

• 论 著 •

基于网络药理学探讨黄芪甲苷治疗非酒精性
脂肪性肝病的作用机制*

刘应莉¹, 刘璇², 王艳荣¹, 张其良¹, 张秋瓚^{1△}

(天津市第四中心医院/南开大学附属第四中心医院:1. 消化内科;2. 药理科, 天津 300140)

[摘 要] **目的** 基于网络药理学方法探讨黄芪甲苷(AS-Ⅳ)治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的潜在作用机制。**方法** 通过 PharmMapper、Swiss-Target-Prediction、HERBs、TCMSP、ETCM 数据库建库以来至 2022 年 6 月预测 AS-Ⅳ的潜在作用靶标,搜索 GeneCards、OMIM 数据库中 NAFLD 的疾病靶标,利用 Cytoscape 软件获得 AS-Ⅳ治疗 NAFLD 潜在作用靶标,利用 String 绘制靶标蛋白质互作网络图,并进行基因本体功能注释分析及京都基因与基因组百科全书信号传导通路的富集分析。**结果** AS-Ⅳ可能作用于蛋白激酶 B 丝氨酸/苏氨酸激酶 1、血管内皮生长因子 A、表皮生长因子受体、一氧化氮合酶 3、雌激素受体 1、半胱天冬酶 3、哺乳动物雷帕霉素蛋白、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 等 32 个靶点,进一步调节环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G、哺乳动物雷帕霉素蛋白、胰岛素抵抗、腺苷酸活化蛋白激酶、丝裂原活化蛋白激酶、磷酸肌醇-3 激酶-蛋白激酶 B 等多个信号通路,发挥负性细胞死亡调节、细胞信号传导、正向分子功能调节、氧化应激反应抑制等多种生物学功能,抑制 NAFLD 发病过程中的炎症反应、氧化应激和胰岛素抵抗等机制。**结论** AS-Ⅳ可通过多靶点、多通路对 NAFLD 发挥作用,可能是 NAFLD 潜在的治疗药物。

[关键词] 黄芪甲苷; 非酒精性脂肪性肝病; 网络药理学; 作用机制; 多靶点治疗

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.007 **中图法分类号:**R575;R282.71

文章编号:1009-5519(2023)14-2372-07 **文献标识码:**A

Mechanism of astragaloside-Ⅳ in the treatment of nonalcoholic fatty
liver disease based on network pharmacology*

LIU Yingli¹, LIU Xuan², WANG Yanrong¹, ZHANG Qiliang¹, ZHANG Qiuzan^{1△}

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pharmacology, Tianjin Fourth

Central Hospital/The Fourth Central Hospital Affiliated to Nankai University, Tianjin 300140, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the potential mechanism of astragaloside Ⅳ (AS-Ⅳ) in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on network pharmacology. **Methods** The potential targets of AS-Ⅳ were predicted by PharmMapper, Swiss-Target-Prediction, HERBs, TCMSP, ETCM databases until June 2022, and the disease targets of NAFLD were searched in Genecards and OMIM databases. The potential targets of AS-Ⅳ in the treatment of NAFLD were obtained by Cytoscape software, and PPI maps of targets were drawn by String. Furthermore, the function annotation analysis of gene ontology and the enrichment analysis of signal transduction pathway in Kyoto encyclopedia of genes and genomics were carried out. **Results** AS-Ⅳ may work on protein kinase B serine/threonine kinase 1, vascular endothelial growth factor A, epidermal growth factor receptor, nitric oxide synthase 3, estrogen receptor 1, caspase 3, mammalian target of rapamycin, peroxisome proliferator-activated receptor-γ and other 32 targets, and further regulated cyclic guanosine phosphate-protein kinase G, mammalian rapamycin protein, insulin resistance, adenylyate-activated protein kinase, mitogen-activated protein kinase, phosphoinositide-3 kinase-protein kinase B and other signaling pathways, exerted negative cell death regulation, cell signal transduction, positive molecular function regu-

* 基金项目:天津市中医药管理局中医、中西医结合科研基金项目(2019127);天津市第四中心医院院级优秀人才培养计划项目(tjdszxyy20210016)。

作者简介:刘应莉(1986—),硕士研究生,主治医师,主要从事非酒精性脂肪性肝病的实验及临床研究。△ 通信作者, E-mail: qiuzan_zh@sina.com。

lation, and inhibited oxidative stress response and other biological functions. It could inhibit the inflammatory reaction, oxidative stress and insulin resistance in the pathogenesis of NAFLD. **Conclusion** AS-IV can play a role in the treatment of NAFLD through multiple targets and pathways, which may be a potential therapeutic drug for NAFLD.

[Key words] Astragaloside IV; Nonalcoholic fatty liver disease; Network pharmacology; Mechanism; Multi-target therapy

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是全身性代谢性疾病的组成部分之一, NAFLD 的全球流行率约为 25%^[1], 其中 10%~25% 为非酒精性脂肪性肝炎, 高达 25% 的非酒精性脂肪性肝炎可进展为肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌等^[2]。NAFLD 已成为人类健康的一大威胁, 但目前尚缺少特异性治疗药物。西医循证医学认为, NAFLD 的发病是脂质代谢紊乱、氧化应激反应、炎症反应失调、胰岛素抵抗、肠道菌群紊乱等多种机制共同作用的结果。大多数中医医学家认为, NAFLD 的发病关键病机为痰、湿、浊、瘀、热, 病变脏腑涉及肝、脾、肾等脏器。同时, 中药具有多成分-多靶点-多通路的优势, 在疾病治疗中具有独特的优势。故在祖国传统中医药宝库中寻找 NAFLD 的潜在治疗药物具有重要的现实意义。

传统中药黄芪具有补中益气、利水消肿、托毒生肌等功效, 临床和实验研究均证实, 黄芪对 NAFLD 具有良好的治疗作用^[3-4]。黄芪主要成分为黄芪多糖、皂甙、黄酮等, 黄芪甲苷(AS-IV)是黄芪药理活性的主要成分之一, 具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、调脂、降糖、抗菌、抗肿瘤、免疫调节等多种生物活性, 对中枢神经系统、心血管系统、肾脏、呼吸系统、内分泌系统、免疫系统均具有良好的保护作用^[5]。LIU 等^[6]进行的动物实验证实, AS-IV 可通过抑制细胞 Toll 样受体 4/肿瘤坏死因子- κ b 信号通路, 降低 NAFLD 大鼠血清转氨酶、炎症介质水平和肝脏脂肪变性发生率, 因 AS-IV 具有多靶点-多通路的药理学作用, 故尚不能全面阐述 AS-IV 在 NAFLD 治疗中的作用机制。近年来, 随着中药网络药理方法的出现和发展, 为系统而全面地阐述中药的药理学作用提供了良好而客观的方法学支持。故本研究通过网络药理学分析, 探讨了 AS-IV 在治疗 NAFLD 中的潜在作用靶点及机制, 旨在为后续更深入及更全面的研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 将多个数据库建库以来至 2022 年 6 月中基于网络药理学方法探讨 AS-IV 在治疗 NAFLD 中的潜在作用靶点及机制作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 AS-IV 潜在作用靶标预测 利用 PharmMap-

per (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)、Swiss-Target-Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>)、HERBs (<http://herb.ac.cn/>)、TCM-SP (<https://tcmispw.com/tcmisp.php>)、ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/Index>) 等多个中药小分子靶标潜在识别平台对 AS-IV 的潜在作用靶标进行预测。并同时搜集的多个数据库中 AS-IV 的潜在作用靶标进行去重复整理, 进而得到 AS-IV 的潜在作用靶标。AS-IV 化学结构见图 1。

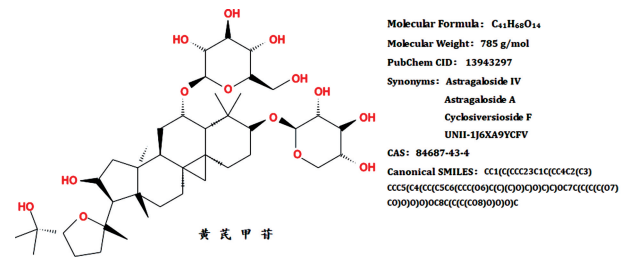


图 1 AS-IV 化学结构

1.2.2 获取 NAFLD 相关靶标 以“non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)”为关键词搜索 GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org/>) 和人类孟德尔遗传数据库 (OMIM, <https://omim.org>) 中 NAFLD 的疾病靶标, 通过去重复处理以获得 NAFLD 的疾病靶标。

1.2.3 构建 AS-IV-靶标-疾病网络 将获取的 AS-IV 潜在作用靶标与 NAFLD 的疾病靶标分别导入 Cytoscape 软件 (<https://cytoscape.org>) 得到 AS-IV 潜在靶标网络及 NAFLD 的疾病网络, 进一步利用 Cytoscape 中“Merge”等插件对以上网络进行取交集处理, 得到“AS-IV-作用靶标-NAFLD”新网络, 并导出此新网络中的所有节点和边线数据作为 AS-IV 治疗 NAFLD 的潜在作用靶点。

1.2.4 构建 AS-IV-疾病靶标相互作用网络和筛选核心靶标蛋白 利用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 对上述筛选得到的 AS-IV 治疗 NAFLD 的潜在靶标进行转换格式, 并导入 String 数据库 (<https://string-db.org>) 中“Multiple proteins”的输入模块, 选择人源种属, 最小互作分数为 0.4 得到蛋白质互作网络 (PPI) 图, 同时, 利用 Cytoscape 中的 String

App 插件将其导入 Cytoscape 中。随后利用 Cytoscape 的“Network Analyze”工具对 PPI 的节点度值进行分析,该值越高表示该节点在此网络中的意义越大。

1.2.5 基因本体(GO)功能注释分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号传导通路富集分析 利用 GO 数据库(<http://geneontology.org>)及 KEGG 信号传导通路(<https://www.kegg.jp>)对 AS-IV 治疗 NALFD 的潜在作用靶点进行功能与信号通路的注释和富集,并利用 R 语言软件进行计算 P 值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。在 GO 功能注释分析中筛选出 Biological process、Molecular function、Cellular component 三大模块中 P 值最小的前 20 条进行功能注释。KEGG 通路富集分析则同样根据所注释通路的多少筛选出 P 值最低的前 20 条信号通路进行后续分析。

2 结 果

2.1 AS-IV 治疗 NAFLD 的潜在作用靶点 通过对靶标数据的搜集与整理得到 AS-IV 与 NAFLD 靶标韦恩图。见图 2。NAFLD 疾病靶点 1 198 个,AS-IV 潜在作用靶标 167 个,AS-IV 治疗 NAFLD 的潜在作用

靶标 32 个,提示 AS-IV 可能通过多靶点效应作用于 NAFLD。

2.2 AS-IV-靶标-NAFLD 调控网络 构建的 AS-IV-靶标-NAFLD 调控网络见图 3。NAFLD 是一类由多靶标调控的复杂发病机制的疾病,AS-IV 作为中药黄芪中的主要化学活性成分同样具有潜在的多靶点调节作用。通过对 NAFLD 的靶标网络与 AS-IV 的潜在作用靶标网络取交集处理提示 AS-IV 可通过血管内皮生长因子 A、成纤维细胞生长因子 1、蛋白激酶 B (AKT) 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 等 32 个靶点对 NAFLD 发挥治疗作用。见表 1。

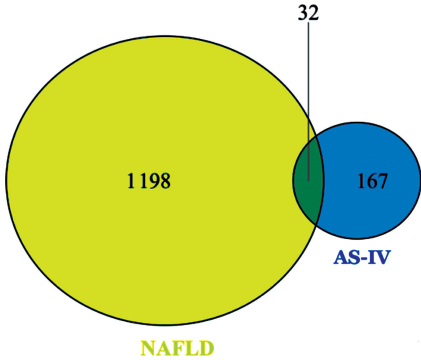


图 2 AS-IV- NAFLD 靶标统计韦恩图

表 1 AS-IV 治疗 NAFLD 的潜在靶点

编号	蛋白识别号	中文名称	简写	全称
1	P15692	血管内皮生长因子 A	VEGFA	vascular endothelial growth factor A
2	P05230	成纤维细胞生长因子 1	FGF1	fibroblast growth factor 1
3	P34972	大麻素受体	CNR2	cannabinoid receptor 2
4	Q12908	回肠钠/胆汁酸协同转运蛋白	NTCP2/SLC10A2	Ileal sodium/ bile acid cotransporter
5	Q13464	Rho 相关含卷曲螺旋蛋白激酶 1	ROCK1	Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1
6	P31749	AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1	AKT1	AKT serine/threonine kinase 1
7	P07550	β 肾上腺素能受体 2	ADRB2	Beta-2 adrenergic receptor
8	P42345	哺乳动物雷帕霉素蛋白	MTOR	mammalian target of rapamycin
9	P08069	胰岛素样生长因子 1 受体	IGF1R	insulin like growth factor 1 receptor
10	P28845	皮质类固醇 11 β 脱氢酶同工酶 1	DH11	Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1
11	P07477	胰蛋白酶-1	TRY1	Trypsin-1,
12	P08581	肝细胞生长因子受体	MET/HGFR	Hepatocyte growth factor receptor
13	P14416	多巴胺受体 D2	DRD2	dopamine receptor D2
14	P11511	细胞色素 P450 19A	CP19A	Cytochrome P450 19A
15	P02768	白蛋白	ALBU	Albumin
16	P02766	甲状腺素	TTHY	Transthyretin
17	P02652	载脂蛋白 A2	APOA2	apolipoprotein A2
18	P09211	谷胱甘肽-转移酶	GSTP1	glutathione S-transferase pi 1
19	P37231	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	PPARG	peroxisome proliferator activated receptor gamma
20	Q13231	几丁质酶 1	CHIT1	Chitotriosidase-1
21	P03372	雌激素受体 1	ESR1	estrogen receptor 1

续表 1 AS-IV 治疗 NAFLD 的潜在靶点

编号	蛋白识别号	中文名称	简写	全称
22	Q06124	酪氨酸蛋白磷酸酶非受体 11 型	PTN11	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11
23	P42574	半胱天冬酶 3	CASP3	caspase 3
24	P00325	醇脱氢酶 1B	ADH1B	Alcohol dehydrogenase 1B
25	P00533	表皮生长因子受体	EGFR	epidermal growth factor receptor
26	P55055	核受体亚家族 1H2	NR1H2	nuclear receptor subfamily 1 group H member 2
27	P49841	糖原合成酶激酶 3β	GSK3β	glycogen synthase kinase 3 beta
28	P29474	一氧化氮合酶 3	NOS3	nitric oxide synthase 3
29	P04278	性激素结合球蛋白	SHBG	sex hormone binding globulin
30	P15090	脂肪酸结合蛋白 4	FABP4	fatty acid binding protein 4
31	P06737	糖原磷酸化酶 L	PYGL	glycogen phosphorylase L
32	P27487	二肽基肽酶 4	DPP4	dipeptidyl peptidase 4

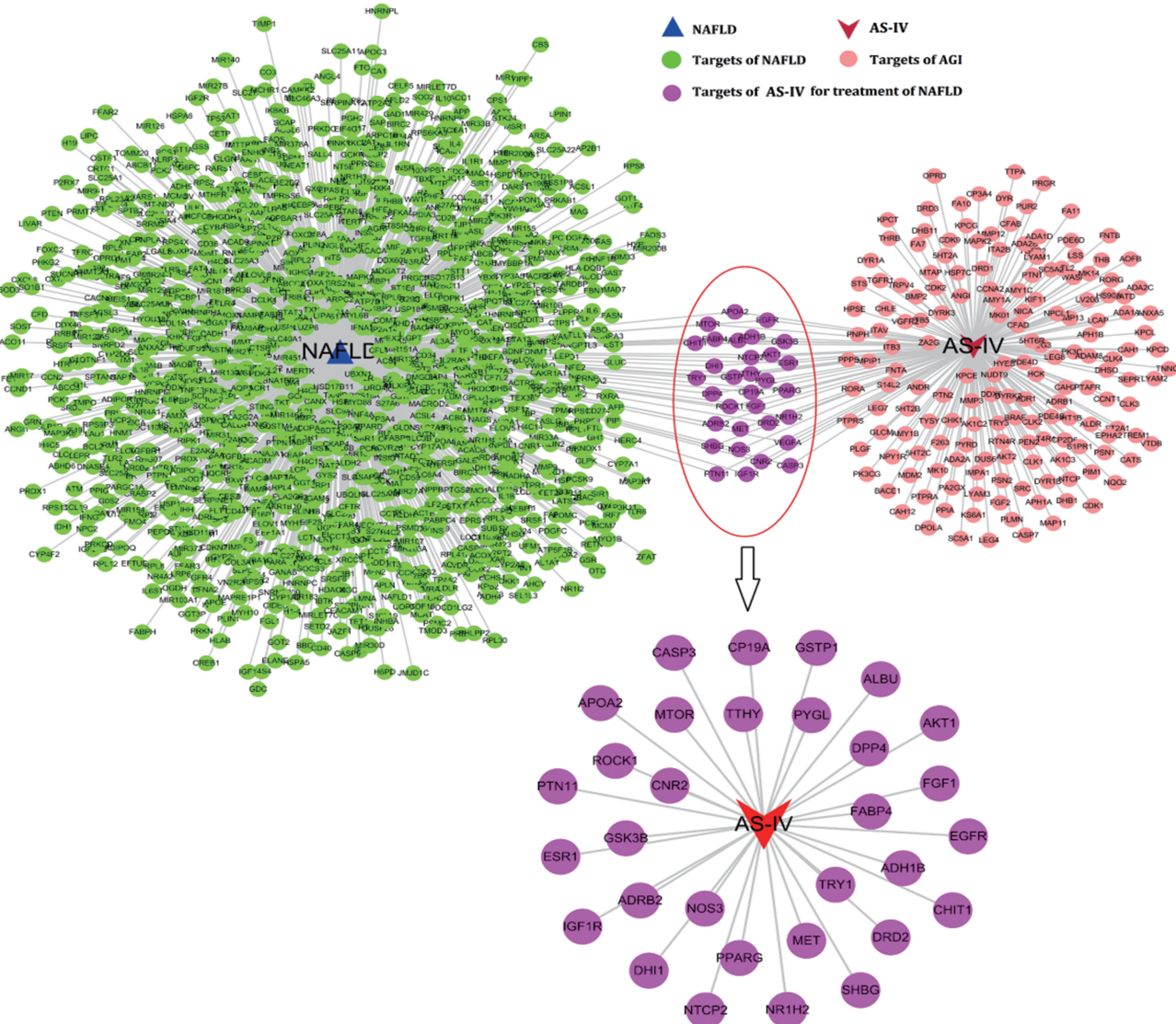
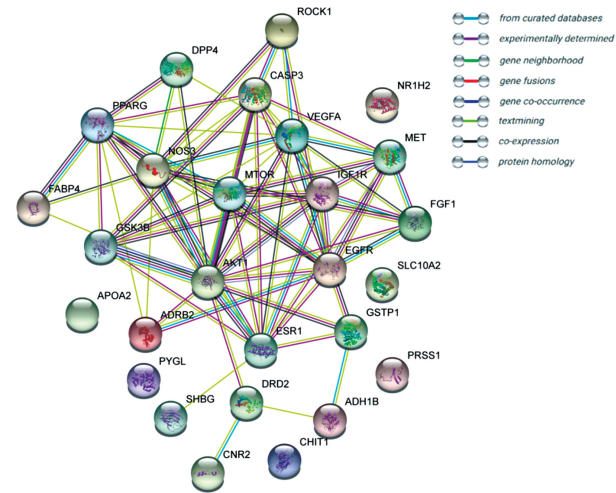


图 3 AS-IV-靶点-NAFLD 调控网络图

2.3 AS-IV 治疗 NAFLD 靶点之间相互作用网络及核心靶点分析 利用 String 数据库分析得到 AS-IV 治疗 NAFLD 相关靶标的 PPI 网络图。见图 4。利用 Cytoscape 对 PPI 网络的节点度值进行分析获得 AS-

Ⅳ治疗 NAFLD 核心靶点。因 String 和 Uniprot 数据库无法识别 DHI1、CP19A、ALBU、TTHY、PTN11 靶标,故以上 5 个靶标蛋白在绘制 PPI 网络图时去除。根据靶标蛋白节点关联度值绘制出核心靶标的热图。见图 5。AKT1、VEGFA、EGFR、NOS、ESR1、CASP3、MTOR、PPARG 连接节点数较多,超过 10 条,提示蛋白之间互作关系较为密切,可能为潜在核心靶点。



注:各个节点表示靶标蛋白,各节点间连线表示预测的蛋白之间相互作用及依据来源。

图 4 AS-Ⅳ-NAFLD 靶点 PPI 网络图

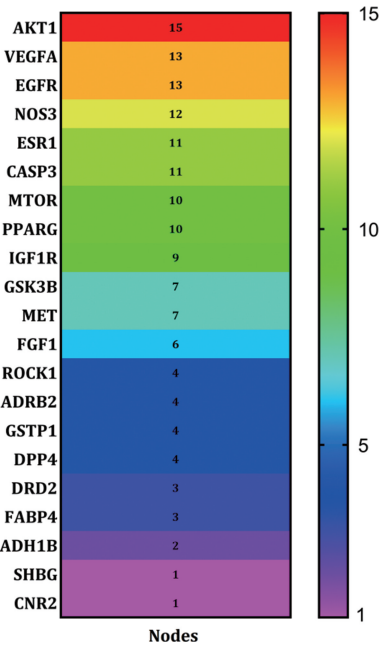


图 5 AS-Ⅳ-NAFLD 核心靶标热图

2.4 GO 功能富集分析 根据 P 值及富集的数目筛选出前 20 个 GO 功能富集分析结果,GO 生物功能富集程度由高至低依次为负性细胞死亡调节、细胞信号传导、正向分子功能调节、氧化应激反应、催化活性、稳态、转移酶活性调节等生物学功能。见图 6。

2.5 KEGG 信号传导通路富集分析 根据 P 值筛选出前 20 条 KEGG 信号传导通路富集分析,AS-Ⅳ治疗 NAFLD 的信号通路主要涉及环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G 信号通路、脂肪细胞脂肪分解调节通路、mTOR 信号通路、雌激素信号通路、胰岛素信号通路、松弛素信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路、甲状腺激素信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、生命调节途径、ErbB 信号通路、Ras 信号通路、内分泌治疗抵抗、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、Ras 相关蛋白-1 信号通路、胰岛素抵抗、黏着、缺氧诱导因子-1 信号通路、磷酸肌醇-3 激酶(PI3K)、Akt 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制

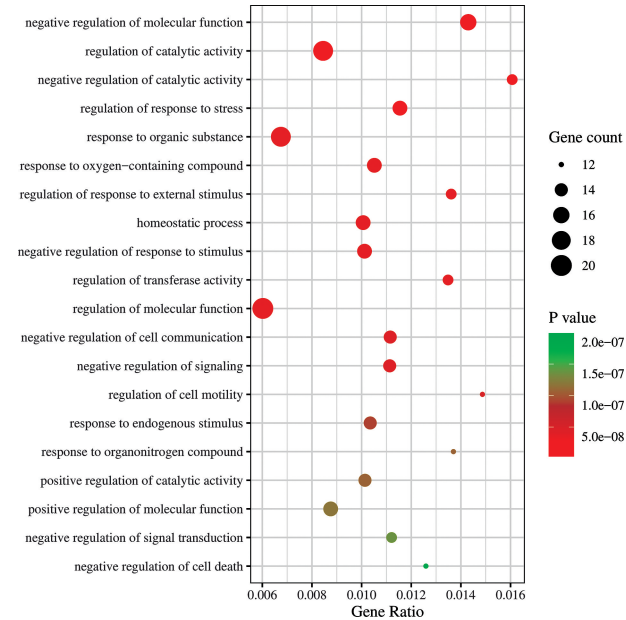


图 6 GO 功能分析气泡图

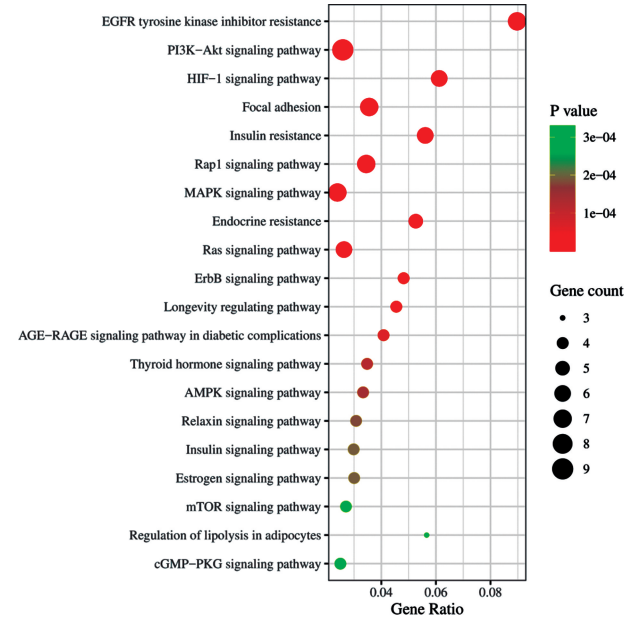


图 7 KEGG 信号通路富集分析气泡图

3 讨 论

AS-IV 是具环烷型三萜苷类化合物,其药理学作用广泛,可通过多靶点对多种疾病和器官起到治疗和保护作用。AS-IV 的药理学作用:(1)抗免疫炎症反应和免疫调节作用;(2)抗肿瘤细胞活性和转移作用;(3)降糖、调脂和调节能量代谢作用;(4)抗氧化应激反应;(5)抗纤维化作用,对缺血性缺氧性脑病、糖尿病、糖尿病肾病、肝癌、胃癌、炎症性肠病、肝纤维化等多种疾病均有一定的治疗作用^[7]。AS-IV 在肝脏疾病治疗方面的研究结果显示,AS-IV 可活化 AMPK 信号通路,减轻游离脂肪酸诱导的内质网应激和肝脏脂肪变^[8],通过调节 Ser372 上 AMPK 依赖性固醇调节元件结合蛋白-1c 的磷酸化减弱 HepG2 细胞的胰岛素抵抗和脂质蓄积^[9]。有动物研究结果显示,AS-IV 可减少高脂饮食造成的脂肪细胞内环磷酸腺苷的聚集,抑制葡萄糖生成并减少肝脏脂肪变性^[10]。AS-IV 还可抑制 p38 MAPK 活性,并激活核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路,抑制肝星状细胞活化,减少细胞外基质沉积,显著改善肝纤维化^[11]。体内外实验均发现,AS-IV 可抑制乙醇诱导的核因子- κ B 信号的激活、抑制氧化应激反应,从而恢复受损线粒体膜电位,提示其对酒精性脂肪肝可能具有一定的治疗作用^[12]。此外,AS-IV 可调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,降低炎性细胞因子——肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 水平,抑制炎症反应,治疗肝硬化^[13]。在肝脏肿瘤方面有研究表明,AS-IV 可通过靶向 Akt/GSK3 β / β -连环蛋白途径抑制细胞上皮间充质转化,从而减弱肝癌细胞的侵袭和迁移能力^[14]。

AS-IV 通过作用于转化生长因子- β 1 /Smad 和核因子相关因子 2/血红素加氧酶-1 信号通路,上调 pSmad3C、磷酸化核因子 E2 相关因子 2、血红素加氧酶 1、醌氧化还原酶 1 基因的表达,下调 pSmad2C、pSmad2L、pSmad3L、纤溶酶原激活物抑制剂-1、 α 平滑肌肌动蛋白基因表达,从而显著抑制原发性癌症的发展,降低了原发性癌症的复发^[15]。可见 AS-IV 可具有多通路、多机制的肝脏保护作用。本研究基于网络药理学分析结果显示,AS-IV 治疗 NAFLD 的潜在靶点有 32 个,VEGFA、AKT1、EGFR、NOS3、ESR1、CASP3、MTOR、PPARG 可能是核心靶点,潜在关键信号通路为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂通路,PI3K/AKT 信号通路,缺氧诱导因子-1 信号通路、黏着斑、胰岛素抵抗、MAPK 信号通路、Ras 信号通路等,以上信号通路与 NAFLD 发病的炎症反应、氧化应激和胰岛素抵抗等病理生理过程密切相关,提示 AS-IV 可能为治疗 NAFLD 的潜在药物。

网络药理学从系统生物学和生物网络平衡的角度分析,基于系统生物学、基因组学、蛋白组学等学科理论,运用高通量组学数据分析和网络数据库检索等技术,揭示药物-基因-靶点-疾病相互作用的关系,其采用多靶点、多通路的研究方法,能更全面地阐述中医药在疾病治疗方面的机制,为中药的机制研究提供循证医学方法支持,也是近年来新兴的中药机制研究方法。但同时网络药理学的研究方法依赖于数据库检索,故数据库的完整性和准确性对预测结果具有决定性作用^[16]。此外因中药在体内的代谢、吸收和转化作用,其在疾病治疗过程中的最终药理学机制与网络药理学预测出的机制可能存在一定的差异,故需通过实验进一步加以验证。提示网络药理学研究方法也存在一定的缺陷。目前,网络药理学主要用于中药的有效成分、作用机制和毒理研究,在未来中医药的研究中随着数据库的不断完善,网络药理学可能将成为中医药科学研究的一个重要循证医学方法,在中医药的药物开发和临床治疗中发挥一定的作用,并进一步推动中医药的信息化、现代化和国际化发展^[17]。

综上所述,AS-IV 对 NAFLD 具有多靶点、多通路的调节作用,提示 AS-IV 是 NAFLD 潜在治疗药物,但本研究预测出的 AS-IV 治疗 NAFLD 的靶标和信号通路尚需进一步的实验研究加以验证。

参考文献

- [1] POWELL E E, WONG V W, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [2] KANWAL F, SHUBROOK J H, ADAMS L A, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1657-1669.
- [3] 左草. 黄芪降脂汤治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [4] 王炳予, 张雅丽, 杨磊, 等. 基于 16S rRNA 技术探讨芪参汤治疗非酒精性脂肪性肝纤维化的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(1): 18-24.
- [5] YANG Y, HONG M, LIAN W W, et al. Review of the pharmacological effects of astragaloside IV and its autophagic mechanism in association with inflammation [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(28): 10004-10016.
- [6] LIU Y L, ZHANG Q Z, WANG Y R, et al. As-

tragaloside IV improves high-fat diet-induced hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease rats by regulating inflammatory factors level via TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 605064.

[7] 蒋微, 蒋式骊, 刘平. 黄芪甲苷的药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(9): 2121-2124.

[8] ZHOU B, ZHOU D L, WEI X H, et al. Astragaloside IV attenuates free fatty acid-induced ER stress and lipid accumulation in hepatocytes via AMPK activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(7): 998-1008.

[9] WANG C, LI Y, HAO M, et al. Astragaloside IV inhibits triglyceride accumulation in insulin-resistant HepG2 cells via AMPK-induced SREBP-1c phosphorylation[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 345.

[10] DU Q, ZHANG S, LI A, et al. Astragaloside IV inhibits adipose lipolysis and reduces hepatic glucose production via akt dependent PDE3B expression in HFD-Fed mice[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 15.

[11] DONG H, GUO H, LIANG Y, et al. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to suppress hepatic stellate cells activation in vitro[J]. *Free Radic Res*, 2017, 51(2): 167-178.

[12] JIANG Z B, GAO J, CHAI Y H, et al. Astragaloside alleviates alcoholic fatty liver disease by suppressing oxidative stress[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(8): 718-729.

[13] WEI R, LIU H, CHEN R, et al. Astragaloside IV combating liver cirrhosis through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 393-397.

[14] QIN C D, MA D N, REN Z G, et al. Astragaloside IV inhibits metastasis in hepatoma cells through the suppression of epithelial-mesenchymal transition via the Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1725-1735.

[15] ZHANG C, LI L, HOU S, et al. Astragaloside IV inhibits hepatocellular carcinoma by continually suppressing the development of fibrosis and regulating pSmad3C/3L and Nrf2/HO-1 pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114350.

[16] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读[J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.

[17] WANG X, WANG Z Y, ZHENG J H, et al. TCM network pharmacology: A new trend towards combining computational, experimental and clinical approaches[J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(1): 1-11.

(收稿日期: 2022-12-06 修回日期: 2023-02-18)

(上接第 2371 页)

[16] BU X, JIN C, FAN R, et al. Unmet needs of 1210 Chinese breast cancer survivors and associated factors: A multicentre cross-sectional study[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 135.

[17] SYARIF H, WALUYO A, AFIYANTI Y, et al. Cognitive Perception among post-chemotherapy, non-chemotherapy breast cancer survivors and non-cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(6): 1775-1780.

[18] ADACHI Y, OZE I, SAWAKI M, et al. Impact of adjuvant endocrine therapy on prognosis in small hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2021, 28(5): 1087-1095.

[19] GAO P, YOU L, WU D, et al. Adherence to endocrine therapy among Chinese patients with breast cancer: Current status and recommendations for improvement[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2018, 12: 887-897.

[20] MIROSEVIC S, PRINS J B, SELIC P, et al. Prevalence and factors associated with unmet needs in post-treatment cancer survivors: A systematic review[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2019, 28(3): e13060.

[21] BARR K, HILL D, FARRELLY A, et al. Unmet information needs predict anxiety in early survivorship in young women with breast cancer[J]. *J Cancer Surviv*, 2020, 14(6): 826-833.

(收稿日期: 2022-10-19 修回日期: 2023-02-23)