

基于网络药理学探讨“莪术-三棱” 抗肝纤维化作用机制

蒋蕊竹¹, 陈鑫昌¹, 胡萍¹, 刘林¹, 郑洋¹, 王佳慧¹, 赵铁建¹, 段雪琳² (1.广西中医药大学 赛恩斯新医药学院, 南宁 53000; 2.广西中医药大学 壮医药学院, 南宁 53000)

摘要: **目的** 采用网络药理学的技术, 初步明确“莪术-三棱”抗肝纤维化的分子生物学机制。**方法** 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)获取与莪术、三棱有关的活性成分及其潜在关键靶点, 应用TCMSP、Pubchem和Swiss Target Prediction数据库对药物的活性成分进行筛选、靶点的收集和处理, 再通过GeneCards数据库筛选肝纤维化的靶点基因, 将化合物靶点与肝纤维化靶点进行交互处理, 得到的重叠靶点输入到String数据库, 利用cytoscape3.8.2获得关键靶点蛋白在整体网络上的作用, 之后将重叠靶点蛋白导入Metascape数据库进行GO及KEGG作用通路分析。**结果** 从TCMSP检索和文献搜集得到莪术和三棱对应的有效成分共11个, 通过Genecards数据库中获取肝纤维化相关基因共5820个, 交互得到关键靶点基因19个, 利用String和Metascape数据库进行靶标功能富集分析, 得到15个重要靶标, 富集在4条抗肝纤维化相关通路上, 涉及细胞的凋亡和自噬、炎症反应、癌症中的蛋白多糖等多种作用, 不同相关基因和蛋白通路对调控肝纤维化发挥不同作用, 也说明药物的配伍可发挥多成分、多靶标的整体调控作用。**结论** 利用网络药理学, 通过活性成分筛选、靶点预测、网络拓扑分析、富集分析和通路分析, 提示“莪术-三棱”可通过多种途径预防和治疗肝纤维化, 体现了中药多成分、多靶点、多途径的作用特点, 为临床研究及进一步开发提供了思路。

关键词: 肝纤维化; 莪术; 三棱; 网络药理学

Mechanism of “Zedoary Turmeric-Rhizoma Sparganii” against liver fibrosis based on network pharmacology

Jiang Ruizhu¹, Chen Xinchang¹, Hu Ping¹, Liu ling¹, Zheng Yang¹, Wang Jiahui¹, Zhao Tiejian¹, Duan Xuelin² (1.Sainz New Medical College, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 53000, China; 2.Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Zhuang Medical College, Nanning 53000, China)

Abstract: Objective To preliminarily clarify the molecular biological mechanism of “Zedoary Turmeric-Rhizoma Sparganii” against liver fibrosis by the technology of network pharmacology. **Methods** The active components and potential key targets related to “Zedoary Turmeric-Rhizoma Sparganii” were obtained by systematic pharmacology analysis platform of Chinese Medicine (TCMSP). TCMSP, Pubchem and Swiss Target Prediction database were used to screen the active ingredients of the drugs, collect and process the targets. Then the target genes of liver fibrosis were screened through GeneCard database, and the compound target was interacted with the liver fibrosis target. The overlapping targets obtained were input into String database, cytoscape 3.8.2 was used to obtain the role of key target proteins in the overall network, and then the overlapping target proteins were imported into Metascape database for GO and KEGG pathway analysis. **Results** A total of 11 active components corresponding to “Zedoary Turmeric-Rhizoma Sparganii” were obtained from TCMSP retrieval and literature collection. A total of

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.008

基金项目: 国家自然科学基金项目(82204755、81960751、81660705); 广西自然科学基金青年项目(2020GXNSFBA297094); 广西中青年教師科研基础能力提升项目(2020KY59009); 广西壮瑶药重点实验室(GXZYZZ2019-1、GXZYZZ2020-07); 广西中医药大学一流学科(2019XK141); 广西中医药大学青年基金(2020QN006); 广西高校壮医药基础与应用研究重点实验室(zyfy202110); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院自治区大学生创新创业训练项目(S202113643064)

通讯作者: 段雪琳 Email: 403605650@qq.com

5820 genes related to liver fibrosis were obtained from the Genecard database, and 19 key target genes were obtained by interaction. Target function enrichment analysis was performed using the String and Metascape databases and 15 important targets were enriched on 4 anti-hepatic fibrosis pathways, which were related to multiple effects of cell apoptosis and autophagy, inflammatory reaction, proteoglycan in cancer. Different related genes and protein pathways played different roles in regulating liver fibrosis, which also showed that the compatibility of drugs could play a multi-component and multi-target overall regulatory role. **Conclusions** Through network pharmacology, active ingredient screening, target prediction, network topology analysis, enrichment analysis and pathway analysis showed that “Zedoary Turmeric-Rhizoma Sparganii” drugs could prevent and treat liver fibrosis through many ways, which reflected the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway of traditional Chinese medicine and could provide ideas for clinical research and further development.

Key words: Liver fibrosis; Zedoary Turmeric; Rhizoma Sparganii; Network Pharmacology

细胞外基质的主要成分是不溶性纤维形蛋白质,肝纤维化是细胞外基质在肝脏内部降解不足及过度积聚引起的,导致纤维生成和降解平衡失调,是多种慢性肝脏疾病发展为肝硬化或肝癌必经的病理转化过程。肝纤维化虽有可逆倾向,但现阶段尚无针对性治疗药物。中医古籍无肝纤维化这一病名的记载,但根据中医临床症状可将其归入“黄疸”、“胁痛”、“臌胀”、“肝积”等范畴^[1]。已有相关报道指出“莪术-三棱”具有减少纤维组织增生、阻止纤维化发展、促进纤维组织降解的作用^[2],但其抗肝纤维化的具体机制尚未完全阐明。

莪术在我国临床应用历史悠久,其于我国各地广泛分布,主要化学成分为挥发油、生物甾体固醇类、多糖类、酚酸类及生物碱类等物质,具有杀菌、抗炎、抗肿瘤、升高白细胞^[3]及抗肝纤维化等重要作用;三棱含有挥发油和多种有机酸,两味药物都归于肝经和脾经。有研究采用网络药理学研究方法,探讨了“莪术-三棱”的功效基础及配伍机制,并明确指出莪术、三棱中含有的多种相关活性化学成分具有活血通络化瘀、抗细胞增殖、促进细胞凋亡等作用^[4]。中医认为肝血瘀阻所致的瘀血阻络证是肝纤维化常见的中医证型之一,2020版《中国药典》中记载莪术、三棱都可推动行气、活血化瘀、消积止痛,在临床上可用于治疗症瘕痞块、瘀血经闭和食积胀痛。

网络药理学是集合一系列组学、高通量筛选、网络可视化及各种药物的网络药理分析等为一体的新兴学科,可系统地阐释各类药物和各种疾病间复杂的生物药理网络关系,并在此基础上对药物作用机制及其功能特性进行系统验证,通过分析和疗效评估预测对疾病可产生的作用。同时,网络药理学可验证、分析、评估药物的实际药效、不良反应及药物对人体所产生的药理作用和转化机制,有助于减少药物不良反应、提高人体对药物的综合利用率和新药开发等。网络药理学的诞生和发展使各类中药活性成分及药物主要作用的基因靶点研究有了可用的科学研究发展策

略,其主要作用机制得以明确。如今,网络药理学与传统中药学理论的结合是研发新药、探索中药功效的新策略。本文通过网络药理学技术初步阐明“莪术-三棱”治疗肝纤维化机制,以期对相关临床应用和机制研究提供新的证据和思路。

1 资料与方法

1.1 “莪术-三棱”有效活性成分的筛选 利用TCMSP数据库(<http://tcmsp.com/tcmsp.php>),选择“Herb name”,分别以“莪术”和“三棱”作为关键词进行检索,获取莪术和三棱中已经明确的化学成分,再对所获得的成分设立标准进行筛选。根据相关文献,对莪术有效活性成分的筛选以药物口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 20\%$,药物相似性(drug-likeness, DL) ≥ 0.14 为标准^[5];对三棱有效活性成分的筛选以OB $\geq 30\%$ 和DL ≥ 0.18 为标准,最后将筛选出的物质纳入用于靶点挖掘的化合物库。

1.2 药物靶点的信息收集 利用pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取有效活性成分的分子结构,再利用Swiss Target Prediction数据库(<https://labworm.com/tool/swisstargetprediction>)对有效成分所对应的蛋白靶点进行搜集和整理。

1.3 疾病靶点的信息收集 通过Genecards数据库,以“hepatic fibrosis”作为关键词进行检索,得到与肝纤维化疾病相关的所有蛋白靶点。为获取“莪术-三棱”治疗肝纤维化的关键基因并进行分析,利用Venny图对药物和疾病的蛋白靶点进行交互处理,明确药物和疾病间的关键基因,以便进一步了解“莪术-三棱”与肝纤维化间的直接作用,然后对两者间的关键基因进行富集分析和通路分析。

1.4 蛋白相互作用网络构建及核心靶点筛选 将所获得的关键基因上传至String数据库,对蛋白和蛋白间的相互作用进行评估和整合处理,从而获得关键靶点蛋白在整体网络和整体水平上的相互作用关系(PPI网络图)。选择“Homo sapiens”作为进行分析处理的物种,所有参数均为默认值,导出相应结果。

1.5 生物信息学分析 将获得的共同靶点上传至Metascape数据库,进行GO分子功能富集分析和KEGG pathway分析。其中GO分析包括细胞组分、分子功能和生物过程。所得结果按 P 值最大为0.01,最小网络规模为3的标准进行筛选。

2 结果

2.1 “莪术-三棱”有效活性成分的筛选和靶点预测 检索TCMSP筛选后共得到11个化合物,筛选得到莪术有效成分6个,三棱有效成分5个,利用pubchem和Swiss数据库收集到莪术对应靶点502个,三棱对应靶点500个,删除两者重复部分后,共获得464个靶点。有效成分基本信息见表1。

2.2 肝纤维化相关基因和“莪术-三棱”共同靶点 在GeneCards数据库中共获得肝纤维化相关基因5820个,利用Venny图取交集得到19个共同靶点,即认为这19个靶点是“莪术-三棱”抗肝纤维化的关键靶点。见图1。

2.3 共同靶点蛋白相互作用网络 将上述19个关键靶点导入String数据库,得到靶点蛋白相互作用网络图(PPI)。通过PPI网络图从交集靶点中筛选出关键靶点,共得到15条边,将游离蛋白去除后,剩余15个蛋白靶点即作为关键靶点(基本信息见表2),构建蛋白相互作用网络图,图中每个节点代表1个关键靶点蛋白,每条边表示一个已知或预测的交互通路。通过下载tsv文件,可得到各条边间联系的紧密程度,以及蛋白间的联系评分,通过联系评分可预测两种蛋白间的关联性和蛋白调节作用。通过cytoscape3.8.2软件进行网络拓扑分析,可得到蛋白

的度值,度值越高,蛋白作用于疾病的可能性越大,结果表明CTSL、CTSD、PLG、MPO、CAPN1蛋白可能与肝纤维化治疗密切相关,见图2、表3。

2.4 生物信息学分析 将关键靶点导入Metascape数据库,对“莪术-三棱”抗肝纤维化的关键靶点进行GO和KEGG通路的富集分析。在KEGG通路的富集分析中,将所得到的通路进行筛选处理,共得到4条通路,分别为:细胞凋亡(apoptosis)通路、溶酶体(lysosome)通路、吞噬体(phagosome)通路和癌症中的蛋白多糖(proteoglycans in cancer)通路(表4、图3)。在GO分子功能的富集分析中,共得到分子功能条目4个,生物过程条目46个,细胞组成条目18个,选取 P 值排名前5的条目进行分析和绘图(表5、图4)。

表2 关键靶点信息表

名称	介度中心值	接近中心度	度值
CTSL	0.389	0.556	5
CTSD	0.189	0.526	4
PLG	0.533	0.556	4
MPO	0.356	0.455	3
CAPN1	0.200	0.417	3
BCHE	0.200	0.345	2
CTSS	0	0.385	2
REN	0	0.412	2
TYR	0	0.263	1
EZR	0	0.303	1
HPSE	0	0.370	1
PDE4B	0	1.000	1
PDE4D	0	1.000	1

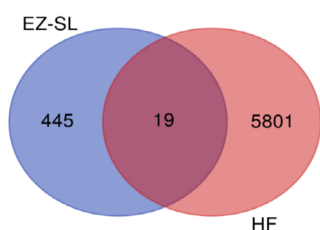


图1 “莪术-三棱”与肝纤维化交互的 Venny 图

注: EZ-SL 代表“莪术-三棱”的作用靶点, HF 代表肝纤维化基因靶点。

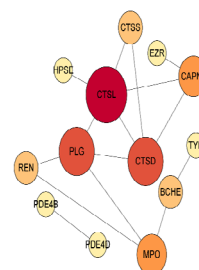


图2 蛋白质相互作用网络图 (PPI)

注: 度值越高, 颜色越深, 蛋白作用于疾病的可能性越高。

表1 莪术-三棱筛选成分相关信息

编号	有效成分	OB值	DL值	来源
MOL000296	常春藤素	36.91	0.75	莪术/三棱
MOL000906	文锦	47.93	0.27	莪术
MOL000940	双去甲氧基姜黄素	77.38	0.26	莪术
MOL000295	亚历山德林	20.63	0.63	莪术
MOL000903	桂花内酯	42.92	0.14	莪术
MOL000915	(1S,10S),(4S,5S)-germacrone-1(10),4-二环氧化物	30.48	0.18	莪术
MOL001297	反式贡多糖酸	30.70	0.20	三棱
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	三棱
MOL000392	芒果花素	69.67	0.21	三棱
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	三棱

表 3 蛋白间互作关系表

节点1	节点2	联系评分	节点1	节点2	联系评分
CAPN1	EZR	0.970	CAPN1	CTSD	0.586
CTSD	CTSS	0.959	BCHE	TYR	0.556
CTSD	HPSE	0.907	CTSD	PLG	0.554
PDE4B	PDE4D	0.856	MPO	PLG	0.51
CTSD	CTSL	0.826	CTSL	PLG	0.441
CTSL	CTSS	0.817	AR	NISCH	0.424
PLG	REN	0.613	CTSL	HPSE	0.400
CAPN1	CTSL	0.590			

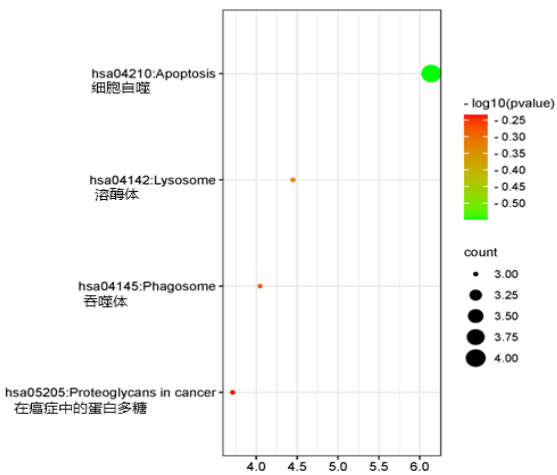


图 3 关键蛋白 KEGG 富集分析

注：点越大，提示富集的基因越多；点的颜色越接近绿色，表明该通路 P 值越小，结果越具有意义。

表 4 关键靶点蛋白的 KEGG 分析表

编号	名称	基因数 (个)	相关基因	P 值
hsa04210	细胞凋亡 (apoptosis)	4	CAPN1、CTSD、CTSL、CTSS	-6.141
hsa04142	溶酶体 (lysosome)	3	CTSD、CTSL、CTSS	-4.449
hsa04145	吞噬体 (phagosome)	3	CTSL、CTSS、MPO	-4.045
hsa05205	癌症中的蛋白多糖 (proteoglycans in cancer)	3	CTSL、EZR、HPSE	-3.711

表 5 关键蛋白的基因条目

类别及编号	名称	基因数 (个)	相关基因
生物进程 (GO biological processes)			
GO:0019886	抗原加工和通过MHC II类呈递外源肽抗原	3	CTSD、CTSL、CTSS
GO:0002495	抗原加工和通过MHC II类呈递肽抗原	3	CTSD、CTSL、CTSS
GO:0061028	内皮屏障的建立	3	PDE4D、EZR、HPSE
GO:0002504	抗原加工和通过MHC II类呈递肽或多糖抗原	3	CTSD、CTSL、CTSS
GO:0016486	肽激素加工	3	BCHE、CTSL、REN
细胞组分 (GO cellular components)			
GO:0005775	空泡腔	5	CTSD、CTSL、CTSS、MPO、HPSE
GO:0000323	溶解液泡	7	CAPN1、CTSD、CTSL、CTSS、MPO、TYR、HPSE
GO:0005764	溶酶体	7	CAPN1、CTSD、CTSL、CTSS、MPO、TYR、HPSE
GO:0043202	溶酶体腔	4	CTSD、CTSL、CTSS、HPSE
GO:0031012	细胞外基质	5	CTSD、CTSL、CTSS、PLG、HPSE
分子功能 (GO molecular functions)			
GO:0004175	内肽酶活性	6	CAPN1、CTSD、CTSL、CTSS、PLG、REN
GO:0008233	肽酶活性	6	CAPN1、CTSD、CTSL、CTSS、PLG、REN
GO:0004197	半胱氨酸型内肽酶活性	4	CAPN1、CTSD、CTSL、CTSS
GO:0043394	蛋白聚糖结合	3	CTSL、CTSS、HPSE
GO:0008234	半胱氨酸型肽酶活性	4	CAPN1、CTSD、CTSL、CTSS

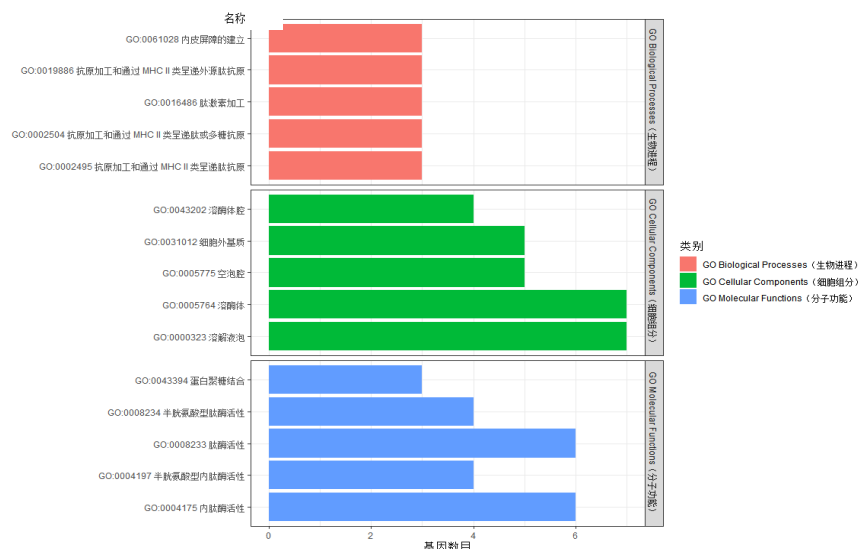


图4 关键蛋白 GO 分析图

3 讨论

传统中医理念中肝纤维化的基本病机为正虚血瘀，正虚主要表现为气阴两虚，血瘀主要表现为瘀血阻络；基本证型为气阴虚损、瘀血阻络^[6]。莪术具有健脾开胃、推动行气、破血止痛的作用，是目前临床上常用的破血消癥药物；三棱常用于治疗症瘕痞块、瘀血经闭、胸部闷痛、食积胀痛，两味药物都具有保肝作用。根据文献和相关研究，亚历山德林和常春藤素两种化合物在莪术发挥功效中具有重要意义，并且常春藤素作为莪术和三棱共有的化合物，对人体肝癌HepG2细胞能够表现出很强的毒性^[5]。另外，莪术中含有的莪术醇可通过恢复肝窦毛细血管化^[7]，抑制肝星状细胞的迁移与黏附，进而逆转或阻止肝纤维化^[8]。李娟等^[9]研究表明，莪术和三棱可通过调节与细胞凋亡有关蛋白表达，抑制细胞凋亡，从而改善肝纤维化。这提示“莪术-三棱”中一些活性成分对肝纤维化具有潜在治疗作用。

为正确筛选有效活性成分，将OB值和DL值作为筛选的参考标准。OB值可反映对药物有效成分的转化吸收程度，DL值则能够反映特定功能基因和已知药物间的相似性。构建蛋白相互作用网络图可更好地展示蛋白质间的关系，在蛋白相互作用网络图中，既存在多个蛋白与同一个蛋白间相互作用的关系，也存在蛋白和蛋白间两两相互作用的关系，这说明莪术和三棱在治疗肝纤维化时具有协同作用，同时也验证了药物配伍的合理性。对应的联系评分越高说明两种蛋白质间相互关联的可能性越高。本研究中可确定的关键靶点为CTSL、CTSD、PLG、MPO、CAPN1。GO富集分析表明，作用靶点与抗原加工和通过MHC II类呈递外源肽抗原、肽激素加工等生物过程，内肽酶活性、蛋白聚糖结合的分子功能，空泡腔、细胞外基质等细胞组分有

关，表明作用关键靶点可能通过参与上述进程来作用于肝纤维化。

随着对肝纤维化过程的不断认识，早期对病因进行治疗可有效逆转肝纤维化及早期肝硬化和肝癌的发生。肝纤维化与各种慢性肝损伤如病毒性肝炎、（非）酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病等密切相关，由于在慢性肝病进程中肝细胞会发生持续性死亡，可能诱发炎症及肝星状细胞活化等^[10]。本研究KEGG通路富集分析表明，细胞凋亡通路为主要通路来干预肝纤维化，CAPN1、CTSL、CTSS、CTSD参与了该通路。凋亡是肝细胞的主要死亡方式，说明药物可能通过控制肝细胞凋亡、利用肝细胞自噬减少凋亡和炎症浸润、自噬清除已经活化的肝星状细胞等途径发挥抗肝纤维化作用。细胞自噬是一类依赖于溶酶体的蛋白质降解途径^[11]，富集分析结果中溶酶体通路的存在提示药物可能通过细胞自噬对肝纤维化进行调控。细胞凋亡和自噬对于维持细胞、组织及器官稳态具有重要作用^[12]，同时自噬具有抗病毒作用，在病毒性肝炎中，通过保护肝细胞免受内外环境的应激反应，清除细胞内不必要的蛋白质及微生物病原体来发挥作用^[13]。这两条通路涉及的靶点包括CTSS、CTSL和CTSD。

首先，CTSS在人体正常肝组织中呈阴性或低表达，而在肝癌组织中则呈高表达^[14]。相关研究表明，CTSS作为一个促癌基因，可促进肝癌细胞增殖，抑制肝癌细胞凋亡，因此降低肝癌细胞内CTSS的表达则可显著抑制肿瘤的生长和转移^[15]。肝纤维化可能导致部分肝癌的发生，所以CTSS在控制肝纤维化发展和抑制肝癌的发生中发挥重要作用。其次，有研究认为CTSL是一种能够降解多种蛋白质的半胱氨酸蛋白酶，其广泛存在于细胞溶酶体中，参与细胞周期进程和凋亡的调节^[16]。CTSD

是通过人类自噬数据库(HADb)提取得到的与自噬相关的基因^[17],在该条通路中发挥细胞自噬作用。另外,有研究表明西方人群血浆中CTSD水平与非酒精性脂肪肝病密切相关,当肝脏发生异常的脂质代谢和沉积时,会导致肝细胞脂肪变性,同时诱发氧化应激、肝细胞损伤和炎性细胞浸润^[18]。在脂质长期浸润下,肝细胞可发生变性、坏死,最终导致肝纤维化^[19]。在非酒精性脂肪肝病中,CTSD还参与了其炎症反应通路及胆固醇转运通路的调节,是不可或缺的蛋白^[18,20],这说明CTSD蛋白不仅参与细胞自噬和凋亡,还可对非酒精性脂肪肝病发挥作用,在早期对CTSD蛋白进行调控可抑制肝纤维化的发生。对于吞噬体通路,涉及的靶点包括CTSL、CTSS和MPO。有研究表明,在非酒精性脂肪肝病小鼠模型和人肝组织标本中,MPO活性升高^[21]。MPO存在于中性粒细胞中,具有较强的杀菌能力^[22]。富集分析所涉及的结果还包括蛋白多糖在癌症中的通路,涉及靶点包括CTSL、EZR和HPSE。该通路的参与进一步验证了肝纤维化和肝癌间的密切关系。EZR蛋白与细胞骨架的重组,细胞的生存、黏附、迁移及侵袭能力密切相关^[23],当细胞黏附、迁移、侵袭能力改变时,可导致肿瘤发生^[24],EZR可通过调节黏附分子和信号转导途径参与细胞和碱基间的相互作用,这可能在癌细胞的侵袭和转移中发挥重要作用,并且EZR在肝癌细胞株中的表达水平与其侵袭能力一致,转染反义寡核苷酸可对细胞侵袭能力发挥抑制作用^[25]。多种蛋白、多条通路对疾病的相互作用,说明“莪术-三棱”可通过多途径、多环节、多靶位来抑制肝纤维化的发展。

本研究利用网络药理学,通过活性成分筛选、靶点预测、网络拓扑分析、富集分析和通路分析,提示了莪术和三棱可通过多种途径预防和治疗肝纤维化,为进一步深入研究“莪术-三棱”对抗疾病的机制提供了部分依据。

参考文献

- [1] 韦凌霄,丁茂鹏,王志旺,等.基于网络药理学探讨山茱萸-牡丹皮药对抗肝纤维化作用机制[J].中国新药与临床杂志,2021,40(1):64-70.
- [2] 袁柱婷,单长民,姜学连,等.三棱、莪术抗大鼠免疫性肝纤维化研究[J].中国中药杂志,2002,27(12):929-932.
- [3] 陆兔林.中药莪术有效物质及饮片规范化研究[D].南京:南京中医药大学,2003.
- [4] 严谨,王芙蓉,贺丰杰,等.基于网络药理学的祛膜止崩乳膏中“三棱-莪术”药对作用机制分析[J].时珍国医国药,2018,29(2):489-491.
- [5] 郑洋,王佳慧,梁天坚,等.基于网络药理学分析莪术的作用机制[J].

- 中华中医药学刊,2020,38(2):15-18.
- [6] 张志勇,王立.代偿期乙型肝炎肝硬化防治研究现状及进展[J].湖北中医杂志,2013,35(12):80-82.
- [7] 郑洋,王嘉瑞,刘露露,等.基于Toll样受体4/核因子- κ B信号通路研究莪术醇抗肝纤维化的分子机制[J].临床肝胆病杂志,2020,36(7):1508-1513.
- [8] 贾岩.莪术醇调控HSC程序性坏死在抗肝纤维化中的作用及其分子机制研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [9] 李娟,单长民,赵永德.三棱、莪术抗大鼠肝纤维化的作用机理探讨[J].山东医药,2010,50(37):25-27.
- [10] 贾岩,金欢欢,李蒙蒙,等.肝细胞程序性坏死在肝损伤中的研究进展[J].中国药理学通报,2017,33(12):1651-1655.
- [11] 张升,吴友苹,顾利强,等.细胞自噬进程的分子信号通路研究进展[J].生命的化学,2018,38(2):213-223.
- [12] 张喆,朱锐,秦仁杰.肝脏细胞自噬对肝纤维化的影响研究进展[J].中西医结合研究,2021,13(1):43-46.
- [13] 覃小宾,张荣臻,曾胜澜,等.自噬在肝脏疾病发生发展中的作用研究[J].海南医学院学报,2021,27(20):1595-1600.
- [14] 董小峰,王付海,李涛,等.组织蛋白酶S表达降低致肝癌细胞凋亡的机制研究[J].中国现代普通外科进展,2014,17(11):841-845.
- [15] 陶萍,徐平.组织蛋白酶S在肝细胞癌发生发展中的调控作用研究进展[J].军事医学,2020,44(8):634-638.
- [16] SHEN X, ZHAO Y F, XU S Q et al. Cathepsin L induced PC-12 cell apoptosis via activation of B-Myb and regulation of cell cycle proteins[J]. Acta Pharmacologica Sinica,2019,40(11):1394-1403.
- [17] DAI J, ZHANG Q, WAN C, et al. Significances of viable synergistic autophagy-associated cathepsin B and cathepsin D (CTSB/CTSD) as potential biomarkers for sudden cardiac death[J]. BMC Cardiovascular Disorders,2021,21(1):233.
- [18] 王茜青,洪娟,杜超,等.血清组织蛋白酶D检测在非酒精性脂肪性肝病中的临床意义[J].检验医学,2020,35(6):578-582.
- [19] 张蓓琳,黄玉伟,符策月,等.非酒精性脂肪肝病程度与血清CK-18及肝纤维化指标的相关性[J].医学综述,2020,26(12):2474-2478.
- [20] UNGEWICKELL A J, MAJERUS P W. Increased levels of plasma lysosomal enzymes in patients with Lowe syndrome[J]. Proc Natl Sci U S A,1999,96(23):13342-13344.
- [21] PULLI B, WOJTKIEWICZ G, IWAMOTO Y,等.髓过氧化物酶分子MRI在非酒精性脂肪肝鉴别脂肪变性与脂肪肝炎[J].国际医学放射学杂志,2017,40(5):595.
- [22] SILVA M T. When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system[J]. J Leukoc Biol,2010,87(1):93-106.
- [23] 朱雪玲,沈国平,巩海凤,等.EZR、NF2基因在胃癌细胞中的表达[J].中国高原医学与生物学杂志,2017,38(4):256-261.
- [24] ZHANG A M, SONG H, SHEN Y H, et al. Construction of a gene-gene interaction network with a combined score across multiple approaches[J]. Genet Mol Res,2015,14(2):7018-7030.
- [25] 张升,吴友苹,顾利强,等.细胞自噬进程的分子信号通路研究进展[J].生命的化学,2018,38(2):213-223.

收稿日期:2021-06-05

蒋蕊竹,陈鑫昌,胡萍,等.基于网络药理学探讨“莪术-三棱”抗肝纤维化作用机制[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2022,14(3):39-44.