从痰湿论治非酒精性脂肪性肝病的用药规律及作用机制分析Δ

张燕洁[1,2*]，曹思琦[1,2]，李晓玲[1]，李柄邑[1,2]，张莹雪[1]，孙凤霞[1#]（1.首都医科大学附属北京中医医院肝病科，北京 100010；2.北京中医药大学临床医学院，北京 100029）

中图分类号 R932　　文献标志码 A　　文章编号 1672-2124(2024)05-0519-07
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.002

摘　要　目的：挖掘从痰湿论治非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的处方用药规律，分析核心处方药物发挥作用的潜在机制。方法：搜集从痰湿论治NAFLD的临床研究文献，对处方药物的性味、归经进行系统聚类与关联规则分析。得出从痰湿论治NAFLD的核心处方后，检索数据库获取药物有效成分作用靶点及疾病靶点，二者取交集后在STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用关系网络，并在Cytoscape中对所有交集靶点进行评分以获取核心靶点。对关键靶点进行基因本体功能富集分析、京都基因和基因组百科全书通路富集分析，并将分析结果导入Cytoscape软件构建中药活性成分-靶点-疾病通路网络图。结果：筛选后共得到119首方药，涉及153味药物，多为甘味、温性，以归肝、脾经多见。关联规则分析结果显示，山楂、茯苓、泽泻、白术、丹参、半夏和陈皮是治疗NAFLD的核心药物。聚类分析得到核心处方组合“山楂、决明子、泽泻、丹参、柴胡、郁金”，网络药理学分析结果显示，核心处方与NAFLD交集靶点有248个，信号转导及转录激活因子3和细胞外基质致癌基因是从痰湿论治NAFLD最核心的靶点。叉头框O、肿瘤坏死因子和磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B信号通路等是从痰湿论治NAFLD的主要信号通路。甲基庚烯酮、槲皮素及山柰酚等是核心处方发挥作用的主要有效成分。结论：从痰湿论治NAFLD以甘味、温性药物为主，离不开对肝、脾的调理，山楂、茯苓、泽泻、白术、丹参、半夏和陈皮是从痰湿论治NAFLD的常用药物；从痰湿论治NAFLD的核心处方主要通过参与调节脂质代谢、炎症反应和氧化应激等生物学过程，发挥对NAFLD的治疗作用。

关键词　非酒精性脂肪性肝病；痰湿；数据挖掘；网络药理学；用药规律

Medication Rules and Mechanism of Non-alcoholic Fatty Liver Disease from Sputum Dampness Δ

ZHANG Yanjie[1,2], CAO Siqi[1,2], LI Xiaoling[1], LI Bingyi[1,2], ZHANG Yingxue[1], SUN Fengxia[1]（1. Dept. of Hepatology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To explore the prescription rules of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) from sputum dampness, and analyze the potential mechanism of core prescription drugs. METHODS: Clinical research literature on the treatment of NAFLD from phlegm dampness was collected, and systematic clustering and association rules analysis were carried out on taste and attribution of prescription drugs. After determining the core prescription for treating NAFLD from the perspective of phlegm-dampness theory, we searched the database to obtain the drug's effective ingredient targets and disease targets. The intersection of these targets was used to construct a protein-protein interaction network in the STRING database. Subsequently, all intersecting targets were scored in Cytoscape to identify core targets. Gene Ontology functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis were conducted on key targets. The analysis results were imported into Cytoscape to construct a network diagram of active ingredients-targets-disease pathways for traditional Chinese medicine. RESULTS: After screening, a total of 119 prescriptions were obtained, including 153 kinds of drugs, which were sweet and warm, and were more common in the liver and spleen. Analysis of association rules showed that *Crataegi Folium*, *Wolfiporia Cocos*, *Alisma Orientale*, *Atractylodes Macrocephala Koidz*, *Radix Salviae*, *Arum Ternatum Thunb* and *Citrus Reticulata* were the core drugs for the treatment of NAFLD. Core prescription combination of "*Crataegi Folium*, *Cassiae Semen*, *Alisma Orientale*, *Radix Salviae*, *Radix Bupleuri* and *Curcumae Radix*" was obtained by cluster analysis. Network

Δ 基金项目：国家科技重大专项“十三五”课题（No. 2018ZX10725-505）；首都卫生发展科研专项（No. 2018-2-2173）；感染院级专科匹配项目；首都医科大学附属北京中医医院中医药学科建设项目-中医肝病学

* 博士研究生。研究方向：中医药防治肝病研究。E-mail：17812096283@163.com
# 通信作者：主任医师，教授，博士生导师。研究方向：中医药防治肝病研究。E-mail：sunfengxia01969@163.com

pharmacological analysis showed that there were 248 intersection targets between the core prescription and NAFLD, and the signal transduction and transcriptional activator 3 and myelocytomatosis oncogene cellular homolog were the core targets for the treatment of NAFLD from sputum wetness. Forkhead box O, tumor necrosis factor and phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B signaling pathways were the main signaling pathways of phlegm-dampness treatment of NAFLD. Methyl heptenone, quercetin and kaempferol were the main effective components of the core prescription. CONCLUSIONS: The treatment of NAFLD from phlegm dampness is mainly sweet and warm medicine, which is inseparable from the regulation of liver and spleen, and *Crataegi Folium*, *Wolfiporia Cocos*, *Alisma Orientale*, *Atractylodes Macrocephala Koidz*, *Radix Salviae*, *Arum Ternatum Thunb* and *Citrus Reticulata* are commonly used drugs for the treatment of NAFLD from phlegm dampness, and the core prescription of NAFLD from phlegm dampness mainly plays a therapeutic role in NAFLD by participating into the regulation of lipid metabolism, inflammatory response, oxidative stress and other biological processes.

KEYWORDS Non-alcoholic fatty liver disease; Phlegm dampness; Data mining; Network pharmacology; Medication rules

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是疾病谱广、与胰岛素抵抗和遗传易感高度相关的代谢性肝病[1]。随着肥胖患病率的升高,我国 NAFLD 患病率升高,甚至略高于一些欧美国家,对人们的健康造成严重威胁。NAFLD 发病机制复杂,与胰岛素抵抗、肠道微生物群紊乱和免疫紊乱等多个机制有关[2]。目前,NAFLD 的治疗仍以减重和改善生活方式为主,尽管经济、有效,但是存在患者依从性欠佳、难以坚持的情况。由于异质性的存在,该病目前尚无公认的通用治疗药物[3]。中医药多成分、多靶点的作用特点,可能会在 NAFLD 治疗中发挥优势。NAFLD 归于中医“肝癖”“肥气”等范畴[4]。肝病大师关幼波提出“湿热凝痰,痰瘀阻络”为 NAFLD 的关键病机,应遵从“痰湿”论治的原则,与目前大多数学者的认识较为一致[5-8]。多项有关 NAFLD 中医证候分布特点的研究和专家共识意见也指出,痰瘀互结、痰湿内蕴和脾虚痰湿是 NAFLD 的主要证候[9-11]。可见,从痰湿论治是目前中医药治疗 NAFLD 的主流思路。本研究通过数据挖掘和网络药理学方法,探讨从痰湿论治 NAFLD 的用药规律及其发挥疗效的作用机制,以期为中医药防治 NAFLD 提供参考,为相关领域的科研提供思路。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)中药组方治疗 NAFLD 的临床研究;(2)临床疗效明确,有效率不低于 80%;(3)有完整的处方,药物明确;(4)口服用药;(5)以祛痰湿为主要治法。

1.1.2 排除标准:(1)中药贴敷、针刺等单纯外治疗法的文献;(2)对于重复方药,择发表日期最近的 1 篇文献录入;(3)动物实验、细胞实验、系统综述、Meta 分析、综述、评述、个案报道、经验类报道、理论探讨类文献、指南和共识意见;(4)与研究主题无关、未涉及中医治疗的研究,如证型、证素分布规律的研究等;(5)无法获得全文的文献;(6)藏医、蒙医等民族医学研究。

1.2 文献检索方法

以“痰湿”“非酒精性脂肪性肝病”“NAFLD”“临床研究”和“临床疗效”等为检索词,检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献服务系统(SinoMed),通过多次检索去掉不必要的检索词,最后确定检索式。检索时间为 2002—2022 年。

1.3 建立中药处方数据库

首先将文献导入 NoteExpress V3.7.0.9258 软件并降重。文献筛选由 2 名课题组成员分别参照纳入、排除标准单独开展,加入第 3 名课题组成员解决有争议的文献。在 Microsoft Excel 2020 软件中构建中药处方数据库,录入筛选出的方药。药物名称及性味归经均参照《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版)、《中药学》和《中华本草》进行统一,如将“田七粉”“田七末”和“三七参”统一命名为“三七”,“生苡仁”“薏米”统一命名为“薏苡仁”等。除去药物炮制方法。

1.4 数据分析

在 Excel 软件中建立数据透视表构建中药矩阵,统计中药使用频次及性味归经,在 SPSS Modeler 18 和 SPSS Statistics 25 软件中开展关联规则与系统聚类分析。据系统聚类结果,选出核心处方。

核心处方药物有效成分及潜在靶点的获取主要通过检索中药系统药理学数据库与分析平台,在 BATMAN-TCM 中进行补充检索。通过 PubChem 平台检索未找到靶点的有效成分的分子结构,并在 SwissADME 中进行 ADME 筛选,选择胃肠道吸收度高且至少满足 2 个类药性的成分作为潜在有效成分。将最终得到的潜在有效成分导入 PharmMapper 平台,得到的“Norm Fit”前 10 位的靶点蛋白,即潜在靶点。参照 Uniprot 数据库,校正靶点蛋白的基因名称,并汇总靶点信息。

在 GeneCards、DrugBank、PharmGKB、人类孟德尔遗传综合数据库和治疗靶点数据库中检索“non-alcoholic fatty liver disease”,获取疾病靶点。将核心处方药物作用靶点与疾病靶点取交集,得到核心处方治疗 NAFLD 的潜在作用靶点。将这些潜在靶点导入 STRING 和 Cytoscape v3.9.1 软件,通过对所有交集靶点打分,获取每项高于中位值的靶点,记录蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)类型与得分,构建 PPI 网络图。使用 DAVID 数据库对核心处方治疗 NAFLD 的靶点进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,选择物种为人类,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。整理并汇总从痰湿论治 NAFLD 核心处方的药物活性成分、潜在靶点及 KEGG 通路注释文件,将其导至 Cytoscape v3.9.1 软件中绘制中药活性成分-靶点-疾病通路网络图,进行

网络拓扑分析。

2 结果

通过筛选最终得到 119 篇文献，涉及方药 119 首，药物 153 味，总用药频次 1 254 次。文献筛选流程见图 1。

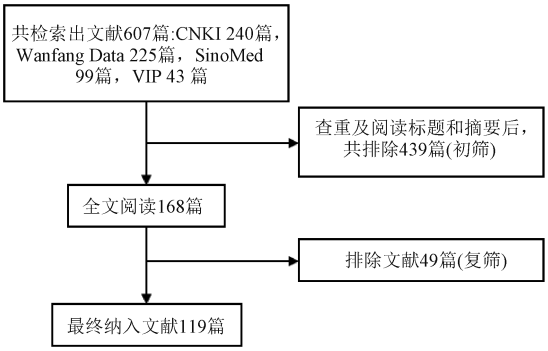


图 1 文献筛选流程

2.1 用药频次分析

文献共涉及 153 味中药，总使用频次为 1 254 次，按照使用频次对中药进行排序，使用频次排序居前 5 位的中药依次为山楂、茯苓、泽泻、白术和丹参；有 17 味中药的使用频次>20 次，98 味中药的使用频次<5 次，介于二者之间的中药有 38 味。使用频次排序居前 15 位的中药见表 1。

表 1 从痰湿论治 NAFLD 处方高频用药(前 15 位)

序号	中药	频次/次	频率/%	序号	中药	频次/次	频率
1	山楂	84	70.59	9	柴胡	44	36.97
2	茯苓	76	63.87	10	甘草	40	33.61
3	泽泻	75	63.03	11	郁金	30	25.21
4	白术	67	56.30	12	苍术	24	20.17
5	丹参	60	50.42	13	荷叶	23	19.33
6	半夏	54	45.38	14	薏苡仁	22	18.49
7	决明子	52	43.70	15	赤芍	21	17.65
8	陈皮	51	42.86				

2.2 药物性味归经分析

在所有方药中，药物四气以温性最多(37 次，占 31.09%)，五味中以甘味最多(72 次，占 60.50%)，归经中以肝经(78 次，占 65.55%)和脾经(67 次，占 56.30%)最多见，见图 2。

2.3 药物关联规则分析

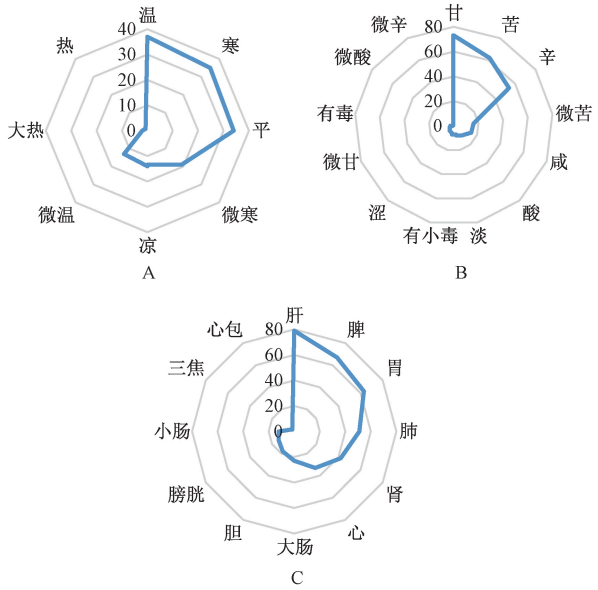
在 SPSS Modeler 18 软件中进行关联规则分析，网状图见图 3，支持度百分比排序居前 20 位的药物组合见表 2。共得到 42 组双味药组合，144 组三味药组合，130 组四味药物组合，21 组五味药物组合。从痰湿论治 NAFLD 常用双药组合多为各种高频药物与山楂的组合，如丹参与山楂、泽泻与山楂等；三药组合以决明子-泽泻-山楂、茯苓-泽泻-山楂的配伍最常见。山楂、茯苓、泽泻、白术、丹参、半夏和陈皮是 NAFLD 治疗的核心药物，并且不同药物之间常相互配伍使用。

2.4 药物聚类分析

系统聚类分析结果见图 4。当皮尔逊相关性为 20 时，可将药物分为 5 类：(1)半夏、陈皮、茯苓、白术和甘草；(2)苍术、荷叶；(3)薏苡仁、茵陈；(4)赤芍、黄芪；(5)山楂、决明子、泽泻、丹参、柴胡和郁金。

2.5 核心处方的网络药理学分析

2.5.1 核心处方配伍药物及疾病靶点的筛选：选择系统聚类



A. 四气频次分布；B. 五味频次分布；C. 归经频次分布。

图 2 119 首方药的四气、五味和归经频次分布

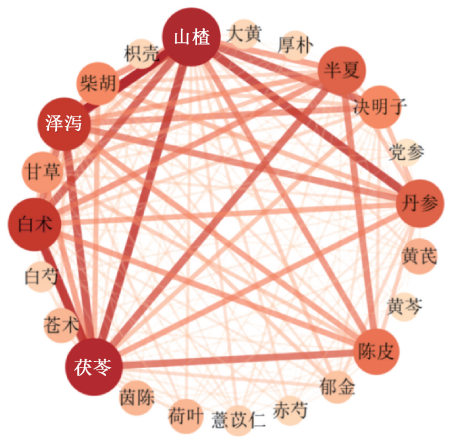


图 3 中药之间的关联强度>5 的中药分布图

表 2 支持度百分比排序居前 20 位的药物组合

序号	后项	前项	支持度百分比/%	置信度百分比/%
1	丹参	山楂	71.19	63.10
2	泽泻	山楂	71.19	73.81
3	茯苓	山楂	71.19	61.90
4	白术	茯苓	64.41	69.74
5	泽泻	茯苓	64.41	65.79
6	山楂	茯苓	64.41	68.42
7	茯苓	泽泻	63.56	66.67
8	山楂	泽泻	63.56	82.67
9	泽泻	白术	56.78	62.69
10	茯苓	白术	56.78	79.10
11	山楂	白术	56.78	70.15
12	决明子	泽泻 and 山楂	52.54	64.52
13	茯苓	泽泻 and 山楂	52.54	64.52
14	泽泻	丹参	50.85	70.00
15	茯苓	丹参	50.85	60.00
16	山楂	丹参	50.85	88.33
17	陈皮	半夏	45.76	74.07
18	白术	半夏	45.76	68.52
19	泽泻	半夏	45.76	62.96
20	茯苓	半夏	45.76	83.33

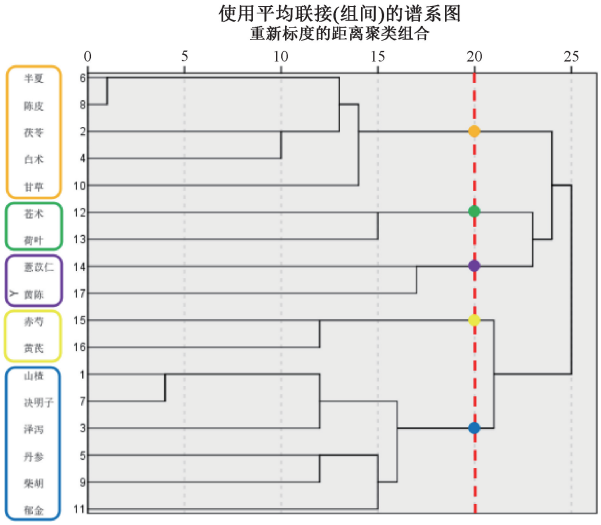


图 4　从痰湿论治 NAFLD 频次>20 次的中药系统聚类谱系图

(5)作为核心处方,分析其作用机制,共得到 143 个成分,774 个靶点,2 263 个疾病靶点。将核心处方药物的潜在活性成分靶点与疾病靶点取交集,共得到 248 个交集基因。

2.5.2　PPI 网络分析:将 248 个交集基因导至 STRING 在线软件,计算后共获得 206 个靶点,1 790 条相互作用关系,进一步在 Cytoscape 软件中按中位值进行过滤靶点,最后共得到 21 个靶点,246 条相互作用关系,见图 5。图 5 中,节点越大、颜色越深,代表该靶点邻接的节点越多。信号转导及转录激活因子 3(STAT3)和细胞外基质致癌基因(MYC)邻接的节点>30 个,是从痰湿论治 NAFLD 最核心的靶点,其他核心靶点还有 Akt1、雌激素受体 1(ESR1)和磷脂酰肌醇-3-激酶 α 亚基(PIK3CA)等。

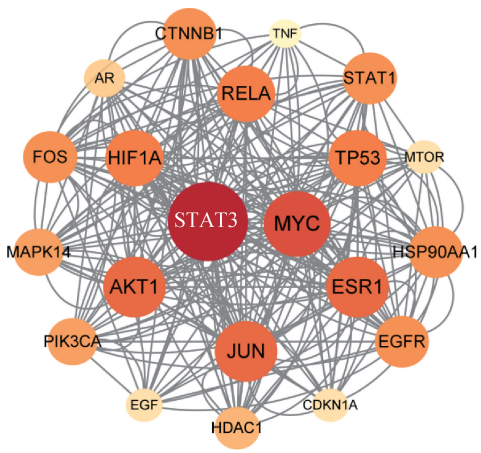


图 5　PPI 网络图

2.5.3　GO 及 KEGG 富集分析:GO 富集分析条形图见图 6。(1)富集较明显的前 10 位生物过程,分别为对营养水平、细胞外刺激、肽、脂多糖、细菌来源分子、氧气水平、化学应激、氧气水平降低、缺氧和氧化应激的反应。(2)富集较明显的前 10 个细胞组分,分别为膜筏、膜微区、囊泡腔、分泌颗粒腔、细胞质泡腔、神经元细胞体、内质网内腔、转录调节复合物、膜小凹和内吞囊泡。(3)富集较明显的前 10 个分子功能,分别为核受体活性、配体激活的转录因子活性、RNA 聚合酶Ⅱ-特异性 DNA-结合转录因子结合、DNA 结合转录因子结合、转录协同调节因子结合、信号受体激活剂活性、类固醇结合、蛋白酶结合、受体配体活性和羧酸结合。

选择 *P* 值最小的前 30 个通路进行可视化,KEGG 通路功能富集分析图见图 7。其中,糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物(AGE)-AGE 受体(RAGE)、缺氧诱导因子 1(HIF-1)、叉头框 O(Fox0)、肿瘤坏死因子(TNF)及磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(PI3K-Akt)信号通路等是主要的通路。

2.5.4　中药有效成分-靶点-疾病信号通路网络分析:在 Cytoscape 软件中构建的中药活性成分-靶点-疾病通路网络见图 8。该网络中涵盖 954 个节点,其中,中药有效成分 143 个,疾病相关信号通路 30 个,相关靶点 774 个。结果显示,甲基庚烯酮、槲皮素、4-(1,5-二甲基-1,4-己二烯基)-1-甲基环己烯、甲基环己烷、邻二甲苯、3-甲基己烷、3,4,4-三甲基-2-己烯、山柰酚、豆甾醇和木犀草素为度值排序居前 10 位的成分,在从痰湿论治 NAFLD 中有着重要作用。该网络共有 3 374 条边,提示从痰湿论治 NAFLD 的核心药物组合"山楂、决明子、泽泻、丹参、柴胡、郁金"可能通过多成分-多靶点-多途径发挥治疗作用。

3　讨论

NAFLD 在中医属于"肝癖"范畴,乃因食饮不节,酿湿生热,湿热之邪中阻,损伤脾胃,运化失司,不能输布水谷之精微,湿浊凝聚而成痰,痰阻气滞,渐致血行不畅,脉络壅塞,痰浊与气血搏结于肝胆所致。痰湿是肝癖形成的关键病机。痰湿既是病理产物,又可作为致病因素的双重属性,使得单纯使用化痰祛湿药可能效果并不理想,因此,还应在此基础上使用清热、理气和行瘀药,与本研究从痰湿论治 NAFLD 的高频用药功效一致,体现了从痰湿论治 NAFLD 的用药特点。其中,健脾祛湿常用茯苓、泽泻、白术、苍术和薏苡仁等,化痰行瘀常用丹参、半夏、陈皮、郁金和赤芍等,清热理气则多选择决明子、柴胡和荷叶。从现代药理学来讲,祛湿、清热及理血类中草药均可在抗炎、抗纤维化、双向调节免疫和调节机体代谢方面发挥对 NAFLD 的治疗作用[12]。研究发现,泽泻提取物可显著下调脂肪变性肝细胞的活性氧水平,改善氧化应激造成的肝细胞损伤。KEGG 通路富集分析结果也显示,泽泻治疗 NAFLD 的潜在靶点涉及调节炎症介质、胰岛素抵抗和脂质生物合成等多途径,提示在 NAFLD 患者合并代谢综合征时,泽泻是较为适用的中药[13]。山楂在治疗 NAFLD 时使用频率最高,研究结果表明,山楂叶总黄酮可增强调控脂肪酸代谢的关键因子过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)α 和 PPARγ 的表达,降低 TNF-α 水平,从而减轻肝脏炎症,有效防治非酒精性脂肪性肝炎(NASH)[14]。可见,山楂的药理学作用紧密切合 NAFLD 湿痰瘀积的病机特点,尤为适用于合并血脂异常的 NAFLD 患者。荷叶降脂效果显著,其主要通过抑制食欲中枢和外周神经作用而减少进食,在降脂的同时还能实现减重的效果[15]。此外,苍术、柴胡、茯苓和白术等可促进体内糖脂代谢,丹参、赤芍和郁金等理血药可改善血液"浓、黏、凝、聚"状态,尤为适用于瘀象明显的 NAFLD 患者。上述高频用药可为临床使用提供参考。

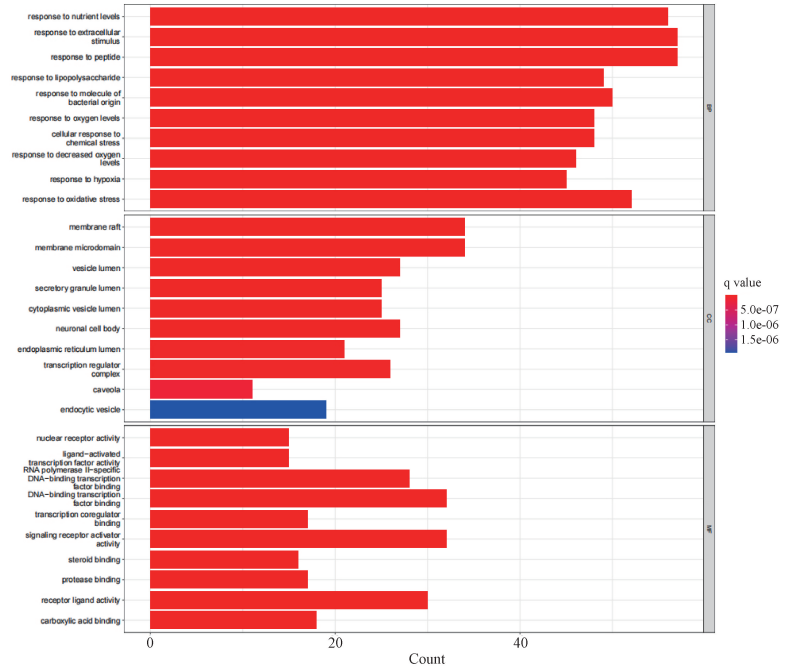


图 6　GO 功能富集分析

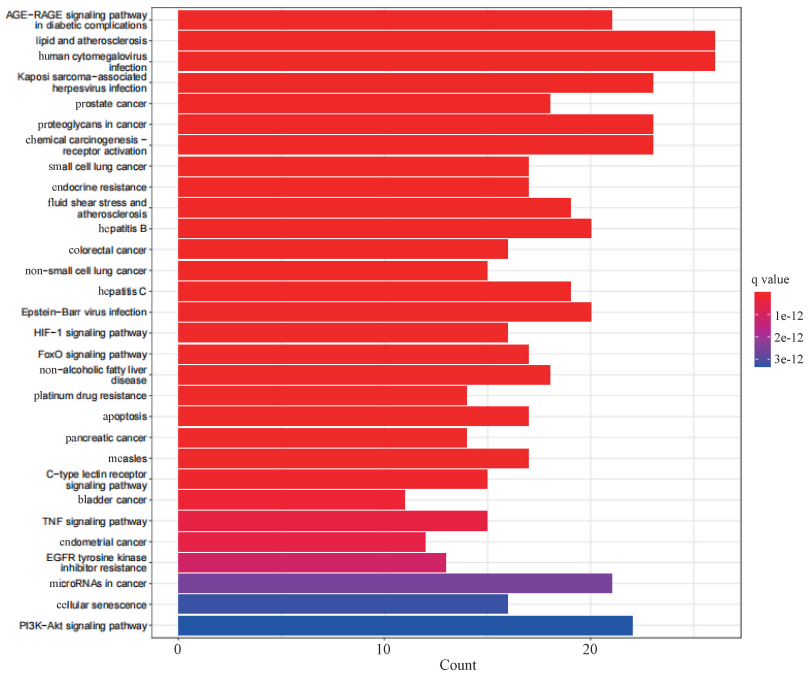
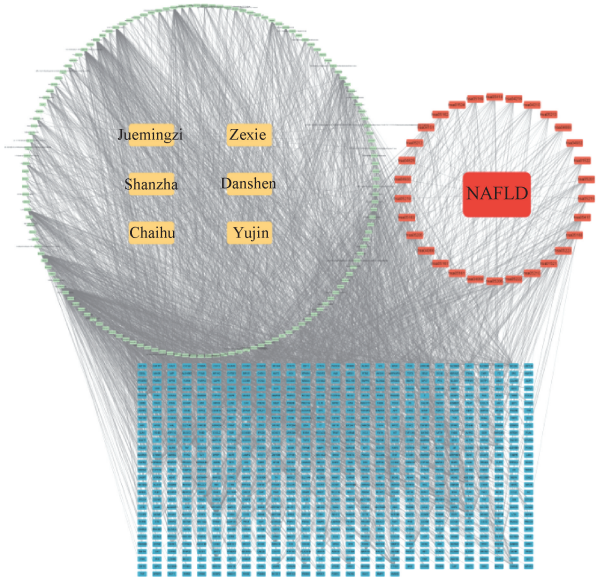


图 7　KEGG 通路富集分析

中药的性味归经分析结果提示，从痰湿论治 NAFLD 以温、寒、平性药多见，药味以甘、苦、辛为要。NAFLD 的病因病机与痰湿有关，如《丹溪治法心要》中指出“肥白人多痰湿”。张仲景言：“病痰饮者，当以温药和之。”通过温阳化气，可通行津液，杜绝痰湿生成。甘味药能补益和中，健运中焦，增强脾脏运化水湿之力，故而甘温药常用。辛味药能散，能行气血，与温药作用同理，使体内津液行而不滞、疏通旁达。《临证指南医案》中记载，“而但湿从内生者，必其人膏粱酒醴过度”，指出本病与湿热有关。热者寒之，且苦味药能泄热燥湿，故苦寒之药多用。药物归经的统计分析结果显示，以归肝、脾和胃经为主。这与目前学界的认知较为一致[16-17]。

系统聚类分析将药物分为 5 大类。聚类(1)由六君子汤去人参组成，奏健脾益气、燥湿化痰之功。聚类(2)中，荷叶苦涩性平，能清热利湿，尤善升发脾气，苍术与其配伍可增强燥湿健脾之力。聚类(3)中，薏苡仁和茵陈同属利水渗湿药，具有利尿、降糖降脂、利胆和保肝等多种药理作用[18]。聚类(4)中，赤芍性苦微寒，入肝经，有清热凉血、活血散瘀之效。气为血之帅，凡血瘀之证，常离不开黄芪，故赤芍、黄芪合用能补气散瘀。



绿色为药物活性成分，黄色为药物，红色为疾病，橙色为通路，蓝色为基因靶点。

图 8　中药活性成分-靶点-疾病通路网络图

且黄芪疏肝补肝，补而能走，更适用于水湿停留之证。聚类(5)中，山楂消食化积，行气散瘀；泽泻、丹参和郁金清利湿热，活血化瘀；决明子、柴胡疏肝清热，诸药共奏清热祛湿、活血散瘀之功，与 NAFLD 病机密切契合，故而选作核心药物组合用于网络药理学分析。

进一步的网络药理学分析发现，核心处方治疗 NAFLD 的有效成分包括甲基庚烯酮、槲皮素、山柰酚、豆甾醇和木犀草素等，主要作用于 Akt1、视黄醇 X 受体 α、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ、PIK3CA 和 TNF 等关键靶点。其中，槲皮素不仅可上调肝内脂联素、脂联素受体 2 表达，还可调控 PI3K-Akt-核因子 κB(NF-κB)信号通路，降低 NASH 大鼠非酒精性脂肪性肝病活动性评分，下调 Kupffer 细胞活化水平，改善 NASH 大鼠肝脏炎症和脂质沉积，从而发挥抗炎及调控脂质代谢的作用[19-20]。转录组学与代谢组学分析提示，山柰酚可通过参与能量代谢、脂质代谢、氧化应激和炎症相关途径来改善 NASH[21]。山柰酚还可通过下调成脂基因和上调 β 氧化相关基因表达来激活核转录因子红系 2 相关因子 2 介导的抗氧化系统，抑制氧化应激及脂质积累[22]。实验研究结果显示，木犀草素能改善高脂饮食引起的小鼠 NAFLD，其机制可能与减少肝脏脂质积累、抑制肝脏内脂质合成相关基因和转录因子的表达有关[23]。从痰湿论治 NAFLD 的核心靶点 Akt1 和 PIK3CA 均为 PI3K-Akt 信号通路的关键成员之一，二者均可通过调控脂肪酸代谢来影响肝脏的脂肪积累[24]。ESR1 是一种雌激素受体，其可通过调节脂肪酸代谢、抑制炎症反应和减轻内质网应激等多种途径，对 NAFLD 的发展产生影响[25]。

GO 功能富集分析结果提示，从痰湿论治 NAFLD 的核心处方主要通过调控核受体、配体激活的转录因子以及信号受体激活剂等的活性，并与 RNA 聚合酶Ⅱ-特异性 DNA-结合转录因子、DNA 结合转录因子和转录协同调节因子等结合，进而参与对营养水平、细胞外刺激、肽、脂多糖、细菌来源分子和氧化应激的反应等生物学过程，从而对 NAFLD 发挥积极的干预作用。KEGG 通路富集分析结果提示，AGE-RAGE、HIF-1、FoxO、TNF 和 PI3K-Akt 信号通路等是从痰湿论治 NAFLD 的主要信号通路。上述信号通路均可调节基因表达，参与细胞的增殖与存活，参与炎症反应与脂质代谢调节。对脂肪代谢、炎症反应及胰岛素抵抗的调控作用，使 PI3K-Akt 信号通路在 NAFLD 病理生理过程中发挥了重要作用。大量研究结果表明，PI3K-Akt 信号通路失调可促进新生脂肪生成，继而通过增加脂肪分解，加剧脂肪酸流向肝脏，最终导致 NASH[26-27]。而对该通路的抑制，可刺激自噬，从而降低细胞内脂质积累和炎症水平，缓解 NAFLD[28]。提示 PI3K-Akt 信号通路可能是治疗 NAFLD 的潜在靶点之一。GO 和 KEGG 富集分析结果表明，从痰湿论治 NAFLD 涉及多重复杂机制，尚需进一步实验以明确各途径在疾病中的调控作用。

综上所述，本研究通过数据挖掘、网络药理学方法，挖掘了从痰湿论治 NAFLD 的组方、用药特点，并探讨了核心处方可能的作用机制。核心处方“山楂、决明子、泽泻、丹参、柴胡、郁金”中的有效成分可作用于 STAT3、Akt1 等靶点和 PI3K-Akt、TNF 等信号通路，发挥调节脂质代谢、缓解肝脏脂质积累与改善肝脏炎症水平的作用，为从痰湿论治 NAFLD 提供了数据支撑与理论指导。

参考文献

[1] 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. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志，2018，34(5)：947-957.

[2] PAFILI K，RODEN M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans[J]. Mol Metab，2021，50：101122.

[3] NOTARNICOLA M，OSELLA A R，CARUSO M G，et al. Nonalcoholic fatty liver disease：focus on new biomarkers and lifestyle interventions[J]. Int J Mol Sci，2021，22(8)：3899.

[4] 张声生，李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志，2017，33(12)：2270-2274.

[5] 齐京，王新颖，徐春军. 关幼波中医药防治脂肪肝学术思想及临床经验[J]. 北京中医药，2012，31(11)：824-825，847.

[6] 徐朝阳，叶放. 周仲瑛教授从痰湿瘀滞论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 中国现代医生，2012，50(36)：81-82.

[7] 王见义. 王灵台从痰论治脂肪肝经验撷萃[J]. 辽宁中医杂志，2011，38(5)：832-833.

[8] 崔颖，杨新莉，卢秉久. 卢秉久教授治疗脂肪肝经验撷菁[J]. 实用中医内科杂志，2008，22(2)：13-14.

[9] 李志国，姜韩雪，焦云涛，等. 非酒精性脂肪性肝病中医证型分布的文献分析[J]. 中华中医药杂志，2017，32(10)：4713-4715.

[10] 范小芬，邓银泉，吴国琳，等. 非酒精性脂肪性肝病中医证型分布及证候特点研究[J]. 中国中西医结合杂志，2011，31(10)：1332-1336.

[11] 李军祥，陈誩，王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志，2017，25(11)：805-811.

[12] 武谦虎. 常用治疗肝病中药[M]. 北京：中国医药科技出版社，

2001：57-252.
[13] 戴江东，林传燕，杨冰，等. 泽泻治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究[J]. 中国中药杂志，2020，45(17)：4140-4148.
[14] 陈芝芸，严茂祥，叶蕾，等. 山楂叶总黄酮对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏 PPARs 表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2012，27(1)：78-81.
[15] 潘秋，张志清，田聪阳，等. 基于网络药理学分析荷叶调脂的有效成分及药理作用[J]. 中华中医药杂志，2021，36(6)：3195-3200.
[16] 韦柳婷，胡振斌，高松林，等. 基于国家专利数据库分析中药复方治疗非酒精性脂肪性肝病的用药规律[J]. 中国医药导报，2023，20(5)：137-141.
[17] 林彤，李丽，梁彩君，等. 中药治疗非酒精性脂肪性肝炎的处方规律及潜在药物发掘[J]. 中药药理与临床，2020，36(4)：213-218.
[18] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京：中国中医药出版社，2007：244.
[19] 刘鸣昊，张丽慧，马庆亮，等. 槲皮素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(20)：2597-2601.
[20] 刘鸣昊，张丽慧，马庆亮，等. 槲皮素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响[J]. 中成药，2019，41(8)：1820-1825.
[21] LU Y F，SHAO M M，XIANG H J，et al. Integrative transcriptomics and metabolomics explore the mechanism of kaempferol on improving nonalcoholic steatohepatitis[J]. Food Funct，2020，11(11)：10058-10069.
[22] ZHAO L，YANG L P，AHMAD K. Kaempferol ameliorates palmitate-induced lipid accumulation in HepG2 cells through activation of the Nrf2 signaling pathway[J]. Hum Exp Toxicol，2023，42：9603271221146780.
[23] 王新，张磊，蔡皓，等. 木犀草素改善高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪肝[J]. 合肥工业大学学报(自然科学版)，2016，39(7)：994-997，1008.
[24] LIAO X Y，SONG L Y，ZHANG L L，et al. LAMP3 regulates hepatic lipid metabolism through activating PI3K/Akt pathway[J]. Mol Cell Endocrinol，2018，470：160-167.
[25] DELLA TORRE S. Beyond the X factor：relevance of sex hormones in NAFLD pathophysiology[J]. Cells，2021，10(9)：2502.
[26] ZANG L，KAGOTANI K，HAYAKAWA T，et al. The Hexane Extract of Citrus sphaerocarpa Ameliorates Visceral Adiposity by Regulating the PI3K/AKT/FoxO1 and AMPK/ACC Signaling Pathways in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice[J]. Molecules，2023，28(24)：8026.
[27] XIAO J，LIONG E C，CHING Y P，et al. Lycium barbarum polysaccharides protect rat liver from non-alcoholic steatohepatitis-induced injury[J]. Nutr Diabetes，2013，3(7)：e81.
[28] SUN C B，ZHANG J，HOU J，et al. Induction of autophagy via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by Pueraria flavonoids improves non-alcoholic fatty liver disease in obese mice[J]. Biomed Pharmacother，2023，157：114005.

（收稿日期：2023-09-08　修回日期：2023-11-24）

（上接第 518 页）

[13] ROBERTS J A，CHOI G Y，JOYNT G M，et al. SaMpling Antibiotics in Renal Replacement Therapy (SMARRT)：an observational pharmacokinetic study in critically ill patients[J]. BMC Infect Dis，2016，16：103.
[14] ROBERTS J A，JOYNT G M，LEE A，et al. The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients：Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study[J]. Clin Infect Dis，2021，72(8)：1369-1378.
[15] SCHIFFL H，FISCHER R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy[J]. Nephrol Dial Transplant，2008，23(7)：2235-2241.
[16] LODISE T P，ROSENKRANZ S L，FINNEMEYER M，et al. The Emperor's New Clothes：PRospective Observational Evaluation of the Association Between Initial VancomycIn Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections (PROVIDE)[J]. Clin Infect Dis，2020，70(8)：1536-1545.
[17] 何娜，苏珊，翟所迪，等.《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志，2021，19(01)：12-16.
[18] MOULD D R，UPTON R N. Basic concepts in population modeling，simulation，and model-based drug development[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol，2012，1(9)：e6.
[19] COULIBALY B，MAIRE P，GUITTON J，et al. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients Receiving Hemodialysis in a Malian and a French Center and Simulation of the Optimal Loading Dose[J]. Ther Drug Monit，2023，45(5)：637-643.
[20] CHEN J，LI S，WANG Q，et al. Optimizing Antimicrobial Dosing for Critically Ill Patients with MRSA Infections：A New Paradigm for Improving Efficacy during Continuous Renal Replacement Therapy[J]. Pharmaceutics，2022，14(4)：842.
[21] LEWIS S J，MUELLER B A. Evaluation and Development of Vancomycin Dosing Schemes to Meet New AUC/MIC Targets in Intermittent Hemodialysis Using Monte Carlo Simulation Techniques[J]. J Clin Pharmacol，2021，61(2)：211-223.
[22] WANG C，ZHANG C，LI X，et al. Dose Optimization of Vancomycin for Critically Ill Patients Undergoing CVVH：A Prospective Population PK/PD Analysis[J]. Antibiotics，2021，10(11)：1392.
[23] TANDUKAR S，PALEVSKY P M. Continuous Renal Replacement Therapy：Who，When，Why，and How[J]. Chest，2019，155(3)：626-638.
[24] WANG C，CHEN J，YANG B，et al. Determination of vancomycin exposure target and individualized dosing recommendations for critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Pharmacotherapy，2023，43(3)：180-188.
[25] HELSET E，NORDOY I，SPORSEM H，et al. Factors increasing the risk of inappropriate vancomycin therapy in ICU patients：A prospective observational study[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica，2020，64(9)：1295-1304.

（收稿日期：2024-01-02　修回日期：2024-01-24）