

基于网络药理学和分子对接技术探讨三黄糖肾康治疗 2 型糖尿病的分子作用机制

刘北¹, 奚悦^{2*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

2. 锦州医科大学附属第三医院, 辽宁 锦州 121001

摘要: 目的 基于网络药理学和分子对接技术探讨三黄糖肾康治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的分子作用机制。方法 利用 TCMSp、SymMap、TCMID 和 TCM Databases@Taiwan 数据库采集三黄糖肾康的有效成分, 通过检索文献来补充水蛭的有效成分, 在上述数据库及 Swiss Target Prediction 数据平台获取对应的靶点。借助 GeneCards、OMIM、TTD 数据库获取 T2DM 相关靶点。将药物 - 疾病共同靶点利用 String 11.5 和 Cytoscape 3.9.0 构建蛋白互作网络 (PPI) 图, 筛选出核心靶点, 通过 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析。利用 Autodock tools 1.5.7 将 PPI 网络图前 3 位靶点和对应的有效成分进行分子对接。结果 三黄糖肾康治疗 T2DM 的有效成分有 63 个, 159 个潜在靶点, 通过筛选得到 STAT3、INS、AKT1 等 54 个核心靶点, 槲皮素、小檗碱、木犀草素、大黄酸等 58 个关键成分。核心靶点主要涉及 HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路等 115 条通路。STAT3 与大黄酸、AKT1 与槲皮素和木犀草素、INS 与小檗碱分子对接良好。结论 三黄糖肾康可通过多个靶点、多条通路对 2 型糖尿病发挥调控作用。

关键词: 三黄糖肾康; 2 型糖尿病; 网络药理学; 分子对接; 木犀草素; 小檗碱

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)08-1702-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.004

Explore the molecular mechanism of Sanhuangtangshenkang in treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking technology

LIU Bei¹, XI Yue²

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. The Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medicine University, Jinzhou 121001, China

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of Sanhuangtangshenkang in the treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active components of Sanhuangtangshenkang were collected from TCMSp, SymMap, TCMID and TCM Databases@Taiwan databases, and the active components of Leech were supplemented by literature retrieval. The corresponding targets were obtained from the above databases and the Swiss Target Prediction data platform. GeneCards, OMIM, and TTD databases were used to obtain T2DM related targets. PPI map was constructed using String 11.5 and Cytoscape 3.9.0 for drug-disease co-targets, and core targets were screened out for GO and KEGG analysis through DAVID database. Using Autodock Tools1.5.7, the top three targets in PPI network diagram and corresponding active components were docked. **Results** There were 63 active components and 159 potential targets of Sanhuangtangshenkang in treatment of T2DM, including 54 core targets such as STAT3, INS, and AKT1, and 58 key components such as quercetin, berberine, luteolin, and rhein. The core targets mainly involve 115 pathways including HIF-1 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and TNF signaling pathway. STAT3 with rhein, AKT1 with quercetin and luteolin, respectively, and INS with berberine were well docked. **Conclusion** Sanhuangtangshenkang can regulate type 2 diabetes through multiple targets and pathways.

Key words: Sanhuangtangshenkang; type 2 diabetes mellitus; network pharmacology; molecular docking; luteolin; berberine

收稿日期: 2022-04-06

作者简介: 刘北, 女, 硕士在读, 研究方向为中西医结合治疗糖尿病及其并发症。E-mail: 1292228774@qq.com

*通信作者: 奚悦, 女, 主任医师, 博士, 研究方向为中西医结合治疗糖尿病及其并发症。E-mail: xiyue-ln@163.com

2021年全球有5.366亿糖尿病患者，中国作为糖尿病患者最多的国家，约占全球糖尿病患者的1/4^[1]，而2型糖尿病更是占全部糖尿病的90%~95%^[2]。根据2型糖尿病的临床症状，中医将其归为“消渴”“脾瘅”，病起阴虚燥热，日久则热灼津亏，热邪耗伤正气，而致气阴两伤，络脉痹阻，血脉瘀滞^[3]，并发症随之而来。而伴随的急性（代谢性）和慢性（系统性）并发症则是导致住院、残疾和过早死亡的主要原因^[4]，可见对并发症的防治应给予高度重视。中医特色理论指导下的中药复方在现代医学技术的验证及临床观察下，对防治2型糖尿病及其并发症的发展取得了不错的疗效。

本课题组研究的三黄糖肾康中药复方为辽宁中医药大学附属医院国家级名中医李敬林首创，方中包括黄精、黄芪、黄连、虎杖、泽兰、水蛭6味中药，具有补气养阴、活血化瘀之功效^[5]。前期研究发现，三黄糖肾康在控制血糖的同时还可干预2型糖尿病并发症，能减轻早期糖尿病肾病模型大鼠微炎症状态^[6]；经临床试验发现^[7]，早期糖尿病肾病患者服用6周三黄糖肾康能达到最佳的治疗效果，起到较理想的防治作用。在大鼠实验研究中，也证实了三黄糖肾康对2型糖尿病骨质疏松具有一定的治疗效果^[5, 8-9]。为了系统阐明三黄糖肾康治疗2型糖尿病的作用机制，本研究应用网络药理学^[10]和分子对接技术探讨药物成分、疾病和靶点之间的相互作用关系，也为进一步研究三黄糖肾康治疗2型糖尿病提供参考方向。

1 方法

1.1 三黄糖肾康的有效成分及对应靶点的筛选

从中药系统药理学分析平台（TCMSP，<https://tcmsp-e.com/>）、中医药证候关联数据库（SymMap，<http://www.symmap.org/>）、中医药综合数据库（TCMID，<http://www.megabionet.org/tcmid/>）、台湾中医药资料库（TCM Databases@Taiwan，<http://tcm.cmu.edu.tw/zh-tw/>）4个数据库中，搜索三黄糖肾康中黄精、黄芪、黄连、虎杖、泽兰、水蛭的有效成分，其中水蛭在此4个数据库中结果只有1个，故结合文献研究，扩充水蛭的有效成分，选取条件符合口服生物利用度（OB）≥30%，类药性（DL）≥0.18。

通过有机小分子生物活性数据库（PubChem，<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>）获取有效成分的SMILES结构，并依次输入到Swiss Target Prediction

在线分析平台（<http://swisstargetprediction.ch/>），与TCMSP数据库、SymMap数据库、TCMID数据库中获取的靶点进行整合去重。基于蛋白质数据库（Uniprot，<https://www.uniprot.org/>），进行靶点Genesymble的转换与校对，物种定为“Human”，选取经过Swiss-Prot验证过的靶点。

1.2 2型糖尿病靶点的筛选

在人类基因数据库（GeneCards，<https://www.genecards.org/>）、人类孟德尔遗传数据库（OMIM，<https://www.omim.org/>）、药物靶标数据库（TTD，<http://db.idrblab.net/ttd/>）中检索“type 2 diabetes”，以GeneCards为基准，获取筛选相关性（relevance score）≥40的靶点，若无交集则作为扩充选入疾病数据库中，再经过Swiss-Prot校正去重。

1.3 药物-疾病靶点蛋白交互网络的构建和核心靶点的筛选

通过Excel中vlookup函数获取药物、疾病共同靶点，借助String 11.5（<https://cn.string-db.org/>）检索共同靶点，物种选择“Homo sapiens”，互相作用阈值设定为“high confidence”(>0.7)，保存蛋白质相互作用数据。把得到的结果导入Cytoscape 3.9.0软件进行可视化分析。

1.4 GO富集分析与KEGG通路富集分析

利用DAVID生物信息数据库（<https://DAVID.ncifcrf.gov/home.jsp>），选择“Official-Gene-Symbol”对核心靶点进行基因本体（GO）富集分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，从生物学过程（BP）、分子功能（MF）、细胞组成（CC）和代谢通路4个方面分别进行富集分析。进入微生物在线数据分析平台（<http://www.bioinformatics.com.cn/>）对结果进行可视化展示。

1.5 “成分-靶点-通路”网络的构建

把三黄糖肾康中治疗2型糖尿病的核心靶点及其对应的有效成分与KEGG信号通路输送到Cytoscape 3.9.0软件中，制作成“成分-靶点-通路”网络图。

1.6 分子对接

通过以上结果的分析，选取排名靠前的核心有效成分和核心靶点进行分子对接验证。从TCMSP获取有效成分的MOL格式文件，用Autodock tools 1.5.7对其进行加氢处理，选为配体。在RCSB PDB数据库（<https://www.rcsb.org/>）中搜索靶点蛋白的晶体结构，下载PDB格式至Autodock tools 1.5.7中，

对其进行去水，加氢处理。根据每个受体蛋白结构的大小不同，定义不同的 Grid Box 盒子，选择默认参数，采用拉马克遗传算法（Lamarckian GA4.2），将受体蛋白和配体分子进行半柔性对接，获取靶点与有效成分的结合能。最后通过 Pymol 2.4 制作有效成分与靶点的结合模式图。

2 结果

2.1 三黄糖肾康的有效成分

筛选去重后共得到 68 个有效成分，这 68 个有效成分对应的潜在作用靶点去重校正有 1 267 个。结果显示 5 个有效成分无靶点，因此最终得到有靶点的有效成分 63 个，见表 1。

表 1 三黄糖肾康有效成分

Table 1 Active ingredients of Sanhuangtangshenkang

MOL ID	有效成分	OB/%	DL	来源中药
MOL001792	DFV	32.76	0.18	黄精
MOL002714	baicalein	33.52	0.21	黄精
MOL002959	3'-methoxydaidzein	48.57	0.24	黄精
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	黄精
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	71.12	0.18	黄精
MOL000546	diosgenin	80.88	0.81	黄精
MOL006331	4',5-dihydroxyflavone	48.55	0.19	黄精
MOL009763	(+)-syringaresinol- <i>O</i> -beta- <i>D</i> -glucoside	43.35	0.77	黄精
MOL003889	methylprotodioscin_Qt	35.12	0.86	黄精
MOL009760	sibiricoside A_Qt	35.26	0.86	黄精
MOL009766	zhonghualiaoine 1	34.72	0.78	黄精
MOL001454	berberine	36.86	0.78	黄连
MOL002894	berberrubine	35.74	0.73	黄连
MOL002897	epiberberine	43.09	0.78	黄连
MOL002903	(<i>R</i>)-Canadine	55.37	0.77	黄连
MOL002904	berlambine	36.68	0.82	黄连
MOL002907	cchoroside A_qt	104.95	0.78	黄连
MOL000622	magnograndiolide	63.71	0.19	黄连
MOL000785	palmatine	64.60	0.65	黄连
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	黄连
MOL002668	worenine	45.83	0.87	黄连
MOL006397	jatrorrhizine	30.44	0.75	黄连
MOL013352	obacunone	43.29	0.77	黄连
MOL010616	eckol	87.06	0.63	黄连
MOL000762	palmidin A	35.36	0.65	黄连
MOL008647	moupinamide	86.71	0.26	黄连
MOL000239	jaranol	50.83	0.29	黄芪
MOL000033	(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimethyl-17-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	黄芪
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	黄芪
MOL000371	3,9-di- <i>O</i> -methylnissolin	53.74	0.48	黄芪
MOL000378	7- <i>O</i> -methylisomucronulatol	74.69	0.30	黄芪
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside	36.74	0.92	黄芪
MOL000380	(6 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i>)-9,10-dimethoxy-6 <i>a</i> ,11 <i>a</i> -dihydro-6 <i>H</i> -benzofuran[3,2- <i>c</i>]chromen-3-ol	64.26	0.42	黄芪
MOL000387	bifendate	31.10	0.67	黄芪
MOL000392	formononetin	69.67	0.21	黄芪
MOL000417	calcosin	47.75	0.24	黄芪
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	黄芪
MOL000433	FA	68.96	0.71	黄芪
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di- <i>O</i> -glucosiole	49.28	0.62	黄芪
MOL000442	1,7-dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48	黄芪
MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58	黄芪

续表 1

MOL ID	有效成分	OB/%	DL	来源中药
MOL011076	(+)-medicarpin	60.46	0.34	黄芪
MOL009722	L-folinic acid	31.79	0.74	黄芪
MOL000398	isoflavanone	109.99	0.30	黄芪
MOL004492	chrysanthemaxanthin	38.72	0.58	黄芪
MOL013288	picralinal	58.01	0.75	虎杖
MOL013287	physovenine	106.21	0.19	虎杖
MOL013281	6,8-dihydroxy-7-methoxyxanthone	35.83	0.21	虎杖
MOL002280	torachrysone-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	虎杖
MOL002268	rhein	47.07	0.28	虎杖
MOL002259	physciondiglicoside	41.65	0.63	虎杖
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	虎杖
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	虎杖
MOL005828	nobiletin	61.67	0.52	虎杖
MOL001406	crocetin	35.30	0.26	水蛭
MOL000953	cholesterol ^[11]	37.87	0.68	水蛭
MOL005043	campest-5-en-3beta-ol ^[11]	37.58	0.71	水蛭
MOL005970	eucalyptol	60.62	0.32	泽兰
MOL012617	torulene	33.49	0.55	泽兰
MOL000211	mairin	55.38	0.78	黄芪、泽兰
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	黄芪、泽兰
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	黄精、黄芪、虎杖、泽兰
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	黄连、黄芪、虎杖

2.2 T2DM 的靶点

GeneCards 数据库中搜索出 2 型糖尿病的靶点 13 339 个, OMIM 数据库中搜索出 302 个, TTD 数据库中搜索出 95 个, 经过相关性 ≥ 40 的筛选, Swiss-Prot 校正去重, 共得到 449 个。

2.3 药物 - 疾病核心靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络图

通过函数的调用，得到药物、疾病共同靶点 159 个。将 159 个潜在靶点录入到 String 11.5，以 0.7 的概率置信度评分，下载 tsv 文件，将保存的数据发送到 Cytoscape 3.9.0 软件，用“Analyze Network”分析数据。结果显示包含了 154 个节点（排除 5 个孤立节点），1 286 条边，以度值（degree） ≥ 20 为标准，得到三黄糖肾康作用于 2 型糖尿病的 54 个核心靶点，构建核心靶点 PPI 网络图，见图 1，圆形面积越大，代表度值越大，说明该节点越重要。

2.4 GO 和 KEGG 分析结果

应用 DAVID 数据库对核心靶点进行 GO 和 KEGG 分析。根据 $P < 0.05$ 进行排序，选取各项前 20 进行可视化展示。GO 富集分析一共 517 条，其中 BP 有 415 条，主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、凋亡过程的负调控、基因表达的正调控、DNA 模板化转录的正调控、细胞增殖的正调控等方面；CC 有 41 条，主要包括细胞核、细胞质、

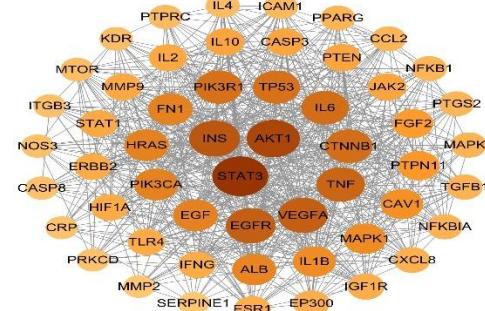


图 1 核心靶点 PPI 网络图

Fig. 1 PPI network of the core targets

细胞膜、细胞质基质、细胞外间隙等方面；MF 有 61 条，主要包括蛋白质结合、同蛋白结合、酶结合、转录因子结合、蛋白激酶结合等方面，见图 2。

KEGG 富集到了 115 条通路，主要涉及到 HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、FoxO 信号通路、胰岛素抵抗、TOLL 样受体信号通路等。此外，还发现了一些参与该通路的非糖尿病疾病，如前列腺癌、胰腺癌等癌症通路，乙型肝炎、丙型肝炎等肝病，美洲锥虫病、甲型流感、弓形虫病、利什曼病、麻疹、肺结核等传染病，炎症性肠病及黏着斑等。排名越靠前，越能提示三黄糖肾康治疗 2 型糖尿病的主要生物学功能及作用机制，见图 3。

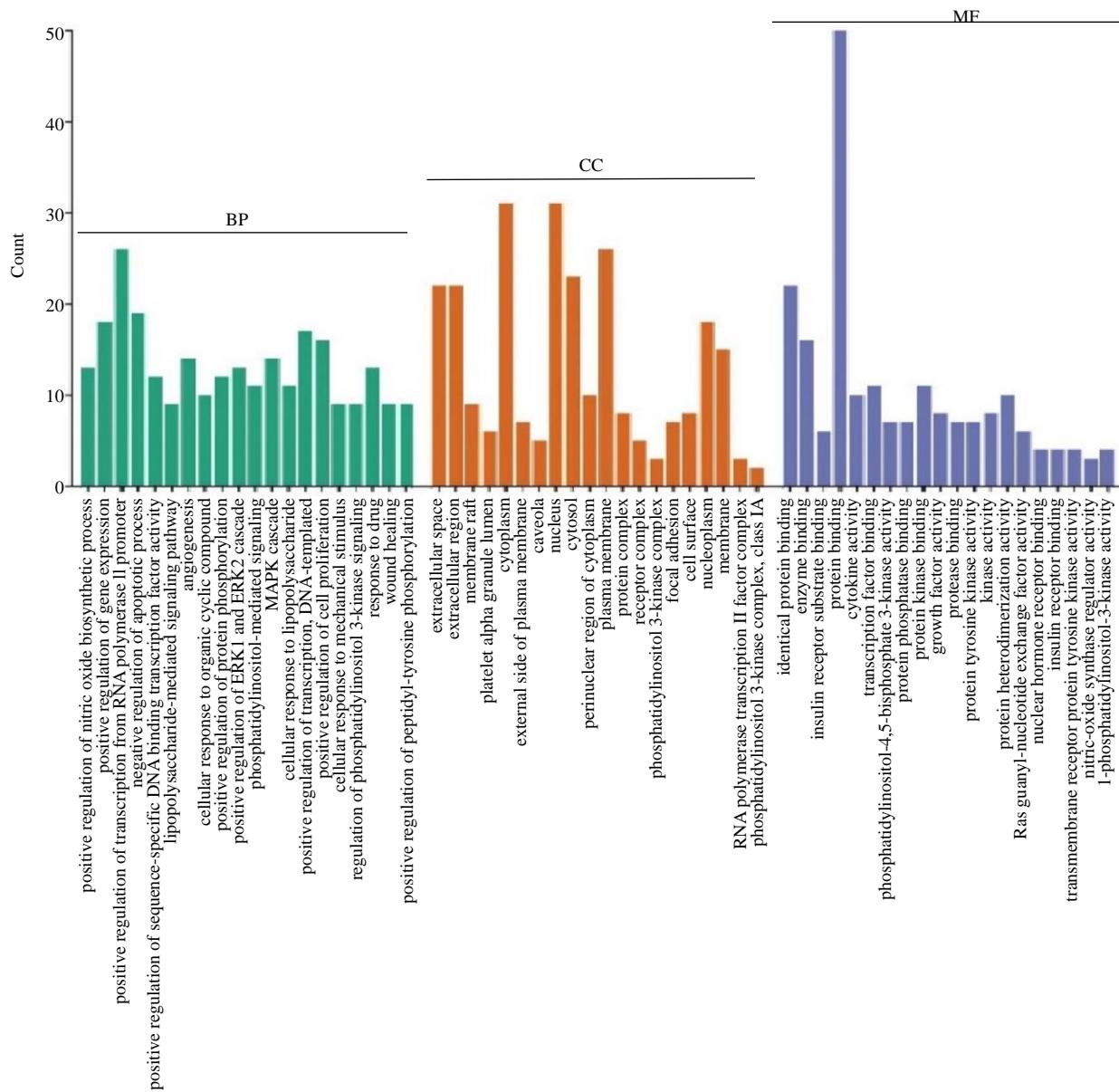


图 2 GO 富集分析

Fig. 2 GO enrichment analysis

2.5 “成分 - 靶点 - 通路” 网络的构建

把三黄糖肾康中治疗 2 型糖尿病的核心靶点及其对应有效成分与 KEGG 信号通路富集分析的前 20 条通路输送到 Cytoscape 3.9.0 软件中，制作成“成分 - 靶点 - 通路”网络图进行可视化展示，见图 4。通过“Analyze Network”分析，共得到 132 个节点，865 条边，得到关键有效成分 58 个。图 4 中有效成分距离圆心越近，连接的靶点越多，其中槲皮素（MOL000098）连接核心靶点 35 个、小檗碱（MOL001454）24 个、木犀草素（MOL000006）23 个、大黄酸（MOL002268）19 个、毛蕊异黄酮

（MOL000417）17 个、黄芩素（MOL002714）16 个、山奈酚（MOL000422）16 个、薯蓣皂苷元（MOL000546）14 个、异鼠李素（MOL000354）13 个、川陈皮素（MOL005828）13 个，排名越靠前，越是相对重要的有效成分。

2.6 分子对接

将 PPI 网络中度值排名前 3 位的靶蛋白与“成分 - 靶点 - 通路”网络对应的度值前 4 位的有效成分进行分子对接验证。结果显示 STAT3（PDB ID: 6NJS）与大黄酸（rhein）结合能为 -6.13 kJ/mol；AKT1（PDB ID: 1UNQ）与槲皮素（quercetin）结

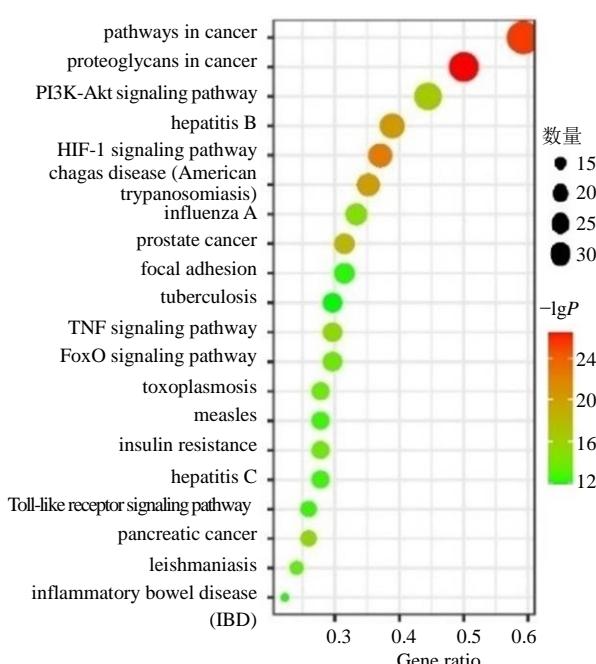


图3 KEGG通路富集分析
Fig. 3 KEGG pathway enrichment analysis

合能为 -6.28 kJ/mol , 与木犀草素(luteolin)结合能为 -6.38 kJ/mol ; INS(PDB ID: 1JK8)与小檗碱(berberine)结合能为 -7.46 kJ/mol , Pymol展示结果见图5。结合能均 $<-5.0\text{ kJ/mol}$, 表示它们有较好的活性。

3 讨论

在过去的几年里, 大部分的药物设计都是为了能够研制发挥多靶点的化合物, 来治疗糖尿病这种复杂的疾病^[12]。实验证明中药所含有效成分多, 作用靶点多, 进而发挥多种生理作用。本研究从网络药理学和分子对接的角度出发, 探讨了三黄糖肾康治疗2型糖尿病中潜在的作用靶点和可能存在的作用机制。

本研究结果显示, 三黄糖肾康可通过58个关键有效成分作用到54个核心靶点来治疗2型糖尿病。PPI网络结果分析显示, 核心靶蛋白STAT3、INS、AKT1等在网络中连通性高, 在治疗中可能发挥较重要的作用。在高糖毒性下磷酸化的STAT3, 可增加血管内皮生长因子的表达, 引起视网膜病

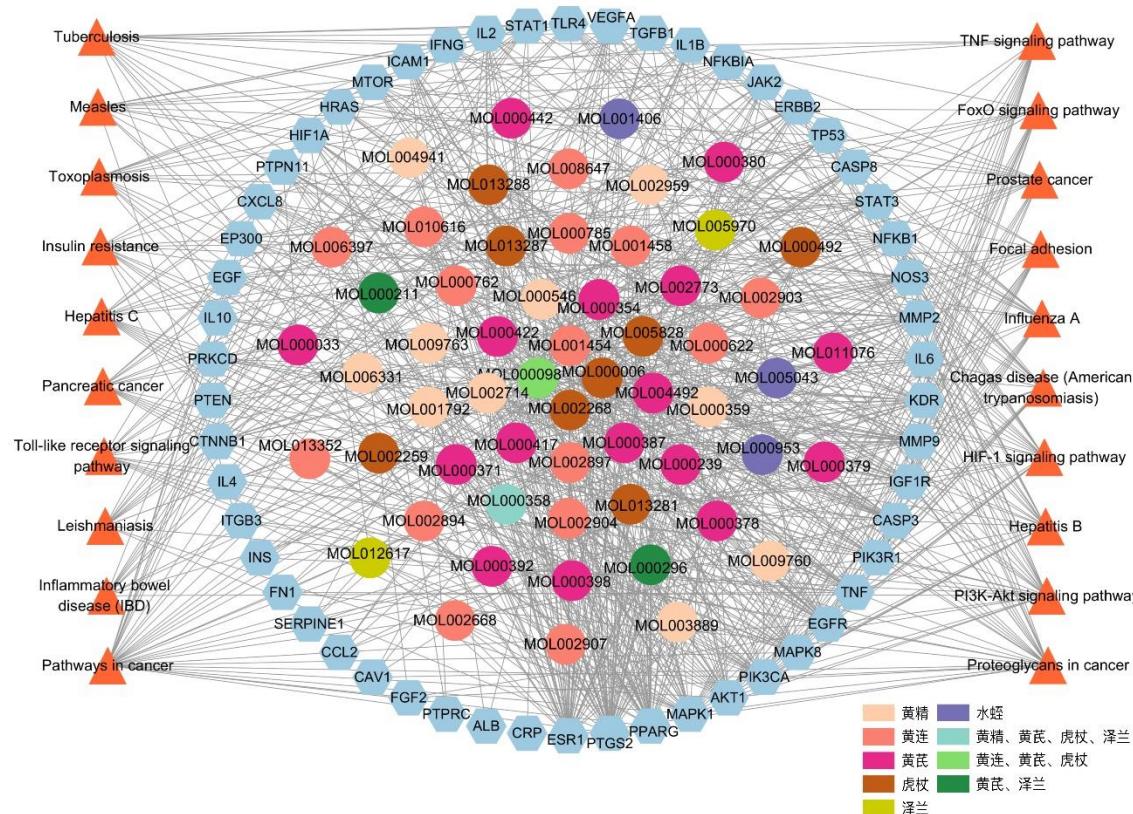


图4 “成分-靶点-通路”网络图
Fig. 4 “Ingredient - target - pathway network” network

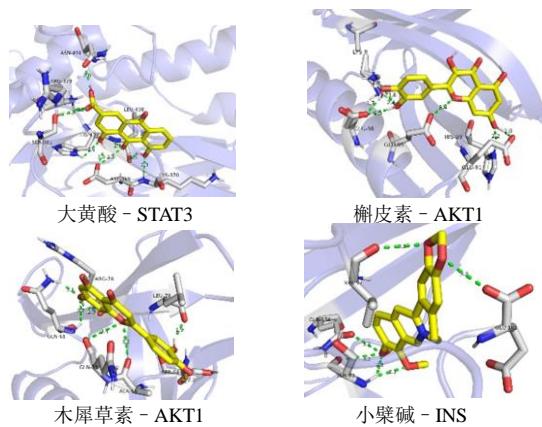


图 5 关键有效成分与核心靶点分子对接模式图

Fig. 5 Molecular models of key active ingredients binding to the core targets

变^[13]; 可促进肝脏脂肪生成和糖异生, 降低糖原合成, 增加高血糖和高脂血症的可能性^[14]。有研究^[15]发现 INS 可降低新诊断的 2 型糖尿病患者血清中 IL-6R、TIMP-2、PDGF-BB、TNF-RII 等细胞因子, 表现出超强抗炎作用。在脂肪细胞分化过程中, 急性抑制 AKT1 会钝化脂肪特征转录程序的激活, 导致脂肪积累^[16]。

通过构建“成分 - 靶点 - 通路”网络模式, 展示出三黄糖肾康中槲皮素、小檗碱、木犀草素、大黄酸等有效成分在治疗 2 型糖尿病有巨大潜力。研究表明槲皮素可降低肝组织中的葡萄糖-6-磷酸酶, 增加己糖激酶活性对抗肝组织氧化损伤, 从而保护肝组织^[17]; 消除氧化应激以降低 2 型糖尿病铁死亡来实现胰岛 β 细胞正常功能^[18]。小檗碱可通过改善肠道 GLP-2 分泌、肠道屏障和肠道菌群来减缓糖尿病前期向 2 型糖尿病的发展^[19]。木犀草素可作用于血管膜周脂肪, 减少炎症和氧化应激, 避免其抗收缩表型, 有助于改善内皮功能^[20]。大黄酸能提高 2 型糖尿病小鼠的 GLP-1 活性, 增加回肠末端 L 细胞数量, 以促进胰岛素的分泌^[21]。对核心靶点 STAT3、INS、Akt1 及其对应的有效成分槲皮素、小檗碱、木犀草素、大黄酸进行分子对接验证, 均存在结合位点, 结合能力良好, 从空间立体角度说明了三黄糖肾康治疗 2 型糖尿病的可信度。

通过对 GO 和 KEGG 分析, 发现三黄糖肾康涉及了 HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路等 115 条通路在细胞核、细胞质基质、胞外区等细胞成分中通过对一氧化氮生物合成的正向调控、凋亡过程的负调控、蛋白质磷酸化的正向调

控等生物学过程, 发挥细胞因子活性、蛋白质结合、酶结合等分子功能来干预 2 型糖尿病。有研究发现 2 型糖尿病患者血管钙化可能与 HIF-1 水平升高有关^[22], 且 HIF-1 信号通路的激活会加重肾小球和肾小管细胞的促炎和促纤维化作用, 导致肾损伤^[23]。PI3K-Akt 信号通路能调控血管平滑肌细胞的成骨分化, 可导致 2 型糖尿病患者下肢动脉钙化^[24]。TNF- α 通过 cGK-I α 抑制 GKAP42 蛋白水平, 进一步降低 IRS-1 酪氨酸磷酸化, 调节 GLUT4 易位, 引起胰岛素抵抗^[25]。

本研究以网络药理学为基础, 在分子对接技术的模拟下, 阐释了三黄糖肾康治疗 2 型糖尿病的潜在分子机制。此前课题组实验靶标 STAT3^[8]、TNF^[9]、IL6^[9]、NF- κ B^[6]、CCL2 (MCP-1)^[6]、CRP^[6]出现在此次网络药理学结果中, 印证了本次研究的可靠性。多靶点、多途径的治疗优势为进一步研究其防治并发症提供新的思路和依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1): S13-S28.
- [3] 张淼, 李敬林, 陈海铭. 李敬林教授从气阴亏虚、痰瘀互结论治糖尿病合并冠心病的经验探析 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1684-1686.
- [4] Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes) [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1165-1172.
- [5] 李娜, 奚悦. 三黄糖肾康颗粒对 2 型糖尿病大鼠骨质血清淀粉样蛋白 A 影响 [J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(5): 647-649.
- [6] 奚悦, 李敬林. 三黄糖肾康颗粒对早期糖尿病肾病模型大鼠微炎症状态的影响 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(30): 3770-3775.
- [7] 奚悦, 李敬林. 益气活络方对早期 2 型糖尿病肾病患者的临床疗效 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(6): 485-487.
- [8] 王静怡, 奚悦. 三黄糖肾康对 2 型糖尿病并发骨质疏松症大鼠瘦素表达的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2015,

- 18(24): 2966-2970.
- [9] 王冠, 王静怡, 奚悦. 三黄糖肾康对2型糖尿病大鼠骨组织肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6表达的影响 [J]. 天津医药, 2015, 43(11): 1292-1295.
- [10] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [11] 荆文光, 符江, 刘玉梅, 等. 水蛭的化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 120-123.
- [12] Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, et al. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs [J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1987.
- [13] Cai Y, Zhang X, Xu X, et al. Effects of puerarin on the retina and STAT3 expression in diabetic rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5480-5484.
- [14] Xu L, Li Y, Yin L, 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.
- [15] He J, Dai P, Liu L, et al. The effect of short - term intensive insulin therapy on inflammatory cytokines in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2022, 14(3): 192-204.
- [16] Kajno E, McGraw T E, Gonzalez E. Development of a new model system to dissect isoform specific Akt signalling in adipocytes [J]. *Biochem J*, 2015, 468(3): 425-434.
- [17] Oyedemi S O, Nwaogu G, Chukwuma C I, et al. Quercetin modulates hyperglycemia by improving the pancreatic antioxidant status and enzymes activities linked with glucose metabolism in type 2 diabetes model of rats: In silico studies of molecular interaction of quercetin with hexokinase and catalase [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(2): e13127.
- [18] Li D, Jiang C, Mei G, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic beta cells in type 2 diabetes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2954.
- [19] Wang Y, Liu H, Zheng M, et al. Berberine slows the progression of prediabetes to diabetes in Zucker diabetic fatty rats by enhancing intestinal secretion of glucagon-like peptide-2 and improving the gut microbiota [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 609134.
- [20] Queiroz M, Leandro A, Azul L, et al. Luteolin improves perivascular adipose tissue profile and vascular dysfunction in Goto-Kakizaki rats [J]. *Int J Molecular Sci*, 2021, 22(24): 13671.
- [21] Wang R, Zang P, Chen J, et al. Gut microbiota play an essential role in the antidiabetic effects of rhein [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6093282.
- [22] Li G, Lu W H, Ai R, et al. The relationship between serum hypoxia-inducible factor 1alpha and coronary artery calcification in asymptomatic type 2 diabetic patients [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 52.
- [23] Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: Modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(2): 280-286.
- [24] Chai S, Chen Y, Xin S, et al. Positive association of leptin and artery calcification of lower extremity in patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 583575.
- [25] Ando Y, Shinozawa Y, Iijima Y, et al. Tumor necrosis factor (TNF)- α -induced repression of GKAP42 protein levels through cGMP-dependent Kinase (cGK)-I α causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(9): 5881-5892.

[责任编辑 高源]