

# 利用网络药理学方法研究交泰丸治疗糖尿病的作用机制<sup>Δ</sup>

杨释岑<sup>1\*</sup>, 刘志强<sup>1</sup>, 刘和波<sup>2</sup>, 王博龙<sup>1#</sup> (1. 宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000; 2. 宜春学院医学院, 江西 宜春 336000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2656-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.15

**摘要** 目的: 利用网络药理学研究交泰丸治疗糖尿病的作用机制。方法: 以化合物的口服药物生物利用度(OB)和类药性(DL)为标准, 依据中药系统药理学技术平台(TCMSP)等数据库、反向分子对接服务器(DRAR-CPI)、人类基因组注释数据库(GeneCards)预测和筛选交泰丸的活性成分及治疗糖尿病的作用靶点。借助Cytoscape 3.5.1软件构建交泰丸活性成分-作用靶点网络, 借助STRING平台构建靶蛋白相互作用网络, 通过生物学信息注释数据库(DAVID)对靶点基因本体(GO)生物过程及京都基因与基因组百科全书(KEGG)中代谢通路进行分析。结果: 从交泰丸中筛选得到16个活性成分, 其作用于61个糖尿病靶点, 关键靶点包括白细胞介素(IL)-4、IL-10、胰岛素受体等, 调节包括磷酸肌醇-3-激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶信号通路、谷胱甘肽代谢通路、Janus激酶/信号转导子和转录激活因子信号通路、细胞色素P<sub>450</sub>酶药物代谢、丙酮酸代谢通路和肾素-血管紧张素系统等在内的25条代谢通路, 参与蛋白质磷酸化、氧化还原、信号转导、谷胱甘肽代谢、炎症反应、免疫反应等多种生物过程。结论: 交泰丸及其活性成分能通过多个靶点、多条通路发挥治疗糖尿病的作用; 本研究结果为进一步研究交泰丸药理药效机制提供了参考依据。

**关键词** 交泰丸; 糖尿病; 网络药理学; 活性成分; 作用靶点; 代谢通路; 生物过程

## Study on the Mechanism of Jiaotai Pills in the Treatment of Diabetes by Using Network Pharmacology

YANG Shicen<sup>1</sup>, LIU Zhiqiang<sup>1</sup>, LIU Hebo<sup>2</sup>, WANG Bolong<sup>1</sup> (1. School of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Jiangxi Yichun 336000, China; 2. School of Medicine, Yichun University, Jiangxi Yichun 336000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the mechanism of Jiaotai pills in the treatment of diabetes by using network pharmacology. METHODS: By using oral bioavailability (OB) and drug like (DL) of compound as reference, according to databases as Traditional Chinese Medicine System Pharmacology (TCMSP) Technology Platform, reverse molecular docking server (DRAR-CPI) and human genome annotation database (GeneCards), the active ingredients of Jiaotai pill and the target of diabetes therapy were predicted and screened. Using Cytoscape 3.5.1 software, the active ingredient-target network of Jiaotai pill was built; using STRING platform, target protein interaction network was established. The target GO biological process and the metabolic pathways of the Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) were analyzed through the DAVID database of biological

研究[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 664-669.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 363.

[9] HE X, BAI Y, ZHAO Z, et al. Local and traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Sophora japonica* L.: A review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187(5): 160-182.

[10] ISHIDA H, UMINO T, TSUJI K, et al. Studies on anti-hemorrhagic substances in herbs classified as hemostatics in Chinese medicine. VI. On the antihemorrhagic principle

Δ 基金项目: 江西省科技计划项目(No. 20123BBG70259); 江西省教育厅科学技术研究项目(No. GJJ12596)

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 645367930@qq.com

# 通信作者: 副教授, 主治医师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 药物临床有效性及安全性评价。E-mail: wblong77@126.com

in *Sophora japonica* L. [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1987, 35(2): 857-860.

[11] 李尧尧, 原思通. 中药槐花饮片 RP-HPLC 特征图谱研究[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(11): 2137-3141.

[12] 金晶, 赵新海. GC-MS法结合 AMDIS 及保留时间分析槐花提取物成分[J]. 安徽农业科学, 2017, 45(21): 85-88.

[13] 周陆怡, 潘文嘉. 槐花米中芦丁提取的优化研究[J]. 海峡药学, 2017, 29(1): 34-36.

[14] 张伟云, 王丽荣, 许长江, 等. 槐花提取物降血糖活性研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(5): 93-97.

[15] 黄琴伟, 赵维良, 严爱娟, 等. 对照提取物在银杏叶制剂特征图谱中的应用[J]. 医药导报, 2017, 36(7): 794-797.

[16] 陈沛, 金红宇, 孙磊, 等. 对照提取物在中药整体质量控制中的应用[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(2): 185-195.

(收稿日期: 2018-05-02 修回日期: 2018-07-02)

(编辑: 刘萍)

information. RESULTS: Totally 16 active ingredients were screened from Jiaotai pill and acted on 61 diabetes targets. Key target included IL-4, IL-10, insulin receptor, etc. Regulation included 25 KEGG signal pathways, such as PI3K-Akt signal pathway, glutathione metabolic pathway, Jak-STAT signal pathway, CYP<sub>450</sub> enzyme metabolism of drug, pyruvate metabolism pathway, renin-angiotensin system. It participated in many biological processes such as protein phosphorylation, oxidation-reduction, signal transduction, glutathione metabolic, inflammatory response and immune response. CONCLUSIONS: Jiaotai pills and its active ingredients play hypoglycemic effect through various target and multiple pathway. This study provides reference for further studying pharmacological mechanism of Jiaotai pills.

**KEYWORDS** Jiaotai pills; Diabetes; Network pharmacology; Active ingredients; Target; Metabolic pathway; Biological process

糖尿病属于中医学“消渴”范畴,其病因病机与多种因素相关,张建永等<sup>[1]</sup>研究发现,糖尿病的发病与“肾水不能上济心火,心火不能下温肾水”所致的心肾不交密切相关。交泰丸是治疗心肾不交的经典方剂,由黄连、肉桂两药配伍而成,黄连苦寒,清降心火以交肾水,肉桂辛热,温升肾水以济心火,可用于治疗心肾不交所致的糖尿病<sup>[2-3]</sup>。南晓强等<sup>[3]</sup>研究发现,对于2型糖尿病伴失眠患者,交泰丸具有降低血糖、缓解失眠的功效。邹欣等<sup>[4]</sup>发现交泰丸可以改善胰岛细胞凋亡,增加胰岛素的分泌,改善大鼠糖耐量。以上研究表明交泰丸治疗糖尿病有一定疗效。但交泰丸中涉及有效成分较多,可能通过多靶点、多通路进行作用,但其作用机制仍不明确,特别是其抗糖尿病的系统药理学机制也不清楚。网络药理学目前是研究药物作用机制的一种新方法,已广泛应用于各种中药复方的研究,为中药复杂的作用机制的研究提供了新思路<sup>[5]</sup>。因此,本研究借助网络药理学的技术与方法,对交泰丸主要化学成分及其治疗糖尿病的作用机制进行较全面系统地分析,为进一步研究其药理作用机制提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据库与软件

中药系统药理学分析平台与TCMSP数据库<sup>[6]</sup>(<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>);反向分子对接服务器DRAR-CPI(<https://cpi.bio-x.cn/drar/>,服务器以Z'-score表示化合物与靶蛋白的亲和力,规定Z'-score<-0.5时化合物与靶点有潜在结合的可能性<sup>[7]</sup>);通用蛋白质数据库UniProt(<http://www.uniprot.org/uploadlists/>);人类基因数据库Genecards(<http://www.genecards.org/>);蛋白质互作平台STRING V 10.5(<https://string-db.org/>);生物学信息注释数据库DAVID V 6.8(<https://david.ncifcrf.gov/>)。

### 1.2 主要化学成分的收集与筛选

利用TCMSP数据库收集交泰丸中黄连、肉桂的主要化学成分;根据化合物的药动学参数中口服生物利用度(OB)>30%、类药性(DL)>0.18的标准<sup>[8]</sup>,并结合文献报道筛选出候选化合物,最后统一保存为.mol2格式文件。

### 1.3 分子对接与药物作用靶点的筛选

登陆DRAR-CPI服务器,对交泰丸活性成分进行模拟分子-靶蛋白对接,为了提高精准率,本研究选择Z'-score<-1.5的高精度靶蛋白作为候选药物作用靶点。通过UniProt数据库将得到的药物作用靶蛋白编号(PDB ID号)转换成Genecards数据库对应的基因名称(Gene name)。在Genecards数据库中输入关键词“Diabetes”,得到糖尿病相关靶基因。最后将糖尿病靶基因与药物作用靶点基因映射筛选,找出两者的交集基因,得到交泰丸治疗糖尿病的靶点。

### 1.4 活性成分-糖尿病靶点网络的构建

以网络拓扑属性分析软件Cytoscape 3.5.1软件建立交泰丸的药物-靶点-疾病网络。在该网络中,节点代表化合物、靶蛋白,边代表化合物-靶点的相互作用。采用Cytoscape 3.5.1软件中“Network analyzer”功能,对网络的拓扑属性进行分析,计算其“节点度值分布(Node degree distribution)”“介数中心性(Betweenness centrality)”2个重要网络拓扑参数<sup>[8-9]</sup>(度值反映了一个节点与其他节点的连接数目,介数是网络中所有最短路径中经过该节点的路径的数目占最短路径总数的比,度值和介数是量化一个节点在网络中的重要性的的重要拓扑参数,高的度值和介数值节点是新药发现和靶点预测的重点)。最后利用网络拓扑属性分析交泰丸治疗糖尿病的主要活性成分。

### 1.5 靶蛋白相互作用网络的构建

为研究交泰丸治疗糖尿病的靶蛋白之间的相互作用,在STRING平台构建其靶蛋白相互作用(PPI)网络。物种设为“Homo sapiens”(人类),最低相互作用阈值设为中等置信度“Medium confidence”0.4,其余参数保持默认设置。并运用Cytoscape 3.5.1对PPI网络进行拓扑属性研究,筛选并讨论PPI网络中关键靶蛋白。

### 1.6 京都基因与基因组百科全书通路富集与基因本体生物过程分析

根据上述结果,采用生物学信息注释数据库DAVID 6.8,对交泰丸治疗糖尿病的靶基因采用京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)数据库进行通路富集和基因本体(Gene ontology, GO)生物过程富集,以分析交泰丸治疗糖尿病靶点的主要代谢通路及GO生物过程(以P<0.05判断相

关)。

## 2 结果

### 2.1 交泰丸主要活性成分的筛选

利用TCMSP等数据库进行文本挖掘,分别从黄连、肉桂中收集到化学成分96、200个。根据OB>30%、DL>0.18的原则,再结合文献[10-12]报道,补充一些OB、DL值虽然较低,但含量较高、有药理作用的活性成分,如肉桂醛、醋酸桂皮酯、异甘草素、原花青素等,最终得到交泰丸主要活性成分共16个,见表1。

表1 交泰丸主要活性成分基本信息

Tab 1 General information of active ingredients of Jiaotai pills

| 中药 | TCMSP编号   | 成分名称  | OB,%  | DL   |
|----|-----------|-------|-------|------|
| 黄连 | MOL000785 | 掌叶防己碱 | 64.60 | 0.65 |
|    | MOL001454 | 小檗碱   | 36.86 | 0.78 |
|    | MOL001458 | 黄连碱   | 30.67 | 0.86 |
|    | MOL002668 | 甲基黄连碱 | 45.83 | 0.87 |
|    | MOL002894 | 小檗红碱  | 35.74 | 0.73 |
|    | MOL002897 | 表小檗碱  | 43.09 | 0.78 |
|    | MOL002904 | 小檗浸碱  | 36.68 | 0.82 |
|    | MOL006397 | 药根碱   | 30.44 | 0.75 |
|    | MOL013352 | 黄柏酮   | 43.29 | 0.77 |
|    | MOL000098 | 槲皮素   | 46.43 | 0.28 |
| 肉桂 | MOL000414 | 肉桂酸   | 54.97 | 0.05 |
|    | MOL000991 | 肉桂醛   | 31.99 | 0.02 |
|    | MOL001789 | 异甘草素  | 85.32 | 0.15 |
|    | MOL003526 | 醋酸桂皮酯 | 21.15 | 0.04 |
|    | MOL006821 | 表儿茶素  | 55.09 | 0.77 |
|    | MOL010491 | 原花青素  | 15.07 | 0.40 |

### 2.2 交泰丸作用靶点预测

Z'-score<-1.5的共有176个靶蛋白,将此结果利用UniProt数据库转换成对应的基因名称,共得到176个人源靶基因。通过Genecards数据库挖掘到糖尿病相关靶基因3693个。将176个药物作用靶基因与3693个糖尿病相关靶基因映射,得到61个共同靶基因,预测为交泰丸治疗糖尿病的靶基因。

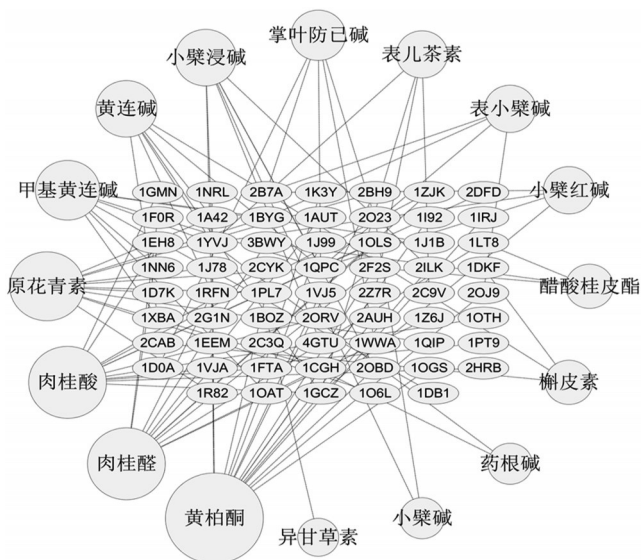
### 2.3 活性成分-糖尿病靶点网络

交泰丸活性成分-糖尿病靶点网络见图1。

如图1所示,以61个靶基因作为交泰丸治疗糖尿病的靶点,建立交泰丸活性成分-糖尿病靶点网络图,共有77个节点、103条边。节点代表了活性成分及对应的潜在靶点,103条边代表了活性成分与靶点的相互作用,交泰丸共有16个活性成分作用于相同或不同的靶点,网络图充分体现了交泰丸多成分、多靶点治疗糖尿病的机制。各活性成分的拓扑参数见表2。

经计算,该网络度值平均为6.44,介数平均为0.11。由表2可知,黄柏酮、肉桂醛、肉桂酸、原花青素、甲基黄连碱、黄连碱等6种成分度值与介数均超过了平均值,提示这些成分是交泰丸治疗糖尿病的主要活性成分。

### 2.4 靶蛋白PPI网络分析



注:图中英文缩写表示靶基因的PDB ID编号,如1GMN表示肝细胞生长因子

Note: the English abbreviation in the figure represents the PDB ID number of target gene, such as 1GMN means hepatocyte growth factor

图1 交泰丸活性成分-糖尿病靶点网络图

Fig 1 Network of active ingredients-diabetes target of Jiaotai pills

表2 活性成分拓扑参数

Tab 2 Topological parameters of active ingredients

| 序号 | 活性成分  | 度值 | 介数   | 序号 | 活性成分  | 度值 | 介数   |
|----|-------|----|------|----|-------|----|------|
| 1  | 黄柏酮   | 18 | 0.35 | 9  | 表小檗碱  | 4  | 0.03 |
| 2  | 肉桂醛   | 12 | 0.24 | 10 | 表儿茶素  | 4  | 0.06 |
| 3  | 肉桂酸   | 12 | 0.23 | 11 | 小檗红碱  | 4  | 0.08 |
| 4  | 原花青素  | 11 | 0.19 | 12 | 醋酸桂皮酯 | 3  | 0.01 |
| 5  | 甲基黄连碱 | 8  | 0.12 | 13 | 槲皮素   | 3  | 0.05 |
| 6  | 黄连碱   | 7  | 0.18 | 14 | 药根碱   | 2  | 0.03 |
| 7  | 小檗浸碱  | 7  | 0.10 | 15 | 小檗碱   | 2  | 0.01 |
| 8  | 掌叶防己碱 | 5  | 0.08 | 16 | 异甘草素  | 1  | 0.00 |

靶蛋白PPI网络见图2。

如图2所示,交泰丸靶蛋白PPI网络有51个节点(10个靶蛋白未参与蛋白的相互作用)、101条相互作用连线。

经计算,PPI网络中度值平均为4.08,介数平均为0.07。将度值、介数均排序在前1/3的靶蛋白(均排名前17的靶蛋白)建立交集,筛选出度值高、介数大的靶蛋白共有8个,提示这些靶蛋白是交泰丸抗糖尿病PPI网络中的关键靶点,在该网络中发挥了关键作用。关键靶点及拓扑参数见表3。

### 2.5 KEGG代谢通路分析

交泰丸治疗糖尿病的61个靶基因中有55个富集在KEGG代谢通路中,一共涉及25条KEGG代谢通路(P<0.05),其中与糖尿病明显相关的、基因数目较多的主要代谢通路有:磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)信号通路(PI3K-Akt)、谷胱甘肽(GSH)代谢通路、Janus激酶/信号转导子和转录激活因子

交泰丸可以通过调节机体多种生物过程来治疗糖尿病。

表4 交泰丸治疗糖尿病 KEGG 中代谢通路与靶基因

Tab 4 KEGG metabolic pathways and target gene of Jiaotai pills on treatment of diabetes

| KEGG 代谢通路                | 靶基因  |
|--------------------------|--|
| PI3K-Akt 信号通路            | AKT2, JAK2, JAK3, GSK3B, HGF, IGF1R, INSR, IL-4, SYK |
| GSH 代谢通路                 | G6PD, GSTA1, GSTM4, GSTO1, GSTT1, ODC1               |
| Jak-STAT 信号通路            | AKT2, JAK2, JAK3, IL-10, IL-4                        |
| CYP <sub>450</sub> 酶药物代谢 | GSTA1, GSTM4, GSTO1, GSTT1                           |
| 丙酮酸代谢通路                  | ACAT1, GLO1, MDH2                                    |
| 肾素-血管紧张素系统               | CTSG, CMA1, REN                                      |
| 神经营养因子信号通路               | AKT2, GSK3B, NTRK1, RPS6KA1                          |
| AMPK 信号通路                | AKT2, FBP1, IGF1R, INSR                              |
| 胰岛素信号通路                  | AKT2, FBP1, GSK3B, INSR                              |
| 胰岛素抵抗信号通路                | AKT2, GSK3B, INSR, RPS6KA1                           |
| Foxo 信号通路                | AKT2, IGF1R, INSR, IL-10                             |
| 支链氨基酸降解信号通路              | ACAT1, BCKDHA, HSD17B10                              |

表5 交泰丸治疗糖尿病 GO 生物过程与基因

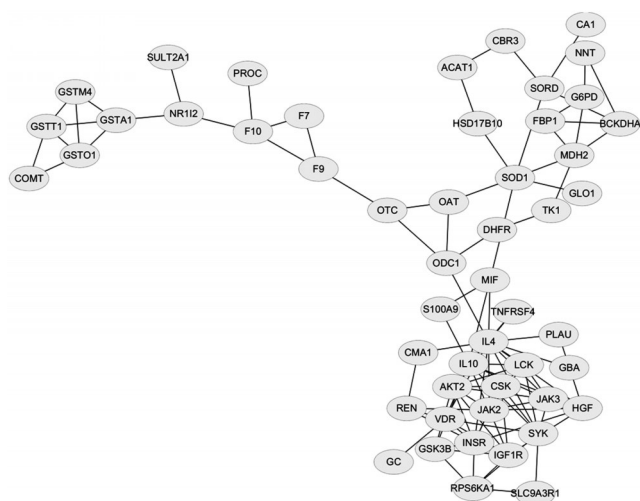
Tab 5 GO biological processes and gene of Jiaotai pills on treatment of diabetes

| 生物功能        | 靶基因  |
|-------------|--|
| 蛋白质磷酸化      | RPS6KA1, NTRK1, GSK3B, LCK, RARA, JAK2, JAK3, CSK, CTSG, SYK |
| 氧化还原        | BCKDHA, HSD17B10, G6PD, NNT, SORD, DHFR, CBR3, GSTO1, SOD1   |
| 信号转导        | AKT2, JAK2, S100A9, IGF1R, NR112, PLAUR, RARA, RPS6KA1, VDR  |
| GSH 代谢      | GSTA1, GSTM4, G6PD, GSTT1, GLO1, GSTO1, SOD1                 |
| 炎症反应        | S100A9, EPHX2, TNFRSF4, IL-10, SYK, MIF                      |
| 免疫反应        | IL-4, IGF1R, CMA1, TNFRSF4, IL-10, CTSG                      |
| B 细胞分化      | IL-4, NTRK1, JAK3, IL-10                                     |
| IL-6 生成负调控  | HGF, CSK, IL-10, GBA4  |
| 肝细胞生长因子应答刺激 | GSK3B, HGF, IL-10  |
| 支链氨基酸分解代谢   | BCKDHA, HSD17B10, ACAT1                                      |

### 3 讨论

#### 3.1 交泰丸活性成分与靶标探讨

交泰丸中黄连、肉桂及其小檗碱、肉桂醛、肉桂酸等主要活性成分显示出了降糖作用,其机制可能与改善胰岛细胞功能、促进胰岛素分泌、干预胰岛素信号传导通路有关<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14]</sup>显示,肉桂中部分黄酮类化合物可促进糖原合成、增加糖原酶活性,从而降低血糖、调节脂质代谢;肉桂酸也被证实可促进胰岛素分泌。黄连中小檗碱作为腺苷酸活化的 AMPK 激活剂,在调节葡萄糖和脂类代谢、抑制胰岛素抵抗方面具有重要作用<sup>[15]</sup>。此外,药动学研究<sup>[16]</sup>发现肉桂与黄连具有协同作用,能促进彼此吸收。邹欣等<sup>[17]</sup>研究发现交泰丸治疗糖尿病模型大鼠的效果显著优于单用黄连或肉桂。除上述活性成分外,本研究得到的交泰丸活性成分-糖尿病靶点网络图还显示黄酮类、肉桂醛、肉桂酸、原花青素、甲基黄连碱、黄连碱的度值与介数也较高,可作用于多个糖尿病靶点,提示这些化学成分很可能参与了交泰丸的降糖作用,值得进一步研究。PPI 网络分析结果发现,IL-4、IL-10、INSR 等 8 个靶标是 PPI 网络中主要靶蛋白,IL-4、IL-10 与 1 型糖尿病的发生发展密切相关<sup>[17-18]</sup>,因此,调节



注:图中英文缩写是靶基因名称,如 IL-4 表示白细胞介素-4

Note: the English abbreviation in the figure represents the target gene name, such as IL-4 means interleukin -4

图2 交泰丸靶蛋白 PPI 网络

Fig 2 PPI network of target protein of Jiaotai pills

表3 交泰丸治疗糖尿病 PPI 网络中的关键靶点及其拓扑参数

Tab 3 Key targets and topological parameters in PPI network of Jiaotai pills on treatment of diabetes

| 序号 | 靶点                    | 靶基因   | 度值 | 介数   |
|----|-----------------------|-------|----|------|
| 1  | IL-4                  | IL-4  | 14 | 0.44 |
| 2  | IL-10                 | IL-10 | 11 | 0.12 |
| 3  | 胰岛素受体                 | INSR  | 10 | 0.05 |
| 4  | 酪氨酸蛋白激酶               | SYK   | 8  | 0.06 |
| 5  | 维生素 D <sub>3</sub> 受体 | VDR   | 7  | 0.06 |
| 6  | 超氧化物歧化酶               | SOD1  | 6  | 0.37 |
| 7  | 苹果酸脱氢酶                | MDH2  | 5  | 0.12 |
| 8  | 鸟氨酸脱羧酶                | ODC1  | 4  | 0.04 |

(Jak-STAT) 信号通路、细胞色素 P<sub>450</sub> (CYP<sub>450</sub>) 酶药物代谢通路、丙酮酸代谢通路、肾素-血管紧张素系统。另有神经营养因子信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路、胰岛素信号通路、胰岛素抵抗信号通路、Foxo 信号通路,支链氨基酸(缬氨酸,亮氨酸和异亮氨酸)降解信号通路虽然不满足  $P < 0.05$ ,但也参与了交泰丸治疗糖尿病的过程。由此可见,众多因素间相互作用,共同影响,促进糖尿病的发生发展,而交泰丸可以通过调节多种代谢通路发挥治疗糖尿病的作用。KEGG 中代谢通路与靶基因见表 4。

#### 2.6 GO 生物过程分析

交泰丸治疗糖尿病的 GO 生物过程富集结果显示与糖尿病有关、基因数目较多的生物过程有蛋白质磷酸化、氧化还原、信号转导、GSH 代谢、炎症反应、免疫反应、肝细胞生长因子刺激的细胞反应、B 细胞分化、IL-6 产生的负调控、支链氨基酸分解代谢过程等,见表 5。

表 5 结果提示,糖尿病的发生涉及多种生物过程,而

IL-4、IL-10对治疗糖尿病具有积极意义。而汪健红<sup>[19]</sup>发现不同配伍比例的交泰丸能显著调节INSR含量与酪氨酸磷酸化水平,治疗糖尿病效果显著。总之,本研究运用网络药理学方法发现交泰丸可能通过与以上靶点直接、间接作用而发挥糖尿病治疗效果。

### 3.2 交泰丸信号通路探讨

PI3K-Akt信号通路是胰岛素的主要下游分子通路,对调节糖、脂代谢具有重要作用。PI3K-Akt信号通路阻滞及下游靶蛋白功能异常可引起胰岛素抵抗,继而导致2型糖尿病的发生<sup>[20]</sup>。GSH信号通路参与了葡萄糖诱导的胰岛素分泌,增加血浆中GSH的比例可改善糖尿病患者外周胰岛素的作用、增加胰岛素的敏感性<sup>[21]</sup>。活化的Jak-STAT信号通路通过诱导炎症细胞活化、促进炎症介质表达、增加促炎因子产生等途径,导致糖尿病肾组织炎性损伤,最终引起糖尿病肾病<sup>[22]</sup>。CYP<sub>450</sub>酶也对改善糖尿病抵抗、保护胰岛B细胞的功能、延缓糖尿病的发展具有重要作用<sup>[23]</sup>。氧化应激反应增强是糖尿病各种并发症形成和进展的重要环节,而丙酮酸可通过阻止超氧化物的形成防止氧自由基的产生、清除氧自由基,具有防止氧化损伤的作用<sup>[24]</sup>。肾素-血管紧张素系统可干扰胰岛内分泌功能、损伤胰岛B细胞,引起胰岛素抵抗<sup>[25]</sup>。神经营养因子通路与糖尿病机制相关,神经营养因子透过血脑屏障到达中枢并作用于中枢,与其特异性受体结合后通过ERK1/2信号通路或PI3K信号通路作用于神经细胞,引起血糖的变化<sup>[26]</sup>。AMPK与糖尿病密切相关,已成为2型糖尿病的重要治疗靶点<sup>[27]</sup>。胰岛素信号通路与胰岛素抵抗、糖尿病直接相关<sup>[28-29]</sup>。Foxo信号通路与支链氨基酸代谢等通路也与糖尿病的发生、发展具有密切关系<sup>[30-31]</sup>。

### 3.3 交泰丸生物过程探讨

交泰丸治疗糖尿病的GO生物学过程富集涉及蛋白质磷酸化、氧化还原、信号转导、GSH代谢、炎症反应、免疫反应等多种生物过程。其中氧化还原平衡的破坏程度与糖尿病的发生发展相关,糖尿病患者体内氧化应激水平增高,可使胰岛B细胞受损,从而影响胰岛素分泌,使机体呈现高血糖状态,在氧化应激和高血糖的恶性循环下,最终影响了糖尿病的发生发展<sup>[32]</sup>。慢性糖尿病患者发生感染的机率较高,提示高血糖状态下伴有免疫功能低下<sup>[33]</sup>。免疫和炎症机制在糖尿病肾病和糖尿病心脏病的发生发展中也发挥了重要作用,主要体现在免疫细胞激活以及促炎细胞因子表达方面<sup>[34-35]</sup>。胰岛素信号转导通路与胰岛素抵抗信号转导通路涉及炎症细胞因子、转录因子、各蛋白激酶磷酸化以及蛋白质-蛋白质之间的相互作用,炎性细胞因子等通过干扰胰岛素正常信号转导通路,激活胰岛素抵抗信号转导通路,最终导致胰岛抵抗并发生2型糖尿病<sup>[36]</sup>。肝细胞生长因子

(HGF)可抑制胰岛B细胞的凋亡、促进胰岛B细胞增殖、增强胰岛功能,继而延缓糖尿病肾衰,其作用机制可能是通过激活Akt和BCL-x1等细胞信号来实现的<sup>[37]</sup>。IL-6还可引起血管内皮功能损伤,从而导致糖尿病血管病变的发生<sup>[38]</sup>。活化的B淋巴细胞通过分泌肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和IL-6等促进自身分化及增强免疫反应,也可通过分泌抗体、与其他淋巴细胞相互作用等途径,间接地影响1型糖尿病的发生发展,这也可能是交泰丸治疗糖尿病的机制之一<sup>[39]</sup>。

综上所述,本研究通过网络药理学的技术与方法,阐明了交泰丸活性成分、靶点、通路之间相互作用关系,发现交泰丸及其活性成分能通过多个靶点、多条通路发挥抗糖尿病的作用,为进一步研究交泰丸药理药效机制提供了参考依据。

### 参考文献

- [1] 张建永,张滨,段灿灿.交泰丸治疗糖尿病的理论基础及应用[J].世界中医药,2016,11(3):554-557.
- [2] 汪健红,陆付耳,董慧,等.不同配伍比例交泰丸对2型糖尿病大鼠的治疗作用[J].中国中药杂志,2011,36(16):2271-2276.
- [3] 南晓强,李娟娥,姜小帆,等.交泰丸治疗2型糖尿病合并失眠的疗效观察[J].陕西中医学院学报,2015,38(2):43-46.
- [4] 邹欣,刘德亮,陆付耳,等.交泰丸对2型糖尿病大鼠胰腺脂肪沉积和胰岛细胞凋亡的影响[J].中国中药杂志,2014,39(11):2106-2111.
- [5] HOPKINS AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007,25(10):1110-1111.
- [6] 汝锦龙.中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用[D].咸阳:西北农林科技大学,2015.
- [7] LUO H, CHEN J, SHI LM, et al. DRAR- CPI: a server for identifying drug repositioning potential and adverse drug reactions via the chemical- protein interactome[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39 (Web Server issue) : W492-W498.
- [8] 薛潇春,胡晋红.网络药理学研究方法与应用进展[J].药学实践杂志,2015,33(5):401-405.
- [9] SZKLARCZYK D, FRANCESCHINI A, KUHN M, et al. The STRING database in 2011: functional interaction networks of proteins, globally integrated and scored[J]. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39 (Database issue) : D561-D568.
- [10] 张潇,高耀,向欢,等.基于网络药理学的交泰丸治疗抑郁症作用机制研究[J].中草药,2017,48(8):1584-1590.
- [11] 吴明侠,王淑美,梁生旺,等.交泰丸的配伍化学成分研究[J].中成药,2005,27(9):附3-附5.
- [12] 盛亚男.交泰丸镇静催眠的有效成分研究[D].广州:广州中医药大学,2010.

- [13] 丁一, 鲍娟. 交泰丸在糖尿病治疗中的应用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(11): 2233-2235.
- [14] HAMIDPOUR R, HAMIDPOUR M, HAMIDPOUR S, et al. Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematicidal, acaricidal, and repellent activities[J]. *JTCM*, 2015, 5(2): 66-70.
- [15] 俞牧雨, 殷峻. 腺苷酸活化蛋白激酶调节糖脂代谢的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(1): 109-111.
- [16] CHEN G, LU FE, XU L, et al. The anti-diabetic effects and pharmacokinetic profiles of berberine in mice treated with Jiao-Tai-Wan and its compatibility[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(10): 780-786.
- [17] 张桂珍, 刘霆, 宋暘, 等. 抗氧化微量营养素对1型糖尿病大鼠Th2型细胞因子IL-4、IL-10表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2005, 21(7): 528-530, 539.
- [18] 逢曙光, 赵家军. 1型糖尿病的分子免疫学研究进展[J]. 医学综述, 2005, 11(1): 28-30.
- [19] 汪健红. 不同配伍比例交泰丸对2型糖尿病大鼠的治疗作用及分子机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [20] 李斌, 范源, 李鑫. 基于PI3K/Akt信号通路的中药治疗2型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(1): 151-154.
- [21] 胡燕珍, 卫军营, 罗光明. 谷胱甘肽在肝脏疾病相关信号通路中的作用及研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2015, 35(10): 72-77.
- [22] 陈争跃, 步世忠, 包蓓艳. JAK/STAT及其中药干预在糖尿病肾病中的研究现状[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2247-2250.
- [23] 徐西振. 细胞色素P<sub>450</sub>表氧化酶2J3基因过表达治疗小鼠2型糖尿病的作用及其机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [24] 齐艳秀, 朱劲松, 杨笑天, 等. 丙酮酸对糖尿病大鼠晶状体氧化损伤与能量代谢的作用[J]. 黑龙江医药科学, 2007, 30(3): 55-56.
- [25] 郝雪琴, 李萌, 孙同文. 胰腺肾素-血管紧张素系统在胰岛素抵抗和代谢综合征中的作用及机制研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(41): 3931-3934.
- [26] 李娜, 刘群, 李晓娟, 等. 中药与糖尿病合并抑郁症及BDNF信号通路的关系[J]. 吉林中医药, 2014, 34(9): 865-868.
- [27] 常文光. 黄连素对糖尿病心肌病的保护作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [28] 李义. 由胰岛素信号通路筛选糖尿病药物作用靶点[J]. 基础医学与临床, 2004, 24(26): 601-605.
- [29] 郭启煜. 胰岛素受体与胰岛素抵抗[J]. 海军总医院学报, 1999, 12(2): 42-43.
- [30] 黄宁. FoxO1在STZ诱导的1型糖尿病小鼠模型中的作用机制[D]. 济南: 山东师范大学, 2012.
- [31] 赵会寿, 廉坤, 闫凤, 等. 支链氨基酸促进高脂诱导的小鼠肝脏胰岛素抵抗[J]. 心脏杂志, 2016, 28(6): 629-633.
- [32] 姚志灵, 陈亮, 王欣丽. 不同糖代谢状态冠心病患者氧化应激的研究进展[J]. 中国医药导报, 2015, 12(26): 46-49.
- [33] 李蓉, 刘青. 2型糖尿病和细胞免疫[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(5): 475-477.
- [34] 马丽. 炎症反应在糖尿病肾病发病中的作用研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(13): 6076-6079.
- [35] 黄海, 宋成运, 马建新, 等. 氧化应激和炎症反应在糖尿病性心脏病中的作用及相互关系[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(16): 4905-4906.
- [36] 周方圆, 杨宇峰, 石岩. 2型糖尿病胰岛素与胰岛素抵抗信号转导通路研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 71-73.
- [37] 袁庆新, 刘超. 肝细胞生长因子和糖尿病肾病[J]. 国际内科学杂志, 2006, 33(1): 21-23.
- [38] 孙玉青, 骆雷鸣, 王素星, 等. 肝细胞生长因子、白细胞介素-6与糖尿病心脏自主神经病变的关系[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(1): 78-80.
- [39] 解丽然, 刘煜. B调节细胞与自身免疫型1型糖尿病的关系[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(7): 1240-1242.

(收稿日期: 2018-04-23 修回日期: 2018-06-12)

(编辑: 刘萍)

## 《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅