

基于网络药理学及分子对接探讨黄芩治疗糖尿病的作用机制

雷佳敏^{1,2}, 王晓慧², 苏征³, 高佩佩², 徐孝娜², 张磊², 李伟^{1,2}, 陈长生², 张荣强^{1*}, 刘寒强^{2*}

1. 陕西中医药大学 公共卫生学院, 陕西 咸阳 712046

2. 空军军医大学 军事预防医学系, 特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室, 陕西省环境健康危害评估与防护重点实验室, 陕西省自由基生物学与医学重点实验室, 陕西 西安 710032

3. 空军军医大学第二附属医院, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 基于网络药理学及分子对接探讨黄芩治疗糖尿病的作用机制。**方法** 从中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库中筛选黄芩的主要生物活性成分及其作用靶点, 在 GeneCards、OMIM、TTD、PharmGkb 等数据库中获取与糖尿病相关的疾病靶点。构建糖尿病与黄芩的作用靶点韦恩图, 获得两者之间的共有靶点。借助 STRING 数据库生成黄芩治疗糖尿病的蛋白互作网络 (PPI), 导出核心靶点, 并通过 Cytoscape 3.9.1 软件绘制“疾病-药物-有效成分-作用靶点”网络图。结合 Bioconductor 数据库和 R 4.3.2 软件, 对黄芩与糖尿病的交集基因进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。为了进一步验证药物与靶点之间的相互作用关系, 采用分子对接技术进行深入研究。**结果** 经过筛选, 成功识别了 36 个黄芩主要活性成分, 19 201 个与疾病相关的靶点基因, 96 个药物靶点以及 94 个共有靶点, 核心靶点主要涵盖蛋白激酶 B1 (Akt1)、白细胞介素-6 (IL-6)、JUN、环加氧酶 2 (PTGS2) 和雌激素受体 1 (ESR1) 等关键蛋白。GO 富集结果显示有 1 368 个生物过程、165 个分子功能、29 个细胞组成。KEGG 富集分析得到 150 条通路。分子对接结果显示, 黄芩主要活性成分为汉黄芩素、黄芩素、豆甾醇, 与疾病核心靶点 Akt1、IL-6、JUN 对接情况良好。**结论** 黄芩可能通过主要活性成分汉黄芩素、黄芩素、豆甾醇调节 Akt1、IL-6、JUN 等靶点治疗糖尿病, 初步阐明了黄芩治疗糖尿病可能的作用机制, 为糖尿病的临床治疗及预防提供理论依据。

关键词: 黄芩; 糖尿病; 汉黄芩素; 黄芩素; 豆甾醇; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1445-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.010

Mechanism of *Scutellaria baicalensis* in treatment of diabetes based on network pharmacology and molecular docking

LEI Jiamin^{1, 2}, WANG Xiaohui², SU Zheng³, GAO Peipei², XU Xiaona², ZHANG Lei², LI Wei^{1, 2}, CHEN Changsheng², ZHANG Rongqiang¹, LIU Hanqiang²

1. School of Public Health, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Department of Military Preventive Medicine of Air Force Medical University, the Main Laboratory of Environmental Risk Assessment and Prevention at the Special Operations Department, the Main Laboratory of Health and Environmental Risk Assessment and Protection in Shaanxi, the Main Laboratory of Biology and Medicine in Shaanxi, Xi'an 710032, China

3. The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Abstract: Objective To discuss the mechanism of *Scutellaria baicalensis* in treatment of diabetes based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The main biological active components and business objectives of the *S. baicalensis* group come from the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) database, and diabetes disease-related disease objectives come from databases such as GeneCards, OMIM, TTD, and PharmGkb. To get a common purpose, a Venn diagram was built between diabetes and *S. baicalensis*. Using the STRING database to generate a protein plot (PPI) of *S. baicalensis* treating diabetes and to derive a central target using Cytoscape 3.9.1 software, a disease-drugs-effective-components- target-points

收稿日期: 2024-03-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073663); 陕西省自然科学基金面上项目 (2021JM-240); 陕西省重点研发计划项目 (2018SF-061)

作者简介: 雷佳敏, 女, 硕士研究生, 研究方向为营养与代谢性疾病。E-mail: 2423145796@qq.com

*通信作者: 张荣强, 教授, 研究方向为流行病与统计学。E-mail: zhangrqxianyang@163.com

刘寒强, 副教授, 研究方向为营养与代谢性疾病。E-mail: liuhanqiangvip@fmmu.edu.cn

network diagram can be created. Using Bioconductor database and R 4.3.2 software to jointly analyse gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) multi-target points of *S. baicalensis* and diabetes and finally to verify the relationship between drugs and disease target using molecular docking technique. **Results** After screening, 36 main active components of *S. baicalensis* were obtained, including 19 201 disease targets and 96 drug targets, with a total of 94 targets. The main targets were mainly proteins such as Akt1, IL-6, JUN, PTGS2, and ESR1. The GO enrichment analysis identified a total of 1 368 biological processes, 165 molecular functions, and 29 cellular components. Additionally, 150 pathways were highlighted in the enrichment analysis. The molecular binding results indicate that key active components of *S. baicalensis*, such as wogonin, baicalein, and stigmasterol, exhibit significant protective effects on central targets Akt1, IL-6, and JUN. **Conclusion** *S. baicalensis* may regulate Akt1, IL-6, JUN and other targets through main active components of wogonin, baicalein and stigmasterol, so as to achieve the purpose of treating diabetes. This study sheds light on the potential mechanism of *S. baicalensis* in treating diabetes, offering a theoretical framework for future clinical management and prevention of the disease.

Key words: *Scutellaria baicalensis* Georgi; diabetes; wogonin; baicalein; stigmasterol; network pharmacology; molecular docking

糖尿病是由于体内血糖水平异常而引起的代谢性疾病, 若不及时控制, 最终可能导致危及生命的并发症, 如动脉粥样硬化、心肌病^[1]、糖尿病足^[2]等。根据国际糖尿病联盟发布的数据显示, 糖尿病在全球范围内患病人数高达 4.63 亿, 是发达国家的第 4 大死因^[3], 且发病率逐年上升^[4]。我国是世界人口最多的国家, 是糖尿病发病大国, 直至 2018 年, 我国成年人中有 12.8% 患有糖尿病, 35.2% 患有糖尿病前期疾病, 患者总数约为 1.298 亿^[5]。因此糖尿病已成为影响我国人口健康的重要挑战。目前, 糖尿病的主要治疗方式为注射或口服降糖药^[6], 然而降糖药的使用往往伴随着肝肾功能障碍、胰岛素敏感性降低以及低血糖等不良症状^[7]。研究表明, 相比于传统治疗药物, 中药单体降糖作用较好^[8], 具有效用高、不良反应小等优点, 如三萜皂苷类化合物黄芩甲苷^[9]、多酚类化合物姜黄素等^[10]。黄芩作为中药学上的一味重要草药, 主要成分包括黄芩素、黄芩苷、汉黄芩素等^[11], 在临床上常用于非酒精性脂肪肝、高脂血症、肥胖等代谢性疾病的治疗。研究表明, 黄芩能够通过调节葡萄糖代谢^[12]、抗炎、抗癌、抗氧化^[13]以及诱导细胞自噬、减少凋亡^[14]等过程改善糖尿病。然而, 黄芩治疗糖尿病的具体机制尚不完全清楚。因此, 本研究拟结合网络药理学及分子对接技术^[15], 对黄芩治疗糖尿病的分子机制及有效活性物质的作用靶点进行探索, 从而为后续糖尿病的预防及治疗提供可参考的理论依据。

1 材料与方法

1.1 黄芩有效活性成分及其作用靶点的筛选

以“huangqin”(黄芩)为关键词在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)数据库中进行检索, 以口服利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 为标准, 可

筛选得到黄芩的有效活性成分及作用靶点。

1.2 糖尿病疾病作用靶点的筛选

在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、OMIM(<https://www.omim.org/>)、TTD(<https://www.ttd.org/>)、PharmGkb(<https://www.pharmgkb.org/>)等数据库中以“diabetes”为关键词进行检索, 得到糖尿病相关基因靶点。Score 值是反映疾病与药物靶点之间关联性的指标, Score 值越大, 说明疾病与药物靶点之间的关联性越高。设置 GeneCards 数据库中的 Score 值≥1, 进行靶点筛选。将以上数据库筛选的靶点蛋白整合并去重, 便得到糖尿病相关疾病靶点。在 Venny 2.1.0 软件(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)中分别输入糖尿病基因靶点和黄芩活性成分作用靶点, 绘制疾病与药物基因靶点韦恩图, 可获得两者之间的共有靶点。

1.3 “疾病-药物-有效成分-作用靶点”网络图的构建

将上述交集基因导入 Cytoscape 3.9.1 软件以构建“疾病-药物-有效成分-作用靶点”网络, 并将其可视化, 从而进一步探索黄芩对糖尿病的潜在作用机制。

1.4 蛋白互作网络(PPI)的构建

在 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)中导入疾病与药物的共有靶点, 选择“homo sapiens”作为物种, 构建交集基因 PPI 网络图。将从上述网络获取的 TSV 文件导入 R 4.3.2 软件, 使用编程对两者之间的共有靶点进行筛选。并根据 degree 值由大到小取前 30 个靶点基因进行可视化处理。degree 值是反应节点重要性的指标, 该值越大表示其对应的节点与其他节点相关性越强, 此基因越有可能成为药物医治疾病的核心基因。

1.5 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

使用 Bioconductor 和 R 4.3.2 软件对黄芩与糖尿

病之间的交集基因进行 GO 和 KEGG 富集分析。设定筛选条件为 $P<0.05$ 、 $Q<0.05$ ，取前 20 个条目进行可视化，分别绘制 GO 和 KEGG 条形图，以明确黄芩治疗糖尿病的生物学过程、细胞组成、分子功能以及相关的 KEGG 信号通路。

1.6 分子对接

结合 TCMSP、Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)，以及 ChemBio3D 软件得到小分子配体的 mol2 格式文件。在 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)中查找并导出大分子蛋白结构的 PDB 格式文件，然后使用 Pymol 软件对该结构进行预处理，移除其中的水分子和小分子配体，

并添加氢原子。处理完毕后，将蛋白和配体通过 AutoDockTools 1.5.7 软件转化为 PDBQT 格式，同时设定 Spacing 系数为 1。接着，选取连接度最高的 3 种蛋白质受体和小分子配体，利用 AutoDockVina 软件进行分子对接。最后通过 Pymol 软件进行可视化分析。

2 结果

2.1 黄芩有效活性成分及作用靶点

通过 TCMSP 数据库筛选黄芩中的有效活性成分及其作用靶点，其中在筛选条件（ $OB\geq 30\%$ ， $DL\geq 0.18$ ）范围内的活性成分有 36 种（表 1）。此外，在 TCMSP 数据库中检索并去重后得到 96 个作用靶点。

表 1 黄芩主要有效活性成分基本信息
Table 1 Basic information of main active ingredients of *S. baicalensis*

Mol ID	成分名称	OB/%	DL
MOL002934	黄芩新素	104.34	0.44
MOL002932	黄芩黄酮 I	76.26	0.29
MOL012246	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄烷酮	74.24	0.26
MOL002927	黄芩黄酮 II	69.51	0.44
MOL002911	2,6,2',4'-四羟基-6'-甲氧基查耳酮	69.04	0.22
MOL002937	二氢木蝴蝶素	66.06	0.23
MOL000228	(2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-黄烷酮	55.23	0.2
MOL002915	三烈鼠尾草素	49.07	0.33
MOL000073	表儿茶素	48.96	0.24
MOL002917	5,2',6'-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮	45.05	0.33
MOL008206	苏芥宁黄酮	44.09	0.25
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
MOL001490	酞酸双（2-乙基己基）酯	43.59	0.35
MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯	43.59	0.39
MOL002897	表小檗碱	43.09	0.78
MOL002928	千层纸素 A	41.37	0.23
MOL002914	圣草酚	41.35	0.24
MOL002910	红花素	41.15	0.24
MOL002913	二氢黄芩苷	40.04	0.21
MOL000525	去甲汉黄芩素	39.40	0.21
MOL010415	11,13-二十二碳二烯酸甲酯	39.28	0.23
MOL002926	二氢木蝴蝶素 A	38.72	0.23
MOL012266	河谷林酮	37.94	0.37
MOL002908	5,8,2'-三羟基-7-甲氧基黄酮	37.01	0.27
MOL002925	5,7,2',6'-四羟基黄酮	37.01	0.24
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75
MOL012245	5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄烷酮	36.63	0.27
MOL002933	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	36.56	0.27
MOL001689	刺槐素	34.97	0.24
MOL002909	5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮	33.82	0.45
MOL001506	鱼鲨烯	33.55	0.42
MOL002714	黄芩素	33.52	0.21
MOL000552	5,2',-二羟基-6-7-8-三甲氧基黄酮	31.71	0.35
MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.23
MOL001458	黄连碱	30.67	0.86

2.2 糖尿病作用靶点

借助 GeneCards、OMIM、TTD、PharmGkb 等多个数据库检索糖尿病作用靶点，舍去重复值后共得到 19 201 个疾病靶点。在 Venny 2.1.0 软件中分别导入疾病与药物作用靶点，绘制韦恩图，得到二者之间的共有靶点 94 个（图 1）。

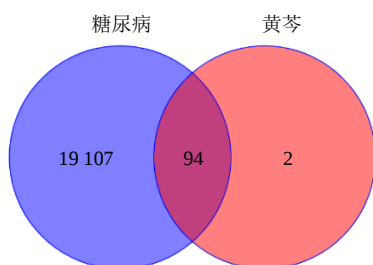


图 1 黄芩活性成分靶点与糖尿病疾病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *S. baicalensis* active ingredient target and diabetes target

2.3 “疾病 - 药物 - 有效成分 - 作用靶点”网络图的构建

在 Cytoscape 3.9.1 软件中导入糖尿病与黄芩作用靶点，可视化后得到一个有 128 个基因节点，465 条边的网络图（图 2），其中粉色代表黄芩，蓝色代表糖尿病，绿色代表共有基因，橙色代表黄芩有效活性成分。通过 Cytoscape 3.9.1 中的 Centiscape2.2 插件进行拓扑学分析，其中关联度较大的活性成分有汉黄芩素（wogonin）、黄芩素（baicalein）、豆甾醇（stigmasterol）、 β -谷甾醇（beta-sitosterol）、刺槐素（acacetin）等，提示上述活性成分可能是黄芩治疗糖尿病的主要成分。

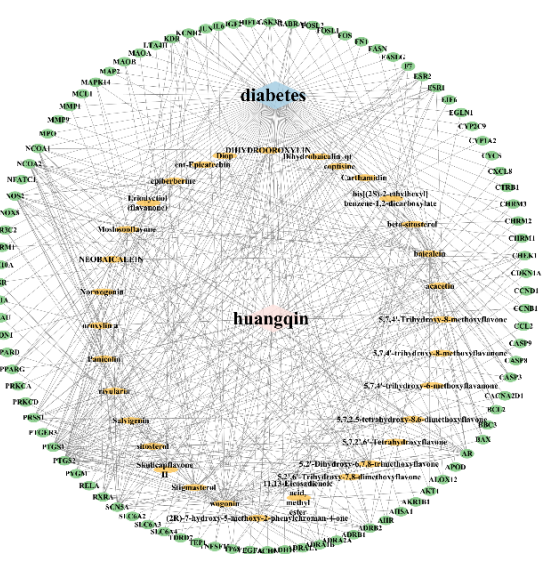


图 2 “疾病 - 药物 - 有效成分 - 作用靶点”网络图

Fig. 2 “Disease-drug-active ingredient-target” network

2.4 PPI 的构建

为了进一步探究交集基因之间是否存在蛋白互作，本研究在 STRING 数据库中导入疾病与药物的共有靶点，设置最低互动分数大于 0.4，去除离散值后得到一个包含 90 个节点、1 784 个边的 PPI 网络（图 3），其中每个节点代表 1 种蛋白质组分，节点之间的连接线表示不同蛋白之间的相互作用，连接线越多意味着该基因在黄芩治疗糖尿病中越重要。将共有靶点的 TSV 格式文件导入 R 4.3.2 软件，通过 R 语言编程对共有基因进行可视化处理，并按照靶点的连接度进行排序。连接度越大，说明该节点越有可能成为黄芩治疗糖尿病的核心靶点。结果显示，连接度排名靠前的靶点蛋白有蛋白激酶 B1（Akt1）、白细胞介素-6（IL-6）、JUN、环加氧酶 2（PTGS2）和雌激素受体 1（ESR1）（图 4）。

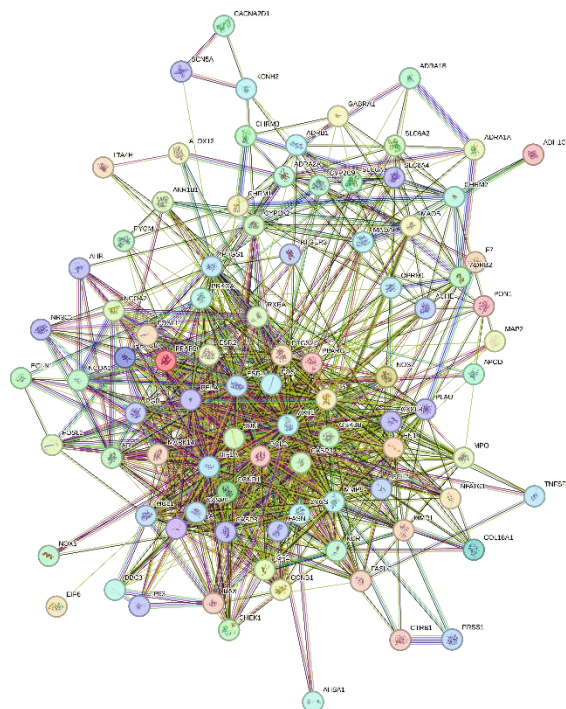


图 3 黄芩治疗糖尿病作用靶点的 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram of *S. baicalensis* targeting diabetes

2.5 GO 与 KEGG 结果分析

采用 R 4.3.2 软件对交集基因进行 GO 富集分析，共得到 1562 个 GO 条目，包括 1368 个生物学过程（BP）、29 个细胞组成（CC）和 165 个分子功能（MF）。选择 P 值最小的前 20 个条目进行可视化分析，并得到 GO 富集分析柱状图（图 5），其中 P 值越小，代表基因富集在该条目的可能性越大；

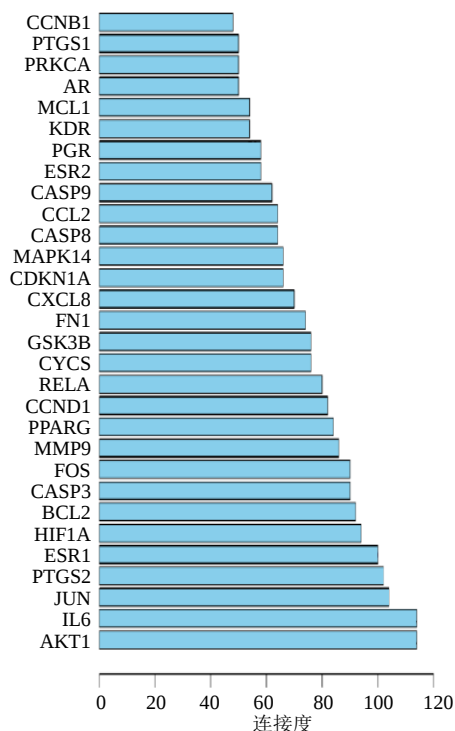


图 4 黄芩对糖尿病作用靶点连接度柱状图

Fig. 4 Histogram of target connection degree of

S. baicalensis to diabetes

结果主要与固醇类激素反应、RNA 聚合酶 II 转录调控复合物、核受体活性、配体活化转录因子活性等生物过程有关。

利用 R 4.3.2 软件对交集基因进行 KEGG 信号通路富集分析,在条件 $P \leq 0.05$, $Q \leq 0.05$ 下,筛选得到 1 146 条信号通路。选取富集明显的前 20 条信号通路按照 P 值大小进行可视化分析,并绘制 KEGG 信号通路柱状图 (图 6)。发现共有靶点主要富集于脂质和动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /Akt、白细胞介素-17 (IL-17) 等信号通路。

2.6 分子对接

为了进一步验证黄芩中的活性成分对糖尿病的调控作用,选取黄芩中连接度最高的 3 个靶点蛋白 (Akt1、IL-6、JUN) 与其主要活性成分 (汉黄芩素、黄芩素、豆甾醇) 进行分子对接。如图 7 和表 2 所示对接结果提示,活性成分与靶点之间的结合能普遍低于 -5.0 kJ/mol ^[16],充分表明这些活性成分与靶点蛋白具有优越的对接活性。

3 讨论

在中医中,“糖尿病”一词最早起源于《黄帝内

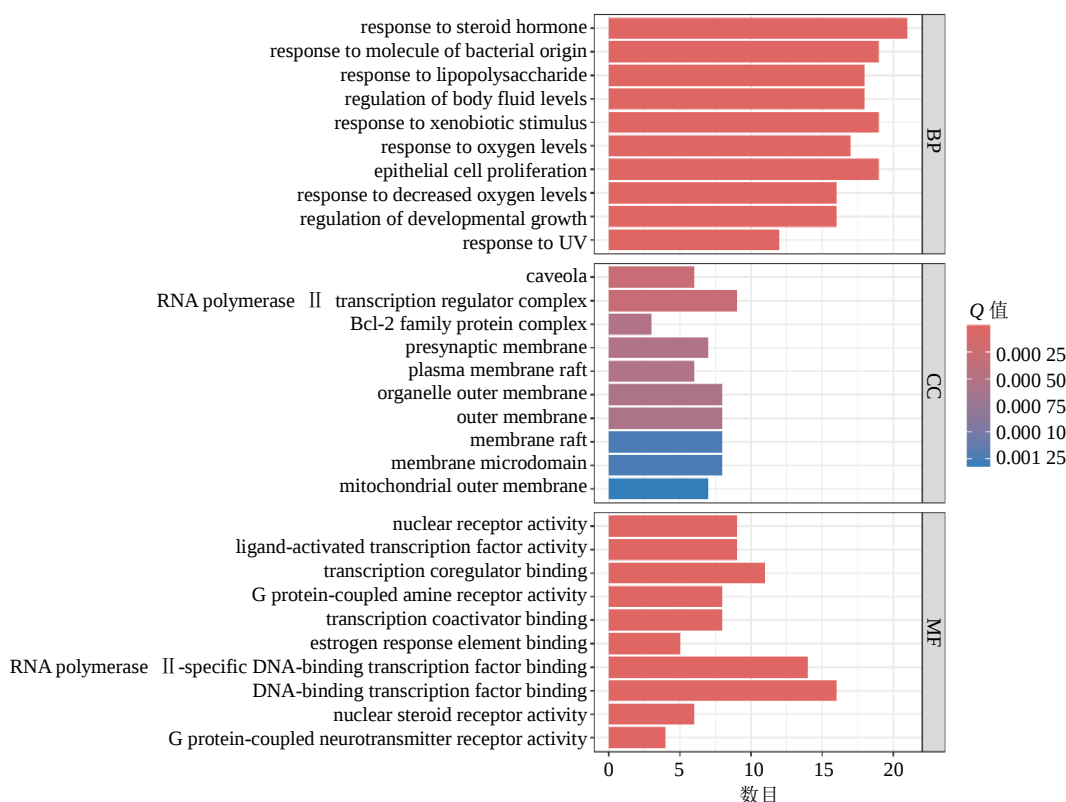


图 5 GO 功能富集分析柱状图

Fig. 5 GO functional enrichment analysis bar diagram

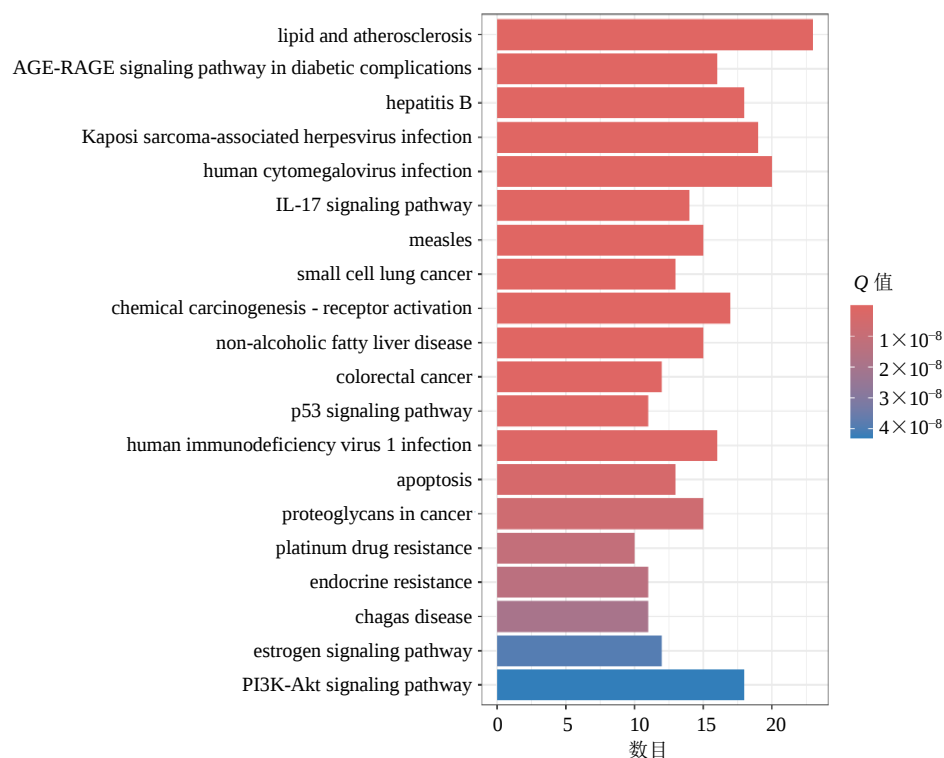


图 6 KEGG 信号通路富集分析柱状图

Fig. 6 KEGG signal pathway enrichment analysis bar diagram

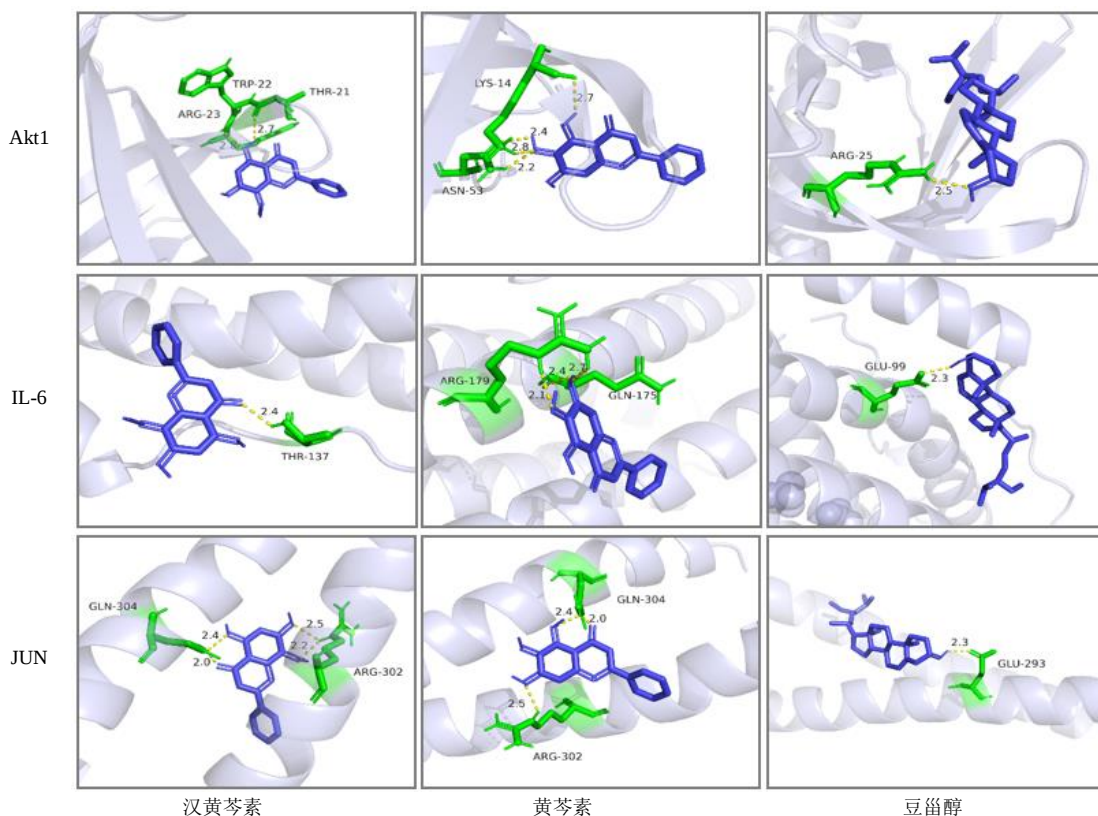


图 7 黄芩主要活性成分配体与蛋白靶点分子对接结果

Fig. 7 Docking results of active distributor and protein target molecules of *S. baicalensis*

表 2 黄芩核心靶点分子对接结果

Table 2 Molecular docking results of *S. baicalensis* core targets

靶点	有效成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)	结合位点氨基酸残基
Akt1	汉黄芩素	-29.7	ARG-23、TRP-22、THR-21
	黄芩素	-28.0	LYS-14、ASN-53
	豆甾醇	-27.2	ARG-25
IL-6	汉黄芩素	-26.8	THR-137
	黄芩素	-29.3	ARG-179、GLN-175
	豆甾醇	-27.6	GLU-99
JUN	汉黄芩素	-23.4	GLN-304、ARG-302
	黄芩素	-23.4	GLN-304、ARG-302
	豆甾醇	-23.9	GLU-293

经》^[17]，患者普遍呈现出“三多一少”的典型症状，具体包括多饮、多食、多尿及体质量下降。因此，糖尿病也被称为“渴病”。但作为一类多基因疾病，单基因靶点药物在医治糖尿病上往往难以取得理想的效果。中药因其独特的“多途径、多靶点、多成分”治疗特性，已在糖尿病及其并发症的治疗中展现出广泛应用的前景^[18-19]。因此，开发中药产品对于治疗糖尿病具有很大的潜力。研究表明，黄芩具有抗炎^[20]、抗氧化^[21]、保肝、保神经、抗肿瘤及调节葡萄糖代谢等药理作用^[13, 22]，可能是治疗糖尿病的潜在药物。因此，本研究以探究黄芩与糖尿病为例，对其进行网络药理学靶点筛选及分子对接靶点验证。

本研究通过网络药理学发现 36 种黄芩有效性成分，其中关联度得分较高的成分有汉黄芩素、黄芩素以及豆甾醇，可能是黄芩治疗糖尿病的主要活性物质。研究表明汉黄芩素通过调节 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 介导的细胞凋亡与自噬，从而缓解了糖尿病肾病诱发的足细胞损伤^[23]。同时汉黄芩素通过阻断核因子- κ B (NF- κ B) 和转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) /Smad3 信号通路，发挥抗炎作用从而改善糖尿病肾炎症及纤维化^[24]。更进一步的实验结果证明，汉黄芩素还可以调节 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路中的自噬和炎症过程，缓解肾小管间质纤维化和肾小管细胞损伤^[25]。上述结果表明，汉黄芩素在改善糖尿病方面具有潜在的药用价值。黄芩素作为黄芩中另外一个主要的黄酮类物质，已被证明具有潜在的抗糖尿病活性^[26]。黄芩素能够通过调节核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /血红素加氧酶-1 (HO-1) 介导的抗氧化途径和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路，显著减轻糖尿病大鼠内皮细胞的氧化损伤，

有效地改善糖尿病大鼠血管内皮功能障碍^[27]。其次黄芩素还能够通过减少晚期糖化终产物 (AEG) 的形成改善大鼠胰岛素抵抗，从而发挥抗糖和抗炎作用^[28]。另有研究发现黄芩素可以激活并上调腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 信号通路，抑制血糖增高，改善脂质代谢紊乱^[29]。豆甾醇作为黄芩发挥作用的第 3 大主要成分，Wang 等^[30]研究表明豆甾醇通过调节葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的易位和表达来改善糖尿病鼠胰岛素抵抗，具有丰富的抗氧化和抗糖尿病特性^[31]。综上，黄芩可能通过抗炎、抗氧化应激、抗凋亡等途径从而起到对糖尿病的治疗作用。

本研究对黄芩与糖尿病共有靶点基因进行 PPI 网络分析，可知 Akt1、IL-6、JUN 是连接度排名在前 3 位的靶点蛋白，可能是黄芩治疗糖尿病过程中的核心靶点，这些蛋白主要参与细胞增殖、炎症、迁移及凋亡等生物过程。Akt1 是一种丝氨酸苏氨酸激酶，能够被磷酸化的 PI3K 激活并促进成纤维细胞迁移及增殖，从而加速糖尿病患者伤口的愈合^[32]；糖尿病的发生与炎症密不可分^[33]，而 IL-6 是一种多功能细胞促炎因子，与糖尿病的病理生理学相关^[34]。研究表明，降低 2 型糖尿病患者体内的 IL-6 水平，对患者的肾脏具有积极的保护作用^[35]。此外，调控机体 IL-6 水平还有利于改善小鼠的肠道菌群紊乱，进一步抑制胰岛素抵抗，从而改善妊娠期糖尿病^[36]。

GO 富集分析结果与固醇类激素反应、RNA 聚合酶 II 转录调控复合物、核受体活性、配体活化转录因子活性等生物过程密切相关。KEGG 信号通路富集结果显示，黄芩主要与脂质和动脉粥样硬化通路、PI3K/Akt、IL-17 等信号通路相关。PI3K/Akt 通

路与糖尿病的发生发展息息相关。研究表明,小豆蔻素能够抑制大鼠体内 PI3K/Akt 通路触发的炎症、氧化应激反应过程,减轻糖尿病大鼠肾损伤^[37]。信立媛等^[38]证实异甘草素通过调控糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 的表达,从而激活 PI3K/Akt 信号通路,达到改善糖尿病的效果。经过分子对接实验,本研究发现黄芩治疗糖尿病的 3 种主要活性成分与 3 个关键靶点蛋白之间结合能力良好,提示这些活性成分具有治疗糖尿病的潜在效能。

综上所述,黄芩具有多成分、多靶点、多途径的优点,可能通过汉黄芩素、黄芩素、豆甾醇等活性成分,基于 Akt1、IL-6、JUN 等作用靶点,调节信号脂质和动脉粥样硬化、PI3K/Akt、IL-17 等信号通路发挥对糖尿病的治疗作用。从网络药理学角度预测了黄芩治疗糖尿病的作用机制,为临床上应用黄芩治疗糖尿病提供了有效的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu P, Zhang Z D, Cai Y C, *et al.* Ferroptosis: Mechanisms and role in diabetes mellitus and its complications [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 94: 102201.
- [2] 侯新风, 李文芳, 沈亚非, 等. 己酮可可碱联合胰激肽原酶治疗糖尿病足的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(9): 2059-2063.
- [3] Frolidi G, Djeujo F M, Bulf N, *et al.* Comparative evaluation of the antiglycation and anti- α -glucosidase activities of baicalein, baicalin (baicalein 7-O-glucuronide) and the antidiabetic drug metformin [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2141.
- [4] Jamalati Y, Gamallat Y, Jaceline Gislaine P S, *et al.* Phosphocreatine attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated hepatocellular apoptosis ameliorates insulin resistance in diabetes model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(3): 611-618.
- [5] Li Y Z, Teng D, Shi X G, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [6] 单建芳, 蒋加荣, 徐正玲, 等. 玉泉颗粒联合恩格列净治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(4): 914-918.
- [7] Bai L, Li X F, He L, *et al.* Antidiabetic potential of flavonoids from traditional Chinese medicine: A review [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(5): 933-957.
- [8] 杨子博, 支爽, 代霖霖, 等. 基于糖尿病相关靶点 SWELL1-LRRC8 的中药单体抑制剂虚拟筛选 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(6): 1223-1227.
- [9] Li L, Zhang Y W, Luo Y D, *et al.* The molecular basis of the anti-inflammatory property of astragaloside IV for the treatment of diabetes and its complications [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 771-790.
- [10] Metawea M R, Abdelrazek H M A, El-Hak H N G, *et al.* Comparative effects of curcumin versus nano-curcumin on histological, immunohistochemical expression, histomorphometric, and biochemical changes to pancreatic beta cells and lipid profile of streptozocin induced diabetes in male Sprague-Dawley rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(22): 62067-62079.
- [11] Dinda B, Dinda S, DasSharma S, *et al.* Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 131: 68-80.
- [12] Shin N R, Gu N, Choi H S, *et al.* Combined effects of *Scutellaria baicalensis* with metformin on glucose tolerance of patients with type 2 diabetes via gut microbiota modulation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(1): E52-E61.
- [13] Zhao T T, Tang H L, Xie L, *et al.* *Scutellaria baicalensis* Georgi. (Lamiaceae): A review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(9): 1353-1369.
- [14] Zhou J L, Luo Y S, Kang X C, *et al.* The root extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi promotes β cell function and protects from apoptosis by inducing autophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114790.
- [15] 赵少磊, 原震, 朱艳茹, 等. 基于网络药理学和分子对接探究地骨皮调血脂的作用机制 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1487-1497.
- [16] 陈梦, 陈瑶, 杨向竹, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨丹参治疗乳腺癌的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(3): 578-585.
- [17] 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]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 148: 112690.
- [18] Meng X M, Li H D, Wu W F, *et al.* Wogonin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by targeting RIPK1-mediated necroptosis [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(1): 79-94.
- [19] Liu X Q, Jin J, Li Z, *et al.* Rutaecarpine derivative Cpd-6c alleviates acute kidney injury by targeting PDE4B, a key enzyme mediating inflammation in cisplatin nephropathy [J].

- Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114132.
- [20] Liu W J, Chen W W, Chen J Y, *et al.* Baicalin attenuated metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by suppressing oxidative stress and inflammation via the p62-Keap1-Nrf2 signalling pathway in db/db mice [J]. *Phytother Res*, 2023: 1-16.
- [21] Gao B Y, Zhu H S, Liu Z H, *et al.* Chemical compositions of *Scutellaria baicalensis* Georgi. (Huangqin) extracts and their effects on ACE2 binding of SARS-CoV-2 spike protein, ACE2 activity, and free radicals [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2045.
- [22] 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.
- [23] Liu X Q, Jiang L, Li Y Y, *et al.* Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl-2-mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 96-110.
- [24] Zheng Z C, Zhu W, Lei L, *et al.* Wogonin ameliorates renal inflammation and fibrosis by inhibiting NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 signaling pathways in diabetic nephropathy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4135-4148.
- [25] Lei L, Zhao J, Liu X Q, *et al.* Wogonin alleviates kidney tubular epithelial injury in diabetic nephropathy by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3131-3150.
- [26] Liu K J, Liu L M, Guo H Y, *et al.* Redox modulatory Cu(II)-baicalein microflowers prepared in one step effectively promote therapeutic angiogenesis in diabetic mice [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(5): e2202010.
- [27] Wang C X, Sun Y B, Liu W J, *et al.* Protective effect of the curcumin-baicalein combination against macrovascular changes in diabetic angiopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 953305.
- [28] Prasanna G, Jing P. Polyphenols redirects the self-assembly of serum albumin into hybrid nanostructures [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 3932-3942.
- [29] Baradaran Rahimi V, Askari V R, Hosseinzadeh H. Promising influences of *Scutellaria baicalensis* and its two active constituents, baicalin, and baicalein, against metabolic syndrome: A review [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3558-3574.
- [30] Wang J L, 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.
- [31] Poulouse N, Sajayan A, Ravindran A, *et al.* Anti-diabetic potential of a stigmasterol from the seaweed *Gelidium spinosum* and its application in the formulation of nanoemulsion conjugate for the development of functional biscuits [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 694362.
- [32] Wang J, Wu H, Peng Y X, *et al.* Hypoxia adipose stem cell-derived exosomes promote high-quality healing of diabetic wound involves activation of PI3K/Akt pathways [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 202.
- [33] Rohm T V, Meier D T, Olefsky J M, *et al.* Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders [J]. *Immunity*, 2022, 55(1): 31-55.
- [34] Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(3): 685-698.
- [35] Koshino A, Schechter M, Sen T H, *et al.* Interleukin-6 and cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: New insights from CANVAS [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(11): 2644-2652.
- [36] Liu Y, Sun R F, Lin X P, *et al.* Procyanidins and its metabolites by gut microbiome improves insulin resistance in gestational diabetes mellitus mice model via regulating NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 151: 113078.
- [37] Gao C, Fei X, Wang M, *et al.* Cardamomin protects from diabetes-induced kidney damage through modulating PI3K/AKT and JAK/STAT signaling pathways in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108610.
- [38] 信立媛, 郑亮. 基于数据挖掘和网络药理学研究中中药免疫增强剂的作用机制及用药规律 [J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(2): 174-183.

[责任编辑 金玉洁]