

· 论 著 ·

基于网络药理学的苗药土知母治疗肝硬化的药理机制研究*

张 宁, 李 玲, 叶 涛[△]

(贵州中医药大学第一附属医院, 贵州 贵阳 550001)

[摘要] **目的** 构建苗药土知母活性成分-作用靶点-肝硬化疾病-通路网络图,对靶点涉及的功能和通路进行分析,探讨苗药土知母治疗肝硬化的作用机制。**方法** 通过文献挖掘、TCMSP、TCM@Taiwan 和 TCMID 数据库检索苗药土知母主要活性成分,利用 Genecards、OMIM、TTD 和 MalaCards 数据库预测和筛选肝硬化的作用靶点,两者取交集得到苗药土知母治疗肝硬化的靶点。采用 Cytoscape3.7.1 软件构建苗药土知母活性成分-靶点-肝硬化-通路网络互作图。采用 ClueGo 数据库对靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。**结果** 获得苗药土知母 23 个活性成分,涉及 383 个靶点。肝硬化涉及 3 410 个基因,两者交集基因有 103 个。苗药土知母可能通过介导肝硬化中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体激活的凋亡信号通路的正调控、铁对翻译起始的正调控和丝裂原活化蛋白激酶 K 活性失活的靶点,及其参与的肝硬化中的缺氧诱导因子 1 信号通路、催乳素信号通路和叉形头转录因子 O 信号通路等 25 条通路治疗肝硬化($P \leq 0.01$)。**结论** 网络药理学可用于初步预测苗药土知母治疗肝硬化的潜在靶点,这为进一步的药理机制研究提供科学依据。

[关键词] 肝硬化; 苗药土知母; 分子机制; 网络药理学

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.005

中图法分类号:R932

文章编号:1009-5519(2023)11-1822-07

文献标识码:A

Study on the pharmacological mechanism of the treatment of cirrhosis with Rhizoma Anemarrhenae of Miao medicine based on network pharmacology*

ZHANG Ning, LI Ling, YE Tao[△]

(The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] **Objective** To construct the network diagram of active constituents-target sites-cirrhosis disease-pathway of Rhizoma Anemarrhenae of Miao medicine, and analyze the functions and pathways involved in the target sites, so as to explore the mechanism of the treatment of cirrhosis with Rhizoma Anemarrhenae of Miao medicine. **Methods** The main active ingredients of Rhizoma Anemarrhenae of Miao medicine were obtained by TCMSP, TCM@Taiwan, and TCMID. The target of liver cirrhosis was predicted and screened by Genecards, OMIM, TTD and MalaCards databases. The target of liver cirrhosis was obtained by intersection of the two databases. Cytoscape 3.7.1 software was used to construct the network interaction map of active constituents-target sites-cirrhosis -pathway. ClueGo database was used for GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis. **Results** The results showed that 23 active components and 383 targets of Rhizoma Anemarrhenae were involved. There were 3 410 genes involved in liver cirrhosis, and 103 overlapping genes between the two genes. It may mediate positive regulation of tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand activated apoptotic signaling pathways, positive regulation of iron on translation initiation, and inactivation of mitogen activated protein kinase K activity targets in cirrhosis, and 25 pathways involved in hypoxia inducible factor 1 signaling pathway, Prolactin signaling pathway and forkhead box O signaling pathway in liver cirrhosis($P \leq 0.01$). **Conclusion** The network pharmacology can be used to preliminarily predict the potential targets of the treatment of cirrhosis by Rhizoma Anemarrhenae of Miao medicine, which provides scientific basis for the further study of the pharmacological mechanism.

[Key words] Cirrhosis; Rhizoma Anemarrhenae of Miao medicine; Molecular mechanism; Net-

* 基金项目:贵州省“十四五”中医药、民族医药重点学科-临床中药学[QZYZYDXK(JS)-2021-03];贵阳中医学院第一附属医院博士启动基金(GYZYFY-BS-2019(03))。

作者简介:张宁(1988-),博士研究生,副主任药师,主要从事中药临床药效物质基础及中药药性理论研究。△ 通信作者, E-mail: kfidtjack@126.com。

work pharmacology

肝硬化是临床上常见的慢性进行性肝病,由一种或多种病因长期或反复发作形成的弥漫性肝损害。其病理特点为广泛的肝细胞反复慢性变性坏死、再生结节形成,继之纤维组织增生和肝细胞结节状再生,使肝脏正常小叶结构破坏和血液循环途径发生改变,造成肝脏变形、缩小、变硬,并形成结节状而致肝硬化^[1]。代偿期肝硬化症状较轻,常缺乏特征性,有乏力、食欲减退、恶心呕吐、消化不良、腹胀、右上腹不适、隐痛等症状。当肝功能失代偿时,可出现食欲减退、体重减轻、疲倦乏力、腹泻、腹痛、腹胀,出血(包括牙龈或鼻腔出血)、皮肤黏膜紫斑、呕血与便血,还可以出现精神、神经症状,如嗜睡、兴奋、木僵、昏迷等。肝硬化早期无明显症状,后期则出现不同程度的消化道出血、感染、肝性脑病、肝肾综合征等严重并发症^[2]。肝硬化属于常见疾病,世界各国每年发病率在 25~400 人/10 万,患者以青壮年男性多见,其中 35~50 岁为发病高峰年龄^[3]。出现并发症时死亡率高,其预后与病因、病理类型、肝功能代偿程度、有无并发症有关,患者配合治疗及护理亦较为重要^[4]。目前,中医药已经被世界许多国家认可,被誉为自然疗法、绿色疗法。中国又是肝病大国,中医药治疗肝硬化已走在世界前列,研究中医药治疗肝硬化的相关机制,可为肝硬化治疗提供新方案、新思路^[5]。

苗药土知母(苗药名窝达尚, *vob dak Maxim.*)为鸢尾科植物鸢尾的根茎,又名川射干(*Iris tectorum Maxim.*)^[6]。该药分布于西南及山西、陕西和贵州等省区,具有消食、杀虫、清热、通便之功效,主治食积腹胀,蛔虫腹痛,牙痛,喉蛾,大便不通。《万县中草药》记载“苗药土知母根茎 3 g 治肝硬化腹水”^[7]。苗药土知母根茎含异黄酮糖苷及盾叶夹竹桃苷(*androsiln*),鸢尾黄酮新苷(*instectonn*)A、B,去甲基鸢尾黄酮新苷元(*demethyliristectorigenin*)A 或 B,鸢尾酮苷(*tectoruside*),鸢尾苷(*tectondin*),鸢尾苷元^[8]。但是目前对苗药土知母治疗肝硬化的药理机制尚不明确。中药网络药理学已发展成为一个新的交叉学科,其将网络科学、生物信息学、计算机科学和数学等学科的方法结合到中药药理的研究中,从分子水平和分子网络调控的背景中阐明中药的作用机理。通过中药网络药理学的方法,中药的理论研究和临床应用将更加科学严谨,并逐步得到世界的认可^[9]。本研究拟通过网络药理学把苗药土知母的成分靶点与肝硬化疾病靶点取交集基因进行分析,更具针对性地分析苗药土知母治疗肝硬化的药理机制。

1 材料与方法

1.1 化学成分信息 常用的包含中药组成成分,以及预测或已验证作用靶点的数据库主要有 TCMSp

(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmspsearch.php>)、Traditional Chinese Medicine Database@Taiwan (TCM@Taiwan)、Traditional Chinese Medicines Integrated Database (TCMID)。为更全面地检索苗药土知母的成分-靶点信息,检索这 3 个数据库并结合文献,收集化学成分-靶点信息。

1.2 方法

1.2.1 肝硬化腹水相关靶点的获得 从 Genecards (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://www.omim.org>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、MalaCards (<https://www.malacards.org>) 这 4 个数据库查找在研及已验证的肝硬化分子靶点,并根据文献检索了解这些分子靶点与肝硬化的相关性,检索肝硬化相关靶点及疾病相关基因。

1.2.2 靶点名称矫正 利用 Uniprot 数据库,输入从 TCMSp、TCM@Taiwan、TCMID、Genecards、OMIM、TTD 和 MalaCards 数据库得到的靶点名称,得到对应的基因名称,对蛋白质名称进行矫正。优先选择 Swiss-prot 收录并且匹配程度高的基因名称。将苗药土知母和肝硬化校正后的基因取交集。

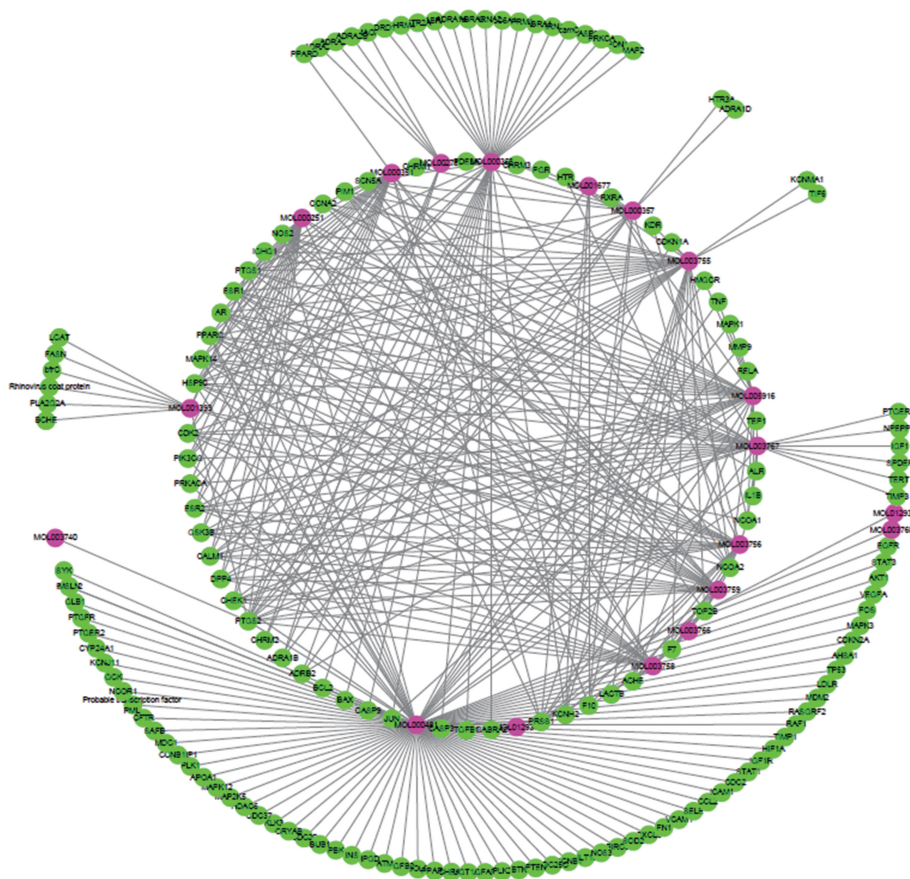
1.2.3 靶点通路注释分析 利用 CLUEGO (<http://ClueGo.nifcrf.gov/>) 数据库进行 GO 及 KEGG 富集分析。

1.2.4 化学成分-交集基因-通路网络构建 结合苗药土知母有效活性成分、预测作用靶点与通路注释分析的结果,采用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“化学成分-交集靶点-通路”网络模型。网络中,节点表示化学成分、交集基因和作用通路。化合物与其潜在作用靶点以边相连,该靶点与其作用通路以边相连。

2 结果

2.1 化学成分和靶点基因的收集 检索得到苗药土知母的化学成分共 23 种。包括异黄酮类、其他黄酮类、二肽化合物、挥发油等化合物,如野鸢尾苷、肉豆蔻酸和三羟基异黄酮等 23 个化合物,见表 1。苗药土知母的化学成分对应 383 个基因,例如 DNA 拓扑异构酶 II β (TOP2B)、 γ -氨基丁酸 A 型受体 $\alpha 2$ 亚单位 (GABRA2) 和丝氨酸蛋白酶 1 (PRSS1) 等,见图 1。

2.2 肝硬化相关靶点通路信息 从 Genecards、OMIM、TTD 和 MalaCards 数据库分别得到肝硬化相关基因分别为 3 407、6、1、48 个,删除交集基因后,得到肝硬化相关基因 3 410 个,包括 MET、EGFR 和 CDK4 等,通过 Metascape (<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) 数据库分析得到 149 个通路,包括磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-Akt 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路和 RAS 信号通路等。



注:绿色圆形节点代表靶点,红色圆形靶点代表化学成分。

图 1 苗药土知母化学成分及其靶点(C-T)网络图

表 1 苗药土知母化学成分信息

序号	MolID	MoleculeName	MW	AlogP	Hdon	Hacc	OB(%)	Caco-2	BBB	DL	FASA-	HL
1	MOL012934	Iridin	522.50	0.11	6	13	5.00	-1.27	-2.30	0.84	0.24	
2	MOL012935	tectoroside	492.53	-3.97	7	13	2.77	-2.17	-2.56	0.68	0.24	
3	MOL012936	tectoroside_qt	168.21	-0.47	1	3	89.76	0.37	0.11	0.04	0.29	12.04
4	MOL001392	Methylymyristate	242.45	5.71	0	2	19.68	1.36	1.19	0.08	0.14	
5	MOL001393	myristicacid	228.42	5.46	1	2	21.18	1.07	0.99	0.07	0.19	
6	MOL001677	asperglaucide	444.57	4.02	2	6	58.02	0.28	-0.22	0.52	0.42	6.88
7	MOL000251	Rhamnocitrin	300.28	2.02	3	6	12.90	0.48	-0.38	0.27	0.32	
8	MOL002786	Apocynin	166.19	1.29	1	3	31.71	0.74	0.52	0.04	0.33	24.75
9	MOL000351	Rhamnazin	330.31	2.01	3	7	47.14	0.53	-0.32	0.34	0.25	13.54
10	MOL000357	Sitogluside	576.95	6.34	4	6	20.63	-0.14	-0.93	0.62	0.23	
11	MOL000358	beta-sitosterol	414.79	8.08	1	1	36.91	1.32	0.99	0.75	0.23	5.36
12	MOL003740	Androsin	328.35	-0.62	4	8	18.86	-0.94	-1.40	0.24	0.29	
13	MOL003755	irigenin	360.34	2.02	3	8	1.95	0.46	-0.13	0.41	0.17	
14	MOL003756	Irisflorentin	386.38	2.57	0	8	12.52	0.83	-0.04	0.64	0.16	
15	MOL003758	Iristectorigenin(9CI)	330.31	2.03	3	7	71.55	0.55	-0.16	0.34	0.23	16.32
16	MOL003759	IristectorigeninA	330.31	2.03	3	7	63.36	0.54	-0.12	0.34	0.22	16.82
17	MOL003760	IristectorinA	492.47	0.13	6	12	13.97	-1.19	-2.17	0.84	0.25	
18	MOL003766	Shekanin	462.44	0.14	6	11	25.10	-0.89	-1.85	0.79	0.28	
19	MOL003767	tectorigenin	300.28	2.05	3	6	28.41	0.52	-0.37	0.27	0.28	
20	MOL004579	dihydrokaempferide	302.30	2.00	3	6	23.10	0.05	-0.44	0.27	0.37	
21	MOL000481	genistein	270.25	2.07	3	5	17.93	0.43	-0.40	0.21	0	
22	MOL005916	irisolidone	314.31	2.30	2	6	37.78	0.76	-0.14	0.30	0.24	15.41
23	MOL000869	Henicosane	296.65	9.95	0	0	8.41	1.84	1.80	0.15	0.13	

注:MW 为相对分子质量;AlogP 为脂水分配系数;DL 为类药性;OB 为口服生物利用度;BBB 为血-脑屏障;Caco-2 为肠上皮通透性;Hdon/Hacc 为氢质子供体/受体。

2.3 交集基因的生物分子功能注释 将苗药土知母靶点基因和肝硬化的相关基因取交集,共有 103 个相同基因,包括 IGF1、NOS2 和 CCNB1 等,可能是土知母防治肝硬化的作用靶标。通过 ClueGO 系统对 103 个交集基因进行生物分子功能注释。对获取靶点信息进行 GO 注释分析[包括分子功能(MF)、细胞成分(CC)和生物过程(BP)]和 KEGG 通路分析。见图 2~4。在交集基因 MF 富集分析中发现,土知母防治肝硬化的机制可能与对细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶活性的调节和半胱氨涉及细胞凋亡的半胱氨酸型内肽酶活性功能等有关,相关基因包括 AKT1、CASP3

和 CCNA2 等,见图 2。CC 富集分析发现,交集基因在突触膜的组成成分、膜筏和细胞周期素 A2-CDK2 复合物 3 这 3 个部位分布最多。涉及 HTR2A、GABRA1、GABRA2、HTR3A、MAPK1、OPRM1、SLC6A4 等基因参与(图 3)。BP 富集分析发现,交集基因参与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)激活的凋亡信号通路的正调控、铁对翻译起始的正调控和丝裂原活化蛋白激酶 K(MAPKK)活性的失活等生物过程最多。PTEN、TEP1 和 TIMP3 等基因就参与其中(图 4)。

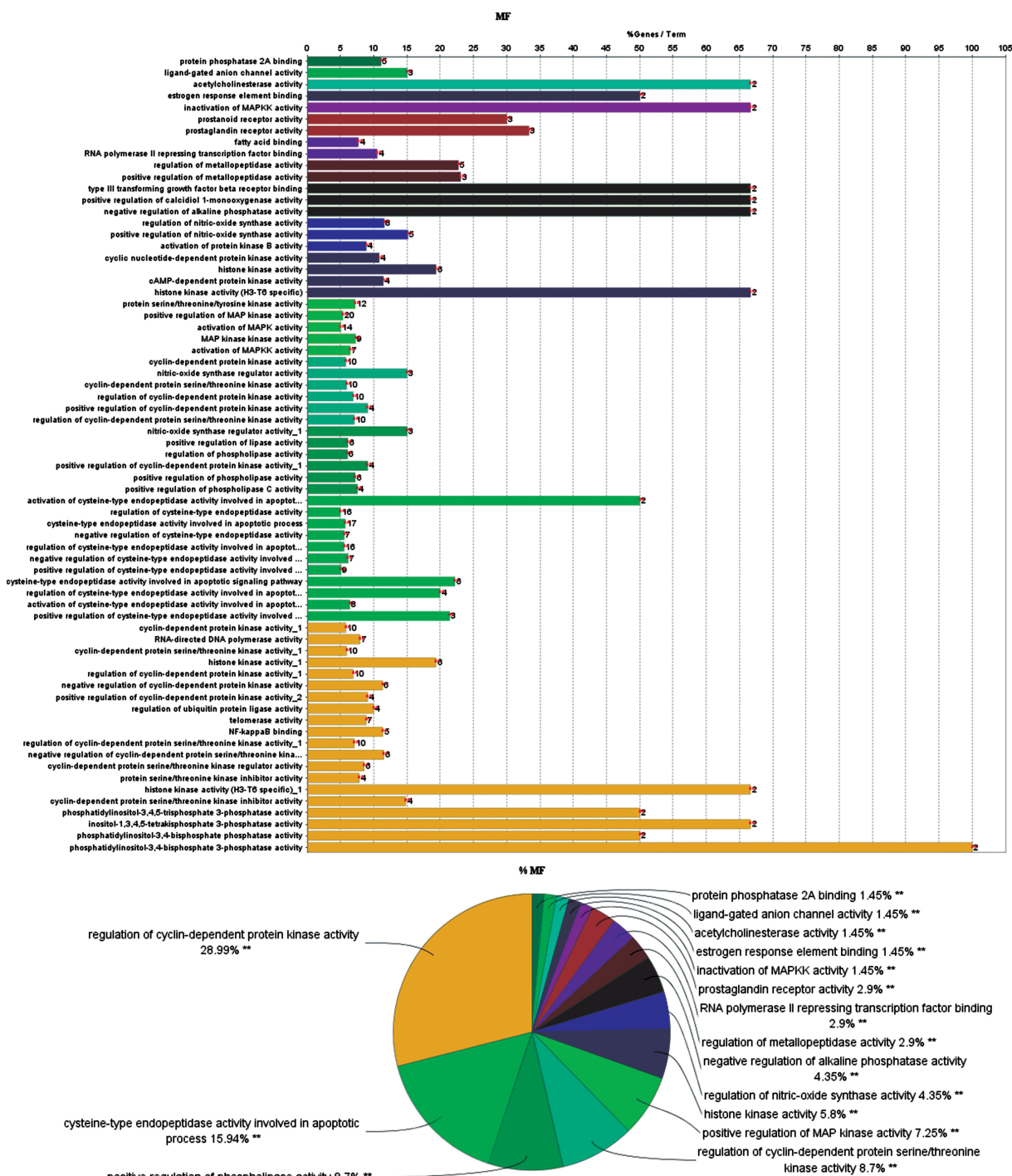


图 2 MF 富集分析图

2.4 化学成分-交集基因-通路网络的构建 由 KEGG 分析,以 $P \leq 0.01$ 为标准筛选通路,最终得到 25 条通路,如缺氧诱导因子 1(HIF-1)、催乳素(Prolactin)信号通路和叉形头转录因子 O(FoxO)信号通路等。见图 5。采用 Cytoscape3.7.1 软件建立“化学成分-靶点-通路”互作网络(PPI)模型(图 6)。去除游

离靶点,该图共涉及 136 个节点,1 322 个边。作用于 PTGS2、MAPK14、CDK2、PPARG 的有效化学成分较多,这些靶点关联较多的通路有 HIF-1、Prolactin、FoxO 信号通路和白细胞介素 17(IL-17)信号通路。作用于上述靶点和通路的化学成分有 genistein、irisolidone、beta-sitosterol 和 tectorigenin 等。

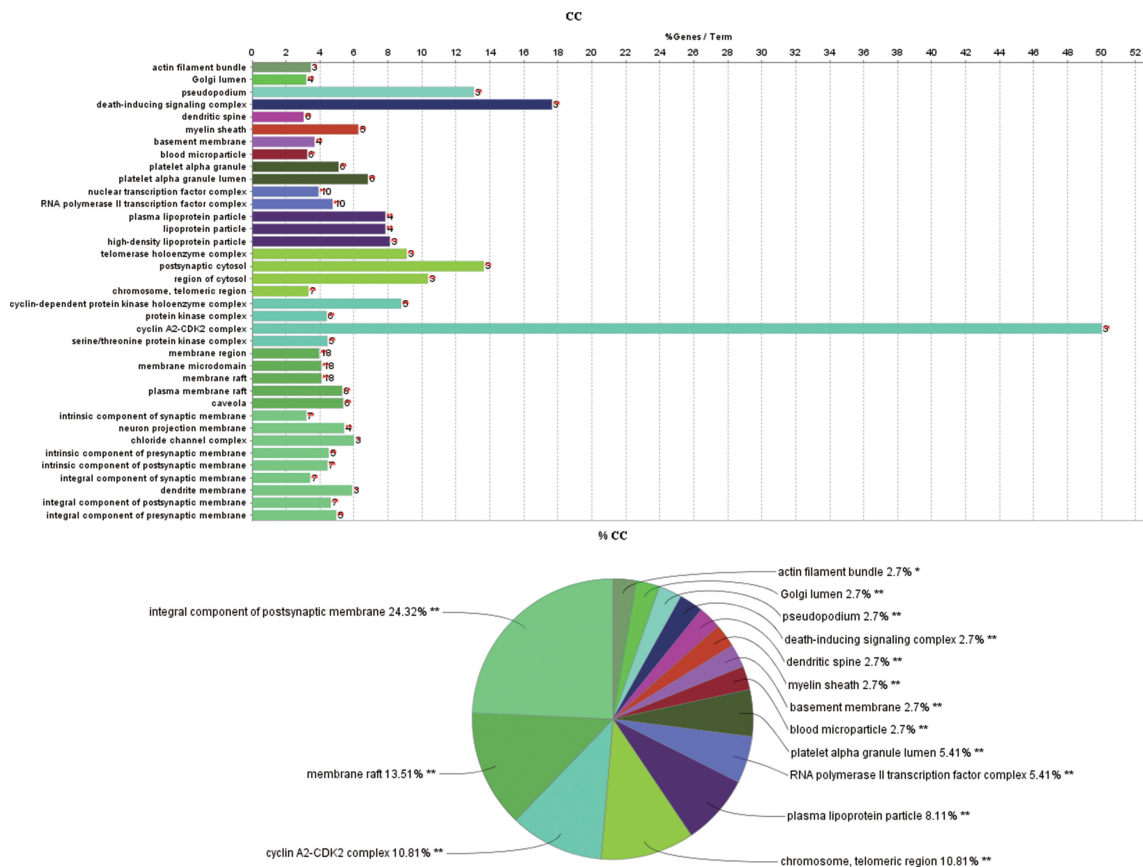


图 3 CC 富集分析图

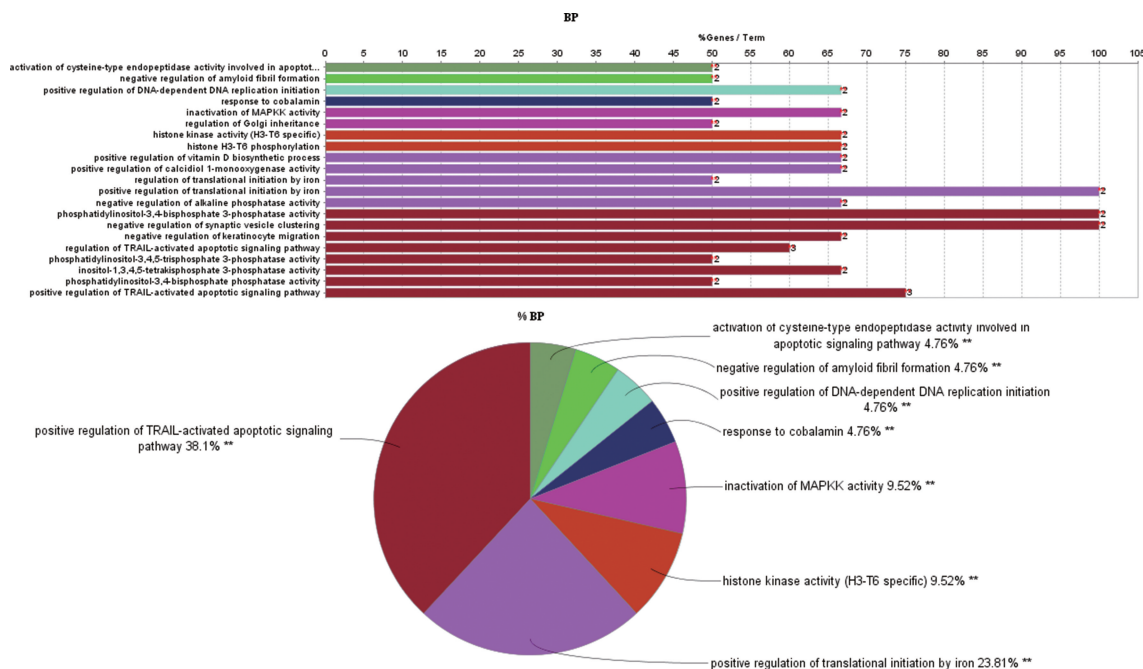


图 4 BP 富集分析图

3 讨 论

苗药土知母治疗肝硬化已有明确记载。但目前苗药土知母治疗肝硬化的药理机制尚不明确。本研究利用中药网络药理学研究思路,探讨了苗药土知母治疗肝硬化的潜在作用靶点和机制,预测苗药土知母治疗肝硬化的可能作用靶点和通路。

苗药土知母 23 个活性成分对应 383 个靶点,即一个活性成分作用于多个靶点,体现苗药土知母多成分、多靶点的协同作用。通过活性成分-作用靶点网络的构建和筛选,预测出苗药土知母中有较大度($\text{degree} \geq 10$)的活性成分为 genistein, irisolidone, beta-sitosterol, tectorigenin, irigenin, rhamnazin, irisflorementin, iristectorigeninA, rhamnocitrin, iristectorigenin(9CI)。

综合苗药土知母治疗肝硬化富集分析结果,可以预测苗药土知母治疗肝硬化的机制:参与对 TRAIL 激活的凋亡信号通路的正调控、铁对翻译起始的正调控和 MAPKK 活性失活的调控;主要通过调控 HIF-1、Prolactin 信号通路和 FoxO 信号通路干预肝硬化的发生、发展。据报道,TRAIL 表达与原发性胆汁性肝硬化(PBC)呈正相关,TRAIL 对自身免疫性肝病和肝脏病毒损伤均具有治疗作用^[9-10]。肝脏是机体贮存铁的主要部位,肝脏中的铁含量过高,易引起肝病,过多的铁在肝脏沉积,易引发铁沉积结节,约 45% 的肝硬化中会有铁沉积结节,铁过载引起肝内炎症及纤维组织增生,最后可能会发展为肝硬化^[11]。MAPKK 是一种具有双重催化活性的蛋白激酶,能磷酸化其唯一底物 MAPK 的苏氨酸和酪氨酸残基并使之激活,其表达水平上调可促进肝细胞再生、防止肝细胞发生凋亡,加速肝纤维化的恢复^[12]。另有研究报道,肝硬化患者病情进展与 HIF-1 信号通路中蛋白和基因表达异常有关^[13]。肝硬化患者体内 Prolactin 信号通路中性激素相关基因和蛋白水平明显高于健康人,其水平的变化可间接地反映其肝脏受损伤的程度和类型,可为判定其病情的发展变化提供重要的依据^[14]。FoxO 从属于叉头状家族,在细胞的各项生命活动中发挥着重要作用。肝损伤状态下肝星状细胞(HSC)向肌成纤维细胞转化,细胞外基质(ECM)过度沉积导致肝纤维化病变。FoxO 信号通路中 FoxO1/3 广泛参与肝纤维化的 4 个时相,通过调控 HSC 活化、ECM 合成、TGF β 分泌等多种抑制纤维化过程,FoxO1/3 是抗肝纤维化和预防肝硬化发展的潜在治疗靶点^[15]。

综上所述,网络药理学预测结果表明,苗药土知母治疗肝硬化的可能机制:(1)参与肝硬化过程中 TRAIL 激活的凋亡信号通路的正调控、铁对翻译起始的正调控和 MAPKK 活性失活的调控;(2)通过 HIF-1、Prolactin 信号通路和 FoxO 信号通路作用于关键靶点,进而防治肝硬化。苗药土知母治疗肝硬化

具有多成分-多靶点-多通路的协同调控作用,为进一步深入研究苗药土知母治疗肝硬化的药效物质基础和作用机制提供了正确思路。

参考文献

- [1] BARNETT R. Liver cirrhosis[J]. Lancet (London, England), 2018, 392(10144): 275.
- [2] DASARATHY S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(6): 864-869.
- [3] SAJJA K C, MOHAN D P, ROCKEY D C. Age and ethnicity in cirrhosis[J]. J Invest Med, 2014, 62(7): 920-926.
- [4] FACCIA M, AINORA M E, PONZIANI F R, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(31): 4437-4451.
- [5] SONG Y N, CHEN J, CAI F F, et al. A metabolic mechanism analysis of Fuzheng-Huayu formula for improving liver cirrhosis with traditional Chinese medicine syndromes[J]. Acta Pharmacol Sinica, 2018, 39(6): 942-951.
- [6] 贵州省药品监督管理局.《贵州省中药材民族药材质量标准(2003 年版)》[M]. 贵阳: 中国医药科技出版社, 2019: 27.
- [7] 邱德文, 杜江. 中华本草苗药卷[M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2005: 44-45.
- [8] YANG M, YANG X, AN J, et al. Comparative pharmacokinetic profiles of tectorigenin in rat plasma by UPLC-MS/MS after oral administration of Iris tectorum Maxim extract and pure tectoridin[J]. J Pharmaceut Biomed Anal, 2015, 114(34/41): 112-119.
- [9] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学—中药复方作用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [10] BUTTERWORTH R F. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A systematic review with meta-analysis[J]. Metabol Brain Dis, 2020, 35(1): 75-81.
- [11] SIKORSKA K, BERNAT A, WROBLEWSKA A. Molecular pathogenesis and clinical consequences of iron overload in liver cirrhosis[J]. Hepatobil Pancreat Dis Int, 2016, 15(5): 461-479.

- 炎诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021,41(18):1291-1314.
- [2] GLYN-JONES S, PALMER A J, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9991):376-387.
- [3] 曾文波, 兰生辉, 蔡贤华, 刘曦明. EGFR 信号通路在骨性关节炎研究中进展[J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2019,5(2):109-113.
- [4] 王景红, 夏坤, 张志千, 等. 骨关节炎相关细胞因子及生物标志物的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015,21(10):225-230.
- [5] 孙伟, 孙珺, 薛骋, 等. 基于基因芯片筛选恶性周围神经鞘瘤的核心基因和通路[J]. 徐州医科大学学报, 2019,39(11):836-842.
- [6] The Gene Ontology C. The gene ontology resource:20 years and still going strong[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019,47(D1):D330-D338.
- [7] KANEHISA M, SATO Y, FURUMICHI M, et al. New approach for understanding genome variations in KEGG [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019,47(D1):D590-D595.
- [8] WEI Y, MA X, SUN H, et al. EGFR signaling is required for maintaining adult cartilage homeostasis and attenuating osteoarthritis progression[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37 (5): 1012-1023.
- [9] SABBAH D A, HAJJO R, SWEIDAN K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20 (10): 815-834.
- [10] ZHANG X, ZHU J, LIU F, et al. Reduced EGFR signaling enhances cartilage destruction in a mouse osteoarthritis model [J]. *Bone Res*, 2014,2:14015.
- [11] 马小远. EGFR 通路在骨关节炎中的作用研究[D]. 济南:山东大学, 2017.
- [12] ALQAHTANI A, AYESH H S K, HALAWANI H. PIK3CA gene mutations in solid malignancies: association with clinicopathological parameters and prognosis [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,12(1):93.
- [13] WANG K, CHU M, WANG F, et al. Putative functional variants of PI3K/AKT/mTOR pathway are associated with knee osteoarthritis susceptibility [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34 (6):e23240.
- [14] SUN K, LUO J, GUO J, et al. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: a narrative review [J]. *Osteoarth Cartil*, 2020, 28 (4):400-409.
- [15] BYEON S E, YI Y S, OH J, et al. The role of SRC kinase in macrophage-mediated inflammatory responses [J]. *Med Inflamm*, 2012, 2012: 512926.
- [16] SUSVA M, MISSBACH M, GREEN J. SRC inhibitors: Drugs for the treatment of osteoporosis, cancer or both? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2000,21(12):489-495.
- [17] JANG K W, BUCKWALTER J A, MARTIN J A. Inhibition of cell-matrix adhesions prevents cartilage chondrocyte death following impact injury [J]. *J Orthop Res*, 2014,32(3):448-454.
- (收稿日期:2022-10-20 修回日期:2023-02-01)
- (上接第 1828 页)
- [12] XYLOURGIDIS N, MIN K, AHANGARI F, et al. Role of dual-specificity protein phosphatase DUSP10/MKP-5 in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019,317(5): L678-689.
- [13] HAN J, HE Y, ZHAO H, et al. Hypoxia inducible factor-1 promotes liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease by activating PTEN/p65 signaling pathway [J]. *J Cell biochemistry*, 2019,120(9):14735-14744.
- [14] PATERNOSTRO R, HEINISCH B B, REIBERG-ER T, et al. Dysbalanced sex hormone status is an independent predictor of decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2019,49(2):201-211.
- [15] ZHANG M, SUI W, XING Y, et al. Angiotensin IV attenuates diabetic cardiomyopathy via suppressing FoxO1-induced excessive autophagy, apoptosis and fibrosis [J]. *Theranostics*, 2021,11(18):8624-8639.
- (收稿日期:2022-10-12 修回日期:2023-01-11)