

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.011

论著 · 临床

基于网络药理及分子对接研究津力达颗粒治疗 2 型糖尿病的作用机制

程思, 张燕萍, 刘欣, 王菲, 赵进东, 方朝晖



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82174153); 新安医学与中医药现代化研究所“揭榜挂帅”项目(2023CXMMTCM024, 2023CXMMTCM003); 安徽省高等学校科学研究项目(2023AH050782); 安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2023BAc10002); 安徽省高等学校省级质量工程项目(2021jyxm0834); 安徽省新时代育人省级质量工程项目(2023gjxslt14); 安徽省名中医方朝晖工作室(2019-8-515); 安徽省高校优秀拔尖人才培养项目(2022-371); 安徽中医药大学临床科研项目(2021yfylc01); 安徽省卫生健康骨干人才培养对象(2022-392)

作者单位: 230000 安徽合肥, 安徽中医药大学第一临床医学院(程思、张燕萍、刘欣、王菲); 230031 安徽合肥, 安徽中医药大学第一附属医院(赵进东、方朝晖); 230038 安徽合肥, 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所(赵进东、方朝晖)

通信作者: 赵进东, E-mail: zhaojindong1111@163.com

【摘要】目的 通过网络药理学与分子对接技术, 系统探讨津力达颗粒治疗 2 型糖尿病(T2DM)的主要活性成分、核心靶点及其相关信号通路, 并阐明其作用机制。**方法** 使用 TCMSP 平台按一定标准筛选津力达颗粒的活性成分、相应靶点, 再通过 UniProt 数据库对基因信息标准化, 利用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“药物—成分—靶点”网络图, 分别在 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库获取疾病靶点, 筛选药物、疾病交集靶点, 构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 识别出核心靶点。然后选取 degree 值排名前 5 的靶点作为治疗 2 型糖尿病的关键靶点, 并使用 DAVID 数据库对基因本体(GO)和 KEGG 通路进行富集分析。最后, 通过分子对接技术验证前 5 种活性成分与靶点的结合能力。**结果** 本研究从津力达颗粒中筛选出 171 种活性成分, 进一步分析发现, 槲皮素、木犀草素、豆甾醇、山奈酚和 β -谷甾醇为其中 5 种关键成分, 具有显著的抗糖尿病潜力。通过靶点筛选, 识别出 811 个与 2 型糖尿病相关的靶点, 其中 153 个为交集靶点, 最终确定了 TNF、IL-6、Akt1、PPARG 和 TP53 作为关键靶点。GO 分析显示, 相关的生物过程主要涉及炎症反应、缺氧反应、细胞生长与凋亡等; KEGG 通路富集分析揭示, TNF 信号通路等在 2 型糖尿病的治疗过程中起着关键作用。分子对接分析结果显示, 关键活性成分与主要靶点之间存在着重要且明确的联系。**结论** 津力达颗粒通过多靶点、多通路的协同作用, 调控 2 型糖尿病的病理过程。

【关键词】 2 型糖尿病; 津力达颗粒; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

Mechanistic study of Jinlida Granules in the treatment of type 2 diabetes: A network pharmacology and molecular docking approach Cheng Si*, Zhang Yanping, Liu Xin, Wang Fei, Zhao Jindong, Fang Zhaohui.* The First Clinical Medical College of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui, Hefei 230000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82174153); "Challenge Project" of Xin'an Medicine and Modernization Research Institute(2023CXMMTCM024, 2023CXMMTCM003); Anhui Provincial Higher Education Scientific Research Project (2023AH050782); Anhui Provincial Health Science Research Project (AHWJ2023BAc10002); Anhui Provincial Higher Education Provincial Quality Project (2021jyxm0834); Anhui Provincial Quality Project for Cultivating Talents in the New Era (2023gjxslt14); Anhui Famous Traditional Chinese Medicine Doctor Fang Zhaohui Studio (2019-8-515); Anhui Provincial Outstanding Young Talent Cultivation Project of Universities (2022-371); Clinical Research Project of Anhui University of Chinese Medicine (2021yfylc01); Anhui Provincial Health Backbone Talent Training Object (2022-392)

Corresponding author: Zhao Jindong, E-mail: zhaojindong1111@163.com

【Abstract】 Objective This study aims to comprehensively explore the active components, key targets, and signaling pathways involved in the mechanism of Jinlida Granules in treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) using network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** Active ingredients and their corresponding targets of Jinlida Granules

were retrieved from the TCMSp database, while T2DM-related targets were obtained from DrugBank and GeneCards databases. The intersecting targets between the drug and the disease were identified and used to construct a protein-protein interaction (PPI) network to identify critical targets. The top five targets based on degree values were selected as core targets for T2DM treatment. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using the DAVID database. Finally, molecular docking was employed to validate the binding affinity between the top active ingredients and their respective targets. **Results** A total of 171 active ingredients in *Jinlida* Granules were identified. Quercetin, luteolin, stigmasterol, kaempferol, and β -sitosterol were identified as the five key compounds with significant potential in managing T2DM. Through target screening, 922 T2DM-related targets were identified, with 153 intersecting targets. TNF, IL-6, Akt1, PPARG, and TP53 were identified as the key targets. GO analysis revealed that the associated biological processes were mainly related to inflammation, hypoxic response, cell growth, and apoptosis. KEGG pathway enrichment analysis highlighted the TNF signaling pathway, among others, as crucial in the therapeutic effects of *Jinlida* Granules on T2DM. Molecular docking demonstrated strong and stable interactions between the key active ingredients and their respective targets. **Conclusion** *Jinlida* Granules exert therapeutic effects on T2DM through the synergistic modulation of multiple targets and signaling pathways. This study provides a theoretical basis for the use of *Jinlida* Granules in T2DM treatment, offers new insights for future diabetes research, and contributes to the integration of traditional Chinese medicine with modern scientific approaches.

【Key words】 *Jinlida* Granules; Type 2 diabetes; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以长期高血糖为主要特点的慢性代谢性疾病,常表现为胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能逐步衰退^[1]。大多数患者通常伴有至少一种并发症^[2],并面临心血管疾病、肾功能损害及神经病变等严重并发症的风险。此病不仅严重影响患者的健康,还给全球医疗体系带来巨大压力。尽管现代药物在控制血糖方面取得了一定成效,但其常见的不良反应,如胃肠不适,促使研究者逐渐转向探索传统中药的多靶点治疗潜力。

在中医学中,T2DM 被归类为“消渴病”,其发生与脏腑功能失调、气血津液紊乱密切相关,其主要病机是脾气虚与脾阴虚^[3]。脾气虚导致脾运化功能失常,气血生化不足,进而引起水谷代谢障碍^[4];而脾阴虚则表现为津液亏损、虚热内生,进一步加重口渴、消瘦等典型糖尿病症状。综上所述,T2DM 的发生是阴阳失调、脏腑功能紊乱的体现。因此,治疗该病应着重于健脾益气、滋阴养脾,以恢复气血津液的正常运行。津力达颗粒由人参、苍术、苦参、黄精、丹参、知母、麦冬、地黄、茯苓、何首乌、山茱萸、佩兰、黄连、葛根、荔枝核、地骨皮、淫羊藿等组成,展现了中医药在多成分、多靶点治疗中的独特优势。其通过调和脾胃、滋补肾阴、疏肝理气、清热利湿等多重作用,在 T2DM 的治疗中发挥综合疗效。在方剂中,人参与黄精作为君药,主要作用为益气养阴、滋补脾肾,是方剂的核心,针对 T2DM 的“气阴两虚”病机^[5];苍术、苦参、黄连、知母等为臣药,分别具有健脾燥湿、清热解毒、泻火滋阴的功能,协助君药调和阴阳,缓解湿热内蕴与气阴不足的症候^[6]。麦冬、地黄、何首乌、山茱萸、茯苓和地骨皮滋阴补肾、

清热凉血,而丹参则通过活血化瘀,进一步改善糖尿病常见的阴虚血瘀与肾气不足的问题。佩兰、淫羊藿和荔枝核作为使药,佩兰具芳香化湿的作用,助脾胃运化^[7];淫羊藿则通过温补肾阳,调和脾肾功能;荔枝核有行气散结、疏肝理气的效果,调畅气机,并引导药效归经,从而增强整体疗效。整体来看,津力达颗粒通过调和脾胃、滋养阴液、疏通气机等多途径,从根本上调理 T2DM 的病理状态,体现了“阴阳调和、脏腑平衡”的中医治疗理念。临床研究表明,在二甲双胍治疗的基础上,联合使用津力达颗粒能更有效地控制 T2DM 患者的血糖水平,且较单独使用二甲双胍不良反应更小^[8]。此外,其他研究也表明,津力达颗粒对新诊断的 T2DM 患者具有显著的血糖控制效果,且其安全性和有效性得到验证^[9]。尽管如此,津力达颗粒在治疗 T2DM 中的具体机制仍需进一步深入探讨。本文结合网络药理学与分子对接技术,旨在揭示津力达颗粒的作用机制,为未来的临床循证研究和机制研究提供理论支持,报道如下。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分筛选与靶点预测

以津力达颗粒中的 17 味中药(人参、苍术、苦参、黄精、丹参、知母、麦冬、地黄、茯苓、何首乌、山茱萸、佩兰、黄连、葛根、荔枝核、地骨皮、淫羊藿)为对象,使用 TCMSp 平台(<https://old.tcmsp-e.com>)进行活性成分筛选,筛选符合口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、药物相似性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 标准的活性成分,获取各中药的活性成分及对应作用靶点;通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)对基因信息标准化,

限定物种为“homo sapiens”,以确保靶点的规范性。

1.2 药物—成分—靶点网络构建与分析 利用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“药物—成分—靶点”网络图,分析津力达颗粒的药物成分与潜在靶点之间的相互关系,使用 Network Analyzer 插件评估分析网络拓扑参数,以识别中药核心成分及关键靶点。

1.3 疾病靶点获取与交集分析 以“type 2 diabetes”为关键词,分别在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>) 和 OMIM 数据库 (<https://omim.org>) 提取 T2DM 相关靶点并取交集,作为 T2DM 的疾病靶点,同时使用 Venny 2.1.0 作药物与疾病靶点的交集,并绘制韦恩图展示靶点重叠情况。

1.4 构建蛋白质相互作用(PPI)网络和关键靶点筛选 将筛选出的交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org>) 构建 PPI 网络图,选择“Homo sapiens”作为研究物种,导入 Cytoscape 3.7.2,根据 Degree、Closeness、Betweenness 等拓扑学参数筛选识别津力达颗粒治疗 T2DM 的核心靶点;进一步绘制“成分—靶点”网络,识别关键活性成分,筛选出具有潜在协同作用的关键化合物。

1.5 功能富集与通路分析 将交集靶点输入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>),设定分析物种为“Homo sapiens”进行 GO 和 KEGG 分析,筛选标准设定为 Benjamini 校正后的显著性水平 $P < 0.05$ 的条目,提取与 T2DM 密切相关的生物过程、分子功能、细胞组分及信号通路条目,并作图展示富集结果。

1.6 分子对接分析 基于网络分析结果,选取 Degree 值排名前 5 的关键成分与核心靶点进行分子对接分析。靶点蛋白的三维结构自 Protein Data Bank (PDB) 数据库获取,经 PyMOL 和 AutoDockTools 对其进行预处理,配体结构由 TCMSP 获取后统一转换为 pdbqt 格式。借助 AutoDock Tools 完成网格设置与文件准备,使用 AutoDock Vina 计算结合能,并以 PyMOL 2.5.0 对对接构象进行可视化展示。

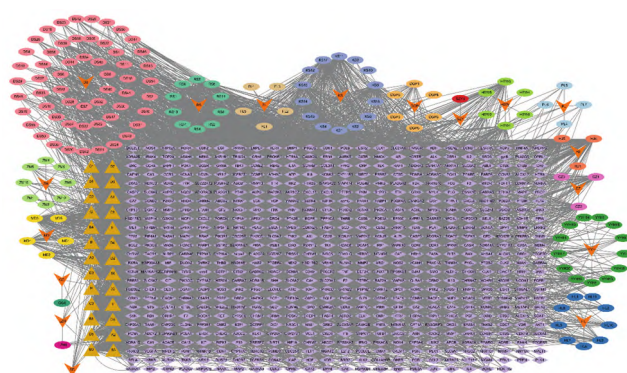
1.7 统计学方法 GO 与 KEGG 富集分析中 P 值经 Benjamini-Hochberg 校正,显著性标准设定为校正后 $P < 0.05$;对接分析以结合自由能(binding free energy, 单位 kcal/mol)为评价指标,结合能越低,结合稳定性越强,网络拓扑参数由 Cytoscape 自动生成并排序。

2 结果

2.1 活性成分与潜在靶点筛选 通过 TCMSP 网站,分别以“人参”“苍术”“苦参”“黄精”“丹参”“知母”“麦冬”“地黄”“茯苓”“何首乌”“山茱萸”“佩兰”“黄连”“葛根”“荔枝核”“地骨皮”“淫羊藿”为关键词,以

$OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为筛选标准搜索。筛选并去重,得到 171 种活性成分,见表 1。将筛选后的内容利用 STRING 和 Uniprot 数据库得到对应的药物靶点基因,对应 922 个潜在靶点。

2.2 制作并分析“药物—成分—靶点”网络 将筛选后的津力达颗粒的药物活性成分及 T2DM 疾病靶点的文件导入 Cytoscape 3.10.1,绘制“药物—成分—靶点”网络,该网络图包含了 810 个节点和 6 289 条边,见图 1。



注:RS.人参;HJ.黄精;CZ.苍术;KS.苦参;MD.麦冬;SD.生地;HSW.何首乌;SZY.山茱萸;FL.茯苓;PL.佩兰;HL.黄连;ZM.知母;YYH.淫羊藿;DS.丹参;GG.葛根;LZH.荔枝核;DGP.地骨皮;A1、A2、A3、B1、B2、B3、B4、B5、B6、C1、C2、C3、C4、D1、D2、D3、D4、D5、D6、D7、D8、E、F、G、H、I.共同成分。

图 1 津力达颗粒药物—成分—靶点图

Fig.1 Drug-components-targets network of Jinlida Granules

2.3 2 型糖尿病靶点筛选 通过 GeneCards 和 OMIM 数据库,导入“type 2 diabetes”为关键词,最终得到与 T2DM 相关的疾病靶点并下载,共获得与 2 型糖尿病相关的疾病靶点共 811 个。

2.4 筛选交集靶点 通过 Venny 2.1.0 平台,对药物靶点与疾病靶点进行交集分析,识别出共同靶点。生成韦恩图,成功筛选出 153 个交集靶点,见图 2。

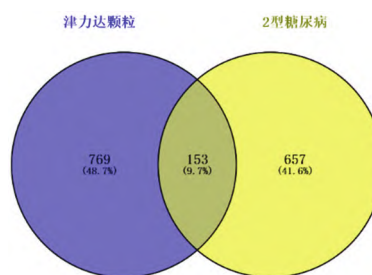


图 2 津力达颗粒与 2 型糖尿病交集靶点图

Fig.2 Venn diagram of intersecting targets

表 1 津力达颗粒有效活性成分

Tab.1 Active ingredients of Jinlida Granules

MOL ID	有效成分	OB(%)	DL	来源
MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯(diop)	43.59	0.39	人参、生地、山茱萸
MOL000422	山奈酚(kaempferol)	41.88	0.24	人参、知母、淫羊藿
MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76	人参、生地、山茱萸、麦冬、佩兰、知母、荔枝核、地骨皮
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	71.12	0.18	黄精、苦参
MOL002959	3'-甲氧基黄豆苷元(3'-methoxydaidzein)	48.57	0.24	黄精、葛根
MOL000358	β-谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	黄精、生地、山茱萸、荔枝核、地骨皮、葛根
MOL001792	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-chromanone	32.76	0.18	黄精、淫羊藿
MOL000546	皂素(diosgenin)	80.88	0.81	黄精、知母
MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75	黄精、生地、山茱萸、佩兰、淫羊藿、荔枝核
MOL003542	8-异戊烯基山奈酚(8-isopentenyl-kaempferol)	38.04	0.39	苦参、淫羊藿
MOL000392	异黄酮苷元(formononetin)	69.67	0.21	苦参、葛根
MOL000006	木犀草素(luteolin)	36.16	0.25	苦参、佩兰、淫羊藿、丹参
MOL000098	槲皮素(quercetin)	46.43	0.28	苦参、黄连、淫羊藿、荔枝核
MOL005503	尖齿酮(cornudentanone)	39.66	0.33	生地、山茱萸
MOL001495	亚麻酸乙酯(ethyl linolenate)	46.10	0.20	生地、山茱萸
MOL002883	油酸乙酯(ethyl oleate)	32.40	0.19	生地、山茱萸、荔枝核
MOL005530	羟基根花宁(hydroxygenkwanin)	36.47	0.27	生地、山茱萸
MOL005557	lanosta-8,24-dien-3-ol,3-acetate	44.30	0.82	生地、山茱萸
MOL001494	mandenol	42.00	0.19	生地、山茱萸
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	生地、山茱萸、淫羊藿、丹参
MOL008457	四氢丙氨酸(tetrahydroalstonine)	32.42	0.81	生地、山茱萸
MOL000296	黑根素(hederagenin)	36.91	0.75	茯苓、地骨皮
MOL000622	Magngrandiolide	63.71	0.19	黄连、淫羊藿
MOL004393	无藜素(anhydroicaritin)	28.27	0.59	知母、淫羊藿
MOL001645	乙酸亚油酯(linoleyl acetate)	42.10	0.20	淫羊藿、地骨皮
MOL002222	sugiol	36.11	0.28	丹参、地骨皮

2.5 蛋白质相互作用网络图的构建与分析 设置物种属性的筛选条件为“homo sapiens”,将 153 个交集靶点放入 STRING 数据库中,构建 PPI 网络图并导出。利用 Cytoscape3.10.2 对网络图筛选出介度、紧密度及连接度等拓扑特征值。按照介度 ≥ 44.4836601307189 ,紧密度 ≥ 0.00375098195722771 ,连接度 ≥ 121.8954248366 筛选,最终获得 43 个核心靶点。筛选前网络图共有 153 个节点,3 403 条边,筛选后得到最终优化的 PPI 网络图,共包含 39 个节点和 653 条边,并将其可视化,见图 3。介度排名靠前的靶点有肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-6(IL-6)、蛋白激酶 B1(Akt1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 和肿瘤蛋白 53(TP53)。

2.6 成分—靶点网络图的构建与关键活性成分的筛选 将津力达颗粒的有效活性成分及其交集靶点导入 Cytoscape 3.10.2 软件,构建“成分—靶点”网络,见图 4。其中,degree 值较高的 5 种活性成分分别为槲皮素、木犀草素、豆甾醇、山奈酚、β-谷甾醇。

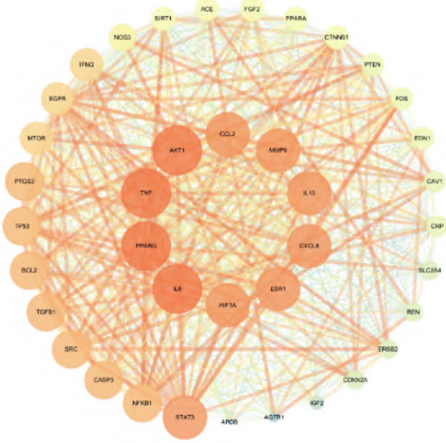


图 3 津力达颗粒 PPI 图

Fig.3 Protein-protein interaction (PPI) network

2.7 功能与通路富集分析 将交集靶点输入 DAVID 数据库,筛选物种为“homo sapiens”,进行 GO 功能富集分析,共获得 1 125 个 GO 条目,具体分别为 891 个生物过程(BP)、158 个分子功能(MF)和 76 个细胞组

分(CC)。在BP方面,主要涉及RNA聚合酶II转录的调控、基因表达的调节、细胞凋亡的负向调控、DNA模板化、细胞增殖的调节、信号转导、蛋白质磷酸化、PI3K/Akt信号通路的调节、缺氧反应、MAPK级联反应的调控、细胞迁移、炎症反应以及血管生成等关键过程。MF方面,涉及蛋白结合、酶结合、蛋白激酶活性、转录因子与DNA结合等多种功能,此外,蛋白质与金属离子的结合也占据重要地位。CC方面,分析结果包括质膜、细胞质、细胞核、线粒体、内质网、细胞外区域等多个关键细胞区室。所有分析结果均通过微生信平台进行可视化展示,见图5。

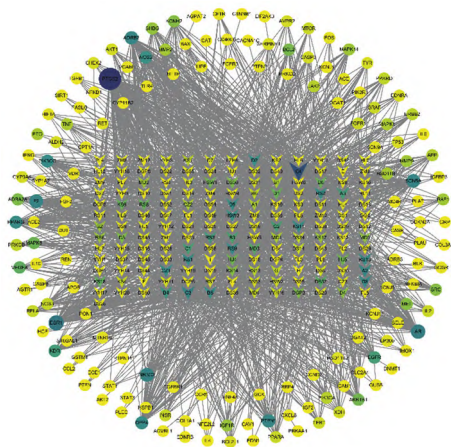


图4 津力达颗粒成分—靶点网络图

Fig.4 Component-target network

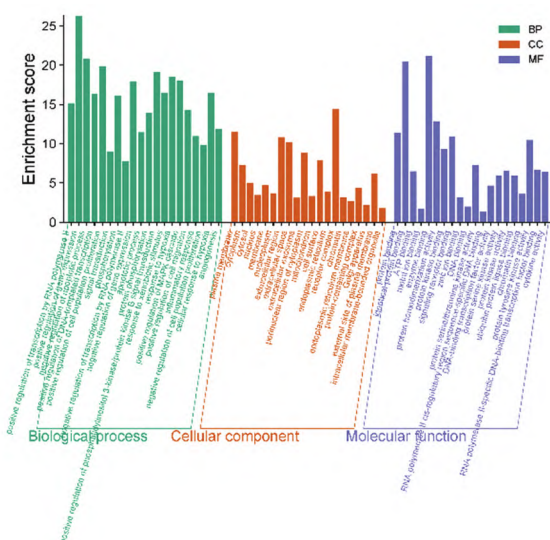


图5 津力达颗粒GO功能富集分析图

Fig.5 GO functional enrichment analysis

将交集靶点输入DAVID数据库,筛选物种为“homo sapiens”,选择“KEGG_PATHWAY”进行通路富

集分析,剔除与2型糖尿病不相关的通路,共获得10条信号通路,包括甘油酯代谢通路、碳水化合物消化与吸收通路、脂肪消化与吸收通路、AMPK信号通路、mTOR信号通路、胰岛素信号通路、IL-17信号通路、VEGF信号通路、TNF信号通路、MAPK信号通路等,通过微生信平台绘图对分析结果进行可视化展示,见图6。

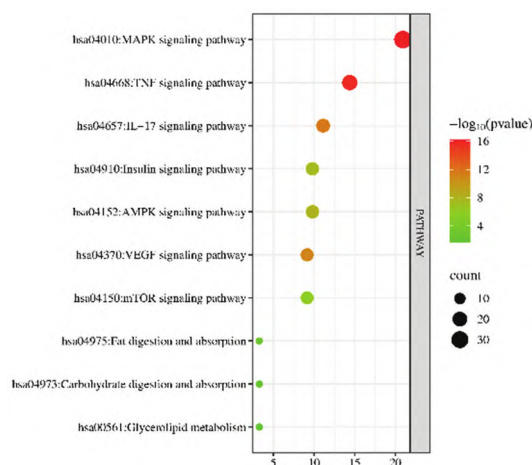


图6 KEGG通路富集分析图

Fig.6 KEGG pathway enrichment analysis

2.8 分子对接 基于“化合物—靶点”网络 degree 值较高的5种活性成分与PPI网络图介度排名靠前的5种疾病靶点进行分子对接分析。通过计算得到的结合自由能值进一步评估每种活性成分与靶点的结合能力,见表2。

根据分子对接结果显示,大多数化合物与靶点的结合自由能低于-6 kcal/mol。其中,山奈酚与PPARG的结合自由能为-9.1 kcal/mol,且通过6个氢键与SER-342、LYS-263、GLU-259、GLN-273、ARG-280和GLN-283等关键残基发生相互作用,氢键与疏水相互作用共同增强了结合的稳定性。木犀草素与PPARG的结合自由能为-9.3 kcal/mol,通过氢键与SER-342、LYS-263、GLU-259和ARG-280等残基作用,形成了6个氢键,进一步证明了其结合的稳定性。在对TP53的分子对接分析中,β-谷甾醇与TP53的结合自由能为-9.3 kcal/mol,氢键的形成涉及ALA-279和ARG-80两个关键残基。TP53与木犀草素的结合自由能为-9.0 kcal/mol,形成了7个氢键,关键残基包括VAL-29、LEU-18、ASP-19、ASP-190、GLY-189、ILE-188和ARG-80,进一步表明木犀草素对TP53的结合具有较强的稳定性。TP53与豆甾醇的结合自由能为-9.4 kcal/mol,氢键主要由PRO-187、ILE-188和

GLY-189 等 3 个关键残基形成。对分子对接结果进行可视化展示,见图 7。

表 2 关键活性成分与关键靶点对接结合自由能
Tab.2 Binding free energy of key active components with core targets

关键靶点	PDB ID	关键活性成分	结合自由能 (kcal/mol)
TNF	2wnu-pdb	quercetin	-8.50
		luteolin	-8.50
		Stigmasterol	-8.90
		kaempferol	-8.40
		Beta-sitosterol	-8.70
IL-6	2d9q-pdb	quercetin	-7.00
		luteolin	-7.20
		Stigmasterol	-7.20
		kaempferol	-6.40
		Beta-sitosterol	-7.00
Akt1	3o96-pdb	quercetin	-8.40
		luteolin	-8.20
		Stigmasterol	-9.00
		kaempferol	-8.10
		Beta-sitosterol	-8.50
PPARG	9f7w-pdb	quercetin	-7.70
		luteolin	-9.30
		Stigmasterol	-8.00
		kaempferol	-9.10
		Beta-sitosterol	-8.20
TP53	8svi-pdb	quercetin	-8.10
		luteolin	-9.00
		Stigmasterol	-9.40
		kaempferol	-8.50
		Beta-sitosterol	-9.30

3 讨 论

2 型糖尿病(T2DM)是一种以胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能进行性丧失为特征的慢性代谢性疾病,通常发生在胰岛素抵抗(IR)之后^[10]。研究表明,持续的细胞因子诱导的低度炎症反应与 T2DM 的发病机制密切相关^[11],同时,先天免疫系统的长期激活不仅会抑制胰岛素的分泌功能,还会降低其作用效果。此外,持续的炎症反应还会导致糖尿病患者出现大血管及微血管并发症,进一步加重病情^[12]。除了炎症反应,氧化应激和胰岛素敏感性下降同样是该病发生发展的关键因素之一^[13]。本研究通过数据库筛选,依据设定的条件提取了 171 种潜在的有效药物活性成分,并对“成分—靶点”图中 degree 值较高的 5 种关键成分进行了进一步分析。槲皮素(quercetin)具有广泛的生物学作用,包括抗癌、抗炎和抗病毒活性^[14],能够降低空腹血

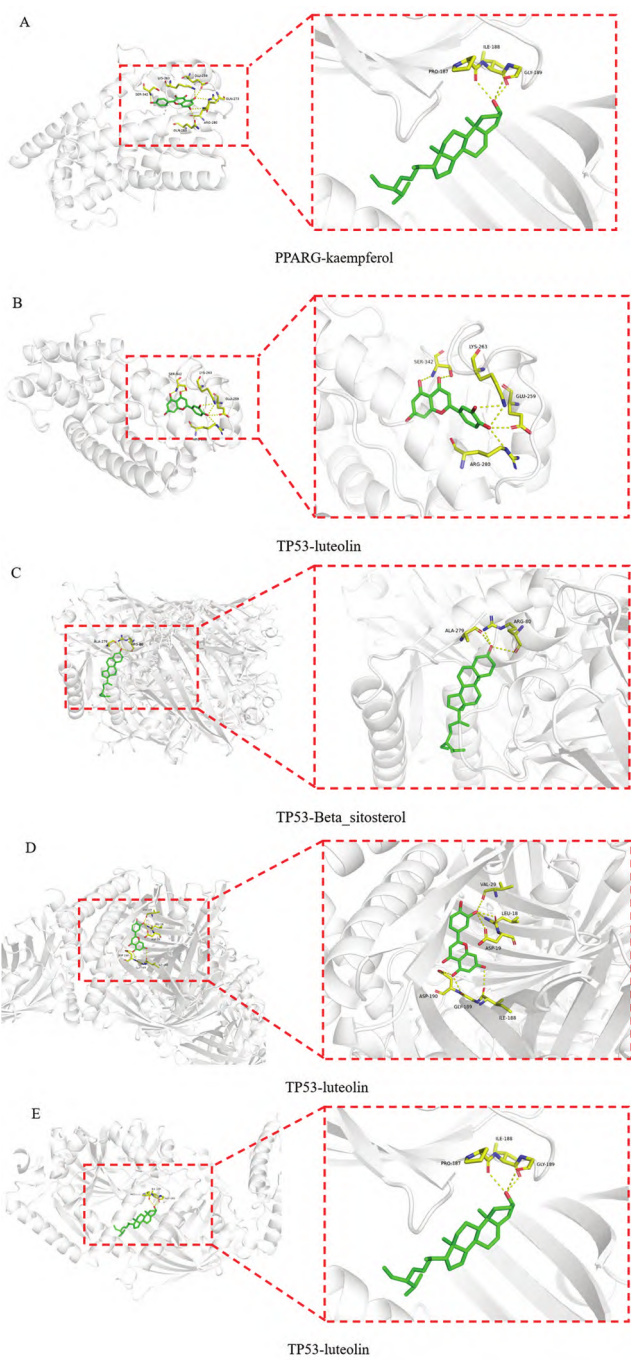


图 7 主要活性成分与关键靶点分子对接可视化图
Fig.7 Visualization of molecular docking between major active components and core targets

糖水平,减少肝脏脂肪积累,调节血脂水平,从而有效地调节血糖水平^[15]。木犀草素(luteolin)具有多种生物活性,包括抗氧化、抗癌和抗炎作用等^[16],研究表明,使用多孔淀粉作为载体与木犀草素同时给药,能够显著改善 T2DM 小鼠的体质质量、空腹血糖、口服葡萄糖耐量试验结果、胰岛功能及其他相关生化指标。山柰酚具有抑制肝脏葡萄糖产生并提高胰岛素敏感性的作

用^[17],实验数据显示,山柰酚以剂量依赖性方式改善了血脂水平和胰岛素敏感性,且通过使用胰岛素耐量试验和正常血糖—高胰岛素钳夹法,有效恢复了因胰岛素抵抗引起的葡萄糖代谢异常^[18]。豆甾醇和 β -谷甾醇同属于植物甾醇。通过体外和体内测定以及分子对接检验了豆甾醇对不同代谢紊乱的各种生物活性,研究表明,它具有抑制炎症反应、改善胰岛功能、调节免疫系统的平衡和减缓神经细胞损伤等药用特性^[19]。口服豆甾醇干预 KK-Ay 小鼠可显著缓解胰岛素抵抗和口服葡萄糖耐量,并降低空腹血糖水平和血糖素、胆固醇等血脂指标^[20]。 β -谷甾醇是一种高效抗糖尿病药物,可避免糖尿病大鼠的炎症反应和胰岛素抵抗。Ramalingam 等^[21]研究发现,对高脂饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠每天给予 15 mg/kg 体质量的 β -谷甾醇,能够显著降低血浆葡萄糖水平,稳态模型评估胰岛素抵抗和糖化血红蛋白,并增加胰岛素依赖组织中胰岛素、血红蛋白水平以及 PPAR γ 和 GLUT4 蛋白表达。此外, β -谷甾醇可以防止体质量减轻以及食物和水的过度摄入。以上 5 种关键活性成分都具有调节血糖的作用。

通过网络分析,本研究确定了津力达颗粒治疗 T2DM 的主要靶点(TNF、IL-6、Akt1、PPARG、TP53)。根据 Fang 等^[22]实验结果表明,津力达颗粒的有效成分能够作用于 TP53,减轻糖尿病小鼠的心脏心室壁增厚、心脏肥大和心肌炎症反应,同时改善心肌细胞形态。根据 KEGG 通路富集分析结果筛选出甘油酯代谢通路、碳水化合物消化与吸收通路、脂肪消化与吸收通路、AMPK 信号通路、mTOR 信号通路、胰岛素信号通路、IL-17 信号通路、VEGF 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路等 10 条通路。根据 KEGG 通路富集分析图可知,排名前 2 位的通路为 MAPK 信号通路与 TNF 信号通路。近年研究表明,T2DM 的发生与多种分子机制密切相关,其中炎症反应和细胞信号通路的异常激活在 T2DM 的病理过程中起着重要作用。TNF 信号通路和 MAPK 信号通路通常被认为是 T2DM 的重要调控通路,它们在胰岛素抵抗、炎症反应、细胞代谢以及胰岛 β 细胞功能的调节中起着关键作用^[23]。TNF 为一种重要的促炎因子,不仅在免疫应答和炎症反应中发挥重要作用,还通过影响代谢过程,调节多种细胞功能,参与 T2DM 的发生和发展。根据 TNF 信号通路,该通路可大致分为两部分:一部分是 TNF 在细胞外和细胞内与多种反应分子相互作用,促进炎症因子如 IL-6、IL-1 β 的生成;另一部分则是 TNF 信号通路与 PI3K/Akt 信号通路的交互,调控细胞代谢与胰岛素

信号传导。TNF- α 首先与 TNF 受体 1 型(TNFR1)结合,TNFR1 是一种跨膜受体,广泛存在于各种类型的细胞中,尤其在免疫细胞中表达较高。当 TNF- α 与 TNFR1 结合后,TNFR1 的胞内区域发生构象变化,激活多个下游信号分子,如 TNFR1 相关死亡域(TRADD)、TNF 受体相关因子 2(TRAF2)、受体相互作用蛋白 1(RIP1)等分子。这些分子共同组成一个复杂的信号复合物,启动多个下游信号通路,从而调控相关基因的表达,最终导致炎症反应的产生。TNF 信号通路能够促进 IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子的表达和分泌,通过激活 NF- κ B 信号通路,TNF 能够上调 IL-6、IL-1 β 的转录水平,进而导致这些炎症因子的高水平表达。IL-6 作为一种重要的促炎因子,不仅能直接参与机体的免疫反应,还能通过激活 JAK/STAT 信号通路进一步促进免疫细胞的增殖与激活,形成持续的炎症反应回路,进一步加剧局部炎症反应^[24]。与此同时,IL-1 β 也在 TNF 信号的作用下通过 NLRP3 炎性小体的激活,启动细胞内的炎症反应。NLRP3 炎性小体的激活导致半胱天冬酶-1(Caspase-1)的裂解,从而促进 IL-1 β 的成熟和分泌^[25]。IL-1 β 的释放不仅促进免疫细胞,还能增强 TNF 的表达,形成正反馈机制,进一步加剧炎症反应^[26]。TNF 通过激活 IL-6、IL-1 β 等炎症因子的产生,导致胰岛素抵抗的加剧。炎症因子的上调不仅直接干扰胰岛素的正常作用,还通过影响脂肪细胞、肌肉细胞和肝脏细胞的代谢过程,改变葡萄糖代谢和脂质代谢的平衡,进而促进 T2DM 的进展^[27]。在糖尿病前期和 T2DM 的进展过程中,TNF 信号的持续激活促进了炎症因子的释放,并抑制了胰岛素信号的正常传导,导致胰岛素抵抗的加剧和糖代谢紊乱^[28-29]。长期的慢性低度炎症反应,尤其是 TNF- α 的升高,成为了 T2DM 发展的重要推动力。TNF- α 通过激活 JNK 等信号通路,抑制胰岛素受体的正常功能,进而加重胰岛素抵抗,推动 T2DM 的发生与发展。TNF 信号通路的另一重要作用体现在其与 PI3K/Akt 信号通路的交互上。TNF 与其受体结合后,通过一系列分子相互作用,激活 PI3K/Akt 信号通路。PI3K 的激活促进下游分子 Akt 的磷酸化,激活的 Akt 会进一步磷酸化多个靶标蛋白,调节细胞生长、存活与代谢等重要生理功能。PI3K/Akt 信号通路在 T2DM 的发病机制中起着关键作用。它能够抑制链脲佐菌素诱导的 β 细胞凋亡,并保护其功能,减缓 T2DM 的进展。通过该通路的激活,细胞能够增强葡萄糖转运蛋白的表达和活性,从而提高细胞对葡萄糖的摄取,并调节脂肪和糖的代谢^[30]。然而,长期的慢性炎症反应,特别是

TNF 信号通路的持续激活,能够抑制 PI3K/Akt 信号通路的正常功能,最终导致胰岛素抵抗的发生。研究表明,TNF 通过直接激活 NF- κ B 信号通路,抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性,进而加剧胰岛素抵抗,促进 T2DM 的发生^[31]。这种机制形成了一个恶性循环:TNF 信号通路的激活导致炎症反应,进一步抑制 PI3K/Akt 信号通路,最终加重胰岛素抵抗,推动 T2DM 的发展。

本研究通过分子对接分析验证了 5 个关键靶点——TNF、IL-6、Akt1、TP53、PPARG,以及 5 种活性成分——槲皮素、木犀草素、豆甾醇、山奈酚、 β -谷甾醇之间的结合情况。结果显示,这些主要活性成分能够与关键靶点紧密结合,提示它们通过这种结合发挥作用,可能是津力达颗粒治疗 T2DM 的一个重要作用机制。研究进一步揭示,津力达颗粒通过调节多个信号通路,特别是在改善胰岛素抵抗和抑制炎症反应方面,发挥了显著的多成分协同作用,为 T2DM 的综合治疗提供了科学依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

程思:研究构思、实验设计、数据采集与分析、论文撰写及修订;张燕萍:协助部分数据整理;刘欣:提供技术建议及部分材料支持;王菲:参与论文修改和结果讨论;赵进东、方朝晖:研究指导、方法指导及论文审阅

参考文献

- [1] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(18):e2100275. DOI: 10.1002/advs.202100275.
- [2] Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality[J]. Diabetologia, 2022, 65(1):3-13. DOI: 10.1007/s00125-021-05585-2.
- [3] 张怡,郭梦竹,赵进东,等.从脾论治 2 型糖尿病理论研究及临床应用[J].山西中医药大学学报,2023,24(11):1244-1248. DOI: 10.19763/j.cnki.2096-7403.2023.11.12.
- [4] 胡峻豪,刘明军.2 型糖尿病的发病机制及中医药干预进展[J].长春中医药大学学报,2024,40(9):1049-1053. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.09.024.
- [5] 冯静.参麦益气养阴汤加减联合格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病的研究[J].中医研究,2024,37(5):54-58.
- [6] 张怡,郭梦竹,赵进东,等.基于网络药理学及分子对接研究消渴颗粒治疗糖尿病前期的作用机制[J].现代药物与临床,2024,39(7):1727-1738.
- [7] 南瑞雪,何德英,王毅刚,等.基于数据挖掘探讨张传志主任医师治疗 2 型糖尿病的用药规律[J].临床合理用药,2024,17(28):12-16. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.28.003.
- [8] 郭梦竹,赵进东,方朝晖,等.津力达颗粒联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有效性及安全性的 Meta 分析[J].疑难病杂志,2023,22(11):1204-1209.

- [9] 赵进东,李艳,刘诗富,等.津力达颗粒联合二甲双胍治疗新诊断 2 型糖尿病患者的临床观察[J].天津中医药大学学报,2017,36(5):348-351.
- [10] Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: Pathogenesis, prevention and therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):262. DOI: 10.1038/s41392-024-01951-9.
- [11] Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(3):813-823. DOI: 10.2337/diacare.27.3.813.
- [12] Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(12):734-746. DOI: 10.1038/s41577-019-0213-9.
- [13] Li X, Zou J, Lin A, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction, and N-Acetylcysteine in type 2 diabetes mellitus[J]. Antioxid Redox Signal, 2024, 40(16-18):968-989. DOI: 10.1089/ars.2023.0524.
- [14] Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. Nutrients, 2016, 8(3):167. DOI: 10.3390/nu8030167.
- [15] Lai LL, Lu HQ, Li WN, et al. Protective effects of quercetin and crocin in the kidneys and liver of obese Sprague-Dawley rats with Type 2 diabetes: Effects of quercetin and crocin on T2DM rats[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(4):661-672. DOI: 10.1177/0960327120954521.
- [16] Zhang Z, Wang J, Lin Y, et al. Nutritional activities of luteolin in obesity and associated metabolic diseases: An eye on adipose tissues[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2024, 64(12):4016-4030. DOI: 10.1080/10408398.2022.2138257.
- [17] Alkhalidi H, Moore W, Wang A, et al. Kaempferol ameliorates hyperglycemia through suppressing hepatic gluconeogenesis and enhancing hepatic insulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. J Nutr Biochem, 2018, 58:90-101. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.014.
- [18] Luo C, Yang H, Tang C, et al. Kaempferol alleviates insulin resistance via hepatic IKK/NF- κ B signal in type 2 diabetic rats[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1):744-750. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.07.018.
- [19] Bakrim S, Benkhaira N, Bourais I, et al. Health benefits and pharmacological properties of stigmasterol[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(10):1912. DOI: 10.3390/antiox11101912.
- [20] Wang J, Huang M, Yang J, et al. Anti-diabetic activity of stigmasterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter[J]. Food Nutr Res, 2017, 61(1):1364117. DOI: 10.1080/16546628.2017.1364117.
- [21] Ramalingam S, Packirisamy M, Karuppiyah M, et al. Effect of β -sitosterol on glucose homeostasis by sensitization of insulin resistance via enhanced protein expression of PPRy and glucose transporter 4 in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Cytotechnology, 2020, 72(3):357-366. DOI: 10.1007/s10616-020-00382-y.
- [22] Fang T, Wang J, Sun S, et al. JinLiDa granules alleviates cardiac hypertrophy and inflammation in diabetic cardiomyopathy by regulating TP53[J]. Phytomedicine, 2024, 130:155659. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155659.

(下转 1097 页)

- tional potential of clusterin as a biomarker of early osteoarthritis[J]. J Orthop Translat, 2021, 32: 77-84. DOI: 10.1016/j.jot.2021.10.001.
- [11] Wilson MR, Zoubeidi A. Clusterin as a therapeutic target[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21 (2): 201-213. DOI: 10.1080/14728222.2017.1267142.
- [12] Oh GS, Yoon J, Kim G, et al. Regulation of adipocyte differentiation by clusterin-mediated Krüppel-like factor 5 stabilization[J]. FASEB J, 2020, 34(12): 16276-16290. DOI: 10.1096/fj.202000551RR.
- [13] Bradley D. Clusterin as a potential biomarker of obesity-related Alzheimer's disease risk [J]. Biomark Insights, 2020, 15: 1177271920964108. DOI: 10.1177/1177271920964108.
- [14] Iizecka J, Iizecki M, Grabarska A, et al. Clusterin as a potential marker of brain ischemia-reperfusion injury in patients undergoing carotid endarterectomy[J]. Ups J Med Sci, 2019, 124(3): 193-198. DOI: 10.1080/03009734.2019.1646359.
- [15] Li X, Guo D, Hu Y, et al. Potential biomarkers and therapeutic targets: Inflammation and oxidative stress in left carotid artery stenosis with coronary artery disease [J]. Curr Pharm Des, 2023, 29 (12): 966-979. DOI: 10.2174/1381612829666230417100144.
- [16] La Chica Lhoest MT, Martinez A, Claudi L, et al. Mechanisms modulating foam cell formation in the arterial intima: Exploring new therapeutic opportunities in atherosclerosis [J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1381520. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1381520.
- [17] 张文鸿, 崔璟, 刘嘉敏, 等. 炎症及相关信号通路在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40 (10): 845-852. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2024.10.013.
- [18] Benitez AA, Solanelles CA, Garcia E, et al. Apolipoprotein and LRP1-based peptides as new therapeutic tools in atherosclerosis [J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3571. DOI: 10.3390/jcm10163571.
- [19] Duan S, Qin N, Pi J, et al. Antagonizing apolipoprotein J chaperone promotes proteasomal degradation of mTOR and relieves hepatic lipid deposition [J]. Hepatology, 2023, 78 (4): 1182-1199. DOI: 10.1097/HEP.000000000000185.
- [20] Jiang Y, Glasstetter LM, Lerman A, et al. TSG-6 (tumor necrosis factor- α -stimulated gene/protein-6): An emerging remedy for renal inflammation [J]. Hypertension, 2023, 80 (1): 35-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19431.
- [21] 陈慧昱, 鄂盈, 任鲜卉, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 TSG-6、ABCA1 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (9): 1037-1042. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.003.
- [22] Watanabe R, Watanabe H, Takahashi Y, et al. Atheroprotective effects of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 [J]. JACC Basic Transl Sci, 2016, 1 (6): 494-509. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.07.008.
- [23] Gong SC, Yoon Y, Jung PY, et al. Antifibrotic TSG-6 expression is synergistically increased in both cells during coculture of mesenchymal stem cells and macrophages via the JAK/STAT signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (21): 13122. DOI: 10.3390/ijms232113122.
- [24] Qu Y, Yang F, Meng F, et al. Plasma concentration of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 as a novel diagnostic and 3-month prognostic indicator in non-cardioembolic acute ischemic stroke [J]. Front Immunol, 2022, 13: 713379. DOI: 10.3389/fimmu.2022.713379.
- [25] Watanabe R, Sato Y, Ozawa N, et al. Emerging roles of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 in the pathophysiology and treatment of atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 465. DOI: 10.3390/ijms19020465.

(收稿日期: 2025-03-08)

(上接 1085 页)

- [23] Sherry CL, O'Connor JC, Kramer JM, et al. Augmented lipopolysaccharide-induced TNF- α production by peritoneal macrophages in type 2 diabetic mice is dependent on elevated glucose and requires p38 MAPK [J]. J Immunol, 2007, 178 (2): 663-670. DOI: 10.4049/jimmunol.178.2.663.
- [24] Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions [J]. Clin Sci (Lond), 2012, 122(4): 143-159. DOI: 10.1042/CS20110340.
- [25] Fu J, Han Z, Wu Z, et al. GABA regulates IL-1 β production in macrophages [J]. Cell Rep, 2022, 41 (10): 111770. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111770.
- [26] Lv X, Ding P, Li L, et al. Increased α -HB links colorectal cancer and diabetes by potentiating NF- κ B signaling [J]. Mol Metab, 2023, 75: 101766. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101766.
- [27] Chen W, Cui W, Wu J, et al. Blocking IL-6 signaling improves glucose tolerance via SLC39A5-mediated suppression of glucagon secretion [J]. Metabolism, 2023, 146: 155641. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155641.
- [28] Kilpelainen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, et al. Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study [J]. Metabolism, 2008, 57 (3): 428-436. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.10.022.
- [29] Parker BL, Thaysen-Andersen M, Fazakerley DJ, et al. Terminal galactosylation and sialylation switching on membrane glycoproteins upon TNF- α -induced insulin resistance in adipocytes [J]. Mol Cell Proteomics, 2016, 15 (1): 141-153. DOI: 10.1074/mcp.M115.054221.
- [30] Alsereidi FR, Khashim Z, Marzook H, et al. Dapagliflozin mitigates cellular stress and inflammation through PI3K/AKT pathway modulation in cardiomyocytes, aortic endothelial cells, and stem cell-derived β cells [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 388. DOI: 10.1186/s12933-024-02481-y.
- [31] Zhou T, Wang G, Lyu Y, et al. Upregulation of SLAMF3 on human T cells is induced by palmitic acid through the STAT5-PI3K/Akt pathway and features the chronic inflammatory profiles of type 2 diabetes [J]. Cell Death Dis, 2019, 10 (8): 559. DOI: 10.1038/s41419-019-1791-y.

(收稿日期: 2024-12-12)