

· 基础研究 ·

基于网络药理学和GEO数据集的翻白草治疗 2型糖尿病分子机制探讨

何旭^{1,2,3}, 马鑫彦^{1,2}, 赵薇^{1,2}, 张印江^{1,2}, 鲁碧楠^{1,2*}, 庞宗然^{1,2*}

1. 中央民族大学药学院, 北京 100081;

2. 民族医药教育部重点实验室, 北京 100081;

3. 大理白族自治州人民医院药剂科, 云南 大理 671000

[摘要] 目的: 网络药理学结合 GEO 数据集探讨翻白草治疗 2 型糖尿病的分子机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 下载翻白草化学成分信息, 经 SwissADME 对各成分进行筛选和 SwissTargetPrediction 预测靶点后, 得到药物作用靶点。采用 R 软件下载 GEO 数据中 GSE 系列, 提取表达矩阵, 对原始数据进行归一化处理后提取临床信息, 采用 limma 程序包进行 2 型糖尿病差异基因分析。通过微生信在线平台获取药物作用靶点和疾病差异基因交集, 即为翻白草治疗 2 型糖尿病的潜在作用靶点, 对潜在作用靶点进行生物信息学分析, 采用分子对接方法对分析结果进行验证。结果: 筛选得到翻白草中 20 个化学成分, 经 SwissTargetPrediction 预测后, 得到 374 个药物作用靶点, R 软件分析获得 2 型糖尿病差异基因 658 个, 取交集后得到 17 个潜在作用靶点。经过基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析可知, 翻白草有效成分有原儿茶酸、咖啡酸、山柰酚、3,4,5-三羟基苯甲酸、罗索酸, 通过作用蛋白激酶 C- θ (PKC- θ)、核转录因子- κ B p65 亚单位 (RELA)、核糖体蛋白 S6 激酶 α 3 (RPS6KA3)、信号传导和转录激活因子 3 (STAT3)、乳酸脱氢酶 B (LDHB) 和 6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶同工酶 3 (PFKFB3) 靶点, 参与胰岛素抵抗通路 ($P < 0.01$)、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路 ($P < 0.01$) 和脂肪细胞因子信号通路 ($P < 0.01$) 来发挥治疗 2 型糖尿病作用。分子对接结果显示, PKC- θ 、RELA、STAT3 与咖啡酸, RPS6KA3 与罗索酸, LDHB 与 3,4,5-三羟基苯甲酸, PFKFB3 与山柰酚之间均具有较好的对接活性。结论: 通过网络药理学结合 GEO 数据集, 初步预测了翻白草治疗 2 型糖尿病的潜在靶点和可能的作用机制, 为翻白草治疗 2 型糖尿病的进一步研究提供理论依据。

[关键词] 翻白草; 2型糖尿病; GEO数据集; 网络药理学; 分子对接

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)09-1949-08

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20230414006

Mechanism of *Potentillae Discoloris Herba* in Treating Type 2 Diabetes Mellitus:

Based on Network Pharmacology Combined with GEO Datasets

HE Xu^{1,2,3}, MA Xin-yan^{1,2}, ZHAO Wei^{1,2}, ZHANG Yin-jiang^{1,2}, LU Bi-nan^{1,2*}, PANG Zong-ran^{1,2*}

1. School of Pharmacy, Minzu University of China, Beijing 100081, China;

2. Key Laboratory of Ethnomedicine, Ministry of Education, Beijing 100081, China;

3. Pharmacy Department, People's Hospital of Dali Bai Autonomous Prefecture, Dali 671000, China

[Abstract] **Objective:** To explore the molecular mechanism of *Potentillae Discoloris Herba* in treating type 2 diabetes mellitus by combining network pharmacology with Gene Expression Omnibus (GEO) datasets. **Methods:** The chemical constituents of *Potentillae Discoloris Herba* were downloaded from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). After component screening by SwissADME, SwissTargetPrediction was employed to predict the targets. R software was used to download the series GSE from GEO and extract the expression matrix. The clinical information was extracted after normalization of the raw data, and the limma

* [通信作者] 鲁碧楠, 副教授, 研究方向: 糖尿病发病机制及中药/民族药干预研究; E-mail: binanlu@muc.edu.cn

庞宗然, 教授, 研究方向: 民族医药防治糖尿病药效物质基础及作用机制研究; E-mail: zrpang@163.com

package was used to analyze the differential genes of type 2 diabetes mellitus. Weishengxin online platform was used to identify the common targets shared by *Potentillae Discoloris Herba* and the disease, i.e., the potential targets of *Potentillae Discoloris Herba* in the treatment of type 2 diabetes mellitus. The bioinformatics analysis was then performed for the potential targets. Finally, the results were verified by molecular docking. **Results:** A total of 20 chemical constituents and 374 targets of *Potentillae Discoloris Herba* and 658 differential genes of type 2 diabetes mellitus were obtained. Seventeen common targets shared by the herbal medicine and the disease were obtained as the potential targets. The Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis showed that the active components (protocatechuic acid, caffeic acid, kaempferol, 3,4,5-trihydroxybenzoic acid, and rosinic acid) of *Potentillae Discoloris Herba* acted on protein kinase C (PKC)- θ , nuclear factor-kappa B p65 (RELA), ribosomal protein S6 kinase alpha-3 (RRPS6KA3), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), lactate dehydrogenase (LDHB), and 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3 (PFKFB3) to participate in the insulin resistance pathway ($P < 0.01$), hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway ($P < 0.01$), and adipocytokine signaling pathway ($P < 0.01$), thus treating type 2 diabetes mellitus. The results of molecular docking showed strong binding of PKC- θ , RELA, and STAT3 with caffeic acid, of RPS6KA3 with rosinic acid, of LDHB with 3,4,5-trihydroxybenzoic acid, and of PFKFB3 with kaempferol. **Conclusion:** By combining network pharmacology with GEO datasets, this study predicted the potential targets and possible mechanism of *Potentillae Discoloris Herba* in the treatment of type 2 diabetes mellitus. The results provide a theoretical basis for further research on the treatment of type 2 diabetes mellitus.

[Keywords] *Potentillae Discoloris Herba*; type 2 diabetes mellitus; GEO dataset; network pharmacology; molecular docking

全球疾病负担数据显示,全球约有4.62亿人患2型糖尿病(T2DM),相当于世界人口的6.28%,预计2030年,全球T2DM患病率将达到7.08%,T2DM已成为全球健康领域的一种公共卫生负担^[1-2]。近30年来,我国糖尿病患病率明显上升,2015—2017年我国18岁以上人群糖尿病患病率上升至11.2%,T2DM患者占糖尿病人群的90%以上^[3-4]。糖尿病发病率高、合并症多、用药周期长及传统降糖药物的不良反应等问题给糖尿病的防治带来巨大的挑战。

翻白草 *Potentilla discolor* Bge. 因叶片面青背白而得名,为蔷薇科(Rosaceae)委陵菜属植物翻白草的带根全草,其味甘、微苦,性平,归肝、胃、大肠经。翻白草是凉山彝族人民长期使用的一种药物,彝族语称为“期涛景”,彝族医将其用于治疗疟疾、痢疾、风湿痛和月经不调等^[5]。现代药理研究表明,翻白草具有降血糖、调血脂、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗炎镇痛、抗肿瘤等多种活性^[6-10]。Meta分析结果表明,翻白草提取物能够显著降低T2DM小鼠的血糖水平及血清中胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)的含量^[11]。翻白草总黄酮可以显著改善T2DM db/db小鼠糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗,减轻肝脏和胰腺组织的病理损伤,通过降低血清中空腹血糖(FBG)、糖化血清蛋白(GSP)、TC、TG、空

腹血胰岛素(FINS)、丙二醛(MDA)水平,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,提高肝脏组织磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路中胰岛素受体底物-1(IRS-1)、葡萄糖转运体4(GLUT4)蛋白表达水平和p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt,发挥防治T2DM作用^[12]。此外,翻白草水提物能够降低高脂饮食和链脲佐菌素诱导的T2DM小鼠肝脏中磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)mRNA水平,增加糖原合酶激酶 3β (GSK 3β)的磷酸化,通过调节糖异生和糖原合成来改善肝葡萄糖稳态^[13]。民间偏方中翻白草代茶饮能够降低血糖,目前已有翻白草治疗T2DM的临床报道,30~100 g·d⁻¹开水冲泡代茶饮,能够取得较好的治疗效果,显著降低T2DM患者的空腹血糖和餐后2 h血糖水平^[14-15]。但目前尚缺乏对翻白草治疗T2DM作用机制的全面和系统的研究。鉴于此,本研究基于网络药理学结合GEO数据集探讨翻白草治疗T2DM的分子机制,为翻白草的临床应用提供更多的理论依据。

1 资料与方法

1.1 T2DM GSE系列获取

在GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中,以“type-2 diabetes mellitus”“DM2”

“T2DM”词条进行检索，来源选择“Homo sapiens”，系列类型选择“Expression profiling by array”，获取符合条件的GSE系列。

1.2 T2DM差异基因分析

使用R 4.2.1 (<https://www.r-project.org/>)中GEOquery程序包对基因芯片数据进行下载，提取表达矩阵，对原始数据进行 \log_2 转化，采用normalizeBetweenArrays函数对数据进行归一化处理后提取临床信息。

使用FactoMineR和factoextra包对正常对照组和T2DM组数据进行主成分分析(PCA)，使用limma程序包对两组进行差异基因分析，界定条件为 $|\log_2FC|>1$ (FC为差异倍数)且 $P<0.05$ ，绘制火山图。

1.3 翻白草作用靶点预测

在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)中检索翻白草化学成分^[16]，在SwissADME数据库中根据化学结构，结合口服生物利用度和类药性五原则对各成分进行筛选^[17]，在SwissTargetPrediction数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)中选择种属为“Homo sapiens”，预测各成分的可能作用靶点^[18]。在微生信在线平台获取T2DM差异基因和药物作用靶点的交集，即为翻白草治疗T2DM的潜在作用靶点。

1.4 生物信息学分析

取T2DM差异基因和翻白草作用靶点的交集，用clusterProfiler、ggplot2、ggthemes、enrichplot包，以 $P<0.05$ 作基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。采用Cytoscape 3.9.1 (<https://cytoscape.org/>)构建化学成分-靶点-通路网络。

1.5 潜在作用靶点验证

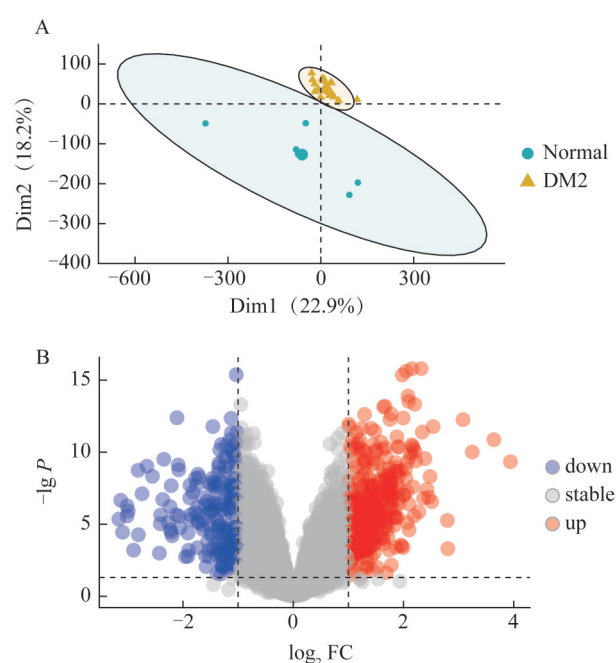
根据KEGG通路分析结果，确定潜在作用靶点及靶点所对应的翻白草化学成分。PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载潜在作用靶点的3D结构，PyMol 2.5软件(<https://pymol.org/2/>)对其进行去水和去残基处理，PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载化学成分的2D结构并在Chem3D软件中转化为3D结构后，以潜在作用靶点作为受体，化学成分作为配体，经AutoDockTools 1.5.6软件(<https://ccsb.scripps.edu/>

mgltools/)进行分子对接。

2 结果

2.1 T2DM差异基因分析

选择GSE7014表达芯片数据，该芯片集包含6个正常样本和20个T2DM样本，由PCA结果(图1A)可知，正常组和T2DM组显示出较好的组内重复性和组间区分度。T2DM差异基因分析结果见火山图(图1B)，共有差异基因658个，其中445个为表达上调基因，213个为表达下调基因。



注：A. PCA；B. 差异基因表达火山图。

图1 T2DM GSE7014表达芯片数据分析

2.2 翻白草治疗T2DM的潜在作用靶点

TCMSP数据库检索到翻白草化学成分20个，各成分通过SwissADME筛选和SwissTargetPrediction靶点预测，共纳入靶点785个(表1)，去除重复靶点411个，得到药物作用靶点374个。药物作用靶点与T2DM差异基因取交集，得到翻白草治疗T2DM的潜在作用靶点17个，其中9个表达水平上调，8个表达水平下调(表2)。

2.3 富集分析与靶点-化学成分-通路分析

2.3.1 富集分析结果 对17个潜在作用靶点进行GO富集分析，以 $P<0.05$ 为界定条件，选取生物过程、细胞组分和分子功能各自的前5项，用R软件

表1 翻白草中20个化学成分经SwissADME筛选和SwissTargetPrediction预测结果

编号	化合物名称	相对分子质量	SwissTargetPrediction 靶点数
1	原儿茶酸	154.13	100
2	咖啡酸	180.17	100
3	齐墩果酸	456.78	—
4	谷子苷	576.95	—
5	β -谷甾醇	414.79	—
6	谷甾醇	414.79	—
7	硫醇酸	488.78	—
8	山柰酚	286.25	100
9	亚麻酸	278.48	100
10	乌苏酸	472.78	—
11	(+)-儿茶素	290.29	0
12	果酸	456.78	—
13	3,4,5-三羟基苯甲酸	170.13	100
14	委陵菜酸	488.78	—
15	2-烯二酸丁酯	116.08	—
16	苯-1,3-二羧酸酯	166.14	85
17	蔷薇酸	290.33	100
18	龙牙草素	1 871.35	—
19	木质素酸	368.72	—
20	槲皮素	302.25	100

注：—表示经SwissADME筛选后，予以排除的化学成分。

相应程序包进行富集分析(表3)，细胞组分没有富集到显著差异的结果。涉及的生物过程主要有细胞内受体信号通路、DNA结合转录因子活性的调节、

DNA结合转录因子活性的正向调节、细胞氨基酸分解代谢过程、端粒封顶的正向调节。分子功能主要有氧化还原酶活性[作用于以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)为受体的供体的醛或氧基团]、结合转录共激活剂、氧化还原酶活性(作用于供体的醛或氧基团)、核受体活性和配体活化转录因子活性。

KEGG通路分析结果表明， $P < 0.05$ 的通路共有12条，选取前8条通路($P < 0.01$)作分析，其中与T2DM关系密切的有胰岛素抵抗通路、缺氧诱导因子1(HIF-1)信号通路和脂肪细胞因子信号通路，参与的基因有PKC- θ 、RELA、RPS6KA3、STAT3、LDHB和PFKFB3(表4)。

2.3.2 化学成分-靶点-通路分析 翻白草治疗T2DM的主要成分有原儿茶酸、咖啡酸、山柰酚、3,4,5-三羟基苯甲酸、罗索酸等，通过作用于PKC- θ 、RELA、RPS6KA3、STAT3、LDHB、PFKFB3等靶点来发挥治疗作用。构建化学成分-靶点-通路网络，见图2。

2.4 分子对接验证

将靶点作为受体，与之对应的翻白草化学成分作为配体进行分子对接，根据亲和力大小，选取与PKC- θ 、RELA、RPS6KA3、STAT3、LDHB、PFKFB3结合性能最强的治疗T2DM的化学成分，作分子对

表2 翻白草治疗T2DM潜在靶点信息

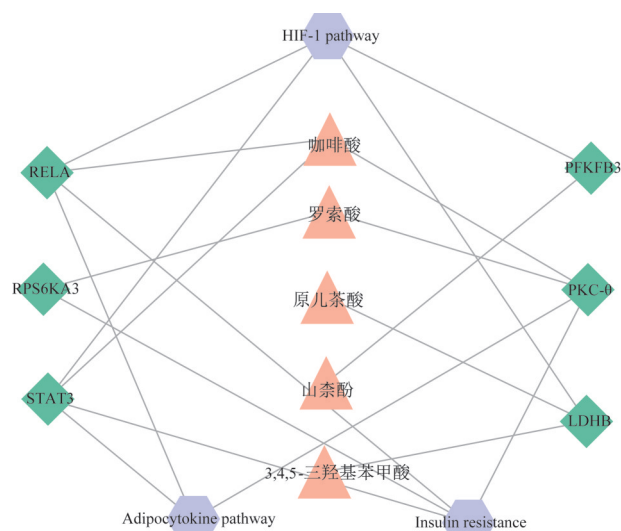
序号	蛋白名称	基因	log ₂ FC	基因编号	基因表达变化
1	雌激素受体 α (estrogen receptor alpha)	ESR1	1.63	2099	上调
2	二氢蝶啶还原酶 (dihydropteridine reductase)	QDPR	1.07	5860	上调
3	端锚聚合酶-2 (tankyrase-2)	TNKS2	1.35	80 351	上调
4	蛋白激酶C- θ (protein kinase C theta)	PKC- θ	1.42	5588	上调
5	谷氨酰氨肽酶 (aminopeptidase A)	ENPEP	1.09	2028	上调
6	琥珀酸半醛脱氢酶 (succinate semialdehyde dehydrogenase)	ALDH5A1	1.67	7915	上调
7	乳酸脱氢酶B (L-lactate dehydrogenase B chain)	LDHB	1.52	3945	上调
8	核糖体蛋白S6激酶 α 3 (ribosomal protein S6 kinase alpha 3)	RPS6KA3	1.17	6197	上调
9	碳酸酐酶3 (carbonic anhydrase III)	CA3	1.10	761	上调
10	巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor)	MIF	-1.51	4282	下调
11	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine-protein kinase PIM1)	PIM1	-1.49	5292	下调
12	核转录因子- κ B p65亚单位 (nuclear factor -kappaB p65 subunit)	RELA	-1.11	5970	下调
13	6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3)	PFKFB3	-2.27	5209	下调
14	信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3)	STAT3	-1.00	6774	下调
15	谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase)	GLUL	-1.18	2752	下调
16	磷酸腺苷脱氨酶3 (AMP deaminase 3)	AMPD3	-1.22	272	下调
17	醛酮还原酶IC3 (aldo-keto-reductase family I member C3)	AKR1C3	-1.38	8644	下调

表3 翻白草治疗T2DM靶点的GO富集分析

序号	名称	校正后P值	基因数	基因编号
1	BP: intracellular receptor signaling pathway	0.002 8	5	2099/5292/5970/6774/8644
2	BP: regulation of DNA-binding transcription factor activity	0.019 1	5	2099/5588/5292/5970/6774
3	BP: positive regulation of DNA-binding transcription factor activity	0.025 9	4	2099/5588/5970/6774
4	BP: positive regulation of telomere capping	0.025 9	2	80351/5588
5	BP: cellular amino acid catabolic process	0.026 3	3	5860/7915/2752
6	MF: oxidoreductase activity, acting on the aldehyde or oxo group of donors, NAD or NADP as acceptor	0.022 8	2	7915/8644
7	MF: transcription coactivator binding	0.022 8	2	2099/5970
8	MF: oxidoreductase activity, acting on the aldehyde or oxo group of donors	0.022 8	2	7915/8644
9	MF: nuclear receptor activity	0.022 8	2	2099/6774
10	MF: ligand-activated transcription factor activity	0.022 8	2	2099/6774

表4 翻白草治疗T2DM靶点的KEGG通路分析

序号	通路名称	校正后P值	基因数	基因编号
1	insulin resistance	0.002 9	4	5588/5970/6197/6774
2	hif-1 signaling pathway	0.002 9	4	3945/5970/5209/6774
3	acute myeloid leukemia	0.007 6	3	5292/5970/6774
4	adipocytokine signaling pathway	0.007 6	3	5588/5970/6774
5	prolactin signaling pathway	0.007 6	3	2099/5970/6774
6	nitrogen metabolism	0.009 6	2	761/2752
7	chemical carcinogenesis-receptor activation	0.009 6	4	2099/5970/6197/6774
8	PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer	0.009 6	3	5588/5970/6774



注：三角形表示化学成分；菱形表示靶点；六边形表示通路。

图2 翻白草治疗T2DM靶点的化学成分-靶点-通路网络

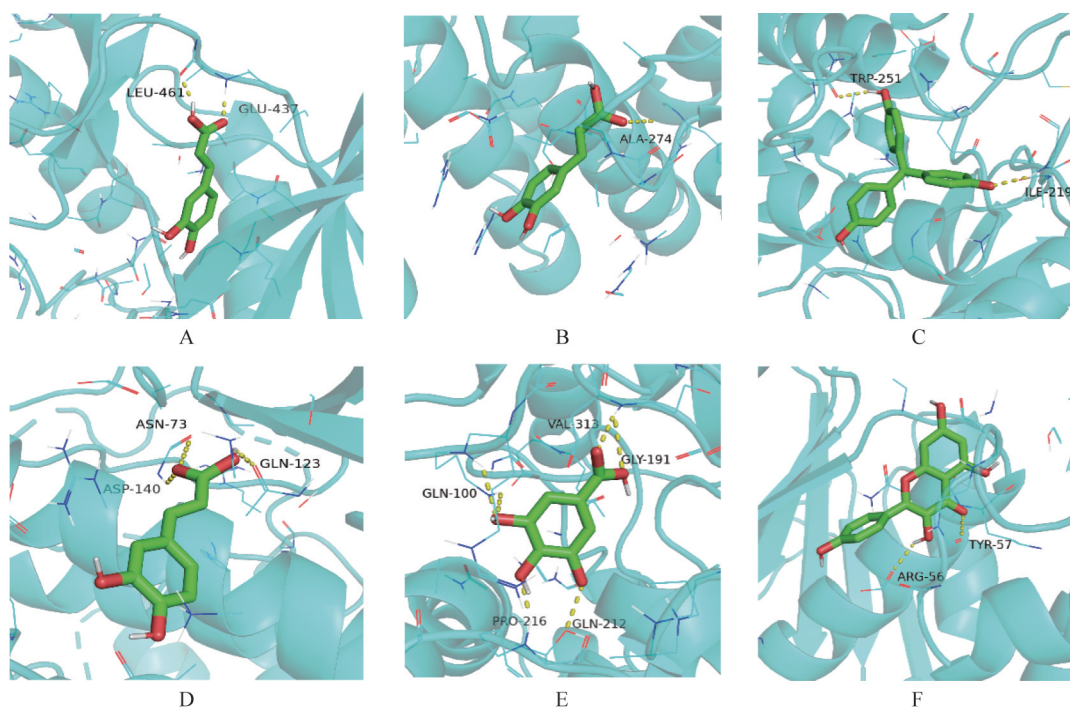
接模式图(图3)。

3 讨论

网络药理学能够揭示药物化学成分-靶点-通路

明确药物治疗疾病的分子机制。与已报道的翻白草抗糖尿病的网络药理学研究方法相比^[19]，本研究方法的不同之处在于借助GEO数据库检索出T2DM基因芯片的GSE系列，利用R软件统计出健康人群和T2DM患者的差异基因，并对化学成分和潜在靶点进行分子对接验证。本研究结果表明，翻白草治疗T2DM的可能有效成分有咖啡酸、罗索酸、山柰酚、原儿茶酸和3,4,5-三羟基苯甲酸等，分别作用于PKC- θ 、RELA、RPS6KA3、STAT3、LDHB、PKCFB3等靶点，通过调控胰岛素抵抗通路、脂肪细胞因子信号通路和HIF-1信号通路来发挥治疗T2DM作用。

胰岛素抵抗是T2DM的关键致病因素，表现为胰岛素靶组织对胰岛素生理水平的反应性降低，机制与外周组织中异位脂肪堆积、内质网应激、炎症、活性氧水平、肠道微生物群紊乱、脂肪因子调节失调等相关^[20-21]。PKC家族由3个不同的群体组成，即常规的(α 、 β I、 β II、 γ)、新颖的(δ 、 ε 、 η 、 θ)和非典型的(ζ 、 λ)。PKC是丝氨酸/苏氨酸激酶，通过抑制胰岛素受体底物的丝氨酸磷酸化，导致胰岛素信号通路中断，从而导致胰岛素抵抗^[22]。



注: A. PKC- θ 与咖啡酸 (结合能 $= -5.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$); B. RELA与咖啡酸 (结合能 $= -5.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$); C. RPS6KA3与罗索酸 (affinity $= -6.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$); D. STAT3与咖啡酸 (结合能 $= -5.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$); E. LDHB与3,4,5-三羟基苯甲酸 (结合能 $= -6.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$); F. PFKFB3与山柰酚 (结合能 $= -6.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)。

图3 翻白草治疗T2DM靶点与化学成分分子对接模式

PKC- θ 分布在免疫系统中,可以促进免疫细胞分泌白细胞介素-10(IL-10)。IL-10在糖尿病发展中表现出关键作用,敲除PKC- θ 可减少小鼠体内IL-10的分泌,减少胰岛 β 细胞质量和胰岛素分泌^[23]。肝脏PKC- ε 和骨骼肌PKC- θ 活性增加,可使TG和二酰甘油含量显著升高,进而引起肝脏和肌肉胰岛素抵抗^[24]。RPS6KA3是与胰岛素抵抗相关的hsa-miR-33a-5p的靶基因^[25],核糖体S6激酶(RSK)是参与信号转导的蛋白激酶家族。在正常组大鼠和糖尿病组大鼠中,胰岛素能够显著增加各组大鼠后肢骨骼肌中细胞外调节激酶2(ERK2)、p90核糖体S6激酶(RPS6KA3或RSK2)、Akt和p70S6激酶(p70S6k)的活性,与正常大鼠相比,糖尿病大鼠的RSK2表达和胰岛素刺激的RSK2活性显著升高^[26]。S-烯丙基半胱氨酸可以通过调节MEK1/2-ERK1/2-RSK2信号通路发挥对链脲佐菌素-烟酰胺诱导的大鼠糖尿病肾病的改善作用^[27]。

糖脂代谢紊乱是T2DM发展的重要原因^[28],STAT3是T2DM的关键转录因子,miR-125a-5p作为糖脂代谢的调节剂,通过靶向STAT3调控SREBP-1c和PI3k/Akt通路来抑制肝脏脂质生成和糖异生,提

高糖原合成^[29-30]。LDHB是调节SCL2a6下游乳酸代谢的因子,控制着乳酸和丙酮酸之间的转化,在血糖控制不良的糖尿病患者中,LDHB和PGK1的表达都是上调的^[31],SLC2a6通过靶向LDHB调节糖酵解,因此SLC2a6-LDHB轴可作为治疗糖尿病相关肌肉萎缩的潜在靶点^[32]。PFKFB3介导的糖酵解,对缺血肢体具有显著的保护作用^[33]。HIF1-PFKFB3途径与糖尿病胰岛病理学密切相关,PFKFB3驱动糖酵解会损害神经元的抗氧化能力,导致神经元丢失和反应性胶质细胞增生,HIF1-PFKFB3信号通路是糖尿病视网膜病变中多种细胞类型中普遍存在的病理成分,基于该通路靶向的代谢干预点值得在糖尿病视网膜病变中进一步考虑^[34-35]。RELA也被称为p65,是构成NF- κ B转录因子家族的5种成分之一,诱导p65 NF- κ B和STAT3的去磷酸化和脱乙酰化,能够减少高葡萄糖引起的氧化应激,细胞凋亡,炎症反应和上皮到间充质转移的进展^[36],抑制p65 NF- κ B在体内和体外的磷酸化,可以有效缓解db/db小鼠的肾损伤^[37]。

作为资源丰富、成分多样、药理作用明确的民族药物,彝族药翻白草具有良好的开发应用前景。

本研究通过网络药理学结合GEO数据集探讨了翻白草治疗T2DM的潜在靶点和可能作用机制,揭示翻白草是通过多成分-多靶点-多通路协同发挥作用的,从理论层面预测翻白草治疗T2DM的可能分子机制,后续将采用体内实验进行深入研究。

参考文献

- [1] KHAN M A B, HASHIM M J, KING J K, et al. Epidemiology of type 2 diabetes-global burden of disease and forecasted trends[J]. J Epidemiol Glob Health, 2019, 10(1):107.
- [2] TINAJERO M G, MALIK V S. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: A global perspective[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021, 50(3):337-355.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8):668-695.
- [4] 《中国老年2型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1):2-5.
- [5] 杨本雷. 中国彝族药学[M]. 昆明:云南民族出版社, 2004:313-314.
- [6] 罗茜, 黄晓路, 闵诗蕴, 等. 彝药翻白草的研究进展[J]. 广州化工, 2020, 48(21):29-31.
- [7] ZHANG X Y, KANG Y, LI X M, et al. *Potentilla discolor* ameliorates LPS-induced inflammatory responses through suppressing NF- κ B and AP-1 pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144:112345.
- [8] HAN L H, LI T G, DU M, et al. Beneficial effects of *Potentilla discolor* Bunge water extract on inflammatory cytokines release and gut microbiota in high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice[J]. Nutrients, 2019, 11(3):670.
- [9] ZHOU M, ZHANG G, HU J, et al. Rutin attenuates sorafenib-induced chemoresistance and autophagy in hepatocellular carcinoma by regulating BANCR/miRNA-590-5P/OLR1 axis[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(13):3595-3607.
- [10] 张纯芳, 刘伟志, 裴玲燕, 等. 彝药“翻白草”的化学成分及药理作用研究概述[J]. 中央民族大学学报(自然科学版), 2016, 25(4):60-63.
- [11] 郑丹, 钟树怀, 周冰, 等. 翻白草提取物影响2型糖尿病小鼠胆固醇、三酰甘油及血糖的Meta分析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(30):84-86.
- [12] 孔晓妮, 崔海燕, 周洪雷. 翻白草总黄酮对2型糖尿病db/db小鼠降血糖的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3):78-84.
- [13] LI T G, CHANG R, ZHANG H J, et al. Water extract of *Potentilla discolor* Bunge improves hepatic glucose homeostasis by regulating gluconeogenesis and glycogen synthesis in high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice[J]. Front Nutr, 2020, 7:161.
- [14] 马琰, 温少珍. 翻白草治疗II型糖尿病50例疗效观察[J]. 中草药, 2002, 33(7):644.
- [15] 刘仲慧, 阎树河, 徐敏, 等. 翻白草治疗2型糖尿病[J]. 新中医, 2003, 35(1):30.
- [16] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSPP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6:13.
- [17] DAINA A, MICHELIN O, ZOETE V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules[J]. Sci Rep, 2017, 7:42717.
- [18] DAINA A, MICHELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1):W357-W364.
- [19] WANG N N, ZHU F F, SHEN M X, et al. Network pharmacology-based analysis on bioactive anti-diabetic compounds in *Potentilla discolor* Bunge [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 241:111905.
- [20] LEE S H, PARK S Y, CHOI C S. Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies [J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(1):15-37.
- [21] ZHAI L X, WU J Y, LAM Y Y, et al. Gut-microbial metabolites, probiotics and their roles in type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23):12846.
- [22] GUEBRE-EGZIABHER F, ALIX P M, KOPPE L, et al. Ectopic lipid accumulation: A potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function[J]. Biochimie, 2013, 95(11):1971-1979.
- [23] HONG F, YANG Y, CHEN B Y, et al. Protein kinase C- θ knockout decreases serum IL-10 levels and inhibits insulin secretion from islet β cells[J]. Islets, 2021, 13(1/2):24-31.
- [24] CAMPOREZ J P, WANG Y L, FAARKROG K, et al. Mechanism by which arylamine *N*-acetyltransferase 1 ablation causes insulin resistance in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(52):E11285-E11292.
- [25] 郭宜晨, 鲁亚静, 钟伟传, 等. 2型糖尿病患者外周血miRNA表达谱差异研究[J]. 现代检验医学杂志,

- 2018,33(6):5-8.
- [26] MARKUNS J F, NAPOLI R, HIRSHMAN M F, et al. Effects of streptozocin-induced diabetes and islet cell transplantation on insulin signaling in rat skeletal muscle[J]. *Endocrinology*, 1999, 140(1):106-111.
- [27] SATHIBABU UDDANDRAO V V, PARIM B, RAMAVAT R, et al. Effect of S-allylcysteine against diabetic nephropathy via inhibition of MEK1/2-ERK1/2-RSK2 signalling pathway in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(1):213-221.
- [28] JIANG S Z, YOUNG J, WANG K, et al. Diabetic-induced alterations in hepatic glucose and lipid metabolism: The role of type 1 and type 2 diabetes mellitus (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (2) : 603-611.
- [29] XU L N, LI Y, YIN L H, et al. miR-125a-5p ameliorates hepatic glycolipid metabolism disorder in type 2 diabetes mellitus through targeting of STAT3 [J]. *Theranostics*, 2018, 8(20):5593-5609.
- [30] DING L C, FAN L, XU X D, et al. Identification of core genes and pathways in type 2 diabetes mellitus by bioinformatics analysis[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3) : 2597-2608.
- [31] SOONGSATHITANON J, UMSA-ARD W, THONGBOONKERD V. Proteomic analysis of peripheral blood polymorphonuclear cells (PBMcs) reveals alteration of neutrophil extracellular trap (NET) components in uncontrolled diabetes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 461(1/2):1-14.
- [32] JIANG X, FENG N H, ZHOU Y Z, et al. Slc2a6 regulates myoblast differentiation by targeting LDHB [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1):107.
- [33] RYAN T E, SCHMIDT C A, TARPEY M D, et al. PFKFB3-mediated glycolysis rescues myopathic outcomes in the ischemic limb [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (18):e139628.
- [34] MIN J, ZENG T S, ROUX M, et al. The role of HIF1 α -PFKFB₃ pathway in diabetic retinopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9):2505-2519.
- [35] VEZZA T, VÍCTOR V M. The HIF1 α -PFKFB₃ pathway: A key player in diabetic retinopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11):e4778-e4780.
- [36] SUN H J, XIONG S P, CAO X, et al. Polysulfide-mediated sulfhydration of SIRT1 prevents diabetic nephropathy by suppressing phosphorylation and acetylation of p65 NF- κ B and STAT3 [J]. *Redox Biol*, 2021, 38:101813.
- [37] ZHANG Y Y, TAN R Z, ZHANG X Q, et al. Calycosin ameliorates diabetes-induced renal inflammation via the NF- κ B pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:1671-1678.

(收稿日期: 2023-04-14 编辑: 田苗)