●实验研究●

引用：蒙媛媛，卢东合，林邦涛，等．基于多组学数据挖掘的非酒精性脂肪肝靶点发现与中药预测研究[J]．湖南中医杂志，2026，42（8）：84-92.

基于多组学数据挖掘的非酒精性脂肪肝靶点发现与中药预测研究

蒙媛媛[1]，卢东合[1]，林邦涛[1]，张　萌[2,3]，蒋　筱[3]，袁　媛[3,4]
（1.广西中医药大学第一临床医学院，广西　南宁，530023；
2.广西中医药大学附属国际壮医医院，广西　南宁，530201；
3.广西中医肝脾藏象重点研究室，广西　南宁，530200；
4.广西中医药大学公共卫生与管理学院，广西　南宁，530200）

［**摘要**］ 目的：基于多组学数据整合与孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）分析，系统探讨非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）因果相关的可成药靶点及分子机制，并预测靶向核心基因的中药。方法：整合公共组学与遗传数据库，获取可成药基因的表达数量性状位点（expression quantitative trait loci，eQTL）及疾病全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）数据，开展双样本 MR 分析。通过异质性检验与多效性分析控制潜在偏倚，对显著基因进行基因本体（gene ontology，GO）功能和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、蛋白质－蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）分析及中药预测。结果：识别出 27 个与 NAFLD 显著因果关联的靶点基因，其中核糖体蛋白 L36（ribosomal protein L36，RPL36）、骨形态发生蛋白 8A（bone morphogenetic protein 8A，BMP8A）、细胞色素 P450 4F3（cytochrome P450 family 4 subfamily f member 3，CYP4F3）等为危险因素，血栓烷合酶 1（thromboxane synthase 1，TBXAS1）、膜联蛋白 A1（annexin A1，ANXA1）等为保护因素，主要参与 B 细胞受体信号、细胞凋亡、花生四烯酸代谢与白细胞介素-17（interleukin-17，IL-17）等通路。靶点互作网络揭示半胱天冬蛋白酶 3（Caspase 3，CASP3）、糖原合成酶激酶 3β（glycogen synthase kinase 3 Beta，GSK3β）、胞外 5′-核苷酸酶（5′-nucleotidase ecto，NT5E）、ANXA1、羟甲基胆色烷合酶（hydroxymethylbilane synthase，HMBS）、线粒体解偶联蛋白 2（uncoupling protein 2，UCP2）为核心节点。基于上述核心靶点，靶向映射获取中药 100 味，药性以寒、温、平为主，药味以苦、辛、甘为主，多归肝、脾、肺经，功效集中于清热、活血化瘀、利湿及补虚。结论：本研究揭示了 NAFLD 的关键靶点及其分子机制，构建了“靶点－中药”模型，可为个体化防治及中医药干预提供参考。

［**关键词**］ 非酒精性脂肪肝；多组学挖掘；孟德尔随机化；可成药靶点；中药预测
［**中图分类号**］R259.755　［**文献标识码**］A　DOI：10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2026.08.016

基金项目：国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目（zyyzdxk-2023167）；广西中医药大学大学生创新创业训练计划项目（X202510600091，S202510600088）；广西中医药大学大学生科研训练项目（2024DXS06）；广西中医药大学第三批“岐黄工程”高层次人才团队培育项目（202401）

第一作者：蒙媛媛，女，2023 级中医学本科生
通信作者：袁媛，女，医学博士，讲师，研究方向：中医肝脾藏象学说，E-mail：grace0715yuan@126.com

Target identification and traditional Chinese medicine prediction for nonalcoholic fatty liver disease: A study based on multi-omics data mining

MENG Yuanyuan[1], LU Donghe[1], LIN Bangtao[1], ZHANG Meng[2,3], JIANG Xiao[3], YUAN Yuan[3,4]

（1. The First Clinical Medical College of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China;
2. International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530201, Guangxi, China;
3. Key Laboratory of Liver and Spleen Viscera of Guangxi Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China;
4. School of Public Health and Management, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China）

［**Abstract**］Objective： To systematically investigate the causally related druggable targets for nonalcoholic fatty liver disease （NAFLD） and their molecular mechanisms based on multi-omics data integration and Mendelian randomization （MR） analysis, and to predict traditional Chinese medicine （TCM） drugs targeting the core genes. Methods： Public omics and genetic databases were integrated to obtain the expression quantitative trait loci of druggable genes and the genome-wide association studies data of the disease, and a two-sample MR analysis was performed. The tests for heterogeneity and pleiotropy analysis were used to control potential biases, and the gene ontology functional enrichment analysis, the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis, the protein-protein interaction analysis, and TCM prediction were performed for the significant genes. Results： A total of 27 target genes with significant causal associations with NAFLD were identified, among which ribosomal protein L36 （RPL36）, bone morphogenetic protein 8A （BMP8A）, and cytochrome P450 family 4 subfamily F member 3 （CYP4F3） were risk factors, while thromboxane synthase 1 （TBXAS1） and annexin A1 （ANXA1） were protective factors. These genes were mainly involved in pathways such as B cell receptor signaling, cell apoptosis, arachidonic acid metabolism, and interleukin-17. The target interaction network showed that Caspase 3 （CASP3）, glycogen synthase kinase 3 beta （GSK3β）, 5'-nucleotidase ecto （NT5E）, ANXA1, hydroxymethylbilane synthase （HMBS）, and uncoupling protein 2 （UCP2） were core nodes. Based on these core targets, 100 TCM drugs were identified by target mapping, mainly with a cold, warm, or neutral nature and a bitter, pungent, or sweet taste, and they mainly entered the liver, spleen, and lung meridians. Their main functions included clearing heat, activating blood and resolving stasis, promoting diuresis, and tonifying deficiency. Conclusion： This study reveals the key targets of NAFLD and their molecular mechanisms and constructs a “target-TCM” model, which can provide a reference for individualized prevention and treatment and TCM intervention.

［**Keywords**］nonalcoholic fatty liver disease; multi-omics data mining; Mendelian randomization; druggable targets; traditional Chinese medicine prediction

非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）是以肝内脂肪过度沉积为主要特征的复杂代谢性肝病，可进展为非酒精性脂肪性肝炎，肝硬化，甚至肝癌[1]。流行病学研究显示，NAFLD 全球患病率已达 25% ~ 30%，且呈持续上升趋势，已成为重要的公共卫生问题[2]。

既往研究表明，遗传因素在 NAFLD 发生发展中具有重要作用，特定基因变异与疾病易感性密切相关[3]。但目前针对 NAFLD 的分子靶向治疗仍较为有限，系统挖掘具有因果关联的可成药靶点，

对于阐明疾病机制及开发干预策略具有重要意义。近年来，孟德尔随机化（mendelian randomization，MR）结合全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）与表达数量性状位点（expression quantitative trait loci，eQTL）等多组学数据，为评估基因表达与疾病风险之间的因果关系提供了可靠工具[4-5]。

在靶点筛选基础上，如何实现其向中医药干预策略的有效转化，仍是当前研究中的关键问题。既往中药预测缺乏与中医证候体系的有机结合。基于此，本研究整合多组学数据，应用MR筛选NAFLD因果相关的可成药靶点，并结合功能富集与蛋白互作网络解析其生物学机制。在此基础上，进一步开展中药预测研究，并引入“态靶医学”理念[6]，从宏观病理状态与微观分子靶点相结合的角度，对筛选得到的关键靶点及其对应中药进行综合阐释，可为NAFLD的中医精准干预提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 为实现基于多组学数据整合的系统性挖掘，本研究综合了药物基因组学、eQTL以及GWAS等多源数据。首先，为获取成药基因集，确定了2个信息来源：①来自药物－基因相互作用数据库（Drug-Gene Interaction Database，DGIdb）[7]的可成药基因数据。DGIdb是开放的药物－基因互作与可成药基因数据库。本研究下载了数据处理时最新发布（2024-Jun）的数据。②参考Finan等[8]发表的权威综述中整理的可成药基因列表。NAFLD的疾病GWAS数据源自FinnGen数据库第十一版，包括3006例NAFLD病例及450 727例对照。暴露数据选取自医学研究理事会综合流行病学单位开放全基因组关联研究（MRC Integrative Epidemiology Unit Open Genome-Wide Association Study，IEU Open GWAS）数据库的eQTLs信息，涵盖16 925个基因的位点。

1.2 工具变量 为提高因果推断的可靠性，首先根据$P<5e-08$进行暴露关联的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）筛选。结合可成药基因的染色体位置信息，提取其上下游100 kb范围内的SNP，并保留效应等位基因频率>0.01的数据。随后使用聚类筛选方法去除连锁不平衡（参数：r^2=0.001，kb=10 000），保留独立SNP。以F统计量>10为标准筛除弱工具变量，确保MR分析的稳健性。

1.3 孟德尔随机化分析 采用R软件的“TwoSampleMR”（v 0.5.8）包进行双样本MR分析[9]。根据每个基因的SNP数量，选择合适算法：单SNP采用Wald比率法（wald ratio，WR）；双SNP采用逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）；≥3个SNP以逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）为主，并以加权中位数法（weighted median，WM）、MR-Egger回归法（MR-egger regression，MER）、简单模式法（simple mode，SM）联合验证[10]。通过Cochran’s Q统计量对异质性进行评估，异质性检验包含IVW和MR-Egger回归法两种，若$P\geq0.05$，则认定结果不存在明显异质性[11]。此外，MR-Egger检验用于评估SNP多效性。当$P\geq0.05$，可认为不存在显著多效性，MR原独立性假设与排他性假设成立[12]。

1.4 基因本体功能及通路富集分析 为了探索可成药基因的功能特征和生物学相关性，采用R软件包“clusterProfiler”（v 4.10.1）鉴定基因本体（gene ontology，GO）功能和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。GO功能富集分析涵盖生物过程（biological process，BP）、分子功能（molecular function，MF）和细胞成分（cellular component，CC）三个方面，以功能聚类揭示靶点调控方向。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）分析 基于基因/蛋白质相互作用工具（search tool for the retrieval of interacting genes/proteins，STRING）数据库进行PPI分析（物种设为“Homo sapiens”，隐藏游离节点）。计算每个节点的相邻连接度并通过R绘制节点度值排序图，识别网络中连接中心的核心靶点，以揭示潜在的调控枢纽基因。

1.6 中药预测分析 基于PPI核心靶点，借助生物医学文本挖掘医学（Coremine Medical）数据库，进

行靶点-中药匹配预测(阈值$P<0.05$)。结合《中华人民共和国药典·一部(2020年版)》[13]及《中药学》[14]教材规范化药名,使用Cytoscape 3.9.0构建"中药-功效-基因"网络,并使用中医传承计算平台(V2.5)进行药物的性味、归经、功效分析,实现从"基因靶点"到"中药干预"的系统预测。

2 结　果

2.1 可成药基因组信息 从DGIdb数据库获取5 012个可成药基因,从既往权威文献中获得4 463个可成药基因。去重后,共获得了6 888个特定可成药基因对应的基因符号注释信息。在IEU Open GWAS数据库比对定位后,获得4 068个可成药基因的染色体及起止位置信息,构建了NAFLD研究的可成药基因组学数据图谱。

2.2 可成药基因与NAFLD的因果关联分析 经去除连锁不平衡、去除弱工具变量等筛选,提取暴露数据SNP共6 959个,F值范围为29.72~14 552.87。IVW分析结果显示,有27个可成药基因与NAFLD存在显著关联,分析结果见图1。其中,核糖体蛋白L36(ribosomal protein L36, RPL36)、骨形态发生蛋白8A(bone morphogenetic protein 8A, BMP8A)、中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor, MANF)、细胞色素P450 4F3(cytochrome P450 family 4 subfamily f member 3, CYP4F3)、杆状病毒IAP重复包含蛋白7(baculoviral IAP repeat containing 7, BIRC7)、胞外5′-核苷酸酶(5′-nucleotidase ecto, NT5E)、羟甲基胆色烷合酶(hydroxymethylbilane synthase, HMBS)、半胱天冬蛋白酶3(Caspase 3, CASP3)、突触融合蛋白结合蛋白2(syntaxin-binding protein 2, STXBP2)、转钴胺素1(transcobalamin 1, TCN1)、白细胞免疫球蛋白样受体B1(leukocyte immunoglobulin-like receptor B1, LILRB1)、糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase 3 Beta, GSK3β)与NAFLD之间的效应值OR>1,表明若上述基因表达增高,NAFLD发生风险随之增加,属于危险因素;血栓烷合酶1(thromboxane synthase 1, TBXAS1)、肽酶D(peptidase D, PEPD)、蛋白磷酸酶3催化亚基γ(protein phosphatase 3 catalytic subunit gamma, PPP3CC)、肽酰精氨酸脱亚胺酶2(peptidyl arginine deiminase 2, PADI2)、膜联蛋白A1(annexin A1, ANXA1)、三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)、电压门控钠通道α亚基5(sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, SCN5A)、转钴胺素2(transcobalamin 2, TCN2)、胆碱激酶β(choline kinase beta, CHKB)、MutS同源蛋白6(muts homolog 6, MSH6)、含ADAMTS样蛋白4(adamts like 4, ADAMTSL4)、羟酰谷胱甘肽水解酶(hydroxyacylglutathione hydrolase, HAGH)、β-1, 6-N-乙酰葡糖胺转移酶1(ST6 beta-galactoside alpha-2, 6-sialyltransferase 1, ST6GAL1)、SLAM家族成员8(SLAM family member 8, SLAMF8)、线粒体解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)与NAFLD之间的效应值OR<1,表明若上述基因表达增高,NAFLD发生风险降低,属于保护因素。异质性检验表明,27个相关基因Q统计量P值为0.368~0.999,表明各SNPs不存在异质性;MR-Egger检验未发现SNP水平多效性。

2.3 NAFLD相关可成药基因的功能富集分析 通过对27个潜在靶点进行GO功能富集分析,共得到显著富集的GO条目507个($P<0.05$),涵盖了BP、CC和MF三个方面。生物过程中富集到430个条目,包括白细胞凋亡、转运负调节、细胞分泌负调节、单核细胞增殖调节、白细胞增殖调节等,提示潜在靶点具有调节这些生物过程的作用。在细胞组成方面,富集到19个条目,如细胞膜、肌膜、高尔基体转运囊泡、细胞间基质等,表明潜在靶点主要分布在细胞膜等部位。在分子功能方面,显著富集到58个条目,包括四吡咯结合、蛋白酶结合、钴胺素结合、单加氧酶活性、磷酸根离子跨膜转运蛋白活性、氧化DNA结合、抑制性MHC I类受体活性等,表明潜在靶点通过这些分子功能发挥作用,详见图2。为探索NAFLD相关可成药基因潜在治疗途径,进行了KEGG通路富集分析。结果共富集到11条显著通路($P<0.05$)。其中,排名靠前的包括B细胞受体信号通路、细胞凋亡信号通路、花生四烯酸代谢通路、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)信号

通路、T细胞受体信号通路等(见图3A)。图3B展示了11条富集通路中的具体基因,包括PPP3CC、LILRB1、GSK3B、BIRC7、CASP3、TBXAS1、CYP4F3、BMP8A和MSH6。

exposure	nsnp	method	pval	OR(95% CI)
RPL36	2	Inverse variance weighted	**0.014**	1.500 (1.087 to 2.069)
BMP8A	2	Inverse variance weighted	**0.017**	1.258 (1.041 to 1.520)
MANF	2	Inverse variance weighted	**0.023**	1.857 (1.089 to 3.167)
TBXAS1	2	Inverse variance weighted	**0.024**	0.882 (0.790 to 0.983)
PEPD	2	Inverse variance weighted	**0.025**	0.794 (0.648 to 0.971)
PPP3CC	2	Inverse variance weighted	**0.025**	0.648 (0.444 to 0.947)
PADI2	3	Inverse variance weighted	**0.026**	0.889 (0.802 to 0.986)
CYP4F3	2	Inverse variance weighted	**0.027**	1.119 (1.013 to 1.236)
ANXA1	3	Inverse variance weighted	**0.029**	0.903 (0.823 to 0.990)
BIRC7	2	Inverse variance weighted	**0.031**	1.167 (1.014 to 1.343)
TFF3	3	Inverse variance weighted	**0.033**	0.841 (0.718 to 0.986)
NT5E	2	Inverse variance weighted	**0.035**	1.110 (1.008 to 1.222)
SCN5A	2	Inverse variance weighted	**0.037**	0.625 (0.402 to 0.972)
TCN2	3	Inverse variance weighted	**0.040**	0.877 (0.773 to 0.994)
CHKB	2	Inverse variance weighted	**0.041**	0.804 (0.652 to 0.991)
MSH6	2	Inverse variance weighted	**0.041**	0.869 (0.759 to 0.995)
ADAMTSL4	2	Inverse variance weighted	**0.044**	0.886 (0.788 to 0.997)
HMBS	3	Inverse variance weighted	**0.044**	1.127 (1.003 to 1.267)
CASP3	3	Inverse variance weighted	**0.045**	1.145 (1.003 to 1.306)
STXBP2	2	Inverse variance weighted	**0.045**	1.203 (1.004 to 1.441)
TCN1	2	Inverse variance weighted	**0.045**	1.278 (1.006 to 1.625)
HAGH	2	Inverse variance weighted	**0.047**	0.872 (0.761 to 0.998)
LILRB1	5	Inverse variance weighted	**0.047**	1.087 (1.001 to 1.181)
ST6GAL1	3	Inverse variance weighted	**0.048**	0.882 (0.779 to 0.999)
SLAMF8	2	Inverse variance weighted	**0.049**	0.838 (0.703 to 0.999)
UCP2	3	Inverse variance weighted	**0.049**	0.900 (0.811 to 1.000)
GSK3B	2	Inverse variance weighted	0.050	1.137 (1.000 to 1.292)

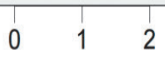
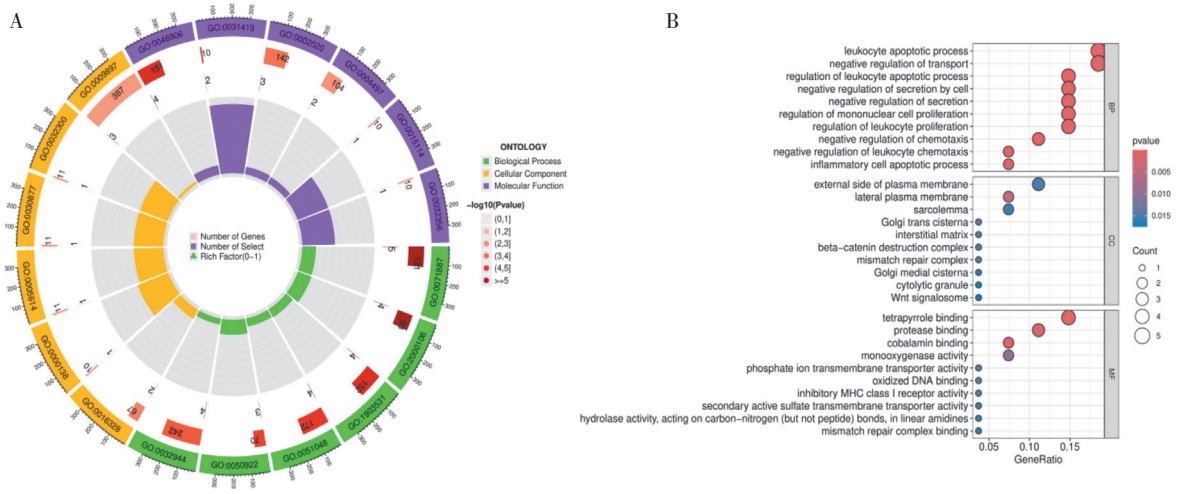
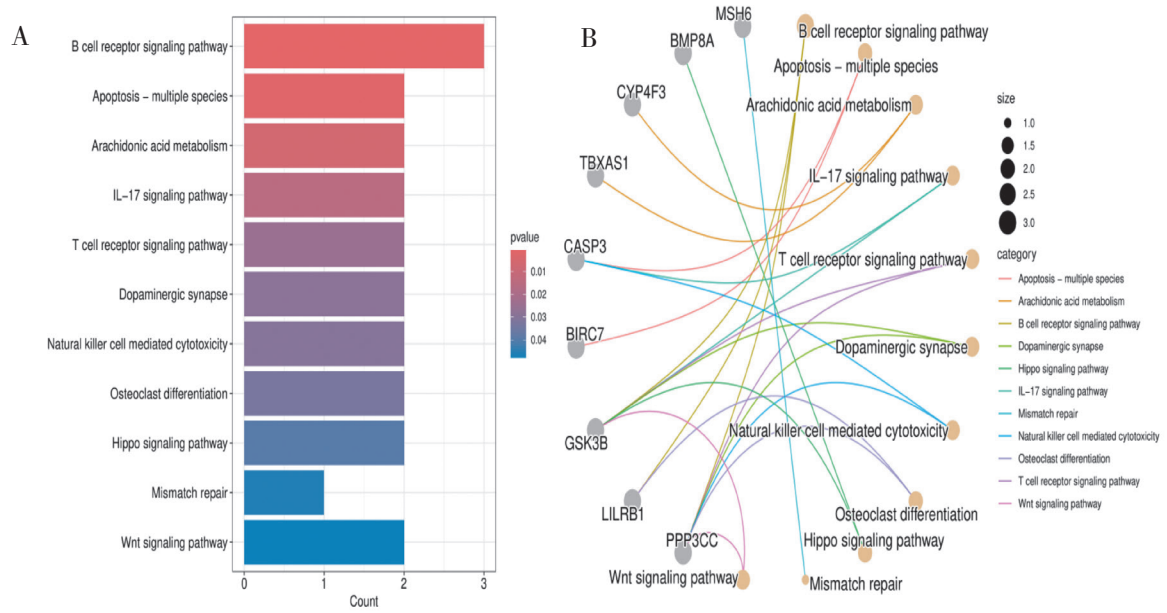


图1 与NAFLD具有显著因果关联的可成药基因森林图



A—GO功能分析圈图;B—GO功能分析气泡图。

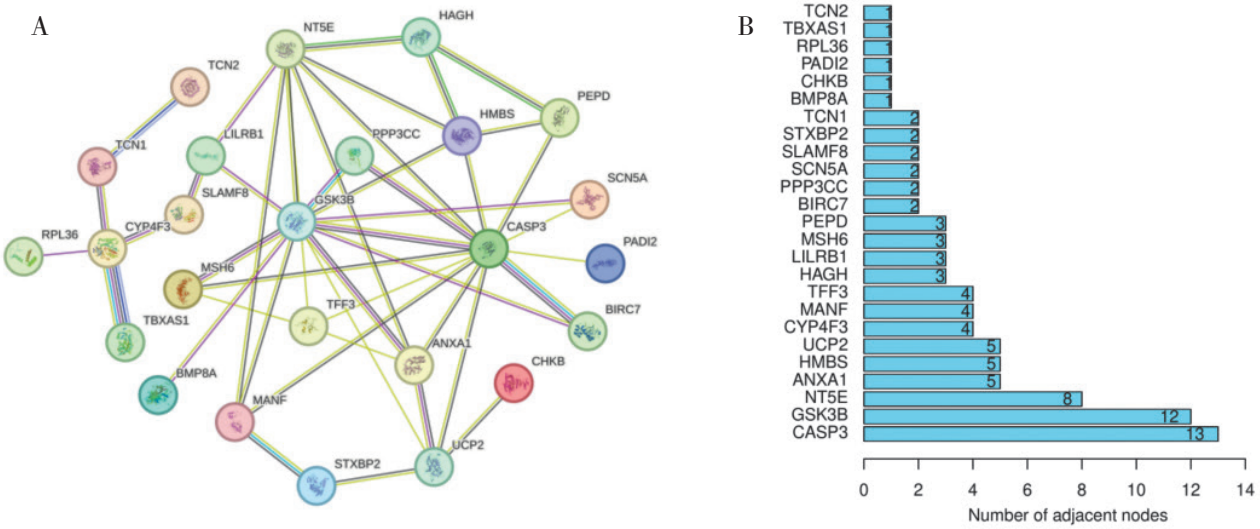
图2 NAFLD相关可成药基因GO功能富集结果



A—KEGG 通路富集分析条形图；B— KEGG 通路富集分析 cnet 网络图。

图 3　NAFLD 相关可成药基因富集分析结果

2.4　NAFLD 相关可成药基因 PPI 分析　将 27 个相关基因加载到 STRING 数据库，创建了一个节点数为 27、边数为 45、平均节点度为 3.33、平均局部聚类系数为 0.553 的 PPI 网络，如图 4A 所示。从图 4B 可知，CASP3、GSK3B、NT5E、ANXA1、HMBS、UCP2 邻接节点数目较高，具有较高的连接度。



A—PPI 网络图；B— PPI 节点度值排序。

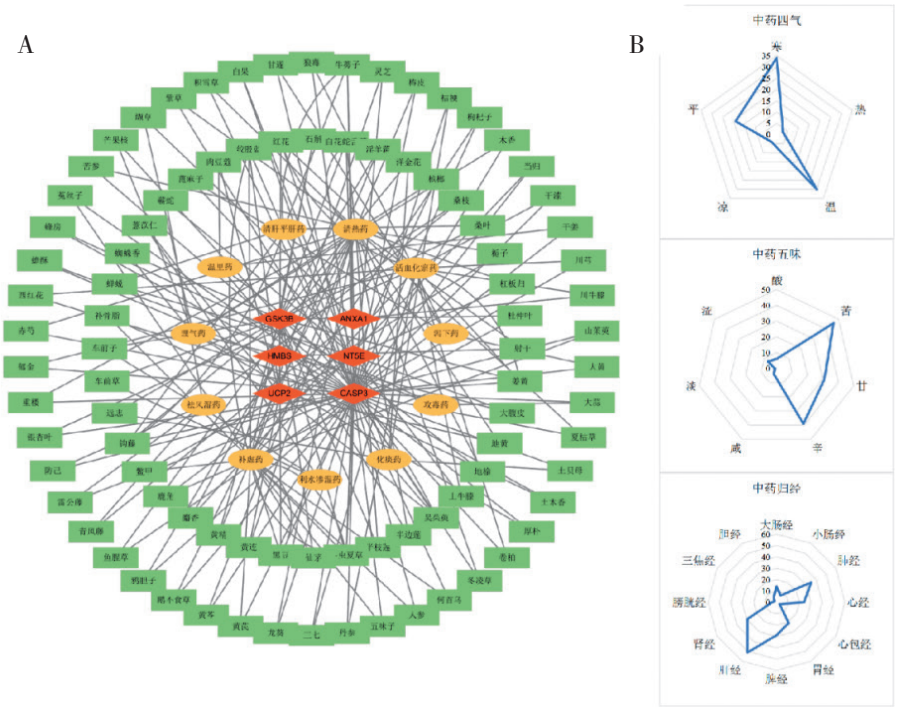
图 4　NAFLD 相关可成药基因 PPI 分析结果

2.5　中药预测分析　基于上述核心靶点，靶向映射获取中药共 100 味，分别为 CASP3(53 味)、GSK3B(21 味)、NT5E(11 味)、ANXA1(4 味)、HMBS(2 味)、UCP2(9 味)，具体见表 1。根据功效分布，中药主要分为清热药、补虚药、活血化瘀药、利水渗湿药等 11 类(见图 5A)。中药四气富集于寒、温、平三气；五味以苦、辛、甘三味为主；归经以肝经、脾经、胃经、肺经居多(见图 5B)。初步态靶对应分析提示，预测靶向药物以寒性、苦味及清热化瘀类居多，在中医学理论上与 NAFLD 初期“湿热蕴结、瘀血阻

络”的病理“态”具有一致性；同时，甘味及补虚类药物的富集，提示其可能与疾病演变过程中“脾气虚弱”等病机相关。上述结果在一定程度上体现了“调态”与“靶向”相结合的干预特征。

表 1　核心靶点及其靶向中药

核心靶点	靶向中药
CASP3	黑豆、白花蛇舌草、冬虫夏草、钩藤、姜黄、牛蒡子、吴茱萸、绞股蓝、人参、丹参、黄芩、冬凌草、郁金、紫草、苦参、厚朴、灵芝、大黄、三七、黄芪、干姜、银杏叶、白果、西红花、土贝母、五味子、雷公藤、当归、鹅不食草、山茱萸、防己、重楼、夏枯草、枸杞子、卷柏、鸦胆子、狼毒、蟾酥、甘遂、蜂房、川芎、大蒜、龙葵、何首乌、菟丝子、干漆、椿皮、积雪草、桔梗、土木香、鱼腥草、赤芍、木香
GSK3B	冬虫夏草、白花蛇舌草、半边莲、仙茅、淫羊藿、远志、桑叶、地榆、黄精、洋金花、车前草、车前子、石斛、绞股蓝、姜黄、半枝莲、蜘蛛香、黑豆、杜仲叶、桑枝、芒果核
NT5E	红花、蝉蜕、杠板归、大腹皮、蕲蛇、冬虫夏草、鹿角、蓖麻子、槟榔、鳖甲、土牛膝
ANXA1	川牛膝、青风藤、缬草、牛蒡子
HMBS	射干、麝香
UCP2	栀子、补骨脂、红花、薏苡仁、黄连、吴茱萸、绞股蓝、肉豆蔻、地黄



A—中药－功效－基因网络图；B—中药四气、五味、归经分布雷达图。

图 5　基于 NAFLD 核心可成药基因中药预测结果

3　讨　论

NAFLD 的发生发展涉及遗传易感性、免疫炎症反应及能量代谢异常等多因素交互作用，临床仍缺乏安全有效的靶向治疗药物[15-16]。本研究基于多组学数据整合与 MR 分析，从遗传因果层面筛选出 27 个与 NAFLD 显著相关的可成药靶点，并进一步锁定 CASP3、GSK3B、NT5E、ANXA1、HMBS 及 UCP2 等核心枢纽基因。相较于传统网络药理学方法，MR 分析提高了靶点筛选结果的稳健性。

富集分析显示，上述靶点主要参与细胞凋亡、免疫炎症反应及脂质代谢等关键通路，提示 NAFLD 的发生发展是“代谢紊乱－炎症激活－细胞损伤”共同驱动的复杂过程。PPI 网络进一步揭示靶点间紧密的相互作用关系，可能共同构成“促炎－促凋亡”与“抗炎－代谢保护”动态失衡的调控网络。危险因素中，CASP3 作为细胞凋亡执行关键酶，其过度活化可加速肝细胞凋亡，推动疾病进展，部分中药活性成分已被证实可通过抑制 CASP3 改善肝

组织学表现[17-18]；GSK3B 参与糖脂代谢及 JNK 信号通路调控，其上调与脂性凋亡密切相关[19-20]，为绞股蓝等中药改善脂肪沉积提供了分子依据[21-22]；NT5E 可能通过调控腺苷代谢促进肝星状细胞活化，暗示其在肝纤维化进程中的作用[23]；需要指出的是，本研究从遗传因果层面将 HMBS 识别为 NAFLD 的危险基因，区别于其既往在卟啉病或肝癌中的报道[24]，提示其在脂代谢紊乱中可能存在未被发掘的新机制。与之相对，ANXA1 与 UCP2 表现为保护因素，前者作为抗炎蛋白，其低表达削弱机体抗炎能力，与 NAFLD 严重程度呈负相关[25-26]，后者则通过调节线粒体功能维持能量稳态，其表达不足可能导致活性氧清除能力下降及胰岛素抵抗加重[27]。目前，天然产物及中药复方靶向 UCP2 治疗 NAFLD 已取得一定进展[28]。

NAFLD 属中医学中“肝癖”“积聚”范畴，基本病机为肝脾失调，湿热痰瘀互结[29]。传统的靶向中药预测往往忽略了这一复杂病机，而态靶医学强调宏观病理状态与微观分子靶点的统一调控，为本研究构建“靶点 - 中药”预测模型提供了理论支撑。结合中医证候生物学相关研究，提示核心靶点与 NAFLD 的动态病理演变之间可能存在一定对应关系。从现代生物学角度看，炎症反应、脂质代谢异常及能量代谢失衡等关键过程，与“湿热内蕴”“痰瘀互结”“正虚失养”等证候密切相关[30-32]。具体而言，CASP3 介导的细胞凋亡及炎症级联反应所反映的炎症损伤与免疫激活过程，在一定程度上对应“湿热内蕴、热毒伤络”的病理特征；GSK3B 驱动的脂质代谢紊乱及相关信号通路异常，与“痰瘀互结”之态具有一定关联；而 UCP2 与 ANXA1 功能下调所反映的线粒体功能受损及抗炎能力下降，则在一定程度上体现“脾虚失运、正虚失护”的虚证特征。在此基础上构建的“靶点 - 中药”预测结果显示，相关中药在性味、归经及功效分布上与 NAFLD 主要病机具有一致性，体现出“调态”与“靶向”相结合的干预特征[33]。在具体干预层面，针对 CASP3、GSK3B 及 NT5E 等促炎、促纤维化靶点，大黄、黄芩、姜黄、丹参及红花等中药，既能宏观上清热解毒、化瘀通络以纠正“湿热痰瘀”之态，又能微观上抑制凋亡信号与星状细胞活化，从而体现“以靶调态”的作用特点。针对 UCP2、ANXA1 等保护性靶点，绞股蓝、补骨脂等药物则通过健脾补肾、扶正固本，在一定程度上改善能量代谢与抗炎能力，体现“扶正以御邪”的作用思路。此外，针对新的潜在靶点 HMBS，本研究预测出射干、麝香等具有解毒散结功效的中药，提示这类药物在调节代谢紊乱、改善“湿热蕴毒”状态方面可能具有潜在价值。

本研究仍存在一定局限性。一方面，MR 分析基于欧洲裔公开数据，所得结论在东亚人群中的普适性需进一步验证；此外，暴露数据源于外周血，可能遗漏肝脏特异性靶点信息；同时，本研究构建的“靶点 - 中药”关联基于数据库预测，缺乏实验验证；另外，“态 - 靶”对应关系需结合临床大样本证候分型数据进行校准。针对上述局限，未来研究可从以下几个方面进一步深入：一是结合肝脏特异性 QTL 数据或多组学联合分析策略，以进一步精准定位关键靶点；二是围绕本研究发现的关键新靶点（如 HMBS、NT5E 等）及核心枢纽基因，开展体内外功能实验，系统阐明其在 NAFLD 炎症反应、细胞凋亡及脂质代谢中的分子机制，并验证相关中药的药效物质基础；三是依托临床队列数据，推动多组学研究成果向临床转化。综上，本研究从遗传因果层面系统识别了 NAFLD 相关可成药靶点，并探索其与中医药干预之间的潜在联系，为构建“靶 - 态 - 中药”整合研究模式提供了新的思路。

参考文献

[1] Zhong H, Dong J, Zhu L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and models[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(2): 387-399.

[2] 付伟，程国彬，吕麟亚，等.中国汉族成年人群单不饱和脂肪酸摄入量与非酒精性脂肪性肝病风险关系的回顾性病例对照研究[J]. 中国全科医学，2024，27(29)：3623-3628.

[3] 李茜，杨洋俊，孙易，等. 运动促进肝脏健康：表观遗传视域下非酒精性脂肪肝病的转归[J]. 中国体育科技，2024，60(2)：28-36.

[4] 陈念清，雷唯一，史一帆，等.基于网络药理学、机器学习与孟德尔随机化分析参芪降糖胶囊治疗糖尿病肾病的作用机

制[J].湖南中医杂志,2025,41(1):155-162.

[5] Storm C S, Kia D A, Almramhi M M, et al. Finding genetically-supported drug targets for Parkinson's disease using Mendelian randomization of the druggable genome[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 7342.

[6] 仝小林,何莉莎,赵林华.论"态靶因果"中医临床辨治方略[J].中医杂志,2015,56(17):1441-1444.

[7] Freshour S L, Kiwala S, Cotto K C, et al. Integration of the Drug-Gene Interaction Database (DGIdb 4.0) with open crowdsource efforts[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1144-D1151.

[8] Finan C, Gaulton A, Kruger F A, et al. The druggable genome and support for target identification and validation in drug development[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(383): eaag1166.

[9] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. eLife, 2018, 7: e34408.

[10] Sun J, Zhao J, Jiang F, et al. Identification of novel protein biomarkers and drug targets for colorectal cancer by integrating human plasma proteome with genome[J]. Genome Med, 2023, 15(1): 75.

[11] Fabiola Greco M, Minelli C, Sheehan N A, et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. Stat Med, 2015, 34(21): 2926-2940.

[12] Bowden J, Davey S G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: Effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.

[13] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020.

[14] 钟赣生,杨柏灿.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2021.

[15] Sinha R A. Targeting nuclear receptors for NASH/MASH: From bench to bedside[J]. Liver Res, 2024, 8(1): 34-45.

[16] Jiang F, Wang L, Ying H, et al. Multisystem health comorbidity networks of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Med, 2024, 5(11): 1413-1423.e3.

[17] Zhang M, Yuan Y, Zhou W, et al. Network pharmacology analysis of Chaihu Lizhong Tang treating non-alcoholic fatty liver disease[J]. Comput Biol Chem, 2020, 86: 107248.

[18] Peng C, Li J, Ke X, et al. In silico and in vivo demonstration of the regulatory mechanism of Qi-Ge decoction in treating NAFLD[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2200258.

[19] Baranova A, Tran T P, Afendy A, et al. Molecular signature of adipose tissue in patients with both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS)[J]. J Transl Med, 2013, 11: 133.

[20] Ibrahim S H, Akazawa Y, Cazanave S C, et al. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibition attenuates hepatocyte lipoapoptosis[J]. J Hepatol, 2011, 54(4): 765-772.

[21] Oh K K, Yoon S J, Lee S B, et al. The convergent application of metabolites from Avena sativa and gut microbiota to ameliorate non-alcoholic fatty liver disease: A network pharmacology study[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 263.

[22] Wang C, Wang P, Chen W, et al. Mechanisms of *Gynostemma pentaphyllum* against non-alcoholic fibre liver disease based on network pharmacology and molecular docking[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(13): 3760-3771.

[23] Liu Z, Wu B, Liu X, et al. CD73/NT5E-mediated ubiquitination of AURKA regulates alcohol-related liver fibrosis via modulating hepatic stellate cell senescence[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(3): 950-966.

[24] Molina L, Zhu J, Trépo E, et al. Bi-allelic hydroxymethylbilane synthase inactivation defines a homogenous clinico-molecular subtype of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2022, 77(4): 1038-1046.

[25] 王云鹏,张新蔚,吕旭方,等.非酒精性脂肪性肝炎患者外周血T淋巴细胞中miR-221-3p、ANXA1的表达[J].广东医学,2022,43(6):750-756.

[26] 游沁怡,柯一郎,洪华山.膜联蛋白A1与衰老及其相关性疾病的研究进展[J].中华老年医学杂志,2021,40(3):383-387.

[27] 杨雨鸣,王淑英.UCP2/SIRT3信号通路与氧化应激在疾病中的作用[J].中国老年学杂志,2024,44(4):1016-1020.

[28] 何鹏飞,倪凯,邱江红,等.中药复方抑制非酒精性脂肪肝的临床研究进展[J].云南中医中药杂志,2022,43(9):87-91.

[29] 李晓静,赵瑜,冯琴,等.基于文献分析的非酒精性脂肪肝中医证型分布特点[J].世界中医药,2023,18(2):263-268.

[30] 买鹏宇,朱闽,叶斌,等.湿热证"病证结合"模型生物学基础研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(12):7248-7251.

[31] 肖凌云,万芸,左新河,等.基于实验研究探讨痰瘀与部分代谢病的关系[J].环球中医药,2018,11(3):416-419.

[32] 岑璐,韩宇博,姚春丽,等.基于"脾为之卫"理论探讨线粒体与代谢综合征的关系及微观辨治[J].中国医药导报,2025,22(5):145-148.

[33] 彭巍,张婧婷,柳卓,等."癌毒-态靶"辨证下固本消积颗粒治疗结直肠癌的中医理论探析[J].湖南中医杂志,2026,42(1):27-32.

(收稿日期:2026-03-06)
[编辑:徐琦]