



## 基于生物信息学技术探讨补骨脂致肝损伤的作用机制

余丹, 迟骁玮

### Mechanism of *Psoralea corylifolia* Linn on liver injury based on bioinformatics

YU Dan, CHI Xiaowei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202103054>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

催化菘蓝活性木脂素生物合成的漆酶基因家族生物信息学分析

Bioinformatics analysis of laccases involved in active lignans' biosynthesis in *Isatis indigotica*

药学实践杂志. 2017, 35(3): 208-214 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.005

异烟肼致肝损伤发病机制的研究进展

Research progress on the pathogenesis of isoniazid induced liver injury

药学实践杂志. 2019, 37(4): 289-293 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.001

新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的原因及保肝药物治疗

Causes of liver injury in patients with COVID-19 and treatment with hepatoprotective drugs

药学实践杂志. 2020, 38(6): 481-484 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003055

1例甲巯咪唑致全血细胞减少及肝损伤患者的药学监护

Pharmaceutical care for a patient with pancytopenia and liver injury induced by methimazole

药学实践杂志. 2021, 39(1): 86-89 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004025

丙戊酸钠用药差错致肝损伤: 病例分析

Liver damage caused by sodium valproate medication error: a case report

药学实践杂志. 2019, 37(5): 466-469 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.016

异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤疗效的Meta分析

A Meta-analysis on magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of antituberculosis drug-induced liver injury

药学实践杂志. 2019, 37(4): 375-379 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.018



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

## 基于生物信息学技术探讨补骨脂致肝损伤的作用机制

余 丹<sup>1</sup>, 迟骁玮<sup>2</sup> (1. 南京中医药大学医学院·整合医学学院, 江苏 南京 210023; 2. 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心, 北京 100044)

**[摘要]** 目的 基于生物信息学技术建立补骨脂成分-靶点-信号通路-肝损伤网络, 探讨补骨脂导致肝损伤的作用机制。方法 通过 TCMIP 数据库收集补骨脂成分以及肝损伤有关的靶点, 依据反向药效团匹配方法预测补骨脂成分的作用靶点; 采用 Cytoscape 构建补骨脂成分-靶点网络, 对补骨脂作用靶点构建网络模型进行 GO 与 KEGG 富集分析。结果 补骨脂中有 22 个成分作用于 31 个肝损伤靶点蛋白, 血清白蛋白(ALB)、谷胱甘肽 S-转氨酶 P(GSTP1)、运甲状腺素蛋白(TTR)和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPARG)可能是关键节点蛋白。KEGG 分析遴选出化学物致癌、AMPK、PPAR 信号、P450 代谢和谷胱甘肽等信号通路。结论 补骨脂可能是作用于 ALB、GSTP1、TTR 与 PPARG 等靶点并调控五类信号通路导致肝损伤。

**[关键词]** 补骨脂; 生物信息学; 肝损伤

**[中图分类号]** R285

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2022)03-0254-05

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.202103054

## Mechanism of *Psoralea corylifolia* Linn on liver injury based on bioinformatics

YU Dan<sup>1</sup>, CHI Xiaowei<sup>2</sup> (1. School of Medicine & Holistic Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Development Center for Medical Science & Technology National Health Commission of the People's Republic of China, Beijing 100044, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the mechanism of *Psoralea corylifolia* Linn (PCL) on liver injury by establishing the biological function and pathway network of PCL components, targets and protein interactions based on bioinformatics. **Methods** The components of PCL and potential liver-injury related targets were collected from TCMIP database. The targets of PCL were predicted by the reverse pharmacophore matching method. Cytoscape software was applied for the construction of active components-targets network map. Protein-protein interaction network was constructed by STRING database. Gene ontology functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were conducted to predict the liver injury mechanism of PCL. **Results** 22 components were identified from PCL with the corresponding 31 potential liver injury targets, mainly on serum albumin (ALB), glutathione S-transferase P (GSTP1), transthyretin (TTR) and peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARG) by PPI network analysis. The chemical carcinogenesis, adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase (AMPK) signal, PPAR signal, liver enzyme P450 and its harmful substance metabolism, glutathione metabolism and other signaling pathways were selected by KEGG analysis. **Conclusion** The active components of PCL may target on ALB, GSTP1, TTR and PPARG to regulate AMPK and PPAR signaling pathways, leading to liver injury.

**[Key words]** *Psoralea corylifolia* Linn; bioinformatics; liver injury

补骨脂(*Psoralea corylifolia* Linn)为豆科植物, 以干燥成熟果实入药, 性温, 味辛、苦, 归肾、脾经。有温肾助阳, 纳气平喘, 温脾止泻等功效, 主治骨质疏松症、骨软化症、关节痛、哮喘、白癜风、银

屑病、遗尿尿频、肾虚作喘等疾病, 在中医临床治疗中被广泛应用于脾肾阳虚的治疗, 但长期或者超量使用补骨脂及其制剂可导致肝损伤, 临床表现主要为皮肤巩膜黄染、尿黄、乏力和食欲不振, 同时伴有丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(T-Bil)和直接胆红素(D-Bil)等生化指标不同程度升高, 肝脏肿大或肝脏弥漫性病变。实验研究也表明, 长期或大剂量服用补骨脂可引起大鼠不同程度的肝损伤。然而, 补骨脂肝损伤成分和潜在机制至今尚未得到阐明。在本研究中, 我们通过生物信息学工具

**[基金项目]** 高等学校博士学科点专项科研基金(20130096120012)

**[作者简介]** 余 丹, 硕士, 研究方向: 药代动力学研究, Email: yud@njucm.edu.cn

**[通信作者]** 迟骁玮, 博士, 研究方向: 生化药学研究, Email: ccxww86@163.com

评价补骨脂诱导肝损伤的潜在作用机制,为补骨脂肝损伤的临床和基础研究提供参考依据。

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 软件与数据库

TCMIP (<http://lsp.nwu.edu.cn/>, Version 2.3); Pharm Mapper (<http://59.78.96.61/pharmmapper/>); Uniprot 数据库中 UniprotKB 检索功能(<http://www.uniprot.org/>); String 数据库 (<https://string-db.org/>, Version 4.5.0); Disgenet (<https://www.disgenet.org/>); DAVIA 基因富集分析网站 (<http://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>); Cytoscape 软件 (Version 2.7.1); Chembiodraw Ultra 软件 (Version 14.0)

### 1.2 补骨脂肝损伤成分筛选与靶点预测

通过 TCMIP 数据库获取补骨脂所有化学成分,再结合文献挖掘与整理,筛选出补骨脂的主要成分,并对成分进行预测。

登陆 Pharm Mapper 服务器,上传上述补骨脂成分,获得虚拟筛选结果。利用 UniProt 数据库中 UniProtKB 搜索功能,输入蛋白名称,限定物种为人,预测补骨脂成分的作用靶点。

在 Disgenet 数据库中搜索药物性肝损伤相关的基因,去除重复基因和假阳性基因,与上述 Pharm Mapper 服务器中返回的靶点相匹配,得到补骨脂成分诱导肝损伤的潜在作用靶点。

### 1.3 网络构建与分析

将补骨脂诱导肝损伤的作用靶点导入 String 数据库,利用 Multiple proteins 工具,选择“Homo Sapiens”为生物体,获取蛋白相互作用。将补骨脂成分和作用靶点信息以源节点和节点直接导入 Cytoscape 3.7.1,构建药材-成分-靶标-疾病网络。借助 Network Analyzer 工具对网络进行拓扑参数分析,并筛选出补骨脂诱导肝损伤的关键靶蛋白。

### 1.4 基因本体功能 (GO) 注释和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

用 DAVID 6.7 (<http://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>) 对补骨脂药物性肝损伤 PPI 网络中的节点蛋白进行 GO 注释和 KEGG 通路分析,并采用 R 软件对结果进行图形化表示。

## 2 结果

### 2.1 补骨脂成分的相关信息

从 TCMIP 数据库中共筛选出的 32 个相关化合物,其中补骨脂素、补骨脂酚、补骨脂查尔酮、异补骨脂素和甲氧补骨脂素等 22 个符合 Lipinski5

规则,而补骨脂素、异补骨脂素和补骨脂酚为补骨脂主要成分。因此,上述 22 个化合物全部纳入进一步研究,化合物名称及详细信息见表 1。

表 1 补骨脂成分及相关信息

化合物	相对分子质量	AlogP	氢键供体数	氢键受体数	Pub ChemID
双羟异补骨脂定	368.30	2.0	3	7	5316096
补骨脂酚	338.40	2.8	2	5	5320772
补骨脂定	336.30	4.7	2	5	5281806
异新补骨脂查尔酮	298.29	3.0	2	5	5318608
异补骨脂二氢黄酮	324.40	4.1	2	4	193679
补骨脂异黄酮醛	282.25	2.5	2	5	44257227
槐属香豆雌烷 A	334.30	4.0	1	5	14630492
补骨脂呋喃查尔酮	340.40	3.5	3	5	6476086
新补骨脂查尔酮	298.29	3.0	2	5	5320052
补骨脂二氢黄酮甲醚	338.40	4.4	1	4	10337211
补骨脂香豆雌烷 B	352.30	3.1	2	6	5321820
补骨脂乙素	324.40	5.1	3	4	5281255
新补骨脂异黄酮	322.40	4.4	2	4	5320053
补骨脂查尔酮	324.40	5.1	3	4	6450879
补骨脂色烯素	322.40	4.5	2	4	5321800
异补骨脂定	336.30	4.1	1	5	12304285
甲氧补骨脂素	216.19	1.9	0	4	4114
补骨脂呋喃香豆精	186.16	2.3	0	3	3083848
异补骨脂素	186.16	2.0	0	3	10658
补骨脂素	186.16	2.3	0	3	6199
补骨脂香豆雌烷 A	353.30	3.1	2	6	5321811
补骨脂定-2',3'-环氧化物	352.30	3.3	2	6	44257529

### 2.2 补骨脂成分肝损伤的靶点预测

将补骨脂 22 个成分输入 Pharm Mapper 中,得到所有潜在在蛋白质靶点,经 UniProt 转化为基因 ID,并与 Disgenet 数据库中 8 类药物性肝损伤挖掘的疾病基因 ID 根据匹配度由高到低进行排序,去除重复后,匹配共得到 31 个补骨脂潜在的肝损伤作用靶点,见表 2。

### 2.3 补骨脂成分-靶点-信号通路-肝损伤网络构建与分析

采用 Cytoscape 软件的 Merge 功能构建补骨脂成分-靶点-信号通路-肝损伤网络模型,如图 1 所示(绿色椭圆代表靶点,黄色椭圆代表成分,粉红色菱形代表疾病,紫色椭圆表示补骨脂),节点代表活性或靶点,边代表成分、作用靶点和疾病间的相互关联,其中共有 60 个节点,327 个边。节点的大小与度的大小呈正比关系,节点越大表示该节点的度



表 2 补骨脂成分潜在肝损伤作用靶点

序号	Uniprot ID	基因靶点	蛋白靶点
1	P28161	GSTM2	glutathione S-transferase Mu 2
2	O75469	NR1I2	nuclear receptor subfamily 1 group I member 2
3	P02768	ALB	serum albumin
4	P11712	CYP2C9	cytochrome P450 2C9
5	P09211	GSTP1	glutathione S-transferase P
6	P04179	SOD2	superoxide dismutase [Mn], mitochondrial
7	Q96R11	NR1H4	bile acid receptor
8	P05089	ARG1	arginase-1
9	P00374	DHFR	dihydrofolate reductase
10	P02774	GC	vitamin D-binding protein
11	P00390	GSR	glutathione reductase, mitochondrial
12	P09601	HMOX1	heme oxygenase 1
13	P05019	IGF1	insulin-like growth factor I
14	P80188	LCN2	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
15	P17931	LGALS3	galectin-3
16	P08253	MMP2	72 000 type IV collagenase
17	P00491	PNP	purine nucleoside phosphorylase
18	Q08257	CRYZ	quinone oxidoreductase
19	Q07869	PPARA	peroxisome proliferator-activated receptor alpha
20	Q00796	SORD	sorbitol dehydrogenase
21	P49888	SULT1E1	sulfotransferase 1E1
22	O00204	SULT2B1	sulfotransferase 2B1
23	P36897	TGFBR1	TGF-beta receptor type-1
24	P02766	TTR	transthyretin
25	Q14994	NR1I3	nuclear receptor subfamily 1 group I member 3
26	Q13133	NR1H3	oxysterols receptor LXR-alpha
27	P37231	PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
28	O60760	HPGDS	hematopoietic prostaglandin D synthase
29	P04035	HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase
30	P06702	S100A9	protein S100-A9
31	P09488	GSTM1	glutathione S-transferase Mu 1

越大。依据拓扑分析, 13 个成分的度值大于 10, 分别为补骨脂素、补骨脂定、补骨脂酚、异新补骨脂查尔酮、异补骨脂黄酮、补骨脂异黄酮醛、异补骨脂定、双羟异补骨脂定、新补骨脂查尔酮、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂乙素、补骨脂查尔酮、新补骨脂异黄酮; 具有较高度值的靶点蛋白有血清白蛋白(ALB)、谷胱甘肽 S-转移酶 P(GSTP1)、运甲状腺素蛋白(TTR)和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPARG)。

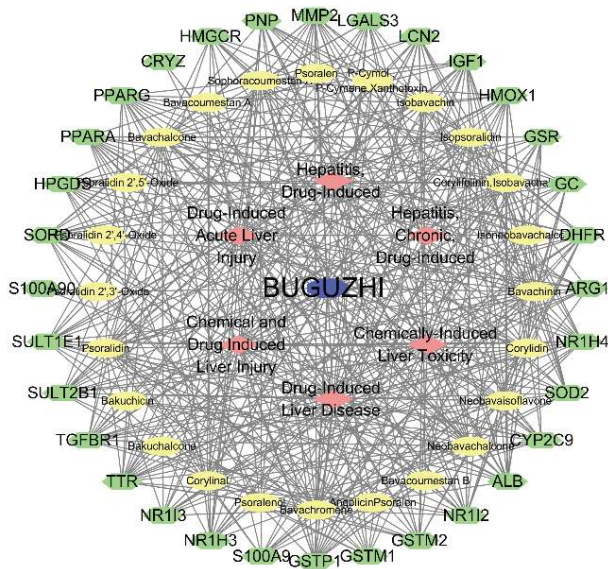


图 1 补骨脂成分-靶点-肝损伤网络

采用 DAVID 在线富集平台进行生物学功能分析, 获得 103 个 GO 注释(黄色表示生物学过程、绿色表示细胞组成、蓝色表示分子功能)。GO 分析表明, 靶蛋白大多富集于 RNA 聚合酶 II 启动子启动转录、类固醇激素介导的信号通路、信号转录、DNA 模板转录正调控、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、氧化还原反应、固有免疫应答、细胞对脂多糖(LPS)的反应、细胞氧化解毒等生物学过程, 见图 2。此外, KEGG 富集分析表明, 5 条通路( $P<0.05$ )受补骨脂的影响, 包括化学物致癌、AMPK 信号通路、PPAR 信号通路、肝药酶 P450(CYP)有害物代谢和谷胱甘肽代谢通路等, 结果见图 3。

### 3 讨论

在临床上, 补骨脂被广泛应用于治疗骨质疏松、银屑病等多种疾病, 其所导致的药物性肝损伤已引起人们关注, 但对于其肝损伤成分及分子机制的研究尚不深入。为了探究补骨脂所致肝损伤的作用机制, 本研究从补骨脂的成分出发, 借助生物信息学技术构建了补骨脂药材-成分-靶点-信号通路-肝损伤网络, 分析补骨脂中成分与靶点的作用关系, 为其导致肝损伤作用机制研究提供了参考。

通过数据库检索, 我们发现补骨脂主要含有补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚、补骨脂定、新补骨脂异黄酮和补骨脂二氢黄酮甲醚等 22 个成分<sup>[1-5]</sup>, 其中补骨脂素、异补骨脂素和补骨脂酚等为主要成分<sup>[5-6]</sup>。补骨脂中个别成分已被发现具有导致肝损伤的作用, 如研究发现补骨脂素与补骨脂酚可通过降低 BSEP 蛋白的表达, 升高 NTCP 和 CYP7A1 蛋

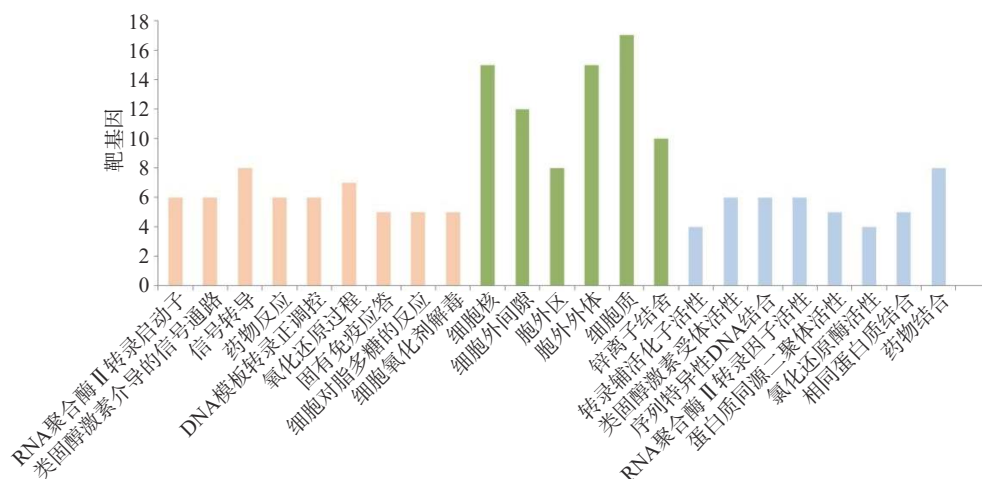


图2 补骨脂肝损伤靶点的GO富集图

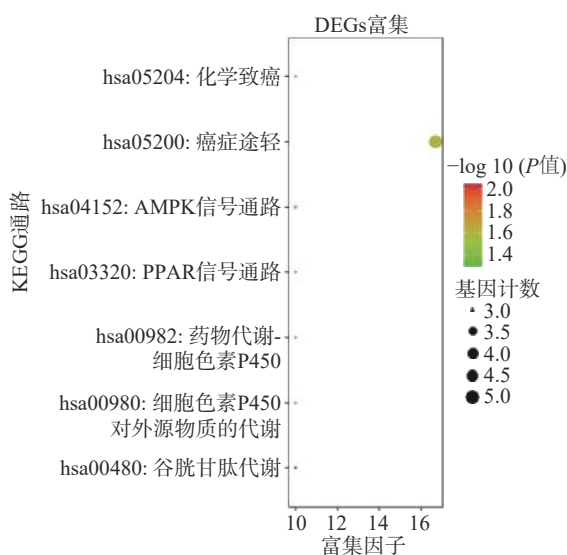


图3 补骨脂肝损伤靶点的KEGG富集图

白的表达,使得进入肝细胞的胆汁酸增多,进而肝细胞中胆汁酸的含量异常升高,最终导致胆汁淤积性肝损伤<sup>[7-9]</sup>;此外,补骨脂素通过上调细胞周期蛋白E1和p27蛋白水平并下调细胞周期蛋白D1的水平,使肝细胞周期阻滞进而导致肝再生和代偿能力下降而诱发小鼠轻度肝损伤和L02肝细胞损伤;而异补骨脂素通过抑制MRP2和MRP3导致HepG2的细胞肝损伤<sup>[10-11]</sup>。补骨脂酚在体外的生物利用度远低于补骨脂素和异补骨脂素,但在体内补骨脂酚的CYP450代谢作用较强<sup>[12]</sup>,补骨脂酚在体内复杂环境中的吸收和代谢可能是导致其在体内外肝损伤差异的主要原因。

通过GO分析整合预测,得到补骨脂导致肝损伤生物功能包括氧化还原反应、固有免疫应答、细胞对LPS的反应、细胞氧化解毒等。目前已知,氧化还原反应与免疫应答在药物性肝损伤发病机制

中起关键作用。有研究发现,可溶性T细胞免疫球蛋白结构域和含黏蛋白结构域分子-3(sTIM-3)通过促进自噬和调节单核/巨噬细胞功能,减轻炎症反应和肝损伤<sup>[13]</sup>。氧化应激介导的脂质过氧化可导致胶原合成增加,氧化还原稳态失衡会干扰线粒体功能障碍进而导致药物引起的肝损伤。ROS可影响过氧化物酶体增殖物激活的受体调节脂肪酸氧化以及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和相关的应激敏感激酶活力而调节肝细胞凋亡<sup>[14]</sup>。LPS参与了肝损伤中炎症或免疫破坏,可通过激活TLR-2和TLR-4途径促进炎症活动,并且LPS诱导的短暂缺血破坏了呼吸链复合物的活性,增强了ROS,从而进一步增强肠道高通透性,并能显著诱导肝损伤<sup>[15-16]</sup>。

KEGG富集分析结果表明,补骨脂所致肝损伤可能涉及AMPK、PPAR、CYP等多条信号通路。AMPK是NF-κB的上游蛋白,被认为是维持ADP/AMP/ATP水平的关键细胞代谢传感器,AMPK信号通路的激活可抑制非典型NF-κB途径,从而保护肝脏免受损伤<sup>[17-18]</sup>。PPAR信号通路在肝损伤和肝纤维化中起着关键作用,在活化的HSCs中,PPAR-γ活性降低,从而导致HSCs从维甲酸储存状态向产生ECM的肌成纤维细胞转化,可促进CCl<sub>4</sub>诱导的肝损伤和纤维化,然而,抑制PPARG可阻止Fsp27α mRNAs的表达,进而减少乙醇诱导小鼠线粒体活性氧生成所导致的肝损伤<sup>[19-20]</sup>。肝脏CYP酶在药物代谢和清除中发挥关键作用,例如CYP2E1可增加活性氧的数量,进而导致氧化应激肝损伤<sup>[21-22]</sup>。基于上述结果和理论基础,有必要开展补骨脂AMPK、PPAR等信号通路的作用研究,从而为其肝损伤机制提供理论依据。

综上所述,本研究通过生物信息学技术构建补骨脂药材-成分-靶点-信号通路-肝损伤网络对补骨脂成分所致肝损伤作用机制进行分析预测,研究结果充分表明了补骨脂多成分-多靶点-多通路的肝损伤作用特点,为进一步开展补骨脂致肝损伤作用机制的研究提供了新思路。

### 【参考文献】

[1] 朱星宇, 赵根华, 高倩倩, 等. 对照提取物法测定补骨脂饮片中7种成分含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 85-91.

[2] 颜冬梅, 高秀梅. 补骨脂化学成分研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(9): 96-99.

[3] 樊玲, 秋新松, 高阳, 等. HPLC法同时测定中药补骨脂中10种成分的含量[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(16): 1928-1931.

[4] WANG Y F, WU B, YANG J, et al. A rapid method for the analysis of ten compounds in *Psoralea corylifolia* L. by UPLC[J]. *Chromatographia*, 2009, 70(1-2): 199-204.

[5] 邱蓉丽, 李璘, 乐巍. 补骨脂的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中药材, 2010, 33(10): 1656-1659.

[6] 吴疆, 魏巍, 袁永兵. 补骨脂的化学成分和药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 217-219.

[7] 王安红, 周昆, 柴丽娟. 补骨脂素对HepG2细胞BSEP、NTCP的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 1563-1565.

[8] PAULI-MAGNUS C, MEIER P J. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4): 778-787.

[9] 张新颖, 毛景东, 杨晓燕, 等. AMPK/mTOR信号通路的研究进展[J]. 微生物学杂志, 2019, 39(3): 109-116.

[10] 张玥, 毕亚男, 袁晓美, 等. 基于靶器官的补骨脂肝毒性成分探讨[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1844-1847.

[11] 周昆, 毕亚男, 史红. 异补骨脂素抑制MRP2、MRP3所致的HepG2细胞内胆汁酸蓄积和毒性[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(8): 1112-1116.

[12] 李艾芳, 沈国林, 焦士勇, 等. 细胞色素P450介导的补骨脂酚

代谢减毒[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(3): 431-436.

[13] YANG Y, YING G X, WU F T, et al. sTim-3 alleviates liver injury via regulation of the immunity microenvironment and autophagy[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 62.

[14] YEW W W, CHANG K C, CHAN D P. Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(8): e02637-17.

[15] WILDE B, KATSOUNAS A. Immune dysfunction and albumin-related immunity in liver cirrhosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 7537649.

[16] ARAKAWA K, IKEYAMA Y, SATO T, et al. Functional modulation of liver mitochondria in lipopolysaccharide/drug co-treated rat liver injury model[J]. *J Toxicol Sci*, 2019, 44(12): 833-843.

[17] ZHU H Y, CHAI Y C, DONG D H, et al. AICAR-induced AMPK activation inhibits the noncanonical NF- $\kappa$ B pathway to attenuate liver injury and fibrosis in BDL rats[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 6181432.

[18] XING W, YANG L, PENG Y, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates Sepsis-induced injury and mitochondrial dysfunction in liver via AMPK-mediated autophagy flux[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): BSR20170934.

[19] DONG S, CHEN Q L, SONG Y N, et al. Mechanisms of CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis with combined transcriptomic and proteomic analysis[J]. *J Toxicol Sci*, 2016, 41(4): 561-572.

[20] XU M J, CAI Y, WANG H, et al. Fat-specific protein 27/C1-DEC promotes development of alcoholic steatohepatitis in mice and humans[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4): 1030-1041.e6.

[21] LAITAKARI A, OLLONEN T, KIETZMANN T, et al. Systemic inactivation of hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase 2 in mice protects from alcohol-induced fatty liver disease[J]. *Redox Biol*, 2019, 22: 101145.

[22] WANG Y X, DU Y, LIU X F, et al. A hepatoprotection study of *Radix Bupleuri* on acetaminophen-induced liver injury based on CYP450 inhibition[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(7): 517-524.

[收稿日期] 2021-03-22 [修回日期] 2021-06-04  
[本文编辑] 李春德

(上接第 230 页)

[12] LI R P, GUO M L, ZHANG G, et al. Nicotiflorin reduces cerebral ischemic damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in primarily cultured rat cerebral blood vessel endothelial cells[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2006, 107(1): 143-150.

[13] LI R P, GUO M L, ZHANG G, et al. Neuroprotection of nicotiflorin in permanent focal cerebral ischemia and in neuronal cultures[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(9): 1868-1872.

[14] SCHMIDT-KASTNER R, FREUND T F. Selective vulnerability of the *Hippocampus* in brain ischemia[J]. *Neuroscience*, 1991, 40(3): 599-636.

[15] HU H H, LI S J, WANG P, et al. An L-type calcium channel agonist, bay K8644, extends the window of intervention against ischemic neuronal injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(1): 280-289.

[收稿日期] 2022-01-21 [修回日期] 2022-03-28  
[本文编辑] 李睿旻