

高尿酸血症和非酒精性脂肪肝异病同治规律及分子机制预测

周珂^{1,2}, 刘忠第^{2,3}, 谭勇^{2*}, 程仕萍^{2,4}, 赵宁², 吕诚², 肖诚⁵, 吕爱平^{2,3}

(1. 湖南中医药大学第二附属医院, 长沙 410005; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 3. 香港浸会大学中医药学院, 香港 999077; 4. 上海中医药大学, 上海 201203; 5. 中日友好医院, 北京 100029)

[摘要] 目的:探索高尿酸血症和非酒精性脂肪肝异病同治的规律及分子机制。方法:采用文本挖掘技术分析高尿酸血症和非酒精性脂肪肝中医证候分类及用药规律并进行可视化,提取两病共同的证候分类及其相应的中药配伍组合。检索中药配伍组合活性成分对应的人类靶蛋白和两病的相关基因;在分子网络分析平台分别构建靶蛋白和基因分子网络,通过网络映射分析,找到中药配伍组合治疗两病相关的通路和高连接分子。结果:痰瘀互结证是两病最常见的共同证型,方证对应,中药配伍组合(丹参、大黄、茯苓、泽泻、当归、白术)是治疗两病共用使用最多的药物;这些药物可能通过调控5个分子(26 S 蛋白酶体,细胞外信号调节激酶 1/2,核转录因子- κ B,泛素 C 和蛋白酶 B)和1个生物学通路(肝 X 受体/维甲酸 X 受体激活通路)对两病发挥协同治疗效应。结论:高尿酸血症和非酒精性脂肪肝具有异病同治的生物学基础;文本挖掘和生物信息分子网络分析是探索疾病异病同治基础的有效方法。

[关键词] 高尿酸血症;非酒精性脂肪肝;异病同治;分子机制

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)01-0206-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017010206

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160928.1616.014.html>

[网络出版时间] 2016-09-28 16:16

Traditional Chinese Medicine Regularities and Molecular Mechanism for Treating Different Diseases with Same Method on Hyperuricemia and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

ZHOU Ke^{1,2}, LIU Zhong-di^{2,3}, TAN Yong^{2*}, CHENG Shi-ping^{2,4},
ZHAO Ning², LYU Cheng², XIAO Cheng⁵, LYU Ai-ping^{2,3}

(1. *Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, China*; 2. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 3. *School of Chinese Medicine of Hong Kong Baptist University, Hong Kong 999077, China*; 4. *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*; 5. *China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China*)

[Abstract] **Objective:** To explore the traditional Chinese medicine (TCM) regularities and molecular mechanism for treating different diseases with same method on hyperuricemia (HU) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Method:** The regularities of TCM syndrome and Chinese herbs on HU and NAFLD were mined out by text mining and were visualized. Then the common TCM syndromes of HU and NAFLD and their corresponding Chinese herbs compatibility compound (CHCC) were extracted and obtained. Human target proteins corresponding to active ingredients and relevant genes of the above diseases were retrieved. Then the proteins and

[收稿日期] 20160906(013)

[基金项目] 第54批博士后基金面上项目(2013M541158)

[第一作者] 周珂,博士,副主任医师,从事代谢性疾病的中西医结合研究,E-mail: doctor168899@163.com

[通讯作者] *谭勇,博士,副研究员,从事中医药生物信息学研究和中药安全性评价研究,E-mail: temtanyong@126.com

genes were imported into molecular network analysis platform respectively to build the corresponding networks. By network mapping analysis, some pathways and high link molecules in CHCC for treating HU and NAFLD could be found. **Result:** Phlegm and blood stasis block syndrome was the most common TCM syndrome for HU and NAFLD. Chinese herbs in CHCC (*Salviae Miltiorrhizoma Radix et Rhizoma*, *Rhei Radix et Rhizoma*), *Poria*, *Alismatis Rhizoma*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* were the most common herbs for the above two diseases. CHCC played a synergistic treatment effect on HU and NAFLD by regulating 5 molecules (26 S Proteasome, ERK1/2, NF- κ B, UBC and Akt) and LXR/RXR activation pathway. **Conclusion:** HU and NAFLD had the biological foundation for treating different diseases with the same method. Text mining and molecular biological information network analysis were the effective methods for exploring the biological foundation.

[**Key words**] hyperuricemia; non-alcoholic fatty liver disease; biological networks analysis; molecular mechanism

高尿酸血症(HU)和非酒精性脂肪肝(NAFLD)是常见、多发病,均属于代谢综合征的范畴。临床流行病学研究发现,血尿酸水平与NAFLD的患病率呈正相关,HU是NAFLD发生的重要危险因素,两者常合并发病^[1-3]。而且两病具有共同的病理机制与脂质过氧化损伤、系统性氧化应激亢进和胰岛素抵抗有关^[4]。

中医药是防治HU和NAFLD的重要方法,虽然对两病各自的理法方药有系统深入的认识,但是目前尚无对两病一起进行探讨的先例。中医学从证候角度认识疾病,若2个疾病有共同的证,则认为它们有共同的病机,与之相对应的,就有相同的治则、治法和方药,即中医异病同治原理。探索不同疾病异病同治规律及机制,对认识疾病本质,简化、优化疾病治疗有重要意义。

在当今高度信息化的时代,充分利用海量文献数据发现新知识是科学研究的重要范畴;文本挖掘和生物信息网络分析技术是其研究的重要方法。既往笔者采用这些方法探讨中医治疗单一疾病的诊治规律和分子机制,发现其具有可行性和可靠性^[5,6]。本研究的思路是:两个疾病同时研究,首先通过文本挖掘找到HU和NAFLD的共同病机和用药规律,然后采用生物信息网络分析技术探索两病的共同分子基础以及同一中药组合治疗两病的机制。本研究不仅能为HU和NAFLD异病同治提供中医证治依据,而且为其现代科学内涵研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 数据采集 登录中国生物医学文献数据库(CBM),以关键词“高尿酸血症”和“非酒精性脂肪肝”分别检索,各得到3 406篇和5 328篇文献。

1.2 数据挖掘及可视化 按照笔者既往研究的思路和方法^[5],采用文本提取工具(软件著作权,登字

第0261882号,登记号2010SR073409)对反映中医诊治HU和NAFLD的证候分类和用药特征的非结构化文本数据进行信息提取,保存成格式化的、便于数据库处理的格式;构造针对每一篇文献共同出现的关键词对,将相同的关键词对进行合并处理,仅保留它们出现的频数;然后采用Cytoscape 2.8进行可视化处理,获得反映HU和NAFLD中医异病同治规律的网络图。

1.3 中药靶蛋白的检索 参考《中药大辞典(第二版)》查找所得中药配伍组合中每个中药的化学成分;在中药系统药理学分析平台(TCMSP)中,根据各个成分的ADME(Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion)性质确定活性成分;从PubChem数据库中检索这些活性成分对应的人类靶蛋白。查找到丹参、大黄、茯苓、泽泻、当归、白术靶蛋白各44,22,35,41,54,27个。

1.4 疾病相关基因的检索 以“hyperuricemia”和“non-alcoholic fatty liver disease”为关键词,在Gene数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>)中分别检索HU和NAFLD的相关基因,分别找到36,87个相关基因。

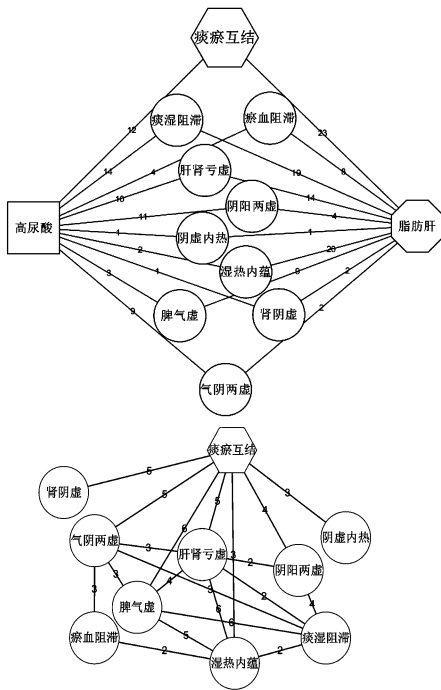
1.5 分子网络和通路构建及分析 将中药靶蛋白和疾病相关基因(种子分子)分别导入分子网络分析平台(IPA)。首先,聚焦于“种子分子”和与其有密切相互作用的分子,加入IPA数据库中的非焦点分子构建网络,对结果网络进行打分(Score = -log [Fisher's Exact test result])排序,并得到网络分子相关的“初始通路”。其次,检验种子分子与已知功能和通路之间的关联是否来自于随机匹配,采用Right-Tailed Fisher's Exact Test算法,生成2个评价参数P-value和Z-score。P-value反映种子分子与已知功能和通路的相关度;Z-score反映种子分子作用

于另 1 个分子的方向效应或数据集中分子变化倍数对生物学过程产生的效应。然后,采用分子网络和通路活性 Overlay 工具,比较种子分子表达模式与显著分子网络和经典通路可能的信号调控模式间的异同,采用分子活性预测 MAP 工具,显示通路被预测为激活/抑制时预期的信号传递模式及上游调节子可能的调控或激活关系,以此说明数据集中种子分子表达的变化原因。最后,通过 transcription regulator 模拟测算法对参数进行外显整合排序,获得具有显著意义的高连接分子和途径。

2 结果

2.1 HU 和 NAFLD 的证候特征

HU 和 NAFLD 的共同证候涉及:痰瘀互结、痰湿阻滞、瘀血阻滞、肝肾亏虚、阴阳两虚、阴虚内热、湿热内蕴、脾气虚、肾阴虚、气阴两虚。其中痰瘀互结不仅是两病最常见的共同证候,也是最多与其他证候相兼的证候。见图 1。



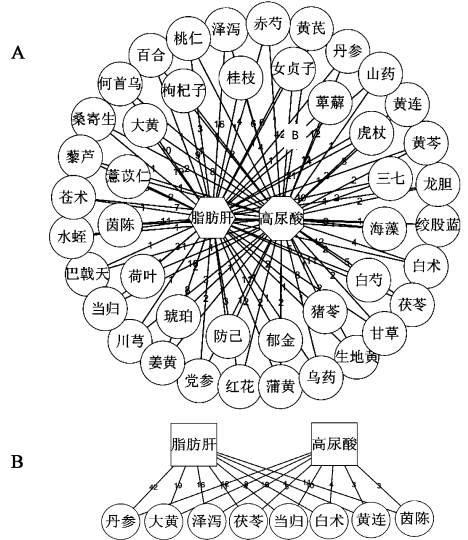
A. 共同证候及频次;B. 证候相兼情况

图 1 HU 和 NAFLD 证候分布特征

Fig.1 Distribution of TCM syndromes in HU and NAFLD

2.2 中药使用情况

治疗 HU 和 NAFLD 的共同中药有 44 个,每个中药针对不同疾病使用的频次不同。见图 2。共同使用频次在 3 次以上的中药,频次由高到低依次为:丹参、大黄、茯苓、泽泻、当归、白术、黄连、茵陈。以上药物的配伍情况:其他药物最常与丹参配伍,而丹参、大黄、茯苓、泽泻、当归、白术 6 个中药形成了中药配伍组合的核心。见图 3。



A. 共同使用的中药及频次;B. 共同使用频次 >3 的中药

图 2 治疗 HU 和 NAFLD 的中药分布情况

Fig. 2 Distribution of Chinese herbs used for treating HU and NAFLD

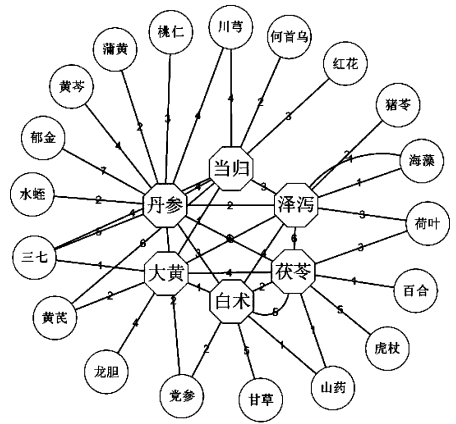


图 3 治疗 HU 和 NAFLD 的中药配伍组合情况

Fig. 3 Combination of Chinese herbs used for treating HU and NAFLD

2.3 证候与中药的对应关系

HU 和 NAFLD 最常见的共同证候是痰瘀互结;最常用的中药配伍组合(丹参、大黄、茯苓、泽泻、当归、白术),从功效分析,能够化痰湿、祛瘀血;药证能够对应,反映了 HU 和 NAFLD 异病同证、同治的中医学基础。

2.4 中药配伍组合治疗 HU 和 NAFLD 的分子机制

2.4.1 与疗效相关的高连接分子

HU 相关基因构成网络,网络中的高连接分子是:泛素 C(UBC), p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK),细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2);NAFLD 相关基因构成网络,网络高连接分子是:胰岛素(insulin, INS), ERK1/2,肿瘤坏死因子(TNF)和 G 蛋白偶联受体(GPCR)。ERK1/2 是两病分子网络共同的高连接

分子。见图 4。

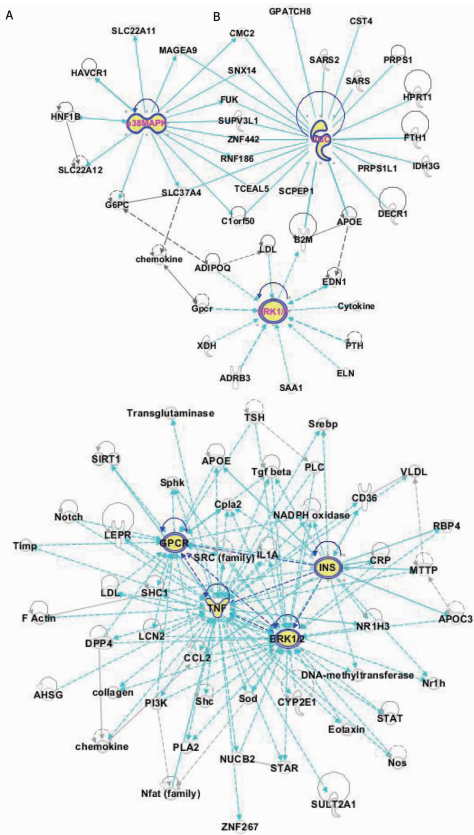


图 4 HU (A) 和 NAFLD (B) 的分子网络
Fig. 4 Molecular networks of HU (A) and NAFLD (B)

整合中药配伍组合中 6 个中药的分子网络,发现网络高连接分子有:过氧化物合成酶 (prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2), 蛋白激酶 B (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, Akt), p38 MAPK, UBC。见图 5。

把中药配伍组合网络和 2 个疾病的网络整合在一起,寻找药物与疾病关联的高连接分子,26 S 蛋白酶体 (26 S proteasome), ERK1/2, 核转录因子- κ B (NF- κ B), UBC 和 Akt 是整合网络的高连接分子,反映中药配伍组合治疗 HU 和 NAFLD 的疗效相关的核心分子。见图 6。

2.4.2 与疗效相关的生物学通路 通过生物通路的整合分析,发现:丹参、大黄、茯苓、泽泻、当归和白术单个中药治疗,及组合治疗,通过调控各自特有的生物学通路发挥效应。肝 X 受体/维甲酸 X 受体激活通路 (liver X receptor (LXR)/retinoid X receptor (RXR) activation pathway, LXR/RXR Activation) 是“中药配伍组合”与“HU 和 NAFLD”共同的通路, Purine Nucleotides Degradation II 是“大黄-泽泻组合”与 HU 共同的通路。见表 1。

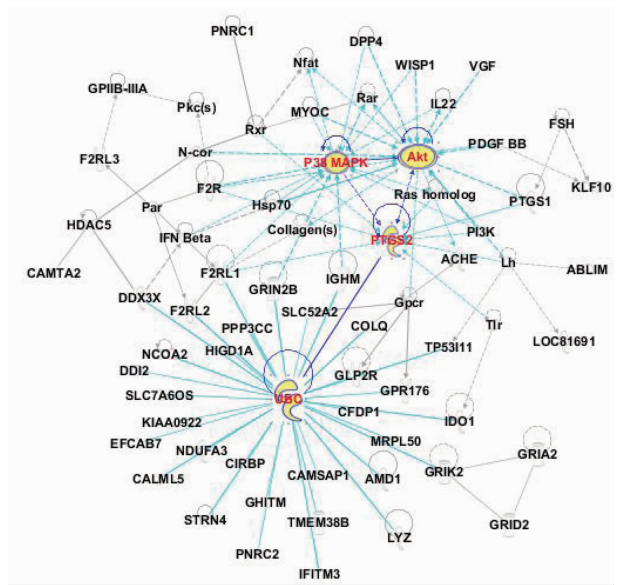


图 5 中药靶蛋白网络高连接分子
Fig. 5 High link molecules in Chinese herbal target proteins network

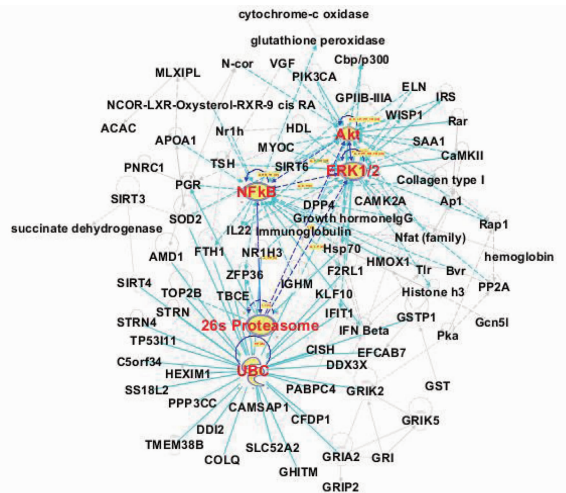


图 6 “药物-疾病”整合网络高连接分子
Fig. 6 High link molecules in merged network of ‘Chinese herbs-diseases’

3 讨论

根据“异病同治”理论,中医学将错综复杂的不同疾病的临床症状,归纳为病位相同、病因同源、病机吻合或相似的同证候,针对共同本质特征而制定行之有效的治则、方药。一法而统百病,一方而治数候,数千年经久不衰,其理论根基于大量的临床实践,体现了中医辨证施治、治病求本的精髓。随着现代科技的飞速发展,应用数据挖掘、生物信息学、网络生物学技术探讨“异病同治”的生物学基础已成为中医现代研究的重要内容。

既往研究显示,文本挖掘具有探索证候分类和

表 1 中药配伍组合治疗 HU 和 NAFLD 的相关通路

Table 1 Biological pathways associated with Chinese herbal combinations in treating HU and NAFLD

生物学通路	疾病与药物	通路与疾病或药物相关度
肝 X 受体/维甲酸 X 受体 激活通路	高尿酸血症	5.52
	非酒精性脂肪肝	9.10
	丹参	0.87
	大黄	1.85
	茯苓	2.13
	泽泻	2.09
	当归	2.17
	白术	1.06
核嘌呤苷酸降解通路	高尿酸血症	1.45
	大黄	1.55
	泽泻	1.67

用药规律的技术特征和条件,可操作性强^[7]。本研究采用文本挖掘技术探索 HU 和 NAFLD “异病同治”规律,发现痰瘀互结是两病最常见的共同证型,方证对应,中药配伍组合(丹参、大黄、茯苓、泽泻、当归、白术)是治疗两病共用使用最多的药物。HU 本虚标实,痰瘀互结是其重要的病机特征^[8]。痰瘀互结是 5 年以上病程 NAFLD 最多见的病机表现^[9]。丹参、大黄、当归,活血化瘀;茯苓、泽泻、白术,祛湿化痰;六药均祛邪而不伤正,针对痰瘀互结证,契合病机。本研究不仅客观地印证、重现了既有的证候分类和用药规律,还发现了新的知识和线索,对于发掘“异病同治”科学内涵具有促进作用。

根据系统生物学的观点,疾病的发生、发展与一系列相互作用的基因或蛋白相关,呈现出复杂的网络关系。中药复方具有多组分、多途径、多靶点协同作用特点,从分子网络角度探索其效应机制,有助于更全面、更准确地把握其效应整体性。本研究在找到 HU 和 NAFLD “异病同治”的中药配伍组合后,采用生物信息学、分子网络分析方法探索其疗效机制,发现这些药物可能通过调控 1 个生物学通路(LXR/RXR Activation)和 5 个分子(26 S 蛋白酶体,细胞外信号调节激酶 1/2, NF- κ B, 泛素 C 和蛋白激酶 B)对两病发挥协同治疗效应。

LXR 是核受体家族成员之一,只有与 RXR 形成异二聚体后,与特定的受体激动剂结合,才可被激活,调节胆固醇的吸收、储存和代谢^[10]。LXR α 是与 NAFLD 的发生、发展密切相关的一种核转录因

子,可通过上调其下游与脂质合成相关的基因(如 SREBP-1c)的表达,促进脂质在肝脏沉积^[11]。LXR α 已经成为防治 NAFLD 的一个重要靶点^[12]。HU 与胆固醇异常密切相关,高浓度胆固醇可以导致氧化应激发生,从而促进尿酸生成的前馈循环,增加尿酸产生^[13]。因此,中药配伍组合可能通过激活 LXR/RXR 信号通路对 HU 和 NAFLD 发挥治疗效应。

泛素的主要功能是标记需要分解的蛋白质,使其被水解;26 S 蛋白酶体是机体内蛋白酶体最普遍的形式,它与泛素结合,形成泛素-蛋白酶体途径,是真核细胞内 ATP 依赖的蛋白质选择性降解的主要途径^[14],参与细胞周期循环、新陈代谢调节、免疫监视等多种生理过程,对维持细胞的稳态具有重要意义^[15]。有研究发现,NAFLD 肝脏组织中泛素高水平表达^[16]。蛋白酶体抑制剂对蛋白酶体具有高效选择性,针对失常的泛素-蛋白酶体关键环节设计的药物或基因靶标,对许多疾病的治疗具有良好疗效^[17]。本研究发现,中药配伍组合针对 26 S proteasome 和 UBC 治疗 HU 和 NAFLD,可能与抑制蛋白酶体和调控泛素-蛋白酶体途径有关。

NF- κ B 是一种具有多项转录调节作用的蛋白质,通过调节免疫和炎症相关因子以及炎症递质的表达,在炎症和免疫反应中起枢纽作用^[18]。有体外研究显示,尿酸可以通过激活 NF- κ B 上调内皮细胞单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 的表达,进而促进单核细胞向内皮细胞黏附,激活内皮细胞,导致炎症因子生成增加^[19]。NF- κ B 在肝组织的炎症反应氧化应激肝细胞凋亡和再生中发挥重要作用^[20]。调控 NF- κ B 活性是缓解 NAFLD 损伤的一种有力的治疗策略^[21]。探索具有靶细胞特异性和对不同 NF- κ B 成员具有选择性的细胞内 NF- κ B 活化阻断剂,可能为临床治疗 NAFLD 开辟新途径^[22]。中药配伍组合针对 NF- κ B 分子靶点,可能是其治疗 HU 和 NAFLD 的重要机制之一。

ERK1/2 是广泛存在于真核细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。在成熟的脂肪细胞中,活化的 ERK 能磷酸化生脂基因,进而促进甘油三酯的分解^[23]。NAFLD 时, p-ERK1/2 的表达上调,由此推测 ERK 及其介导的信号通路可能参与 NAFLD 的发生、发展过程^[24]。Akt 是第二信使调节激酶,其活化除了能促进细胞摄取葡萄糖外,还能抑制甘油三酯脂肪酶的活性,减少甘油三酯的分解,与 ERK 共同维持脂肪细胞内甘油三酯合成与分解的平衡^[25]。

糖脂代谢紊乱促进胰岛素抵抗(IR)产生,形成代谢综合征(MS),并有效地刺激肝脏脂肪生成,形成NAFLD^[26]。HU患者的IR常显著高于非HU者^[27],HU被认为是MS及IR的独立预测因子^[28]。胰岛素抵抗的脂肪组织中,Akt的活性被抑制,ERK过度激活^[29],导致脂肪细胞内甘油三酯大量分解,产生过多游离脂肪酸并加重胰岛素抵抗^[30]。因此,中药配伍组合可能通过对ERK1/2和Akt的调控而影响甘油三酯平衡和胰岛素抵抗,从而对HU和NAFLD发挥协同治疗效应。

综上,HU与NAFLD,具有共同的病机、证候、治疗方药,印证了两病具有“异病同治”的特征,通过网络生物学诠释其分子机制,发掘其科学内涵、为分子生物学实证研究确定了切入点。本研究为研发治疗两病共同发生的新药开发筛选奠定了基础。

[参考文献]

[1] 秦昱,马秀英,吴琴琴,等. 成都地区人群脂肪肝与代谢综合征及高尿酸血症的关系探讨[J]. 四川医学, 2014, 35(3): 321-323.

[2] 张艳男,郭美宜,荣胜忠,等. 城市体检人群高尿酸血症患病情况及危险因素分析[J]. 中国预防医学杂志, 2014, 15(4): 328-331.

[3] TAN Y, LIU X, ZHOU K, et al. The potential biomarkers to identify the development of steatosis in hyperuricemia [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149043.

[4] Sertoglu E, Ercin C N, Celebi G, et al. The relationship of serum uric acid with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Biochem, 2014, 47(6): 383-388.

[5] 谭勇,杨静,赵宁,等. 利用文本挖掘技术探索中西药治疗慢性乙型肝炎的用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 311-315.

[6] ZHAO N, LI J, LI L, et al. Molecular network-based analysis of Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction, a TCM herbal formula, for treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(6): 716-723.

[7] 谭勇,郭洪涛,郑光,等. 利用文本挖掘技术探索中医药治疗疾病的用药规律[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(5): 823-827.

[8] 李娜,谢雁鸣,王永炎,等. 高尿酸血症中医证候要素调查问卷的研制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(1): 46-47, 116.

[9] 吕英,吕建阳,王新月,等. 156例脂肪肝的中医证候学研究[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(6): 427-429, 432.

[10] Willy P J, Umesono K, Ong E S, et al. LXR: a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway [J]. Genes Dev, 1995, 9(9): 1033-1045.

[11] Chawla A, Repa J J, Evans R M, et al. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files [J]. Science, 2001, 294(5548): 1866-1870.

[12] Higuchi N, Kato M, Shundo Y, et al. Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatol Res, 2008, 38(1/3): 1122-1129.

[13] Bainbridge S A, Roberts J M. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia [J]. Placenta, 2008, 29(Suppl A): S67-S72.

[14] Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(5): 349-360.

[15] Pickart C M, Eddins M J. Ubiquitin: structures, functions, mechanisms [J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1695(1/3): 55-72.

[16] Riley N E, Li J, McPhaul L W, et al. Heat shock proteins are present in Mallory bodies (cytokeratin aggresomes) in human liver biopsy specimens [J]. Exp Mol Pathol, 2003, 74(2): 168-172.

[17] Wilck N, Ludwig A. Targeting the ubiquitin-proteasome system in atherosclerosis: status quo, challenges, and perspectives [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(17): 2344-2363.

[18] Pahl H L. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors [J]. Oncogene, 1999, 18(49): 6853-6866.

[19] Kanellis J, Watanabe S, Li J H, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 [J]. Hypertension, 2003, 41(6): 1287-1293.

[20] Ribeiro P S, Cortez-Pinto H, Solá S, et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(9): 1708-1717.

[21] 王玉刚,施敏,陈锡美. 核因子- κ B与非酒精性脂肪性肝病[J]. 胃肠病学, 2007, 12(10): 637-639.

[22] O'Sullivan B, Thompson A, Thomas R. NF-kappa B as a therapeutic target in autoimmune disease [J]. Expert Opin Ther Targets, 2007, 11(2): 111-122.

[23] van Beekum O, Fleskens V, Kalkhoven E. Posttranslational modifications of PPAR-gamma: fine-tuning the metabolic master regulator [J]. Obesity (Silver Spring), 2009, 17(2): 213-219.

- [24] 郑琳颖,潘竞锵,杨以琳,等. 白芍总苷下调果糖-高脂诱导大鼠非酒精性脂肪性肝病 ERK1/2, TLR4 和 TLR9 蛋白表达的作用 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49 (24): 2168-2172.
- [25] Gonzalez E, Flier E, Molle D, et al. Hyperinsulinemia leads to uncoupled insulin regulation of the GLUT4 glucose transporter and the FoxO1 transcription factor [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (25): 10162-10167.
- [26] Rahimi R S, Landaverde C. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: clinical implications and treatment [J]. Nutr Clin Pract, 2013, 28(1): 40-51.
- [27] 冯晓红,杨雪辉,吴巧敏. 高尿酸血症对早期 2 型糖尿病肾病的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11 (8): 712-713.
- [28] DOU L S, HUA T D, REN H S. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome [J]. J Chin Med Assoc, 2006, 69 (11): 512-516.
- [29] Jager J, Corcelle V, Grémeaux T, et al. Deficiency in the extracellular signal-regulated kinase 1 (ERK1) protects leptin-deficient mice from insulin resistance without affecting obesity [J]. Diabetologia, 2011, 54 (1): 180-189.
- [30] Zechner R, Kienesberger P C, Haemmerle G, et al. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores [J]. J Lipid Res, 2009, 50 (1): 3-21.
- [责任编辑 邹晓翠]

欢迎订阅《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中华中医药学会、中国中医科学院中药研究所主办的学术刊物。本刊创建于 1995 年 10 月,主要设置栏目包括复方配伍专论、方剂学研究、药剂与炮制、资源与鉴定、化学分析、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、中医传承及相关综述等。目前为 CSCD 来源期刊、中文核心期刊、科技核心期刊、RCCSE 中国学术期刊排行榜核心期刊、美国《化学文摘》统计源期刊;并被评为中国中医药优秀期刊及中国学术期刊优秀期刊。

本刊为半月刊,16 开本,234 页,标准刊号 ISSN1005-9903;CN11-3495/R。每期定价 35 元,全年 840 元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号 2-417;国外由中国国际图书贸易集团有限公司办理发行,代号 SM4655,欢迎订阅。读者还可通过本刊编辑部办理邮购,地址:北京市东城区东直门内南小街 16 号,收件人:《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编 100700, Tel: (010)84076882, E-mail: syfjx_2010@188.com, 网址: www. syfjxzz.com。