

网络药理学探究柴胡桂枝干姜汤治疗肥胖机制



范博^{1,2}, 吴亚珩¹, 江梦溪^{1,*}

¹首都医科大学基础医学院药理学系, 北京 100069

²首都医科大学第三临床医学院, 北京 100020

摘要: 目的: 运用网络药理学分析及分子对接探究柴胡桂枝干姜汤 (Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction, CGGD) 治疗以肥胖及相关代谢性疾病 (Obesity and related metabolic disorders, OMD) 的分子靶点和通路。方法: 在中药系统药理学技术平台 (TCMSP), 中西医结合数据库 (SymMap) 和 BATMAN 中药平台查找各味中药有效化合物。借助疾病靶点相关数据库 (DisGeNET) 和基因注释数据库 (GeneCards) 检索疾病相关靶点。通过绘制 Venn 图对疾病靶点和中药化合物靶点取交集获得预测靶点。利用蛋白质相互作用数据库 (STRING) 和 Cytoscape 软件构建目标蛋白关联互作示意图, 完成化合物-疾病靶点交互示意图获得关键化合物和关键基因。然后利用 DAVID 和 Metascape 数据库对富集获得的关键基因进行 GO 生物学过程分析以及 KEGG 生物学分析。最终利用分子对接对药物和靶点进行计算。结果: CGGD 作用于 OMD 关键化合物共 116 个, 关键基因靶点 52 个。GO 和 KEGG 分析结果显示, CGGD 主要通过调控炎症, 产热和能量代谢有关通路来治疗 OMD。多组分子对接显示, CGGD 中黄芩素、槲皮素、山奈酚和 β -谷甾醇等在汤剂中发挥了重要的药理功效, 具有潜在的制药价值。结论: 本研究通过网络药理学方法和多组分分子对接实验, 从分子水平上阐述了 CGGD 对 OMD 的治疗靶点和机制, 为深入探究其作用机制提供理论基础。

关键词: 柴胡桂枝干姜汤; 网络药理学; 代谢性疾病; 肥胖; 作用机制; 分子对接

DOI: 10.57237/j.life.2023.01.002

Identification of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction Treating Obesity Using Network Pharmacology

Fan Bo^{1,2}, Wu Ya-heng¹, Jiang Meng-xi^{1,*}

¹Department of Pharmacology, School of Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

²The Third Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Abstract: Objective: To explore the regulatory pathways and the molecular targets of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction (CGGD) against obesity and related metabolic disorders (OMD) by network pharmacology and molecular docking. Methods: The targets and main active components of CGGD and OMD were extracted from TCMSP, SymMap, BATMAN, DisGeNET and GeneCards databases. Disease and compound targets were intersected by Venn diagram to

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82000807); 北京市自然科学基金项目 (7212148); 北京市教育委员会基金 (KM202110025023).

*通信作者: 江梦溪, jmx@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2023-02-26; 接受日期: 2023-04-12; 在线出版日期: 2023-04-25

<http://www.lifescitech.org>

get potential therapeutic targets of CGGD. STRING and Cytoscape software were used to construct target protein interactions and compound-disease-target interactions to identify key CGGD compounds and their regulated pathways in treating OMD, which were further analyzed by GO and KEGG using DAVID (the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) and Metascape platforms. Finally, molecular docking was applied to model the interaction of selected molecules with related targets. Results: The CGGD possessed 116 pivotal compounds targeting 52 essential genes involved in OMD. KEGG and GO analysis then revealed that CGGD regulates inflammation, thermogenesis and energy metabolism pathways, whose major targets were docked with CGGD components such as Wogonin, quercetin, Kaempferol and β -Sitosterol by molecular simulation. Conclusion: This study illuminates molecular targets and pathways of CGGD in treating OMD by network pharmacology and multi-pair molecular docking.

Keywords: Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction; Network Pharmacology; Metabolic Disorders; Obesity; Mechanisms; Molecular Docking

1 引言

肥胖和相关代谢性疾病主要包括糖尿病，血脂紊乱，心血管损害和肥胖症等，可导致多器官损伤，严重危害公共卫生[1, 2]。因此，肥胖和相关代谢性疾病（Obesity and Related Metabolic Disorders, OMD）的预防、治疗和康复非常重要。

和单药物、单靶点治疗相比，中国传统中医药在代谢性疾病中的防治过程中应用日益广泛。其中，柴胡桂枝干姜汤（Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction, CGGD）作为《伤寒论》中的经典名方，具有清心、平肝、疏肝、温脾等功效，临床应用广泛。有研究发现，CGGD 中的生物活性物质可以在细胞和动物试验中改善炎症、肥胖和糖尿病[3-6]。

然而此方系统性药理机制研究仍未阐明，严重阻碍了其临床转化。通过网络药理学方法及分子对接，我们分析了 CGGD 的分子靶点和药理作用，为其转化及临床应用提供了支持。

2 资料与方法

2.1 药方化学成分与靶点筛选

根据《伤寒论》记载，CGGD 包括柴胡（CH）、桂枝（GZ）、干姜（GJ）、瓜蒌根（GL）、黄芩（HQ）、炙甘草（GC）和牡蛎 7 味药物，本研究在 TCM 平台，Symmap 数据库和 BATMAN 数据库先后输入药物名获得药物所有生物活性成分。整合剔除重复后，结合 TCMSP 平台，针对上述所有化合物的口服利用度（OB）和类药性（DL）筛选获得符合条件的化合物（OB \geq 30%，DL \geq 0.18），共计 111 种。通过查阅文献，获得不满足筛选要求，但与代谢性疾病相关，具有潜在研究价值

的药物。最后，利用 TCMSP 和相关文献报道，获得筛选化合物的疾病靶点。

2.2 疾病靶点筛选

结合 DisGeNET 和 GeneCards 数据库，以“obesity”、“overweight”、“over nutrition”、“weight gain”、“mitochondrial”为关键词检索，根据相关度筛选获得符合条件的靶点（Relevance score \geq 1）。剔除重复后，最终获得 OMD 主要涉及靶点。

2.3 “药物活性成分-疾病靶点”网络图构建

利用 Venn 图对 1.1 和 1.2 所获疾病和成分的靶点求交集，得到 CGGD-OMD 的交集靶点。利用软件 Cytoscape3.9.1 绘制 CGGD 活性成分与交集靶点示意图。图中每个节点（node）代表药物靶点作用中的化学成分和潜在靶点，每条边（edge）代表药物化合物和节点之间的作用关系。根据网络拓扑学性质及图中靶点连接程度及相关拓扑学性质筛选 CGGD 治疗 OMD 的关键化合物。

2.4 “蛋白质-蛋白质互相作用”网络图构建

将 1.3 中 Venny 图中获得的交集靶点导入 STRING 数据库。隐藏网络中无连接的节点，调试不同最小要求互作值（minimum required interaction score, 0.400）

后导入软件 Cytoscape3.9.1 进行靶点拓扑参数的分析。根据各靶点度值 (Degree)、介度 (Betweenness)、紧密值 (Closeness) 筛选符合条件 (三者皆高于平均值) 的靶点, 作为研究中的关键靶点。

同时使用 Cytoscape 插件 MCODE 对 PPI 网络靶点图进行聚类分析。默认参数 (degree cut off=2, node score cut off=0.2, K-score=2, maxdepth=100) 不变, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2.5 基因本体生物过程分析与京都基因与基因组百科全书通路生物信息学分析

研究将 CGGD 中化合物-疾病靶点网络构建中的交集基因导入 DAVID 和 Metascape 数据库进行 GO 生物分析和 KEGG 生物学分析。 $P < 0.05$ 等默认参数值不变, 最终将其按 P value 升序进行排序, 并选取排序居于前 20 位的 GO 生物过程和 KEGG 代谢通路进行分析讨论。通过 <http://www.bioinformatics.com.cn> 对结果进行可视化展示。

2.6 成分与靶点分子对接实验

从 PDB 蛋白质数据库 (<https://www.pdb.org/>) 获得靶点 PDB 文件。通过 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库, 检索小分子化合物结构。利用 CB-Dock (<http://clab.labshare.cn/cb-dock/php/blinddock.php>) 计算各组小分子与蛋白对接得分, 记录化学反应结合自由能[7]。

3 结果

3.1 柴胡桂枝干姜汤主要活性成分

根据 1.1 疾病筛查结果显示, CGGD 中各味药物成分经 ADME 设置条件初步筛选获得有效成分 111 种。其来源与药物属性均列出。研究提取柴胡化学成分 8 种, 桂枝 5 种, 干姜 3 种, 瓜蒌 6 种, 黄芩 27 种, 甘草 49 种, 煅牡蛎 0 种。两种及以上草药共有活性化合物 13 种。另外柴胡、干姜和桂枝所共有成分柠檬烯 (Limonene, DL: 0.02)、柴胡特有成分柴胡皂苷 A (Saikosaponin A, DL: 0.09)、干姜特有成分 6-姜辣素

和 六 氢 姜 黄 素 (6-Gingerol, DL: 0.16; Hexahydrocurcumin, OB: 4.88%) 以及黄芩特有成分 2',3',5,7-四羟基黄酮 (2',3',5,7-tetrahydroxyflavone, OB: 25.75%) 根据原筛选条件 ($OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$) 本应排除, 而在检索文献数据库 CNKI 时, 发现已有研究证实柴胡皂苷 A、6-姜辣素、柠檬烯、四羟基黄酮类和姜黄素及其衍化产物具有促进代谢, 故不以 OB 值和 DL 值予以排除[3-6, 8-12]。综上本药方共得到 116 种活性成分。结果详见补充材料 1。

3.2 柴胡桂枝干姜汤靶点提取

通过 TCMSP 平台和相关文献报道, 确定 CGGD 治疗 OMD 药物靶点。柴胡、桂枝、干姜、瓜蒌、黄芩、甘草六味药 (牡蛎不做考量) 药物作用靶点分别为 392 个、89 个、315 个、118 个、405 个和 1031 个。合并剔除重复值后靶点共 280 个。

检索 GeneCards 数据库, 根据条件 (Relevance score ≥ 1) 筛选获得靶点 11894 个; 检索 DisGeNET 数据库获得靶点 3119 个。合并后收集剔除重复值, 共获得与 OMD 相关靶点 12339 个。

将数据输入软件 Venny2.1.0 取交集制作并获得韦恩图 (图 1), 获得 CGGD-OMD 共同靶点 266 个。结果见补充材料 2。

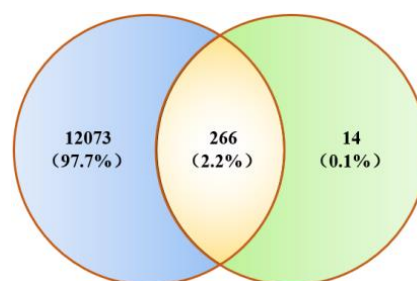


图 1 柴胡桂枝干姜汤-肥胖为主代谢性疾病共同靶点示意图, 左侧代表肥胖为主代谢性疾病靶点; 右侧代表柴胡桂枝干姜汤靶点

3.3 柴胡桂枝干姜汤化学成分靶点分析

每一个不同形状的代表网络中的活性成分或发挥作用的基因靶点。其中一个节点的度值 (Degree) 代表网络中节点之间相连接边的数目, 详见图 2。核心成分和关键作用靶点由 Cytoscape 软件制作 PPI 网络关系图分析而得。根据网络拓扑学性质进行分析, 筛选度值较大的化合物和基因靶点, 这些靶点可能在介导 CGGD 治疗时发挥重要作用。

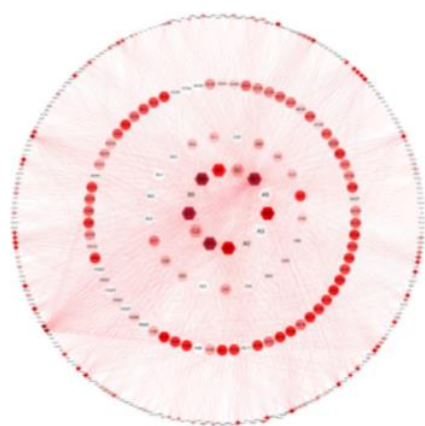


图2 化合物-疾病靶点互作网络 六边形节点代表CGGD各位草药共有的生物活性化合物；圆形节点代表独有的活性成分；菱形节点表示基因靶点；节点和边中的阴影与所代表成分的活性相关

网络图拓扑学发现，有超过 60 种化合物的作用靶点数量≥10。其中槲皮素（MOL000098）度值为 434，

介度为0.45，紧密度为0.52，预测槲皮素为CGGD-OMD的主要成分。其次为山奈酚（MOL000422）、β-谷甾醇（MOL000358）、豆甾醇（MOL000449）、黄芩素（MOL002714）、异鼠李素（MOL000354）等。PTGS1、NCOA2、PRSS1、CALM1、AR、NOS2、ESR1、DPP4等，被认为是相对重要的治疗靶点。

3.4 柴胡桂枝干姜汤 PPI 网络分析与 Hub 蛋白提取

将共有的 266 个共同靶点导入 STRING 数据库中，网络中含有 265 个节点，1045 条边。将结果导入软件 Cytoscape3.9.1 中。网络中各节点度值平均值为 39.52，介度平均值为 0.004，紧密度平均值为 0.49。选择三属性均超过网络平均值的节点为核心节点共 52 个。结果显示见表 1 和表 2。

表 1 PPI 网络筛选柴胡桂枝干姜汤治疗肥胖为主代谢性疾病关键基因

基因关键靶点名称					
AKT1	SIRT1	HIF1A	MDM2	IL1B	PPARA
TP53	IL10	STAT3	SERPINE1	ESR1	RELA
TNF	CYCS	MMP9	ADIPOQ	MAPK3	MAPK14
IL6	CASP8	PPARG	NFE2L2	EGFR	CAV1
JUN	NOS3	EGF	PGR	PTGS2	AR
VEGFA	MMP2	PTEN	PRKCA	SREBF1	PRKCD
CASP3	MAPK1	FOS	CYP3A4	APOB	GSTP1
MYC	HMOX1	CCND1	CCL2	F2	
FN1	CXCL8	CAT	ERBB2	SOD1	

表 2 柴胡桂枝干姜汤治疗肥胖为主代谢性疾病关键基因基本信息（部分）

基因	全称	度值	紧密度	介度
AKT1	Serine/threonine protein kinase 1	162	0.72	0.085 9
TP53	Cellular tumor antigen p53	142	0.67	0.038 5
TNF	Tumor necrosis factor	137	0.67	0.031 5
IL6	Interleukin-6	135	0.67	0.034 2
JUN	Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	127	0.64	0.023 0
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A	126	0.64	0.015 7
CASP3	Caspase-3	123	0.67	0.017 3
MYC	Myc proto-oncogene protein	120	0.64	0.023 3
ESR1	Estrogen receptor	118	0.63	0.026 8
IL1B	Interleukin-1 beta	118	0.64	0.016 8
MAPK3	Mitogen-activated protein kinase 3	117	0.63	0.015 7
EGFR	Epidermal growth factor receptor	116	0.63	0.024 7
HIF1A	Hypoxia-inducible factor 1-alpha	113	0.61	0.010 3
PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	113	0.62	0.019 7
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	111	0.61	0.008 2
MMP9	Matrix metalloproteinase-9	110	0.61	0.015 8
PPARG	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	108	0.61	0.018 8

3.5 柴胡桂枝干姜汤 PPI 网络与聚类分析

利用插件 MCODE 分析得出 3 个模块具有较强显

著性。显著性较强 a 模块包含 TNF、IL6、PTGS2、IL1B、IFNG、CXCL8、CRP、CCL2、RELA、ICAM1 和 VCAM1 等与炎症相关的一系列基因 PPARA、PPARG、ADIPOQ 和 SIRT1 等与脂代谢相关的基因。说明 CGGD 可能通过调控炎症和脂代谢来发挥作用，治疗 OMD。聚类信

息参见表 3 和图 3。

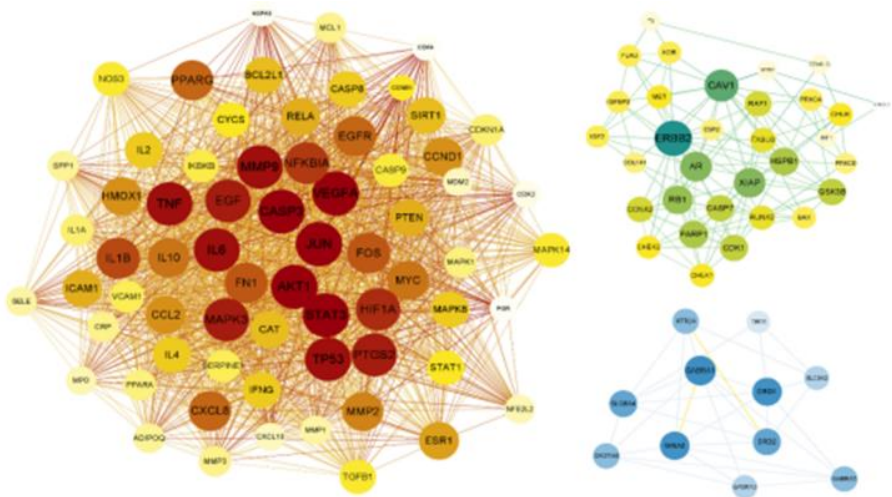


图 3 化合物-疾病靶点 MCODE 分析，图中包含 3 个模块，节点颜色的加深代表该基因在此模块中更为重要

表 3 PPI 柴胡桂枝干姜汤 PPI 网络节点聚类分析

模块	MCODE 聚类分析值	所含节点	边数
A	52.46	67	1731
B	8.07	32	125
C	6.00	11	30

3.6 GO 富集分析和 KEGG 富集分析

P<0.05 的 GO 条目显示共有 842 个结果富集，主要集中在转录调控、药物反应、蛋白磷酸化等修饰、

细胞间和细胞内信号转导、对胰岛素应答、葡萄糖稳态、胆固醇及脂质代谢等（图 4）；通过 Metascape 数据库对 266 个共同靶点进行 KEGG 富集分析获得 156 条通路，包括：OMD 相关通路（脂质和动脉粥样硬化，糖尿病相关 AGE-RAGE 通路），胰岛素、FoxO 信号通路，产热通路（cAMP 信号通路和甲状腺激素通路）见（图 5）。分析结果表明，CGGD 可能通过上述通路防治 OMD 的作用。

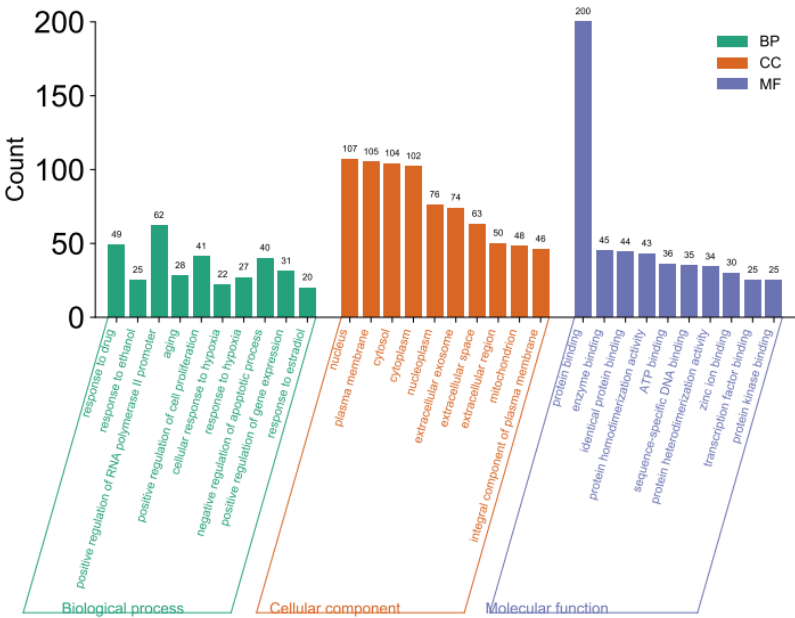


图 4 柴胡桂枝干姜汤治疗目标疾病关键基因 GO 分析，其富集到 842 条 GO 结果，其中包括 635 个 BP，70 个 CC 和 137 个 MF。主要涉及转录调控，磷酸化修饰，胞间与胞内信号传导，胰岛素应答，血糖稳态和脂质代谢

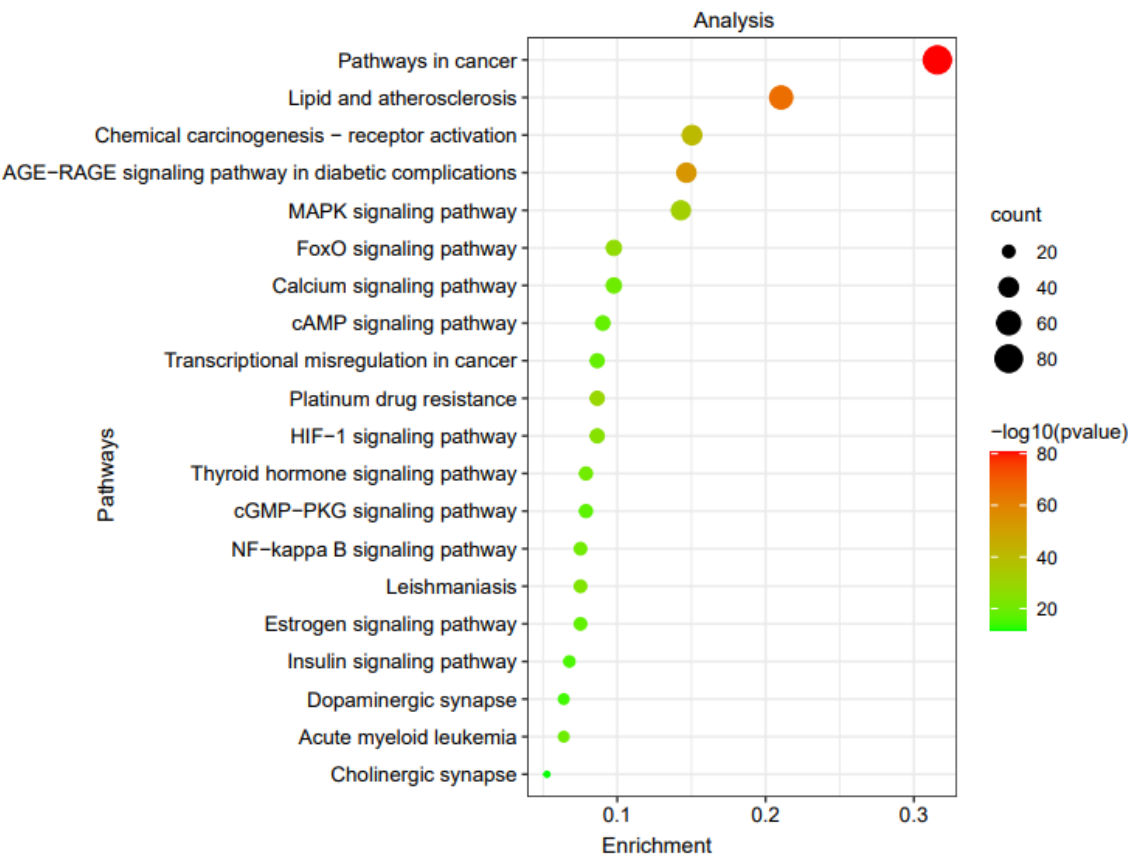


图 5 柴胡桂枝干姜汤治疗目标疾病关键基因 KEGG 通路分析根据 $-\log_{10}(p\text{-value})$ 降序对 156 个富集通路进行排序，展示前 20 条通路，其中包含了 OMD 相关通路以及产热相关通路

3.7 分子对接结果

根据 PPI 网络分析结果，KEGG 和 GO 分析，分子对接结果显示，目标蛋白与所选小分子结合能均小于 -5kCal/mol。论证了配体小分子可与受体蛋白稳定结合，详见表 4。

表 4 所选成分与靶点分子对接结果

分子名称	靶点和 PDB ID	结合能 (kcal/mol)
Dalbergin	IL-6 (1alu)	-6.2
Wogonin	Akt1 (1h10)	-6.2
	ADRB (2lsq)	-6.9
	PPARG (6ms7)	-8.9
Quercetin	ADRB (2lsq)	-7.2
	PTGS2 (5f19)	-9.9
Kaempferol	PTGS2 (5f19)	-9.6
β-Sitosterol	PTGS2 (5f19)	-10.6

4 讨论

CGGD 原出自《伤寒论》，随后世医家不断发展更新改善且疗效好而广泛应用于多个系统疾病的治疗。

研究表明，CGGD 可以纠正激素紊乱（GLP-1 和甲状腺激素）并能提高内分泌和代谢功能（血糖和血脂的稳态以及能量代谢）[13-16]。因此 CGGD 的系统药理机制急需被研究，以便能充分发挥其对于 OMD 的潜在治疗效果。

脂肪组织炎症和脂肪细胞功能障碍之间存在的恶性循环可以导致胰岛素抵抗和脂肪外脂质沉积[17]。因此，减轻脂肪炎症可能会改善 OMD。网络分析富集了 CGGD 中的数种抗炎成分，如槲皮素、山奈酚、黄芩素、柴胡皂苷 A 和花色苷类。这些成分据报道可抑制关键炎症介质的表达或活性，如 TNF-α、IL-1β、IL-6、PTGS2、NF-κB，并促进抗炎 IL-10 的分泌[18-25]。一组炎症相关基因也被确定为与 CGGD 作用相关的主要模块。据报道，PTGS2 可以调节脂肪组织中促炎细胞因子的分泌，并加剧组织炎症、脂肪细胞功能障碍和胰岛素抵抗[26-28]。研究发现其可以与 CGGD 的几个主要成分结合，并作为 CGGD 发挥作用的重要靶点之一。提示 PTGS2 及其调节的脂肪组织炎症是 CGGD 代谢疗效的潜在中枢靶点。

改善脂肪的产热和能量消耗被逐渐认为是治疗 OMD 的重要思路[29, 30]。据报道, CGGD 的几种成分, 如槲皮素、黄芩素、姜黄素, 可诱导产热基因的表达, 从而刺激脂肪产热以对抗 OMD [31-36]。黄檀素和黄芩素被证明可以与 ADRB 稳定结合, 其可以正向调节脂肪产热。KEGG 分析富集了生热相关通路, 如 cAMP 信号通路和甲状腺激素信号通路, 它们都可能是 CGGD 治疗 OMD 的通路。

牡蛎壳因其成分多样性低、生物功能单一、OB 低而未被纳入药物成分筛选。然而, 牡蛎壳中的碳酸钙可以中和胃酸, 从而进一步减少能量摄入[37]。同样, 花色苷类物质可通过抑制胰腺脂肪酶和脂质吸收来减少能量摄入来对抗肥胖。

5 结论

我们的研究利用网络药理学来探索 CGGD 治疗 OMD 的潜在分子机制, 这表明 CGGD 可能通过抑制炎症、改善生热和纠正能量平衡失调来治疗 OMD。分子对接结果进一步支持了多对 CGGD 成分与上述途径中涉及的靶点之间的结合, 这可以在未来的研究中进一步探索, 以促进 CGGD 在治疗 OMD 中的临床转化[21]。

参考文献

- [1] Demir, S.; Nawroth, P. P.; Herzig, S., et al., Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. [J] *Adv Sci (Weinh)* 2021, 8 (18), e2100275.
- [2] Haslam, D. W.; James, W. P., Obesity. [J] *Lancet* 2005, 366 (9492), 1197-209.
- [3] Jing, L.; Zhang, Y.; Fan, S., et al., Preventive and ameliorating effects of citrus D-limonene on dyslipidemia and hyperglycemia in mice with high-fat diet-induced obesity. [J] *Eur J Pharmacol* 2013, 715 (1-3), 46-55.
- [4] Valerii, M. C.; Turrioni, S.; Ferreri, C., et al., Effect of a Fiber D-Limonene-Enriched Food Supplement on Intestinal Microbiota and Metabolic Parameters of Mice on a High-Fat Diet. [J] *Pharmaceutics* 2021, 13 (11).
- [5] Lim, S. H.; Lee, H. S.; Han, H. K., et al., Saikosaponin A and D Inhibit Adipogenesis via the AMPK and MAPK Signaling Pathways in 3T3-L1 Adipocytes. [J] *Int J Mol Sci* 2021, 22 (21).
- [6] Kim, B. M., The Role of Saikosaponins in Therapeutic Strategies for Age-Related Diseases. [J] *Oxid Med Cell*

Longev 2018, 2018, 8275256.

- [7] Liu, Y.; Grimm, M.; Dai, W. T., et al., CB-Dock: a web server for cavity detection-guided protein-ligand blind docking. [J] *Acta Pharmacol Sin* 2020, 41 (1), 138-144.
- [8] Chenxu, G.; Xianling, D.; Qin, K., et al., Fisetin protects against high fat diet-induced nephropathy by inhibiting inflammation and oxidative stress via the blockage of iRhom2/NF-kappaB signaling. [J] *Int Immunopharmacol* 2021, 92, 107353.
- [9] Cheng, Z.; Xiong, X.; Zhou, Y., et al., 6-gingerol ameliorates metabolic disorders by inhibiting hypertrophy and hyperplasia of adipocytes in high-fat-diet induced obese mice. [J] *Biomed Pharmacother* 2022, 146, 112491.
- [10] Choi, J.; Kim, K. J.; Kim, B. H., et al., 6-Gingerol Suppresses Adipocyte-Derived Mediators of Inflammation In Vitro and in High-Fat Diet-Induced Obese Zebra Fish. [J] *Planta Med* 2017, 83 (3-04), 245-253.
- [11] Wu, L. Y.; Chen, C. W.; Chen, L. K., et al., Curcumin Attenuates Adipogenesis by Inducing Preadipocyte Apoptosis and Inhibiting Adipocyte Differentiation. [J] *Nutrients* 2019, 11 (10).
- [12] Li, S.; You, J.; Wang, Z., et al., Curcumin alleviates high-fat diet-induced hepatic steatosis and obesity in association with modulation of gut microbiota in mice. [J] *Food Res Int* 2021, 143, 110270.
- [13] 何锦轶. 柴胡桂枝干姜汤治疗肝郁脾虚型 IBS-D 患者的临床观察及对血浆 GLP-1 的影响. 硕士, 广西中医药大学, 2021.
- [14] 杨迪. 加味柴胡桂枝干姜汤治疗肝旺脾虚型胃食管反流病的临床疗效观察. 硕士, 北京中医药大学, 2019.
- [15] 赵月. 柴胡桂枝干姜汤加减治疗桥本甲状腺炎甲减期的临床疗效观察. 硕士, 山东中医药大学, 2019.
- [16] 郑金鹏. 柴胡桂枝干姜汤的证治规律研究. 硕士, 广州中医药大学, 2011.
- [17] Hammarstedt, A.; Gogg, S.; Hedjazifar, S., et al., Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. [J] *Physiol Rev* 2018, 98 (4), 1911-1941.
- [18] Trusov, N. V.; Apryatin, S. A.; Shipelin, V. A., et al., [Full transcriptome analysis of gene expression in liver of mice in a comparative study of quercetin efficiency on two obesity models]. [J] *Probl Endokrinol (Mosk)* 2020, 66 (5), 31-47.
- [19] Seo, M. J.; Lee, Y. J.; Hwang, J. H., et al., The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. [J] *J Nutr Biochem* 2015, 26 (11), 1308-16.

- [20] Casaschi, A.; Rubio, B. K.; Maiyoh, G. K., et al., Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase (DGAT) and microsomal triglyceride transfer protein (MTP) by the flavonoid, taxifolin, in HepG2 cells: potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion. [J] *Atherosclerosis* 2004, 176 (2), 247-53.
- [21] 闫亚美; 冯丹萍; 陈晓燕, et al., 黑果枸杞花色苷的肥胖干预作用研究进展. [J] *食品科学技术学报* 2020, 38 (04), 21-26.
- [22] Kim, S. O.; Park, J. Y.; Jeon, S. Y., et al., Saikosaponin a, an active compound of Radix Bupleuri, attenuates inflammation in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes via ERK/NF-kappaB signaling pathways. [J] *Int J Mol Med* 2015, 35 (4), 1126-32.
- [23] Pu, P.; Wang, X. A.; Salim, M., et al., Baicalein, a natural product, selectively activating AMPKalpha (2) and ameliorates metabolic disorder in diet-induced mice. [J] *Mol Cell Endocrinol* 2012, 362 (1-2), 128-38.
- [24] Zhang, X.; Qin, Y.; Ruan, W., et al., Targeting inflammation-associated AMPK/Mfn-2/MAPKs signaling pathways by baicalein exerts anti-atherosclerotic action. [J] *Phytother Res* 2021, 35 (8), 4442-4455.
- [25] Li, X.; Wei, S.; Niu, S., et al., Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential mechanism of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis. [J] *Comput Biol Med* 2022, 144, 105389.
- [26] Simon, L. S., Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. [J] *Am J Med* 1999, 106 (5B), 37S-42S.
- [27] Hsieh, P. S.; Jin, J. S.; Chiang, C. F., et al., COX-2-mediated inflammation in fat is crucial for obesity-linked insulin resistance and fatty liver. [J] *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17 (6), 1150-7.
- [28] Rose, D. P.; Gracheck, P. J.; Vona-Davis, L., The Interactions of Obesity, Inflammation and Insulin Resistance in Breast Cancer. [J] *Cancers (Basel)* 2015, 7 (4), 2147-68.
- [29] Choi, R. Y.; Lee, M. K., Polygonum multiflorum Thunb. Hot Water Extract Reverses High-Fat Diet-Induced Lipid Metabolism of White and Brown Adipose Tissues in Obese Mice. [J] *Plants (Basel)* 2021, 10 (8).
- [30] Cannon, B.; Nedergaard, J., Brown adipose tissue: function and physiological significance. [J] *Physiol Rev* 2004, 84 (1), 277-359.
- [31] Pei, Y.; Otieno, D.; Gu, I., et al., Effect of quercetin on nonshivering thermogenesis of brown adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice. [J] *J Nutr Biochem* 2021, 88, 108532.
- [32] Li, H.; Tang, S., Baicalin attenuates diet-induced obesity partially through promoting thermogenesis in adipose tissue. [J] *Obes Res Clin Pract* 2021, 15 (5), 485-490.
- [33] Lone, J.; Choi, J. H.; Kim, S. W., et al., Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. [J] *J Nutr Biochem* 2016, 27, 193-202.
- [34] Kim, S. W.; Choi, J. H.; Mukherjee, R., et al., Proteomic identification of fat-browning markers in cultured white adipocytes treated with curcumin. [J] *Mol Cell Biochem* 2016, 415 (1-2), 51-66.
- [35] Wang, S.; Wang, X.; Ye, Z., et al., Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. [J] *Biochem Biophys Res Commun* 2015, 466 (2), 247-53.
- [36] Zingg, J. M.; Hasan, S. T.; Nakagawa, K., et al., Modulation of cAMP levels by high-fat diet and curcumin and regulatory effects on CD36/FAT scavenger receptor/fatty acids transporter gene expression. [J] *Biofactors* 2017, 43 (1), 42-53.
- [37] 代春美; 廖晓宇; 叶祖光, 海洋中药牡蛎的化学成分、药理活性及开发应用. [J] *天然产物研究与开发* 2016, 28 (03), 471-474+437.