山西大学学报（自然科学版）49(5)：815—830，2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed. )

**DOI**：10.13451/j.sxu.ns.2026029

# 干姜黄芩黄连人参汤寒温配伍改善MASLD的网络药理学研究

贺雯[1,2]，朱美霞[1,3]，秦雪梅[1,4*]，王玥[1,3*]

（1.山西中医药大学 太行本草研究院，山西 晋中 030619；
2.山西中医药大学 中药与食品工程学院，山西 晋中 030619；
3.山西中医药大学 中药生命组学与创新药物研发研究室，山西 晋中 030619；
4.山西大学 中医药现代研究中心，山西 太原 030006）

**摘　要**：本研究结合网络药理学、机器学习以及动物实验验证，旨在探讨干姜黄芩黄连人参汤通过寒温配伍改善代谢功能障碍相关脂肪性肝病（Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease，MASLD）的作用机制。首先使用中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database，TCMSP）并结合文献获取干姜黄芩黄连人参汤四味药物的活性成分及靶点；从GeneCards、人类孟德尔遗传在线数据库（Online Mendelian Inheritance in Man，OMIM）、治疗靶点数据库（Therapeutic Target Database，TTD）获取MASLD相关疾病靶点；分别将温性药干姜人参、寒性药黄芩黄连的药物靶点合并去重与MASLD靶点取交集绘制韦恩图，筛选出温性药与寒性药作用于MASLD的潜在靶点；其次将所获取靶点进行基因本体论（Gene Ontology，GO）分析与京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析，获取关键功能与通路；并使用CytoScape构建活性成分-靶点-通络网络图，筛选各组发挥药效的关键活性成分；接着利用Lasso、RF及XGBoost三种机器学习算法分别预测温药与寒药改善MASLD的核心靶点；最终构建MASLD大鼠模型，将干姜黄芩黄连人参汤拆成全方组、温药组和寒药组，观察不同组别对MASLD的改善作用，并使用荧光定量PCR检测对核心靶点进行验证。网络药理学结果表明，温药干姜人参组主要富集于与血管直径维持、血液循环及低氧反应等相关功能与通路，寒药黄芩黄连组主要富集于活性氧代谢过程、氧化应激反应、肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）信号通路、IL-17信号通路等。结合GO富集分析与机器学习方法确定温药改善MASLD的核心靶点为β2-肾上腺素能受体（Adrenoceptor Beta 2，*ADRB2*）和低氧诱导因子-1α（Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha，*HIF-1α*），寒药改善MASLD的核心靶点为FOS原癌基因（FOS Proto-oncogene，*FOS*）与*TNF-α*。体内实验结果显示，干姜黄芩黄连人参汤对肝脏病理水平具有改善作用，温药组可显著增加*ADRB2*表达并抑制*HIF-1α*表达，寒药组可显著降低*FOS*与*TNF-α*基因表达，而全方干姜黄芩黄连人参汤组对两类基因均有回调作用，效果优于单一药性组。综上所述，本研究结果表明干姜黄芩黄连人参汤中温热类药物与寒凉类药物分别作用于*ADRB2*、*HIF-1α*、*FOS*与*TNF-α*等不同靶点，共同发挥对MASLD的治疗作用，以期为后续干姜黄芩黄连人参汤药效作用机制研究提供前期基础，为中医寒温并用的组方研究提供理论依据。

**关键词**：干姜黄芩黄连人参汤；代谢功能障碍相关脂肪性肝病；网络药理学；机器学习

**中图分类号**：R96　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：0253-2395(2026)05-0815-16

**收稿日期**：2025-10-31；**修回日期**：2026-05-01

**基金项目**：山西省基础研究计划青年科学研究项目（202203021222276）；山西中医药大学博士科研启动基金（2023BKS17）；山西中医药大学优秀博士毕业生来晋工作奖励经费科研启动基金项目（2023BK31）

**作者简介**：贺雯（1999—），女，山西临汾人，硕士研究生，研究方向为中药药理机制。E-mail：1990915750@qq.com

* **通信作者**：秦雪梅（Qin Xuemei），E-mail：qinxm@sxu.edu.cn；王玥（Wang Yue），E-mail：wangyue_912@126.com

**引文格式**：贺雯，朱美霞，秦雪梅，等. 干姜黄芩黄连人参汤寒温配伍改善MASLD的网络药理学研究[J]. 山西大学学报（自然科学版），2026，49(5)：815-830. DOI：10.13451/j.sxu.ns.2026029.

# Network Pharmacology Study on Improving MASLD by Cold-heat Compatibility of Ganjiang Huangqin Huanglian Renshen Decoction

He Wen[1,2], Zhu Meixia[1,3], Qin Xuemei[1,4*], Wang Yue[1,3*]

(1. *Institute of Taihang Materia Medica, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong* 030619*, China;*

2. *School of Traditional Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong* 030619*, China;*

3. *Laboratory of Chinese Medicine Omics and Innovative Drug Development, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong* 030619*, China;*

4. *Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China*)

**Abstract:** This study combines network pharmacology, machine learning, and animal experimental validation to investigate the mechanism by which Ganjiang Huangqin Huanglian Renshen Decoction (GHHR) improves metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) through the compatibility of cold and warm medicinal herbs. First, the active components and targets of the four herbs in GHHR were obtained from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP) and relevant literature. MASLD-related disease targets were retrieved from the GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), and Therapeutic Target Database (TTD) databases. The drug targets of the warm-natured herbs (Ganjiang and Renshen, GR) and cold-natured herbs (Huangqin and Huanglian, HH) were merged, deduplicated, and intersected with MASLD targets to generate Venn diagrams, screening potential targets of warm and cold herbs against MASLD. Next, Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed on the obtained targets to identify key functions and pathways. And the active ingredient-target-pathway network was constructed using Cytoscape to screen the key active components exerting pharmacological effects in each group.Three machine learning algorithms—Lasso, Random Forest (RF), and XGBoost—were then used to predict the core targets of warm and cold herbs in improving MASLD, respectively. Finally, a rat model of MASLD was established, and GHHR was divided into a full prescription group, a warm herb group, and a cold herb group. The ameliorative effects of different groups on MASLD were observed, and core targets were validated by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Network pharmacology results showed that the warm herb group (Ganjiang and Renshen) was mainly enriched in functions and pathways related to blood vessel diameter maintenance, blood circulation, and hypoxic response, while the cold herb group (Huangqin and Huanglian) was mainly enriched in reactive oxygen species metabolic processes, oxidative stress response, Tumor Necrosis Factor (TNF) signaling pathway, and IL-17 signaling pathway. Combining GO enrichment analysis and machine learning methods, Adrenoceptor Beta 2 (*ADRB2*) and *HIF-1* were identified as the core targets of warm herbs for improving MASLD, and FOS Proto-oncogene (FOS) and TNF-α as the core targets of cold herbs. *In vivo* experiments demonstrated that GHHR significantly ameliorated hepatic pathological changes. The warm herb group markedly upregulated *ADRB2* expression and inhibited *HIF-1α* expression, whereas the cold herb group significantly reduced *FOS* and *TNF-α* gene expression. The full GHHR prescription regulated both types of genes, with a superior effect compared to the single-nature herb groups.In summary, the results of this study indicate that the warm drug pair and cold drug pair herbs in GHHR act on distinct targets including *ADRB2*, *HIF-1α*, *FOS*, and *TNF-α*, synergistically exerting therapeutic effects on MASLD. These findings provide a preliminary basis for further research on the pharmacological mechanism of GHHR and a theoretical reference for the compatibility formula of traditional Chinese medicine using both cold and warm medicinals.

**Keywords:** Ganjiang Huangqin Huanglian Renshen Decoction; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; network pharmacology; machine learning

## 0 引言

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease,MASLD)是以肝脏脂肪过度积累为特征的慢性肝病[1-2]。MASLD通常伴有一种或多种心血管代谢风险因子,如超重或肥胖、2型糖尿病或其他代谢异常[3]。流行病学显示,MASLD已成为最常见的慢性肝病,全球患病率约为30%[4],且呈上升趋势,其病从肝脂肪变性逐

渐发展为肝纤维化、肝硬化,最终导致肝癌,给全球公共卫生系统带来重大负担。目前,美国食品药品监督管理局仅批准了两种药物,瑞美替罗和司美格鲁肽用于中度至晚期纤维化阶段的治疗[5],此外,由于MASLD与2型糖尿病和肥胖密切相关,控制血糖和体重是治疗的重要组成部分,二甲双胍、噻唑烷二酮类、维生素E以及GLP-1受体激动剂、SGLT-2抑制剂等在MASLD患者中具有获益证据,如二甲双胍指南推荐可用于MASLD合并胰岛素抵抗或肥胖的患者,但MASLD前中期的主要干预策略仍为生活方式调整包括饮食控制和减重[6-7]。中医药在治疗MASLD方面具有独特优势,可有效改善临床症状[8]。

现代中医根据病因病机将MASLD归为“肥气”“肝癖”等范畴,主要病因为长期饮食不节、情志失调及久病体虚等,脾胃运化失司,中焦枢机不利,湿浊内生,郁久化热,形成湿热;若脾阳不足,或过食,可致中焦虚寒,患者多呈现热与虚并见,寒热错杂的临床特点[9],因此,临床常用寒温并用的方法进行治疗,具体是指在治疗中将寒凉类与温热类药物配合使用,温脾清胃,补虚泻实,阴阳并调,达到使机体恢复平和的目的。干姜黄芩黄连人参汤(Ganjiang Huangqin Huanglian Renshen Decoction, GHHR)源于《伤寒论》,其组成包括温热类药物干姜、人参和寒凉类药物黄连、黄芩,是寒温并用的代表方剂,在临床上被广泛应用于代谢类疾病如MASLD,2型糖尿病等病的治疗[10-11]。

中药复方依托多味中药配伍,通过多成分、多靶点、多通路协同发挥药效,网络药理学整体性、系统性的研究方法与其高度契合,已成为解析复方药效机制的有效手段,并被广泛用于探讨复方如附子理中汤[12]、四逆散[13]等治疗MASLD的物质基础与靶点通路。然而,现有网络药理学研究多将复方视为整体进行成分-靶点-通路分析,较少关注复方内部不同药效群是否通过其差异性的分子机制协同发挥疗效。针对GHHR,虽已有其治疗2型糖尿病的网络药理学研究[14],但尚未见对其配伍机制进行系统解析的拆方研究,尤其是寒热中药如何实现协同增效的分子机制尚未阐明。为此,本研究采用网络药理学结合机器学习的方法,将GHHR根据寒温药性拆为温药组和寒药组,分别预测其治疗MASLD的核心靶点与作用机制,并在动物模型上进行验证,以期为GHHR汤“寒温并用”改善MASLD的药效研究提供前期基础与理论依据。

## 1 材料

### 1.1 实验药物与试剂

干姜黄芩黄连人参汤(干姜、黄芩、黄连、人参,质量比1∶1∶1∶1),饮片均购自北京同仁堂药店;盐酸二甲双胍片购自默克制药(江苏)有限公司(国药准字号:H20023370,产品批号:ACT6104);氯仿替代物、0.04 g/mL多聚甲醛、苏木素-伊红(HE)染色试剂、油红O染色试剂、环保型脱蜡液购自国药集团化学试剂有限公司;二甲苯、正丁醇、无水乙醇、中性树胶均购自国药集团化学试剂有限公司;TRIzol RNAISO Plus试剂、TaKaRa PrimeScript™RT reagent Kit with gDNA Eraser、Takara TB Green® Premix Ex Taq™ II试剂盒,焦磷酸二乙酯(Diethy Pyrocarbonate, DEPC)无酶水均购自宝日医生物技术(北京)有限公司,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计与合成。

### 1.2 实验动物

48只无特定病原体(Specific Pathogen Free, SPF)级雄性(Sprague-dawley, SD)大鼠,体质量(180±20) g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,实验动物生产许可证编号:SCXK(京)2024-0003,实验动物使用许可证编号:SYXK(晋)2020-0006。饲养于山西中医药大学SPF级动物实验中心,温度(23±2)℃,相对湿度(50%±5%)、12 h昼夜交替,自由饮水与进食,适应性喂养一周后进行实验。高脂饲料由52%基础饲料、30%蔗糖、10%猪油、2%胆固醇、5%蛋黄粉、1%胆酸钠,由北京华阜康生物科技股份有限公司制备提供。本项动物试验获得山西中医药大学实验动物伦理委员会批准(批号:AWE202403232)。

### 1.3 仪器

低温高速离心机购自安徽中科中佳科学仪器有限公司;高通量组织研磨仪购自上海净信

实业发展有限公司;超微量紫外分光光度仪购自杭州米欧仪器有限公司;基因扩增仪购自杭州博日科技股份有限公司;Archimed荧光定量PCR仪购自鲲鹏集团(北京)科技有限责任公司;数字病理切片扫描仪购自上海聚慕医疗器械有限公司;旋转蒸发仪、SHZ-Ⅲ型循环真空水泵均购自上海亚荣生化仪器厂。

## 2 方法

### 2.1 网络药理学研究

#### 2.1.1 GHHR汤活性成分与药物靶点的获取

检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP,https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php)检索GHHR汤组方干姜、黄芩、黄连、人参的化学成分,并查阅文献补充干姜与人参的有效成分。TCMSP数据库根据口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB)≥30%与类药性(Drug Likeness, DL)≥0.18筛选有效成分,并获取相关靶点,另外结合《中国药典》(2025版)及相关文献补充各药的活性成分,通过UniProt(https://www.uniprot.org/)数据库将基因名称标准化。

#### 2.1.2 MASLD疾病靶点的获取

以“Non-alcoholic Fatty Liver Disease”“Metabolic-associated fatty liver disease”与“Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease”为检索词分别从GeneCards(https://www.genecards.org/),在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM,https://omim.org/)与TTD(https://ttd.idrblab.cn/)疾病数据库获取MASLD相关疾病靶点,合并以上三种数据库的疾病靶点并去重,建立MASLD疾病靶点数据库。

#### 2.1.3 疾病与药物交集靶点获取

依据寒温药性将GHHR汤分为温药组干姜人参(Ganjiang Renshen, GR)及寒药组黄芩黄连(Huangqin Huanglian, HH),两组分别与MASLD疾病数据库取交集,并筛选GHHR汤作用MASLD的靶点,利用Venny 2.1平台(https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/)绘制韦恩图分别获取干姜人参药对与黄芩黄连药对作用于MASLD的交集靶点。

#### 2.1.4 建立活性成分-靶点-通路网络图

运用Cytoscape 3.10.3软件分别构建“干姜人参活性成分-靶点-通路”网络图与“黄芩黄连活性成分-靶点-通路”网络图,依据Network-Analyzer插件的度值中心性拓扑分析筛选GR组与HH组发挥药效的关键活性成分。干姜人参组活性成分根据Betweenness Centrality>0.011,Closeness Centrality>0.376,Degree>18筛选,黄芩黄连组活性成分根据Betweenness Centrality>0.006,Closeness Centrality>0.366,Degree>15进行筛选。

#### 2.1.5 GO分析与KEGG通路富集分析

运用R软件“cluster Profiler”包对干姜人参温药药对,黄芩黄连寒药药对分别与MASLD的交集靶点进行生物过程(Biological Process, BP)、细胞成分(Cellular Component, CC)、分子功能(Molecular Function, MF)三个层面的GO分析及KEGG通路富集分析,富集分析结果通过GO富集分析条形图与KEGG通路富集分析条形图展示。

#### 2.1.6 机器学习筛选核心靶点

从高通量基因表达数据库(GEO,https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)中获取MASLD相关数据集GSE37031,获得2.1.4筛选到的核心通路中的作用基因,使用R软件“mlr3”包构建机器学习模型,运用“mlr3”框架下最小绝对收缩和选择运算符(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO)、随机森林(Random Forest, RF)、极限梯度提升树(Extreme Gradient Boosting, XGBoost)三种机器学习模型筛选,将三种机器学习模型筛选出的基因取交集,交集基因根据重要性排序获得温药组和寒药组改善MASLD的核心靶点。

### 2.2 动物实验

#### 2.2.1 药物制备

取等量干姜、黄芩、黄连、人参饮片,加入10倍量蒸馏水浸泡1 h后回流提取1.5 h,过滤,剩余滤渣加入8倍量蒸馏水继续回流提取1 h,合并两次煎液,减压浓缩至生药量为1 g/mL,放置4 ℃冰箱备用;依照上述方法分别制备GHHR全方组、温药干姜人参组和寒药黄芩黄连组。

#### 2.2.2 MASLD大鼠模型建立、分组与给药

48只雄性SD大鼠适应性喂养5 d,随机分为6组,分别为对照(Control)组、模型(Model)

组、温药干姜人参(GR,1.86 g/kg)组、寒药黄芩黄连(HH,1.86 g/kg)组、GHHR全方组(3.72 g/kg)、盐酸二甲双胍(MET,0.18 g/kg)阳性药组,每组8只。除对照组每天给予普通饲料喂养外,模型组及给药组给予高脂饲料喂养,连续喂养12周。在原模型的基础上,空白组与模型组给予生理盐水灌胃,其余各组给药6周。末次给药后,禁食不禁水12 h,以0.1 g/mL水合氯醛腹腔注射麻醉(0.5 mL/100 g),腹主动脉取血,静置30 min后,3 000 r/min离心15 min,取上清,储存于−20 ℃冰箱备用。取肝脏组织左叶置于0.04 g/mL多聚甲醛固定,剩余肝脏组织分装液氮速冻后迅速转至−80 ℃冰箱保存备用。

2.2.3 肝脏病理学观察

肝脏组织0.04 g/mL的多聚甲醛固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,包埋组织切片厚度5 μm。二甲苯脱蜡,乙醇脱水后,苏木素-伊红(Hematoxylin and Eosin,HE)染色,冰冻切片油红O染色,中性树胶封片,最后肝脏切片置于光学显微镜下观察并采集肝脏病理图片。

2.2.4 核心基因mRNA表达检测

使用TRIZOL试剂从实验动物肝脏组织中提取总RNA,依据反转录试剂盒反转录为cDNA,将β-actin作为内参基因,使用荧光定量-聚合酶链(Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction,RT-qPCR)反应检测肝脏组织中肾上腺素能受体β2(Beta-2 Adrenergic Receptor,*ADRB2*)、低氧诱导因子-1α(Hypoxia-inducible Factor 1-alpha,*HIF-1α*)、肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-alpha,*TNF-α*)和Fos原癌基因(Fos Proto-oncogene,*FOS*)的mRNA水平,其相对表达水平采用$2^{-\Delta\Delta C_t}$方法计算,重复3次。PCR反应程序:95 ℃预变性30 s;95 ℃变性5 s,55 ℃退火30 s,72 ℃延伸30 s,共40个循环。引物序列如表1所示。

**表1** 引物序列

**Table 1** Primer sequences

| 引物 | Forward | Reverse |
|---|---|---|
| *ADRB2* | TTCTGTGCCTTCGCCGGTCTTCTT | ATGCCAGGGGCTTCCTCACAAA |
| *HIF-1α* | CACCGCCACCACCACTGATG | TGAGTACCACTGTATGCTGATGCC |
| *FOS* | GGAGAATCCGAAGGGAACGG | GCAATCTCAGTCTGCAACGC |
| *TNF-α* | CTGTGCCTCAGCCTCTTCTTCTC | ACTGATGAGAGGGAGCCCAT |
| *β-actin* | GGGAAATCGTGCGTGAC | AGGCTGGAAAAGAGCCT |

2.2.5 统计学方法

采用Graph Prism 9.5.1与SPSS 27.0软件对数据进行统计分析并作图,正态分布检验后,多组间采用单因素方差分析(Oneway ANOVA)及LSD检验,实验结果以平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,$P<0.05$表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 GHHR汤活性成分及靶点获取

从TCMSP数据库中筛选获得温药组与寒药组的活性成分与靶点,将其对应的作用靶点在UniProt数据库中校正并合并去重。同时结合《中国药典》及相关文献补充干姜核心成分6-姜辣素[15]、人参主要成分人参皂苷的作用靶点[16],最终所获温药组包含35个活性成分对应204个靶点,寒药组包含48个活性成分对应226个靶点。

### 3.2 温药组及寒药组干预MASLD交集靶点获取

从GeneCards、TTD、OMIM数据库收集MASLD疾病基因,合并去重后共得到11 147个共同靶点用于后续分析,采用韦恩图展示各数据库的交集分布情况,结果如图1所示。温药组成分靶点与MASLD的交集靶点为194个,结果如图2(a)所示,寒药组成分靶点与MASLD的交集靶点为209个,结果如图2(b)所示。

### 3.3 GO与KEGG富集分析

温药组与MASLD交集靶点GO分析显示,温药组可通过调节循环系统中的血管过程、管径调节、低氧反应、血液循环的调节等生物过程,干预MASLD发展进程;寒药组与MASLD交集靶点GO分析显示,寒药组可通过调节对脂多糖的反应、活性氧代谢过程、氧化应激反应、对活性氧物种的响应、细胞对氧化应激的

反应等生物过程影响MASLD中的氧化应激反应,改善MASLD。分别对温药组与寒药组作用于MASLD进行KEGG通路富集分析,温药组主要富集于松弛素信号通路与HIF-1信号通路干预MASLD,寒药组主要富集于TNF与IL-17等与炎症相关通路干预MASLD,结果如图3—图4所示。

### 3.4 活性成分-靶点-通路网络图构建

通过构建活性成分-靶点-通路网络图,见图5—图6,并进行网络拓扑结构分析,筛选出GR治疗MASLD的关键成分包括干姜的活性成分6-姜辣素、人参的活性成分人参皂苷Rh2、人参皂苷Rf、人参皂苷Rg5等,结果见表2;HH治疗MASLD的关键成分包括黄芩的活性成分汉黄芩素、黄芩素,黄连的活性成分巴马汀、槲皮素等,结果见表3。

### 3.5 机器学习筛选通路核心靶点

机器学习核心基因筛选结果如图7所示,将三种机器学习模型筛选出重要性前5的基因取交集,温药组获得*ADRB2*和细胞色素P450 1A1(Cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1, *CYP1A1*)两个基因,*CYP1A1*主要介导药物代谢过程,与3.3筛选出的MASLD关键病理通路、生物过程关联较弱,ADRB2编码β2肾上腺素受体,在心血管循环系统、血管管径调节中发挥重要作用,故最终选择*ADRB2*作为核心靶点。

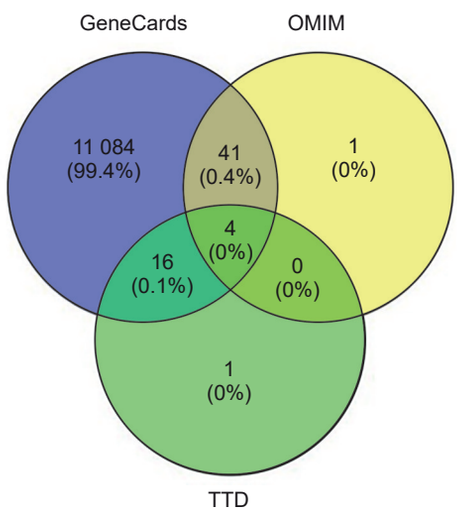
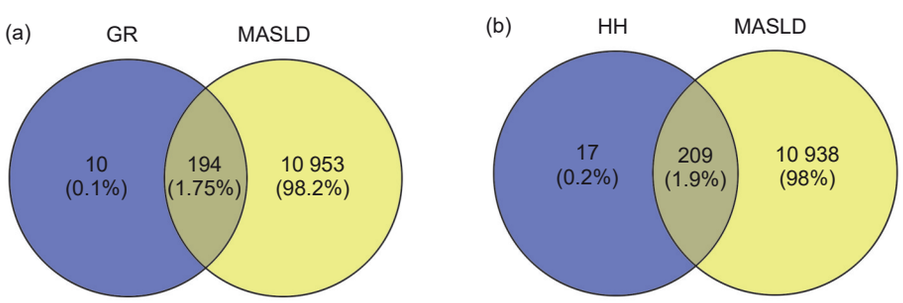



**图1** 多数据库筛选代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)疾病靶点韦恩图

**Fig. 1** Venn diagram of overlapping MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) targets screened from multiple disease databases




(a)温药组与MASLD交集韦恩图 (b)寒药组与MASLD交集韦恩图

**图2** 干姜黄芩黄连人参汤(GHHR)成分与MASLD交集靶点韦恩图

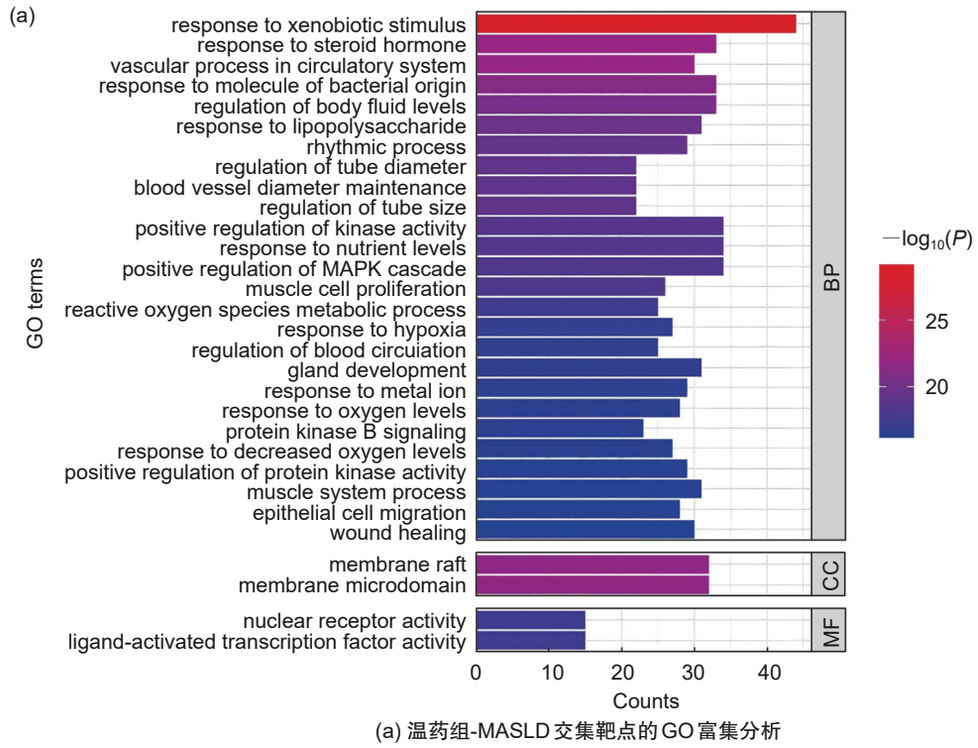
**Fig. 2** Venn diagram of components of GHHR (Ganjiang Huangqin Huanglian Renshen Decoction) and MASLD targeted

寒药组根据三种机器学习模型结果和基因重要性排序,选择*FOS*基因为寒药组作用于MASLD的核心靶点,同时,*FOS*基因在炎症免疫通路中发挥关键作用,与3.3筛选出的MASLD病理通路具有强相关性。

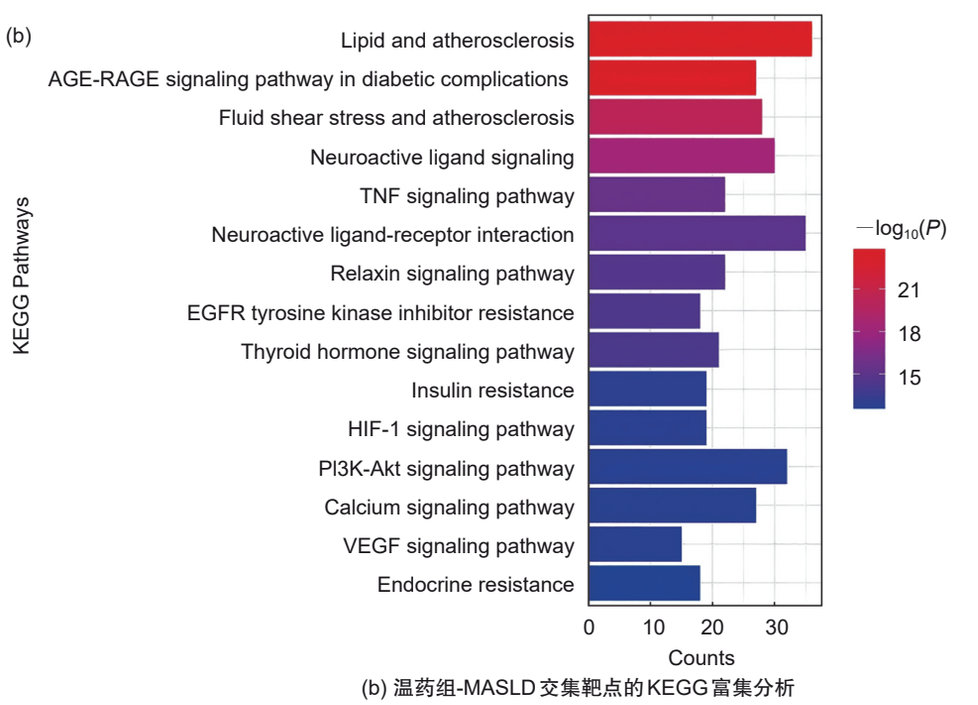
此外,根据温药组与寒药组的GO与KEGG富集分析结果,选择*HIF-1α*作为温药作用于MASLD的核心靶点,*TNF-α*为寒药作用于MASLD的核心靶点。

### 3.6 GHHR全方及各拆方组对MASLD肝脏表观形态的影响

肝脏表观形态观察(如图8所示),空白组大鼠肝脏体积较小,表面呈红褐色,光滑有光泽,边缘锐利,质地韧;模型组大鼠肝脏体积明显增大,呈黄褐色,表面存在斑点,有油腻感;与模型组比较,温药组、寒药组与GHHR给药组显著改善MASLD大鼠的肝脏形态。




(a) 温药组-MASLD交集靶点的GO富集分析




(b) 温药组-MASLD交集靶点的KEGG富集分析

**图3** 温药组改善MASLD的GO分析与KEGG通路富集分析

**Fig. 3** GO and KEGG pathway enrichment analysis of MASLD in the improvement of GR

### 3.7 GHHR全方及各拆方组对MASLD肝脏病理形态的影响

肝脏HE染色结果显示,与空白组相比,模型组肝细胞肿胀,脂肪病变严重,部分细胞呈气球样变,细胞核偏移,出现大量脂滴空泡,肝索结构排列紊乱,温药组、寒药组与GHHR全方组较模型组得到不同程度改善,全方组改善效果最为明显。油红O染色结果显示,与空白组相比,模型组红色脂滴数量增多,脂滴体积增大,细胞结构排列不整齐,各给药组相对模型组得到改善,其中全方组改善效果最佳(如图9所示)。

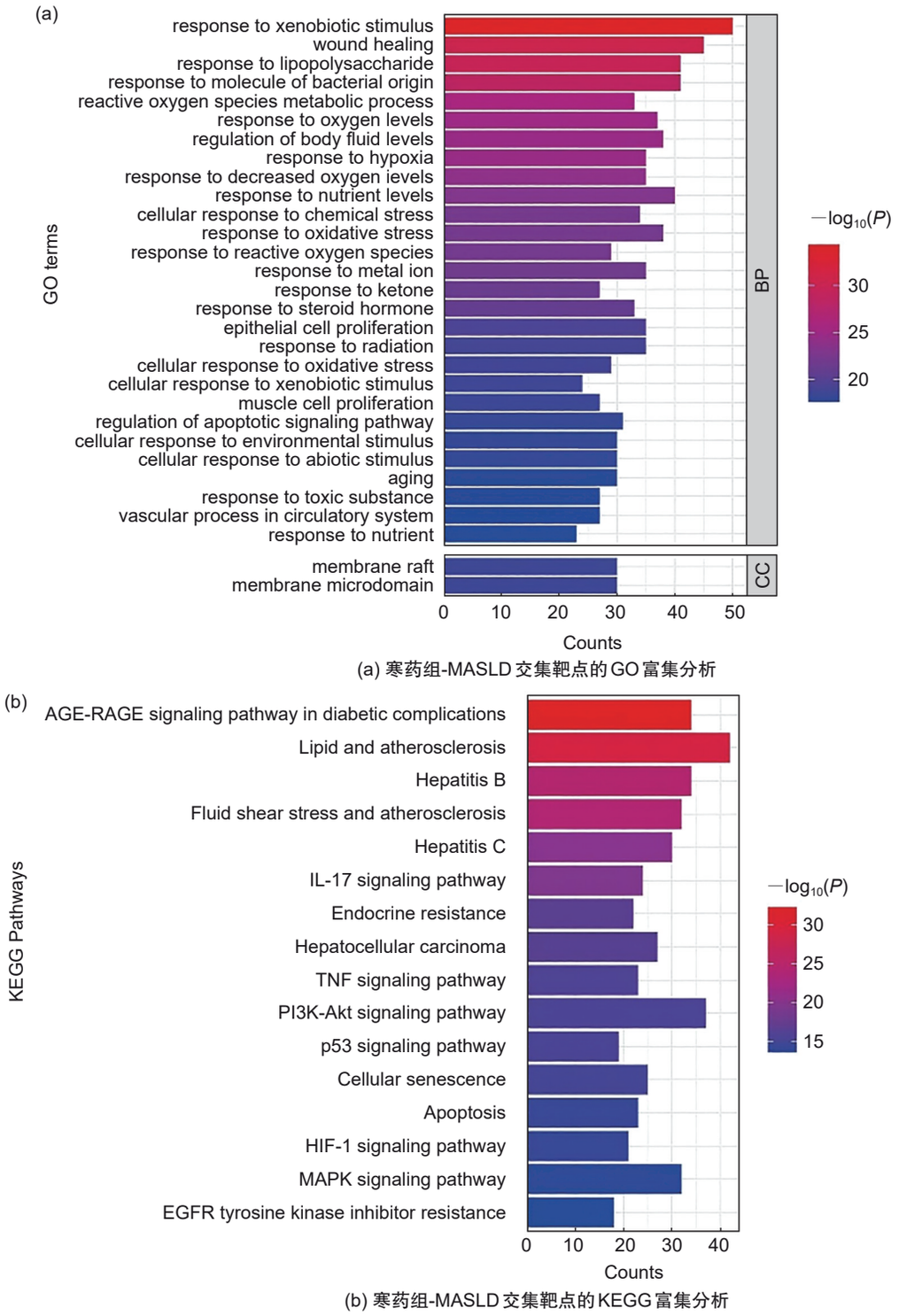



**图4** 寒药组改善MASLD的GO分析与KEGG通路富集分析

**Fig. 4** GO functional and KEGG pathway enrichment analysisof MASLD in the improvement by HH

### 3.8 GHHR汤对MASLD核心基因表达的调节

RT-qPCR检测核心基因*ADRB2*、*HIF*-1α、*FOS*、*TNF*-α的相对表达量,研究结果发现,与空白组对比,模型组*ADRB2*表达水平下降,*HIF*-1α、*FOS*、*TNF*-α相对表达量显著上调;与模型组对比,温药组与GHHR组*ADRB2*表达水平明显上升,*HIF*-1α相对表达量显著下调;与模型组对比,寒药组与GHHR组*FOS*与*TNF*-α相对表达量显著下调,GHHR组对核心基因均有回调作用,效果优于单一药性组,结果如图9所示。

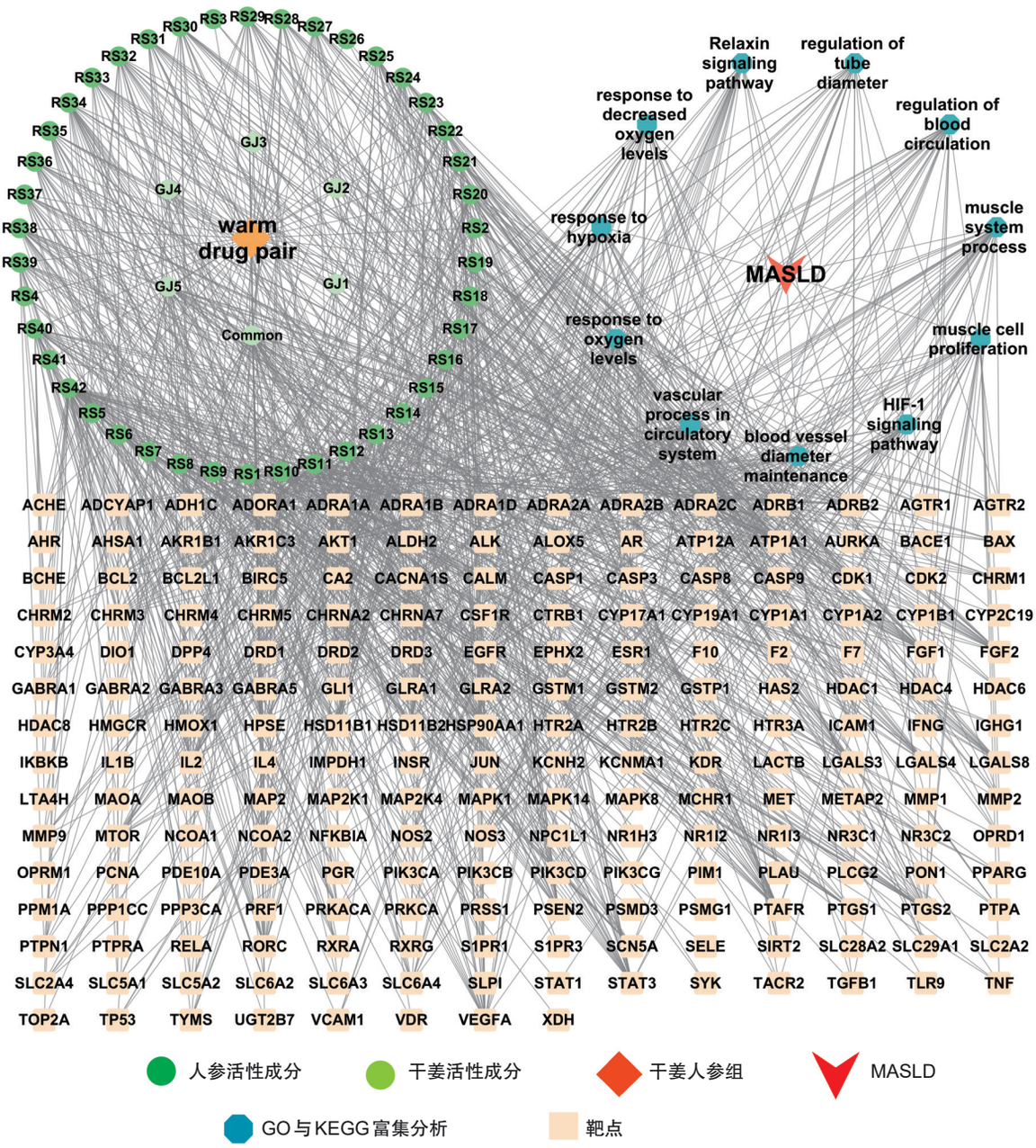



**图5** 温药组活性成分-靶点-通路网络图

**Fig. 5** Network diagram of "GR active ingredient - target - pathway"

**表2** 温药组活性成分及其度值

**Table 2** GR active ingredients and their degree values

| Active ingredients | Betweenness Centrality | Closeness Centrality | Degree |
|---|---|---|---|
| 6-gingerol | 0.047 | 0.388 | 27 |
| Ginsenoside Rh2 | 0.056 | 0.394 | 32 |
| Ginsenoside Rf | 0.039 | 0.388 | 27 |
| Ginsenoside Rg5 | 0.019 | 0.382 | 21 |

## 4 讨论

2017版非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见中提到脾胃虚弱、虚实转化在病情发生发展中发挥重要作用。脾气虚弱,脾失健运,易为饮食所伤,酿生湿热之邪,由虚转实;而湿邪内蕴,情志不畅,或劳逸失度,损伤脾胃,则由实转虚,虚中夹实[17]。脾胃虚弱,脾虚则生寒,运化不利则中满内热,呈现虚实并见,寒热错杂的临床特点,患者不仅有口干苦、舌红苔黄腻等热的表现,也有神疲乏力、怕冷、手脚冰凉、便溏等虚寒表现。在此情况下,用苦寒清热有伤阳风险,纯用温补又恐助热,选

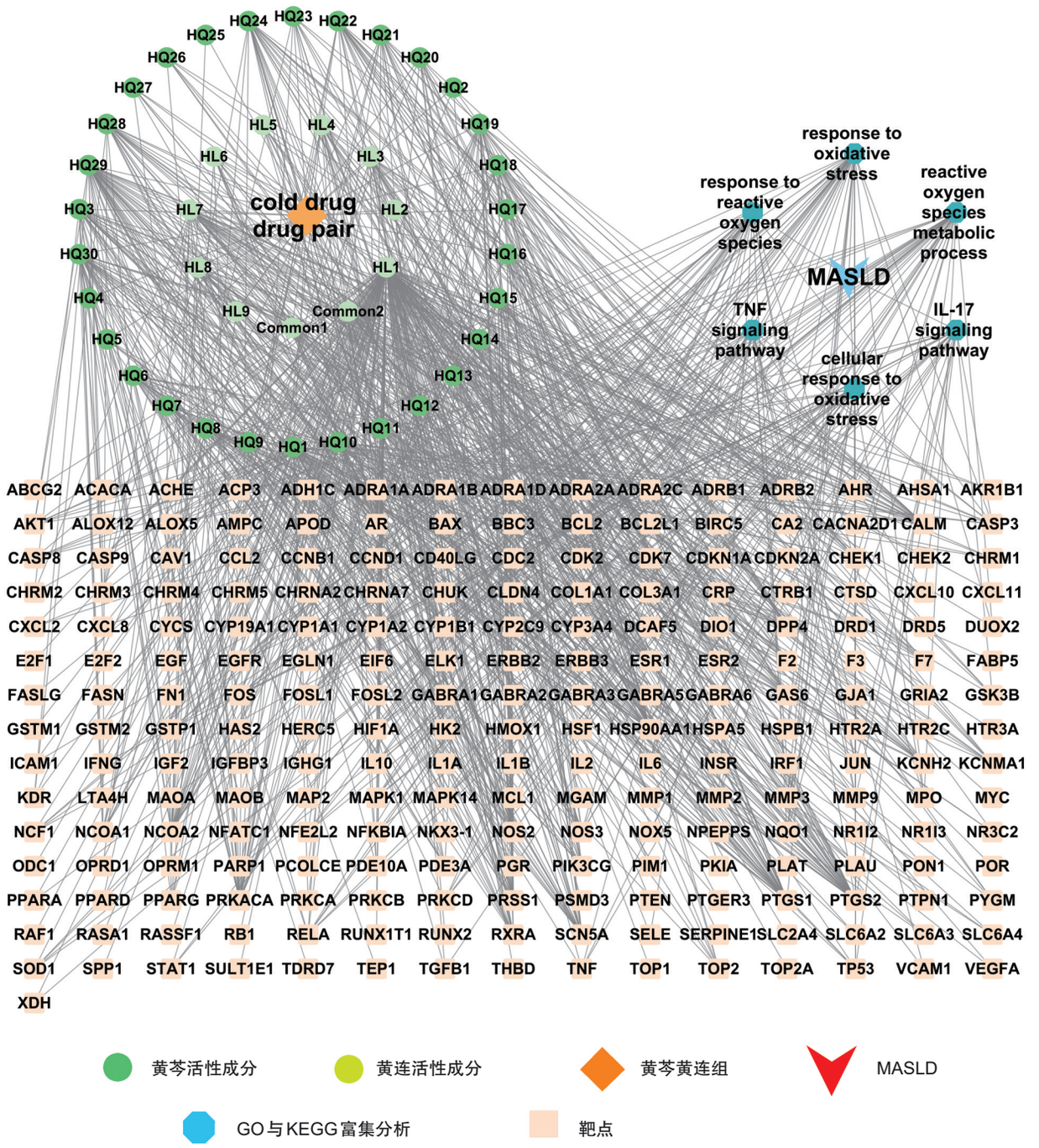



**图6** 寒药组活性成分-靶点-通路网络图

**Fig. 6** Network diagram of "HH active ingredient-target-pathway"

用寒温并用、补泻兼施的方剂才是理想的治疗措施。

寒温并用代表方剂如半夏泻心汤、生姜泻心汤、黄连汤、乌梅丸等，其药物组成均包含干姜人参黄芩黄连汤中的四味药物，在配伍思路、用药上有诸多重合之处。方中干姜人参温中补虚，黄芩黄连苦寒泻浊，两相结合，补虚泻实，阴阳并调，温而不耗胃阴，寒而不伤脾阳，互制互济，全方寒温并用，调节中焦气机。药理研究显示，6-姜辣素是干姜治疗MASLD的主要活性成分，体内及体外研究表明6-姜辣素可缓解MASLD的肝脏脂肪病变、炎症和氧化应激[18-19]，通过AMPK-SREBPS、PGC1α等多条信号通路调节肝脏脂质的过度合成[20]。人参及其活性成分有助于减缓MASLD向代谢功能障碍脂肪性肝炎的进展，可通过靶向

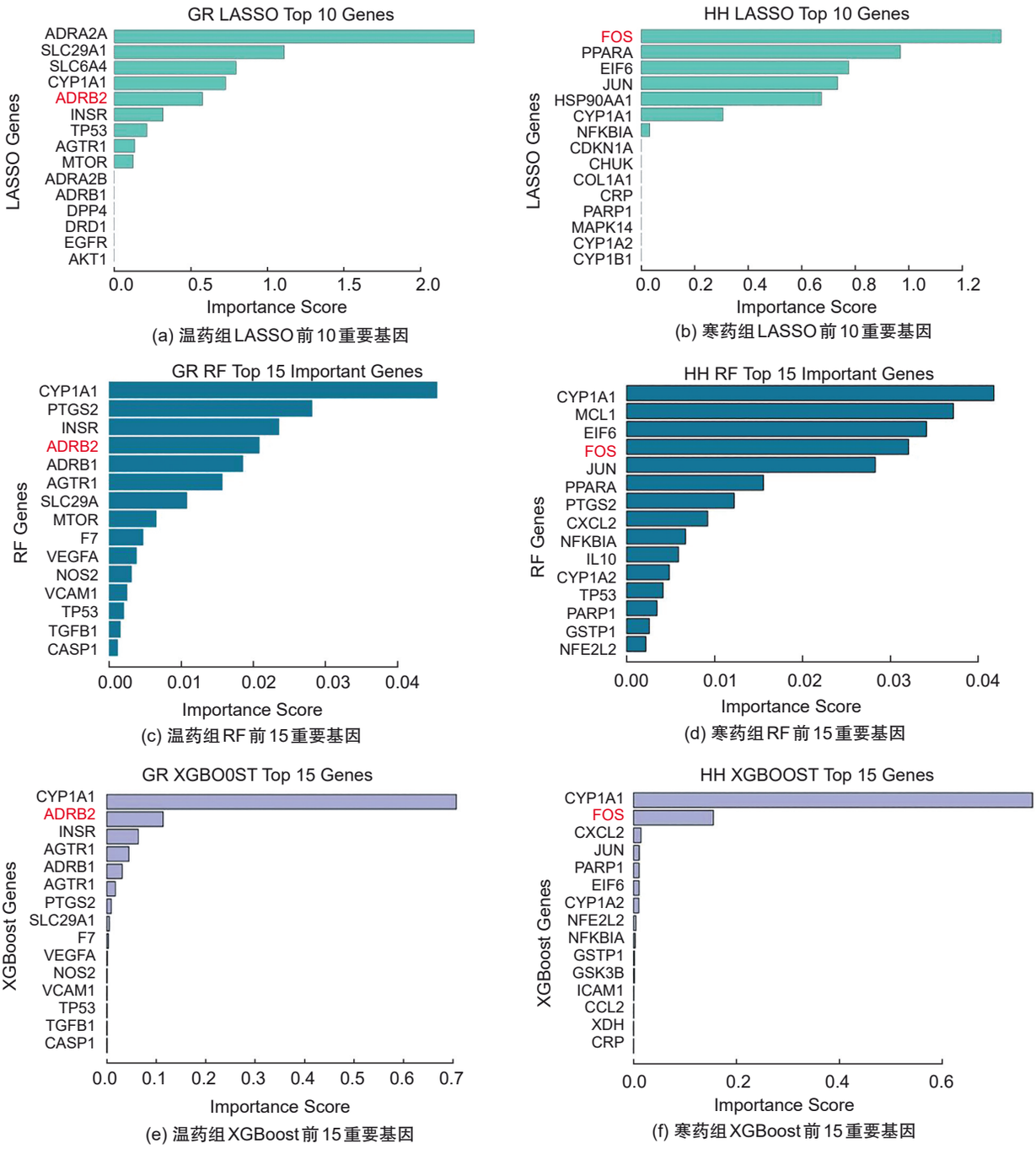
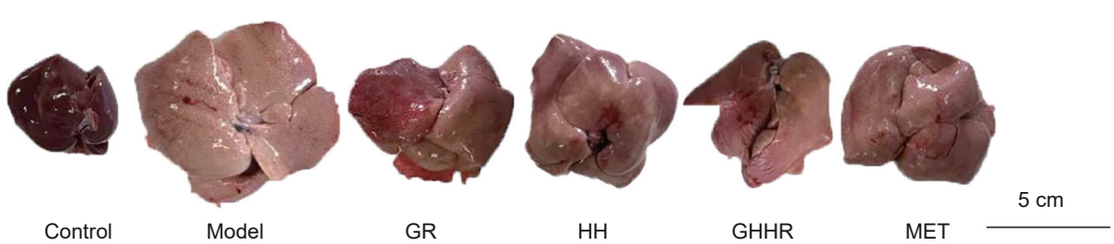



**图7** 机器学习筛选核心靶点

**Fig. 7** Identification of core targets via machine learning




注:GHHR为干姜黄芩黄连人参汤组,MET为二甲双胍组。

**图8** GHHR全方及各拆方组肝脏组织形态

**Fig. 8** Liver histomorphology of GHHR and its disassembled prescriptions

AMPK、PPAR/PGC-1α、PI3K/AKT、NF-κB等多条信号通路,降低肝脏脂质积累,抑制炎症,改善肝脏纤维化[21]。黄芩黄连配伍可通过下调炎症因子、降低脂质沉积及改善氧化应激治疗MASLD[22-23]。

**表3** 寒药组活性成分及其度值

**Table 3** HH active ingredients and their degree values

| Active ingredients | Betweenness Centrality | Closeness Centrality | Degree |
|---|---|---|---|
| wogonin | 0.066 | 0.401 | 46 |
| baicalein | 0.075 | 0.391 | 38 |
| quercetin | 0.598 | 0.578 | 151 |
| palmatine | 0.010 | 0.372 | 20 |

本研究通过网络药理学筛选温药组治疗MASLD的潜在靶点为204个,寒药组治疗MASLD的潜在靶点为226个。GO富集分析显示,温药组作用于MASLD的通路多集中于对循环系统中的血管过程、管径调节、低氧反应、血液循环的调节等,KEGG通路富集分析显示,温药组主要富集于松弛素信号通路与HIF-1等信号通路,其中,松弛素具有扩张血管的作用,并被证实可逆转进展期MASLD的肝脏纤维化[24]。既往研究显示,温热类药物具有促进循环、激活能量代谢等作用,如桂枝茯苓丸作为温热类方剂,可通过调节内分泌系统、血液循环和能量代谢治疗原发性痛经[25]。低氧状态也与MASLD的发生发展密切相关,缺氧状态下*HIF-1α*升高,体内动物实验研究发现,*HIF-1α*表达升高可出现在早期高脂诱导动物模型,促进肝脏纤维化、胰岛素抵抗及炎症发生[26],敲除*HIF-1α*可改善脂质沉积[27]。

寒药组作用于MASLD的靶点多集中于活性氧代谢过程、氧化应激反应、对活性氧物种的响应、细胞对氧化应激的反应等生物过程,以及TNF与IL-17等炎症相关通路。研究显示,寒凉类方剂可以有效抑制炎症反应[28],如清络饮通过抑制免疫反应改善湿热型类风湿关节炎[29],蒿芩

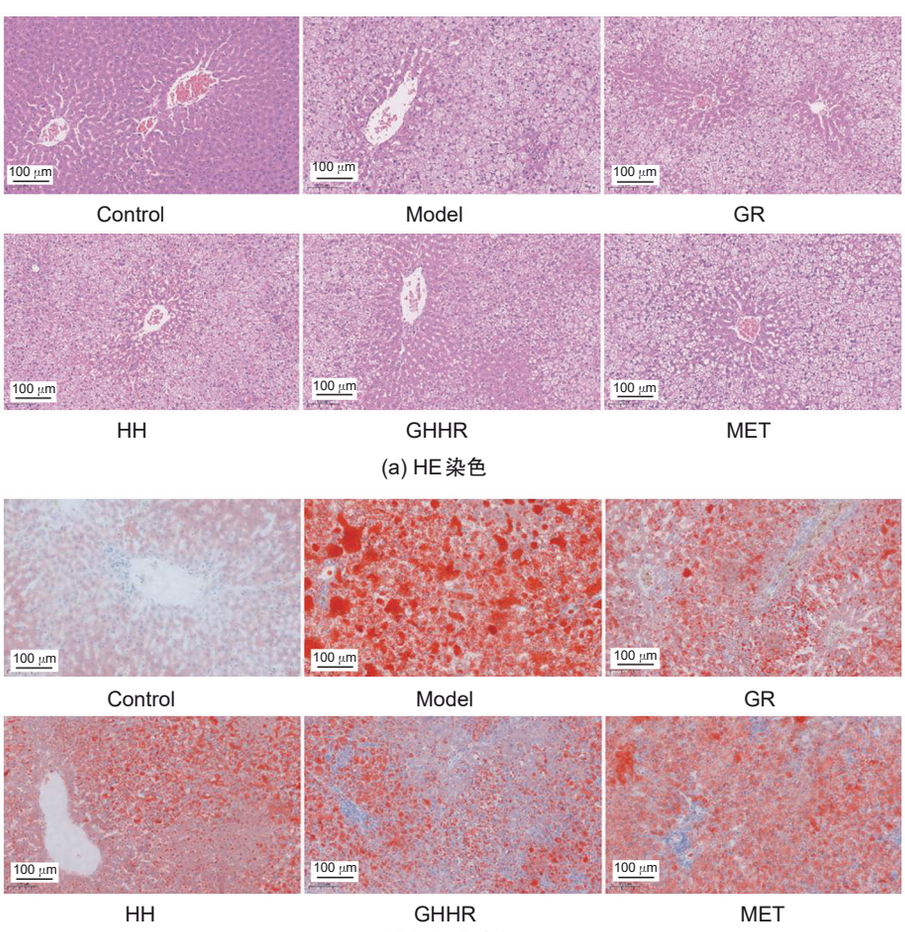
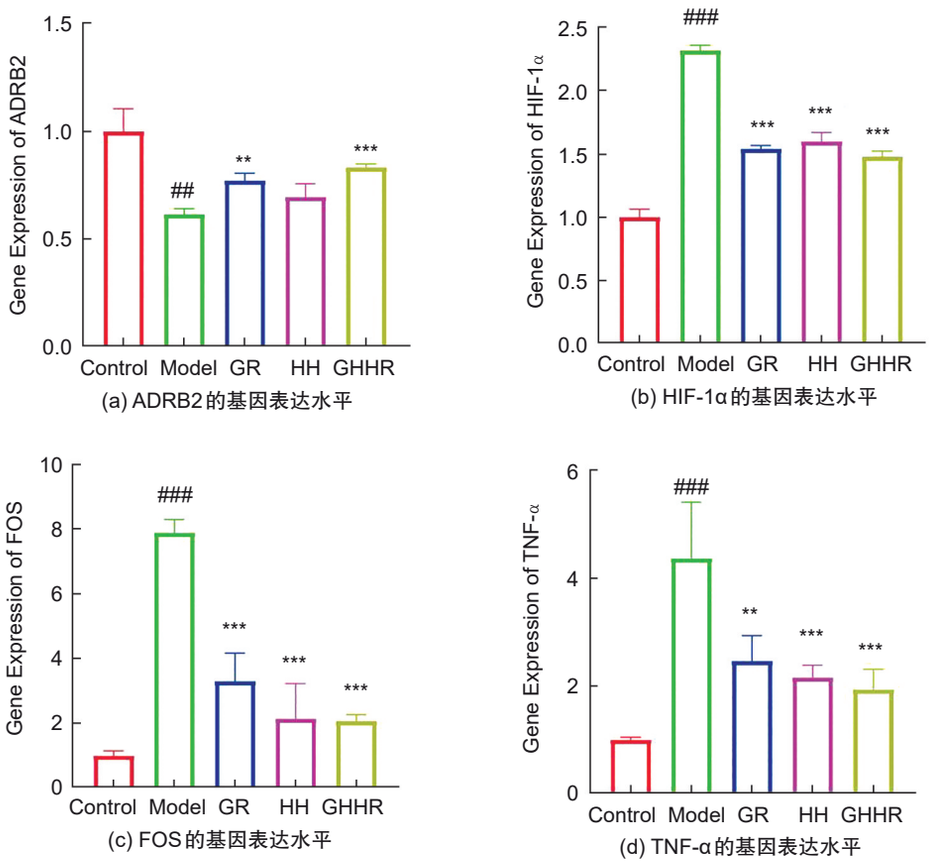



**图9** GHHR全方及各拆方组对MASLD大鼠肝组织病理影响(200×)

**Fig. 9** Effects of GHHR and its disassembled prescriptions on hepatic histopathology in MASLD rats (200 ×)

清胆汤在湿热型病毒性肺炎大鼠模型中通过调节Th1/Th2细胞比例发挥治疗作用[30]。TNF信号通路是慢性肝病的核心,其过表达可通过介导肝脏多种代谢通路导致胰岛素抵抗、脂质积累和蛋白质合成减少[31],抑制TNF通路相关蛋白表达,可以减少脂质合成,改善MASLD的炎症反应,进而改善MASLD临床病理症状[32]。IL-17为炎症相关信号通路,与多种慢性肝病相关[33],体内研究表明,IL-17的活化会增加肝细胞内脂肪的吸收,诱导肝细胞脂肪病变[34]。




注:与Control组比较,$^{\#\#}P<0.01$,$^{\#\#\#}P<0.001$;与Model组比较,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$。

**图10** GHHR全方及各拆方组对MASLD大鼠ADRB2、HIF-1α、FOS、TNF-α相对表达量的影响

**Fig. 10** Effects of GHHR and its disassembled prescriptions on relative expression levels of ADRB2, HIF-1α, FOS and TNF-α

进一步,研究通过三种机器学习算法筛选两组药物的核心基因,最终得到温药组的核心靶点为*ADRB2*,寒药组的核心靶点为*FOS*。*ADRB2*基因编码β2肾上腺素受体,属于G蛋白偶联受体家族,是调控血管舒张和血流分布的关键分子,其激活可改善微循环障碍,在缺血再灌注损伤中发挥重要作用[35]。研究发现,*ADRB2*激活可通过SIRT1/PGC-1α/PPARα通路抑制炎症因子的表达和脂质沉积[36];另有研究表明,抑制*ADRB2*基因表达可促进肝脏脂肪堆积并诱导肝损伤[37]。c-fos信号通路是炎症反应的核心通路之一,*FOS*基因编码的Fos蛋白与Jun蛋白家族成员结合形成转录因子AP-1二聚体,转录调控多种炎症介质的表达,包括IL-1β、IL-6和TNF-α等,其过表达与MASLD发展密切相关[38]。

因此,研究最终选择*ADRB2*和*HIF-1α*作为温药组的核心靶点,*FOS*和*TNF-α*作为寒药组的核心靶点,在MASLD大鼠模型中进行验证。荧光定量PCR结果显示,GHHR全方与各拆方组均能改善肝脏病理水平,温药组可显著增加*ADRB2*表达并抑制*HIF-1α*表达,寒药组可显著降低*FOS*与*TNF-α*基因表达。

另外,本研究发现GHHR全方在肝脏病理水平上对MASLD改善效果明显,效果优于单一药性组,qPCR亦显示GHHR对寒热两类靶

点均表现出显著回调作用。这一结果显示,温热药主要通过改善血液循环、缓解缺氧状态发挥作用,而寒凉药则抑制炎症通路减轻肝脏炎症反应,两类药物针对不同病理机制发挥作用,实现协同增效。从中医配伍理论看,干姜与人参温中补虚,可改善脾胃运化功能,促进气血生化;黄芩与黄连苦寒清热,直折湿热之邪,减轻肝脏炎症损伤。两者相合,既避免了单用苦寒损伤脾阳之弊,又防止了单用温补助热之虞,体现"寒热并调、攻补兼施"的配伍优势。

## 5 结论

综上所述,本研究采用网络药理学结合机器学习的方法探讨GHHR中温热类药物与寒凉类药物配伍改善MASLD的作用机制,结果表明,温热类药物主要通过促进循环、血管调节、改善缺氧,作用于*ADRB2*和*HIF-1α*等靶点发挥对MASLD的治疗作用;而寒凉类药物主要通过抑制*FOS*与*TNF-α*等炎症基因表达,抑制炎症反应延缓MASLD进展;GHHR全方寒温配伍,通过不同靶点、不同病理环节协同增效,肝脏病理改善效果显著优于单一药性组。本研究为中医寒温并用的组方机制提供分子生物学层面的理论基础,为干姜黄芩黄连人参汤改善MASLD的药效研究提供前期依据。然而,本研究仍存在一定局限性,如药材活性成分与作用靶点的选择仅基于单一数据库,数据来源相对单一,后续将引入多数据库进行交叉验证,进一步扩充靶点与成分信息,从而增加研究数据的可靠性;此外,靶点筛选源于生物信息学方法,后续将整合多组学数据,并进一步完善实验方案,增加细胞层面的研究,以提升研究的全面性与深度。

**参考文献:**


[1] Israelsen M, Francque S, Tsochatzis E A, *et al*. Steatotic Liver Disease[J]. *Lancet*, 2024, **404**(10464): 1761-1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01811-7.

[2] Song S J, Lai J C, Wong G L, *et al*. Can we Use Old NAFLD Data under the New MASLD Definition?[J]. *J Hepatol*, 2024, **80**(2): e54-e56. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.021.

[3] Mentsiou Nikolaou E, Kalafati I P, Dedoussis G V. The Interplay between Endocrine-disrupting Chemicals and the Epigenome Towards Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: A Comprehensive Review[J]. *Nutrients*, 2024, **16**(8): 1124. DOI: 10.3390/nu16081124.

[4] Pezzoli A, Abenavoli L, Scarcella M, *et al*. The Management of Cardiometabolic Risk in MAFLD: Therapeutic Strategies to Modulate Deranged Metabolism and Cholesterol Levels[J]. *Medicina*, 2025, **61**(3): 387. DOI: 10.3390/medicina61030387.

[5] Tilg H, Petta S, Stefan N, *et al*. Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease in Adults: A Review[J]. *Jama*, 2026, **335**(2): 163. DOI: 10.1001/jama.2025.19615.

[6] European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity, *et al*. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): Executive Summary[J]. *Diabetologia*, 2024, **67**(11): 2375-2392. DOI: 10.1007/s00125-024-06196-3.

[7] 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, **27**(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma. j. cn501113-20240327-00163.
Fan J G, Xu X Y, Nan Y M, *et al*. Guidelines for the Prevention and Treatment of Metabolic Dysfunction-associated (Non-alcoholic) Fatty Liver Disease(Version 2024)[J]. *J Pract Hepatol*, 2024, **27**(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

[8] 耿晨蕾, 魏金霞, 李霞, 等. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制与中药多靶点干预机制的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2025, **27**(10): 2920-2927. DOI: 10.11842/wst.20250324005.
Geng C L, Wei J X, Li X, *et al*. Research Progress on the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and the Multi-target Intervention Mechanism of Traditional Chinese Medicine[J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2025, **27**(10): 2920-2927. DOI: 10.11842/wst.20250324005.

[9] 邓亚胜, 公翠翠, 郑雅方, 等.非酒精性脂肪性肝病初期的中医认识与经方治疗策略[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, (2026-02-13) [2026-04-27]. DOI: 10.13422/j. cnki. syfjx.20260792.
Deng Y S, Gong C C, Zheng Y F, *et al*. TCM Perspectives and Classical Formula-Based Treatment Strategies for the Early Stage of NAFLD[J/OL]. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Form*, (2026-02-13) [2026-04-27]. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20260792.

[10] 陈明豪. 寒温并用法辨治马来西亚脾虚胃热型代谢综合征临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
Chin M H. Clinical Observation of Cooling-Warming Integrated Method in Treating Metabolic Syndrome With Spleen-Deficiency and Heaty-Stomach Type in Malaysia[D].Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.

[11] 彭智平, 周强. 仝小林教授应用干姜黄芩黄连人参汤辨治糖尿病经验[J]. 陕西中医, 2013, **34**(4): 453−454. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2013.04.040.
Peng Z P, Zhou Q. Professor Tong Xiaolin's Experience in Treating Diabetes by Using Ginger, *Scutellaria baicalensis* Georgi and Huanglian Ginseng Soup[J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2013, **34**(4): 453−454. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2013.04.040.

[12] 安柳, 马威, 邹琦, 等. 基于网络药理学探讨附子理中汤治疗非酒精性脂肪性肝病作用机制[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, **32**(1): 53−57. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-0264.2022.01.014.
An L, Ma W, Zou Q, *et al*. Study on the Potential Mechanism of Fuzi Lizhong Decoction in the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Based on Network Pharmacology[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2022, **32**(1): 53−57. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-0264.2022.01.014.

[13] 闫志鹏, 沈灵娜, 黄永宏, 等. 基于网络药理学分析四逆散治疗代谢相关性脂肪性肝病合并肠易激综合征作用机制[J]. 新中医, 2026, **58**(3): 170−177. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.03.028.
Yan Z P, Shen L N, Huang Y H, *et al*. Analysis of Mechanism of Action of Sini Powder in the Treatment of Metabolic-associated Fatty Liver Disease and Irritable Bowel Syndrome Based on Network Pharmacology[J]. *New Chin Med*, 2026, **58**(3): 170−177. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.03.028.

[14] 彭智平, 张琳琳. 基于网络药理学探讨干姜黄芩黄连人参汤改善2型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, **32**(7): 604−608. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2022.07.005.
Peng Z P, Zhang L L. Network Pharmacology Analysis of Ganjiang Huangqin Huanglian Renshen Decoction in Improving Insulin Resistance in Type 2 Diabetes[J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med*, 2022, **32**(7): 604−608. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2022.07.005.

[15] 张茜, 姚嘉欣, 曾孟颜, 等. 基于网络药理学的干姜治疗非酒精性脂肪性肝病的分子机制研究[J]. 中医临床研究, 2022, **14**(19): 1−7. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-7860.2022.19.001.
Zhang Q, Yao J X, Zeng M Y, *et al*. A Study on the Molecular Mechanism of Rhizoma Zingiberis in Treating Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on Network Pharmacology[J]. *Clin. J. Chin. Med*, 2022, **14**(19):1−7. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2022.19.001.

[16] Huang S N, Li F F, Xue D D, *et al*. Mechanism of Ginsenosides in the Treatment of Diabetes Mellitus Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(11): 5300. DOI: 10.3390/ijms26115300.

[17] 张声生, 李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, **33**(12): 2270−2274. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.12.002.
Zhang S S, Li J X. Expert Consensus on TCM Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (2017) [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, **33**(12): 2270−2274. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.12.002.

[18] Liu Y Z, Li D, Wang S, *et al*. 6-gingerol Ameliorates Hepatic Steatosis, Inflammation and Oxidative Stress in High-fat Diet-fed Mice Through Activating LKB1/AMPK Signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(7): 6285. DOI: 10.3390/ijms24076285.

[19] Liu L, Yao L, Wang S, *et al*. 6-gingerol Improves Ectopic Lipid Accumulation, Mitochondrial Dysfunction, and Insulin Resistance in Skeletal Muscle of Ageing Rats: Dual Stimulation of the AMPK/PGC-1α Signaling Pathway *via* Plasma Adiponectin and Muscular AdipoR1[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, **63**(6): 1800649. DOI: 10.1002/mnfr.201800649.

[20] Xia Q S, Lu F E, Chen Y, *et al*. 6-gingerol Regulates Triglyceride and Cholesterol Biosynthesis to Improve Hepatic Steatosis in MAFLD by Activating the AMPK-SREBPs Signaling Pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, **170**: 116060. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116060.

[21] Xiao P, Ye Z R, Li X Y, *et al*. Ginseng and Its Functional Components in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Therapeutic Effects and Multi-target Pharmacological Mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2025, **16**: 1540255. DOI: 10.3389/fphar.2025.1540255.

[22] Wang H, Lan Y J, Luo L L, *et al*. The *Scutellaria-Coptis herb* Couple and Its Active Small-molecule Ingredient Wogonoside Alleviate Cytokine Storm by Regulating the CD39/NLRP3/GSDMD Signaling Pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, **329**: 118155. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118155.

[23] Xue Y N, Wei Y, Cao L, *et al*. Protective Effects of *Scutellaria-Coptis herb* Couple Against Non-alcoholic Steatohepatitis *via* Activating NRF2 and FXR Pathways

in Vivo and in Vitro[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, **318** (Pt A): 116933. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116933.

[24] Hu M Y, Wang Y, Xu L G, *et al*. Relaxin Gene Delivery Mitigates Liver Metastasis and Synergizes with Check Point Therapy[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**: 2993. DOI: 10.1038/s41467-019-10893-8.

[25] Zhang S Q, Lai X X, Wang X, *et al*. Deciphering the Pharmacological Mechanisms of Guizhi-Fuling Capsule on Primary Dysmenorrhea Through Network Pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 613104. DOI: 10.3389/fphar.2021.613104.

[26] Lee Y S, Kim J W, Osborne O, *et al*. Increased Adipocyte $O_2$ Consumption Triggers HIF-1α, Causing Inflammation and Insulin Resistance in Obesity[J]. *Cell*, 2014, **157**(6): 1339−1352. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.012.

[27] Da Silva Pereira E N G, De Araujo B P, Rodrigues K L, *et al*. Cholesterol Exacerbates the Pathophysiology of Non-alcoholic Steatohepatitis by Upregulating Hypoxia-inducible Factor 1 and Modulating Microcirculatory Dysfunction[J]. *Nutrients*, 2023, **15**(24): 5034. DOI: 10.3390/nu15245034.

[28] Chen P, Wang B Y, Zhang P, *et al*. Cold and Hot Syndromes in Traditional Chinese Medicine: Insights from the Perspective of Immunometabolic Homeostasis[J]. *World J Tradit Chin Med*, 2024, **10**(4): 434−442. DOI: 10.4103/wjtcm.wjtcm_53_23.

[29] Zuo J, Wang X, Liu Y, *et al*. Integrating Network Pharmacology and Metabolomics Study on Anti-rheumatic Mechanisms and Antagonistic Effects Against Methotrexate-induced Toxicity of Qing-Luo-yin[J]. *Front Pharmacol*, 2018, **9**: 1472. DOI: 10.3389/fphar.2018.01472.

[30] Zhang S J, Chen Z, Li G W, *et al*. Effect of the Haoqinqingdan Decoction on Damp-heat Syndrome in Rats with Influenza Viral Pneumonia[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, **6**(8): 653−657. DOI: 10.1016/S1995-7645(13)60113-3.

[31] Xu C Z, Ezzi S H A, Zou X D, *et al*. The Role of TNF in Metabolic Disorders and Liver Diseases[J]. *Cytokine*, 2025, **190**: 156933. DOI: 10.1016/j.cyto.2025.156933.

[32] Lei S S, Zhao S, Huang X Y, *et al*. Chaihu Shugan Powder Alleviates Liver Inflammation and Hepatic Steatosis in NAFLD Mice: A Network Pharmacology Study and in Vivo Experimental Validation[J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 967623. DOI: 10.3389/fphar.2022.967623.

[33] Giles D A, Moreno-fernandez M E, Divanovic S. IL-17 Axis Driven Inflammation in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Progression[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, **16**(12): 1315−1323. DOI: 10.2174/1389450116666150531153627.

[34] Gan X J, Dai Z H, Ge C M, *et al*. FTO Promotes Liver Inflammation by Suppressing m6A mRNA Methylation of IL-17RA[J]. *Front Oncol*, 2022, **12**: 989353. DOI: 10.3389/fonc.2022.989353.

[35] Hasegawa S, Inoue T, Nakamura Y, *et al*. Activation of Sympathetic Signaling in Macrophages Blocks Systemic Inflammation and Protects Against Renal Ischemia-reperfusion Injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, **32**(7): 1599−1615. DOI: 10.1681/asn.2020121723.

[36] Song L, Huang S, Yan H H, *et al*. ADRB2 Serves as a Novel Biomarker and Attenuates Alcoholic Hepatitis *via* the SIRT1/PGC-1α/PPARα Pathway: Integration of WGCNA, Machine Learning and Experimental Validation[J]. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1423031. DOI: 10.3389/fphar.2024.1423031.

[37] Tao X, Hu Y T, Li L, *et al*. Genetic Deletion of $\beta_2$ Adrenergic Receptors Exacerbates Hepatocellular Lipid Accumulation in High-fat Diet Mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **511**(1): 73−78. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.02.037.

[38] Ahmad Eid R, Hamed A M, Elgendy S O, *et al*. Associations between Systemic Inflammatory Markers, Metabolic Dysfunction, and Liver Fibrosis Scores in Patients with MASLD[J]. *Metabolites*, 2026, **16**(1): 25. DOI: 10.3390/metabo16010025.