vivo* and *in vitro* through activation of AMPK and blocking mTOR-dependent signaling pathway[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 258: 147-158.
- [20] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(8): 221-224.
- [21] 李婕, 李星霞, 霍炎, 等. 木犀草素对肝星状细胞迁移和增殖的影响[J]. *中国药房*, 2014, 25(7): 580-582.
- [22] 蒲俊良, 万磊, 郑道峰, 等. 漆黄素通过调控TLR4/NF- κ B通路减轻大鼠肝细胞缺氧/复氧损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(7): 936-941.
- [23] 刘逸飞, 胡玲娜, 吴兴新, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对肝星状细胞LX-2中STAT1信号的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(4): 355-359.
- [24] 韩小芬. 柚皮素抗纤维化、抗肿瘤作用的研究[D]. 开封: 河南大学, 2008.
- [25] 宋金玥, 任锋, 张向颖, 等. 山柰酚干预对D-氨基半乳糖/脂多糖诱导小鼠急性肝衰竭的保护作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(5): 569-574.
- [26] 段桂姣, 王振常. 中医治疗肝纤维化组方规律[J]. *中医学报*, 2020, 35(4): 894-900.
- [27] 张仲景. 金匱要略[M]. 何任, 何若苹, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 3.
- [28] 黄宁宇, 李悦, 皮珊珊, 等. 叶永安治疗肝纤维化的学术思想与临床经验[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(7): 1085-1088.

收稿日期: 2024-08-12

*基金项目: 国家自然科学基金(81904161)。

作者简介: 杨竹青(1998—), 男, 硕士学位。研究方向: 中医药防治消化系统疾病。

△通讯作者: 李合国(1964—), 男, 博士学位, 主任医师, 教授。研究方向: 中医药防治消化系统疾病。Email: lhg1964@163.com。