·创新思维与技术前沿·

酒精性肝硬化相关铜死亡核心基因的生物信息学分析及中药预测*

杨润萌，吕文良

中国中医科学院广安门医院，北京 100053

摘要：目的：通过生物信息学方法筛选酒精性肝硬化相关铜死亡差异基因，探索其作用机制，并找到具有潜在治疗作用的中药。方法：在 GEO 数据库筛选符合条件的酒精性肝硬化患者数据集，软件分析获得差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs），并进行 KEGG 分析，蛋白质相互作用（protein protein interaction，PPI）网络分析，筛选出关键基因，利用机器学习方法中的随机森林模型以及 SVM 模型对关键基因进行研究，同时查阅文献，获得铜死亡相关基因（cuproptosis related genes，CRGs）。对 DEGs 和 CRGs 采用交集方法得到铜死亡相关核心基因，并进行 GSEA 富集分析。通过在 Coremine 数据库检索得到的核心基因预测治疗中药。结果：筛选基因芯片 GSE167308 和 GSE142530，得到 278 个 DEGs，通过 PPI 进一步筛选以及 GSE143318 验证获得 10 个关键基因，查阅文献，收集到 38 个 CRGs，取交集得到 2 个铜死亡核心基因，周期素依赖性激酶抑制因子 2、纤溶酶原激活因子。GSEA 分析显示核心基因与亚麻酸代谢、氨基酸生物合成、精氨酸生物合成、HIF－1 信号通路、苯丙氨酸代谢等关系密切。通过检索得到虎刺、蜂房、地稔、夏至草、胡地龙、蕲蛇等中药，并总结中药的四气五味、归经功效。结论：周期素依赖性激酶抑制因子 2 和纤溶酶原激活因子为酒精性肝硬化相关铜死亡的核心基因，通过预测得到 35 种中药，可能为治疗酒精性肝硬化的潜在中药。

关键词：酒精性肝硬化；铜死亡；差异基因；中药预测
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.12.394
中图分类号：R259.752　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)12－2520－10

Bioinformatics Analysis of Core Genes Associated with Cuproptosis in Alcoholic Liver Cirrhosis and Prediction of Traditional Chinese Medicine

YANG Runmeng，LYU Wenliang

Guang′anmen Hospital，China Academy of Chinese Medical Sciences，Beijing China 100053

Abstract：Objective：To screen differentially expressed genes associated with cuproptosis in alcoholic liver cirrhosis using bioinformatics methods，explore their mechanisms of action，and identify traditional Chinese medicines with potential therapeutic effects. Methods：Datasets of patients with alcoholic liver cirrhosis meeting the criteria were selected from the GEO database. Differentially expressed genes（DEGs）were identified using software analysis，followed by KEGG pathway analysis and protein－protein interaction（PPI）network analysis to screen key genes. Random forest and SVM models，commonly used in machine learning，were applied to study the key genes. In addition，literature was reviewed to obtain cuproptosis－related genes（CRGs）. The DEGs and CRGs were intersected to identify core genes associated with cuproptosis，followed by GSEA enrichment analysis. Core genes retrieved from the Coremine database were used to predict therapeutic Chinese herbs. Results：By screening gene chips GSE167308 and GSE142530，278 DEGs were obtained. Through further selection via PPI and validation with GSE143318，10 key genes were identified. Literature review collected 38 CRGs，and the intersection yielded 2 cuproptosis core genes－CDKN2A（Cyclin－Dependent Kinase Inhibitor 2）and PLAT（Plasminogen Activator）.

* **基金项目**：中国中医科学院科技创新工程项目（CI2021A00801，CI2021A00802）

GSEA analysis indicated that the core genes are closely associated with linoleic acid metabolism, amino acid biosynthesis, arginine biosynthesis, HIF－1 signaling pathway, phenylalanine metabolism, and others. Chinese herbs such as Huci (Indian damnacanthus herb), Fengfang (Honeycomb), Diren (Melastoma dode candrum lour), Xiazhicao (Lagopsis supina), Hudilong (Lumbricus) and Qishe (Agkistrodon acutus) were identified through database search, and the attributes of the herbs including their four Qi, five Flavor, and meridian tropism were summarized. Conclusion: CDKN2A and PLAT are core genes related to cuproptosis in alcoholic cirrhosis. Prediction identified 35 Chinese herbs, which may serve as potential treatments for alcoholic cirrhosis.

Key words: alcoholic cirrhosis; cuproptosis; differentially expressed gene; Chinese medicine prediction

酒精性肝硬化(alcoholic liver cirrhosis, ALC)是由于长期、大量饮酒以致肝脏受损,发展为肝脏纤维化、肝功能受损,最终导致肝硬化的一种疾病。酒精性肝硬化是肝硬化的常见病种,饮酒频率、饮酒量、饮酒史都与本病密切相关,因此,要做到有效预防,首要措施就是把控上述因素。2019 年全球疾病负担研究显示,全球约有 25% 的肝硬化死亡与酒精有关[1]。除过量饮酒外,个体的遗传基因、饮食习惯、生活方式等因素也会影响 ALC 的发展。全球范围内酒精性肝病的发病率逐年增加,ALC 成为威胁人类健康的重要疾病之一[2],特别是在发达国家和地区,ALC 发病率更是居高不下,给患者的生活质量和健康带来了巨大影响。在诊疗方面,西医对 ALC 的诊断主要依靠临床表现、病史及肝功能检查等,一旦确诊,治疗方法主要包括戒酒、改善生活方式、药物治疗、肝移植等措施[3]。此外,对于一些合并症如腹水、肝性脑病等,需要采取相应的治疗措施。

铜死亡是一种新兴的细胞死亡模式,近年来在细胞生物学领域引起了广泛的关注[4]。铜死亡是指细胞内铜离子的过度积累导致的细胞死亡现象。铜是一种重要的微量元素,对于维持细胞的正常功能和生物体的存活至关重要[5],但是当铜离子在细胞内过度积累时,会引起氧化应激、线粒体损伤等一系列细胞损伤反应,最终导致细胞死亡。研究发现,铜死亡在多种疾病中都发挥了重要作用,如心血管疾病[6]、肝脏疾病[7]、肿瘤疾病[8-9]等。肝细胞中的酒精代谢会影响线粒体功能并产生大量的活性氧,导致脂质过氧化[10],因此,ALC 的发生发展与铜死亡密切相关,进一步探究铜死亡在 ALC 中的作用,有助于揭示疾病的发病机制,为疾病治疗提供新的思路。

1　资料与方法

1.1　检索 GEO 数据库及表达基因的差异筛选

在 GEO 数据库中筛选相关表达谱芯片数据集,寻找 ALC 患者的相关信息,筛选条件为“alcoholic liver cirrhosis”,物种选择“human”。下载 ALC 相关数据集 GSE167308,其平台为 GPL20301,存有 ALC 肝脏标本 7 例,正常 5 例;相关数据集 GSE142530,其平台为 GPL11154,存有 ALC 肝脏标本 6 例,正常 12 例;平台为 GPL18573 的基因数据芯片 GSE143318,纳入 5 例 ALC 肝脏标本和 7 例健康标本。通过 GEO2R 对 GEO 数据库获得的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)进行分析。并以 $P<0.05$ 和 $|\log2FC|\geq1$ 为临界值,判断差异是否具有统计学意义。利用在线韦恩图工具(https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html)获取数据集的共有信息,并绘制成图以便可视化分析。

1.2　功能富集分析与蛋白互相作用网络分析　利用 Metascape(https://metascape.org/)分析平台对所有 DEGs 进行 KEGG 富集分析,以此寻找表达基因所映射的生物学通路和生物学功能。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。利用 STRING 数据库,将先前筛选得到的差异表达基因上传至系统,以获得蛋白质相互作用(protein protein interaction, PPI)网络,并下载数据文件,以供后续的基因筛选。

1.3　核心基因筛选　将 1.2 项下方法获得的 PPI 网络数据文件导入 Cytoscape3.9.1 进行可视化分析,通过使用 CytoHubba 插件的 3 种不同算法(radiality、closeness、degree)计算出评分位于前 25 位的基因,之后将这 25 位基因取交集获得关键基因。

1.4　核心基因验证　利用 GEO 数据库下载的 GSE143318 数据集,对 1.3 项下方法获取的核心基因进行验证,要求基因表达趋势一致,通过微生信(https://www.bioinformatics.com.cn/)制作热图观测基因表达趋势。

1.5　生物标志物的评判　利用绘图软件制作 ROC 曲线图,求证最终筛选出的关键 DEGs 的 AUC 曲线面积,以期能够找到具有一定诊断价值的生物标志物。AUC 数值越接近 1,说明准确性越高,反之,若等于 0.5 则准确性低。

1.6　机器学习　利用 R 语言中机器学习相关 R 包(“ggplot2”“randomForest”“caret”等)对所筛选出的关键基因进行数据分析,构建 RF 和 SVM 机器学习

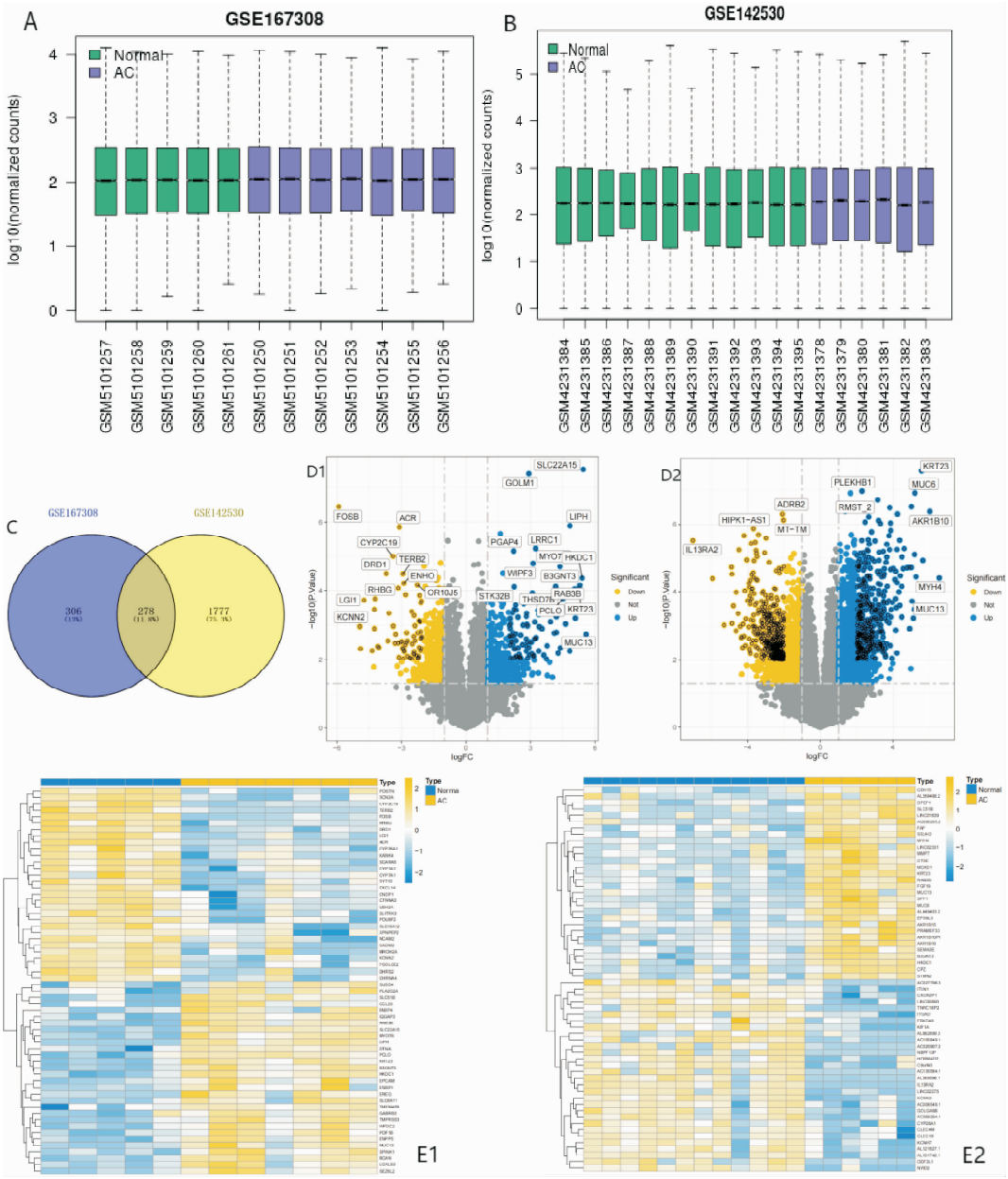
模型。

1.7　铜死亡相关基因的 GSEA 富集分析　查找文献，获取铜死亡相关基因（cuproptosis related genes，CRGs）。使用 R 语言“clusterProfiler”等 R 包对核心基因进行 GSEA 富集分析。

1.8　潜在中药预测　通过 Coremine 数据库（https://coremine.com/medical），搜索关键基因并查找潜在的中药及相关成分，其中以 $P<0.05$ 作为筛选标准，将筛选得到的中药与《中华人民共和国药典》《中药大辞典》《中华本草》进行匹配，进行中药的性味归经及药物功效类别统计。

2　结果

2.1　差异基因筛选　各样本的中位距离和四分位距离基本相同，样本分散程度较小（图 1A—B），以 $P<0.05$、$|\log2FC|\geq1$ 为判断标准，差异具有统计学意义，通过利用 GEO2R 数据分析工具进行运算可得，GSE167308 数据集有 584 个差异基因，GSE142530 数据集有 2 055 个差异基因，GSE167308 和 GSE142530 共存在 278 个差异基因（图 1C），读取两个芯片数据并制作火山图和热图，查看差异基因的表达趋势（图 1D—E）。



注：A、B：两数据集样本的中位数和四分位数比较；D1、D2：分别为 GSE167308 和 GSE142530 芯片差异基因火山图，E1、E2：分别为 GSE167308 和 GSE142530 芯片差异程度排名靠前的基因热图。

图 1　差异基因的火山图和热图

2.2　差异基因的 KEGG 分析　将上述 278 个差异基因通过 Metascape 数据库进行 KEGG 富集分析。KEGG 分析结果显示见图 2，差异基因主要参与 ECM 受体相互作用（ECM－receptor interALCtion），胆汁分泌（bile secretion），蛋白质的消化和吸收（protein digestion and absorption），丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢（alanine，aspartate and glutamate metabolism），HIF－1 信号通路（HIF－1 signaling pathway），MAPK 信号通路（MAPK signaling pathway）等 20 条通路（前 15 条通路见表 1）。

表 1　KEGG 富集得到的主要信号通路

主要信号通路	*P* 值	富集分数	基因数量/个
ECM 受体相互作用	5.33×10^{-8}	12.299 715 72	9
胆汁分泌	9.06×10^{-6}	10.425 473 32	9
糖鞘脂生物合成内酯和新内酯系列	7.82×10^{-5}	17.375 788 87	4
AGE－RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用	1.82×10^{-4}	7.297 831 32	6
蛋白质的消化和吸收	2.14×10^{-4}	7.085 273 13	6
丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢	2.38×10^{-4}	13.149 245 63	4
药物代谢－细胞色素 P450	3.22×10^{-4}	8.446 564 03	5
补体和凝血级联	7.31×10^{-4}	7.071 541 98	5
唾液分泌	1.04×10^{-3}	6.539 275 38	5
细胞黏附分子	1.96×10^{-3}	4.648 300 21	6
HIF－1 信号通路	2.02×10^{-3}	5.631 042 69	5
黏蛋白型 O－聚糖生物合成	3.20×10^{-3}	10.135 876 84	3
MAPK 信号通路	3.48×10^{-3}	3.254 328 35	8
GABA 能突触	6.31×10^{-3}	5.466 540 32	4
内分泌抵抗	8.82×10^{-3}	4.964 511 11	4

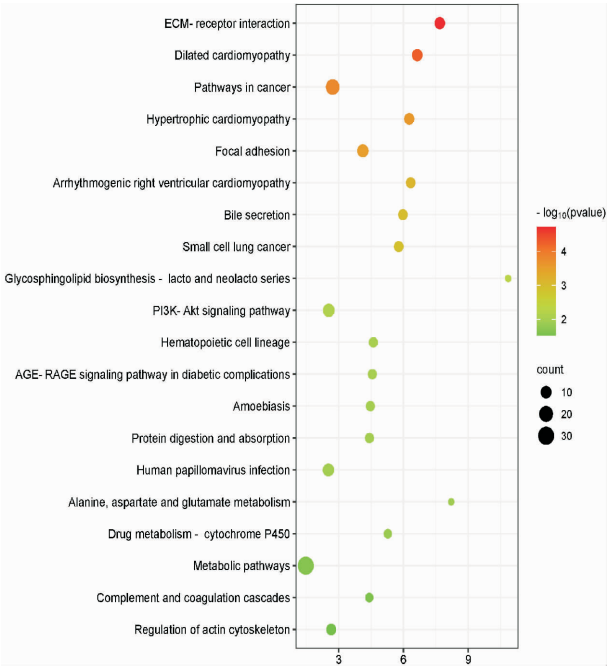


图 2　KEGG 分析结果

2.3　差异基因的 PPI 网络构建以及核心基因的筛选　将两芯片共有的 278 个差异基因通过 STRING 数据库进行分析，构建 PPI 网络，得到解析之后的数据导入 Cytoscape 软件中，绘制蛋白互作图（图 3），通过 cytoHubba 插件中 radiality、closeness、degree 算法，选择三者评分最高的前 25 位基因（图 4A—C），并和 GSE143318 数据集的差异基因（以 $P<0.05$，$|\log2FC|\geq1$）取交集，共筛选出 10 个核心基因（表 2），分别为血管性血友病因子（VWF）、半乳糖凝集素 3（LGALS3）、基质金属蛋白酶 14（MMP14）、整合素 A2（ITGA2）、叉头框蛋白 P3（FOXP3）、周期素依赖性激酶抑制因子 2（CDKN2A）、热稳定抗原（CD24）、岩藻糖基转移酶 4（FUT4）、纤溶酶原激活因子（PLAT）、糖脂类蛋白 3（GPC3）。

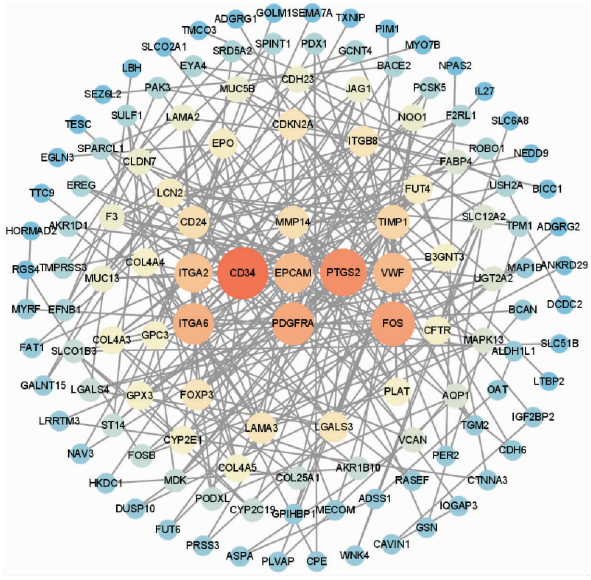


图 3　差异基因蛋白互作图

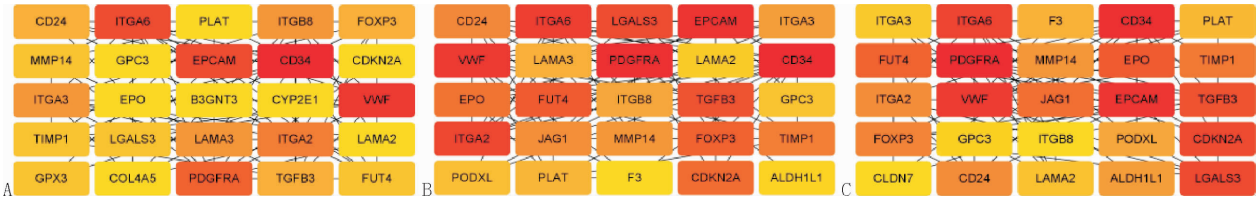


图 4　核心基因筛选前 25 位

表 2　10 个核心 DEGs

核心基因名称缩写	基因英文名称	基因中文名称
VWF	von Willebrand fALCtor	血管性血友病因子
LGALS3	galectin 3	半乳糖凝集素 3
MMP14	matrix metallopeptidase 14	基质金属蛋白酶 14
ITGA2	integrin subunit alpha 2	整合素 A2
FOXP3	forkhead box P3	叉头框蛋白 P3
CDKN2A	cyclin dependent kinase inhibitor 2A	周期素依赖性激酶抑制因子 2
CD24	CD24 molecule	热稳定抗原
FUT4	fucosyltransferase 4	岩藻糖基转移酶 4
PLAT	plasminogen ALCtivator, tissue type	纤溶酶原激活因子
GPC3	glypican 3	糖脂类蛋白 3

2.4　核心基因验证　基于 GSE143318 芯片分析 10 个关键基因的表达趋势，结果显示均为上调基因，表达趋势与 GSE167308、GSE142530 一致，绘制热图以观察基因表达情况（图 5）。

2.5　ALC 的生物 marker 评估以及相关性系数分析　将最后筛选出来的 10 个关键基因通过两芯片各自做受试者工作特征曲线图（receiver operating characteristic，ROC），用于评估 marker 在 ALC 的诊断价值。由结果可知，在两芯片中，10 个基因的曲线下面积（area under curve，AUC）均 >0.7（图 6A—B）。通过相关性系数运算，对这些基因进行分析，最终获得相关性系数分析图，如图 7 所示，10 个关键基因之间均呈正相关趋势。

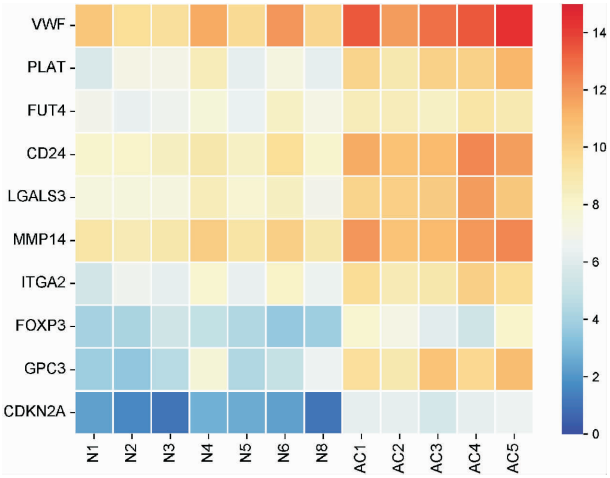


图 5　核心基因验证热图

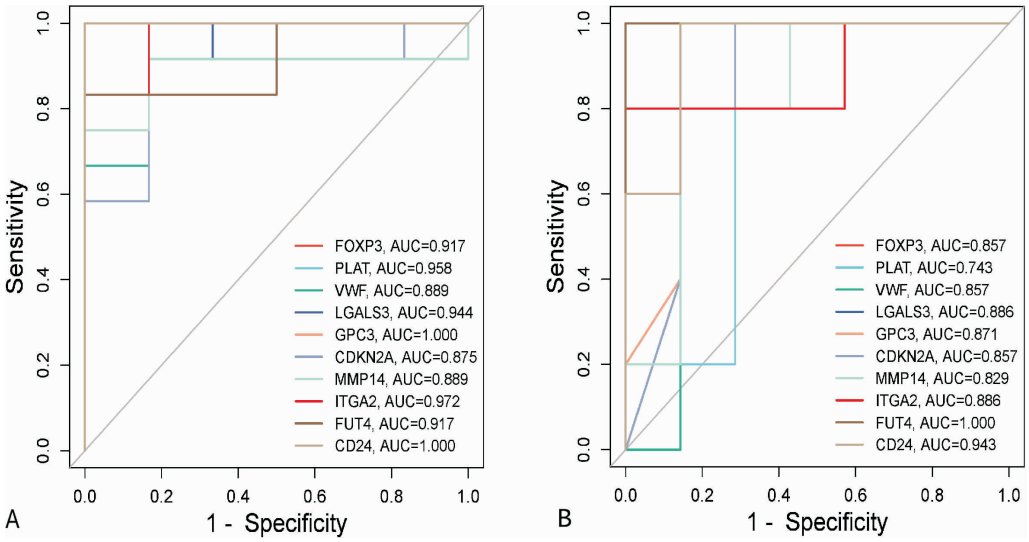


图 6　核心基因的曲线下面积

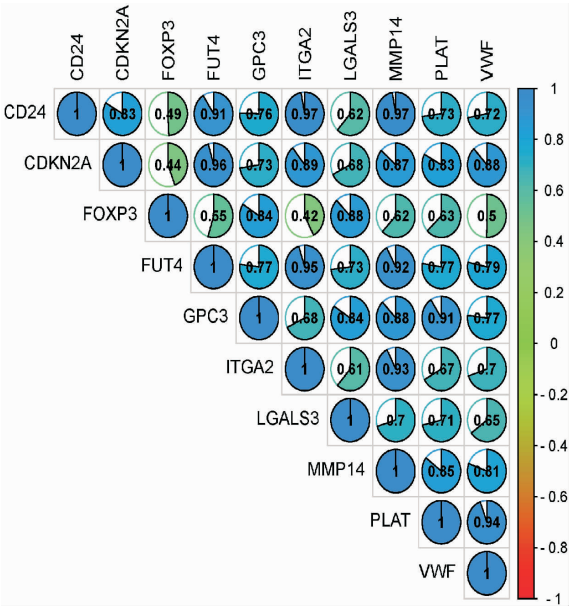


图 7　核心基因的相关系数分析图

2.6　关键基因的机器学习研究　进一步筛选具有高诊断价值的关键标志物，合并两芯片对照组与疾病组数据对 10 个关键基因，建立 2 个机器学习模型进行训练，分别为随机森林、SVM 研究，通过 R 语言处理分析，随机森林算法（图 8）中 CD24 为 10 个关键基因中显著性最高的基因，SVM 算法中（图 9），以 FUT4、CDKN2A、PLAT 3 个基因联合诊断疾病最佳，正确率为 87.1%。

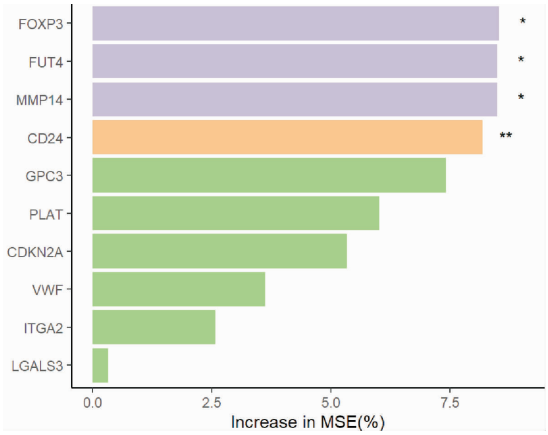


图 8　随机森林算法

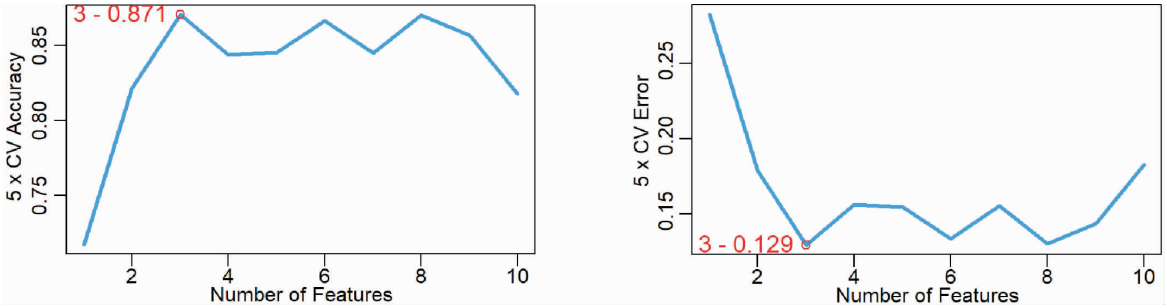


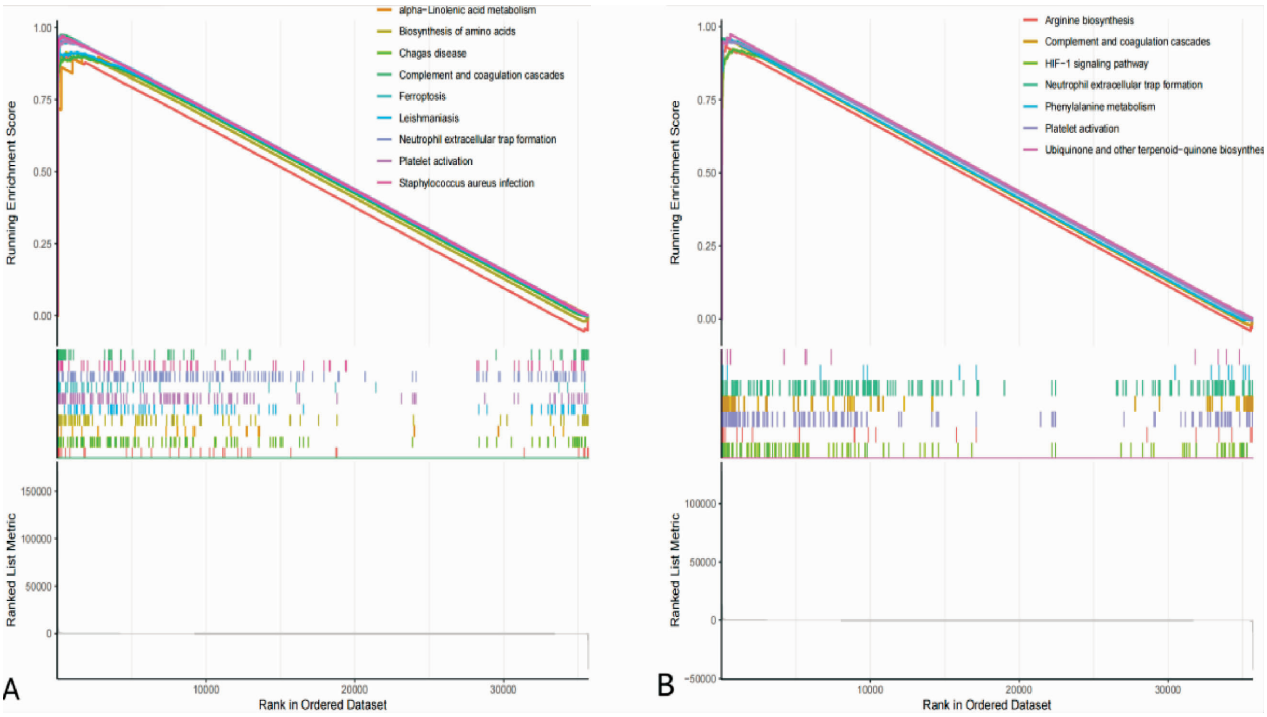
图 9　SVM 研究算法

2.7　核心基因和 GSEA 分析　将通过筛选获得的关键基因与铜死亡相关驱动基因采用取交集的方法，最终获得两个核心基因：CDKN2A 和 PLAT，在芯片 GSE167308 中利用 R 语言对核心基因分别进行单基因 GSEA 分析，见图 10，结果显示，CDKN2A 与亚麻酸代谢、氨基酸生物合成、铁死亡、血小板活化、补体和凝血等关系密切，PLAT 与精氨酸生物合成、HIF－1 信号通路、苯丙氨酸代谢、血小板活化等关系密切，见表 3。

2.8　潜在的中药预测　通过 Coremine 数据库对核心基因进行检索，并以 $P<0.05$ 为筛选条件，得到 CDKN2A 相关中药如虎刺、蜂房、地稔、阿胶、当归、人参、杏仁、五毒蛇（眼镜蛇）、垂盆草、锡生藤等共计 18 味中药。得到 PLAT 相关中药如夏至草、胡地龙、蕲蛇、香椿子、茺蔚子、益母草、丹参、山楂、细辛、蒲黄、水蛭、黄芩等共计 17 味中药（表 4）。通过典籍查找两核心基因相关中药，并对四气五味以及归经绘图，以便可视化研究（图 11，图 12）。

表 3　CDKN2A 和 PLAT 的单基因 GSEA 分析

核心基因名称缩写	基因名称
Alpha－Linolenic ALCid metabolism	α－亚麻酸代谢
Biosynthesis of amino ALCids	氨基酸的生物合成
Chagas disease	恰加斯病
Complement and coagulation cascades	补体和凝血级联
Ferroptosis	铁死亡
Leishmaniasis	利什曼病
Neutrophil extrALCellular trap formation	中性粒细胞外陷阱的形成
Platelet ALCtivation	血小板活化
Staphylococcus aureus infection	金黄色葡萄球菌感染
Arginine biosynthesis	精氨酸生物合成
HIF－1 signaling pathway	HIF－1 信号通路
Phenylalanine metabolism	苯丙氨酸代谢
Ubiquinone and other terpenoid－quinone biosynthes	泛醌和其他萜类－醌生物合成物



注：A－B：GSE167308 芯片的两核心基因 GSEA 分析图。

图 10　单基因 GSEA 分析

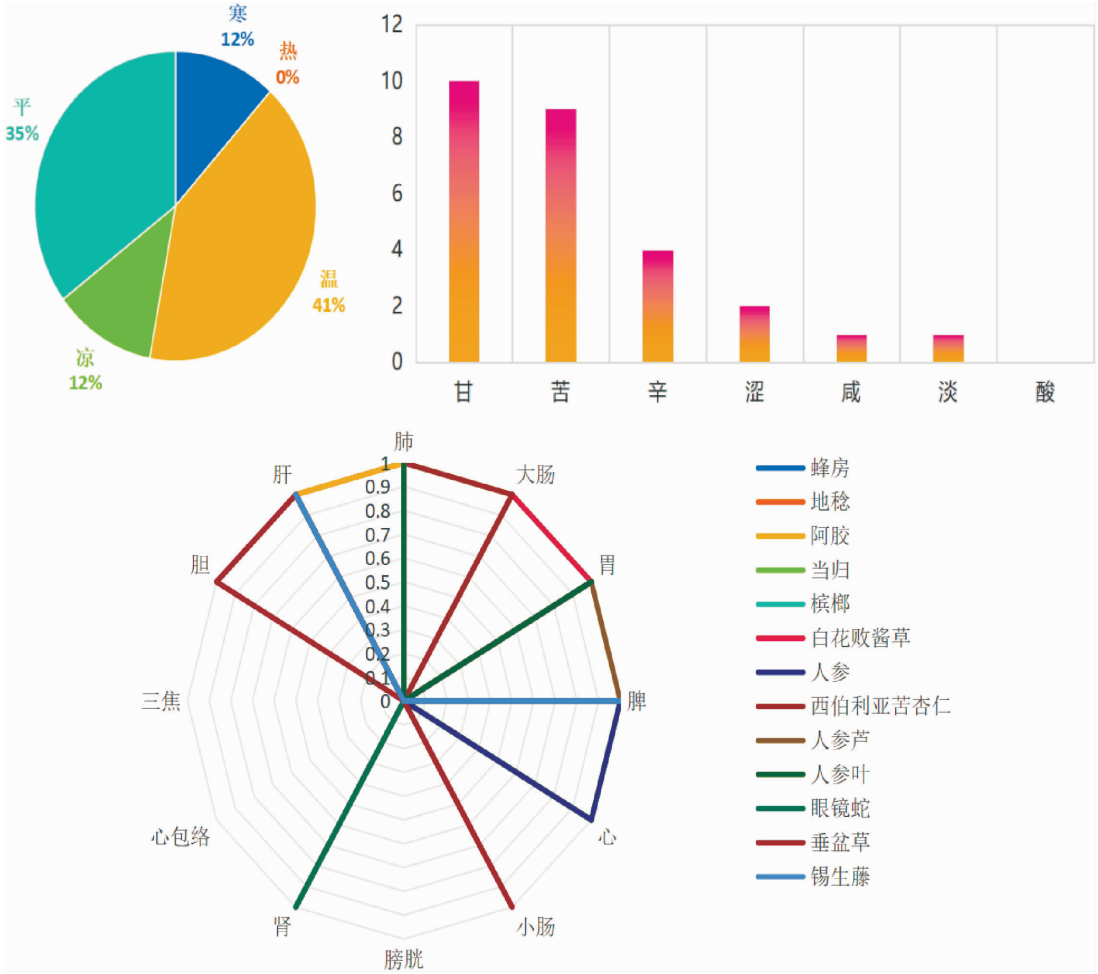


图 11　CDKN2A 相关潜在中药药性分布情况

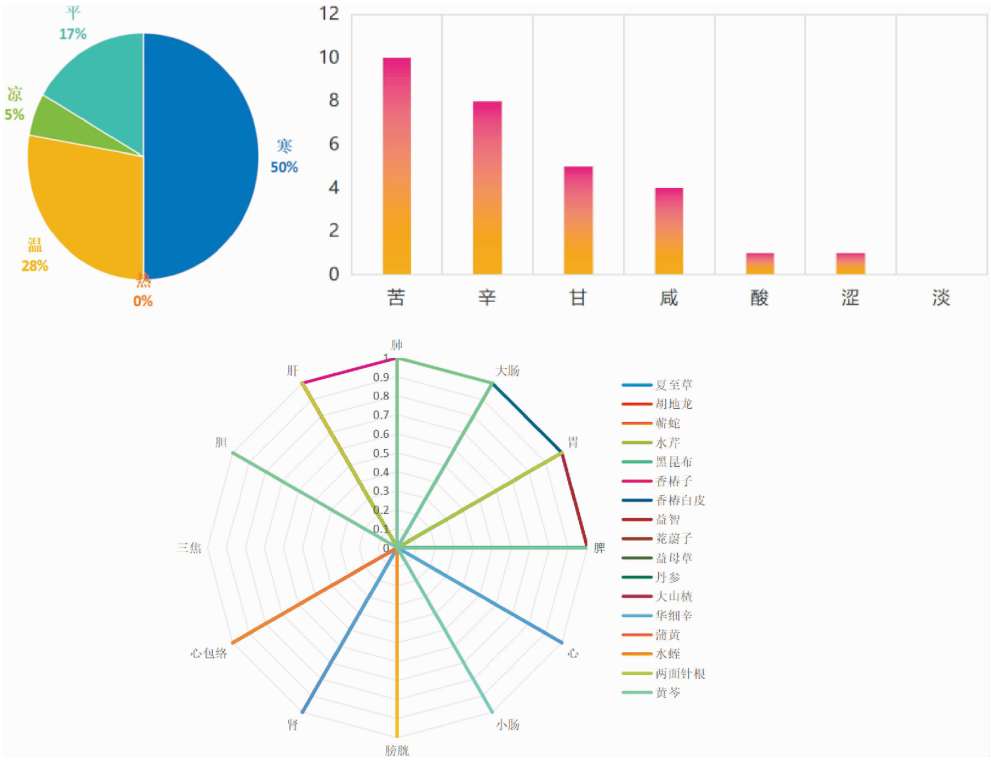


图 12　PLAT 相关潜在中药药性分布情况

表 4　调控基因与相关中药

调控基因	相关中药
CDKN2A	虎刺、蜂房、地稔、兰花根、阿胶、当归、枣槟榔、槟榔、白花败酱草、人参、西伯利亚苦杏仁、人参花、人参芦、人参叶、眼镜蛇、垂盆草、锡生藤、鹅掌楸根
PLAT	夏至草、胡地龙、蕲蛇、水芹、黑昆布、香椿子、香椿白皮、益智、菟蔚子、益母草、丹参、山楂、华细辛、蒲黄、水蛭、两面针根、黄芩

3　讨论

酒精性肝病已成为我国最主要的慢性肝病之一[11]，ALC 已成为继病毒性肝炎肝硬化后最主要的肝硬化分型，引起了临床广泛关注，但由于致病机制尚不明确，故仍需大量的临床与实验研究以期更好的疗效。酒精性肝病患者一般多不注意自身管理，在发现肝功能异常后，仍不能严格戒酒，长期大量饮酒最终导致 ALC 的发生，严重影响患者的生活质量，所以进一步寻找有助于治疗 ALC 的分子靶点至关重要。本文通过剖析 GEO 在线数据库中的基因芯片，探求 ALC 中与疾病发生发展相关的 DEGs，求证 DEGs 影响功能的富集通路，探索可能参与铜死亡的因子，为深入研究 ALC 的发病机制提供新的思路。

信号通路结果表明，差异基因主要参与细胞外间质－受体的相互作用，胆汁分泌，蛋白质消化和吸收，丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢，HIF－1 信号通路，MAPK 信号通路等 20 条通路，通过利用 Cytoscape 软件 3 种算法解析以及利用 GSE143318 数据集绘制热图进行验证，结果得到 10 个关键基因，分别为血管性血友病因子（VWF）、半乳糖凝集素 3（LGALS3）、基质金属蛋白酶 14（MMP14）、整合素 A2（ITGA2）、叉头框蛋白 P3（FOXP3）、周期素依赖性激酶抑制因子 2（CDKN2A）、热稳定抗原（CD24）、岩藻糖基转移酶 4（FUT4）、纤溶酶原激活因子（PLAT）、糖脂类蛋白 3（GPC3），分别利用 GSE167308 和 GSE142530 两芯片中的基因数据，绘制 ROC 曲线图，10 个关键基因 AUC 均＞0.7，提示 10 个基因对于 ALC 皆具有诊断价值，图中 AUC 出现了数值等于 1 的情况，可能与芯片高表达有关，且因样本量少，仍需大样本数据验证，综合两芯片，查测 10 个基因具有一定的 ALC 诊断价值，对临床疗效评判也有一定帮助。

机器学习研究结果表明，随机森林图显示 CD24 最具诊断意义，作为一种细胞黏附分子[12]，其结构特点是一个糖蛋白，由一个具有 N－糖基化的核心蛋白和一个糖链组成，是一个仅含 31 个氨基酸的短肽，在人类体内广泛表达，其编码基因位于人类染色体 6 上，主要存在于细胞膜，并且在多种组织和细胞类型中都有表达，包括淋巴细胞、肝细胞、神经元等。CD24 的功能包括参与细胞黏附、信号传导和免疫调节等多个方面。CD24 是一种肿瘤干细胞标记

物[13]，能够通过调节肿瘤干细胞的自我更新和分化，参与肿瘤发生发展，其主要机制是在促进肿瘤细胞与周围基质黏附、调节上皮细胞向间叶细胞转化的同时，参与调节多条信号通路[14]，从而介导肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移。在肝癌中，其高表达与肿瘤的生长、转移和耐药性密切相关[15]。本研究发现 CD24 在 ALC 诊断方面也有一定价值，需更多的实验研究以验证。

由本研究结果可知，CRGs 筛选出 *CDKN2A* 和 *PLAT* 两个核心基因。CDKN2A 是一个编码蛋白质基因，位于人类染色体 9 的 21 号位置，在人体细胞中起关键的调节作用，通过转录和翻译的过程产生相应的蛋白质，用于细胞内的功能调控，主要参与细胞周期调控和细胞增殖调节。结构包括两个重要的功能区域：p16 和 p14ARF[16]。p16 区域主要参与细胞周期的调控，通过与 CDK4 和 CDK6 结合形成复合物，抑制活性，阻止其与细胞周期相关的蛋白质结合。p14ARF 区域则主要与肿瘤抑制蛋白 p53 相互作用，促进细胞凋亡或细胞周期停滞。此外，CDKN2A 还参与细胞凋亡和肿瘤抑制等生物学过程[17]。CDKN2A 在肝病中亦发挥重要的调节作用，研究表明，CDKN2A 的表达水平可能与肝癌的发生和发展密切相关[18]，在肝癌细胞中，CDKN2A 的功能被抑制或发生突变，导致细胞周期失控和异常增殖，影响肝脏的病理过程，参与肝病的发生和发展。PLAT 是一种相对分子质量 69 000 左右的丝氨酸蛋白酶，由 5 个不同的功能结构域组成，是一种重要的蛋白酶[19]，具有重要的生物学功能，其活性中心含有蛋白酶活性位点，在血管内能够催化纤溶酶原转化成纤溶酶，具有纤维蛋白溶解作用[20]，从而促进纤溶系统的活化，降解纤维蛋白，溶解血栓，促进血管内皮细胞的增殖和迁移，参与血管重塑和组织修复等生物学过程。在人体中，PLAT 主要由内皮细胞、肝细胞和其他组织细胞产生[21]，PLAT 在肝病中发挥重要的调节作用。在肝病的发生发展过程中，PLAT 的表达水平可能发生改变，导致纤溶系统失衡。例如，在肝硬化中，其表达可能受到抑制，导致血栓形成和纤维化加重[22-23]，且相关文献报道，过量饮酒会改变 PLAT 表达量，从而降低溶酶功能[24-25]。在肝癌中，PLAT 的表达可能受到调节，致使表达量明显高于正常值[23]。

机器学习模型方面结果表明，SVM 显示在 10 个关键基因取组群诊断，以 CDKN2A、PLAT、FUT4 3 个基因联合诊断最具诊断意义，正确率为 87.1%。细胞凋亡是一种针对衰老、受损、基因突变或病毒感染细胞的通用细胞防御机制，对维持肝脏健康也至关重要[26]。本研究中两个基因为铜死亡相关基因，因此证实细胞铜死亡方式在 ALC 方面同样发挥重要作用，ALC 的产生，可能与 CDKN2A、PLAT 的高表达有关。

酒精性肝硬化属于中医“酒癖、酒鼓、酒疸”范畴[27]，病因为酒毒湿热之邪，病机以“湿”“浊”“热”为主，病位先在肝胆脾胃，后及于肾，因此治疗原则为清热利湿，兼以健脾[28]，本研究预测虎刺、蜂房、地稔、五毒蛇（眼镜蛇）、垂盆草、锡生藤等 18 味 CDKN2A 相关中药，其四气以温、平为主，五味以甘、苦、辛为主，主要归肝、脾、胃经，药物分类以活血祛风、清热利湿为主。夏至草、蕲蛇、茺蔚子、益母草、丹参、山楂、黄芩等 17 味 PLAT 相关中药，其四气以寒、温为主，五味以苦、辛、甘为主，主要归肝、肺、脾经，药物分类以清热祛风、活血化瘀为主。药物归经与功效印证了临床 ALC 的治疗方案，清热利湿，兼以健脾解毒的同时，改善肝脏硬度，预防肝硬化及其并发症的发生。人参[29]、当归[30]、白花败酱草[31]、垂盆草[32]、山楂[33]、黄芩[34]等药均为临床治疗肝病的常用中药，已被许多文献证实其卓越的功效，对于其他中药，皆有挖掘的价值，证明中医药仍是有待开发的巨大宝库，有待更深层的探索。

综上所述，基于数据库和生物信息学分析方法，本研究发现 *VWF*、*LGALS3*、*MMP14*、*ITGA2*、*FOXP3*、*CDKN2A*、*CD24*、*FUT4*、*PLAT*、*GPC3*，这 10 个关键基因在 ALC 发生发展中发挥重要作用，并发现 CDKN2A、PLAT 为影响 ALC 和铜死亡的核心基因，除此之外，找到 35 味潜在中药，期待为未来开展 ALC 的中医临床用药和基础研究提供新的思路。

参考文献：

[1] HUANG D Q, MATHURIN P, CORTEZ-PINTO H, et al. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(1): 37-49.

[2] LUCEY M R. Alcohol-associated cirrhosis[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(1): 115-126.

[3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组，中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南（2018 年更新版）[J]. 实用肝脏病杂志，2018，21（2）：170-176.

[4] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science, 2022, 375(6586): 1254-1261.

[5] 刘骏达，钟薇薇，鲁显福，等. 铜死亡与铜代谢相关疾病研究进展[J]. 江苏大学学报：医学版，2022，32（4）：318-325.

[6] 孙红燕，卢国庆，康品方，等. 铜离子失衡及铜死亡在心

血管疾病中的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2024,45(11):1074 - 1079.
[7]耿静,闫晓凯,于晓敏,等. 铜死亡相关基因模型鉴定显示脂肪酸代谢在肝细胞癌患者中的重要性[J]. 中国实用医药,2023,18(8):168 - 180.
[8]XIE J M,YANG Y N,GAO Y B,et al. Cuproptosis:mechanisms and links with cancers[J]. Mol Cancer,2023,22(1):46.
[9]CAO B,LEI Y T,XUE H,et al. Changes in the serum concentrations of essential trace metals in patients with benign and malignant breast cancers[J]. Biol Trace Elem Res,2022,200(8):3537 - 3544.
[10]石红,薛小春,王德琴,等. 血清 LPO、APN 和 TGF - β1 水平检测对酒精性肝硬化患者病情严重程度和预后评估的价值[J]. 肝脏,2023,28(1):70 - 74.
[11]WANG F S,FAN J G,ZHANG Z,et al. The global burden of liver disease:the major impact of China[J]. Hepatology,2014,60(6):2099 - 2108.
[12]PEI Z,ZHU G C,HUO X L,et al. CD24 promotes the proliferation and inhibits the apoptosis of cervical cancer cells in vitro[J]. Oncol Rep,2016,35(3):1593 - 1601.
[13]张文静,赵可旭,张可越,等. 肿瘤干细胞生物学特性及其干性维持机制的研究进展[J]. 生物工程学报,2024,40(2):391 - 418.
[14]EYVAZI S,KAZEMI B,DASTMALCHI S,et al. Involvement of CD24 in multiple cancer related pathways makes it an interesting new target for cancer therapy[J]. Curr Cancer Drug Targets,2018,18(4):328 - 336.
[15]LI Y W,WANG R H,XIONG S,et al. Cancer - associated fibroblasts promote the stemness of CD24 + liver cells via paracrine signaling[J]. J Mol Med,2019,97(2):243 - 255.
[16]吴飞翔,赵荫农. 肝细胞癌中抑癌基因 CDKN2A 甲基化的研究进展[J]. 中国医学文摘:肿瘤学,2005(3):224 - 225.
[17]LEOF E R,ZHU X,RABE K G,et al. Pancreatic cancer and melanoma related perceptions and behaviors following disclosure of CDKN2A variant status as a research result[J]. Genet Med,2019,21(11):2468 - 2477.
[18]阚卫兵,方肇勤,耿琳,等. CDKN2A 研究进展[J]. 国外医学:肿瘤学分册,2004,31(7):483 - 486.
[19]DOCAGNE F,PARCQ J,LIJNEN R,et al. Understanding the functions of endogenous and exogenous tissue - type plasminogen activator during stroke[J]. Stroke,2015,46(1):314 - 320.
[20]CHAPIN J C,HAJJAR K A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation[J]. Blood Rev,2015,29(1):17 - 24.
[21]左乔,魏显招,李明. 组织型纤溶酶原激活物在周围神经损伤修复中的作用及其研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2011,19(10):827 - 829.
[22]KANG L I,ISSE K,KORAL K,et al. Tissue - type plasminogen activator suppresses activated stellate cells through low - density lipoprotein receptor - related protein 1[J]. Lab Invest,2015,95(10):1117 - 1129.
[23]LEIPER K,CROLL A,BOOTH N A,et al. Tissue plasminogen activator,plasminogen activator inhibitors,and activator - inhibitor complex in liver disease[J]. J Clin Pathol,1994,47(3):214 - 217.
[24]BOOTH N A,ANDERSON J A,BENNETT B. Plasminogen activators in alcoholic cirrhosis:demonstration of increased tissue type and urokinase type activator[J]. J Clin Pathol,1984,37(7):772 - 777.
[25]LEMARCHAND E,GAUBERTI M,MARTINEZ DE LIZARRONDO S,et al. Impact of alcohol consumption on the outcome of ischemic stroke and thrombolysis:role of the hepatic clearance of tissue - type plasminogen activator[J]. Stroke,2015,46(6):1641 - 1650.
[26]苏红彤,邓芷琳,李靖,等. ncRNA 调控细胞程序性死亡影响动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2024,32(2):93 - 101.
[27]赵兴杰,李晓红,常青,等. 酒精性肝病的中医药治疗研究进展[J]. 河北中医,2016,38(10):1591 - 1596.
[28]中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志:电子版,2010,2(4):49 - 53.
[29]尹春金,李先燕,金贵虹,等. 人参皂苷 Re 对乙醇诱导的大鼠 H4IIE 肝细胞线粒体功能损伤的作用机制[J]. 延边大学医学学报,2023,46(4):241 - 248.
[30]罗秋月,李梦婷,赵正孝. 中医药治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(5):56 - 59.
[31]柳可嘉,侯德才,刘洋成,等. 白花败酱草化学成分与药理活性研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(6):9 - 14.
[32]尹怡铭,万新焕,赵方舒,等. 垂盆草在肝病治疗中的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药房,2021,32(19):2429 - 2432.
[33]向琴,张国泰,芦润青,等. 基于文献计量分析药食同源物质缓解酒精性肝损伤研究进展[J]. 食品工业科技,2024,45(2):1 - 11.
[34]瞿旖妮,辛晓丽,周慧君. 汉黄芩素通过调节 Hedgehog - YAP 信号通路减轻肝硬化大鼠的肝纤维化[J]. 解剖学杂志,2024,47(1):35 - 39,80.

收稿日期:2025 - 06 - 13
作者简介:杨润萌(1993 -),男,重庆人,博士研究生,研究方向:肝病的临床与基础研究。
通信作者:吕文良(1966 -),男,教授,博士研究生导师,主要从事肝病的中西医防治研究。E - mail:lvwenliang@ sohu.com

编辑:纪彬