DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250902003
引用格式: 王润泽, 张立攀, 王俊朋, 等. 基于基因表达综合数据库及网络药理学分析连翘叶治疗非酒精性脂肪肝病的作用机制[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(3): 257–268.
WANG RZ, ZHANG LP, WANG JP, *et al*. Mechanism of *Forsythia suspensa* leaves in treating non-alcoholic fatty liver disease based on gene expression omnibus database and network pharmacology analysis [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(3): 257–268. (in Chinese with English abstract).

基于基因表达综合数据库及网络药理学分析连翘叶治疗非酒精性脂肪肝病的作用机制

王润泽[1,2], 张立攀[1*], 王俊朋[1], 李 冰[1], 赵梦瑶[1], 张亚勋[1]
(1. 河南省商业科学研究所有限责任公司, 郑州 450011; 2. 河南省科学院数学研究所, 郑州 450052)

摘 要: 目的 基于网络药理学及分子对接技术分析连翘叶活性成分干预非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的分子作用机制。**方法** 从基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库选取 3 个 NAFLD 数据集(GSE126848、GSE89632、GSE63067), 以“健康人群”为对照组、“NAFLD”为试验组, 利用 limma R 包筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs); 获取连翘叶活性成分并预测靶点, 与 DEGs 取交集获得潜在靶点; 利用基因本体论(gene ontology, GO)/京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析细胞功能和信号通路, 构建蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络筛选核心靶点; 通过 AutoDock Vina 分子对接, 并在线分析核心靶点与成分的分子互作机制。**结果** 共获得 17 种连翘叶主要活性成分、576 个 DEGs、61 个交集靶点; 核心靶点为细胞间黏附分子 1、胰岛素样生长因子 1、一氧化氮合酶 3、基质金属蛋白酶 2 等, 涉及糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物-其受体(the advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)、视黄醇代谢等信号通路; 分子对接显示关键成分与核心靶点均结合紧密, 其中芦丁与一氧化氮合酶 3 (nitric oxide synthase 3, NOS3)的亲和能最低(–10.9 kcal/mol), 涉及氢键、疏水键、π-π 堆积及 π-阳离子相互作用。**结论** 连翘叶可能通过多成分、多靶点、多信号通路抑制肝脏脂质蓄积、缓解氧化应激、减轻慢性炎症、改善胰岛素抵抗及延缓肝纤维化等方式达到多维度干预 NAFLD 病理进程的目的, 芦丁等核心活性成分在治疗 NAFLD 中发挥着重要作用。

关键词: 连翘叶; 非酒精性脂肪肝病; 网络药理学; 数据库

收稿日期: 2025-09-02
基金项目: 河南省科学院成果转移转化项目(231611005, 241611016); 河南省中央引导地方科技发展资金项目(Z20241471145); 河南省科学院科技成果转化培育助推项目(20253811002, 20253811001)
第一作者: 王润泽(1998—), 男, 初级工程师, 主要研究方向为食品检测。E-mail: 294360875@qq.com
***通信作者:** 张立攀(1982—), 男, 硕士, 正高级工程师, 主要研究方向为药食同源产品开发。E-mail: lipanzhang@163.com

Mechanism of *Forsythia suspensa* leaves in treating non-alcoholic fatty liver disease based on gene expression omnibus database and network pharmacology analysis

WANG Run-Ze[1,2], ZHANG Li-Pan[1*], WANG Jun-Peng[1], LI Bing[1], ZHAO Meng-Yao[1], ZHANG Ya-Xun[1]

(1. *Henan Commerce Science Institute Co*., *Ltd*., *Zhengzhou* 450011, *China*;
2. *Institute of Mathematics Hnas*, *Henan Academy of Sciences*, *Zhengzhou* 450052, *China*)

ABSTRACT: Objective To analyze the molecular mechanism of active components from *Forsythia suspensa* leaves in intervening non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The 3 NAFLD datasets (GSE126848, GSE89632, GSE63067) were selected from the gene expression omnibus (GEO) database. With healthy population as the control group and "NAFLD patients" as the experimental group, the limma R package was used to screen differentially expressed genes (DEGs). The active components of *Forsythia suspensa* leaves were obtained and their targets were predicted. The intersection with DEGs was taken to obtain potential targets. Gene ontology (GO) and kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were performed to explore cell functions and signaling pathways. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed to screen core targets. Molecular docking was conducted via AutoDock Vina, and the molecular interaction mechanism between core targets and components was analyzed online. **Results** A total of 17 kinds of main active components of *Forsythia suspensa* leaves, 576 DEGs and 61 intersecting targets were obtained. The core targets included intercellular adhesion molecule 1, insulin-like growth factor 1 , nitric oxide synthase 3, matrix metalloproteinase 2, *etc*. The involved signaling pathways included the advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE) signaling pathway in diabetic complications, phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B (PI3K-Akt) signaling pathway, retinol metabolism, *etc*. Molecular docking results showed that key components bound tightly to core targets. Among them, rutin had the lowest binding affinity with nitric oxide synthase 3 (NOS3) (–10.9 kcal/mol), involving hydrogen bonds, hydrophobic bonds, π-π stacking and π-cation interactions. **Conclusion** *Forsythia suspensa* leaves may interfere with the pathological process of NAFLD in multiple dimensions by inhibiting hepatic lipid accumulation, alleviating oxidative stress, reducing chronic inflammation, improving insulin resistance and delaying hepatic fibrosis through a multi-component, multi-target and multi-signaling pathway mode. Core active components such as rutin play an important role in the treatment of NAFLD.

KEY WORDS: *Forsythia suspensa* leaves; non-alcoholic fatty liver disease; network pharmacology; database

0 引 言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全球发病率最高的慢性肝病, 人群患病率超25%, 可进展为非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化乃至肝细胞癌, 且缺乏特异性干预手段, 已成为重大公共卫生健康问题[1–2], 其病理机制以肝脏脂质蓄积为核心, 伴随氧化应激、慢性炎症及胰岛素抵抗的恶性循环[3], 与过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPARα)脂质调控因子的异常表达、活性氧过量引发脂质过氧化并损伤线粒体功能、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)介导的肝细胞凋亡以及核因子 κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated b cells, NF-κB)通路驱动的慢性低度炎症等密切相关[4–5], 但当前针对 NAFLD 的干预多聚焦单一靶点(如抗炎、降脂)[6], 难以覆盖其多通路协同调控的病理特征。

连翘叶作为传统中药连翘的非药用部位, 资源极其丰富, 然而相比药用部位连翘果, 连翘叶长期被闲置, 造成资源严重浪费。研究表明连翘叶中连翘苷(1.517%)、连翘酯苷 A (4.537%)含量分别高于果实中的含量(0.32%、4.083)[7–8]。更重要的是, 2017 年, 山西省颁布了 DBS 14/001—2017《食品安全地方标准 连翘叶》, 首次将连翘叶列入食品范畴, 而连翘果仅药用。目前连翘叶的活性研究聚焦抗炎、抗病毒、抑菌等方面[7], 关于治疗 NAFLD 的研究也取得了一定进展, 周文玲[9]研究表明连翘脂素通过调节肝细胞中的 Ca^{2+}-钙调神经磷酸酶-TFEB 轴来恢复脂质自噬, 从而抑制脂肪

变性和炎症。王海媛等[10]发现连翘苷具有治疗 NAFLD 小鼠模型的作用。刘再青[11]研究发现发酵连翘叶通过改善胰岛素抵抗, 调节肠道微生物的组成减轻 NAFLD 大鼠症状。此外, 连翘叶可通过下调固醇调节元件结合蛋白-1c 减少脂质蓄积、激活核因子 E2 相关因子 2 减轻氧化损伤[12]。但以上研究局限于单一成分或通路, 未能揭示其“多成分-多靶点-多通路”的协同作用机制, 难以全面阐释其干预 NAFLD 的系统机制。

网络药理学可整合多组学数据构建“活性成分-疾病靶点-通路”网络, 高效筛选核心调控节点[13]; 分子对接能模拟成分与靶点的结合模式, 验证相互作用真实性, 二者形成的“系统预测-分子验证”框架, 为解析复杂功能成分体系协同机制提供了理想工具。

综上, 本研究采用网络药理学结合分子对接策略, 筛选连翘叶治疗 NAFLD 的核心活性成分, 构建蛋白互作网络, 验证成分与关键靶点的结合活性, 旨在阐明其干预机制, 推动连翘叶资源高效利用, 为其功能健康产品开发提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　连翘叶活性成分及靶点获取

以“连翘叶”“活性成分”“成分”等为关键词, 利用万方、知网等数据库检索连翘叶活性成分, 并整理汇总成表[6,11,14], 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)数据库(https://tcmsp-e.com/tcmsp.php)查询所获取成分的相关参数, 鉴于连翘叶可作为食品原料直接食用[15], 故暂不考虑生物利用度(oral bioavailability, OB)与药物相似性(drug-likeness, DL)。

通过 PubChem 数据库获取成分的 SMILES 结构描述符; 采用 CHEMBI (https://www.ebi.ac.uk/chembl/)、Pharmmapper (http://lilab-ecust.cn/pharmmapper)、Swiss Target Prediction (http://www.swisstargetprediction.ch) 3 个在线数据库预测活性成分对应的靶点蛋白, 限定预测靶点为智人蛋白质组, 经 Uniprot 数据库规范化蛋白名称, 统一转换为基因名称。

1.2　NAFLD 差异表达基因获取

从美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中筛选整理出 3 个 NAFLD 转录组数据集, 分别为 GSE126848、GSE89632、GSE63067, 以数据矩阵中“健康人群”为对照组、“NAFLD”为试验组。

采用 limma R 4.5.1 包分析转录组数据。以错误发现率(false discovery rate, FDR)校正后 $P<0.05$ 且 $\log_2$ 倍变化值绝对值[|$\log_2$倍数变化(fold change, FC)|]>0.5 为阈值筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)。通过 ggplot2 软件包可视化分析结果[16]。

1.3　连翘叶影响非酒精性脂肪肝炎基因获取

对 DEGs 与连翘叶活性成分对应的预测靶点进行交集分析, 筛选连翘叶相关 NAFLD 的核心靶点, 采用维恩图可视化交集结果。

1.4　蛋白互作网络图构建

将交集靶点基因导入 STRING 网站(https://cn.string-db.org/), 以中等置信度(medium confidence: 0.7)构建蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络; 将 PPI 网络的 CSV 文件导入 Cytoscape 3.9.0 软件, 进行可视化并计算 Degree 值。

1.5　功能富集分析

将潜在交集靶点导入 Metascape 数据库(https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1), 选择物种“*H. sapiens*”, 以 $P<0.05$ 为标准进行基因本体(gene ontology, GO)分析(涵盖生物过程、细胞组分、分子功能)及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析, 明确连翘叶调控 NAFLD 发病机制的具体分子机制。

1.6　成分-靶点-通路网络构建

将活性成分、靶点与信号通路的关联文件导入 Cytoscape 3.9.0 软件, 构建成分-基因-通路分析网络图。

1.7　分子对接及数据处理

采用网络拓扑分析的 Degree 算法筛选排名前 10 的基因作为核心靶点。通过 PubChem 数据库获取连翘叶活性成分的三维结构, 转换为分子对接所需的 mol2 格式; 从 PDB 数据库(https://www.rcsb.org/)检索并下载核心靶点蛋白的三维结构。

采用 AutoDock Tools 1.5.7 软件进行预处理: 分别对活性成分(配体)与核心靶点蛋白(受体)去除水分子、补全氢原子; 明确受体-配体识别定义后, 均导出为 PDBQT 格式以满足对接需求, 同时调整靶点蛋白的 Grid Box 参数, 确保对接范围完整覆盖蛋白质结构。

采用 AutoDock Vina 1.2.3 软件执行分子对接; 通过 pheatmap R 4.5.1 包分析对接热图。此外, 通过 ProteinsPLUS (https://proteins.plus)对分子对接结果进行 2D 互作图可视化分析, 直观呈现结合模式及关键作用位点。

2　结果与分析

2.1　连翘叶主要成分的筛选

经文献检索结合 TCMSP 数据库查询, 共筛选得到连翘叶活性成分 17 个, 详见表 1。其中, OB 以连翘酯素最高(95.04%), 咖啡酸次之, 连翘酯苷 A 最低(3.05%); DL 则以

连翘苷最高(0.86)，牛蒡子苷次之，丙烯酸羟乙酯最低(0.01)。

表 1 连翘叶活性成分

Table 1 Active components of *Forsythia suspensa* leaves

TCMSP 编号	成分名称	OB/%	DL
MOL003305	连翘苷	36.40	0.86
MOL003331	连翘酯苷 A	3.05	0.61
MOL003330	连翘酯素	95.04	0.57
MOL004368	金丝桃苷	8.31	0.77
MOL000415	芦丁	3.20	0.68
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
MOL000263	齐墩果酸	29.02	0.76
MOL000511	熊果酸	16.77	0.75
MOL000522	牛蒡子苷	34.45	0.84
MOL000523	牛蒡子苷元	8.05	0.44
MOL003871	绿原酸	13.61	0.31
MOL000414	咖啡酸	54.97	0.05
MOL001442	植物醇	33.82	0.13
MOL005783	丙烯酸羟乙酯	50.04	0.01
MOL002693	山奈酚-3-O-芸香糖苷	3.64	0.73
MOL007930	橙皮苷	13.33	0.67
MOL001842	松脂素	4.25	0.52

通过 CHEMBI、Pharmmapper、Swiss Target Prediction 3 个数据库检索，分别获得连翘叶活性成分对应的靶点基因 416 个、426 个、621 个。进一步交集分析显示：CHEMBI 与 Pharmmapper 靶点基因交集为 34 个(占比 2.8%)，CHEMBI 与 Swiss Target Prediction 靶点基因交集为 59 个(占比 4.8%)，Pharmmapper 与 Swiss Target Prediction 靶点基因交集为 164 个(占比 13.4%)；三者共同靶点基因交集为 15 个(占比 1.2%)。最终合并去重后总靶点基因数为 1221 个，详见图 1。

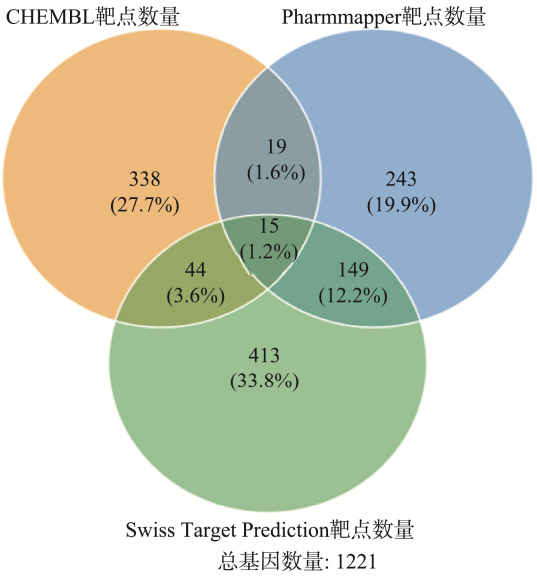


图 1 成分靶点预测

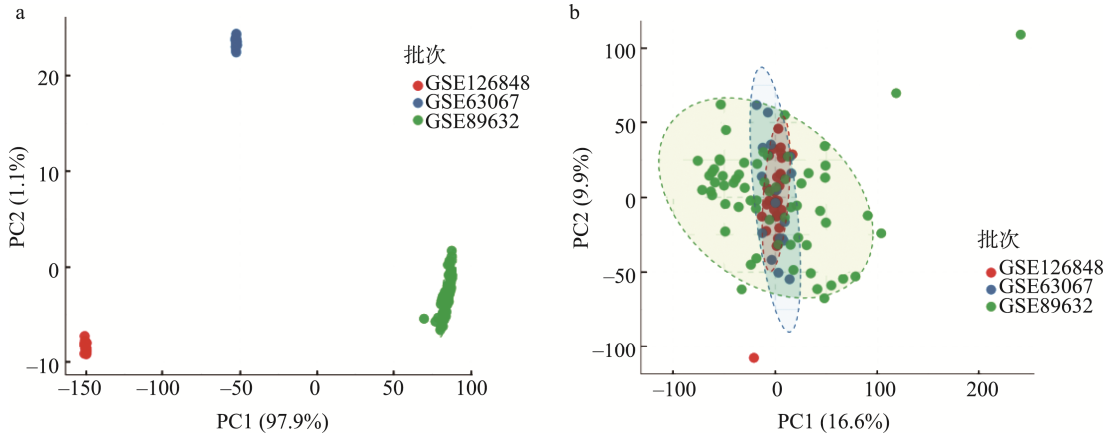
Fig.1 Component target prediction

2.2 NAFLD 差异表达基因

数据来源：整合 GSE126848(健康对照组 14 例、NAFLD 组 16 例)、GSE89632(健康对照组 24 例、NAFLD 组 23 例)及 GSE63067(健康对照组 7 例、NAFLD 组 9 例) 3 个公共基因表达数据集。以上数据均来自 NCBI 的 GEO 数据库，涵盖不同队列的肝组织样本，确保分析结果的泛化性。样本量均衡(健康组 45 例 *vs* NAFLD 组 48 例)，符合生物信息学分析的基本统计要求。

2.2.1 数据合并去批次归一化

数据合并去批次归一化后的结果见图 2，对比图 2a 与 2b 中主成分分析结果可知通过批次效应去除使不同批次(GSE126848、GSE89632、GSE63067)间的数据点差异显著减少，数据整体分布更加合理，提高了数据的可比性和可靠性，由图 2b 可知数据在 PC1 轴上的分布更加均匀，其中 PC1 贡献了 16.6%的变异，是数据中的主要成分。



注：a. 批次校正前；b. 批次校正后。

图 2 批次效应校正前后的主成分分析图

Fig.2 Principal component analysis plots before and after batch effect correction

2.2.2　对照组和实验组的差异基因分析

利用 GEO2R 对 110 个样本进行分析，共检测到 576 个差异基因，其中上调基因 228 个，表明这些基因在实验组中的表达水平显著高于对照组；下调基因 348 个，意味着这些基因在实验组中的表达受到抑制，筛选所得基因即为 NAFLD 相关靶点基因，其中排名前 30 的基因见表 2。采用 limma R 包对数据矩阵进行差异分析(图 3)，图中蓝色点代表下调基因，红色点代表上调基因，而灰色点则代表差异表达变化不显著的基因，显著差异基因主要集中在图的两侧，清晰展示了实验组与对照组间显著的基因表达变化。

表 2　排名前 30 的差异基因

Table 2　Top 30 differentially expressed genes

下调基因	$\log_2$FC	*P*	上调基因	$\log_2$FC	*P*
IGFBP2	–1.726105	8.86×10^{-18}	*TMEM41A*	0.400034	5.97×10^{-8}
FOS	–1.649265	2.75×10^{-13}	*C3orf18*	0.400365	2.18×10^{-7}
EGR1	–1.443296	2.68×10^{-13}	*LAGE3*	0.400540	4.01×10^{-5}
P4HA1	–1.396443	4.36×10^{-21}	*RDH11*	0.400655	1.29×10^{-6}
SLITRK3	–1.366230	2.17×10^{-9}	*IFI44*	0.400687	8.36×10^{-10}
JUNB	–1.358136	1.25×10^{-10}	*ING2*	0.400822	1.43×10^{-11}
IGFBP1	–1.345680	5.03×10^{-11}	*CSTB*	0.401212	2.20×10^{-10}
GADD45G	–1.342205	7.84×10^{-11}	*NRBF2*	0.401242	2.00×10^{-2}
MYC	–1.247321	6.34×10^{-12}	*AP1S1*	0.401321	3.77×10^{-7}
SOCS2	–1.150665	6.70×10^{-15}	*CENPQ*	0.401587	4.44×10^{-5}
APOLD1	–1.054006	2.83×10^{-8}	*C3orf14*	0.402112	1.46×10^{-6}
ADAMTS1	–1.048122	5.71×10^{-9}	*GZMA*	0.402220	1.08×10^{-5}
CEBPD	–0.918371	4.66×10^{-12}	*ZNF302*	0.402540	1.41×10^{-7}
TGFB3	–0.918229	1.95×10^{-9}	*SYPL2*	0.403580	3.43×10^{-5}
THBS1	–0.882748	1.21×10^{-8}	*UPF3B*	0.403699	5.27×10^{-5}
EPHA2	–0.877045	4.77×10^{-10}	*TRAPPC6A*	0.403999	1.13×10^{-4}
RND1	–0.867734	7.80×10^{-6}	*REEP4*	0.404144	4.67×10^{-5}
PNRC1	–0.865188	1.45×10^{-7}	*ITGA6*	0.405061	6.90×10^{-7}
VIL1	–0.860130	6.04×10^{-7}	*UBL5*	0.405196	4.82×10^{-8}
CISH	–0.855448	3.27×10^{-7}	*SCRN2*	0.405371	1.31×10^{-4}
FPR1	–0.834487	3.51×10^{-8}	*PDE11A*	0.405548	1.53×10^{-5}
FAM107A	–0.826318	3.83×10^{-8}	*MAD2L1*	0.405591	9.04×10^{-8}
GPRC5A	–0.816562	6.79×10^{-13}	*KLRB1*	0.405956	3.80×10^{-5}
GPR88	–0.813892	5.53×10^{-5}	*KBTBD3*	0.405983	7.86×10^{-9}
DIO3OS	–0.806442	2.66×10^{-8}	*CD3D*	0.406142	5.09×10^{-5}
FOSL2	–0.785986	6.63×10^{-8}	*RNPC3*	0.406418	1.63×10^{-7}
KIAA0040	–0.781505	8.91×10^{-7}	*SMYD2*	0.406511	7.22×10^{-7}
LEPR	–0.776479	8.52×10^{-13}	*MICA*	0.406836	7.63×10^{-4}
RASD1	–0.774165	3.74×10^{-4}	*HCN3*	0.406839	7.11×10^{-6}
CRISPLD2	–0.743506	4.48×10^{-9}	*NRG4*	0.407537	1.64×10^{-4}

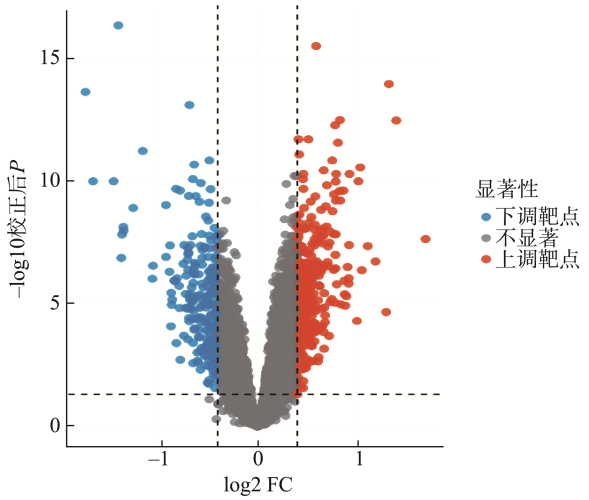


图 3　差异表达火山图

Fig.3　Volcano plot of differential expression

2.3　网络药理学分析

2.3.1　连翘叶成分基因与 NAFLD 差异基因的交集靶点

576 个 NAFLD 差异表达基因与 1221 个连翘叶成分靶点基因的交集见图 4。由韦恩图可知连翘叶与 NAFLD 重叠部分共 61 个基因，占比 3.5%。对 61 个基因进行超几何检验，从数据库(如 NCBI Gene)获取人类全基因组蛋白编码基因列表，设置总体 N 为 19500，样本数 n=576 (DEGs 数)，成功事件总数(K)：成分靶点总数 1221，样本中的成功事件数(k)：交集靶点数量(即 61 个)，使用 R 语言中 phyper()函数计算累积概率，即“交集数≥61 个”的概率 P=4.005×10^{-5}，P<0.05，说明 61 个交集靶点的出现并非随机，成分靶点与 NAFLD DEGs 的重叠具有统计学显著性。对 61 个基因进行置换检验，通过数据处理、参数定义、随机抽样、计算 P，得到 P=0.001<0.05，说明 61 个交集靶点的出现并非随机事件，成分靶点与 NAFLD DEGs 的重叠具有统计学显著性，可排除偶然重

叠，支持后续机制分析。对 61 个交集靶点进行 FDR 检验，验证假阳性，校正后 FDR 结果见表 3。由表可知，总靶点数量: 61 个, FDR<0.05 的显著靶点数量: 61 个，说明这些靶点与 NAFLD 的关联无假阳性风险，是可靠的核心候选靶点。

2.3.2 PPI 网络互作

PPI 网络可视化分析结果见图 5，由图 5 可知核心靶点按照 Degree 值大小分别为 *ICAM1*、*IGF1*、*MMP2*、*CD274*、*NOS3*、*ELOVL6*、*PLAT*、*SELE*、*HMOX1*、*FGFR1*、*HMOX*，对应的 Degree 值分别为: 13、13、9、8、7、7、6、6、6、6、6。上述靶点通过复杂的 PPI 形成调控网络，因此可以围绕关键靶点进行干预综合治疗 NAFLD。

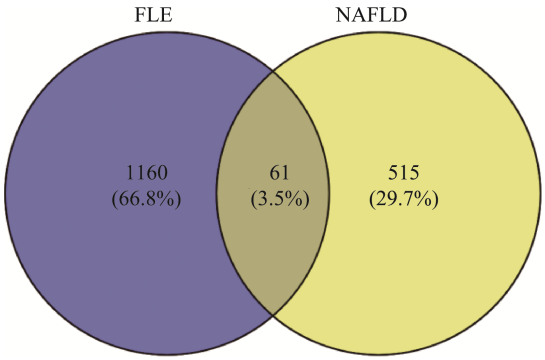


图 4 韦恩图

Fig 4 Venn diagram

表 3 校正后 FDR

Table 3 Corrected FDR

靶点名称	FDR 校正值	显著性	靶点名称	FDR 校正值	显著性
EPHA2	3.60×10^{-9}	*	*RET*	2.08×10^{-5}	*
GPRC5A	0	*	*PSENEN*	5.08×10^{-5}	*
PFKFB3	3.60×10^{-9}	*	*DAO*	3.87×10^{-7}	*
PIM1	4.67×10^{-5}	*	*HDAC8*	1.83×10^{-7}	*
HMOX1	4.40×10^{-9}	*	*SLC22A9*	6.48×10^{-8}	*
ALDH1A3	5.16×10^{-7}	*	*SELE*	6.50×10^{-5}	*
PIM3	2.2029×10^{-6}	*	*ELOVL6*	9.08×10^{-7}	*
ERN1	0	*	*ALDH3A1*	1.03×10^{-6}	*
PCK1	4.45×10^{-6}	*	*PRKCE*	3.72×10^{-7}	*
CD274	1.51×10^{-4}	*	*FABP5*	9.86×10^{-3}	*
IGF1	7.41×10^{-7}	*	*TK1*	8.00×10^{-7}	*
NOS3	1.32×10^{-8}	*	*SRD5A2*	1.87×10^{-6}	*
RGS16	2.59×10^{-4}	*	*AGPAT2*	6.95×10^{-4}	*
CCR1	1.18×10^{-4}	*	*PDE6D*	6.48×10^{-8}	*
MAP3K14	8.02×10^{-6}	*	*ACE2*	1.44×10^{-5}	*
TGM2	5.87×10^{-6}	*	*PIR*	5.39×10^{-7}	*
SHBG	1.06×10^{-4}	*	*TYMP*	1.10×10^{-5}	*
MMP2	1.24×10^{-7}	*	*UGT2B28*	1.32×10^{-7}	*
SDS	1.66×10^{-5}	*	*GCK*	1.88×10^{-7}	*
SLC23A2	5.14×10^{-8}	*	*CDK5*	5.46×10^{-8}	*
SRM	8.65×10^{-7}	*	*MEP1B*	8.02×10^{-6}	*
FGFR1	0	*	*SQLE*	3.88×10^{-7}	*
ICAM1	2.45×10^{-4}	*	*PRAP1*	3.51×10^{-6}	*
PTGER2	3.22×10^{-6}	*	*TYMS*	1.00×10^{-10}	*
CYP2B6	1.15×10^{-4}	*	*PRSS3*	4.03×10^{-8}	*
PLAT	9.89×10^{-5}	*	*UGT2A3*	0	*
S100A9	9.86×10^{-3}	*	*FADS2*	5.16×10^{-7}	*
DNM1	1.54×10^{-3}	*	*FABP4*	1.63×10^{-7}	*
BCL6	1.25×10^{-3}	*	*LGALS4*	1.87×10^{-8}	*
B3GAT1	8.10×10^{-5}	*	*AKR1B10*	2.48×10^{-6}	*
PTPN1	2.90×10^{-9}	*			

注: *代表 FDR<0.05，具有显著性差异。

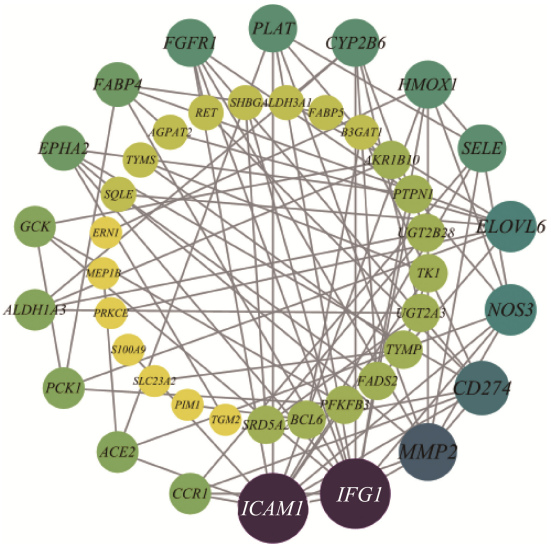


图 5　PPI 网络图

Fig.5　Network diagram of PPI

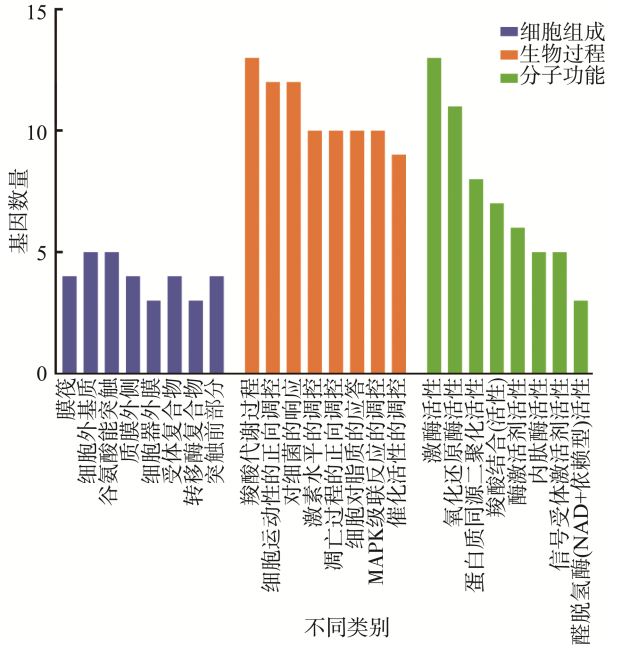
2.3.3　GO 和 KEGG 富集分析

通过 GO 功能富集分析共筛选到 20 个生物过程条目、8 个细胞组成条目、16 个分子功能条目，将富集数量前 8 的条目进行汇总见图 6。其中生物过程主要涉及羧酸代谢过程、细胞运动性的正向调控、对细菌的响应、激素水平的调控等，表明连翘叶在代谢过程、细胞代谢及信号转导等过程中作用显著。细胞组成主要涉及膜筏、细胞外基质、谷氨酸能突触、质膜外侧等，表明连翘叶可能通过影响细胞器和细胞膜等相关功能来发挥治疗作用。分子功能涉及激酶活性、氧化还原酶活性、蛋白质同源二聚化活性、羧酸结合(活性)等，主要参与催化活性、结合和酶活性等方面作用功能。

KEGG 分析共富集到 15 条信号通路，按 *P* 大小升序排列分别为糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物-其受体(the advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路，磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)信号通路、视黄醇代谢、缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)信号通路等，见图 7。图 7 中气泡大小直观反映每个通路涉及的基因数量，颜色深浅则代表富集程度，从绿色到红色逐渐加深，表明富集程度逐渐增高，这些途径对理解连翘叶治疗 NAFLD 疾病的发病机制至关重要。

2.3.4　成分-靶点-通路网络互作图

成分-靶点-通路网络互作图见图 8，图 8 中共包括 83 个节点、457 条边，详细展示了连翘叶与治疗 NAFLD 多种靶点的相互作用关系，其中菱形代表连翘叶，圆形代表靶点基因(其中红色为下调基因、绿色为上调基因)，方形代表活性成分，椭圆形代表关键信号通路。按 Degree 大小进行排序，发挥关键作用的活性成分及相关靶点见表 4，由表 4 可知发挥重要作用的活性成分为丙烯酸羟乙酯、齐墩果酸、熊果酸、绿原酸、咖啡酸、芦丁、植物醇、连翘苷等。与 AGE-RAGE 信号通路相关的靶点 12 个(*PIM1*、*HMOX1*、*ERN1*、*CD274*、*NOS3*、*MAP3K14*、*MMP2*、*ICAM1*、*CYP2B6*、*PLAT*、*SELE*、*PRKCE*)，与视黄醇代谢通路相关的靶点 11 个(*HMOX1*、*ALDH1A3*、*CYP2B6*、*BCL6*、*ALDH3A1*、*TK1*、*SRD5A2*、*TYMP*、*UGT2B28*、*UGT2A3*、*AKR1B10*)，与 PI3K-Akt 通路相关的靶点 12 个(*EPHA2*、*PIM1*、*HMOX1*、*PCK1*、*IGF1*、*NOS3*、*MAP3K14*、*MMP2*、*FGFR1*、*PTGER2*、*RET*、*GCK*)，与 HIF-1 通路相关有 6 个靶点(*PFKFB3*、*HMOX1*、*PCK1*、*IGF1*、*NOS3*、*BCL6*)。



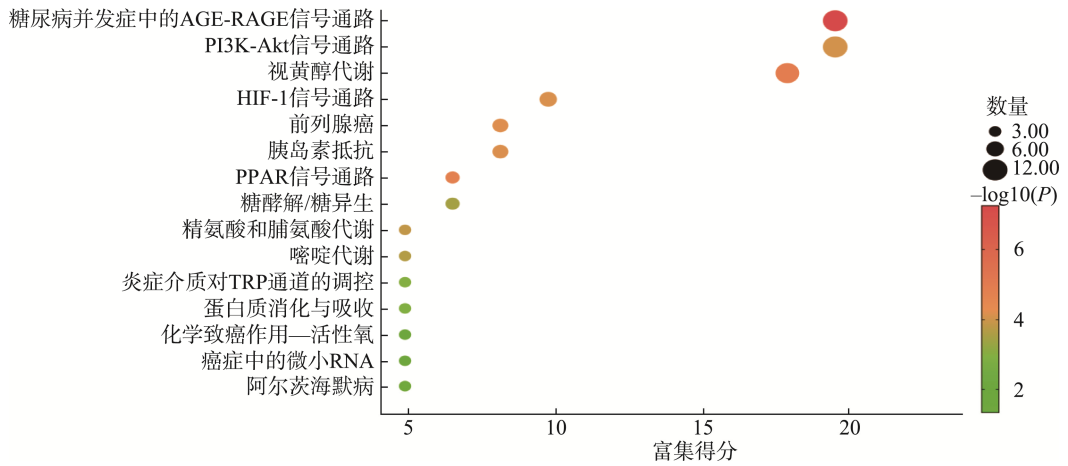
注：醛脱氢酶(nicotinamide adenine dinucleotide-dependent, NAD+依赖型)活性。

图 6　GO 富集分析

Fig.6　GO enrichment analysis

2.4　分子对接

将排名前 10 的核心靶点[*PTPN1* (PDB ID: 1NNY)、*PCK1* (PDB ID: 6J5Z)、*IGF1* (PDB ID: 1BQT)、*HDAC8* (PDB ID: 1T69)、*SHBG* (PDB ID: 1D2S)、*PIM1* (PDB ID: 1XQZ)、*FGFR1* (PDB ID: 3RHX)、*TYMS* (PDB ID: 1HZW)、*NOS3* (PDB ID: 1M9J)、*FABP4* (PDB ID: 3Q6L)](表 5)与活性成分[芦丁(MOL000415)、连翘苷(MOL003305)、绿原酸(MOL003871)、熊果酸(MOL000511)、齐墩果酸(MOL000263)、植物醇(MOL001442)、咖啡酸(MOL000414)、丙烯酸羟乙酯(MOL005783)]分子对接，得到亲和能热图(图 9)。图 9 中不同分子与靶标的结合强度各异，均小于 5 kcal/mol，表明结合力较强，且数值越低、颜色越深代表



注：过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)；炎症介质对瞬时受体电位(transient receptor potential channel, TRP)通道的调控。

图 7 KEGG 富集分析

Fig.7 KEGG enrichment analysis

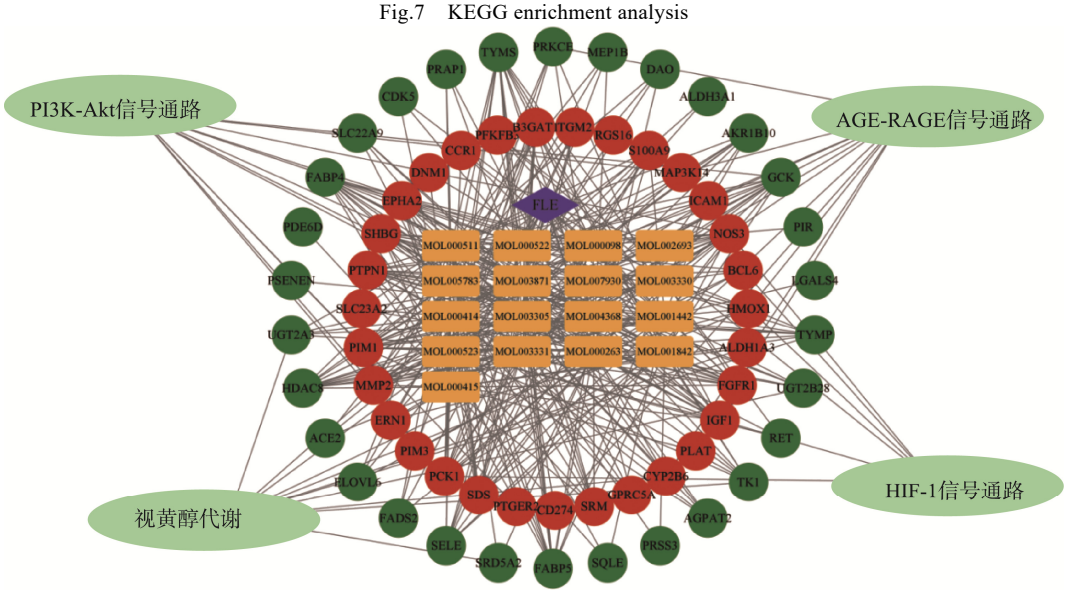


图 8 “成分-靶点-通路”网络图

Fig 8 Network diagram of “component-target-pathway”

表 4 关键成分及靶点

Table 4 Key components and corresponding targets

成分及名称	Degree	靶点	Degree	上调/下调
MOL005783(丙烯酸羟乙酯)	42.0	*PTPN1*	17.0	下调
MOL000263(齐墩果酸)	35.0	*PIM1*	16.0	下调
MOL000511(熊果酸)	34.0	*PCK1*	16.0	下调
MOL003871(绿原酸)	34.0	*NOS3*	16.0	下调
MOL000414(咖啡酸)	33.0	*FGFR1*	16.0	下调
MOL000415(芦丁)	29.0	*HDAC8*	16.0	上调
MOL001442(植物醇)	27.0	*FABP4*	16.0	上调
MOL003305(连翘苷)	26.0	*SHBG*	15.0	下调
MOL000523(牛蒡子苷元)	26.0	*TYMS*	15.0	上调
MOL003331(连翘酯苷 A)	25.0	*IGF1*	14.0	下调
MOL000098(槲皮素)	24.0	*FABP5*	14.0	上调
MOL000522(牛蒡子苷)	23.0	*EPHA2*	13.0	下调
MOL004368(金丝桃苷)	21.0	*SDS*	13.0	下调
MOL001842(松脂素)	21.0	*MMP2*	12.0	下调

结合越强。由图 9 可知芦丁和 *NOS3* 亲和能最低为–10.9 kcal/mol，此外其与 *TYMS* (–9.4 kcal/mol)、*PIM1* (–9.0 kcal/mol)、*FGFR1* (–8.9 kcal/mol)、IGF1 (–7.3 kcal/mol)、*FABP4* (–6.7 kcal/mol)均相对其他组合亲和力更强。

核心靶点与芦丁之间的分子间作用力及位点见图 10。由图 10 可知，芦丁与 10 个 NAFLD 核心靶点的结合模式兼具共性与特异性。氢键是最普遍的相互作用类型，所有靶点均有涉及；部分靶点存在多样化相互作用模式，*NOS3* 是相互作用类型最丰富的靶点，除氢键外还通过疏水键(Trp447B)、π-π 堆积作用(Trp445A)及 π-阳离子相互作用(Arg365B)结合，这种多机制协同作用可能增强结合稳定性；*FABP4* 的 Lys32A 残基同时存在氢键与 π-阳离子作用，而 *FGFR1*、*PCK1* 等靶点则形 成氢键与疏水键的组合模式。

表 5　不同受体蛋白的 PDB 参数

Table 5　PDB parameters of different receptor proteins

PDB 编号	链/分辨率	是否保留辅因子/金属/结晶水	网格中心与尺寸	模式数量	随机种子
1NNY	ChainA、B/1.80 Å	否	(38.697、29.508、37.918)与 54×62×52 Å³	9	–1
6J5Z	ChainA、B/2.20 Å	否	(28.356、17.725、30.401)与 42×42×56 Å³	9	–1
1BQT	ChainA/1.90 Å	否	(16.366、–1.054、–4.304)与 40×52×42 Å³	9	–1
1T69	ChainA、B/2.30 Å	否	(28.841、4.257、0.000)与 60×54×48 Å³	9	–1
1D2S	ChainA/2.00 Å	否	(24.700、14.643、34.795)与 46×44×40 Å³	9	–1
1XQZ	ChainA、B/2.10 Å	否	(68.635、26.778、0.000)与 58×54×52 Å³	9	–1
3RHX	ChainA、B/2.40 Å	否	(59.062、2.446、17.971)与 66×56×46 Å³	9	–1
1HZW	ChainA/2.50 Å	否	(9.305、75.393、8.999)与 78×62×70 Å³	9	–1
1M9J	ChainA、B、C/2.80 Å	否	(14.892、9.468、35.508)与 82×78×90 Å³	9	–1
3Q6L	ChainA、B/1.80 Å	否	(–7.448、10.818、–15.903)与 40×40×42 Å³	9	–1

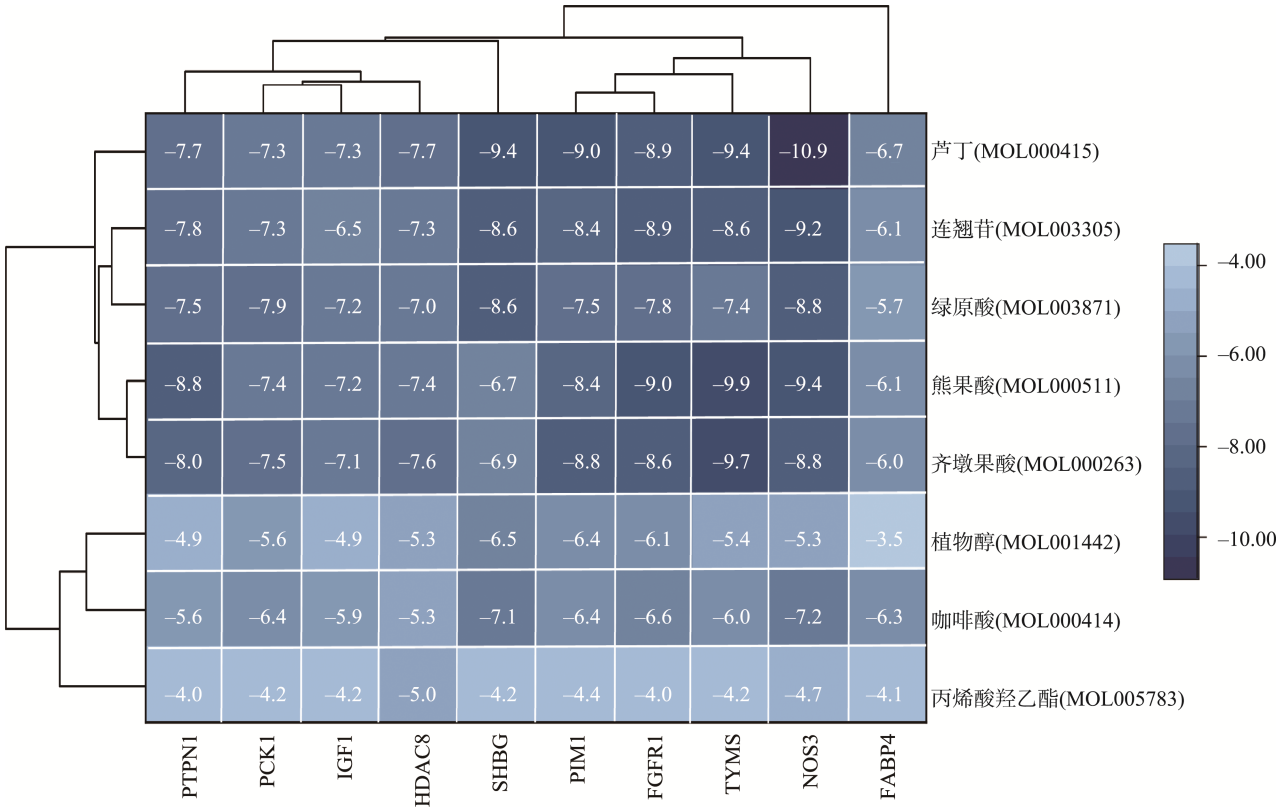
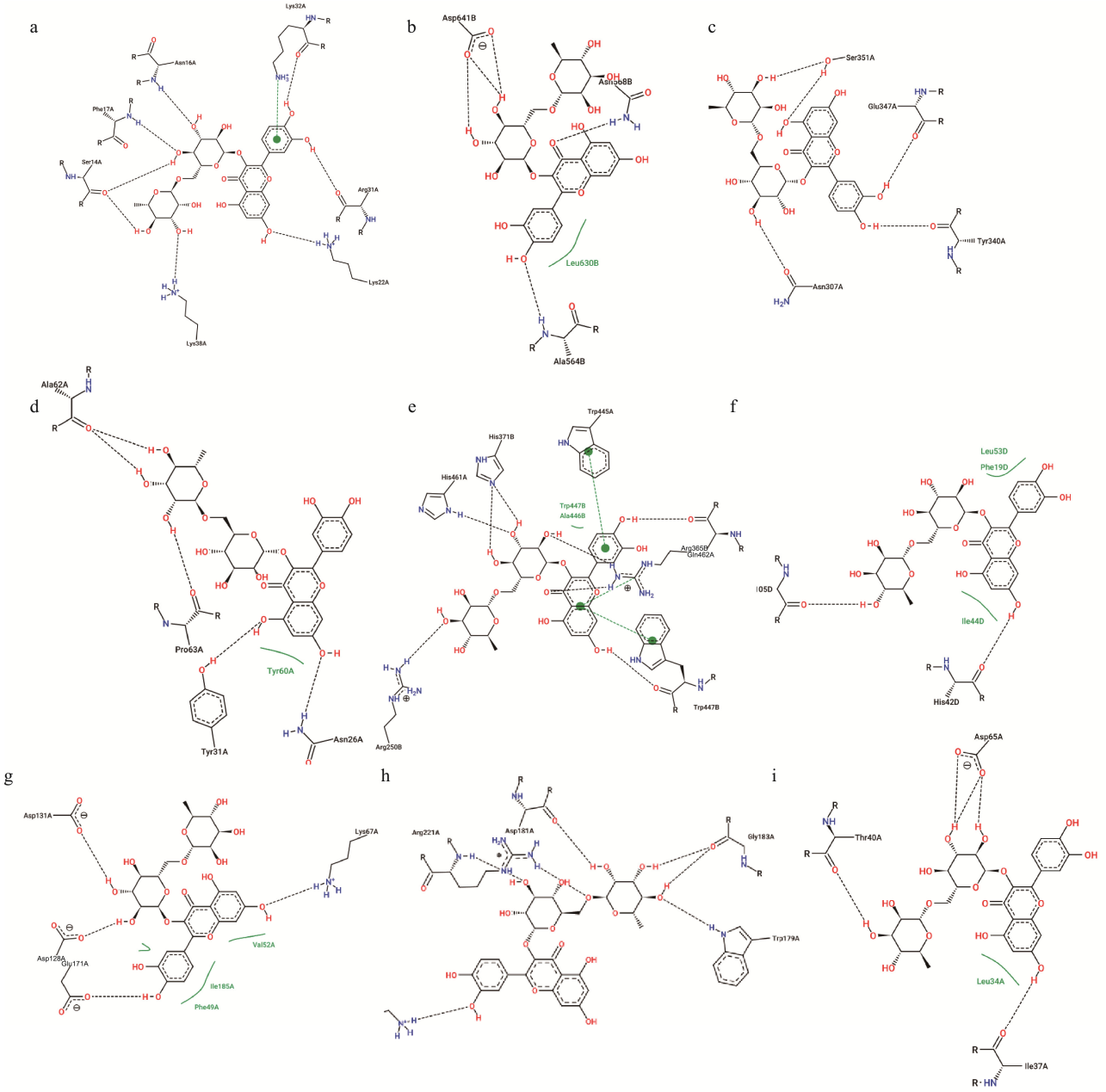


图 9　分子对接亲和力热图(kcal/mol)

Fig.9　Heatmap of molecular docking affinity (kcal/mol)



注: a. *FABP4*-芦丁; b. *FGFR1*-芦丁; c. *HDAC8*-芦丁; d. *IGF1*-芦丁; e. *NOS3*-芦丁; f. *PCK1*-芦丁; g. *PIM1*-芦丁; h. *PTPN1*-芦丁; i. *SHBG*-芦丁; j. *TYMS*-芦丁。氢键: 以黑色虚线表示; π 相互作用: 以绿色虚线表示, 其中点表示参与的 π 体系; 疏水作用: 由残基标签和沿着接触的疏水性配体部分的绿色样条线段表示。

图 10 芦丁与核心靶点间的分子间相互作用分析

Fig.10 Analysis of intermolecular interactions between rutin and core targets

3 讨论与结论

本研究首先通过文献检索筛选出连翘叶的主要活性成分, 并对这些活性成分进行潜在靶点预测; 同时, 利用 GEO 公开数据库收集 NAFLD 相关的靶点基因数据集, 且基于该数据集开展差异基因分析。随后, 将连翘叶活性成分潜在靶点基因与 NAFLD 差异基因进行交集分析, 进而联合网络药理学与分子对接技术, 系统揭示连翘叶防治 NAFLD 的潜在作用机制。

研究结果显示连翘叶的治疗作用主要依赖其复杂的化学成分。由“成分-靶点-通路”网络可知连翘叶通过多成分、多靶点、多通路协同作用干预 NAFLD 的病理进程, 丙烯酸羟乙酯、齐墩果酸、熊果酸、绿原酸、咖啡酸、芦丁、植物醇、连翘苷等为发挥作用的关键活性成分。芦丁与 *NOS3* 相互作用可能通过调节一氧化氮合成影响氧化应激平衡[17]; 绿原酸和连翘苷能够改善高脂饮食诱导的肥胖和

血脂紊乱, 可能与抑制PI3K-Akt通路激活及促进脂肪酸氧化相关[18–20]。熊果酸和齐墩果酸作为三萜类化合物, 可能通过抑制 NF-κB 信号通路发挥抗炎和抗纤维化作用[21–22]。

由 PPI 网络分析可知, *ICAM1*、*IGF1*、*MMP2* 等 11 个核心靶点构成连翘叶干预 NAFLD 的关键节点。这些靶点覆盖了脂肪变性、炎症、纤维化等多个病理环节: *ICAM1* 和 *SELE* 参与白细胞黏附与迁移, 芦丁通过调节其表达可能抑制肝内炎症细胞浸润[23–24]。*CD274* (PD-L1)作为免疫检查点分子, 其下调可能通过增强 T 细胞功能改善肝脏免疫微环境[25]; *ELOVL6* 催化超长链脂肪酸合成, 其抑制可减少肝内脂质蓄积[26]; *FABP4* 作为脂肪酸结合蛋白, 与芦丁的氢键作用可能阻断脂肪酸转运至脂滴[27]; *HMOX1* 通过降解血红素产生抗氧化分子胆红素, 芦丁与其结合可能增强抗氧化防御[28]; *MMP2* 参与细胞外基质降解, 其活性调控对肝纤维化逆转至关重要[29]。

KEGG 富集分析显示 AGE-RAGE、PI3K-Akt、PPAR 等通路为连翘叶作用的核心网络: AGE-RAGE 通路在糖尿病并发症中被广泛研究, 其激活可诱导氧化应激和炎症反应[30]。连翘叶通过上调 *SELE*、*PRKCE* 等靶点, 可能抑制 AGE-RAGE 介导的 NF-κB 活化, 从而减少趋化因子(如单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1))和促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α]的释放[31–32]。PI3K-Akt 通路作为胰岛素信号传导的关键通路, 其异常激活与胰岛素抵抗密切相关[33–34]。芦丁与 *RET*、*GCK* 等靶点的结合, 可能通过调节葡萄糖转运体(glucose transporter 4, GLUT4)的膜转位改善糖代谢[35]。PPAR 信号通路: 过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ (peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma, PPARα/γ)激动剂通过促进脂肪酸 β-氧化和抑制脂肪生成改善脂质代谢[36]。齐墩果酸和熊果酸可能通过激活 PPARγ 增强胰岛素敏感性, 同时抑制固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c)的转录活性以减少甘油三酯合成[37–38]。

分子对接结果显示芦丁与 *NOS3* 的结合模式涉及氢键(His461A)、疏水作用(Trp447B)及 π-π 堆积(Trp445A), 这种多重相互作用能够稳定 *NOS3* 的构象并调节其酶活。

综上, 本研究通过“GEO 数据库挖掘+网络药理学+分子对接”的系统生物学方法, 揭示连翘叶可通过芦丁、齐墩果酸、绿原酸等核心成分, 结合 *ICAM1*、*IGF1*、*NOS3* 等关键靶点, 协同调控 AGE-RAGE、PI3K-Akt、PPAR 等通路, 从“脂质蓄积-炎症-氧化应激-胰岛素抵抗-纤维化”多病理环节干预 NAFLD, 为其功能产品开发与临床转化奠定基础, 然而本研究仍存在一定的局限性, 未来还需通过体内实验和临床研究进一步验证其疗效, 此外成分研究不全面: 仅聚焦 17 种核心成分, 可能存在未挖掘的低含量但高活性的成分。

参考文献

[1] 薛静波, 杨金凤, 黄恺, 等. 三种非酒精性脂肪肝炎模型病证特点的比较研究[J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(1): 34–43.
XUE JB, YANG JF, HUANG K, *et al*. Comparative study on the disease and syndrome characteristics of three non-alcoholic steatohepatitis models [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2025, 33(1): 34–43.

[2] 朱昊清, 吴艳玲, 南极星, 等. 酒精摄入对非酒精性脂肪肝发病进程的影响及潜在机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(7): 1227–1230.
ZHU HQ, WU YL, NAN JX, *et al*. Research progress on the effect of alcohol intake on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and its potential mechanism [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2025, 41(7): 1227–1230.

[3] 周佳丽, 陈晗琪, 杨兰, 等. 灵芝防治非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报,2024, 15(8): 41–49.
ZHOU JL, CHEN HQ, YANG L, *et al*. Research progress on *Ganoderma lucidum* in preventing and treating non-alcoholic fatty liver disease [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2024, 15(8): 41–49.

[4] 石项天, 徐亚楠, 王猛, 等. 脂质因子在非酒精性脂肪肝病中作用机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(19): 41–44, 65.
SHI XT, XU YN, WANG M, *et al*. Research progress on the mechanism of lipid factors in non-alcoholic fatty liver disease [J]. China Medical Herald, 2022, 19(19): 41–44, 65.

[5] 李亚楠, 彭泉, 冯馨瑶, 等. 中药通过调控 PGC-1α 治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7): 1330–1335.
LI YN, PENG Q, FENG XY, *et al*. Research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease by regulating PGC-1α [J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2023, 43(7): 1330–1335.

[6] 李诗琪, 朱梅, 熊哲锟, 等. 针灸对非酒精性脂肪性肝病的治疗机制及相关潜在治疗策略研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(5): 191–195.
LI SQ, ZHU M, XIONG ZK, *et al*. Research progress on the therapeutic mechanism of acupuncture and moxibustion for non-alcoholic fatty liver disease and related potential treatment strategies [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2025, 27(5): 191–195.

[7] 李敬, 尤颖, 赵庆生, 等. 连翘叶成分及生物活性研究进展[J]. 食品工业科技, 2020, 41(18): 344–352.
LI J, YOU Y, ZHAO QS, *et al*. Research progress on components and biological activities of *Forsythia suspensa* leaves [J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(18): 344–352.

[8] 王进明, 范圣此, 李安平, 等. 连翘不同部位中连翘苷和连翘酯苷A的含量分析及其入药探讨[J]. 中国现代中药, 2013, 15(7): 556–559.
WANG JM, FAN SC, LI ANP, *et al*. Content analysis of forsythin and forsythoside A in different parts of *Forsythia suspensa* and discussion on its medicinal use [J]. Chinese Journal of Modern Chinese Medicine, 2013, 15(7): 556–559.

[9] 周文玲. 连翘脂素通过脂质自噬缓解非酒精性脂肪肝的机制研究[D]. 保定: 河北大学, 2022.
ZHOU WL. Mechanism study of forsythigenin alleviating non-alcoholic fatty liver disease through lipophagy [D]. Baoding: Hebei University, 2022.

[10] 王海媛, 孙静, 郭红, 等. 连翘苷对非酒精性脂肪肝小鼠模型脂代谢的作用[J]. 医学分子生物学杂志, 2020, 17(5): 386–391.
WANG HY, SUN J, GUO H, *et al*. Effect of forsythin on lipid metabolism in mice model with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Journal of Medical Molecular Biology, 2020, 17(5): 386–391.

[11] 刘再青. 发酵连翘叶提取物改善 NAFLD 作用研究[D]. 太原: 山西大学, 2023.
LIU ZQ. Study on the effect of fermented *Forsythia suspensa* leaf extract on improving NAFLD [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2023.

[12] 马俊雯. 连翘叶提取物改善 NAFLD 作用机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2024.
MA JW. Study on the mechanism of Forsythia suspensa leaf extract improving NAFLD [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2024.

[13] 郑跃妍, 张子妍, 周溯, 等. 基于网络药理学和细胞模型的辣木叶成分降脂研究[J]. 中国食品学报, 2025, 25(2): 39–54.
ZHENG YY, ZHANG ZY, ZHOU S, *et al*. Study on lipid-lowering effect of *Moringa oleifera* leaf components based on network pharmacology and cell model [J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2025, 25(2): 39–54.

[14] 刘德凤. 连翘叶和种子中活性成分绿色高效提取分离方法研究[D]. 泰安: 山东农业大学,2024.
LIU DF. Study on green and efficient extraction and separation methods of active components from *Forsythia suspensa* leaves and seeds [D]. Tai'an: Shandong Agricultural University, 2024.

[15] 高健, 吴胜男, 王晓静, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨沙棘活性成分对非酒精性脂肪肝作用机制[J]. 护理研究, 2023, 37(16): 2853–2861.
GAO J, WU SN, WANG XJ, *et al*. Exploring the mechanism of active components of *Hippophae rhamnoides* on non-alcoholic fatty liver disease based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. Chinese Nursing Research, 2023, 37(16): 2853–2861.

[16] 姜振旭, 王朝兴, 王宇亮, 等. 基于 GEO 数据库结合网络药理学和分子对接技术探究玉竹抗抑郁作用机制[J]. 食品工业科技, 2025, 46(1): 359–366.
JIANG ZX, WANG CX, WANG YL, *et al*. Exploring the antidepressant mechanism of *Polygonatum odoratum* based on GEO database combined with network pharmacology and molecular docking technology [J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(1): 359–366.

[17] NAIF OA, FAISAL I, MOHAMMED MA, *et al*. Rutin inhibits carfilzomib-induced oxidative stress and inflammation via the NOS-mediated NF-κB signaling pathway [J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(4): 817–827.

[18] 王静, 黄庆辰, 高敏玥, 等. 连翘叶连翘苷提取物对高脂饮食诱导大鼠肥胖的预防作用[J]. 食品科学, 2021, 42(9): 85–90.
WANG J, HUANG QC, GAO MY, *et al*. Preventive effect of *Forsythia suspensa* leaf forsythin extract on obesity induced by high-fat diet in rats [J]. Food Science, 2021, 42(9): 85–90.

[19] AE-SIM C, SEON-MIN J, MYUNG-JOO K, *et al*. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice [J]. Food and Chemical Toxicology, 2010, 48(3): 937–943.

[20] 刘杰, 马翔, 赵韬, 等. 绿原酸的生理功能及其在畜禽生产中的应用[J]. 饲料工业, 2024, 45(19): 13–19.
LIU J, MA X, ZHAO T, *et al*. Physiological functions of chlorogenic acid and its application in livestock and poultry production [J]. Feed Industry, 2024, 45(19): 13–19.

[21] EMAN MZ, SOAD AM, MOHAMED ME, *et al*. Ursolic acid inhibits NF-κB signaling and attenuates MMP-9/TIMP-1 in progressive osteoarthritis: A network pharmacology-based analysis [J]. RSC Advances, 2024, 14(26): 18296–18310.

[22] QIAN M, FENG ZQ, ZHENG RN, *et al*. Qi-Tai-Suan, an oleanolic acid derivative, ameliorates ischemic heart failure via suppression of cardiac apoptosis, inflammation and fibrosis [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2022, 20(6): 481–498.

[23] CHEN ZQ, XIE X, HUANG JY, *et al*. Connexin43 regulates high glucose-induced expression of fibronectin, ICAM-1 and TGF-β1 via Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2016, 102(11): 16–24.

[24] HOLZWIRTH E, FISCHER-SCHAEPMANN T, OBRADOVIC D, *et al*. Anti-inflammatory HDL effects are impaired in atrial fibrillation [J]. Heart and Vessels, 2021, 36(10): 1908.

[25] LUO XY, HUANG WJ, LI SW, *et al*. SOX12 facilitates hepatocellular carcinoma progression and metastasis through promoting regulatory T-cells infiltration and immunosuppression [J]. Advanced Science, 2024, 11: 20231030.

[26] KUBA M, MATSUZAKA T, MATSUMORI R, *et al*. Absence of Elovl6 attenuates steatohepatitis but promotes gallstone formation in a lithogenic diet-fed Ldlr(-/-) mouse model [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 17604.

[27] 金溢楠, 徐睿, 倪坤, 等. 脂肪酸结合蛋白参与疼痛调控的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(5): 528–532.
JIN YN, XU R, NI K, *et al*. Research progress on fatty acid-binding proteins involved in pain regulation [J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2023, 44(5): 528–532.

[28] AHMED OM, ELKOMY MH, FAHIM HI, *et al*. Rutin and quercetin counter doxorubicin-induced liver toxicity in wistar rats via their modulatory effects on inflammation, oxidative stress, apoptosis, and Nrf2 [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 2710607.

[29] JIANDONG Y, JIN Z, LIN W, *et al.* NDRG2 ameliorates hepatic fibrosis by inhibiting the TGF-β1/Smad pathway and altering the MMP2/TIMP2 ratio in rats [J]. PLoS One, 2011, 6 (11): e0027710.

[30] 张宁, 赵鹏, 曹梦娇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨仙方活命饮治疗糖尿病足的作用机制[J]. 河北中医, 2025, 47(6): 1035–1040, 1045.
ZHANG N, ZHAO P, CAO MJ, *et al*. Exploring the mechanism of Xianfang Huoming Decoction in the treatment of diabetic foot based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 47(6): 1035–1040, 1045.

[31] 赵胜男. 白杨素通过抑制 NF-κB 信号通路缓解血管内皮炎症[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
ZHAO SN. Chrysin alleviates vascular endothelial inflammation by inhibiting the NF-κB signaling pathway [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.

[32] 吕允珂, 郑萱, 张菊, 等. 连翘叶总黄酮对斑马鱼溃疡性结肠炎的作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(8): 1279–1287.
LV YK, ZHENG X, ZHANG J, *et al*. Study on the effect of total flavonoids from *Forsythia suspensa* leaves on ulcerative colitis in zebrafish [J]. Natural Product Research and Development, 2024, 36(8): 1279–1287.

[33] 刘欣慧, 赵悦, 褚天旭, 等. 欧李原花青素通过 PI3K-Akt-GSK-3β 信号通路改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗[J]. 食品工业科技, 2025, 46(8): 382–390.
LIU XH, ZHAO Y, CHU TX, *et al*. Proanthocyanidins from *Cerasus humilis* improve insulin resistance in HepG2 cells through the PI3K-Akt-GSK-3β signaling pathway [J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(8): 382–390.

[34] 张可, 蒋慕蓉, 杨文丽, 等. 黄酮类化合物改善糖尿病周围神经病变机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(10): 3539–3548.
ZHANG K, JIANG MR, YANG WL, *et al*. Research progress on the mechanism of flavonoids in improving diabetic peripheral neuropathy [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2024, 55(10): 3539–3548.

[35] 樊磊, 常壮鹏, 程瑶, 等. 葡萄糖转运体-4 与多囊卵巢综合征相关性的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(3): 334–337,253.
FAN L, CHANG ZP, CHENG Y, *et al*. Research progress on the correlation between glucose transporter-4 and polycystic ovary syndrome [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(3): 334–337, 253.

[36] 杨思琦, 曹慧敏, 黄艳阳, 等. 茵陈蒿汤对 MAFLD 小鼠 LncMEG3/miR-21-5p/PPAR α 介导脂肪酸 β 氧化的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(4): 33–41.
YANG SQ, CAO HM, HUANG YY, *et al*. Effect of Yinchenhao decoction on LncMEG3/miR-21-5p/PPAR α-mediated fatty acid β-oxidation in MAFLD mice [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2025, 27(4): 33–41.

[37] CHANGJIN L, YING L, GUOWEI Z, *et al*. Oleanolic Acid diminishes liquid fructose-induced fatty liver in rats: Role of modulation of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c-mediated expression of genes responsible for de novo fatty acid synthesis [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013: 534084.

[38] 田春风, 郭宇帆, 商佳琪, 等. 熊果酸的生物活性研究进展[J]. 中国食品卫生杂志, 2022, 34(6): 1361–1365.
TIAN CF, GUO YF, SHANG JQ, *et al.* Research progress on the biological activities of ursolic acid [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2022, 34(6): 1361–1365.

(责任编辑: 韩晓红 安香玉)