基于网络药理学分析健脾通络利水方治疗肝郁脾虚兼血瘀型肝硬化失代偿期作用机制

娄静[1]，潘晔[1]，邢崇溢[1]，崔伟锋[1]，赵移畛[1,2]，侯留法[1]

1. 河南省中西医结合医院，河南 郑州 450004；2. 河南省中医药科学院，河南 郑州 451162

［摘要］**目的：**利用网络药理学及分子对接技术分析健脾通络利水方治疗肝郁脾虚兼血瘀型肝硬化失代偿期（DLC）的作用机制。**方法：**采用中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）、本草组鉴（HERB）搜索健脾通络利水方的活性成分、作用靶点，将Uniprot数据库标准化后的靶点取并集，得到该复方对应数据（药物-成分-靶点），利用Cytoscape软件构建药物成分相互作用网络。在Genecards、美国国家生物技术信息中心（NCBI）、在线人类孟德尔遗传（OMIM）数据库中检索DLC的对应靶点。根据肝郁脾虚兼血瘀型DLC的临床主要表型在中医证候本体及多维定量关联计算平台（SoFDA）检索相关靶点。疾病、证候靶点取交集，得到病证对应的靶点。将方药成分与病证的共有基因靶点上传至STRING数据库进行蛋白质互作（PPI）分析并筛选关键靶点。通过Metascape在线分析系统进行基因本体（GO）功能和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。并对关键成分及核心靶点进行分子对接验证。**结果：**健脾通络利水方16味核心药物共含活性成分127个，相关靶点443个。获得肝郁脾虚兼血瘀型DLC疾病靶点921个，通过SOFDA平台检索的主症及次症对应疾病靶点共156个。健脾通络利水方、DLC以及肝郁脾虚兼血瘀证的交集靶点共19个。健脾通络利水方前3个核心成分为槲皮素、β-谷甾醇、叶黄素。PPI网络分析获得白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤蛋白p53（TP53）、糖皮质激素受体（NR3C1）、骨髓细胞瘤癌基因（MYC）、表皮生长因子受体（EGFR）、转化生长因子β1（TGFβ1）等核心靶点。富集分析显示健脾通络利水方的16味核心药物主要在受体复合物、膜筏、膜微区等区域发挥蛋白激酶调节剂活性、激酶调节剂活性、转录因子结合等生物过程。分子对接显示槲皮素、β-谷甾醇、叶黄素活性成分与NR3C1、MYC结合稳定。**结论：**健脾通络利水方可能通过核心成分槲皮素、β-谷甾醇、叶黄素等作用于NR3C1、MYC等核心靶点，调节叉头框蛋白O（FoxO）等信号通路，干预对miRNA转录的积极调控等生物学进程，发挥治疗肝郁脾虚兼血瘀型DLC的作用。

［关键词］肝硬化失代偿期；健脾通络利水方；肝郁脾虚；血瘀；网络药理学；分子对接；作用机制
［中图分类号］R285 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）23-0219-08
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.23.036

Analysis of Mechanism of Action of Jianpi Tongluo Lishui Prescription in Treating Decompensated Cirrhosis of Liver-Depression and Spleen-Deficiency with Blood Stasis Type Based on Network Pharmacology

LOU Jing[1], *PAN Ye*[1], *XING Chongyi*[1], *CUI Weifeng*[1], *ZHAO Yizhen*[1,2], *HOU Liufa*[1]

1. Henan Integrative Medicine Hospital, Zhengzhou Henan 450004, China; 2. Henan Academy of Chinese Medical Sciences, Zhengzhou Henan 451162, China

Abstract: Objective: To analyze the mechanism of action of Jianpi Tongluo Lishui Prescription in treating

［收稿日期］2025-05-06
［修回日期］2025-11-20
［基金项目］国家自然科学基金项目（81774453）；河南省中医药科学研究专项项目（2023ZYZD13，2022ZY1147，2023ZY2139）；河南省第三批中医药学科拔尖人才项目（豫卫中医药科教函〔2025〕15号）；河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20250243）
［作者简介］娄静（1981-），女，副主任医师，E-mail：373271321@qq.com。
［通信作者］侯留法（1965-），男，主任医师，E-mail：houliufa@126.com。

decompensated cirrhosis (DLC) of liver-depression and spleen-deficiency with blood stasis type using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods**: The active ingredients and corresponding targets of Jianpi Tongluo Lishui Prescription were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and the HERB database. The targets standardized by the UniProt database were combined to obtain the "medicine-ingredient-target" data of the compound, and the medicine-ingredient interaction network was constructed using Cytoscape software. The targets related to DLC were searched in the GeneCards, National Center for Biotechnology Information (NCBI), and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases. According to the main clinical phenotypes of DLC of liver-depression and spleen-deficiency with blood stasis type, relevant targets were retrieved from the Syndrome Ontology for Traditional Chinese Medicine and Multidimensional Quantitative Association Calculation Platform (SoFDA). The intersection of disease targets and syndrome targets was taken to obtain the disease-syndrome corresponding targets. The common gene targets of the prescription's ingredients and the "disease-syndrome" were uploaded to the STRING database for protein-protein interaction (PPI) analysis, and key targets were screened. The Metascape online analysis system was used for Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Molecular docking verification was performed on key ingredients and core targets. **Results**: A total of 127 active ingredients and 443 related targets were identified from the 16 core drugs of Jianpi Tongluo Lishui Prescription. A total of 921 disease targets of DLC of liver-depression and spleen-deficiency with blood stasis type were obtained, and 156 disease targets corresponding to primary and secondary symptoms were retrieved via the SoFDA platform. There were 19 overlapping targets among Jianpi Tongluo Lishui Prescription, DLC, and liver-depression and spleen-deficiency with blood stasis syndrome. The top three core ingredients of the prescription were quercetin, β-sitosterol, and luteolin. PPI network analysis identified core targets including interleukin-6 (IL-6), tumor protein p53 (TP53), glucocorticoid receptor (NR3C1), V-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog (MYC), epidermal growth factor receptor (EGFR), and transforming growth factor beta 1 (TGFβ1). Enrichment analysis showed that the 16 core Chinese herbs of the prescription mainly exerted effects in regions such as receptor complexes, membrane rafts, and membrane microdomains, involving biological processes including protein kinase modulator activity, kinase modulator activity, and transcription factor binding. Molecular docking results demonstrated stable binding between the active ingredients (quercetin, β-sitosterol, and luteolin) and the core targets (NR3C1, and MYC). **Conclusion**: Jianpi Tongluo Lishui Prescription may act on core targets such as NR3C1 and MYC through its core ingredients (quercetin, β-sitosterol, and luteolin) to regulate signaling pathways like FoxO and biological processes such as the positive regulation of miRNA transcription, thereby exerting a therapeutic effect on DLC of liver-depression and spleen-deficiency with blood stasis type.

Keywords: Decompensated cirrhosis; Jianpi Tongluo Lishui Prescription; Liver-depression and spleen-deficiency; Blood stasis; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

肝硬化是一种慢性进行性肝病，伴随着广泛的肝细胞坏死、纤维化、结节再生，最终导致肝脏结构和功能不可逆的损害。肝硬化失代偿期(DLC)是慢性肝病终末阶段，以门静脉高压和肝功能减退为主要特征，全球年发病率达0.02%～0.30%[1]，我国年发病率约17/10万，现存患者约700万例[2]，DLC患者5年生存率不足30%[3]。当前主要以抗病毒治疗、利尿剂及肝移植等西医治疗为主，但面临着药物耐药、肝肾毒性及移植供体匮乏等困境[4]。中医药在改善微循环障碍和调节免疫稳态方面展现出独特优势，在中医辨证中DLC以肝郁脾虚兼血瘀证型最为常见，占DLC病例的42.6%[5]。中医强调“见肝之病，知肝

传脾，当先实脾”理论，国医大师周仲瑛根据该理论创制健脾通络利水方，临床应用疗效显著。临床研究显示其可显著改善Child-Pugh评分[6]。本研究基于网络药理学、中医证候本体及多维定量关联计算平台(SoFDA)及分子对接技术分析健脾通络利水方治疗肝郁脾虚兼血瘀型DLC的作用机制。

1 资料与方法

1.1 健脾通络利水方有效作用成分筛选及对应靶点获取 采用中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)及本草组鉴(HERB)搜索健脾通络利水方核心药物(红芪、白术、茯苓、猪苓、丹参、泽兰、泽泻、防己、桂枝、地龙、益母草、王不留行、大腹皮、枳壳、醋鳖甲、葶苈子)有效活性成分，设置口服生物利用度(OB)≥30%及类药性(DL)≥0.18，找到符合标准的单味药物化学成分并且分析去重。利用Uniprot数据库将靶点进行校正，多味药预测作用靶点取其并集。得到健脾通络利水方药物-成分-靶点对应数据并且导入到Cytoscape软件中构建药物成分相互作用网络。

1.2 病症靶点收集 分别在Genecards、美国国家生物技术信息中心(NCBI)、在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库检索DLC的对应靶点。删除各个数据库检索到的重复基因，得到DLC的最终基因。以DLC的临床主要症状“胸胁作痛、情志抑郁、腹胀、便溏”为检索词在SoFDA检索相关靶点。得到疾病证候交集靶点从而确定病证对应的靶点。

1.3 蛋白质互作网络(PPI)分析及关键基因靶点筛选 将健脾通络利水方的主要成分与肝郁脾虚兼血瘀型DLC的共有基因靶点分别上传至STRING数据库，物种选择为“Homo sapiens”进行PPI分析，从网站下载PPI网络数据文件导入Cytoscape软件进一步分析，筛选关键靶点。

1.4 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 采用Metascape在线分析系统进行GO功能和KEGG通路富集分析。GO分析主要包含细胞组成(CC)、分子功能(MF)、生物过程(BP)，KEGG研究核心靶点的生物信号通路等生物学信息，阐明其作用机制。

1.5 分子对接验证 针对“核心药物-活性成分-靶点”网络选取关键成分。根据成分分子的CAS号从PubChem数据库下载SDF格式的3D结构，将结构导入ChemBio3D Ultra14.0进行能量最小化，将Minimum RMS Gradient设置为0.000 1，将小分子保存为mol2格式。将优化好的小分子导入AutodockTools1.5.6进行加氢、计算电荷、分配电荷、设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式。将病(DLC)+证(肝郁脾虚兼血瘀证)+方(健脾通络利水方)的交集核心靶点，从PDB数据库下载关键靶点的PDB ID，将蛋白结构导入Pymol 2.3.0去除蛋白结晶水、原始配体等，将蛋白结构导入AutoDocktools进行加氢、计算电荷、分配电荷、指定原子类型并保存为pdbqt格式。使用POCASA1.1预测蛋白结合位点，采用AutoDock Vina1.1.2进行对接。

2 结果

2.1 健脾通络利水方有效成分及对应靶点 健脾通络利水方的16味主要药物共含有效成分137个，其中红芪2个，白术4个，茯苓6个，猪苓7个，丹参59个，泽兰2个，泽泻7个，防己2个，桂枝6个，地龙4个，益母草10个，王不留行4个，大腹皮1个，枳壳5个，葶苈子9个，鳖甲8个，经过筛选去重后得到不重复有效成分124个。通过uniprot将对应靶点进行标准化后得到442个靶点，将红芪、白术、茯苓等16味药物所含成分及标准化后靶点数据整理，构建复方网络图，见图1。健脾通络利水方主要成分复方网络图由582个节点及2 197条边组成。核心药物、活性成分、靶点均分别以各色椭圆形、各色六边型及黄色菱形表示，灰色边代表对应关系，构建成能反映三者对应关系的复杂网络。

2.2 有效成分-疾病-证候共有靶点 最终获得疾病靶点921个，主症及次症对应靶点共958个，病证交集靶点156个。将复方活性成分对应靶点、疾病靶点与证候靶点取交集，得到共有靶点共19个。将健脾通络利水方与DLC肝郁脾虚兼血瘀证的交集基因靶点构建网络图，见图2。左侧绿色椭圆形节点代表16味药物，外圈节点代表对应的作用成分；右侧中心箭头形节点为疾病证候节点，外侧黄色四边形节点代表“病-证-方”的交集靶点。

2.3 PPI网络 健脾通络利水方与DLC肝郁脾虚兼血瘀证交集基因靶点PPI网络包含19个节点、319条边。平均节点度值是7.6。通过Cytoscape软件的网络分析功能计算PPI网络的度值等指标，筛选关键基因靶点。度值中位数是9，平均中心聚类系数为0.816。

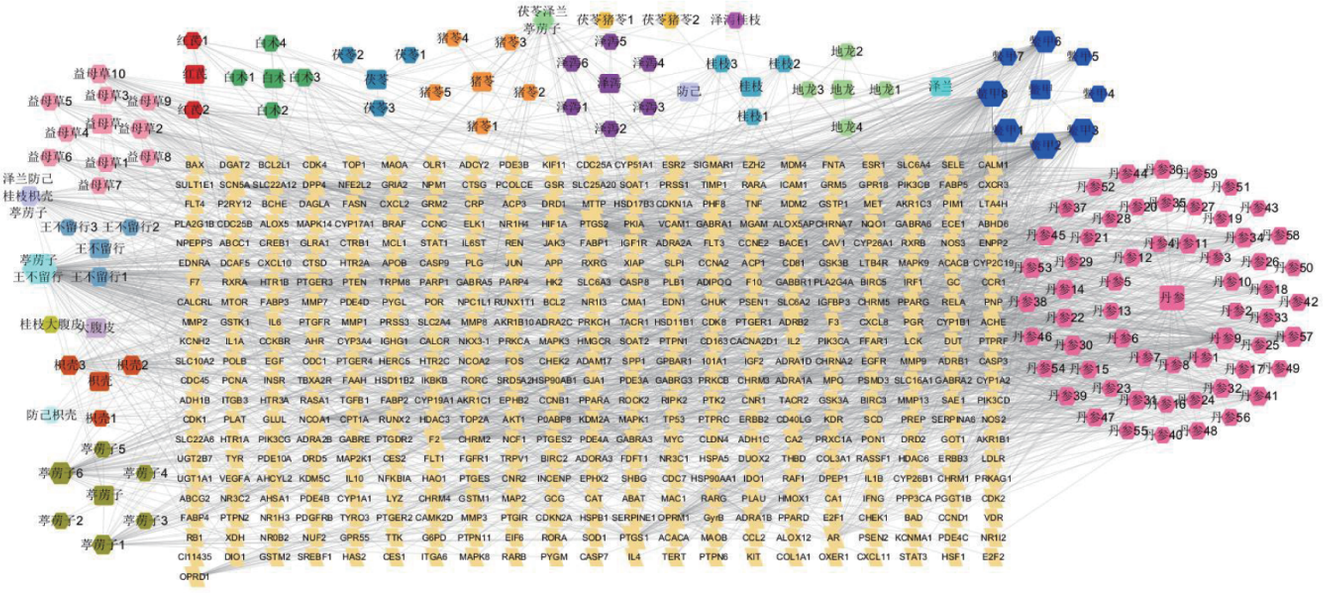


图1　健脾通络利水方“核心药物-活性成分-靶点”网络图

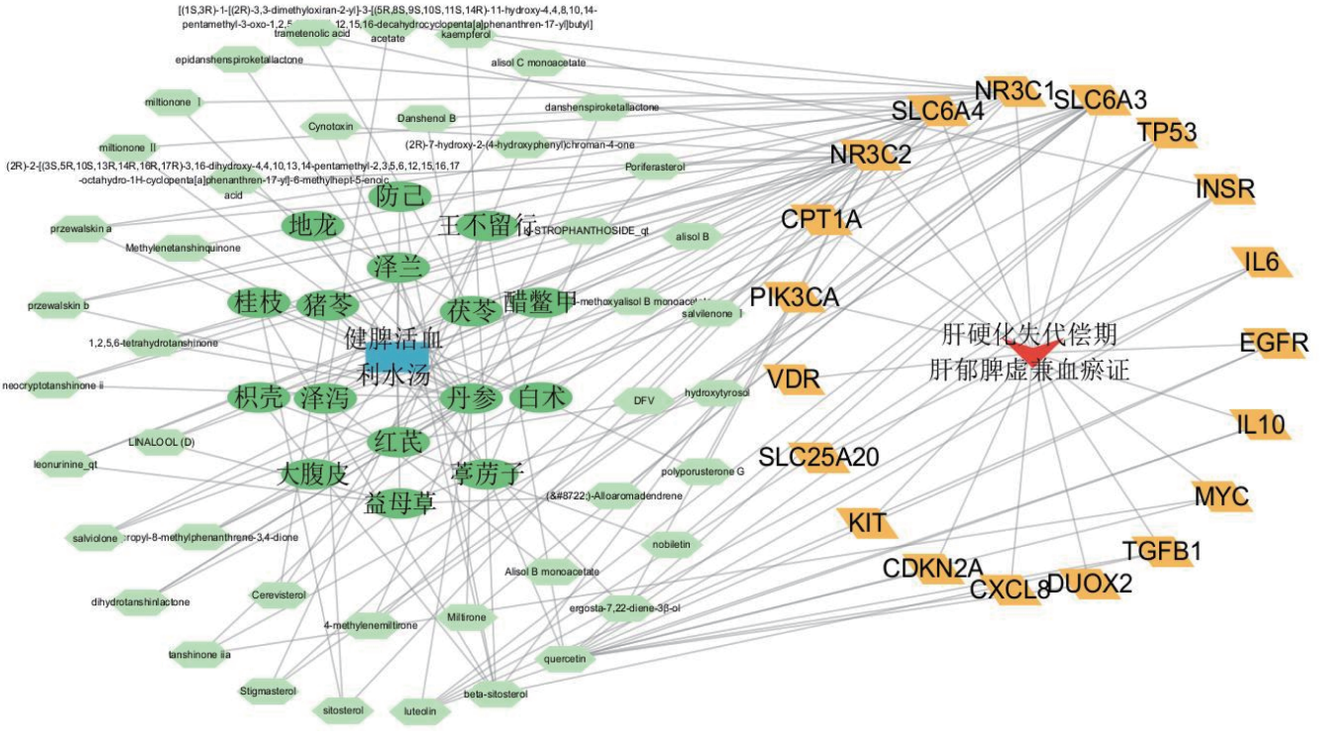


图2　健脾通络利水方与DLC肝郁脾虚证兼血瘀证成分交集靶点网络图

以度值≥9筛选出10个基因靶点，分别为：白细胞介素(IL)-6、肿瘤蛋白p53(TP53)、糖皮质激素受体(NR3C1)、骨髓细胞瘤癌基因(MYC)、表皮生长因子受体(EGFR)、转化生长因子β1(TGFB1)、IL-10、原癌基因(KIT)、趋化因子配体8(CXCL8)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(CDKN2A)，如图3。

2.4　GO及KEGG通路富集分析　见图4。GO分析中，BP主要集中在miRNA转录的正调控、miRNA代谢过程的正向调控、miRNA转录调控等；CC主要集

中在受体复合物、膜筏、膜微区等区域；MF主要集中在胰岛素受体活性、巨噬细胞集落刺激因子受体活性、血小板衍生生长因子alpha受体活性。KEGG分析主要富集在细胞衰老、癌症的发病途径、膀胱癌等相关通路，见图5。

2.5　分子对接　见图6。核心靶点IL-6、TP53、NR3C1、MYC、EGFR、TGFB1与核心成分槲皮素、β-谷甾醇、叶黄素的分子对接结合能均＜-5 kcal/mol。利用Pymol2.3.0将槲皮素、β-谷甾醇和叶黄素与NR3C1、MYC小分子的对接结果进行可视化，见图7。

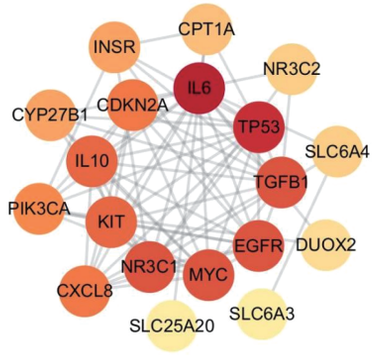


图3　交集靶点PPI网络分析多圈图

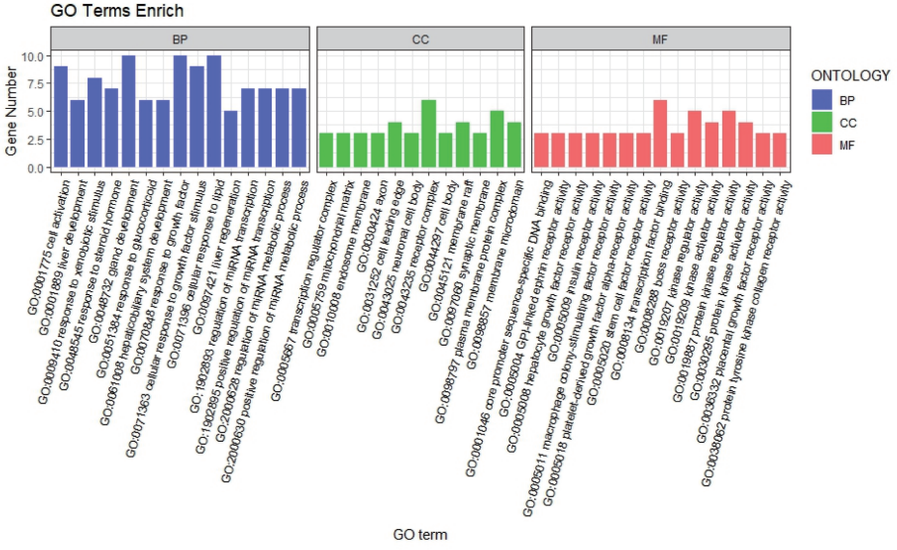


图4　GO富集分析条形图

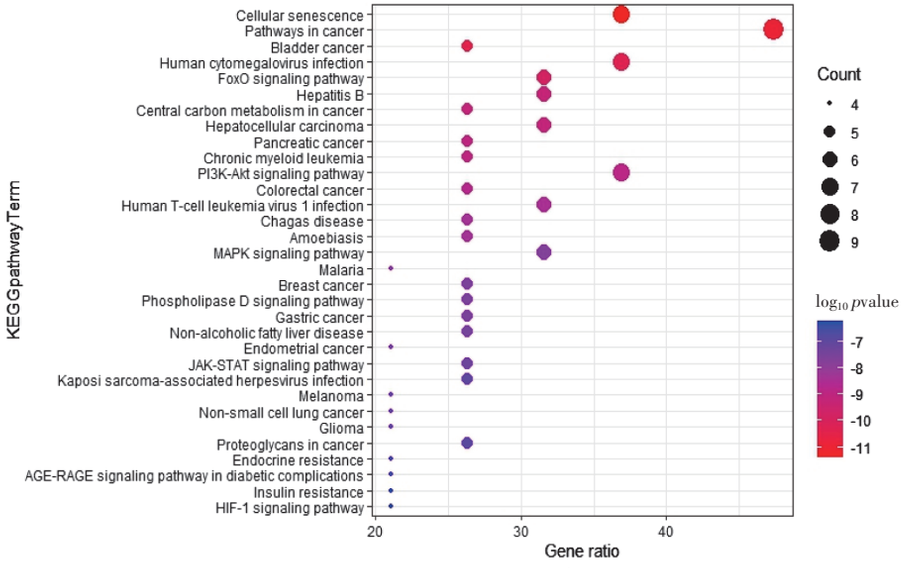


图5　KEGG通路富集分析气泡图

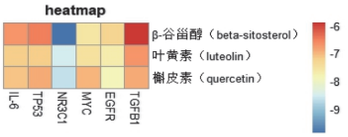


图6　分子对接结合能热图

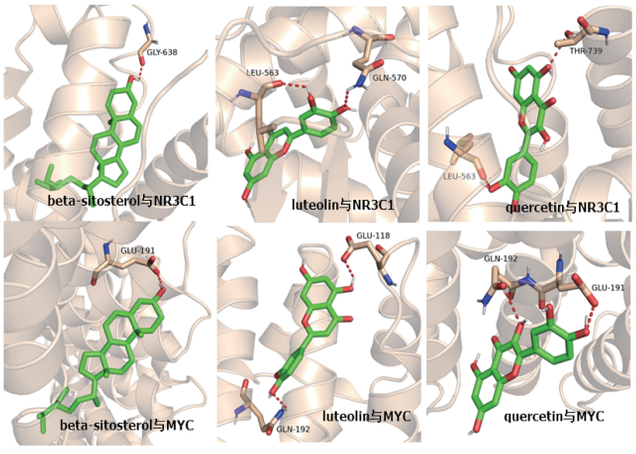


图7　分子对接可视化图

3　讨论

DLC可归属于中医学鼓胀、积聚等病范畴。本病核心病机在于肝脾肾三脏功能失调，致气血水运化失常，其演变过程多循“湿热疫毒侵袭-肝络受损-痰瘀交结-水湿内停”的传变规律[7]。从证候分布特征来看，临床观察表明肝郁脾虚兼血瘀证型在本病患者中占比最高[5]。该证候的形成主要体现为肝失疏泄、脾虚失运及瘀阻脉络的复合病机。其中，肝气郁结可致胁肋胀痛、情志抑郁。脾气虚弱则见纳呆乏力、脘腹胀满、大便溏泄。瘀血内停则表现为肝区刺痛、面色晦滞、舌质紫暗。健脾通络利水方以红芪、炒白术、茯苓、枳壳为君药，体现疏肝健脾、益气扶正之治则。红芪所含多糖、黄酮等成分具有免疫调节、抗氧化及改善微循环等作用[8]。白术经麸炒后，其健脾燥湿之功益彰，所含挥发油及白术内酯类物质可调节胃肠功能并增强机体免疫力[9]。茯苓兼具利水渗湿与宁心安神之效，其电解质调节作用与古籍“利小便”的记载相一致[10]。枳壳经炮制后辛散苦降之性稍缓，尤善理气宽中，与君药相合可助脾运化。猪苓功擅利水渗湿，显著促进电解质排泄，利尿消肿[11]；丹参、泽兰等活血之品，合桂枝温通之性，共奏化瘀通络之效；地龙咸寒通利，与益母草、王不留行相配，增强利尿通络之功；大腹皮行气利水，醋鳖甲滋阴软坚，葶苈子泻肺利水。全方在健脾扶正基础上，兼行气活血、利水消胀之效，符合DLC本虚标实的病机特点。

在西医认识层面，DLC是肝脏慢性损伤的终末阶段，其发病机制涉及炎症反应、氧化应激、纤维化及血管生成失衡等复杂的分子网络调控。近年来，多项研究揭示了NR3C1、MYC等关键分子靶点及叉头框蛋白O（FoxO）、磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）-蛋白激酶B（Akt）、Janus激酶信号转导子与转录激活子（JAK-STAT）、缺氧诱导因子-1（HIF-1）等信号通路，在肝纤维化向失代偿期转化中的核心作用[12]。研究表明，NR3C1的DNA甲基化水平在肝硬化患者中升高2.3倍，导致炎症与抗炎功能失调[13]。DLC患者肝组织NR3C1核转位效率降低40%，进一步导致核因子κB（NF-κB）炎症信号通路过度激活[14]。NR3C1可以通过直接结合转化生长因子-β1（TGF-β1）启动子区抑制其转录，而TGF-β1的过度表达促进肝成纤维细胞增殖和胶原沉积，加重肝纤维化进程[15]。MYC+HSCs亚群在失代偿期样本中占比达32%，且与门静脉高压程度呈正相关[16]。c-MYC过表达通过调节乳酸脱氢酶A（LDHA）、己糖激酶2（K2）等糖酵解关键酶诱导Warburg效应，促进HSC增殖抑制其凋亡[17]，使肝细胞炎症微环境持续存在，推动肝硬化进展。PI3K-Akt信号轴在细胞代谢、增殖与凋亡过程中发挥关键作用。FoxO、PI3K-Akt等通路虽然是癌症通用通路，但它们在DLC的调控中同样具有疾病特异性。FoxO通路在肝癌中主要参与癌细胞的增殖过程和细胞周期阻滞过程，在DLC中主要参与HSCs活化与纤维化逆转。研究表明FoxO3a的激活通过抑制TGF-β/Smad信号，减少Ⅰ型胶原等细胞外基质的合成[18]。PI3K-Akt通路在癌症中调控细胞增殖和代谢重编程，而在DLC的门脉高压微环境中，该通路通过内皮型一氧化氮合酶（eNOS）磷酸化调控血管张力，且Akt磷酸化与血清NO水平呈正相关[19]。研究表明，DLC患者肝组织中PI3K-Akt通路的磷酸化位点表达较代偿期升高2.1倍，但哺乳动物雷帕霉素蛋白（mTOR）磷酸化无显著变化，提示该通路在DLC患者中被特异性激活[20]。研究表明，肝细胞特异性敲除PI3K负调控因子PTEN，Akt介导的HSC自噬受到抑制，进一步加速胆汁淤积性肝纤维化[21]。PI3K-Akt还能够与HIF-1α、FoxO1等其他信号通路发挥协同作用。Akt能够激活HIF-1α增强血管内皮生长因

子(VEGF)表达，VEGF又可以激活PI3K-Akt通路[22]。STAT3的持续性激活促进HSCs转化为肌成纤维细胞，并通过上调VEGF及基质金属蛋白酶(MMP-9)加剧门脉高压[23]。HIF-1α在肝硬化缺氧微环境中稳定表达，通过激活VEGF、PDGF等促血管生成因子，促进肝窦毛细血管化及门脉侧支循环形成。研究表明，HIF-1α与Notch信号协同调控肝窦内皮细胞表型转换，导致肝内血流阻力增加[24]，上述信号通路的异常造成肝脏血流不畅，形成中医的瘀血阻络证型。HIF-1α还能够通过增强LDHA等糖酵解关键酶的表达，诱导肝细胞“Warburg效应”，加剧能量代谢紊乱[25]。

本研究结果显示叶黄素、槲皮素、β-谷甾醇等成分是健脾通络利水方在治疗DLC肝郁脾虚兼血瘀证发挥作用的主要成分。各个成分作为统一整体，在疾病中相互配合发挥抗炎、抗氧化、调节免疫等作用，维护机体的平衡。槲皮素能够促进核因子E2相关因子2(Nrf2)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等抗氧化酶的表达[26]。同时，槲皮素能够通过抑制NF-κB和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路，减少肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等促炎因子的释放，减轻炎症反应[27]。槲皮素还可改变IL-6受体的构象熵值，进而影响TGF-β/TAK1/JNK和TGF-β/Smad2通路的信号转导效率，最终抑制大鼠HSCs的活化，减轻肝纤维化[28]。β-谷甾醇能够下调Toll样受体4(TLR4)信号通路的活性，减少巨噬细胞中炎症小体NLRP3的激活，从而改善慢性炎症[29]。β-谷甾醇还能够通过调节EGFR酪氨酸激酶结构域的ATP结合位点，抑制TGF-β、PI3K-Akt/HIF-1α信号通路的过度激活，明显改善collagen-1、α-SMA等小鼠肝纤维化相关指标[30]。叶黄素是一种类黄酮化合物，通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性，上调p21等抑癌基因的表达，从而抑制肿瘤转移[31]。在酒精性脂肪肝的模型中，叶黄素能够通过“肠-肝轴”，改善肠道菌群，增加肝细胞抗氧化酶活性和降低丙二醛水平，减轻线粒体损伤及其相关的细胞凋亡，发挥肝保护作用，抑制其向肝硬化进展[32]。豆固醇可以直接嵌入肝细胞膜脂筏结构，改变G蛋白偶联受体(GPCR)的构象，进而影响下游参与肝脏能量代谢与炎症反应的环磷酸腺苷(cAMP)/cAMP依赖性蛋白激酶(PKA)信号通路[33]。

分子对接结果显示，健脾通络利水方中的关键活性成分槲皮素、β-谷甾醇、叶黄素与NR3C1、MYC结合形成了稳定的复合物结构，其结合自由能均小于-7.0 kcal/mol，其中槲皮素与NR3C1的结合主要通过π-π堆积作用和氢键网络实现，β-谷甾醇与MYC的结合依赖于疏水腔相互作用[34]，这种差异化的结合模式提示中药复方成分具有多靶点协同调控的优势。本研究结果在理论层面表明，中药核心成分槲皮素、β-谷甾醇、叶黄素等可能通过作用于IL-6、TP53、NR3C1、MYC、EGFR、TGFB1等核心靶点调节FoxO、PI3K-Akt、JAK-STAT、HIF-1等信号通路发挥对肝郁脾虚兼血瘀型DLC的治疗作用，初步揭示了该复方多成分-多靶点-多通路的治疗作用，这种多靶点协同作用特征与中医君臣佐使的配伍理论具有内在一致性，提示中药复方通过成分间的协同增效作用实现整体治疗作用。信号通路富集分析进一步揭示了FoxO、HIF-1等通路在疾病进程中的核心调控地位。虽然目前研究揭示了该方的临床应用潜力，但未来尚需更多的基础及临床研究去验证这一结果。

[参考文献]

[1] TSOCHATZIS E A, BOSCH J, BERZIGOTTI A, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 397(10279): 1030-1042.
[2] 国家卫生健康委员会. 2022中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京：中国协和医科大学出版社，2022：45-48.
[3] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南(2022年更新)[J]. 临床肝胆病杂志，2022，38(2)：254-260.
[4] 梅梦如，李雨，陈炳东，等. 中医药治疗肝硬化腹水的作用机制及临床应用概述[J]. 辽宁中医杂志，2025，52(1)：195-199.
[5] 张伯礼，刘清泉，王阶，等. 中医药治疗肝纤维化的临床实践与机制研究[J]. 中医杂志，2021，62(7)：541-546.
[6] 李佃贵，张纾难，王宪波，等. 中西医结合治疗肝硬化腹水的疗效评价[J]. 中国中西医结合杂志，2022，42(3)：312-317.
[7] WANG X, LI J, CHEN Y, et al. Pathogenesis of liver cirrhosis in traditional Chinese medicine: a systematic review[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(5): 345-352.
[8] 刘善茹，李昕蓉，刘书斌，等. 红芪活性成分免疫调节作用及机制研究进展[J]. 食品安全质量检测学报，2024，15(5)：130-137.
[9] 左晓利，娄静，闫悦. 基于“肝病实脾”理论探讨白术多糖对酒精性肝损伤大鼠的保护作用[J]. 中药新药与临床药理，2025，36(4)：534-541.
[10] 田婷，陈华，殷璐，等. 茯苓和茯苓皮水和乙醇提取物的利尿作用及其活性成分的分离鉴定[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2014，

28(1)：57-62.
[11] 张保国，刘庆芳. 猪苓汤的现代药理研究与临床应用[J]. 中成药，2014，36(8)：1726-1729.
[12] TSUCHIDA T，FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2017，14(7)：397-411.
[13] ZUO Y，LI X，ZHANG J. DNA methylation of NR3C1 in cirrhosis and its regulation on TGF-β1[J]. Epigenomics，2021，13(17)：1379-1392.
[14] RUIZ A，ÁLVAREZ M，GONZÁLEZ-RELLÁN M J. NR3C1 dysfunction in cirrhosis-related glucocorticoid resistance[J]. Endocrinology，2021，162(12)：bqab206.
[15] MANKA P，COOMBES J D，SYDOR S，et al. Thyroid hormone receptor alpha modulates fibrogenesis in hepatic stellate cells[J]. Liver Int，2024，44(1)：125-138.
[16] 徐进进. Myc转录调控的环状RNA circMcph1在肝纤维化小鼠炎症反应中的功能及机制研究[D]. 合肥：安徽医科大学，2023.
[17] 贺佳佳，韦炜，丁昀，等. 肝脏IKK2持续性激活对Myc过表达诱导的小鼠原发性肝肿瘤发生发展的影响[J]. 临床肿瘤学杂志，2022，27(8)：673-679.
[18] KIM S J，KIM K M，YANG J H，et al. Transforming Growth Factor Beta-Induced Foxo3a Acts as a Profibrotic Mediator in Hepatic Stellate Cells[J]. Toxicol Sci，2021，179(2)：241-250.
[19] LUO M，DU Y W，LIU X C，et al. Fecal microbiota transplantation alleviates cirrhotic portal hypertension in rats via butyrate-mediated HDAC3 inhibition and PI3K/Akt/eNOS signaling regulation[J]. Eur J Pharmacol，2025，1002：177781.
[20] 李裕珍. 基于PI3K/AkT/mTOR信号通路探讨补肾生髓法促进骨髓间充质干细胞移植治疗肝硬化的机制研究[D]. 福州：福建中医药大学，2021.
[21] CHEN Y，LI Y，WANG X，et al. PTEN deletion in hepatocytes accelerates liver fibrosis via Akt2-dependent autophagy suppression[J]. J Pathol，2023，259(1)：56-68.
[22] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine[J]. Cell，2012，148(3)：399-408.
[23] 朱悦，高璐，廉丽花，等. 白桦酯酸介导STAT3信号通路调控肝纤维化进程[J]. 中国药理学通报，2021，37(6)：832-838.
[24] 磨奕玲，周晓玲，刘琳，等. 加味济生肾气汤调控HIF-1α/Notch通路改善缺氧抗肝硬化的机制研究[J]. 中国比较医学杂志，2025，35(2)：1-12.
[25] 张斯琳. 人参皂苷CK调控Bclaf1介导HIF--1α泛素化抑制肝癌细胞增殖的糖酵解作用机制[D]. 延边：延边大学，2021.
[26] 温斐婷，成向荣，陈侃俊，等. 槲皮素-AAPH氧化产物结构鉴定及其对HepG2细胞氧化还原状态的影响[J]. 安徽农业科学，2016，44(17)：34-38，43.
[27] 陈文龙，戴富臻，邵正勇，等. 槲皮素对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化抑制作用和肝保护作用[J]. 中国免疫学杂志，2021，37(1)：46-50.
[28] 毛咏秋，刘小菁，姜愚，等. 槲皮素对活化大鼠肝星状细胞TGF-β1信号的影响[J]. 四川大学学报(医学版)，2004，35(6)：802-805.
[29] 万星，李相国，李修贤，等. Beta-谷甾醇通过抑制TNF-α-NF-κB和TβR1-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.
[30] KIM K S，YANG H J，LEE J Y，et al. Effects of β-sitosterol derived from Artemisia capillaris on the activated human hepatic stellate cells and dimethylnitrosamine-induced mouse liver fibrosis[J]. BMC Complement Altern Med，2014，14：363.
[31] IMRAN M，SALEHI B，SHARIFI-RAD J，et al. Luteolin，a flavonoid，as an anticancer agent：a review[J]. Biomed Pharmacother，2022，151：113174.
[32] 赵素丽. 叶黄素对大鼠慢性酒精性肝损伤和肠道屏障功能影响研究[D]. 青岛：青岛大学，2023.
[33] GABAY O，SANCHEZ C，SALVAT C，et al. Stigmasterol：a phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties[J]. Osteoarthritis Cartilage，2020，28(7)：973-985.
[34] OLLA S，SIGURI C，FAIS A，et al. Inhibitory Effect of Quercetin on Oxidative Endogen Enzymes：A Focus on Putative Binding Modes[J]. Int J Mol Sci，2023，24(20)：15391.

[责任编辑：钟志敏，蒋维超(英文)]