

# 基于中药网络药理学及分子对接研究红花防治肝纤维化的成分与作用机制

彭松<sup>1</sup>, 李桂珍<sup>2</sup>, 吴静<sup>1</sup>, 丁思鹏<sup>1</sup>, 奂久山<sup>1</sup>, 赵声琿<sup>1</sup>

<sup>1</sup>湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

<sup>2</sup>湖北中医药大学附属武汉市中西医结合医院, 消化内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年6月5日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月31日

## 摘要

目的:基于中药网络药理学原理,探究红花防治肝纤维化的主要活性成分与作用靶点。方法:通过GeneCards数据库搜集肝纤维化治疗靶点;根据TCMSP数据库获得红花含有的活性成分,并利用PubChem、Swiss Target Prediction数据库预测活性成分作用的靶蛋白,找到红花与肝纤维化的共同靶点,构成Venn图;采用Cytoscape 3.9.1软件构建“红花-成分-靶点”网络;基于string数据库绘制蛋白互作网络(PPI)并进行GO和KEGG富集分析,选取重要成分和关键靶点进行分子对接。结果:从红花中筛选出Baicalein(黄芩苷)、Luteolin(木犀草素)、6-Hydroxykaempferol(6-羟基山奈酚)、Quercetagenin(槲皮素)、Kaempferol(山奈酚)等20个活性成分,这些有效成分可能通过调节AKT1、TNF、SRC、EGFR、CASP3等91个潜在靶蛋白,而发挥防治肝纤维化作用,涉及癌症的通路、脂质和动脉粥样硬化、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药、内分泌抵抗、乙型肝炎等152条通路。分子对接显示重要成分和关键靶点对接良好。结论:中药红花中的多种成分可作用多个靶点,通过多条通路防治肝纤维化。

## 关键词

网络药理学, 红花, 肝纤维化, 分子对接, 作用机制

## Based on the Pharmacology and Molecular Docking of Traditional Chinese Medicine Network, the Components and Mechanism of Action of Safflower in the Prevention and Treatment of Liver Fibrosis Were Studied

Song Peng<sup>1</sup>, Guizhen Li<sup>2</sup>, Jing Wu<sup>1</sup>, Sipeng Ding<sup>1</sup>, Jiushan Huan<sup>1</sup>, Shenghui Zhao<sup>1</sup>

文章引用: 彭松, 李桂珍, 吴静, 丁思鹏, 奂久山, 赵声琿. 基于中药网络药理学及分子对接研究红花防治肝纤维化的成分与作用机制[J]. 中医学, 2023, 12(7): 1822-1832. DOI: 10.12677/tcm.2023.127272

<sup>1</sup>The First Clinical College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine affiliated to Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jun. 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To explore the main active components and targets of safflower in the prevention and treatment of liver fibrosis based on the pharmacological principles of traditional Chinese medicine networks. **Methods:** Liver fibrosis therapeutic targets were collected through the GeneCards database. According to the TCMSP database, the active ingredients contained in safflower were obtained, and the target proteins of the active ingredients were predicted by PubChem and Swiss Target Prediction databases to find the common targets of safflower and liver fibrosis, which constituted a Venn chart. Cytoscape 3.9.1 software was used to build a “safflower-ingredient-target” network; Based on the string database, the protein interaction network (PPI) was plotted and the GO and KEGG enrichment analysis was carried out, and important components and key targets were selected for molecular docking. **Results:** 20 active ingredients such as Baicalein, Luteolin, 6-hydroxyKaempferol, Quercetagenin, and Kaempferol were screened from safflower, which may play a role in preventing and treating liver fibrosis by regulating 91 potential target proteins such as AKT1, TNF, SRC, EGFR, CASP3, etc., involving cancer pathways, lipids and atherosclerosis, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, endocrine resistance, hepatitis B and other 152 pathways. Molecular docking shows that important components and key targets are well connected. **Conclusions:** A variety of components in traditional Chinese medicine safflower can act on multiple targets to prevent and treat liver fibrosis through multiple pathways.

## Keywords

Network Pharmacology, Safflower, Liver Fibrosis, Network Pharmacology, Mechanism of Action

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝纤维化是大多数慢性肝病的经历的病理变化过程，最终导致腹水、肝衰竭及肝癌等严重后果[1]。其致病原因极其广泛，包括病毒、酒精滥用、非酒精脂肪肝病、胆汁淤积、免疫等多种因素，有研究表明当致病因素被祛除后，肝星状细胞(HSC)作为肌成纤维细胞的主要前体，能够从活化状态变为静止，即肝纤维化进展过程是可逆的[2] [3]。新兴的抗纤维化疗法旨在抑制纤维化细胞的积累或防止细胞外基质蛋白的沉积[1] [4]，但临床上暂无确定疗效的抗纤维化药物[5]，而中医药在发挥抗纤维化的作用方面具有明显的优势[6]。红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L.的干燥花，具有活血通经，散瘀止痛之功效，已有文献报道其具有抗纤维化的作用[7]，但是对其作用机制未进行详细阐述。为了进一步诠释中药红花活性成分和作用靶点、阐明防治肝纤维化作用机制，笔者通过构建红花的药理模型，利用网络药理学方法，在分子水平上阐明红花防治肝纤维化的作用机制，并进行分子对接预测结果。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 红花有效成分及相关靶点筛选

以“红花”为检索词,利用 TCMSP (<https://tcmsp.com/tcmssp.php>)检索其含有的成分,筛选口服生物利用度(OB)  $\geq 30\%$ 和类药性(DL)  $\geq 0.18$ 的活性成分,导入 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)得到相关成分对应的 SMILES 式,再利用 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)筛选红花潜在靶点,并删除“Probability 值  $\leq 0$ ”的靶点,最终得到作为红花作用的相关靶点。

### 2.2. 肝纤维化相关靶点筛选及疾病靶点预测

以“liver fibrosis”“hepatic fibrosis”为检索词,利用 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)收集肝纤维化相关的靶点,删除“Relevance score”  $\leq 10$ 的靶点,并去重。然后通过 VENNY 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)构建韦恩图,获得两者共同的靶点,即红花干预肝纤维化的潜在靶点。

### 2.3. “药物 - 成分 - 靶点”网络的构建

将交集靶点数据导入 Cytoscape 3.9.1,构建“红花 - 有效成分 - 作用靶点”网络图,并导出对应的网络度值(degree)表,节点对应的网络度值的越大,其作用越重要。

### 2.4. PPI 网络图的构建

将交集靶点数据输入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),并将物种选择为人,获得 PPI 网络图(Protein protein interaction),导出 TSV 文件,利用 Cytoscape 3.9.1 作出蛋白相互作用关系网络图。

### 2.5. GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析

将红花对应的潜在靶点信息导入 david 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),物种选择为人,行基因本体(GO)功能及京因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。通过 GO 分析可以了解靶基因在生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组成(CC)上的作用机制,而 KEGG 通路分析主要反映治疗肝纤维化所涉及的通路。筛选排名靠前的 10 个基因功能及通路,应用微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)的制作气泡图进行可视化富集分析。

### 2.6. 分子对接

将 PPI 网络图中获得核心靶点与主要中药活性成分进行分子对接。通过 TCMSP 获得活性分子对应成份信息,并通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中下载对应的 3D 结构;通过 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)获得靶基因蛋白名称,从 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org>)中检索关键靶点,选择分辨率高、不含有其他成分的蛋白,下载对应的 3D 结构,导入 PyMOL2.5 软件去除靶点蛋白中的水及配体,然后通过 AutoDock Tools 软件与中药活性成份的 3D 结构进行对接,记录最低结合能及其结构文件,将获得文件导入 PyMOL 进行可视化处理。

## 3. 结果

### 3.1. 红花有效成分及靶点预测

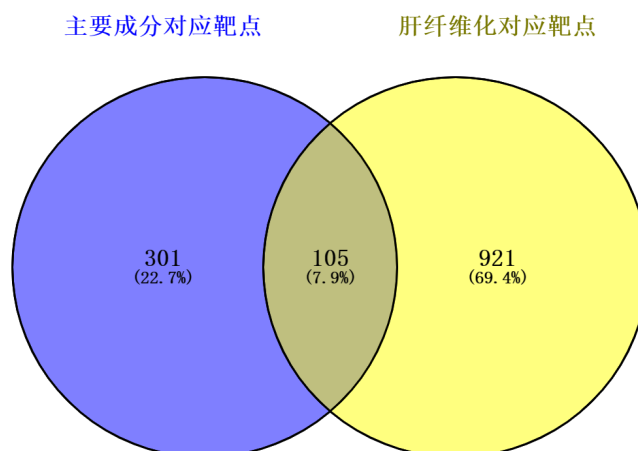
通过 TCMSP 数据库,以 OB  $\geq 30\%$ 且 DL  $\geq 0.18$ 为条件,获得红花 22 种有效成分(见表 1),去除无对应靶基因的 2 个活性成分(MOL002707、MOL002706),得到红花 20 种活性成分的 SMILES 表达式,利用 PubChem 数据库找到对应靶点 1274 个,去重后获得作用靶点 405 个,即中药红花的预测靶点。

**Table 1.** Main active ingredients of safflower**表 1.** 红花主要活性成分

| Mol ID    | Molecule Name  | OB    | DL   |
|-----------|--|-------|------|
| MOL000449 | Stigmasterol   | 43.83 | 0.76 |
| MOL000098 | quercetin  | 46.43 | 0.28 |
| MOL002721 | Quercetagetin  | 45.01 | 0.31 |
| MOL002717 | qt_carthamone  | 51.03 | 0.2  |
| MOL002710 | Pyrethrin II   | 48.36 | 0.35 |
| MOL001771 | poriferast-5-en-3beta-ol   | 36.91 | 0.75 |
| MOL000006 | Luteolin   | 36.16 | 0.25 |
| MOL002698 | lupeol-palmitate   | 33.98 | 0.32 |
| MOL002695 | lignan   | 43.32 | 0.65 |
| MOL000422 | Kaempferol   | 41.88 | 0.24 |
| MOL002680 | Flavoxanthin   | 60.41 | 0.56 |
| MOL000953 | CLR  | 37.87 | 0.68 |
| MOL000358 | beta-sitosterol  | 36.91 | 0.75 |
| MOL002773 | beta-carotene  | 37.18 | 0.58 |
| MOL002776 | Baicalin   | 40.12 | 0.75 |
| MOL002714 | Baicalein  | 33.52 | 0.21 |
| MOL002757 | 7,8-dimethyl-1H-pyrimido[5,6-g]quinoxaline-2,4-dione   | 45.75 | 0.19 |
| MOL002719 | 6-Hydroxynaringenin  | 33.23 | 0.24 |
| MOL002712 | 6-Hydroxykaempferol  | 62.13 | 0.27 |
| MOL002694 | 4-[(E)-4-(3,5-dimethoxy-4-oxo-1-cyclohexa-2,5-dienylidene)but-2-enylidene]-2,6-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1-one | 48.47 | 0.36 |

### 3.2. 红花治疗肝纤维化的潜在靶点预测

从 GeneCards 数据库收集肝纤维化靶点，去除“Relevance score  $\leq 10$ ”的靶点，获得疾病对应靶点 1025 个。将其与红花预测靶点取交集，共得到 105 个共同靶点(见图 1)。

**Figure 1.** Wayne diagram of safflower components and liver fibrosis targets**图 1.** 红花成分和肝纤维化靶点韦恩图

### 3.3. “红花 - 有效成分 - 交集靶点 - 肝纤维化” 网络图的构建

用 Cytoscape 3.9.1 构建“红花 - 有效成分 - 交集靶点”网络图(见图 2)。根据网络度值(degree)的大小, 预估各节点在肝纤维化中的作用大小, 分析结果表明, 红花活性成分中黄芩苷(MOL002714)、木犀草素(MOL000006)、6-羟基山奈酚(MOL002712)、槲皮素(MOL002721)等 9 种化合物的连接度  $\geq$  平均值(见表 2)。

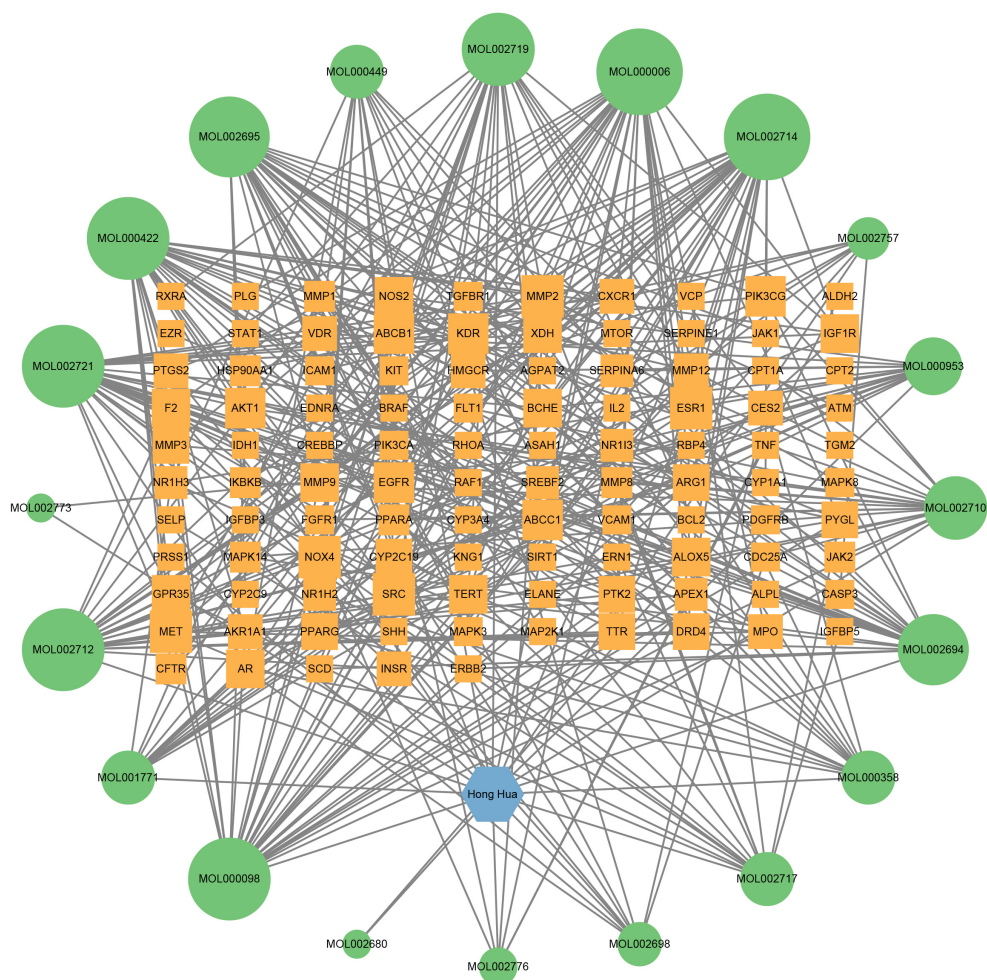


Figure 2. Safflower-active component-target

图 2. 红花 - 有效成分 - 靶点

Table 2. Degree table of safflower active ingredients

表 2. 红花有效成分 degree 表

| Mol ID    | Degree |
|-----------|--------|
| MOL002714 | 32     |
| MOL000006 | 32     |
| MOL002712 | 30     |
| MOL002721 | 30     |
| MOL000422 | 30     |
| MOL000098 | 30     |
| MOL002695 | 29     |

## Continued

|           |    |
|-----------|----|
| MOL002719 | 25 |
| MOL002694 | 24 |
| MOL002710 | 20 |

### 3.4. PPI 网络的构建

将交集靶点导入 STRING 数据库中得到 PPI 网络图, 下载其 TSV 文件, 导入 Cytoscape 3.9.1 软件中, 绘制靶点蛋白之间相互作用图(见图 3)。网络度值(degree)越大, 对应的图形半径越大, 在肝纤维化过程中作用更大: 排名前 5 位的分别为丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)、表皮生长因子受体(EGFR)、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶 3 (CASP3), 其网络度值分别为 75、74、62、61、59, 推测这些靶点在红花治疗肝纤维化过程发挥重要的作用。

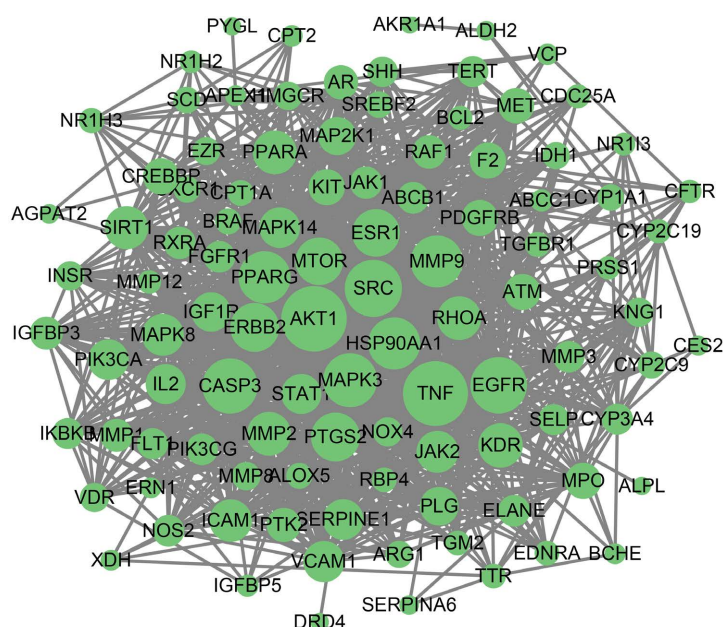


Figure 3. PPI network diagram of liver fibrosis  
图 3. 红花治疗肝纤维化 PPI 网络图

### 3.5. GO 功能及 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析中, 选取 BP、MF 和 CC 的前 10 个条目可视化(见图 4)。BP 主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶信号传导、平滑肌细胞增殖、蛋白激酶 B 信号传导、MAP 激酶活性、蛋白质自磷酸化、激酶活性、细胞凋亡等过程的调节; MF 主要涉及蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、酶结合、相同的蛋白质结合、泛质可量结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性, 配体激活序列特异性 DNA 结合、蛋白激酶活性、内肽酶活性等; CC 涉及受体复合物、细胞外空间、细胞外区域、黏着、质膜、大分子复合物、富含菲可林-1 的颗粒腔、膜筏等部位, 表明红花在多种途径上对纤维化的发生和发展均有影响。

KEGG 通路富集分析共 152 条路径, 选取富集数前 20 的通路制作气泡图, 进行可视化展示(见图 5), 其中与肝纤维化相关的有癌症的通路、脂质和动脉粥样硬化、前列腺癌、癌症中的蛋白聚糖、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、内分泌抵抗、乙型肝炎、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等, 为红花治疗肝纤维化的主要富集通路。

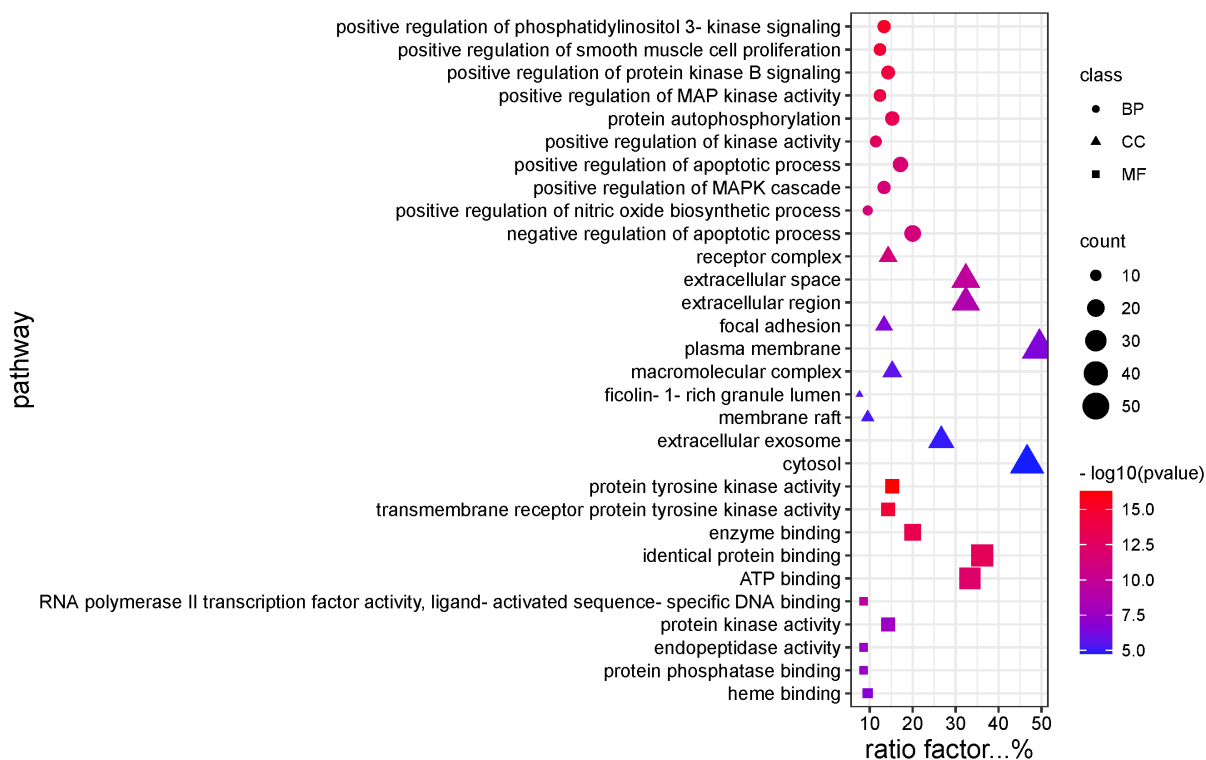


Figure 4. Enrichment bubble plots for GO functional analysis  
图 4. GO 功能分析富集气泡图

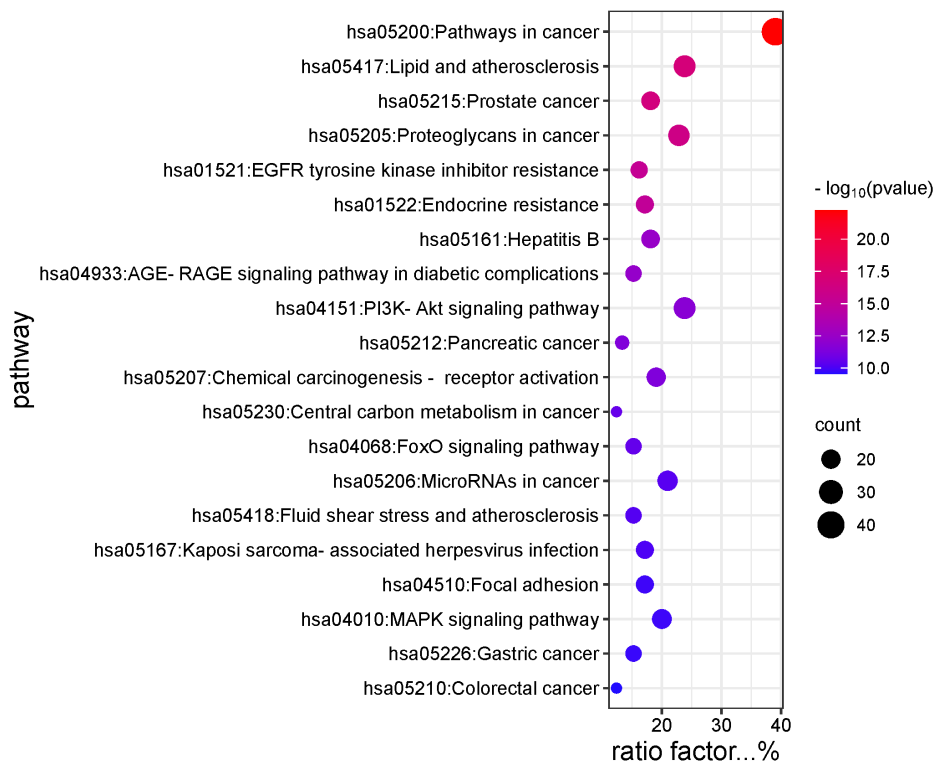
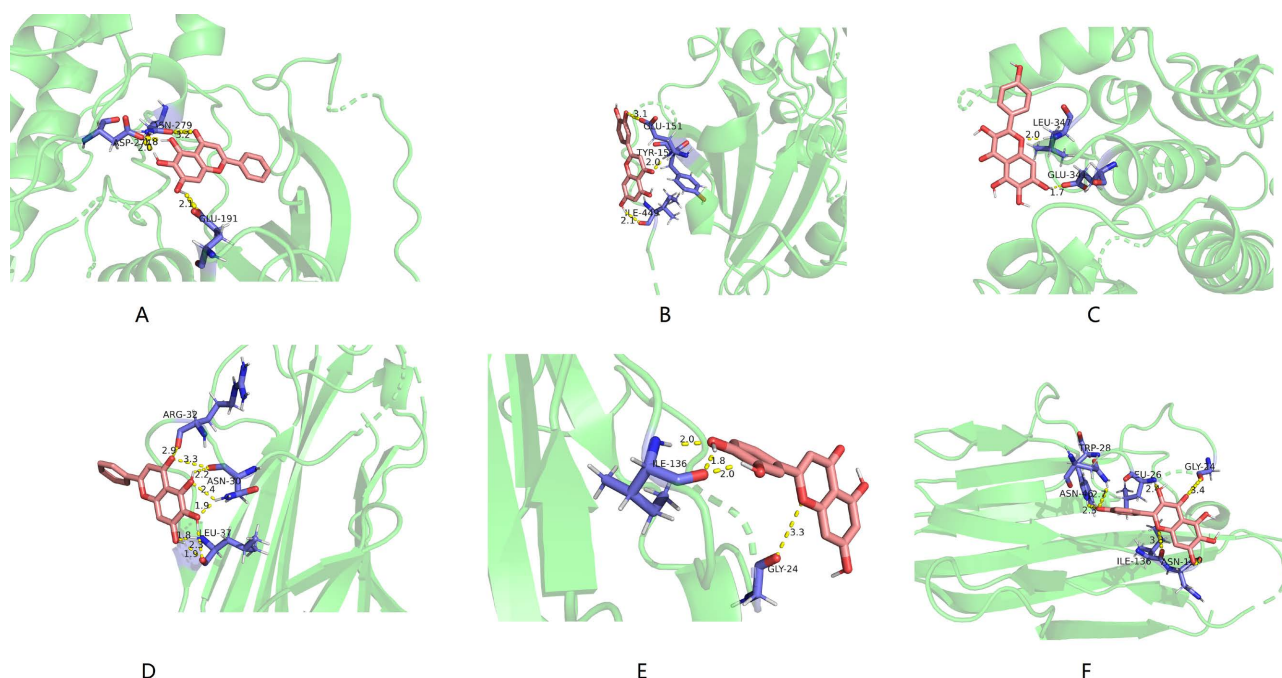


Figure 5. Bubble plot of KEGG functional enrichment analysis  
图 5. KEGG 功能富集分析气泡图

### 3.6. 分子对接

分子对接对象：核心靶蛋白 AKT1 (Icariin:4gv1)、TNF (Icariin:5uui)，主要成分 Baicalein (黄芩苷)、Luteolin (木犀草素)、6-Hydroxykaempferol (6-羟基山奈酚)。结果显示：红花通过与 ASP-274 (长度：1.8, 2.0)、ASN-279 (长度：3.2)、GLU-191 (长度：2.1)形成氢键与 AKT1 结合。与 GLU-151 (长度：3.1)、TYR-152 (长度：2.0)、ILE-449 (长度：2.1)形成氢键与 AKT1 结合。与 LEU-347 (长度：2.0)、GLU-341 (长度：1.7)形成氢键与 AKT1 结合。与 ARG-32 (长度：2.9)、ASN-30 (长度：2.2, 2.4, 1.9, 3.3)、LEU-37 (长度：1.8, 2.3, 1.9)形成氢键与 TNF 结合。与 ILE-136 (长度：2.0, 1.8, 2.0)、GLY-24 (长度：3.3)形成氢键与 TNF 结合。与 TRP-28 (长度：2.7)、ASN-46 (长度：2.3)、LEU-26 (长度：2.4)、GLY-24 (长度：3.4)、ILE-136 (长度：3.3)、ASN-137 (长度：2.0)形成氢键与 TNF 结合，(见图 6)。靶点与成分对接的结合能自由能均 < 0 kcal/mol (见表 3)，说明红花活性成分与关键靶点可以自发的结合。由此可见，中药红花同一活性成分能够作用于多种靶点蛋白，即红花作用肝纤维化的具有多靶点、多通路的特点。



(A) AKT1 与黄芩苷; (B) AKT1 与木犀草素; (C) AKT1E 与 6-羟基山奈酚; (D) TNF 与黄芩苷; (E) TNF 与木犀草素; (F) TNF 与 6-羟基山奈酚。

**Figure 6.** Docking map of safflower component targets

**图 6.** 红花成分靶点对接图

**Table 3.** Docking and activation energy of components and target molecules

**表 3.** 成分与靶点分子对接活化能

| 活性成分         | 关键靶点结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> ) |       |
|--------------|-----------------------------------|-------|
|              | AKT1                              | TNF   |
| 黄芩苷          | -4.54                             | -4.27 |
| 木犀草素         | -3.64                             | -3.81 |
| 6-Hyd6-羟基山奈酚 | -3.81                             | -3.5  |



## 4. 讨论

肝纤维化是一种复杂的纤维化和炎症过程,由慢性肝损伤引起,是肝硬化进展的早期步骤[8]。中医并没有肝纤维化一名,可归属于“胁痛”、“积聚”,现代大多医家认为其基本病机是虚损生积、正虚血瘀[9]。红花味辛、温,归心、肝经,其气香,其性散,入血分,有活血通经,祛瘀止痛消癥,通利血脉的功效,契合肝纤维化的病机,现代药理证实红花具有调节血液状态、抗缺氧、抗自由基损伤、扩张血管,抗炎,降脂,补充微量元素等作用[10][11],并有研究表明红花对肝星状细胞的增值具有抑制作用,还可以降低肝纤维化指标、抑制自由基的产生、缓解线粒体的损伤等方面发挥抗纤维化的作用[11][12]。

“红花-有效成分-交集靶点”网络图显示,黄芩素、木犀草素、槲皮素、山奈酚等10种成分连接度大于平均值,在干预肝纤维化进程中作用较大,上述10种成分大部分属于黄酮类化合物,近来研究表明黄酮类化合物具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗菌、防治血管硬化和抗肝纤维化等功能,其中抗纤维化可通过抑制HSCs激活和增殖,促进HSCs凋亡以及调节基质沉积等多种途径完成[13]。黄芩素酚类抗氧化剂的一种,能够通过提大鼠肝细胞的活性氧自由基的含量,降低其氧化应激反应,从而发挥抗纤维化的作用,并且与其剂量有一定的关系[14];还有研究表明其可抑制ALOX12和NF- $\kappa$ B通路从而发挥对四氯化碳诱导的急性肝损伤的保护作用[15]。木犀草素能够抑制大鼠肝组织TGF- $\beta$ 1等相关基因的表达,从而影响肝组织细胞外基质的异常增多和沉淀[16];还可以通过影响血清ALT、AST,表现出一定的护肝作用,并能影响活性自由基的产生,通过抗脂质过氧化作用以及抑制肝星状细胞的增值等多种途径来发挥抗纤维化的作用[17][18]。槲皮素能够影响TGF- $\beta$ /TAK1/JNK和TGF- $\beta$ /Smad2信号通路抑制肝星状细胞活化[19][20],还可调控凋亡通路JNK对肝脏进行一定的保护[21]。山奈酚作为一种类黄酮天然产物,能够降低肝组织中的坏死炎症评分和胶原沉积,显著下调血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、层粘连蛋白(LN)和透明质酸(HA)水平,并能通过择性地与ALK5结合,并进一步下调TGF- $\beta$ 1/Smads途径,抑制肝星状细胞活化,以及胶原蛋白合成[22];另外有研究表明其可通过miR-26b-5p介导的Jag1轴和Notch途径抑制HSC活化[23]。从以上可知红花所含有这10种成分可能是治疗肝纤维化的有效成分。

PPI网络分析发现,度值比较高的是AKT1、TNF、SRC、EGFR、CASP3等,即这些靶点在其中扮演重要角色,推测为红花发挥抗纤维化作用的重要靶点。AKT是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在ALD过程发展的各个方面起核心作用,包括促进细胞增殖、迁移和转录,同时损害细胞凋亡,AKT1作为其中激酶亚型之一,不仅参与乙醇和LPS诱导的纤维化过程,并在介导HSC增殖和迁移方面的具有特别的功能[24]。TNF在引发肝脏炎症、中性粒细胞和促炎巨噬细胞募集以及激活对肝纤维化发展至关重要的纤维化途径中至关重要,抑制其表达,可以改善Nlrp3依赖性肝脏炎症,阻止Nlrp3突变小鼠的肝星状细胞活化,改善LPS驱动的肝损伤等作用[25],此外研究报道抑制TNFR1,可减少NAFLD小鼠的肝脂肪变性,肝细胞损伤和纤维化[26]。SRC现已表明能够在所有细胞类型中普遍表达,其参与TGF- $\beta$ 刺激过程、肝星状细胞的活化、TAA诱导的肝纤维化、CTGF表达和Smad3的磷酸化等过程[27]。表皮生长因子受体(EGFR),一种具有酪氨酸激酶活性的经典跨膜受体,广泛分布在细胞表面,包括上皮、神经胶质、成纤维细胞和免疫细胞等,相关研究表明其可能为治疗神诱导的肝纤维化的关键分子靶标[28],并抑制其表达可以减少慢性腹膜内给予CCI诱导的肝纤维化[29]。CASP3属于高度保守的半胱氨酸依赖性天冬氨酸特异性蛋白酶家族,它们使用半胱氨酸残基作为催化亲核试剂,并且在靶蛋白中天冬氨酸残基后切割其底物具有严格的特异性,相关研究表明抑制其表达可防止MCD饮食中的肝星状细胞(HSC)活化和胶原蛋白沉积,并与肝细胞损伤减少、细胞死亡和促炎信号传导有关[30]。由此可见。这些蛋白作为关键靶点直接或间接参与了肝纤维化进展过程,并涉及炎症、HSC的活化,细胞调控,胶质合成等多种环

节。

通过 GO 功能富集分析可推测, 这些关键靶点主要在受体复合物、细胞外空间、细胞外区域、质膜、细胞外泌体、胞浆等位置发挥作用, 并通过细磷脂酰肌 3-激酶信号传导的正调节, 平滑肌细胞增殖的正向调节, 蛋白激酶 B 信号传导、MAP 激酶活性、蛋白质自磷酸化、激酶活性、细胞凋亡过程、一氧化氮生物合成过程的调节等生物过程, 发挥蛋白酪氨酸激酶、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶、蛋白激酶、内肽酶、蛋白磷酸酶、血红素等分子功能。

KEGG 信号通路富集分析中, 主要的通路有癌症通路、脂质和动脉粥样硬化、前列腺癌、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、内分泌抵抗、乙型肝炎、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE、PI3K-Akt 等信号通路, 推测为红花治疗肝纤维化的关键通路。与癌症通路互通的靶点最多, 说明癌症的进程与肝纤维化过程具有很多相同的通路, 即在肝纤维化向肝癌发展中, 抑制相关通路对其进程具有阻滞作用。前列腺癌连接靶点居第三, 也可说明前列腺癌的进程具有一定的抑制作用。PI3K/Akt 通路细胞的作为肝纤维化重要信号通路之一, 与肝星状细胞的活化、增殖及凋亡, 均有关系, 并且参与细胞外基质的沉积、肝细胞氧化应激过程, 在肝纤维化进程中充当重要作用[31]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂抗性通路能影响 CXCL8、MAPK1、AKT1、SRC、VEGFA 和 IL-6 的表达, 进一步影响肝脏炎症、新生血管生成和肝星状细胞的活化[32]。乙型肝炎通路相关靶点也较多, 说明进行相关抗病毒病因治疗, 可直接或间接防治肝纤维化的形成。脂质和动脉粥样硬化、内分泌抵抗以及糖尿病通路靶点较多, 表明加强对血糖、血脂的调节可以对肝纤维化的进程有一定的干预作用。

综上所述, 肝纤维化是多靶点、多通路共同参与的过程, 而红花作为治疗肝纤维化的一味常用的中药, 其研究多停留在临床疗效, 本研究基于分子层面, 借助网络数据库, 对红花从多方面、多靶点、多通路来干预和调控肝纤维化进程, 进行了阐述, 弥补分子层面认识的一些不足。但是本文存在一定的局限性, 纳入分子对接的靶点和成分较少, 缺少数据证明靶点和成分对接良好; 其结果基于网络数据库, 未有临床试验支持, 而且其数据在不断更新, 无法收集完全; 因此本研究仅为中药治疗肝纤维化提供一定的理论基础、理论方向, 仍需要临床试验来补充验证。

## 参考文献

- [1] Li, H., Ding, P., Peng, B., *et al.* (2021) Cross-talk between Hepatic Stellate Cells and T Lymphocytes in Liver Fibrosis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **20**, 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2021.04.007>
- [2] Ekihiro, S. and David, A.B. (2015) Recent Advancement of Molecular Mechanisms of Liver Fibrosis. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*, **22**, 512-518. <https://doi.org/10.1002/jhbp.245>
- [3] Aydin, M.M. and Akcali, K.C. (2018) Liver Fibrosis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, **29**, 14-21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>
- [4] 葛亮, 苟庆云, 赵金凤, 等. BMP-9 在胆道闭锁肝纤维化中的作用机制研究[J]. 天津医药, 2021, 49(10): 1020-1025.
- [5] Li, J. and Tuo, B. (2021) Current and Emerging Approaches for Hepatic Fibrosis Treatment. *Gastroenterology Research and Practice*, **2021**, Article 6612892. <https://doi.org/10.1155/2021/6612892>
- [6] 郭晓玲, 孔令伟, 曹勤. 中医药治疗肝纤维化和肝硬化的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(11): 159-161.
- [7] 杨洁, 蔡刁龙, 谭献文, 等. 柴胡、红花、川芎中药单体对大鼠肝纤维化治疗作用的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(7): 1-3.
- [8] 辛鑫, 胡义扬. 中医对肝纤维化的认识[J]. 肝博士, 2022(2): 32.
- [9] 刘贤永, 杨金燕, 李柯更, 等. 基于活血化瘀法治疗肝纤维化的临床经验[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(5): 61-62.
- [10] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6608-6611.

- [11] 胡谋波, 郑雪嘉, 梁娟, 等. 中药红花抗纤维化机制研究进展[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2016, 33(1): 66-68.
- [12] 胡志伟. 红花提取物对肝纤维化大鼠肝线粒体的作用[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 108-112.
- [13] 马婷, 邝晓岚, 蔡婉娜, 等. 黄酮类成分抗肝纤维化作用及其机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(13): 4146-4161.
- [14] 田华, 王小平, 陈瑜, 等. 黄芩素对大鼠肝纤维化保护作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2305-2306.
- [15] Dai, C., Li, H., Wang, Y., *et al.* (2021) Inhibition of Oxidative Stress and ALOX12 and NF- $\kappa$ B Pathways Contribute to the Protective Effect of Baicalein on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury. *Antioxidants*, **10**, Article 976. <https://doi.org/10.3390/antiox10060976>
- [16] 李星霞, 李婕, 王绍展, 等. 木犀草素对肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的抑制作用[J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1729-1732.
- [17] 李林林, 龚国清, 冯贻东, 等. 木犀草素对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(6): 377-380.
- [18] 赵稳兴, 陈忠明, 候辉, 等. 木犀草素降低 CCL<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 7(7): 779-782.
- [19] 王绍展, 王媛媛, 顾妍秋, 等. 槲皮素通过抑制 TGF- $\beta$ /TAK1/JNK 和 TGF- $\beta$ /Smad2 信号通路发挥抗肝纤维化的作用[J]. 中南药学, 2022, 20(5): 965-972.
- [20] 陈方. 槲皮素对 LPS 诱导小鼠肝损伤的保护作用[D]: [硕士学位论文]. 成都: 四川农业大学, 2020
- [21] 蒋炜, 邓治林, 李福昌. 槲皮素对人肝星状细胞 I、III 型胶原蛋白表达的影响与其细胞周期研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(9): 1179-1182.
- [22] Xu, T., Huang, S., Huang, Q., *et al.* (2019) Kaempferol Attenuates Liver Fibrosis by Inhibiting Activin Receptor-Like Kinase 5. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 6403-6410. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14528>
- [23] Zhou, G., Li, C., Zhang, R., *et al.* (2022) Kaempferol Inhibits Hepatic Stellate Cell Activation by Regulating miR-26b-5p/Jag1 Axis and Notch Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 881855. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.881855>
- [24] Reyes-Gordillo, K., Shah, R., Arellanes-Robledo, J., *et al.* (2019) Akt1 and Akt2 Isoforms Play Distinct Roles in Regulating the Development of Inflammation and Fibrosis Associated with Alcoholic Liver Disease. *Cells*, **8**, Article 1337. <https://doi.org/10.3390/cells8111337>
- [25] Alexander, W., Matthew, M., Maria Eugenia, I., *et al.* (2017) NLRP3 Inflammasome Driven Liver Injury and Fibrosis: Roles of IL-17 and TNF in Mice. *Hepatology*, **67**, 736-749. <https://doi.org/10.1002/hep.29523>
- [26] Wandrer, F., Liebig, S., Marhenke, S., *et al.* (2020) TNF-Receptor-1 inhibition reduces liver steatosis, hepatocellular injury and fibrosis in NAFLD mice. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 212. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2411-6>
- [27] Seo, H.Y., Lee, S.H., Lee, J.H., *et al.* (2020) Src Inhibition Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation and Decreasing Connective Tissue Growth Factor. *Cells*, **9**, Article 558. <https://doi.org/10.3390/cells9030558>
- [28] Wang, D., Xu, H., Fan, L., *et al.* (2023) Hyperphosphorylation of EGFR/ERK Signaling Facilitates Long-Term Arsenite-Induced Hepatocytes Epithelial-Mesenchymal Transition and Liver Fibrosis in Sprague-Dawley Rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **249**, Article 114386. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114386>
- [29] Scheving, L.A., Zhang, X., Threadgill, D.W., *et al.* (2016) Hepatocyte ERBB3 and EGFR are Required for Maximal CCl<sub>4</sub>-Induced Liver Fibrosis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **311**, G807-G816. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00423.2015>
- [30] Thapaliya, S., Wree, A., Povero, D., *et al.* (2014) Caspase 3 Inactivation Protects against Hepatic Cell Death and Ameliorates Fibrogenesis in a Diet-Induced NASH Model. *Digestive Diseases and Sciences*, **59**, 1197-206. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3167-6>
- [31] 杨星, 王振, 李淑娣, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中药活性成分抗肝纤维化的研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023(13): 1-11.
- [32] Huang, S., Chen, S., Ma, Y., *et al.* (2022) Evaluation of the Mechanism of Jiedu Huazhuo Quyu Formula in Treating Wilson's Disease-Associated Liver Fibrosis by Network Pharmacology Analysis and Molecular Dynamics Simulation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article 9363131. <https://doi.org/10.1155/2022/9363131>