

基于网络药理学及分子对接探讨三黄珍珠膏促进糖尿病足溃疡愈合的作用机制

张艳¹, 罗文轩¹, 余清璇¹, 张力睿¹, 李友山^{2*}

1. 北京中医药大学 第一临床医学院, 北京 100700

2. 北京中医药大学东直门医院 周围血管科二区, 北京 100700

摘要: **目的** 利用网络药理学和分子对接技术对三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡的主要活性成分和潜在作用机制进行探讨。**方法** 基于 BATMAN-TCM 数据库筛选三黄珍珠膏主要活性成分和作用靶点, 从 GeneCards、OMIM、TTD、数据库中查找糖尿病足溃疡相关靶点, 使用 STRING 12.0 数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络筛选核心靶点, 在 Cytoscape 3.7.1 软件中制作“药物-活性成分-靶点-疾病”网络图筛选核心活性成分, 使用 R 语言软件进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 最后应用分子对接对筛选结果进行验证。**结果** 筛选出三黄珍珠膏 12 个主要活性成分映射 315 个作用靶点, 通过拓扑分析得出主要活性成分麝香酮、尿囊素、桑色素、二氢异丹参酮 I 等治疗糖尿病溃疡可能与丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (Akt1)、 β -肌动蛋白 (ACTB)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (APDH)、肿瘤坏死因子 (TNF) 和 TP53 等蛋白密切相关, 并通过促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、晚期糖基化终末产物 (AGEs)-晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 等信号通路发挥主要作用。分子对接表明其主要活性成分与关键靶点具有良好的稳定性。**结论** 三黄珍珠膏可能通过调节细胞凋亡和增殖以及介导炎症反应、免疫调节等过程在糖尿病溃疡中发挥治疗作用。为三黄珍珠膏的临床应用和糖尿病溃疡治疗的研究提供一定的理论依据。

关键词: 三黄珍珠膏; 糖尿病足溃疡; 网络药理学; 分子对接; 麝香酮; 尿囊素; 桑色素; 二氢异丹参酮 I

中图分类号: R287.6; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2484-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.005

Mechanism of Sanhuang Zhenzhu Paste in treatment of diabetic foot ulcer based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Yan¹, LUO Wenxuan¹, YU Qingxuan¹, ZHANG Lirui¹, LI Youshan²

1. The First Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Department of Peripheral Vascular Medicine, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To investigate the main active ingredients and potential mechanism of Sanhuang Zhenzhu Paste in treatment of diabetic foot ulcer by network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The main active ingredients and targets of Sanhuang Zhenzhu Paste were screened based on the BATMAN-TCM database, the diabetic foot ulcer related targets were found from GeneCards, OMIM, and TTD databases, the core targets were screened using the PPI network constructed by STRING 12.0 database. The “drug - active ingredient - target - disease” network diagram was prepared in Cytoscape 3.7.1 software to screen the core active ingredients. The gene GO function and KEGG pathway enrichment analysis were conducted using R language software. Finally, molecular docking was applied to preliminary verification of the screening results. **Result** 12 Main active components of Sanhuang Zhenzhu Paste were screened to map 315 targets. Through topological analysis, it was concluded that the main active ingredients such as musketone, allanosin, moricin, and dihydroisotanshinone I in treatment of diabetic foot ulcer may be closely related to proteins such as Akt1, ACTB, GAPDH, TNF, and TP53. And it plays a major role through signal pathways such as MAPK signaling pathway, PI3K/Akt signaling pathway, AGE-RAGE and other signaling pathways. Molecular docking shows that the main active

收稿日期: 2024-07-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973849-H2709)

作者简介: 张艳, 女, 博士, 研究方向为中医药防治周围血管疾病。E-mail: 2395668971@qq.com

*通信作者: 李友山, 教授, 主任医师, 博士, 研究方向为中医药防治周围血管疾病。E-mail: lys4626@sina.com

components have good stability with key targets. **Conclusion** Sanhuang Zhenzhu Paste may play a therapeutic role in diabetic foot ulcer by regulating apoptosis and proliferation, mediating inflammatory response and immune regulation. It provides a theoretical basis for the clinical application of Sanhuang Zhenzhu Paste and the treatment of diabetic foot ulcer.

Key words: Sanhuang Zhenzhu Paste; diabetic foot ulcer; network pharmacology; molecular docking; musketone; allanodin; moricin; dihydroisotanshinone I

糖尿病足是有糖尿病史的患者出现与下肢神经病变和（或）外周动脉病变相关的足踝部以远组织感染、溃疡或破坏^[1]，是糖尿病最严重的并发症之一。据糖尿病足溃疡的流行病学分析表示，糖尿病足溃疡的全球发病率约为 6.3%，其中亚洲患病率约为 5.5%^[2]。糖尿病足溃疡的 1、3、5、10 年的累计死亡率分别为 15.4%、33.1%、45.8%、70.4%^[3]。与此同时，糖尿病足溃疡的治疗费用较高，2015 年全球糖尿病治疗费用约为 1.3 万亿美元，给患者家庭和社会造成极大经济负担^[4-5]。由此可见糖尿病足溃疡具有高发病率、高患病率、高死亡率、治疗费高的特点，如何高效治疗，提高患者生存率及生活质量已是当前急需解决的问题。西医对于糖尿病足溃疡的治疗主要包括早期及时的清创，预防、治疗感染，应用适当地创面敷料，高压氧治疗、局部使用外源性生长因子、植皮及皮瓣移植、创面封闭负压引流技术、光子疗法、酶学疗法，基因疗法等，其价格较昂贵，且治疗后难以避免其再次复发，加重患者的经济负担及心理负担^[6-7]。

中医认为糖尿病足溃疡当属“筋疽”“脱疽”等范畴，中医治疗糖尿病足溃疡具有安全低毒且价格低廉的特点，同时基于整体观念，注重全身状态的调理，疗效确切，故近年来受到广泛关注^[8]。近年来，诸多研究发现应用三黄珍珠膏治疗体表慢性溃疡、烧伤及褥疮等难愈性创面时，能显著缩短创面愈合的时间、去腐生肌、抗炎止痛，但其作用机制仍不明确^[9-11]。因此本研究旨在基于网络药理学及分子对接技术^[12]对三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡可能的作用机制进行初步探究，以期三黄珍珠膏的开发与利用提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 三黄珍珠膏活性成分及作用靶点获取及筛选

三黄珍珠膏由硫黄、雄黄、藤黄、珍珠、麝香 5 种中药组成，在 BATMAN-TCM 数据库（<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>）中检索硫磺、雄黄、藤黄、珍珠、麝香的活性成分及作用靶点信息，筛选标准为 $\text{score cutoff} \geq 20$ 且 $P < 0.05$ ^[13]。筛选时间范围为自建库至 2024 年 9 月 1 日，由于

三黄珍珠膏为外用药物，活性成分筛选条件参考同类研究文献报道^[14-15]，依据类药性（DL） ≥ 0.18 进行筛选，最后使用 UniProt 数据库（<https://www.uniprot.org/>）将查询所得靶点名称标准化成 geneSymbol。

1.2 糖尿病足溃疡靶点获取

运用 GeneCards（<https://www.genecards.org/>）、OMIM（<https://www.omim.org/>）、TTD（<https://db.idrblab.net/ttd/>）3 大疾病数据库，以“diabetic ulcer”为关键词搜索疾病靶点，经合并去重后得到糖尿病足溃疡疾病相关靶点。

1.3 三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡靶点的筛选

将 1.1 项下筛选得到的药物活性成分靶点与 1.2 项下筛选得到的疾病靶点输入生物信息学和进化基因组学分析平台进行匹配映射，绘制韦恩图，取其交集，获得三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡潜在靶点。

1.4 构建三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡靶点蛋白相互作用（PPI）网络

将三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡相关靶点输入 STRING 12.0 数据库（<https://cn.string-db.org/>），构建 PPI 网络，设置蛋白种类为人类，最低相互作用阈值为中等，其他参数保持默认设置，将结果保存为 TSV 格式，应用 R 语言软件绘制靶点互作频次柱状图。

1.5 构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络

运用 Cytoscape 3.7.1 软件（<https://cytoscape.org/>）构建“药物-活性成分-靶点-疾病”的关系网络，利用 cyto-NCA 插件对网络做拓扑学结构分析，并根据拓扑学参数筛选核心成分以及靶点。

1.6 基因本体（GO）功能分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析

应用 R 语言软件（<https://www.r-project.org/>）对所获三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析，结果以柱状图和气泡图输出。

1.7 关键化合物和核心蛋白分子对接

从 PubChem 数据库（<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>）将 PPI 网络中排名前 4 位的活性成分的 3D 结构下载下来，在 RCSB PDB 数据库（<https://>

www.rcsb.org/) 中找到靶点蛋白的 PDBID, 保存为 pdb 格式, 使用 PyMOL 软件对 pdb 文件进行去除水和原配体处理, Autodock Tolls 软件为靶蛋白分子去水、加氢、分离配体与受体等操作, 最后应用 Autodock vina (<https://vina.scripps.edu/>) 进行对接, 通过结合能大小评价对接活性, 并通过 PyMOL (<https://pymol.org/>) 可视化对接结果。

2 结果

2.1 三黄珍珠膏活性成分、靶点获取及筛选

通过 BATMAN-TCM 数据库及所设定的条件筛选共获得三黄珍珠膏活性成分 37 个, 其中硫磺 2 个、雄黄 1 个、藤黄 3 个、珍珠 6 个、麝香 26 个; 再将活性成分输入 UniProt 数据库标准化名称, 删除重复项和 UniProt 数据库找不到名称的活性成分, 最终获得 35 个潜在活性成分, 选取 12 个潜在活性成分, 见表 1。再提取“related targets”模块获得 1 193 个三黄珍珠膏活性成分对应的靶点。

表 1 三黄珍珠膏主要活性成分

Table 1 Main active ingredients of Sanhuang Zhenzhu Paste

药材	有效成分	评分阈值	P 值
麝香	5-顺-环十四烷-L-酮	score cutoff≥20	≤0.05
麝香	5-顺-环十五烷-L-酮	score cutoff≥20	≤0.05
麝香	雄烯二酮	score cutoff≥20	≤0.05
麝香	雌二醇	score cutoff≥20	≤0.05
麝香	睾酮	Score cutoff≥20	≤0.05
麝香	尿囊素	score cutoff≥20	≤0.05
麝香	麝香酮	score cutoff≥20	≤0.05
藤黄	桑色素	score cutoff≥20	≤0.05
藤黄	二氢异丹参酮 I	score cutoff≥20	≤0.05
珍珠	水合硝酸铜	score cutoff≥20	≤0.05
硫磺	硒	score cutoff≥20	≤0.05
雄黄	砷	score cutoff≥20	≤0.05

2.2 糖尿病足溃疡靶点筛选

通过 GeneCards、OMIM、TTD 3 大数据库检索关键词“diabetic ulcer”, 分别获得 1 490、279、19 个疾病靶点, 共 1 788 个疾病靶点, 去重后剩余 1 729 个疾病靶点。

2.3 三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡靶点筛选

将 1 193 个三黄珍珠膏靶点与 1 729 个糖尿病足溃疡的靶点输入生物信息学和进化基因组学分析平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行匹配映射, 并绘制韦恩图, 见图 1, 两者取其交集, 获得三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡潜在靶点 315 个。

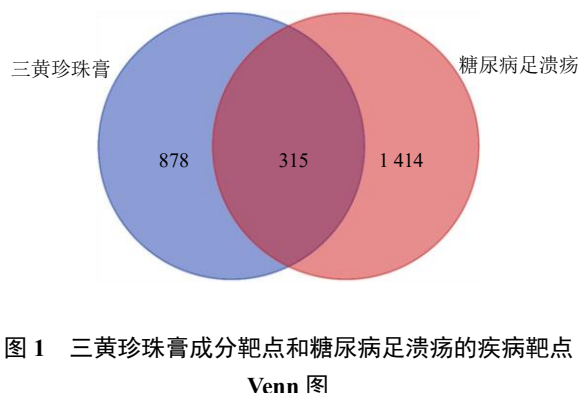


图 1 三黄珍珠膏成分靶点和糖尿病足溃疡的疾病靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of component target of Sanhuang Zhenzhu Paste and disease target of diabetic foot ulcer

2.4 三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡靶点 PPI 网络的构建

应用 STRING 12.0 数据库构建治疗靶点 PPI 网络, 共形成节点 312 个, 边数 8 232 条, 见图 2。应用 R 语言软件绘制靶点互作频次柱状图, 见图 3, 将 STRING 数据导入 Cytoscape 3.7.1 软件对网络进行可视化分析, 借助 cytoNCA 插件进行拓扑属性分析获得核心富集靶点: 主要涉及丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (Akt1)、 β -肌动蛋白 (ACTB)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (APDH)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等, 表明这些靶点可能是三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡的关键靶点, 见图 4。

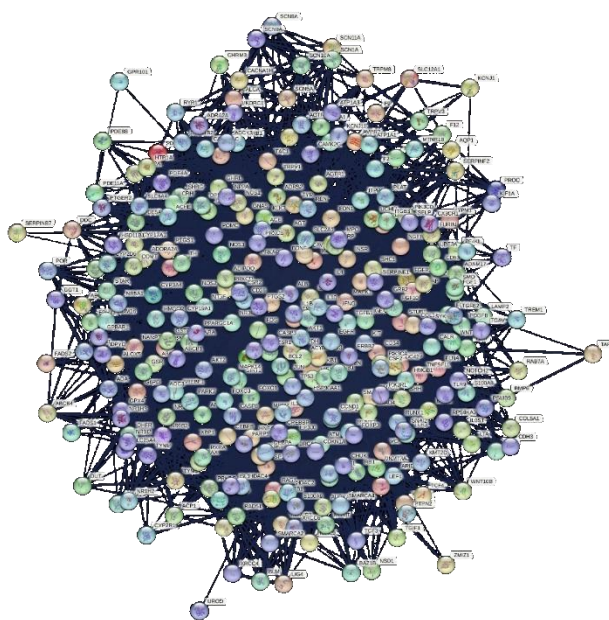


图 2 三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡靶点 PPI 网络
Fig. 2 Target PPI network of Sanhuang Zhenzhu Paste in treating diabetic foot ulcer

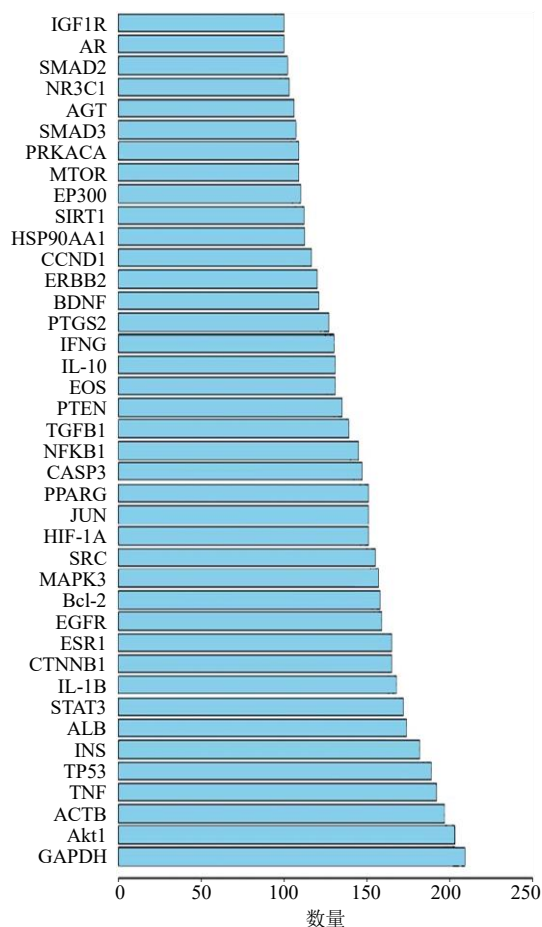


图 3 三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡靶点交互频次图

Fig. 3 Target interaction frequency of Sanhuang Zhenzhu Paste in treatment of diabetic foot ulcer

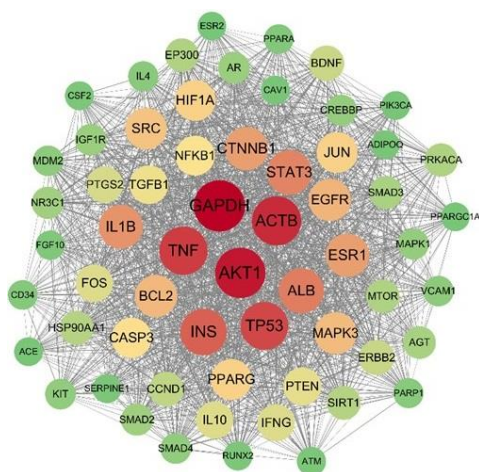


图 4 三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡的关键靶点网络

Fig. 4 Key target network of Sanhuang Zhenzhu Paste in treatment of diabetic foot ulcer

2.5 “药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络构建及分析

在 Cytoscape 3.7.1 软件中输入三黄珍珠膏活性

成分名称和三黄珍珠膏潜在治疗糖尿病足溃疡靶点名称, 绘制“药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”互作网络图, 见图 5。结果显示, 三黄珍珠膏中的麝香酮、尿囊素、桑色素、二氢异丹参酮 I 这几种活性成分可能在糖尿病足溃疡的治疗上发挥主要作用。

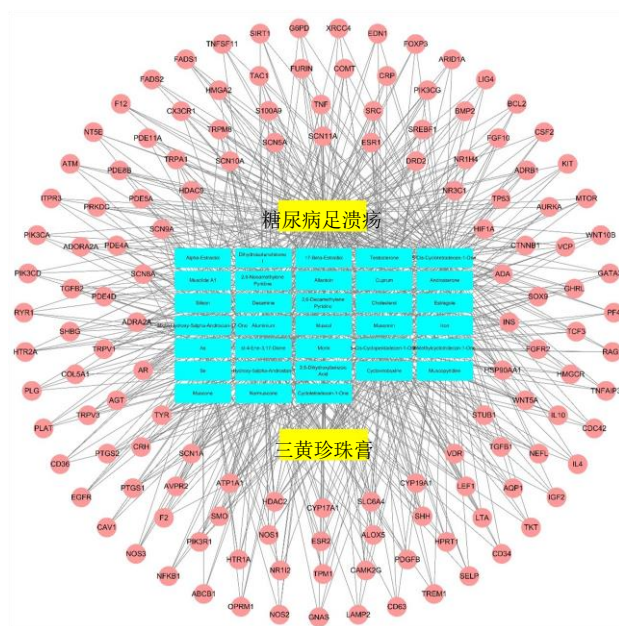


图 5 “药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络图

Fig. 5 Network diagram of “drug - active ingredient - target - disease”

2.6 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析

应用微生信对治疗靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。其中生物过程 (BP) 3109 条、分子功能 (MF) 328 条及细胞成分 (CC) 195 条, BP 主要包括细胞对生长因子刺激的反应、细胞活化、炎症反应的调节等生物学过程; MF 主要包括转录因子结合、激酶结合、信号受体调节活性等功能; CC 主要包括转录调节因子复合物、膜微结构域、囊泡腔等, 选取排名前 30 位作柱状图, 见图 6。KEGG 分析发现主要富集于内分泌抵抗、促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B1 (Akt1)、晚期糖基化终末产物 (AGEs) - 晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 等信号通路中, 选取排名前 20 位作气泡图, 见图 7。结果显示三黄珍珠膏可能通过调控多个生物学过程、多条信号通路促进糖尿病足溃疡愈合。

2.7 分子对接结果

通过 RCSB PDB 数据库搜索核心靶点并下载其 3D 结构, 通过 PubChem 数据库下载三黄珍珠膏活

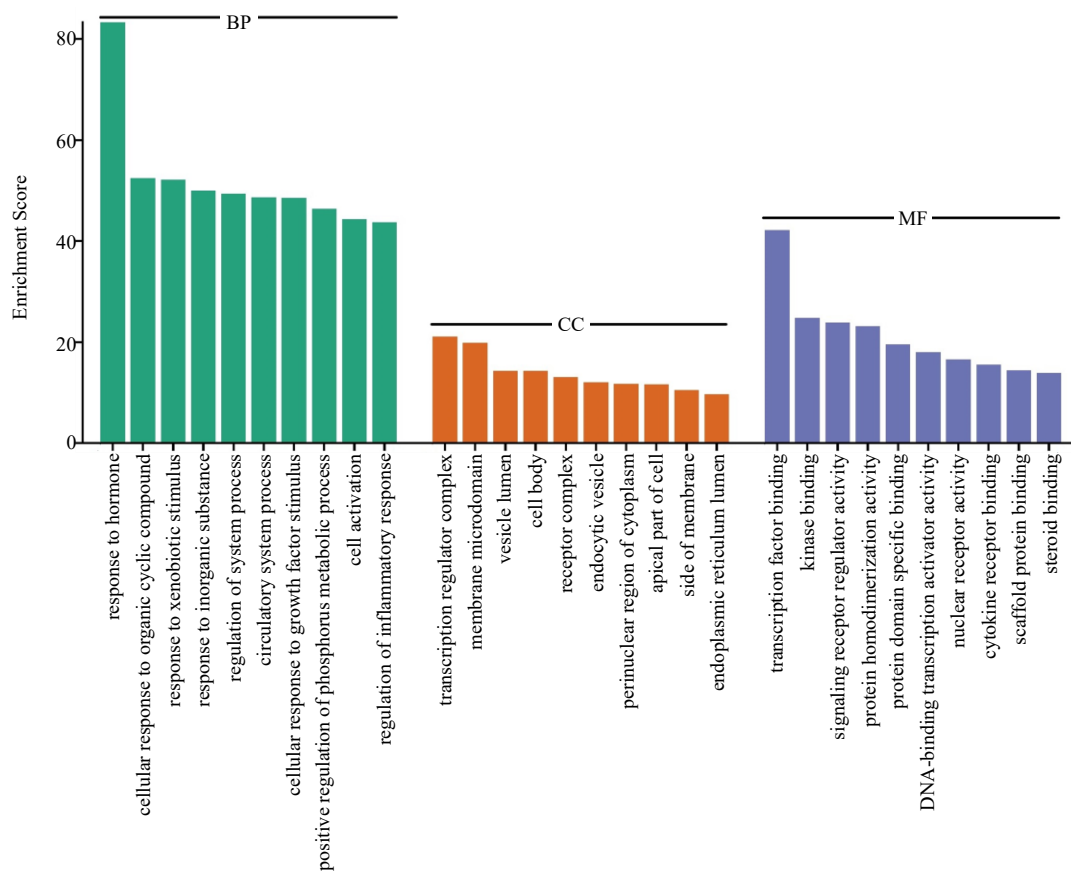


图 6 三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡交集靶点 GO 富集柱状图

Fig. 6 GO enrichment column diagram of intersection target of Sanhuang Zhenzhu Paste in treating diabetic foot ulcer

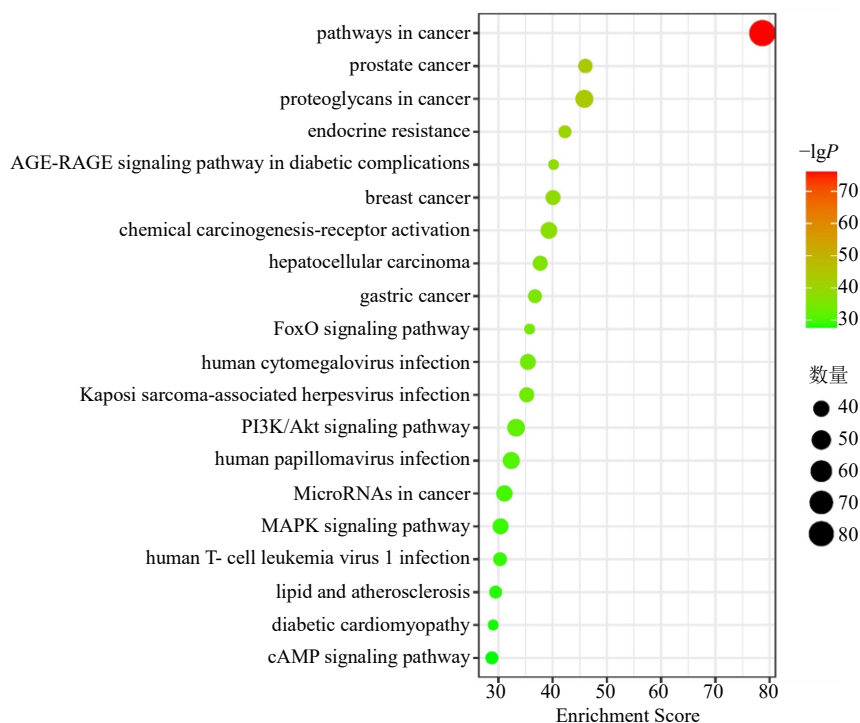


图 7 三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡交集靶点 KEGG 富集通路气泡图

Fig. 7 Bubble map of KEGG enrichment pathway at intersection target of Sanhuang Zhenzhu Paste in treatment of diabetic foot ulcer

性成分的 3D 结构。利用 AutoDock Vina 和 PyMOL 软件进行分子对接, 一般认为最低结合能低于 -5.0 kJ/mol 则说明两者结合活性良好^[16]。本研究发现 4 个活性成分与 3 个靶点蛋白对接最低结合能均低于 -5.0 kJ/mol, 见图 8。分子对接示意图显示: 各靶点与各活性成分是通过氢键能分子间作用力相结合, 进一步说明活性成分与靶点具有良好的结合能力, 见图 9。

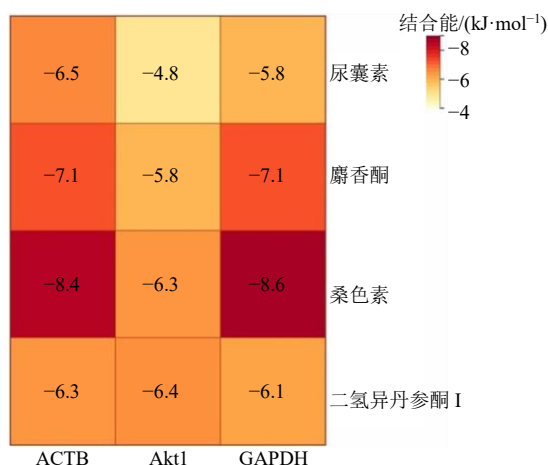
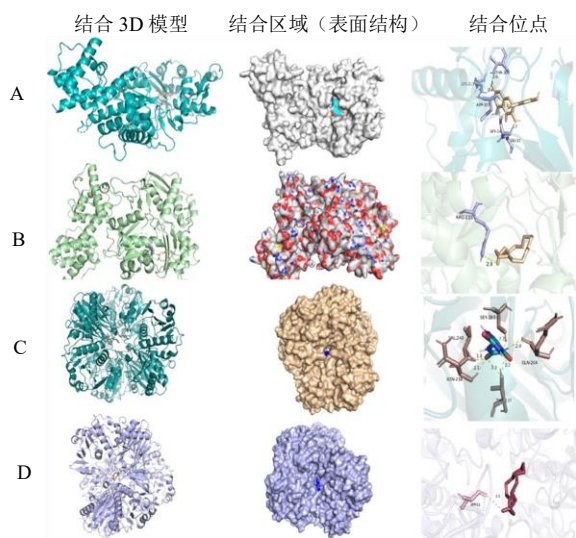


图 8 分子对接最低结合能热图

Fig. 8 Heat map of minimum binding energy for molecular docking



A-桑色素 - ACTB, B-麝香酮 - ACTB, C-桑色素 - GAPDH, D-麝香酮 - GAPDH。

A- morin - ACTB, B- muscone - ACTB, C- morin - GAPDH, D- muscone - GAPDH。

图 9 活性化合物与核心靶蛋白分子对接结果

Fig. 9 Results of docking of active compounds with core target proteins

3 讨论

糖尿病足溃疡在中医学中属于“脱疽”的范畴。中医学认为, 糖尿病足的病机为本虚标实, 其本虚为气虚、阳虚和阴虚, 标实为湿邪、热邪、毒邪、气滞和血瘀等。糖尿病足溃疡创面的主要病理基础为痰凝、浊毒、水停、血瘀、虚损、湿浊(热), 其基本病机在于瘀血内阻, 热毒留滞, 肢端坏疽, 属本虚标实、虚实夹杂之证^[17]。因此中医治疗以重用“清法”为治则, 以清热解毒、活血化瘀、通络止痛、生肌敛疮为主。三黄珍珠膏由硫黄、雄黄、藤黄、珍珠、麝香组成, 具有解毒消肿, 去腐生肌, 止痛之效。其中硫磺、藤黄解毒杀虫、消肿散瘀, 用治痈疽肿毒; 麝香活血通络、散结止痛; 珍珠解毒生肌敛疮。本研究通过网络药理学及分子对接方法分析发现三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡核心活性成分可能为麝香酮、尿囊素、桑色素、二氢异丹参酮 I。

研究发现, 麝香酮能降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)和 CD44 的表达, 从而抑制中性粒细胞与人脐静脉内皮细胞黏附, 达到抑制炎症反应的目的^[18]。同时, 麝香酮通过阻断 NADPH 氧化酶 4(NOX4)/JANUS 激酶 2(JAK2)-信号转导及转录激活蛋白 3(STAT3)通路和 Nod 样受体家族 Pyrin 结构域含 3(NLRP3)炎症小体, 抑制小胶质细胞活化, 从而减轻炎症性疼痛^[19]。麝香酮对于促进溃疡愈合及改善糖尿病周围神经病变具有一定作用^[20-21]。尿囊素具有抑制炎症的作用, 可有效减弱小鼠疼痛和炎症反应^[22]。尿囊素还具有降血糖、抗氧化应激反应、促进细胞增殖等, 这些都与伤口修复过程有联系。研究发现, IIR 受体与细胞再生凋亡、胰岛素、脂质素关系密切, 这或许会是尿囊素在促进伤口愈合及治疗皮肤溃疡发挥作用很重要作用机制之一^[23]。桑色素具有明显的抗炎活性, 其通过抑制 PI3K/Akt1/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的激活抑制脂多糖诱导的内皮细胞炎症反应^[24]。桑色素通过抑制 AGEs, 增加胰岛素分泌, 提高细胞脂质代谢水平, 上调信号分子 PI3K、Akt、mTOR 的表达水平, 改善 Hep G2 细胞的胰岛素抵抗, 从而发挥降血糖作用^[25-26]。此外, 桑色素还可以改善糖尿病动物的感觉神经传导速度、运动神经传导速度和神经血流量, 并能降低痛觉过敏现象, 在实验性糖尿病神经病变中的神经保护方面发挥了重要作用^[27]。

本研究涉及的核心靶点有 Akt1、ACTB、

GAPDH、TNF、TP53等。Akt1能够调节细胞存活、增殖和血管生成,诱导葡萄糖转运和摄取,调控糖尿病及其并发症^[28]。活化的Akt能够增加血管内皮生长因子(VEGF)启动子的活性,介导内皮细胞对VEGF的迁移反应^[29]。研究发现,Akt1信号通路可促进血管生成,减少糖尿病溃疡的诱发因素,从而治疗糖尿病溃疡^[30]。ACTB参与维持细胞和组织的形态,促进细胞迁移、分裂、生长和信号传递以及细胞骨架的形成^[31-32]。GAPDH参与如细胞吞噬、肿瘤发生和凋亡等多种细胞功能的调节^[33]。在各种应激条件如一氧化氮(NO)修饰下,GAPDH可介导退行性神经疾病中的神经细胞凋亡^[34-35]。研究发现,全血ACTB、B2M和GAPDH表达反映了炎症性肠病的活动、结直肠癌的进展,并与循环炎症和血管生成因子相关^[36]。TNF是一种促炎因子,它刺激单核细胞和内皮细胞分泌IL-1 β 和IL-6等炎症因子,此外TNF可抑制血管内皮细胞中一氧化氮合酶(NOS)的活性,导致NO诱导的血管舒张减少,从而导致内皮功能障碍,影响愈合过程^[37]。TP53可调节细胞增殖、分化和血管形成。可抑制糖酵解并参与氧化应激,TP53基因多态性标志物Pro72Arg与多种糖尿病并发症发病机制相关^[38]。同时,TP53突变体的异位表达诱导转录组变化能够导致激活炎症反应,影响创面愈合^[39-40]。TP53的存在可以减少血管病变的发生,从而减少糖尿病溃疡诱发的可能性。

通过富集通路分析结合发现,三黄珍珠膏治疗糖尿病溃疡的交集主要有MAPK、PI3K/Akt、AGEs-RAGE等信号通路,这些信号通路可能是主要活性成分发挥重要作用的主要信号路径。MAPK信号通路是细胞增殖、分化、细胞凋亡以及正常条件和病理条件下应激反应的关键信号通路。Tan等^[41]发现抑制p38 MAPK可缓解高血糖抑制乙酰胆碱诱导的角质形成细胞-上皮-间质的转化,从而改善创面修复。Li等^[42]发现结缔组织生长因子(CTGF)可激活MAPK信号通路,从而促进血管生产和伤口愈合,而CTGF在糖尿病足溃疡患者的组织中存在表达过低的表现。PI3K/Akt信号通路在损伤组织修复中发挥重要的作用,PI3K调控Akt活化,继而激活其下游蛋白mTOR,从而促进细胞增殖、生长,影响组织再生、重塑以及上皮化^[43]。PI3K是PI3K/Akt通路的上游启动子,在生长因子刺激下可进一步激活Akt,促进内皮细胞的增殖、迁移,进而产生新的微血管^[44]。研究表明,糖尿病抑制PI3K/Akt通

路,激活PI3K/Akt通路可促进血管新生,加速伤口愈合^[45]。AGEs在糖尿病局部组织器官(如皮肤、肾脏、血管内皮等)中浓度异常增高,是糖尿病多种慢性并发症发生发展的重要原因之一^[46]。AGEs和RAGE之间直接相互作用形成一个整合的信号通路,诱导肉芽组织和细胞的功能障碍,阻碍糖尿病溃疡的愈合^[47]。分子对接结果显示:麝香酮、桑色素等活性成分与关键靶点ACTB、GAPDH、TNF的结合活性良好,表明三黄珍珠膏可能通过调节细胞凋亡和增殖以及介导炎症反应、免疫调节等过程在糖尿病足溃疡中发挥治疗作用。

综上所述,三黄珍珠膏促进糖尿病足溃疡愈合是通过多成分、多靶点、多通路进行作用的复杂过程,其治疗糖尿病溃疡的作用机制可能通过Akt1、ACTB、GAPDH、TNF、TP53等靶点调控,通过MAPK、PI3K/Akt、AGEs-RAGE等信号通路,使麝香的活性成分麝香酮和尿囊素与藤黄的活性成分桑色素和二氢异丹参酮I达到调控炎症反应和氧化应激等效果,促进肉芽组织快速生成、创面愈合,达到治疗糖尿病足溃疡的效果。这为三黄珍珠膏治疗糖尿病足溃疡的进一步研究提供了思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] van Netten J J, Bus S A, Apelqvist J, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 Suppl 1: e3268.
- [2] Zhang P Z, Lu J, Jing Y L, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Med*, 2017, 49(2): 106-116.
- [3] Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: Amputation and death over the course of a decade [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2021-2027.
- [4] Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: A cost-of-illness study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(6): 423-430.
- [5] Zhang Y Q, Lazzarini P A, McPhail S M, et al. Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016 [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5): 964-974.
- [6] 刘旭盛. 慢性创面的诊断与治疗进展 [J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2013, 8(6): 8-12.
- [7] 高仪轩, 周彪, 巴特, 等. 新型敷料在创面修复中的应用与进展 [J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2022,

- 17(1): 68-71.
- [8] 曾佑燕, 李欣颖, 周莉, 等. 基于多维数据挖掘药食同源类中药治疗糖尿病足的用药规律及分子机制 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1255-1267.
- [9] 周玉华, 董政. 三黄珍珠膏用于烧伤创面的疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 23: 2351-2352.
- [10] 姚霄安, 刘迎春, 周挺瑶, 等. 三黄珍珠膏治疗褥疮效果好 [J]. 中华护理杂志, 1998, 4: 62.
- [11] 赵礼金, 牛惠民. 三黄珍珠膏在 21 例体表慢性溃疡中的应用 [J]. 贵阳医学院学报, 1997, 2: 90-91.
- [12] 毛永馨, 周莉, 秦菲, 等. 基于数据挖掘、网络药理学、分子模拟和实验验证探究中药治疗糖尿病足溃疡用药规律及作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(16): 5559-5572.
- [13] 杜萌萌. 基于网络药理学和分子对接探讨解毒洗药治疗湿热型脂质硬皮症的临床疗效及作用机制 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [14] 兰岚, 唐佳璇, 罗成浩, 等. 基于网络药理学及分子对接探究吴氏伺药烧伤油治疗烧烫伤的作用机制 [J]. 中国药师, 2022, 25(8): 1358-1365.
- [15] 赵建伟, 张文贤, 林德民, 等. 基于网络药理学探究冰清膏促进深 II 度烧伤创面愈合的作用机制 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(9): 23-27.
- [16] Huang Y X, Lin J T, Yi W M, *et al.* Research on the potential mechanism of gentiopicoside against gastric cancer based on network pharmacology [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5109-5118
- [17] 王彬, 张筱杉, 赵亚男, 等. 四畔理论指导下八味箍围膏治疗湿热毒盛型糖尿病足溃疡效果观察 [J]. 山东医药, 2019, 59(26): 68-70.
- [18] 何秀娟, 李萍, 邱全瑛, 等. 麝香酮抑制血管内皮细胞与中性粒细胞黏附及其表面 ICAM-1、VCAM-1 和 CD44 表达 [J]. 中国免疫学杂志, 2006(2): 148-150.
- [19] Yu S S, Zhao G Q, Han F L, *et al.* Muscone relieves inflammatory pain by inhibiting microglial activation mediated inflammatory response via abrogation of the NOX4/JAK2-STAT3 pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106355.
- [20] Dong J, Li H, Bai Y, *et al.* Muscone ameliorates diabetic peripheral neuropathy through activating AKT/mTOR signalling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(11): 1706-1713.
- [21] 齐娜, 段文娟, 李雅婧, 等. 麝香酮药理作用的研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(8): 3042-3047.
- [22] Florentino I F, Silva D, Galdino P M, *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Memora nodosa* and allantoin in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 298-304.
- [23] Bousquet P, Hudson A, Garcia-Sevilla J A, *et al.* Imidazoline receptor system: The past, the present, and the future [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(1): 50-79.
- [24] 孟庆宇. 桑色素通过抑制 PI3K/Akt1/NF κ B 信号通路的活化以自噬依赖途径抑制脂多糖诱导的内皮细胞炎症反应 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [25] 曾理. 黄酮类化合物对 α -葡萄糖苷酶和非酶糖基化的抑制作用研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [26] Lin M H, Hsu C C, Lin J, *et al.* Investigation of morin induced insulin secretion in cultured pancreatic cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(12): 1254-1262.
- [27] Bachewal P, Gundu C, Yerra V G, *et al.* Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy [J]. *Biofactors*, 2018, 44(2): 109-122.
- [28] 张栏译, 沈子涵, 齐月, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨血府逐瘀汤加减治疗糖尿病周围神经病变的机制 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 19-26.
- [29] 李利青, 冯时, 唐乾利. 皮肤再生医疗技术作用 IGF-1/PI3K/Akt 信号通路调控难愈合创面血管生成的机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2460-2465.
- [30] Hers I, Vincent E E, Tavaré J M. Akt signalling in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [31] Chen G, Zou Y, Zhang X, *et al.* β -actin protein expression differs in the submandibular glands of male and female mice [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(7): 779-786.
- [32] Herman I M. Actin isoforms [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1993, 5(1): 48-55.
- [33] Sirover M A. New insights into an old protein: The functional diversity of mammalian glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1432(2): 159-184.
- [34] Sen N, Hara M R, Kornberg M D, *et al.* Nitric oxide-induced nuclear GAPDH activates p300/CBP and mediates apoptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(7): 866-873.
- [35] Hara M R, Snyder S H. Nitric oxide-GAPDH-Siah: A novel cell death cascade [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2006, 26(4-6): 527-538.
- [36] Bednars-Misa I, Neubauer K, Zacharska E, *et al.* Whole blood ACTB, B2M and GAPDH expression reflects activity of inflammatory bowel disease, advancement of colorectal cancer, and correlates with circulating inflammatory and angiogenic factors: Relevance for real-time quantitative PCR [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(5): 547-556.
- [37] Wang C H, Yu C, Zhuang L, *et al.* High-normal serum carcinoembryonic antigen levels and increased risk of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes [J].

- Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 142.
- [38] Słomiński B, Skrzypkowska M, Ryba-Stanisławowska M, *et al.* Associations of TP53 codon 72 polymorphism with complications and comorbidities in patients with type 1 diabetes [J]. *J Mol Med*, 2021, 99(5): 675-683.
- [39] Liu-Smith F, Jia J J, Zheng Y. UV-induced molecular signaling differences in melanoma and non-melanoma skin cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 996: 27-40.
- [40] Ham S W, Jeon H Y, Jin X, *et al.* TP53 gain-of-function mutation promotes inflammation in glioblastoma [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(3): 409-425.
- [41] Tan M W Y, Tan W R, Kong Z Q, *et al.* High glucose restraint of acetylcholine induced keratinocyte epithelial-mesenchymal transition is mitigated by p38 inhibition [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(6): 1438-1449.
- [42] Li B, Zhou Y, Chen J, *et al.* Long non-coding RNA H19 contributes to wound healing of diabetic foot ulcer [J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 1: JME-19-0242.R1.
- [43] Hicks C W, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 86.
- [44] Luo L, Liang H Y, Liu L Y. Myristicin regulates proliferation and apoptosis in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human vascular smooth muscle cells and human umbilical vein endothelial cells by regulating the PI3K/Akt/NF- κ B signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 56-64.
- [45] 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.
- [46] Bucala R, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26(6): 875-888.
- [47] Fei J, Ling Y M, Zeng M J, *et al.* Shixiang Plaster, a traditional Chinese medicine, promotes healing in a rat model of diabetic ulcer through the receptor for advanced glycation end products (RAGE)/nuclear factor kappa B (NF-kappaB) and vascular endothelial growth factor (VEGF)/Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)/endothelial nitric oxide synthase (eNOS) signaling pathways [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9446-9457.

[责任编辑 高源]