

基于网络药理学与分子对接探讨柴胡 ——丹参药对改善非酒精性脂肪性肝病的潜在作用机制

陈晨

(昭通市医疗保险中心, 云南昭通, 657000)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 基于网络药理学和分子对接分析柴胡 - 丹参药对改善非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的潜在作用机制。**方法:** 通过 TCMSP 数据库筛选柴胡、丹参活性成分及作用靶点, 在 GeneCards、TTD 和 OMIM 数据库获取 NAFLD 相关靶点。将药物与疾病靶点取交集, 构建蛋白质相互作用网络及“药物 - 活性成分 - 交集靶点”网络, 并进行 GO、KEGG 通路富集分析。选取主要活性成分与核心靶点进行分子对接。**结果:** 共获得 71 个活性成分、227 个药对作用靶点及 4208 个疾病相关靶点, 取交集后得到 178 个候选靶点。槲皮素、木犀草素、山奈酚、丹参酮 II A 和隐丹参酮可能为关键活性成分, AKT1、ESR1、EGFR、CASP3、BCL2 等为核心靶点。GO、KEGG 富集结果显示, 交集靶点主要涉及脂质代谢、胰岛素应答、氧化应激、炎症反应及细胞凋亡, 并富集于 PI3K-Akt、TNF、NF- κ B、MAPK、HIF-1 及胰岛素抵抗等信号通路。分子对接结果显示, 活性成分与核心靶点的结合能为 $-11.448 \sim -6.175$ kcal/mol, 其中丹参酮 II A 与 AKT1 的结合能最低。**结论:** 柴胡 - 丹参药对可能通过多种活性成分协同作用于多个核心靶点, 调控糖脂代谢、炎症反应、氧化应激及肝细胞凋亡, 从而发挥改善 NAFLD 的潜在作用。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 网络药理学; 分子对接; 柴胡; 丹参

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i4.1557>

一、引言

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种以肝细胞脂质过度蓄积为主要特征的慢性代谢性肝病, 与肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常及 2 型糖尿病等密切相关。流行病学研究显示, 全球成人 NAFLD 患病率约为 32.4%, 并呈逐年升高趋势, 已成为重要的公共卫生问题^[1]。NAFLD 可由单纯性肝脂肪变逐渐进展为脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 其发生发展涉及脂质代谢紊乱、

作者简介: 陈晨 (1995-), 女, 住院医师, 研究方向: 中医药防治内科疾病, E-mail: 1607368083@qq.com。

基金项目: 无。

胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应及肝细胞死亡等多种病理机制^[2]。

中医学尚无与 NAFLD 完全对应的病名, 可根据其临床表现和病理特点归属于“胁痛”“积聚”“痰浊”等范畴, 其基本病机多与肝失疏泄、脾失健运、痰湿内蕴及气滞血瘀有关。柴胡具有疏肝解郁、调畅气机之功, 丹参具有活血祛瘀、通经止痛之效, 二者配伍可发挥疏肝理气与活血化瘀的协同作用, 契合 NAFLD 气滞、痰湿与血瘀相互影响的病机特点^[3]。现代药理学研究表明, 柴胡及其相关成分具有抗炎、抗氧化和肝脏保护等作用^[4]; 丹参中的丹参酮类、酚酸类等成分则可能通过调节脂质代谢、炎症反应、氧化应激及肝纤维化发挥保护作用^[5]。然而, 柴胡-丹参药对化学成分复杂, 其干预 NAFLD 的主要活性成分、核心作用靶点及信号通路尚未得到系统阐明。

网络药理学通过整合中药成分、作用靶点、疾病基因及生物学通路信息, 能够从整体层面揭示中药多成分、多靶点和多通路协同作用的特点; 分子对接则可进一步评价主要活性成分与核心靶点之间的潜在结合能力。因此, 本研究运用网络药理学方法筛选柴胡-丹参药对的活性成分及其干预 NAFLD 的候选靶点, 构建“药物-活性成分-交集靶点”网络和蛋白质相互作用网络, 并进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析; 进一步采用分子对接对关键活性成分与核心靶点的潜在结合能力进行验证, 以期阐明柴胡-丹参药对改善 NAFLD 的潜在作用机制, 为其后续实验研究及临床应用提供理论依据。

二、材料与方法

(一) 柴胡-丹参药对活性成分及靶点的获取

以“柴胡”“丹参”为关键词, 在 TCMSPP 平台检索两味中药的化学成分^[6]。初步筛选标准设置为: 口服生物利用度 (OB) 不低于 30%、类药性 (DL) 不低于 0.18, 获得中药活性成分并在 TCMSPP 数据库搜集成分对应的蛋白质靶点信息。将所有靶点导入 UniProt 数据库, 限定物种为“Homo sapiens”, 将蛋白名称统一转换为标准基因符号。合并并删除重复值以及不能匹配到 Gene Symbol 的靶点后, 获得柴胡-丹参药对的潜在作用靶点。

(二) NAFLD 相关靶点的获取

以“Non-alcoholic fatty liver disease”“Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”为检索词, 分别在 GeneCards、TTD、OMIM 数据库中检索疾病相关靶点。合并不同数据库获得的靶点, 统一转换为标准基因符号并删除重复值, 得到 NAFLD 相关靶点集。

(三) 蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建及核心作用靶点的筛选

利用 R4.5.3 软件, 将柴胡-丹参药对作用靶点与 NAFLD 相关靶点取交集, 交集靶点被视为柴胡-丹参药对干预 NAFLD 的候选作用靶点。将交集靶点导入 STRING 数据库中, 物种设置为“Homo sapiens”, 最低相互作用置信度设置为 0.400, 获得蛋白质相互作用关系数据。将以上结果导入 Cytoscape 3.10.4 软件, 采用 cytoHubba 插件中的 Degree 算法对节点进行排序, 选取排名前 10 位的靶点作为核心作用靶点。

(四) 构建“药物-活性成分-交集靶点”网络

整理柴胡-丹参、候选活性成分和交集靶点之间的对应关系, 导入 Cytoscape 3.10.4 软件, 构建“药物-活性成分-交集靶点”网络。通过 Network Analyzer 工具计算网络节点的 Degree、介数中心性和接近中心性等拓扑参数, 进而筛选网络中的关键活性成分。

(五) GO、KEGG 通路富集分析

将柴胡-丹参药对作用靶点与 NAFLD 相关靶点的交集靶点导入 R4.5.3 软件, 采用 clusterProfiler 包进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。分析前利用 org.Hs.eg.db 包将交集靶点的基因符号转换为 Entrez Gene ID, 物种设置为人。

GO 富集分析包括生物学过程 (BP)、细胞组分 (CC) 和分子功能 (MF) 3 个部分; KEGG 富集分析用于筛选交集靶点可能参与的主要信号通路。采用 Benjamini-Hochberg 方法对 P 值进行多重检验校正, 以调整后 P 值 < 0.05 作为显著富集标准。根据富集显著性、富集基因数及其与 NAFLD 发病机制的相关性, 筛选代表性 GO 条目和 KEGG 通路。

(六) 分子对接验证

根据“药物-活性成分-交集靶点”网络拓扑分析结果, 综合筛选 5 个代表性活性成分作为小分子配体。结合 PPI 网络拓扑排名、靶点与疾病的相关性以及蛋白晶体结构的完整性和可获得性, 筛选 5 个核心靶点作为受体蛋白进行分子对接。从 PubChem 数据库下载活性成分的三维结构, 保存为相应格式。核心靶点蛋白的三维晶体结构从 RCSB PDB 数据库下载, 优先选择分辨率较高、结构完整且含有原始配体的蛋白结构。然后利用 PyMOL 和 AutoDockTools 对受体蛋白进行去除水分子、分离原配体、加氢和加电荷等处理, 采用 AutoDock Vina 完成分子对接, 并记录各活性成分与核心靶点的最低结合能。通常结合能越低, 提示配体与受体之间的潜在结合稳定性越强^[7]。

三、结果

(一) 柴胡-丹参药对候选活性成分及作用靶点

从 TCMS 中分别检索得到柴胡化学成分 349 个、丹参化学成分 202 个。经过筛选, 最终获得柴胡候选活性成分 17 个、丹参候选活性成分 65 个。经靶点信息整理、UniProt 标准化及去重后, 共获得柴胡-丹参药对潜在作用靶点 227 个。

(二) 疾病靶点

通过 GeneCards、OMIM、TTD 数据库分别获得疾病相关靶点 4312、591 和 21 个。合并并删除重复值后, 共得到 NAFLD 相关靶点 4208 个。将药对作用靶点与疾病靶点取交集, 共获得 178 个交集靶点, 作为柴胡-丹参药对改善 NAFLD 的候选作用靶点。见图 1。

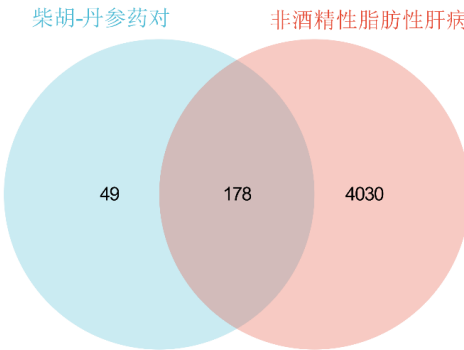


图 1 柴胡-丹参药对靶点与 NAFLD 相关靶点韦恩图

(三) PPI 网络及核心靶点筛选

将 178 个交集靶点导入 STRING 数据库, 构建 PPI 网络。经 Cytoscape 软件的 Degree 算法进行筛选, 获得丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 6 (IL6)、雌激素受体 1 (ESR1)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、半胱天冬蛋白酶 3 (CASP3)、表皮生长因子受体 (EGFR)、白细胞介素 1β (IL1B)、B 细胞淋巴瘤-2 (BCL2) 等核心靶点。这些靶点可能在柴胡-丹参药对干预 NAFLD 过程中发挥重要作用。

(四) “药物-活性成分-交集靶点”网络分析

构建的“药物-活性成分-交集靶点”网络共包含 251 个节点和 1012 条边, 其中包括中药节点 2 个、

活性成分节点 71 个及靶点节点 178 个。拓扑分析结果显示, Degree 值排名靠前的活性成分包括槲皮素 (Degree 值 127)、木犀草素 (Degree 值 50)、山奈酚 (Degree 值 46)、丹参酮 II A (Degree 值 32) 和隐丹参酮 (Degree 值 23), 提示这些成分可能是柴胡 - 丹参药对改善 NAFLD 的潜在关键活性成分。见图 2。

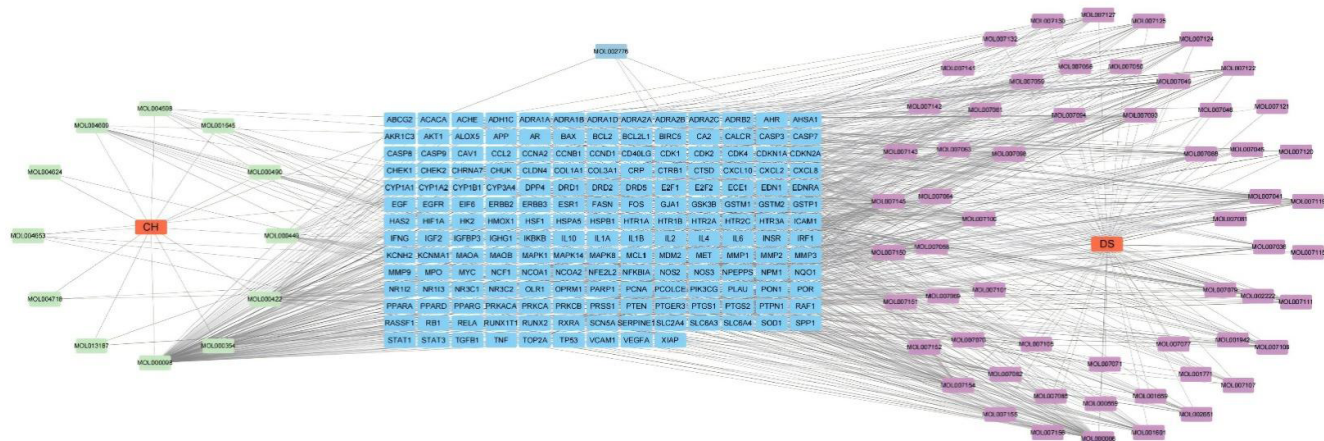


图2 “药物-活性成分-交集靶点”网络图

(五) GO、KEGG 通路富集分析

获得显著 GO 富集条目 2801 个, 其中 GO-BP 条目 2561 个、GO-CC 条目 63 个、GO-MF 条目 177 个。BP 富集结果显示, 交集靶点主要涉及对氧化应激的反应、凋亡信号通路调控、炎症反应、脂肪酸代谢过程、脂质代谢调控及胰岛素反应等生物学过程。CC 富集结果主要涉及膜筏、膜微区、细胞膜小窝、转录调节复合物及线粒体外膜等细胞组分。MF 富集结果主要涉及 DNA 结合转录因子结合、核受体活性、配体激活的转录因子活性、细胞因子受体结合等分子功能。具体见图 3。

KEGG 通路富集分析共获得 172 条显著通路。富集程度较高且与 NAFLD 发生发展密切相关的通路主要包括脂质与动脉粥样硬化通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、细胞凋亡通路、FoxO 信号通路、NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路及胰岛素抵抗通路等。具体见图 4。

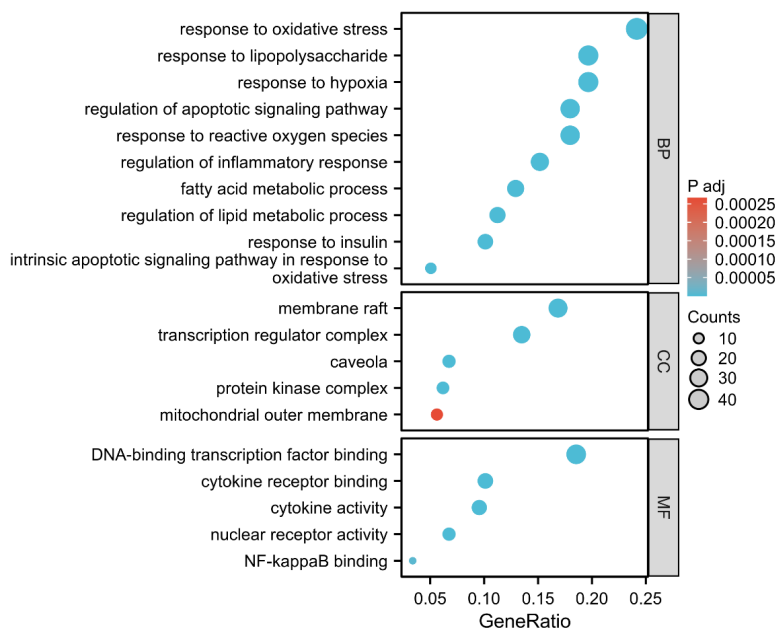


图 3 GO 功能富集分析气泡图

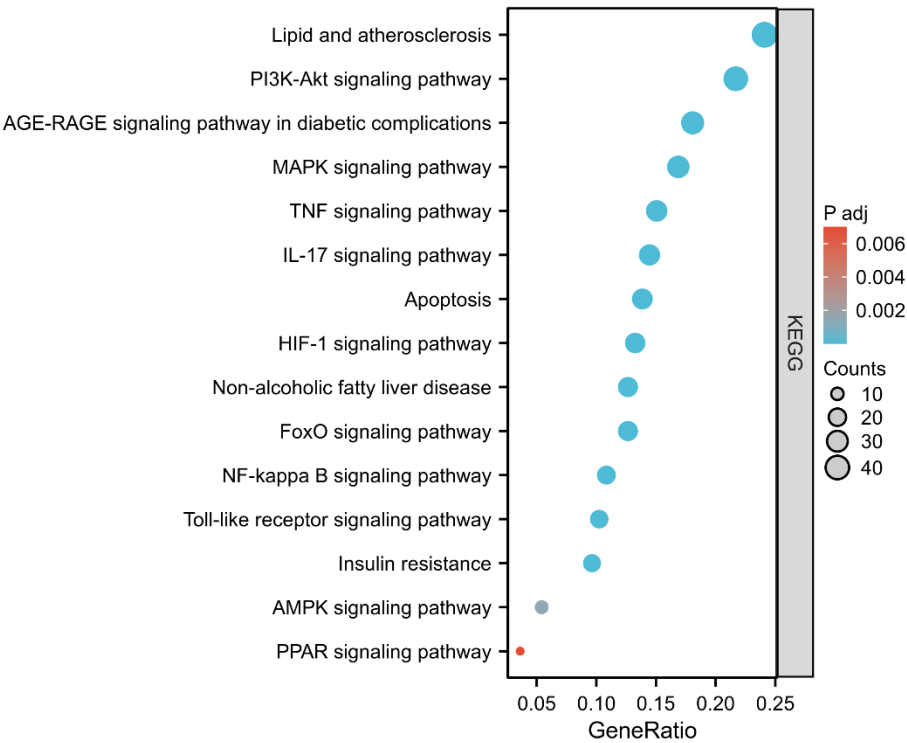


图 4 KEGG 通路分析气泡图

(六) 分子对接

选取槲皮素、木犀草素、山奈酚、丹参酮Ⅱ A 和隐丹参酮 5 种主要活性成分，分别与 AKT1、ESR1、EGFR、CASP3 和 BCL2 5 个核心靶点进行分子对接，共获得 25 组活性成分－靶点对接结果。结果显示，各组合的结合能在 $-11.448 \sim -6.175$ kcal/mol 之间，且均低于 -6.0 kcal/mol，提示 5 种主要活性成分与核心靶点均具有较好的潜在结合活性，见表 1。在所有对接组合中，丹参酮Ⅱ A 与 AKT1 的结合能最低，为 -11.448 kcal/mol，对接情况见图 5。

表 1 主要活性成分与核心靶点对接结果 (kcal/mol)

成分 / 靶点	AKT1	ESR1	EGFR	CASP3	BCL2
槲皮素	-9.647	-7.909	-7.76	-6.5	-7.005
木犀草素	-8.959	-8.191	-7.503	-6.698	-7.401
山奈酚	-8.629	-7.622	-8.049	-6.175	-7.315
丹参酮Ⅱ A	-11.448	-7.992	-8.545	-6.638	-8.162
隐丹参酮	-11.157	-8.007	-8.458	-6.673	-8.037

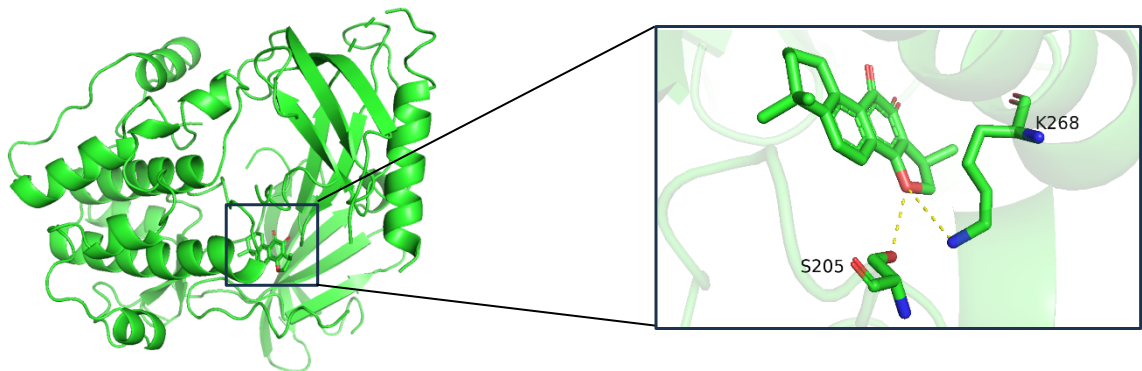


图 5 丹参酮Ⅱ A 与 AKT1 分子对接示意图

四、讨论

本研究采用网络药理学与分子对接方法,系统分析柴胡-丹参药对改善 NAFLD 的潜在作用机制。结果筛选出 178 个药物与疾病交集靶点,并获得 AKT1、TP53、TNF、IL6、ESR1、STAT3、CASP3、EGFR、IL1B 和 BCL2 等核心靶点。活性成分网络、功能富集及分子对接结果共同提示,柴胡-丹参药对可能通过黄酮类和丹参酮类成分协同调节糖脂代谢、炎症反应、氧化应激及肝细胞凋亡等病理过程,从而干预 NAFLD 的不同病理环节。

从中医理论来看,柴胡疏肝理气,丹参活血化瘀,二者配伍符合 NAFLD 肝失疏泄、痰湿内蕴及气滞血瘀相互影响的病机特点。本研究富集到的脂质代谢、炎症反应和氧化应激等生物学过程,与柴胡疏肝调气、丹参活血化瘀的传统配伍理论具有一定对应关系,从现代生物学角度为二者配伍的合理性提供了初步解释。进一步分析其关键活性成分及作用靶点,有助于揭示该药对发挥综合调节作用的潜在物质基础和分子机制。

“药物-活性成分-交集靶点”网络分析显示,槲皮素、木犀草素、山奈酚、丹参酮 II A 和隐丹参酮的 Degree 值排名靠前,提示这些成分可能是柴胡-丹参药对发挥作用的潜在关键活性成分。其中,槲皮素的 Degree 值最高,提示其可能连接较多候选作用靶点。既往动物研究表明,槲皮素可减轻肝脏脂质沉积、炎症及纤维化^[8];一项随机对照试验也提示,连续 12 周补充槲皮素可降低 NAFLD 患者的肝内脂质含量,但部分作用可能与体质量下降有关^[9]。山奈酚可通过激活 SIRT1/AMPK 信号改善糖尿病小鼠的肝脂肪变、氧化应激和代谢异常,并可减轻肝细胞脂质积聚^[10]。木犀草素可改善高脂饮食造成的肠屏障损伤,抑制肝脏 TLR4 相关炎症信号,同时促进脂肪酸氧化、减轻肝脏甘油三酯蓄积^[11]。

除上述黄酮类成分外,本研究筛选的关键活性成分还包括丹参酮 II A 和隐丹参酮。研究表明,丹参酮 II A 可减少高脂饮食诱导的肝脏脂质积累,抑制 TLR4/NF- κ B 信号及 TNF- α 、IL-6 表达,并减轻肝细胞凋亡^[12]。隐丹参酮能够抑制线粒体活性氧生成及 NLRP3 炎症小体激活,并在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的脂肪性肝炎模型中减少 Caspase-1 活化和 IL-1 β 释放^[13]。近期研究还发现,隐丹参酮可抑制 NPC1L1 介导的胆固醇吸收,减轻高脂饮食小鼠的肝脂肪变^[14]。这些研究与本研究活性成分网络的筛选结果相互支持,提示黄酮类和丹参酮类成分可能共同构成柴胡-丹参药对改善 NAFLD 的重要物质基础。但网络中的 Degree 值仅反映成分与预测靶点之间的连接数量,并不能直接代表成分含量、体内暴露水平或实际药效强弱。

PPI 网络分析显示,AKT1、TNF、IL6、IL1B、STAT3、TP53、CASP3、BCL2 及 ESR1 等靶点处于网络核心位置,主要涉及代谢调控、炎症反应和细胞凋亡。AKT1 是 PI3K-Akt 信号通路的重要效应分子,参与胰岛素信号、糖脂代谢及细胞存活调控,与本研究富集到的 PI3K-Akt、FoxO、胰岛素抵抗和细胞凋亡通路相一致。TNF、IL6、IL1B 及 STAT3 主要参与炎症因子释放和免疫信号转导,与 TNF、IL-17、Toll 样受体、NF- κ B 和 MAPK 等炎症相关通路的显著富集相吻合。TP53、CASP3 和 BCL2 则与线粒体凋亡密切相关,提示柴胡-丹参药对可能通过调节肝细胞凋亡减轻脂质毒性损伤。此外,ESR1 参与肝脏脂质代谢和氧化应激调控,但其作用可能具有性别及细胞类型依赖性^[15]。综上,上述核心靶点可能共同介导柴胡-丹参药对对糖脂代谢紊乱、炎症反应及肝细胞损伤的综合调节作用。

上述核心靶点所提示的功能方向,与 GO、KEGG 富集结果具有较高的一致性。GO 分析显示,交集靶点主要涉及脂肪酸代谢、脂质代谢调控、胰岛素反应、氧化应激、炎症反应及凋亡信号调控;KEGG 分析进一步富集到 PI3K-Akt、FoxO、胰岛素抵抗、AGE-RAGE、TNF、IL-17、NF- κ B、MAPK、Toll 样受体、HIF-1 及细胞凋亡等通路。综合来看,这些富集结果可归纳为三个相互联系的功能模块:其一为以

PI3K-Akt、FoxO 和胰岛素抵抗为代表的代谢调控模块,可能影响肝脏葡萄糖利用、脂质合成和脂肪酸氧化;其二为以 Toll 样受体、TNF、IL-17、NF- κ B 及 MAPK 为代表的炎症免疫模块,可能调节炎症因子释放和肝脏免疫细胞活化;其三为以 AGE-RAGE、HIF-1 及细胞凋亡为代表的氧化应激和细胞损伤模块,可能影响活性氧生成、缺氧适应及肝细胞存活。上述模块并非彼此独立,而可能通过核心靶点发生交叉调控,共同参与脂肪性肝病的发生发展。

在明确关键活性成分与核心靶点的基础上,本研究进一步通过分子对接对二者的结合可能性进行了验证。分子对接结果显示,5 种主要活性成分与 5 个核心靶点的结合能均低于 -6.0 kcal/mol,提示这些成分与受体蛋白具有一定的潜在结合倾向。其中,丹参酮 II A 和隐丹参酮与 AKT1 的结合能分别为 -11.448 和 -11.157 kcal/mol,丹参酮 II A 与 EGFR、BCL2 也表现出相对较低的结合能。结合既往丹参酮 II A 和隐丹参酮调节脂质代谢、炎症及细胞损伤的实验结果,推测丹参酮类成分可能是柴胡-丹参药对作用于 AKT1 相关信号网络的重要候选成分。不过,不同蛋白晶体结构与对接参数存在差异,结合能不宜作严格的跨蛋白定量比较,“结合能最低”仅为计算结果描述,不代表体内药效最强。

需要指出的是,本研究存在一定的方法学局限。首先,基于 TCMSp 数据库及 OB、DL 阈值筛选活性成分,可能遗漏含量较高、体内代谢后发挥作用或已有明确药理活性的成分,数据库收录和靶点预测结果也可能存在更新滞后及研究偏倚。其次,GO 和 KEGG 富集分析只能反映靶点与生物学过程之间的统计学关联,不能确定具体调控方向;分子对接亦仅提示配体与受体的潜在结合能力,尚不能证明其体内药理作用。因此,后续仍需结合细胞和动物实验,对关键成分、核心靶点及主要通路进行验证,并比较柴胡、丹参单用与药对配伍的作用差异,以明确其配伍优势及因果机制。

综上,本研究通过网络药理学预测与分子对接分析,初步揭示了柴胡-丹参药对以黄酮类和丹参酮类成分为代表,通过多成分、多靶点和多通路协同发挥作用的整体特征,其潜在机制可能与糖脂代谢、炎症反应、氧化应激及细胞凋亡相关信号网络的交叉调控有关。分子对接结果进一步提示主要活性成分与部分核心靶点具有一定的潜在结合能力。上述结果为后续开展药效评价、关键靶点验证及柴胡-丹参配伍机制研究提供了理论依据。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Riazi K, Azhari H, Charette J H, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology, 2022, 7(9): 851-861.
- [2] Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020[J]. Journal of Gastroenterology, 2021, 56(11): 951-963.
- [3] 王叶,李婷婷,刘春丽,等.基于数据挖掘探析中药复方治疗非酒精性脂肪性肝病的用药规律[J].现代中医药,2026,46(3): 131-137.
- [4] 任建萍,弓迎宾.柴胡化学成分及药理作用研究进展[J].环球中医药,2026,19(2): 375-392.
- [5] 韩辉,窦金明,陈雪,等.丹参化学成分及药理作用研究进展[J].山东中医杂志,2026,45(7): 770-775.
- [6] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. Journal of Cheminformatics, 2014, 6: 13.

- [7] 夏炼, 周兆国, 罗陈, 等. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨金钱草提取物调控 PI3K/AKT 信号通路抑制 HK-2 草酸钙晶体黏附作用研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2026.
- [8] Marcolin E, San-Miguel B, Vallejo D, et al. Quercetin treatment ameliorates inflammation and fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis[J]. The Journal of Nutrition, 2012, 142(10): 1821–1828.
- [9] Li N, Cui C, Xu J, et al. Quercetin intervention reduced hepatic fat deposition in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover clinical trial[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2024, 120(3): 507–517.
- [10] Tie F, Ding J, Hu N, et al. Kaempferol and Kaempferide Attenuate Oleic Acid-Induced Lipid Accumulation and Oxidative Stress in HepG2 Cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(16): 8847.
- [11] Liu X, Sun R, Li Z, et al. Luteolin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats via restoration of intestinal mucosal barrier damage and microbiota imbalance involving in gut-liver axis[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2021, 711: 109019.
- [12] Huang L, Ding W, Wang M Q, et al. Tanshinone IIA ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through targeting peroxisome proliferator-activated receptor gamma and toll-like receptor 4[J]. The Journal of International Medical Research, 2019, 47(10): 5239–5255.
- [13] Liu H, Zhan X, Xu G, et al. Cryptotanshinone specifically suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against inflammasome-mediated diseases[J]. Pharmacological Research, 2021, 164: 105384.
- [14] Xia D, Jiang X, Xie X, et al. Identification of a Novel NPC1L1 Inhibitor from Danshen and Its Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(6): 2793.
- [15] Besse-Patin A, L é veill é M, Oropeza D, et al. Estrogen Signals Through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator 1 α to Reduce Oxidative Damage Associated With Diet-Induced Fatty Liver Disease[J]. Gastroenterology, 2017, 152(1): 243–256.