论　著

柴胡疏肝散异病同治2型糖尿病、非酒精性脂肪肝和抑郁症的作用机制

常　硕[1]，刘怀珍[2]，陶庆雪[1]，郭锦晨[3]
1.安徽中医药大学 第一临床医学院（合肥230031）；2.安徽中医药大学第一附属医院 老年病中心-内分泌科（合肥230031）；
3.安徽中医药大学 新安医学教育部重点实验室（合肥230038）

【摘　要】 目的 探讨柴胡疏肝散异病同治2型糖尿病（T2DM）、非酒精性脂肪肝（NAFLD）、抑郁症（DD）的作用机制。 **方法** 通过中药系统药理学分析平台（TCMSP）获得柴胡疏肝散中主要的活性成分及其潜在靶蛋白。利用Gene Cards数据库筛选出与T2DM、NAFLD和DD相关的疾病靶点，并通过Cytoscape3.7.0软件构建“成分-靶点-基因-疾病”网络图；在DAVID数据库中进行GO富集分析及KEGG通路富集分析。运用Autodock vina和Pymol软件对所筛选到的活性成分与关键靶蛋白进行分子对接及可视化。 **结果** 检索到柴胡疏肝散123种药物活性成分，251个有效靶点，T2DM有效靶点1 622个，NAFLD有效靶点1 513个，DD有效靶点1 600个，药物与疾病交集靶点70个。GO与KEGG分析表明柴胡疏肝散治疗T2DM、NAFLD和DD主要涉及AGE-RAGE信号通路、MAPK信号通路、Toll样受体信号通路等；分子对接表明关键靶点与主要活性成分大多可稳定结合。 **结论** 柴胡疏肝散异病同治T2DM、NAFLD与DD的作用机制可能是通过IL6、TNF、IL1B靶点及HIF-1、MAPK与Toll样受体等信号通路改善了胰岛素抵抗、炎症反应和脂代谢紊乱。

【关键词】 柴胡疏肝散；非酒精性脂肪肝；2型糖尿病；抑郁症；异病同治；网络药理学；分子对接
【中图分类号】 R259　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.04.009

Mechanism of same-treatment-for-different-diseases of Chaihu Shugan Powder in treating type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and depressive disorders

CHANG Shuo[1], LIU Huaizhen[2], TAO Qingxue[1], GUO Jinchen[3]
1. *The First Clinical Medical College, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China*; 2. *Department of Endocrinology, Geriatrics Center, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;* 3. *Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China*

【Abstract】 Objective Discussion the mechanism of “Same Treatment for Different Diseases” of Chaihu Shugan Powder in treating Type 2 Diabetes (T2DM), Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Depressive Disorder (DD). Method The main active components and potential target proteins of Chaihu Shugan Powder were obtained from TCMSP. Related targets for T2DM, NAFLD, and DD were collected from the GeneCards database and imported into Cytoscape 3.7.0 software to create a “Component-Target-Gene-Disease” network diagram. Gene ontology and KEGG pathway enrichment analysis were completed using DAVID Bioinformatics Resources. The molecular docking and visualization of the screened active compounds with key target proteins were performed using Autodock vina and Pymol software. **Results** A total of 123 effective components and 251 effective targets were identified. Additionally, 1 622 effective targets for T2DM, 1 513 for NAFLD, and 1 600 for DD were selected, and 70 common targets were found for drugs and diseases. Gene ontology analysis and KEGG pathway enrichment analysis demonstrated that signal pathways involved in Chaihu Shugan Powder's treatment of T2DM, NAFLD and DD mainly included the AGE-RAGE signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling pathway, Toll-like receptors signaling pathway, and others. Molecular docking showed that most key targets and main active components could be docked together stably. **Conclusion**s The mechanism of “Same Treatment for Different Diseases” of Chaihu Shugan Powder for treating T2DM, NAFLD and DD may involve improving insulin resistance, inflammatory response, and lipid metabolism disorder through targets including IL6, TNF, IL1B and the other targets and HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling pathway, Toll-like receptors signaling pathway etc.

【Key words】 Chaihu Shugan Powder; Non-alcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes; Depressive disorders; Same treatment for different diseases; Network pharmacology; Molecular docking

---

基金项目：安徽省中医药领军人才建设项目（中医药发展秘〔2018〕23号）
通信作者：刘怀珍，E-mail：140808869@qq.com
引用本文：常硕，刘怀珍，陶庆雪，等. 柴胡疏肝散异病同治2型糖尿病、非酒精性脂肪肝和抑郁症的作用机制[J]. 西南医科大学学报. 2023,46(4)：320-325,335.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.04.009

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)是临床最常见、最重要的代谢性疾病之一,其发病主要与胰岛素缺陷和(或)胰岛素抵抗有关。抑郁症(depressive Disorders,DD)和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是T2DM患者常见的并发症。现代研究认为,T2DM、NAFLD与DD之间存在某些相互作用,增加了三种疾病发病机制的复杂性,也为临床治疗三种疾病带来了诸多挑战[1]。临床上,T2DM人群患NAFLD和DD的概率远大于普通人群[2-3],这不仅加重了T2DM患者的致残率、死亡率,更为T2DM患者的治疗带来了巨大挑战。而传统中医的"异病同治"理念对疾病共病的治疗优势尤为突出,是中医辨证论治的生动体现,它将辨病与辨证有效地连接在一起,促进了中西医结合的发展[4]。

柴胡疏肝散一方出自《医学统旨》,由芍药、川芎、香附、柴胡、甘草、陈皮、枳壳7味中药组成,全方谨遵《内经》"木郁达之"之旨,具有疏肝解郁,行气止痛之效。秦伯末《谦斋医学讲稿》中指出:"本方即四逆散加川芎、香附和血理气……专以疏肝为目的。"现代药理学研究显示柴胡疏肝散具有抗炎、调节脂质代谢、保肝、抗纤维化、干预神经传递等作用[5]。并且已有临床研究证实此方治疗T2DM[6]、NAFLD[7]、DD[8]疗效确切。本文采用网络药理和分子对接技术探讨柴胡疏肝散异病同治T2DM、NAFLD及DD的作用机制,为柴胡疏肝散治疗三病共病提供科学依据,以供临床参考。

1　方法

1.1　柴胡疏肝散药物活性成分的筛选

将柴胡疏肝散全方中的芍药、川芎、香附、柴胡、甘草、陈皮、枳壳分别输入中药系统药理学数据库平台(TCMSP)中,以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18为条件进行筛选,把结果录入EXCEL表格中。

1.2　柴胡疏肝散潜在作用靶点筛选及基因名标准化

把1.1中筛选得到的化合物ID(Mol ID)输入TCMSP数据库,收集每个活性成分的潜在靶点信息,并录入EXCEL中保存。进入UniProt(http:// www.uniprot.org)数据库,收集所有已经验证过的人类基因,录入EXCEL,以此基因名作为标准将上一步在TCMSP数据库中收集到的潜在靶点做标准化命名并保存。

1.3　疾病靶点的筛选

为保证数据的准确与统一,疾病的靶点均在Gene Cards(http://www.genecards.org)数据库中筛选,分别以Type 2 diabetes、Nonalcoholic fatty liver disorder、depressive disorder为检索词,获取疾病的相关靶点。将1.2中标准化后的靶点与疾病靶点分别导入Venny2.1在线平台取交集,得到药物-疾病的共同作用靶点。

1.4　药物-成分-靶点-疾病网络图构建

将柴胡疏肝散中单味药及活性成分,药物-疾病共同靶点导入到Cytoscape 3.7.0软件中,构建成分-靶点-基因-疾病网络图。

1.5　蛋白质互作网络的构建

将1.4中得到的共同靶点输入到STRING数据库,以"Homo sapiens"为条件,构建蛋白质互作(PPI)网络图。并将此数据库的分析数据以"tsv"格式保存,导入Cytoscape3.7.0软件中,以度值(Degree)、介数中心性(Betweenness Centrality)为条件筛选出柴胡疏肝散异病同治T2DM、NAFLD和DD的核心靶点,并在Cytoscape3.7.0软件中构建核心靶点网络图。

1.6　基因功能和通路富集分析

将1.5中得到的核心靶点导入DAVID(https://david.ncifcrf.gov/)在线数据库平台,以"OFFICE_GENE_SYMBOL"与"Homo sapiens"为条件,对靶点分别进行生物过程(Biological process,BP)、细胞组分(Cellular component,CC)、分子功能(Molecular function,MF)分析及Kyoto encyclopedia of genes and gnomes(KEGG)富集通路分析。

1.7　分子对接验证

在PubChem数据库找出活性成分的2D结构,在RCS PDB数据库找出靶蛋白的3D结构,通过Pymol 2.4.0软件及AutodockTools 1.5.7软件对两者预处理后,在Autodockvina 1.1.2软件中进行对接验证。

2　结果

2.1　药物活性成分的筛选

在TCMSP数据库中筛选出柴胡疏肝散中各药物有效活性成分数目分别为:陈皮5个、柴胡13个、川芎6个、香附16个、枳壳5个、芍药8个、甘草88个,删除重复值后,共有123个符合条件的化合物,并将不同药物中相同的活性成分进行统计,见表1。

表1　柴胡疏肝散药物中的共有活性成分

Table 1　Common active ingredients in Chaihu Shugan Powder

编号	代号	成分	中药
MOL000358	F1	β-谷甾醇(Beta-sitosterol)	白芍、枳壳、香附
MOL000422	C1	山柰酚(Kaempferol)	白芍、柴胡、香附、甘草
MOL000449	A1	豆甾醇(Stigmasterol)	柴胡、香附
MOL000354	B1	异鼠李素(Isorhamnetin)	柴胡、香附、甘草
MOL000098	B2	槲皮素(quercetin)	柴胡、香附、甘草
MOL005828	D1	川陈皮素(Nobiletin)	陈皮、枳壳
MOL004328	E1	柚皮素(Naringenin)	陈皮、枳壳、甘草
MOL000359	G1	谷甾醇(Sitosterol)	陈皮、川芎、香附、甘草

2.2　药物靶点筛选及基因名标准化

在TCMSP数据库共筛选出柴胡疏肝散2 995个潜在作用靶点,其中陈皮95个、柴胡348个、川芎42个、香附496个、枳壳123个、芍药123个、甘草1 768个,将得到的潜在靶点进行标准化处理,删除重复后剩余251

个有效靶点。

2.3 药物与疾病交集靶点筛选

对1.3中获得的3种疾病的基因靶点进行多次“Relevance score”参数截取，筛选出T2DM相关靶点1 622个、NAFLD相关靶点1 513个，DD相关靶点1 600个，将上述靶点与2.2筛选到的药物靶点取交集，得到交集靶点共70个，见图1。

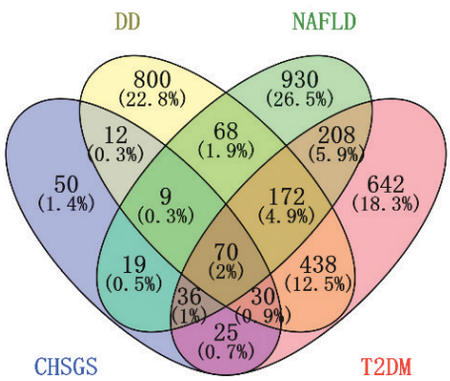


图1　交集靶点VEEN图

Figure 1　Venn diagram of intersecting targets

注：CHSGS代表柴胡疏肝散活性成分预测靶点；DD代表抑郁症相关靶点；NAFLD代表非酒精性脂肪肝相关靶点；T2DM代表2型糖尿病相关靶点。

2.4 药物-成分-疾病-靶点网络图构建

利用Cytoscape3.7.0软件构建“药物-成分-疾病-靶点”网络关系图，见图2。其中粉色菱形代表药物名称（CX为川芎，CP为陈皮，CH为柴胡，BS为白芍，ZK为枳壳，XF为香附，GC为甘草），黄色圆形和紫色圆形代表药物成分（XF1-XF10分别代表香附的10种不同活性成分），紫红色六边形代表药物之间的相同成分（各字母含义见表1），橙色正方形代表药物与疾病之间的共同靶点，绿色箭头形状代表3种疾病。

2.5 PPI网络图及核心靶点网络图构建

根据1.5步骤筛选得到柴胡疏肝散异病同治T2DM、NAFLD和DD的19个核心靶点。为提高所筛选到的核心靶点的准确性，按照1.4与1.6步骤找出柴胡疏肝散分别治疗T2DM、NAFLD、DD的核心靶点各有39个、31个、26个，将此3组核心靶点取交集后与上述19个核心靶点再次取交集，最终得到18个核心靶点。此18个核心靶点均在上述19个靶点中，故以70个靶点筛选出的核心靶点为依据，构建交集核心靶点网络图，及其可视化分析，见表2、表3与图3。其中IL6、TNF、AKT1、IL1B、VEGFA的度值较大，且在2.6 KEGG富集通路中出现的频次分别为11、12、19、8、7次，提示此5个靶点可能为柴胡疏肝散异病同治T2DM、NAFLD和DD的关键靶点。

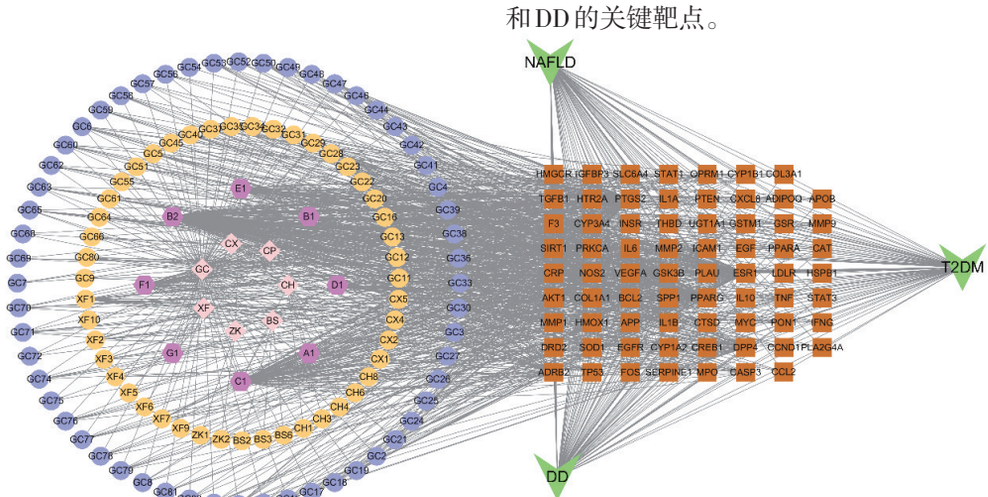


图2　药物-成分-疾病-靶点网络图

Figure 2　Network diagram of Drug-Ingredient-Disease-Target

表2　核心靶点的筛选

Table 2　Screening of core targets

类别	疾病	数目	靶点名称
A	柴胡疏肝散治疗T2DM的靶点	39	AKT1、TNF、IL6、TP53、VEGFA、IL1B、CASP3、PTGS2、PPARG、MMP9、EGFR、MAPK3、ESR1、HIF1A、STAT3、MYC、EGF、CXCL8、FOS、CCL2、CCND1、PTEN、IL10、CAT、CREB1、MMP2、NOS3、HMOX1、ERBB2、SIRT1、CASP8、PPARA、CAV1、MAPK14、SERPINE1、IKBKB、AR、NR3C1、APP
B	柴胡疏肝散治疗DD的靶点	26	AKT1、IL6、TNF、VEGFA、TP53、CASP3、IL1B、ESR1、FOS、PTGS2、MMP9、EGF、PPARG、EGFR、CCL2、MYC、CREB1、CAT、NOS3、CCND1、PTEN、HMOX1、PPARA、APP、NR3C1、PRKCA
C	柴胡疏肝散治疗NAFLD的靶点	31	AKT1、TNF、IL6、IL1B、TP53、PPARG、VEGFA、ESR1、CASP3、MMP9、HIF1A、STAT3、PTGS2、EGFR、MYC、CCL2、CAT、CXCL8、IL10、HMOX1、FOS、CREB1、PTEN、SIRT1、PPARA、MAPK8、NFE2L2、CRP、CAV1、MAPK14、APOB
D	异病同治靶点1	19	IL6、TNF、AKT1、IL1B、VEGFA、TP53、PPARG、CASP3、CCL2、MMP9、PTGS2、ESR1、EGFR、CAT、HMOX1、SERPINE1、PPARA、FOS、CREB1
E	异病同治靶点2	18	IL6、TNF、AKT1、IL1B、VEGFA、TP53、PPARG、CASP3、CCL2、MMP9、PTGS2、ESR1、EGFR、CAT、HMOX1、PPARA、FOS、CREB1

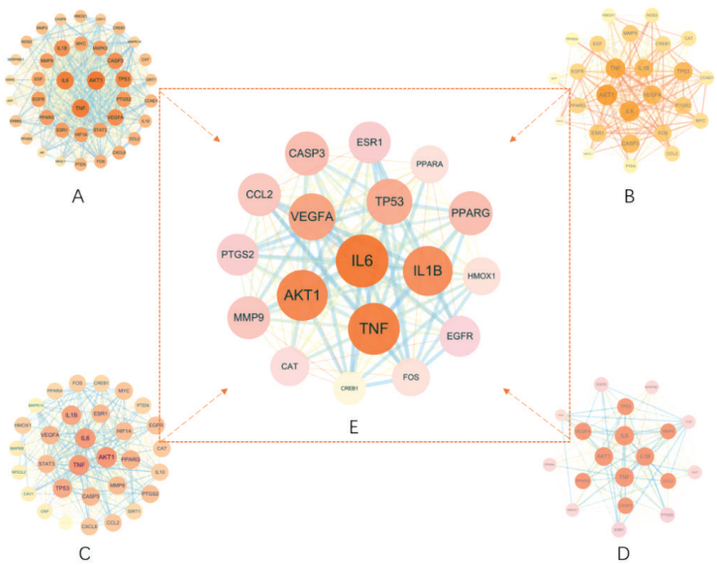


图3　关键靶点的PPI网络图

Figure 3　PPI network diagram of key targets

表3　关键靶点信息

Table 3　Information of key targets

靶点	度值	靶点	度值
IL6	60	MMP9	50
TNF	59	PTGS2	49
AKT1	58	ESR1	49
IL1B	57	EGFR	48
VEGFA	54	CAT	46
PPARG	53	HMOX1	45
TP53	51	PPARA	45
CASP3	51	FOS	45
CCL2	50	CREB1	40

2.6　基因功能分析和KEGG分析

将得到的70个交集靶点导入至DAVID在线数据库平台，进行基因功能GO分析和KEGG分析，分别得到BP、CC、MF条目597、55、78个，以及151条KEGG信号通路。以$P \leqslant 0.01$为筛选条件，按P值大小分别选取GO分析中的前10条绘制成气泡图，见图4。选取KEGG分析中的前20条信号通路（删除与本研究无关的信号通路，如Pathways in cancer，Human cytomegalovirus infection，Amoebiasis等）做KEGG基因富集分析图，见图5。

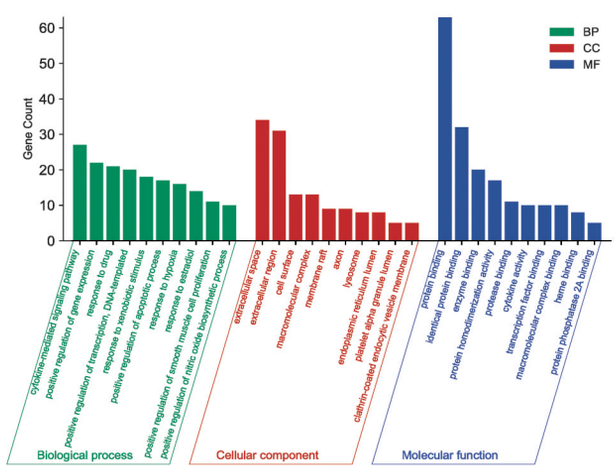


图4　GO富集分析

Figure 4　GO enrichment analysis

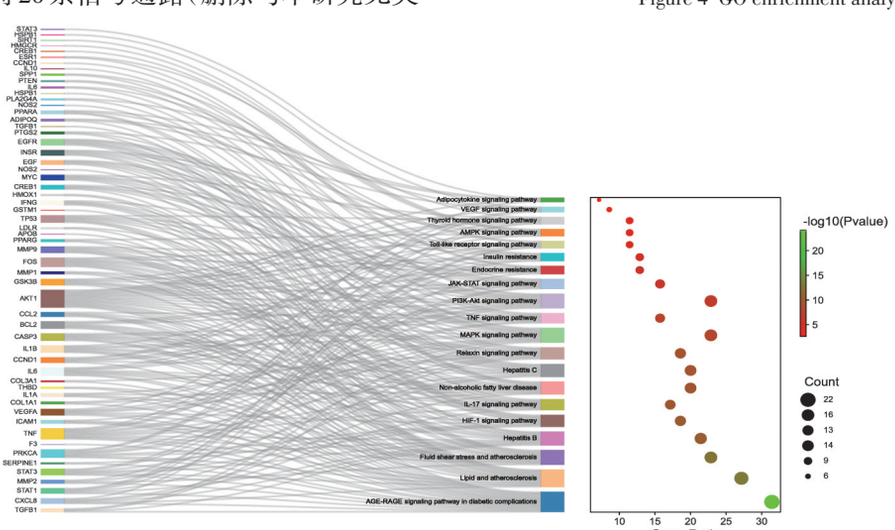


图5　交集靶点KEGG富集分析

Figure 5　KEGG enrichment analysis of intersecting targets

2.7 分子对接验证

现代药理学研究表明[9-10]，柴胡中的主要成分柴胡皂苷a和柴胡皂苷d在抗炎、抗抑郁、免疫调节具有显著作用。柴胡是柴胡疏肝散中的君药，故将上述两个主要成分以及表2中Degree值靠前的6个药物成分与核心靶点（TNF、IL6、VEGFA、PPARG、IL1B、AKTI）进行虚拟分子对接，结果显示结合能均≤-6.0 kcal/mol，表明以上活性成分与预期筛选的靶点能够稳定结合，现将所有对接结合能结果制作成热图展示并选取其中结合能较好的对接体进行可视化展示，见图6、图7。

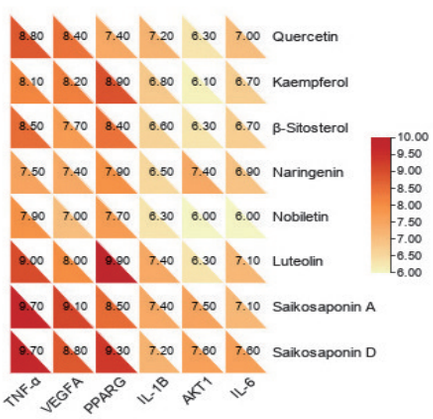


图6　分子对接热图

Figure 6　Heat map of molecular docking

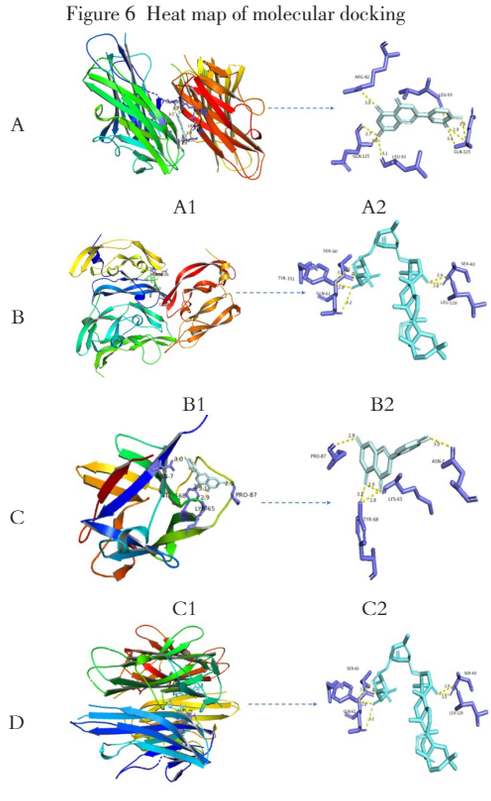


图7　分子对接结果

Figure 7　Results of molecular docking

注：A:木犀草素与TNF的对接结果（A1）与可视化结果（A2）；B:槲皮素与VEGFA的对接结果（B1）与可视化结果（B2）；C:木犀草素与IL1B的对接结果（C1）与可视化结果（C2）；D:柴胡皂苷D与TNF的对接结果（D1）与可视化结果（D2）。

3　讨论

胰岛素抵抗与慢性炎症反应贯穿着T2DM与NAFLD的发生发展过程，其中胰岛素抵抗的发生可进一步加重炎症反应与脂代谢紊乱，这两种病理过程又分别是DD和NAFLD发病的关键机制，由此可见，T2DM、NAFLD与DD之间存在复杂的病理反应，使三病互为因果。传统中医认为T2DM属于“消渴”范畴；NAFLD归属于“肝癖”病[11]；抑郁症则属于“郁证”范畴。此三病虽归属于不同系统疾病，但综合分析三病核心病机总不离“肝郁气滞”[12-14]。《丹溪心法》指出：“气血冲和，万病不生。一有怫郁，诸病生焉”，故临床常以柴胡疏肝散异病同治。全方融疏肝、养肝、健脾于一体，“辛疏酸敛合法，肝脾气血兼顾”，切合消渴、肝癖与郁证的核心病机。

经筛选，发现柴胡疏肝散异病同治T2DM、NAFLD和DD的主要有效化学成分为槲皮素、山奈酚、β-谷甾醇、柚皮素等。槲皮素和山奈酚都属于黄酮类化合物，两者均可改善胰岛素抵抗和减轻炎症反应。现代药理学研究认为黄酮类化合物具有抗炎、保护神经、维持血糖平衡等药理作用[15]。有实验验证[16]，槲皮素可以通过改善胰岛素抵抗而对NAFLD有显著疗效，既证明了槲皮素对2型糖尿病的作用，又阐释了槲皮素治疗NAFLD的机制。β-谷甾醇对脂代谢有积极作用[17]，目前常应用于非酒精性脂肪肝的治疗和预防。柚皮素属于二氢黄酮类化合物，具有抗炎、降血脂、抗菌、抗氧化、抗癌抗肿瘤等广泛药理作用，在治疗炎症和胰岛素抵抗引发的各种疾病中具有积极意义，如T2DM、NAFLD等[18-19]。

由表3可知IL6、TNF、IL1B、VEFGA、PPARG等靶点在药物治疗疾病中可能起着关键作用。TNF-α与IL6已被证实为炎症反应的标志物[20]，其中IL6是一种促炎症细胞因子，其浓度常在炎症反应过程中增加，TNF-α则可以刺激免疫细胞合成IL6、IL1B等炎性细胞因子。IL1β是趋化因子家族中IL1存在的分子形式之一，其过度表达可诱导下游细胞因子的表达，如IL4、IL6、VEGF等[21]，他们可直接加重炎症反应，影响神经发生和干扰神经可塑性的调节，而抑郁症的发生则与此有关[22]。另外有实验数据表明[23]，IL1β亦是治疗T2DM的关键靶点，在T2DM患者中使用IL1β受体拮抗剂可显著降低血糖浓度，改善胰岛B细胞功能。过氧化物酶体增殖物激活受体（PPARG）是一种转录因子[24]，可参与脂肪代谢、炎症反应、胰岛素抵抗等过程。VEGFA可正向调节海马神经的发生与增殖，提高抑郁患者的认知功能，减少抑郁患者的不良情绪[25]。

GO、KEGG分析结果发现，柴胡疏肝散异病同治过程主要涉及糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、

HIF-1信号通路、MAPK信号通路、Toll样受体信号通路等。糖基化终末产物（AGEs）是在高血糖状态在经过非酶糖基化反应产生的一种病理产物，是加重糖尿病及其并发症的关键因素，并且其形成过程是不可逆的。AGEs与相应受体（RAGE）相互结合所形成的通路介导了炎症反应、氧化应激反应等过程，加重了胰岛素抵抗和脂代谢紊乱[26-27]。有实验证实[28]，葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）的信号表达可能与缺氧诱导因子-1α（HIF-α）基因表达及其依赖的信号通路有关，其最终结果加重了脂肪组织中的炎症与胰岛素抵抗，当HIF-α基因沉默时，GIP及其诱导的炎症因子表达随之减少。丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路是介导细胞内外信号传导的重要通路之一，众所周知，MAPK信号通路参与了抑郁症的发病机制[29]。在慢性不可预知轻度应激（CUMS）诱导的抑郁小鼠模型中，MAPK信号通路的活化与小鼠抑郁症状及小鼠体内炎症因子的过度表达相关[30]，且有报告指出，对p38MAPK信号通路的阻断不仅可以降低IL6、TNF-α等炎症因子的表达，亦可有效发挥抗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）作用[31]。Toll样受体（TLRs）信号通路已经被证实与胰岛素抵抗及神经炎症有密切联系，Luteolin干预慢性炎症及改善胰岛素功能即是主要通过参与此信号通路完成的[32-33]。

分子对接结果表明，通过网络药理学筛选出的柴胡疏肝散的有效活性成分以及柴胡的主要成分与有效靶点之间具有良好的结合能，证明了柴胡疏肝散所含的活性成分与靶点可以有效作用于T2DM、NAFLD和DD。

4　结论

本文通过网络药理学数据和分子对接技术阐释了柴胡疏肝散通过多靶点、多通路异病同治T2DM、NAFLD和DD的作用机制，为中医异病同治理念提供了科学支撑，为T2DM及其并发症的治疗提供了治疗方案。

5　参考文献

[1] SHAO Q, WU Y P, JI J, *et al*. Interaction mechanisms between major depressive disorder and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Frontiers in Psychiatry, 2021,12: 711835.

[2] 白雪, 周俊英.非酒精性脂肪性肝病与2型糖尿病[J]. 西南医科大学学报, 2017,40(1): 19-22.

[3] AL-OZAIRI E, AL OZAIRI A, BLYTHE C, *et al*. The epidemiology of depression and diabetes distress in type 2 diabetes in Kuwait[J]. Journal of Diabetes Research, 2020,2020: 1-8.

[4] 郝丽娜, 胡镜清, 刘保延, 等.慢性非传染性疾病的防治管理现状和中医药的应用优势[J]. 天津中医药, 2013,30(2): 90-93.

[5] 倪新强,曹美群,吴正治等.柴胡疏肝散的化学成分和药理作用研究进展[J].上海中医药杂志,2017,51(09):109-113.

[6] 杨燕灵.柴胡疏肝散加味对2型糖尿病抑郁症患者相关指标的影响[J].湖南中医药大学学报, 2013,33(4):16-17,19.

[7] JIANG W N, LI D, JIANG T, *et al*. Protective effects of Chaihu Shugan San (柴胡疏肝散) on nonalcoholic fatty liver disease in rats with insulin resistance[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2018,24(2): 125-132.

[8] ZHANG S, LU Y J, CHEN W, *et al*. Network pharmacology and experimental evidence: PI3K/AKT signaling pathway is involved in the antidepressive roles of Chaihu Shugan San[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2021,15: 3425-3441.

[9] LIM S H, LEE H S, HAN H K, *et al*. Saikosaponin A and D inhibit adipogenesis via the AMPK and MAPK signaling pathways in 3T3-L1 adipocytes[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021,22(21): 11409.

[10] LI X, GE J, LI Y, *et al*. Integrative lipidomic and transcriptomic study unravels the therapeutic effects of saikosaponins A and D on non-alcoholic fatty liver disease[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021,11(11):3527-3541.

[11] 赵文霞, 张丽慧.非酒精性脂肪性肝病应归属"肝癖"论[J]. 河南中医, 2015,35(8): 1820-1822.

[12] 成扬, 杨雪丽, 蒋健.中医药治疗郁证的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021,19(6):193-196.

[13] 黄鸿娜, 符燕青, 黄晶晶, 等.非酒精性脂肪肝中医药治疗进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020,47(11): 201-203.

[14] 张伯礼,吴勉华.中医内科学[M].第9版.北京:中国中医药出版社,2018;316-318.

[15] CHEN M, REN X, SUN S, *et al*. Structure, Biological Activities and Metabolism of Flavonoid Glucuronides[J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2022, 22(2):322-354.

[16] 白纪红,梁志清,赵日红,等.槲皮素对非酒精性脂肪肝大鼠抵抗素和胰岛素抵抗的影响[J].中药药理与临床,2014,30(3):33-35.

[17] FENG S M, DAI Z Q, LIU A B, *et al*. Intake of stigmasterol and β-sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high-fat western-style diet[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, 2018,1863(10): 1274-1284.

[18] MURUGESAN N, WOODARD K, RAMARAJU R, *et al*. Naringenin increases insulin sensitivity and metabolic rate: a case study[J]. Journal of Medicinal Food, 2020,23(3): 343-348.

[19] YANG Y, WU Y, ZOU J, *et al*. Naringenin Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Enhancing Energy Expenditure and Regulating Autophagy via AMPK[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12:687095-687095.

[20] DEGIRMENCI I, OZBAYER C, KEBAPCI M N, *et al*. Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1β, and TNFα levels in type 2 diabetes and insulin resistance[J]. Inflammation Research, 2019,68(9): 801-814.

[21] BORSINI A, DI BENEDETTO M G, GIACOBBE J, *et al*. Pro- and anti-inflammatory properties of interleukin (IL)6 in vitro: relevance for major depression and human hippocampal neurogenesis[J]. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2020,23(11): 738 - 750.

[22] CASTRÉN E, MONTEGGIA L M. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action[J]. Biological Psychiatry, 2021,90(2): 128-136.

[23] NELSON J E, HANDA P, AOUIZERAT B, *et al*. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2016, 44(11-12): 1253-1264.

[24] YANG J Y, MA W, MEI Q C, *et al*. Protective effect of Fuzi Lizhong Decoction against non-alcoholic fatty liver disease via anti-inflammatory response through regulating p53 and PPARG signaling[J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2020, 43(11): 1626-1633.

（下转第335页）

5 参考文献

[1] 赫捷, 陈万青, 李霓, 等. 中国前列腺癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京) [J]. 中华肿瘤, 2022, 44(1): 29-53.
[2] BRAY F, FERLAY J, S0ERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-42.
[3] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2) : 1-13, I0001.
[4] ZHAI Z, ZHENG Y, LI N, *et al*. Incidence and disease burden of prostate cancer from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Cancer, 2020, 126(9): 1969-1978.
[5] 付振涛, 郭晓雷, 张思维,等. 2015年中国前列腺癌发病与死亡分析 [J]. 中华肿瘤, 2020, 42(9): 718-722.
[6] 冉俊武, 王伟, 蓝中凯, 等. 前列腺组织学炎症分级对前列腺良性疾病及前列腺癌患者血清PSA的影响 [J]. 当代医学, 2022, 28(5): 98-102.
[7] HENDRIKS R J, VAN OORT I M, SCHALKEN J A. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions [J]. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2017, 20(1): 12-19.
[8] 中国人民解放军总医院.前列腺肿瘤预警数据集.国家人口健康科学数据中心数据仓储 PHDA, 2022. https://doi. org/10.12213/11.A0005.201905.000531.
[9] 中国抗癌协会泌尿男生殖系统肿瘤专业委员会前列腺癌学组. 前列腺癌筛查专家共识 [J]. 中华外科杂志, 2017, 55(5): 435-440.
[10] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1): 15-35.
[11] 车宏鑫, 王桐, 王伟. 前列腺癌预测模型对比研究 [J]. 数据分析与知识发现, 2021, 5(9): 107-114.
[12] 丁捷, 张大成, 王博文, 等 基于LIBS与化学计量学的植物叶片分类研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(2): 606-611.
[13] 汪力纯, 刘水生. 基于混合采样和特征选择的改进随机森林算法研究 [J]. 南京邮电大学学报(自然科学版), 2022, 42(1): 81-89.
[14] 韦雅芹, 程锐璇, 史维俊, 等. 基于数据挖掘的前列腺癌风险预测研究 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(10): 1847-1851.
[15] 邓姣, 马金鹏, 杨德林. 前列腺癌早期诊断的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(5): 903-907.
[16] MALODE S J, SHETTI N P. New generation biomarkers for the detection of prostate cancer [J]. Biosensors and Bioelectronics: X, 2022, 12: 100250.
[17] CARLSSON S V, MURATA K, DANILA D C, *et al*. PSA: role in screening and monitoring patients with prostate cancer [M]. Cancer Biomarkers. Amsterdam: Elsevier, 2022: 131-172.
[18] 宋刚, 纪光杰, 张雷, 等. 前列腺癌患者年龄与病理分级关系的研究(附2929例报告) [J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(2): 106-109..
[19] RAWLA P. Epidemiology of prostate cancer [J]. World Journal of Oncology, 2019, 10(2): 63-89.
[20] 丁慧, 董振南, 温新宇, 等. 七种恶性肿瘤患者血清CK和CK-MB含量分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2013, (2): 87-89.
[21] LIU H, SHUI I, PLATZ E, *et al*. No association of ApoE genotype with risk of prostate cancer: a nested case control study [J]. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2015, 24(10): 1632-4.
[22] FARUK Y, GULEC Y S, ASIF Y, *et al*. Apolipoprotein E genotypes in patients with prostate cancer [J]. Anticancer Research, 2016, 36(2): 707-11.
[23] TOMLINS S A, DAY J R, LONIGRO R J, *et al*. Urine TMPRSS2: ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment [J]. European Urology, 2016, 70(1): 45-53.
[24] GUO H X, JIA X J, LIU H. Based on biomedical index data: Risk prediction model for prostate cancer [J]. Medicine, 2021, 100(17).
[25] LEE H J, HWANG S I, HAN S M, *et al*. Image-based clinical decision support for transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: comparison of multiple logistic regression, artificial neural network, and support vector machine [J]. Eur Radiol, 2010 Jun;20(6):1476-84.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-08-21;修回日期:2022-12-03)

(上接第325页)

[25] CUI J, GONG C Q, CAO B R, *et al*. MicroRNA-27a participates in the pathological process of depression in rats by regulating VEGFA[J]. Experimental and Therapeutic Medicine:2018,15(5): 4349-4355.
[26] WALKE PRACHI B, BANSODE SNEHA B, MORE NIKITA P, *et al*. Molecular investigation of glycated insulin-induced insulin resistance via insulin signaling and AGE-RAGE axis[J]. BBA - Molecular Basis of Disease, 2021,1867(2): 166029.
[27] FERNANDO H K D H, LEUNG C, ANGUS P, *et al*. FRI-295-Advanced glycation end products (AGEs) exacerbate NAFLD progression to liver fibrosis via receptor for AGEs (RAGE) in high fat fed mice[J]. Journal of Hepatology, 70(1): e525.
[28] CHEN S, OKAHARA F, OSAKI N, *et al*. Increased GIP signaling induces adipose inflammation via a HIF-1α-dependent pathway and impairs insulin sensitivity in mice[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2015,308(5): E414-E425.
[29] XIE Z P, HUANG S X, XIE S K, *et al*. 2021. Potential correlation between depression-like behavior and the mitogen-activated protein kinase pathway in the rat hippocampus following spinal cord injury[J]. World Neurosurgery, 2021,154: e29-e38.
[30] SU W J, ZHANG Y, CHEN Y, *et al*. NLRP3 gene knockout blocks NF-κB and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. Behavioural Brain Research, 2017, 322: 1-8.
[31] 李媛媛, 杨钦河, 张金文, 等.疏肝健脾方药对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝细胞TLR4/p38MAPK信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015,35(23): 6649-6653.
[32] HEMMATI F, GHASEMI R, IBRAHIM N M, *et al*. Crosstalk between insulin and toll-like receptor signaling pathways in the central nervous system[J]. Molecular Neurobiology, 2014,50(3): 797-810.
[33] KWON E Y, CHOI M S. Luteolin targets the toll-like receptor signaling pathway in prevention of hepatic and adipocyte fibrosis and insulin resistance in diet-induced obese mice[J]. Nutrients, 2018,10(10): 1415.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-09-12;修回日期:2023-01-08)