

基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芩治疗糖尿病心肌病的作用机制

孙玉凤¹, 葛卓琦², 李银洛¹, 白雪³, 林淑娴^{2,3}, 陈琦^{3*}

1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025

2. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550025

3. 贵州省人民医院, 贵州 贵阳 550002

摘要: **目的** 运用网络药理学方法和分子对接技术探讨黄芩抗糖尿病心肌病的活性成分及潜在的作用机制, 为后续开展实验研究提供生物信息学基础。 **方法** 通过 TCMSP 数据库及 Swiss Target Prediction 数据搜集黄芩活性成分与靶点; 采用 GeneCards、OMIM 数据库查找糖尿病心肌病相关靶点; 利用 Venny 2.1.0 获取药物和糖尿病心肌病的交集靶点; 借助 String 平台和 Cytoscape 3.9.0 软件拓扑分析并筛选出核心成分及靶点; 利用 DAVID 数据库进行黄芩治疗糖尿病心肌病靶点基因本体 (GO) 分析和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 采用 AutoDock 1.5.7 和 PyMOL 2.4.1 软件进行分子对接及可视化作图。 **结果** 共筛选出 36 个黄芩活性成分, 与糖尿病心肌病的 151 个交集靶点。GO 富集分析得到 775 条生物过程, 167 条分子功能, 86 条细胞组分; KEGG 通路分析得到 169 条, 其中晚期糖基化终末产物及其受体 (AGE-RAGE)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、肿瘤坏死因子 (TNF)、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 是较关键的通路。分子对接结果显示, 汉黄芩素、黄芩素、表小檗碱、黄芩新素等与 Akt1、TNF、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、白细胞介素-6 (IL-6) 蛋白等有较强的相互作用, 其中与黄芩素结合性最好。 **结论** 黄芩对糖尿病心肌病的治疗作用可能是汉黄芩素、黄芩素、表小檗碱、黄芩新素等活性成分通过调控 Akt1、TNF、GAPDH、IL-6 等靶点, 作用于 AGE-RAGE、PI3K-Akt、MAPK 等信号通路来实现的。

关键词: 黄芩; 糖尿病心肌病; 网络药理学; 分子对接; 汉黄芩素; 黄芩素; 表小檗碱; 黄芩新素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-1910-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.014

Mechanism of *Scutellariae Radix* in treatment of diabetic cardiomyopathy based on network pharmacology and molecular docking technique

SUN Yu-feng¹, GE Zhuo-qi², LI Yin-luo¹, BAI Xue³, LIN Shu-xian^{2,3}, CHEN Qi³

1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

2. Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China

3. Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

Abstract: Objective To explore the active ingredients and potential mechanism of *Scutellariae Radix* anti-diabetic cardiomyopathy by network pharmacology and molecular docking techniques, and to provide a bioinformatics basis for further experimental studies.

Methods The effective components and drug targets of *Scutellariae Radix* were collected by TCMSP database and SwissTargetPrediction data. GeneCards and OMIM databases were used to identify diabetic cardiomyopathy-related targets. Using Venny 2.1.0 obtain crossover targets of drug and diabetic cardiomyopathy. With String Platform and Cytoscape 3.9.0 Software topology analysis and screening of nucleotide components and targets. DAVID databases was used to analyze the KEGG and GO enrichment pathway of *Scutellariae Radix* against diabetic cardiomyopathy. Finally, AutoDock1.5.6 and PyMOL2.4.1 software were used for molecular docking and visualization. **Results** A total of 36 active ingredients of *Scutellariae Radix* were screened, and 151 crossover targets were identified. GO enrichment analysis yielded 775 biological processes, 167 molecular functions and 86 cellular components. KEGG pathway analysis was performed on 169 genes, of which AGE-RAGE, PI3K-Akt, MAPK, TNF, and HIF-1 were the more

收稿日期: 2023-03-15

基金项目: 贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目 (gzwkj2021-461); 贵州省高层次创新型人才“千层次”人才培养项目 (GZSYQCC[2023]008)

作者简介: 孙玉凤, 女, 硕士研究生, 主要从事中药药理学基础研究。E-mail: 2498205310@qq.com

*通信作者: 陈琦, 女, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为临床药学、药理学及药事管理。E-mail: 241081573@qq.com

critical pathways. Molecular docking results showed that wogonin, baicalein, epiberberine, Skullcapflavone II had strong interaction with Akt1, TNF, GAPDH, IL-6 proteins, among which the binding with baicalein was the best. **Conclusion** Effect of *Scutellariae Radix* on diabetic cardiomyopathy may be realized by the regulation of Akt1, TNF, GAPDH1, IL-6 and other core targets by active ingredients such as wogonin, baicalein, epiberberine, and Skullcapflavone II, acting on AGE-RAGE, PI3K-Akt, MAPK, and other signaling pathways to achieve.

Key words: *Scutellariae Radix*; diabetic cardiomyopathy; network pharmacology; molecular docking; wogonin; baicalein; epiberberine; Skullcapflavone II

据 2021 年国际糖尿病联合会数据统计, 目前世界上有 5.37 亿 20~79 岁的成年人患有糖尿病, 而我国患病人数高达 1.4 亿, 居世界首位, 预计 2045 年将达到 1.74 亿^[1]。糖尿病作为代谢性疾病之一, 可导致多器官损伤, 糖尿病心脏病变则是糖尿病患者死亡的主要原因^[2-3]。而糖尿病心肌病是多种病因导致的一种疾病, 其发病机制复杂, 且在糖尿病心脏病变中, 具有较高的发病率和严重的不良预后, 备受人们关注^[4]。目前临床上还未有针对该病的治疗及预防的药物, 故寻求新的治疗技术和方法迫在眉睫。

近年来, 随着中医药的发展, 中药及其单体成分在糖尿病心肌病的治疗中发挥了重要作用, 特别是中药及活性成分新靶点的发现很有可能成为治疗糖尿病引起心肌病变的重要靶标。黄芩是唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 干燥根, 具有泻火燥湿、解毒宁心等功效, 据 2021 年版《糖尿病心肌病病症结合诊疗指南》强烈推荐其用于治疗中度糖尿病心肌病及热毒炽盛引起的心律失常^[5-6]。黄芩中含有黄芩素、黄芩新素、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷等黄酮类化合物, 具有降低血糖、抗炎、抗氧化和抑制细胞凋亡等作用^[7-11]。黄芩有效成分被广泛应用于糖尿病及其并发症的防治中, 能有效改善糖尿病并发的心肌缺血和抑制心肌纤维化^[12]。因此, 黄芩有效成分在糖尿病心肌病防治方面有着广阔的空间, 需要进一步开发和探索。

网络药理学是从整体角度预测药物与疾病之间的相互作用, 揭示药物成分、靶点、疾病之间复杂的生物网络关系^[13], 分子对接则通过受体蛋白与配体药物分子之间的相互作用来分析、预测其结合模式和亲合力的一种理论模拟方法^[14]。本研究基于网络药理学方法和分子对接技术, 挖掘黄芩活性成分及治疗糖尿病心肌病的主要靶点、相关通路, 阐明黄芩治疗糖尿病心肌病潜在的作用机制, 为黄芩治疗糖尿病心肌病提供细胞分子层面的参考。

1 材料与方法

1.1 黄芩潜在活性成分及作用靶点的筛选

借助中药系统药理学分析平台 (TCMSP, <https://tcmsp-e.com>) 以“黄芩”为关键词检索黄芩中的化学成分及对应靶点, 并以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 筛选该药的活性成分, 并获取各成分相应的靶点^[15]。对于无法获得的靶点则通过 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>) 数据库对其进行补充。

1.2 疾病靶点的筛选

通过人类孟德尔遗传数据库 OMIM (<http://www.omim.org/>)、疾病相关联数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 以“diabetic cardiomyopathy”为关键词, 进行人类基因检索。合并 2 个数据库糖尿病心肌病疾病靶点, 剔除重复靶点后, 得到糖尿病心肌病疾病靶点。

1.3 靶标蛋白基因名的确定及活性成分 - 靶点网络图的构建

在蛋白数据库 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 中下载人类全基因名称与黄芩成分对应靶点进行匹配, 得到相应靶点标准化的基因名称。与 SwissTargetPrediction 数据库检索到的靶点进行综合, 去重得到成分靶点。将成分靶点与疾病靶点输入 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 在线平台, 得到交集靶点, 即黄芩抗糖尿病心肌病的作用靶点。将黄芩活性成分及交集靶点对应导入 Cytoscape 3.9.0 软件 (<http://www.cytoscape.org/>) 构建“活性成分 - 靶点”网络图。

1.4 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络

将 1.3 项下得到的交集靶点导入 String (<https://cn.string-db.org/>) 数据库中, 选择“Multiple proteins”, 设置物种为“Homo sapiens”, 选择最小交互打分为 0.4 隐藏离散蛋白, 导出 PPI 网络分析“TSV”格式文件。将该文件导入 Cytoscape 3.9.0 软件中, 并借助软件分析工具对网络进行拓扑参数

分析, 根据 degree 值调节节点大小和颜色深浅, 绘制 PPI 网络关系图, 并筛选 degree 值靠前的靶点为核心靶点。

1.5 基因本体 (GO) 富集分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 信号通路分析

将 1.3 项下的交集靶点导入 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>) 数据库, 通过输入靶基因名称列表并限定物种为人, 进行 GO 富集分析及 KEGG 代谢通路富集分析, 其中 GO 分析包括生物学过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF), 并用微生信在线工具 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 将其结果可视化。最后利用 Cytoscape 3.9.0 软件构建其“活性成分-靶点-通路”网络图。

1.6 分子对接

选取 Cytoscape 3.9.0 软件分析结果 degree 值前 10 位的黄芩有效成分与潜在作用靶点, 在 TCMSP 数据库检索下载小分子“mol2”格式文件和在 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库下载大分子分辨率高的 3D 结构, 并保存分析“pdb”格式文件, 导入 PyMOL 2.4.1 软件对蛋白配体移除水分子、小分子配体, 再将其导入 AutoDockTools 1.5.7 软件对大分子蛋白进行加氢、计算电荷并设置为原子类型。最后选中所有活性位点, 通过 AutoDock Tools 1.5.7 设置对接盒子进行分子对接, 最后采用 PyMOL 2.4.1 软件对结合位点进行可视化处理。

2 结果

2.1 黄芩活性成分及靶点的筛选

利用检索 TCMSP 数据库以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 进行筛选, 共得到 36 个活性成分, 见表 1。通过 TCMSP 和 SwissTargetPrediction 数据库共收集到 2 828 成分靶点进行综合, 剔除重复及无标准靶点后得到 513 个黄芩活性成分相关的靶点。

2.2 糖尿病心肌病潜在靶点预测

以“diabetic cardiomyopathy”为关键词, 通过 GeneCards 和 OMIM 数据库分别检索糖尿病心肌病的相关靶点, 并采用微生信在线绘图, 分别获得 474、1 131 个疾病靶点。去除 92 个重复靶点, 合并去重得到 1 513 个潜在靶点。

2.3 黄芩活性成分-靶点网络的构建

将筛选出的活性成分与该成分对应的靶点导入 Cytoscape 3.9.0 软件中, 分析得到活性成分-靶点网络, 见图 1。该网络包含 171 节点, 2 180 条边, 其中形状越大表示其 degree 值越高, 相互作用越强。

表 1 黄芩活性成分

Table 1 Active ingredients of *Scutellaria baicalensis*

编号	活性成分	OB/%	DL
HQ1	ent-epicatechin	48.96	0.24
HQ2	wogonin	30.68	0.23
HQ3	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenyl-chroman-4-one	55.23	0.20
HQ4	β -sitosterol	36.91	0.75
HQ5	sitosterol	36.91	0.75
HQ6	stigmaterol	43.83	0.76
HQ7	norwogonin	39.40	0.21
HQ8	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	31.71	0.35
HQ9	coptisine	30.67	0.86
HQ10	bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate	43.59	0.35
HQ11	supraene	33.55	0.42
HQ12	acacetin	34.97	0.24
HQ13	baicalein	33.52	0.21
HQ14	diop	43.59	0.39
HQ15	epiberberine	43.09	0.78
HQ16	5,8,2'-trihydroxy-7-methoxyflavone	37.01	0.27
HQ17	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	33.82	0.45
HQ18	carthamidin	41.15	0.24
HQ19	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychalcone	69.04	0.22
HQ20	dihydrobaicalin_qt	40.04	0.21
HQ21	eriodictiol (flavanone)	41.35	0.24
HQ22	salvigenin	49.07	0.33
HQ23	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	45.05	0.33
HQ24	5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone	37.01	0.24
HQ25	dihydrooroxylin A	38.72	0.23
HQ26	skullcapflavone II	69.51	0.44
HQ27	oroxylin a	41.37	0.23
HQ28	panicolin	76.26	0.29
HQ29	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone	36.56	0.27
HQ30	neobaicalein	104.34	0.44
HQ31	dihydrooroxylin	66.06	0.23
HQ32	moslosooflavone	44.09	0.25
HQ33	11,13-eicosadienoic acid, methyl ester	39.28	0.23
HQ34	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	36.63	0.27
HQ35	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	74.24	0.26
HQ36	rivularin	37.94	0.37

表明该成分所对应的靶点越多、靶点与成分之间的相互作用越强、成分越核心, 体现了黄芩多成分、多靶点的特点。

2.4 关键作用靶点筛选与靶点 PPI 网络构建

利用 Venny 2.1.0 绘制黄芩活性成分靶点与糖尿病心肌病靶点的交集, 得到 151 个共同靶点, 见图 2。并将共同靶点导入 String 在线网络平台, 设置置信度 > 0.4 , 进行分析, 下载 TSV 格式文件, 导入 Cytoscape 3.9.0, 得到 PPI 网络图, 见图 3, 该图包括 151 个节点, 2 300 条边, 其中节点越大, 颜

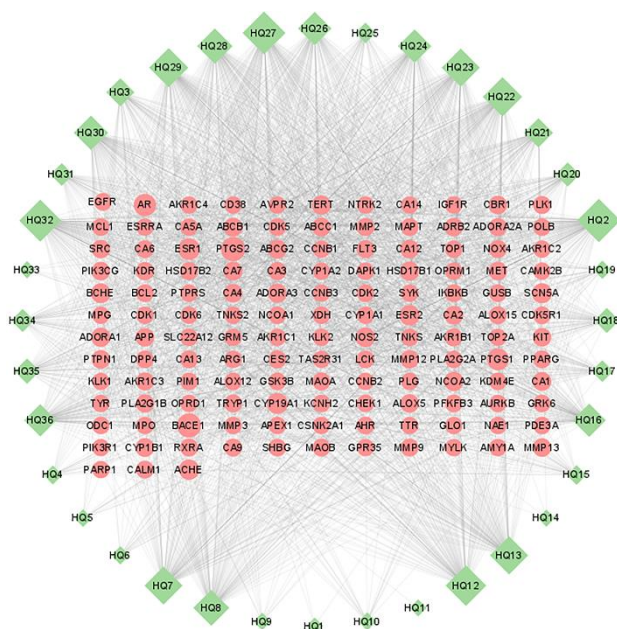


图 1 活性成分 - 靶点网络

Fig. 1 Active component - target network



图 2 活性成分 - 糖尿病心肌病靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of active component - diabetic cardiomyopathy targets

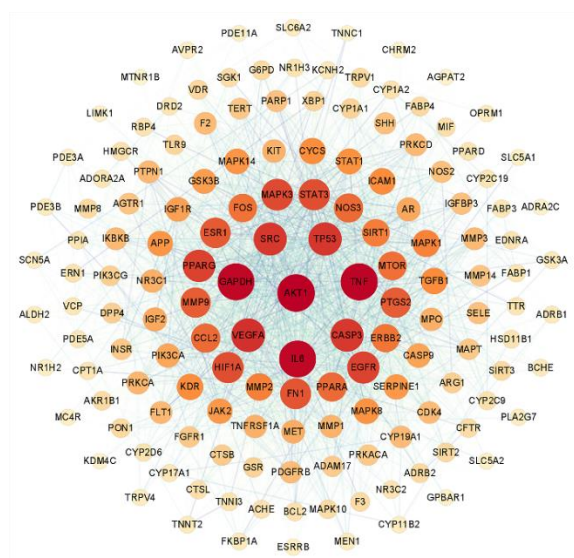


图 3 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network

色越深,代表其 degree 值越大,连线越粗代表蛋白间的相互作用越强。根据 degree 值、中介系数中心性、接近度中心性得到蛋白激酶 B1 (Akt1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 等 10 个靶点为核心靶点,见表 2。

表 2 核心靶点信息

Table 2 Information of key targets

靶点	degree	中介系数中心性	接近度中心性
Akt1	103	0.077 407 652	0.757 575 758
TNF	101	0.047 383 742	0.750 000 000
GAPDH	100	0.059 511 341	0.746 268 657
IL-6	100	0.051 080 222	0.746 268 657
VEGFA	85	0.022 866 734	0.697 674 419
TP53	83	0.018 552 856	0.681 818 182
SRC	82	0.029 294 563	0.684 931 507
CASP3	82	0.022 582 775	0.684 931 507
PPARG	79	0.057 498 696	0.672 645 740
EGFR	78	0.029 810 432	0.672 645 740

2.5 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

运用 DAVID 在线数据库,对共同靶点进行 GO 功能富集分析,得到 775 条 BP 条目、86 条 CC 条目和 167 条 MF 条目,根据分析将各类 GO 功能富集按 P 值进行排序,取排名前 10 位的条目进行作图,见图 4。其柱状图越高,则靶点在该通路上所富集的靶标蛋白越多,说明这条通路更重要。

结果可见,BP 主要涉及对丝裂原活化蛋白激酶级联正调节、基因表达的正向调控、药物反应、丝裂原活化蛋白激酶活性的正向调节等;CC 主要集中在受体复合物、质膜、膜筏、高分子配合物及胞外区等;MF 主要体现酶结合位点、相同蛋白的结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性及蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性等。

KEGG 通路分析得到 169 条信号通路,以 P 值大小为筛选标准,取排名前 30 位的信号通路,运用微生信在线绘制气泡图,见图 5。可见该基因主要涉及癌症 (基因数 48)、脂质与动脉粥样硬化 (基因数 34)、癌症中的蛋白多糖 (基因数 29)、晚期糖基化终末产物及其受体 (AGE-RAGE, 基因数 28)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /Akt (基因数 31)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK, 基因数 28) 等相关通路。其中有 10 条与糖尿病心肌细胞损伤有关。图中横坐标代表基因比率,纵坐标代表通路;气泡越大

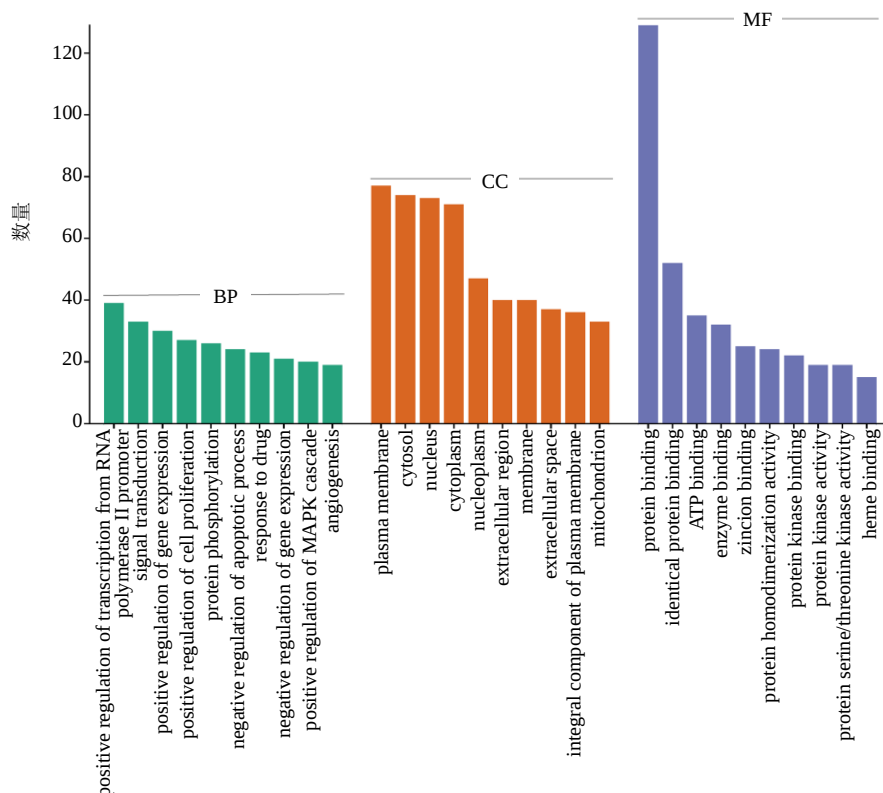


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

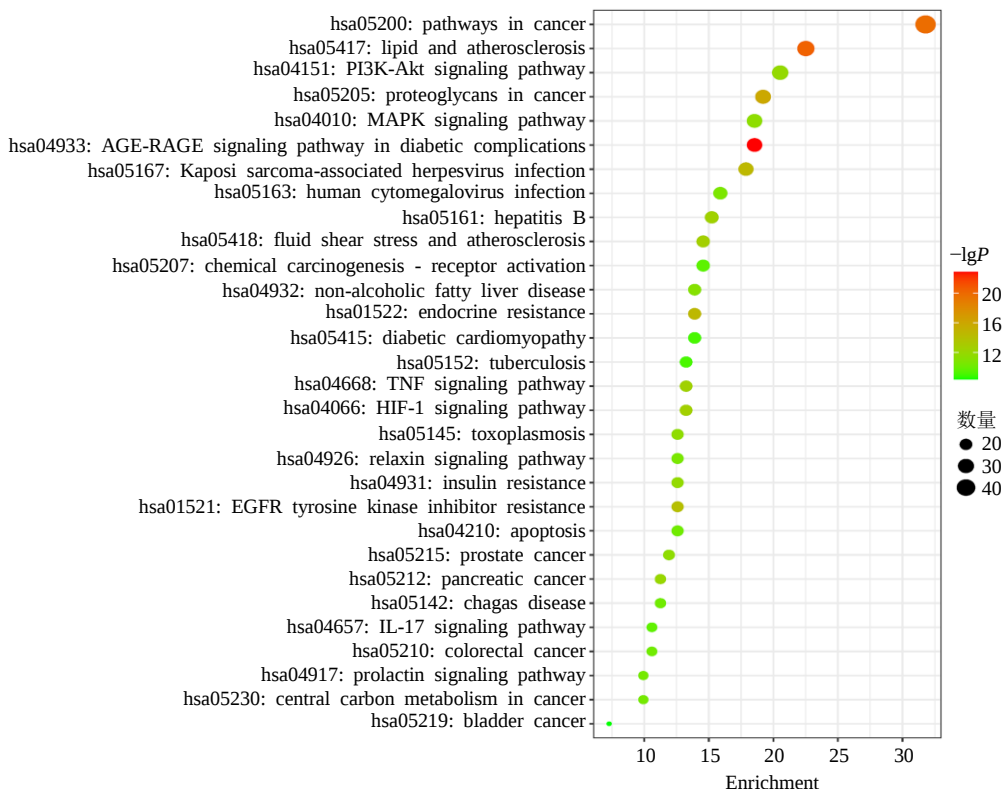


图 5 KEGG 通路富集分析 (前 30 位)

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis (top 30)

表示在该通路上富集的基因数量越多,颜色越深表示 P 值越小、富集的显著性越高。将筛选出的主要成分、作用靶点、信号通路与疾病,导入 Cytoscape 3.9.0,得到“活性成分-交集靶点-信号通路-疾

病”网络路,见图 6,图中共有 162 节点、1326 条边,由图可知,黄芩治疗糖尿病心肌病是通过该药中的 36 个活性成分作用 30 条主要通路和 94 个靶点基因的结果。

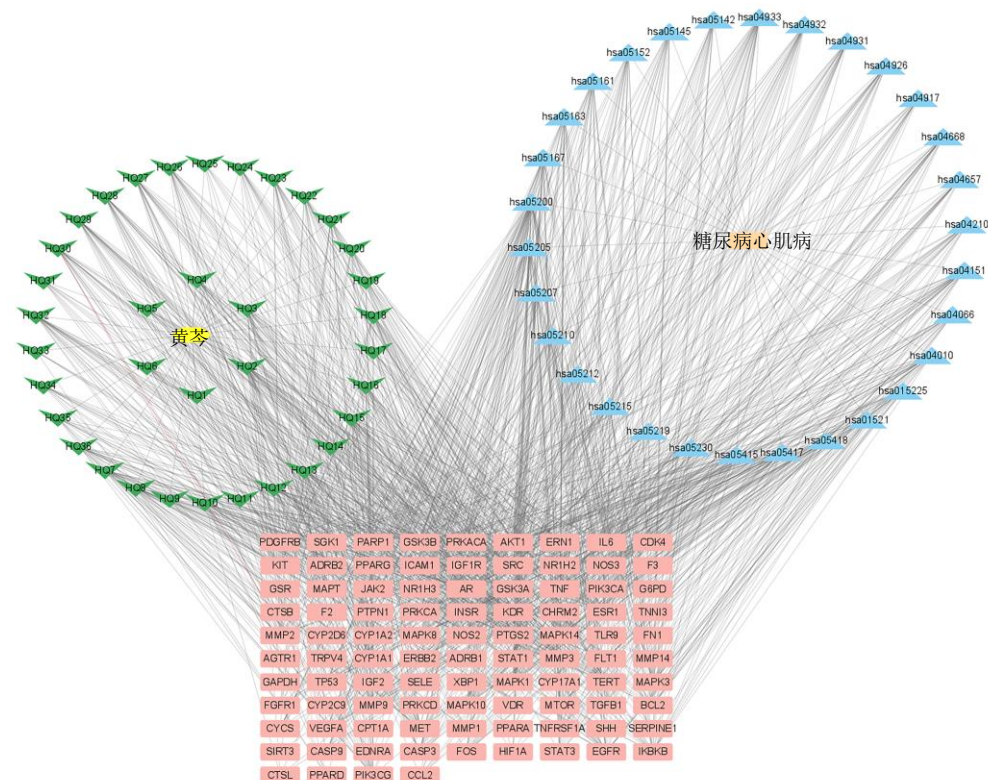


图 6 黄芩成分-靶点-通路-疾病相互作用网络图

Fig. 6 Compounds - targets - pathways network of *Scutellaria baicalensis*

2.6 分子对接

选择 degree 值前 10 位的黄芩活性成分(表 3)与 degree 值排名前 4 位的作用靶点,即 Akt1、TNF、GAPDH、白细胞介素-6(IL-6)。利用 AutoDock 1.5.7 软件进行分子对接并打分,见图 7。一般认为,若结合能在 -5.0 kcal/mol ($1\text{ cal}=4.4\text{ J}$) 以下时,说明此成分与对接靶点蛋白结合性较好,若结合能在 -7.0 kcal/mol 以下时,则表明对接的两侧具有强烈的结合活性^[16],是与疾病靶点结合较好的活性成分。结果显示,40 组配体化合物-受体蛋白对接结合能均小于 -5.0 kcal/mol,其中小于 -8.0 kcal/mol 的有 19 组,约占 48%,表明本研究中所预测的活性成分可与关键靶点蛋白稳定结合并发挥治疗糖尿病心肌病的作用。将上述对接结果用 PyMOL 2.4.1 软件对其进行可视化分析,见图 8。如图所示,活性成分黄芩素与关键靶点 Akt1、TNF、GAPDH、IL-6 等的结合能均小于 -8 kcal/mol,表明结合能力较

强、结合构象较稳定。

表 3 黄芩 10 种核心成分网络节点特征参数

Table 3 Characteristic parameters of network nodes of 10 core components of *Scutellaria baicalensis*

核心成分	degree	中介系数	中心性	接近度中心性
wogonin	48	0.023	0.092 376	0.433 874 710
baicalein	44	0.020	0.722 488	0.425 968 109
epiberberine	42	0.032	0.151 809	0.422 121 896
neobaicalein	38	0.009	0.856 812	0.414 634 146
5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	37	0.009	0.099 458	0.412 803 532
skullcapflavone II	37	0.009	0.040 991	0.412 803 532
norwogonin	36	0.008	0.323 481	0.410 989 011
oroxylin a	36	0.006	0.400 098	0.410 989 011
moslosooflavone	36	0.006	0.927 573	0.410 989 011
bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate	35	0.021	0.571 291	0.402 150 538

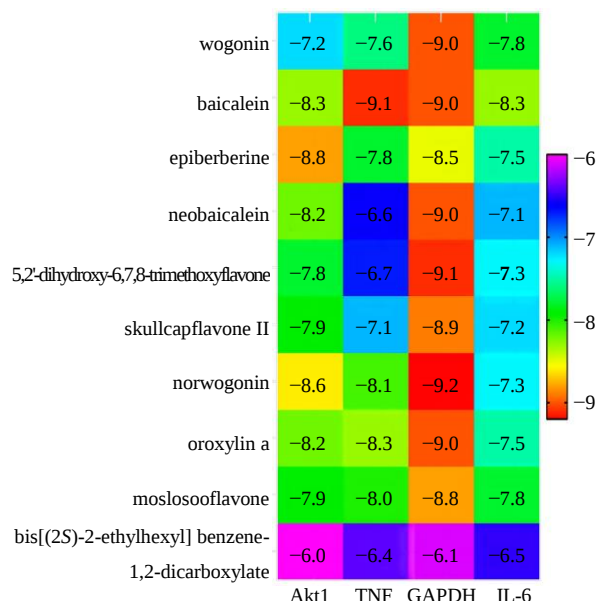


图 7 黄芩核心成分与核心靶点结合能热图

Fig. 7 Thermal map of binding energy between core components and core targets of *Scutellaria baicalensis*

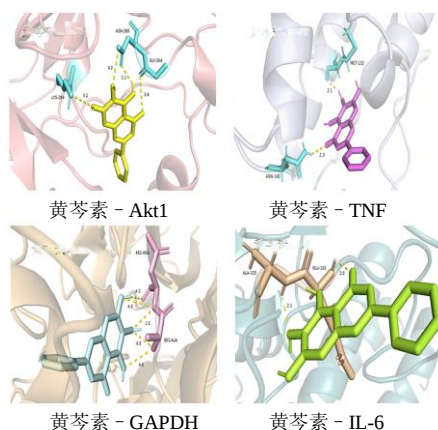


图 8 黄芩素分子对接图

Fig. 8 Molecular docking diagram of baicalein

3 讨论

本研究采用网络药理学方法对黄芩活性成分、作用靶点、相关信号通路及其抗糖尿病心肌病作用机制等进行探讨，并对其活性成分与相关核心靶点进行分子对接。根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 及符合类药性五原则筛选，共筛选出 36 种活性化合物和 151 个潜在黄芩治疗糖尿病心肌病的疾病靶点。通过“活性成分-靶点”网络分析发现：汉黄芩素（wogonin）、黄芩素（baicalein）、表小檗碱（epiberberine）、黄芩新素（skullcapflavone II）等化合物可能在黄芩治疗糖尿病心肌病中发挥着关键作用。其中汉黄芩素和黄芩素，分别对应 48、44 个

靶基因。有研究表明，黄酮类化合物汉黄芩素和黄芩素均具有降血糖的作用^[17]。汉黄芩素可以抑制葡萄糖吸收、肝脏中糖的生成及调节糖代谢过程中限速酶的表达等途径，降低血糖，并改善氧化应激和炎症反应，从而抑制高血糖导致的损伤^[18-19]。黄芩素能抑制 NF- κ B 信号通路和游离脂肪酸释放，减少炎症因子的产生和释放，调节糖代谢，增强胰岛素敏感性信号激活，改善胰岛素抵抗状态，对高脂导致肝细胞损伤起到保护作用^[20]。

本研究共获得黄芩活性成分作用靶点与糖尿病心肌病疾病靶点的交集靶点 151 个，这 151 个靶点可能是黄芩抗糖尿病心肌病的潜在靶点。PPI 网络及分子对接结果发现，黄芩抗糖尿病心肌病的核心靶点有 Akt1、TNF、GAPDH、IL-6 等，主要参与细胞的增殖、凋亡、炎症、分化等 BP，可能是黄芩抗糖尿病心肌病主要靶点。Akt1 与葡萄糖转运蛋白 4 信号传递密切相关，可通过控制葡萄糖的摄取发挥调控血糖的作用^[21]。TNF 可通过促进胰岛素受体底物 1（ISR-1）的丝氨酸磷酸化来降低胰岛素所涉及信号的传导，进而诱导胰岛素抵抗的产生^[22]。TNF- α 是 TNF 通路中最关键的效应分子，TNF- α 可通过调控位于脂肪以及肌肉细胞的胰岛素受体，减少葡萄糖转运蛋白的合成^[23]。GAPDH 是一种非常丰富的糖酵解酶，它是介导凋亡细胞死亡的主要细胞内信使。研究表明，氧化 GAPDH 将 S-谷胱甘肽基化转移到核蛋白 Sirtuin-1 上，导致细胞凋亡^[24]。IL-6 在病程早期可通过促进胰岛素产生，导致高胰岛素血症；晚期则可通过抑制细胞表面葡萄糖转运体 4（GLUT-4）活性及诱导细胞转导信号抑制因子（SOCS-3）蛋白表达增多，干扰胰岛素信号传导通路，从而促进糖尿病的发生和发展^[25]。有研究表明，黄芩素能减少高糖诱导 HK-2 细胞中活性氧（ROS）、丙二醛（MDA）含量及 TNF- α mRNA 和 p-Akt、TNF- α 蛋白等的表达，对肾小管上皮细胞起到保护作用^[26]。黄芩素还可以通过抑制 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子表达，改善肥胖小鼠体脂及胰岛素抵抗的作用，调节异常糖脂代谢^[27]。因此，以上靶点可能在黄芩及其活性成分治疗糖尿病心肌病中发挥同等重要的作用。

随后，本研究对黄芩抗糖尿病心肌病病变作用靶点进行 GO 富集和 KEGG 富集分析。结果表明，其 BP 主要涉及 MAPK 级联正调节、基因表达的正向调控、药物应答、丝裂原活化蛋白激酶活性的正

向调节、PI3K 信号的阳性调控反应等; CC 主要集中在受体复合物、细胞膜、膜筏等; MF 主要体现酶结合位点、相同蛋白的结合及配 RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合等。KEGG 富集通路表明, 黄芩抗糖尿病心肌病信号通路涉及 AGE-RAGE 信号通路、内分泌抵抗、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、TNF 信号通路等。其中排名最前的 AGE-RAGE 信号通路在糖尿病及其并发症联系十分密切, 主要与细胞膜上的受体结合, 能激活 Janus 激酶-信号转导子与转录激活子 (JaK-STAT)、PI3K-Akt、MAPK 等信号通路, 并促进炎症反应和氧化应激的发生^[28]。炎症在糖尿病心肌病的发病中起着至关重要的作用, 糖尿病患者体内的炎症因子 (TNF- α 、IL-1、IL-6) 和细胞因子及趋化因子的升高, 促进炎症联级的发生, 加重了胰岛素的抵抗作用, 导致糖尿病患者代谢紊乱^[29], 使心细胞肥大、线粒体功能障碍、内质网应激增加、成纤维细胞增殖和胶原的生成^[23], 最终导致心肌细胞凋亡, 左心室收缩、舒张功能障碍。TNF- α 是 TNF 通路中最关键的效应分子, 参与诱发炎症反应、细胞凋亡及免疫调节等过程^[23, 25, 27]。近年研究表明, HIF-1 α 及其下游的其他靶分子如内皮型一氧化氮合酶、基质细胞衍生因子-1 等, 均可促进血管内皮细胞数量增多, 调节糖尿病患者血管生成, 参与 VEGF 的调控紊乱共同导致糖尿病心肌 I/R 时侧支循环血管生成障碍^[30-31]。因此, 结合分子对接和 KEGG 代谢通路富集分析结果发现, 黄芩活性成分可能通过参与调控葡萄糖的获取、减少炎症因子分泌、改善胰岛素信号通路, 发挥抗糖尿病心肌病作用。

综上所述, 本研究采用网络药理学与分子对接相结合的方法来探讨黄芩抗糖尿病心肌病的活性成分、靶点及其作用机制, 证明了黄芩通过多靶点、多成分和多途径的相互作用治疗糖尿病心肌病。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas-10th edition 2021 [EB/OL]. (2021-12-06) [2023-03-15]. <https://www.diabete-satlas.org>.
- [2] Chen C, Song J, Xu X, et al. Analysis of influencing factors of economic burden and medical service utilization of diabetic patients in China [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0239844.
- [3] Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, et al. Mechanisms in

endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and potential metabolic interventions [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(4): R127-R139.

- [4] Pikkemaat M, Melander O, Hjerpe P, et al. Prediction of treatment response in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The skaraborg diabetes register [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(5): 854-858.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 314-315.
- [6] 钱秋海, 倪青, 杨文军. 糖尿病心肌病证结合诊疗指南 (2021-12-31) [J]. *世界中医药*, 2022, 17(12): 1641-1653.
- [7] Yu H, Chen B, Ren Q. Baicalin relieves hypoxia-aroused H9c2 cell apoptosis by activating Nrf2/HO-1-mediated HIF1 α /BNIP3 pathway [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3657-3663.
- [8] 张涛, 田林红, 王春玲, 等. 黄芩苷对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(13): 2289-2292.
- [9] 高庆, 周月红, 董威, 等. 黄芩有效成分对糖尿病相关病症影响机制研究进展 [J]. *微量元素与健康研究*, 2022, 39(2): 73-74.
- [10] 郑蓉, 张淇淞, 胡雪黎, 等. 多药耐药相关蛋白 2 对汉黄芩素及其主要 II 相代谢产物药动学特征的影响 [J]. *中草药*, 2022, 53(21): 6779-6784.
- [11] 孙帅, 钱琪, 王鑫国, 等. 基于文献计量学的黄芩研究现状及热点分析 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(1): 198-207.
- [12] Wang Y R, Liu Z, Liu G Y, et al. Research progress of active ingredients of *Scutellaria baicalensis* in the treatment of type 2 diabetes and its complications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112690.
- [13] 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.
- [14] 郑蕾, 贺超, 姜钰婷, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨黄芩调控铁死亡逆转肿瘤耐药的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(3): 519-530.
- [15] 宗阳, 董宏利, 陈婷, 等. 基于网络药理学黄芩-黄连药对治疗 2 型糖尿病作用机制探讨 [J]. *中草药*, 2019, 50(4): 888-894.
- [16] 焦军杰, 常昆, 姚文艳, 等. 基于网络药理学和实验验证探究白藜芦醇治疗糖尿病视网膜病变的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(5): 942-951.
- [17] 徐锋, 陈滕, 汪祖华, 等. 黄芩抗糖尿病作用与机制的近十年研究进展 [J]. *环球中医药*, 2022, 15(2): 342-348.
- [18] 侯亚莉, 周文. 汉黄芩素对高脂喂养加小剂量 STZ 诱导的 2 型糖尿病小鼠空腹血糖的影响 [J]. *广东医学*, 2016, 37(17): 2569-2572.
- [19] 侯亚莉, 林梅, 梅稳, 等. 汉黄芩素对 2 型糖尿病小鼠

- 糖尿病视网膜病变改善作用 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2398-2400.
- [20] 陈美珍, 陈简庆, 吴红莲. 黄芩素对肥胖小鼠体脂及胰岛素抵抗的作用研究 [J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(6): 527-532.
- [21] Kane S, Sano H, Liu S C, *et al.* A method to identify serine kinase substrates. Akt phosphorylates a novel adipocyte protein with a Rab GTPase-activating protein (GAP) domain [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(25): 22115-22118.
- [22] Wang Y, Shao T, Wang J, *et al.* An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110991.
- [23] Semadi N I. The Role of VEGF and TNF-Alpha on epithelialization of diabetic foot ulcers after hyperbaric oxygen therapy[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(19): 3177-3183.
- [24] Mustafa Rizvi S H, Shao D, Tsukahara Y, *et al.* Oxidized GAPDH transfers S-glutathionylation to a nuclear protein Sirtuin-1 leading to apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 174: 73-83.
- [25] 祁燕, 曾小云, 李凯利, 等. 炎症在 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗中的作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(16): 2453-2455.
- [26] 杨柳, 张欣雅, 王静, 等. 黄芩素介导 PI3K/Akt 信号通路对高糖诱导 HK-2 细胞氧化应激和炎症反应的影响研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(4): 455-458.
- [27] 庄儒麟, 周晓慧, 范慧敏, 等. 干预炎症反应改善糖尿病心肌病的作用研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(11): 1128-1130.
- [28] 于嘉祥, 张瀚文, 杨宇峰, 等. 基于 AGEs-RAGE 信号通路研究中药复方益糖康改善大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的作用机制 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 25-30.
- [29] 陈婷, 周金虎, 姚定国. 2 型糖尿病患者不同病程与其胰岛素抵抗及 IL-6、IL-8 水平的研究 [J]. 中国医师杂志, 2014, 16(3): 377-378.
- [30] 黄玲芳, 黄毅婷, 黄晓阳, 等. 基于网络药理学及分子对接筛选治疗糖尿病足中药成分及相关机制研究 [J]. 海峡药学, 2022, 34(8): 12-20.
- [31] 侯天亮, 杨龙, 郑宏. 糖尿病对心肌低氧诱导因子-1 的影响及研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2660-2664.

【责任编辑 高源】