

基于网络药理学及分子对接探究三叶青通过抑制铁死亡缓解糖尿病视网膜病变的作用机制

周 洁^{1,2}, 李微微³, 黎玲玲¹, 潘春堃³, 黄文婷³, 朱 胜⁴

1. 浙江省中医药研究院, 浙江 杭州 310013

2. 浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310013

3. 杭州医学院, 浙江 杭州 311399

4. 浙江广胜农业科技发展有限公司, 浙江 衢州 324000

摘要: **目的** 通过网络药理学及分子对接技术探究三叶青调控糖尿病视网膜病变的关键靶点及机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 获取三叶青相关作用靶点, 使用 GEO 数据库搜索糖尿病视网膜病变相关靶点, 利用 FerrDb V2 等数据库获取铁死亡相关靶点, 汇总上述 3 个数据库所得靶点后, 利用 Venny 在线平台筛选交集靶点。随后利用 STRING 平台构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, 并利用微生信平台进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。将 Cytoscape 排名前 10 的靶点和 PPI 软件分析所得度值排名前 10 的靶点取交集, 并利用 PyMOL 及 AutoDockTools 软件将交集靶点与活性成分进行分子对接。**结果** 共筛选出 562 个三叶青相关作用靶点、6 007 个糖尿病视网膜病变相关靶点以及 471 个铁死亡相关靶点, 三者取交集共得到 18 个关键靶点。筛选前列腺素内过氧化物合成酶 2 (PTGS2)、肿瘤蛋白 53 (TP53)、还原型辅酶 II 氧化酶 4 (NOX4)、蛋白激酶 C α (PRKCA)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A)、血红素加氧酶 1 (HMOX1) 6 个核心靶点, GO 功能富集分析显示生物过程 (BP) 主要包括对细胞增殖负调控、血管生成、氧化应激, 细胞组分 (CC) 主要包括胞质、核浆、细胞膜; 分子功能 (MF) 主要包括相同蛋白结合、酶结合、锌离子结合等。KEGG 结果显示潜在通路有化学致癌-活性氧、癌症通路、流体剪切与动脉粥样硬化等。分子对接结果显示三叶青中大黄素-1-*O*- β -D-葡萄糖苷与 PTGS2 的结合能力最强。**结论** 三叶青可能通过 PTGS2、TP53、NOX4、PRKCA、HIF1A、HMOX1 等靶点调节铁死亡从而发挥缓解糖尿病视网膜病变的作用。

关键词: 三叶青; 糖尿病视网膜病变; 网络药理学; 分子对接; 前列腺素内过氧化物合成酶 2; 肿瘤蛋白 53; 还原型辅酶 II 氧化酶 4; 蛋白激酶 C α ; 缺氧诱导因子 1 α ; 血红素加氧酶 1; 铁死亡

中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)12-3035-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.009

Mechanism of *Tetrastigma hemsleyanum* in regulating diabetic retinopathy by inhibiting ferroptosis based on network pharmacology and molecular docking

ZHOU Jie^{1,2}, LI Weiwei³, LI Lingling¹, PAN Chunlong³, HUANG Wenting³, ZHU Sheng⁴

1. Zhejiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310013, China

2. Zhejiang Provincial Tongde Hospital, Hangzhou 310013, China

3. Hangzhou Medical College, Hangzhou 311399, China

4. Zhejiang Guangsheng Agricultural Technology Development Co., Ltd., Quzhou 324000, China

Abstract: Objective To explore the key targets and mechanisms of *Tetrastigma hemsleyanum* in regulating diabetic retinopathy based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The related targets of *T. hemsleyanum* were obtained from the TCMSP. Related disease targets of diabetic retinopathy were searched in GEO database, and ferroptosis-related targets were acquired from databases such as FerrDbV2. After summarizing the targets from the three databases mentioned above, the Venny online platform was used to screen the intersection targets. Subsequently, the PPI network was constructed using the STRING platform, and the GO and

收稿日期: 2025-10-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82304808); 浙江省中医药科技计划项目 (2026ZL0025); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2024KY877); 衢州市科技计划项目 (2023K092); 浙江省中医药重点学科-药用植物学 (2024-XK-06)

作者简介: 周 洁, 女, 博士, 副研究员。E-mail: kenzei@163.com

KEGG enrichment analysis were performed using the micro-bioinformatics platform. The top 10 targets of Cytoscape and the top 10 targets of PPI software were intersected, and the intersection targets were docked with the active ingredients by PyMOL and AutoDockTools software. **Results** A total of 562 targets of *T. hemsleyanum*, 6 007 targets related to diabetic retinopathy and 471 targets related to ferroptosis were screened out. A total of 18 key targets were obtained by intersection of the three targets. Six core targets of PTGS2, TP53, NOX4, PRKCA, HIF1A, and HMOX1 were screened. GO functional enrichment analysis showed that BP mainly included negative regulation of cell proliferation, angiogenesis, and oxidative stress, and CC mainly included cytoplasm, nucleoplasm and cell membrane. MF were mainly involved in identical protein binding, enzyme binding, and zinc ion binding. KEGG results showed that potential pathways included chemical carcinogenesis-reactive oxygen species, pathways in cancer, and fluid shear stress and atherosclerosis. The results of molecular docking showed that emodin-1-*O*- β -D-glucoside in *T. hemsleyanum* had the strongest binding ability with PTGS2. **Conclusion** *Tetrastigma hemsleyanum* may alleviate proliferative diabetic retinopathy by regulating ferroptosis through targets such as PTGS2, TP53, NOX4, PRKCA, HIF1A, and HMOX1.

Key words: *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg; diabetic retinopathy; network pharmacology; molecular docking; PTGS2; TP53; NOX4; PRKCA; HIF1A; HMOX1; ferroptosis

糖尿病视网膜病变已成为全球范围内视力损伤的主要原因之一^[1-3]。美国眼科学会最新指南指出,在糖尿病患者群体中,全球糖尿病视网膜病变的患病率约为 34.6%^[4]。其发病与高血糖驱动的血-视网膜屏障破坏、视网膜神经变性、氧化应激等多重病理过程密切相关。目前,临床主要依赖抗血管内皮生长因子药物、激光治疗或手术治疗,但存在疗效局限、易诱发眼内炎和血栓栓塞等不良反应^[5-6],亟需开发靶向新型病理机制的治疗策略^[7]。

铁死亡是一类特殊的铁依赖性程序性细胞死亡方式^[8-9]。近年研究证实,铁死亡在糖尿病视网膜病变发病中扮演关键角色:高血糖状态下,视网膜色素上皮细胞及血管内皮细胞铁代谢紊乱,亚铁离子通过 Fenton 反应加剧活性氧生成,同时谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 失活导致抗氧化系统功能受损,最终诱发铁死亡并推动糖尿病视网膜病变进展。已有实验表明,铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 可通过增强抗氧化能力降低糖尿病小鼠视网膜损伤程度,证实糖尿病视网膜病变靶向铁死亡通路的治疗潜力^[10]。

三叶青 *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg 作为“新浙八味”之一,其用药部位块根中的生物碱、黄酮类及三萜类等活性成分具有明确的抗氧化、抗炎及调节代谢等药理活性^[11-12]。研究发现,三叶青提取物可通过清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基、提高超氧化物歧化酶与 GPX 活性等途径减轻氧化应激损伤^[13-14]。鉴于铁死亡的核心驱动因素为氧化应激与铁代谢失衡,而三叶青的药理特性恰与铁死亡调控靶点高度契合,推测其可能通过抑制视网膜细胞铁死亡发挥糖尿病视网膜病变保护作用。然而,三叶青中哪些活性成分参与该过程、具体作

用于铁死亡通路的哪些关键分子,以及其多成分、多靶点的协同调控机制尚未明确。为阐明三叶青通过铁死亡途径治疗糖尿病视网膜病变的潜在作用机制,本研究将三叶青活性成分、糖尿病视网膜病变患者疾病靶点以及铁死亡靶点三者取交集,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络并富集其相关通路。此外,利用分子对接进一步揭示核心活性成分与关键靶点的结合效能,本研究为三叶青通过铁死亡途径缓解糖尿病视网膜病变的机制提供了理论参考。

1 方法

1.1 数据库与在线分析平台

本研究中涉及的数据库与在线分析平台的网址如表 1 所示。

表 1 数据库与在线分析平台的网址

Table 1 URLs of databases and online analysis platforms

数据库名称	网址
Chemical Book	http://www.ichemistry.cn/chemtool/4.htm
TCMSP	https://www.tcmsp-e.com/#/home
Pub Chem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
Swiss ADME	www.swissadme.ch/
Swiss Target Prediction	www.swisstargetprediction.ch/
UniProt	https://www.uniprot.org/
NCBI	https://biobdnet-abcc.ncicrf.gov/
FerrDb V2	http://www.zhounan.org/ferrdb/current/
Venny 在线平台	https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/
DAVID 数据库	https://david.ncicrf.gov/home.jsp
STRING 在线平台	https://cn.string-db.org/
PDB 数据库	https://www.rcsb.org/
微生物在线平台	www.bioinformatics.com.cn/
Venny 在线平台	https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/

1.2 靶点预测

1.2.1 三叶青相关作用靶点筛选 通过应用传统中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP),检索“Chemical name”或“CAS”获取组分的生物利用度(OB)值、类药性(DL)值,其中CAS号通过Chemical Book 在线平台输入相应化合物的名称获取。本研究筛选了三叶青的相关作用靶点,筛选标准设置为OB $\geq$ 30%、类药性DL $\geq$ 0.18 进行主要成分的筛选。将 TCMSP 数据库中获得的信息导入 Pub Chem 和 Swiss ADME 数据库再次筛选活性成分。利用 Swiss Target Prediction 预测活性成分靶点,应用 UniProt 数据库将靶蛋白进行标准化,将删除无效值和重复值后的结果作为三叶青的相关靶点。

1.2.2 糖尿病视网膜病变相关靶点的获取 利用 GEO 数据集(GSE60436 和 GSE102485)筛选出正常组与糖尿病视网膜病变组的差异基因($P < 0.05$, $|\log_2 \text{fold change}| \geq 1$),将重复靶点删除后使用生物数据库网络数据库和 Uniprot 数据库将收集的疾病相关靶点进行格式统一并整合。

1.2.3 铁死亡相关靶点获取 从 FerrDb V2 数据库输入“marker”点击下载,获取铁死亡相关靶点。

1.3 获取三叶青、糖尿病视网膜病变和铁死亡交集潜在靶点

将收集到的三叶青作用靶点、糖尿病视网膜病变相关靶点和铁死亡相关靶点上传导入 Venny 在线平台,获取活性成分、铁死亡、疾病三者靶点的交集绘制韦恩图,即获得三叶青作用于糖尿病视网膜病变的潜在靶点。

1.4 蛋白相互作用(PPI)网络构建及靶点筛选

将三叶青与糖尿病视网膜病变相关和活性成分、铁死亡、三者交集靶点数据导入在线数据库 STRING,对三叶青作用于糖尿病视网膜病变的潜在靶点在蛋白网络中的互作关系进行网络分析,限定物种为“homo sapiens”。将 STRING 分析结构导入 Cytoscape 3.10 软件并进行可视化分析。NCBI 数据库寻找蛋白质一级序列后用 Swiss-model 数据库构建出多个模型,分析后挑选出评分最优模型。

1.5 功能富集分析

利用 DAVID 数据库对三叶青、铁死亡、糖尿病视网膜病变的交集靶点进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,KEGG 通路分析有助于在分子或更高水平上的基因功能,限定物种为“homo sapiens”,导出富集分析

数据,选择 GO 通路富集模块下的生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)各前 10 条条目以及前 17 条 KEGG 通路富集分别进行富集分析,将 GO 筛选的数据和 KEGG 筛选的数据导入微生信在线平台分别绘制“带颜色富集条形图”和“富集气泡图”,探究潜在靶点显著富集的通路和功能。

1.6 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络

选择 GO 通路富集模块下的生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)各前 10 位条目以及 KEGG 通路富集中前 17 位条目分别进行富集分析,通过 Cytoscape 软件将筛选出的关键靶点以及相关 KEGG 信号通路进行“药物-成分-靶点-疾病”网络构建。

1.7 分子对接

将 Cytoscape 筛选出的排名前 10 的靶点和 PPI 软件分析所得度值排名前 10 的靶点取交集,得到 6 个交集靶点依次为前列腺素内过氧化物合成酶 2(PTGS2)、肿瘤蛋白 53(TP53)、还原型辅酶 II 氧化酶 4(NOX4)、蛋白激酶 C α (PRKCA)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A)、血红素加氧酶 1(HMOX1)。在 PDB 数据库中获取关键靶点蛋白数据,利用 PyMOL 软件对靶点蛋白去水、去配体进行处理,运行 AutoDockTools 软件对受体蛋白进行加氢处理,选择活性口袋后对配体-受体进行对接能运算,并对结果进行可视化(其中结合能 <-5.0 kJ/mol 表示受体-配体结合能力较好^[15])。

2 结果

2.1 三叶青活性成分潜在靶点预测结果

根据 TCMSP、ChemicalBook、PubChem、SwissADME 数据库以及文献^[16]筛选三叶青活性成分(DL $\geq$ 0.18 和 OB $\geq$ 30%,表 2),利用 Swiss Target Prediction 预测靶点,用 UniProt 数据库标准化靶蛋白,去无效值和重复值,共获得 562 个三叶青化合物相关靶点。

2.2 糖尿病视网膜病变相关靶点的获取

为筛选糖尿病视网膜病变发病机制相关基因,借助 NCBI 在线数据库中的 GSE60436 和 GSE102485 数据集,上述 2 个数据集标本均来自于糖尿病视网膜病变患者玻璃体切除术后视网膜纤维血管膜组织,其中 GSE60436 使用 DNA 微阵列技术(Illumina HumanWG-6 v3.0 expression beadchip)对 3 例正常和 6 例糖尿病视网膜病变患者的纤维血管膜进行了基因表达分析,而 GSE102485 使用 Illumina NextSeq 500

表 2 三叶青活性成分

Table 2 Active compounds in *Tetragium hemsleyanum*

编号	MOL ID	成分	OB/%	DL
1	MOL002464	1-单亚油酸甘油酯	37.18	0.30
2	MOL000359	β -谷甾醇	36.91	0.75
3	MOL002288	大 黄 素 -1-O- β -D-葡萄糖苷	44.81	0.80
4	MOL000492	(+)-儿茶素	54.83	0.24
5	MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
6	MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
7	MOL004564	山柰素	73.41	0.27
8	MOL000422	山柰酚	41.88	0.24
9	MOL005190	圣草酚	71.79	0.24
10	MOL002322	异牡荆素	31.29	0.72
11	MOL000354	异鼠李素	49.60	0.31
12	MOL000004	原花青素 B1	67.87	0.66

高通量测序技术对 3 例正常和 19 例糖尿病视网膜病变患者纤维血管膜进行基因差异分析。按照 $P < 0.05$, $|\log_2 \text{fold change}| \geq 1$ 的筛选标准,分别从上述 2 个数据库中得到差异基因 2 598 个和 4 365 个,去重后共 6 007 个糖尿病视网膜病变差异基因(图 1)。

2.3 铁死亡相关靶点的筛选

搜索 FerrDbV2 数据库得到 471 个铁死亡相关靶点。

2.4 三叶青作用靶点调控糖尿病视网膜病变的潜在靶点筛选

将 6 007 个糖尿病视网膜病变相关靶点、471 个铁死亡相关靶点以及 562 个三叶青作用靶点取交集后,共得到 18 个三叶青调控糖尿病视网膜病变的潜在靶点(图 2)。

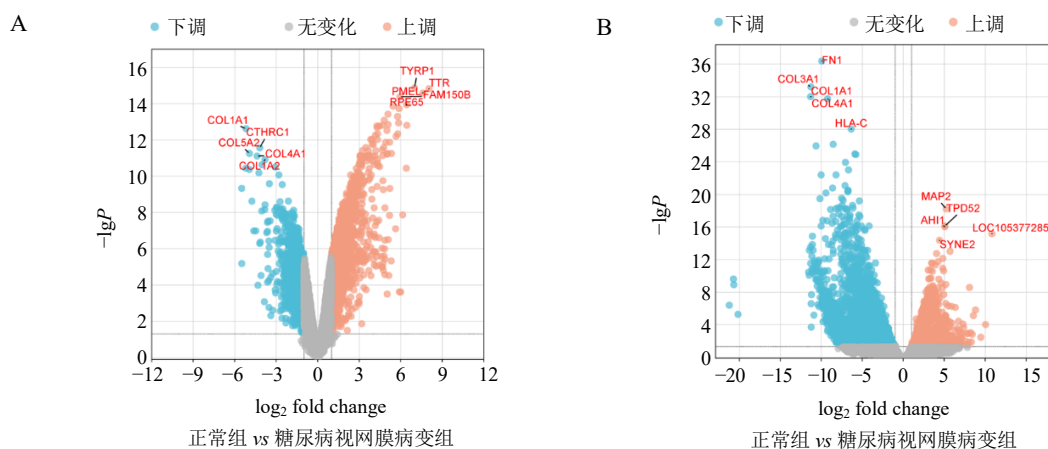


图 1 GSE60436 数据集 (A) 和 GSE102485 数据集 (B) 正常组与糖尿病视网膜病变组基因火山图

Fig. 1 Volcano plot of genes in the normal group and diabetic retinopathy group from the GSE60436 dataset (A) and GSE102485 dataset (B)

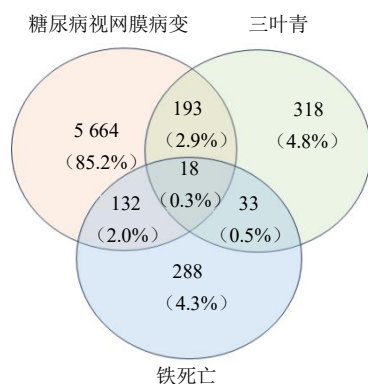


图 2 三叶青调控糖尿病视网膜病变潜在靶点的韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of potential targets of *T. hemsleyanum* in regulating diabetes retinopathy

2.5 三叶青治疗糖尿病视网膜病变的作用靶点与 PPI 网络的构建

将 18 个交集靶点导入在线数据库 STRING,得到包含 18 个节点、47 条边、平均节点度值为 5.22、平均局部聚类系数为 0.573 的 PPI 网络(图 3A)。将 STRING 分析结构导入 Cytoscape 软件进行可视化分析。度值排名前 6 位的分别是 PTGS2、TP53、NOX4、PRKCA、HIF1A 和 HMOX1(图 3B)。

2.6 GO 和 KEGG 富集分析

随后将交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。其中 BP 主要包括对细胞增殖负调控、血管生成、氧化应激等;CC 主要包括胞质、核浆、细胞膜等;

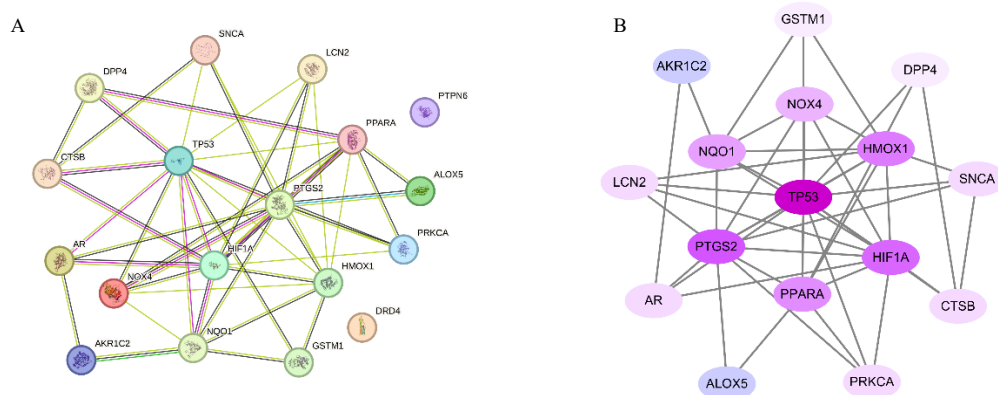


图 3 PPI 网络图的构建 (A) 及 Cytoscape 优化分析 (B)

Fig. 3 Construction of PPI network diagram (A) and Cytoscape optimization (B)

MF 主要包括相同蛋白结合、酶结合、锌离子结合等 (图 4)。KEGG 通路富集分析结果如图 5 显示, 潜在靶点主要参与的通路有化学致癌 - 活性氧、癌症通路、流体剪切与动脉粥样硬化等。

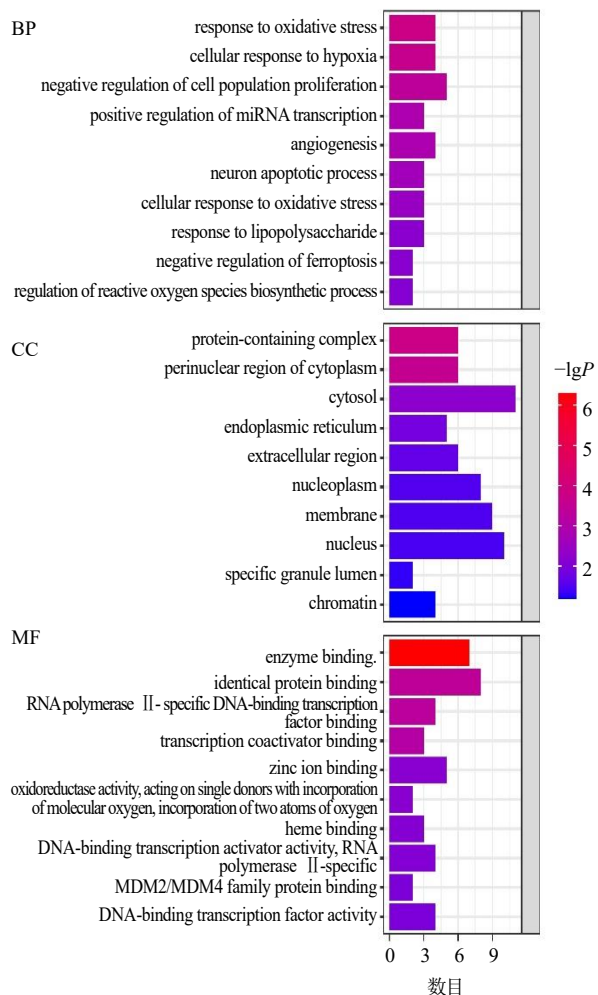


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

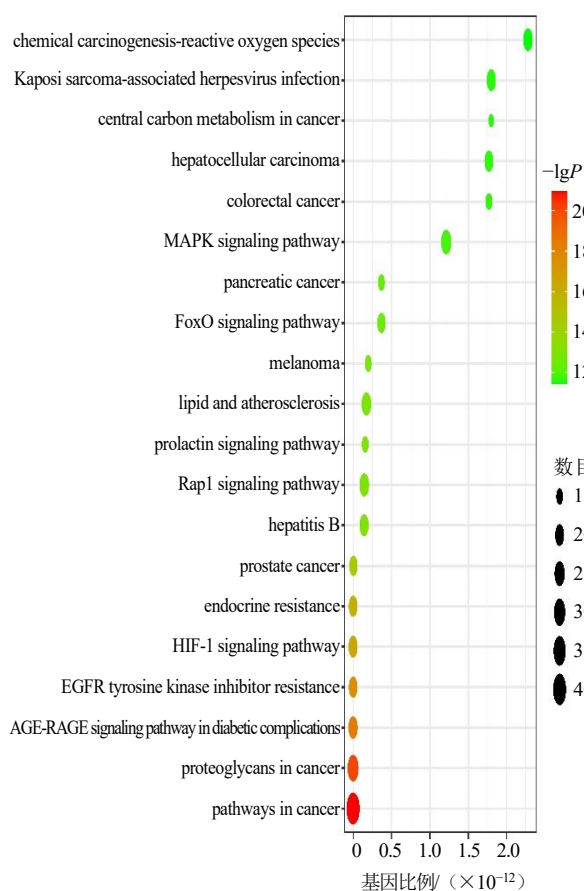


图 5 KEGG 富集分析

Fig. 5 KEGG enrichment analysis

2.7 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络

结合三叶青调控糖尿病视网膜病变的关键靶点、潜在的 KEGG 通路信息制作成网络文件和类型文件, 依次导入 Cytoscape 软件中, 构建三叶青治疗糖尿病视网膜病变的“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络 (图 6)。

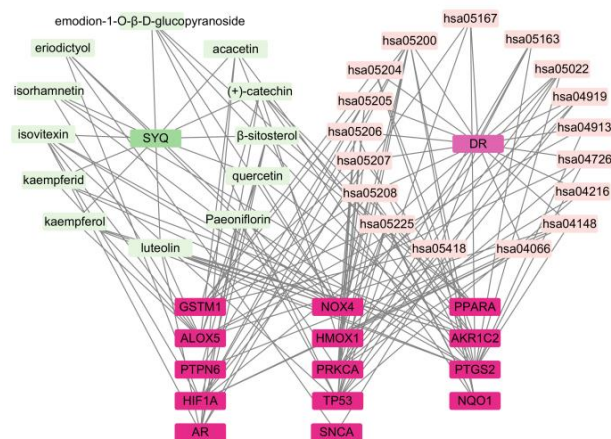


图 6 “药物-成分-靶点-疾病”网络

Fig. 6 “Drug-component-target-disease” network

2.8 分子对接

筛选“药物-成分-靶点-疾病”靶点度值前 10 靶点和 PPI 前 10 靶点取交集得到 6 个靶点，然后与 12 个化合物进行对接（图 7）。采用分子对接技术将筛选的 6 个交集靶点（PTGS2、TP53、NOX4、PRKCA、HIF1A、HMOX1）分别与三叶青 12 个化合物进行分子对接。最终得到分子对接能前 5 的组合分别为大黄素-1-*O*-β-*D*-葡萄糖苷与 PTGS2 的结合能为-10.4 kJ/mol；异牡荆素与 NOX4 的结合能为-9.8 kJ/mol；大黄素-1-*O*-β-*D*-葡萄糖苷与 NOX4 的结合能为-9.5 kJ/mol；大黄素-1-*O*-β-*D*-葡萄糖苷与 PRKCA 的结合能为-9.4 kJ/mol（图 8）。

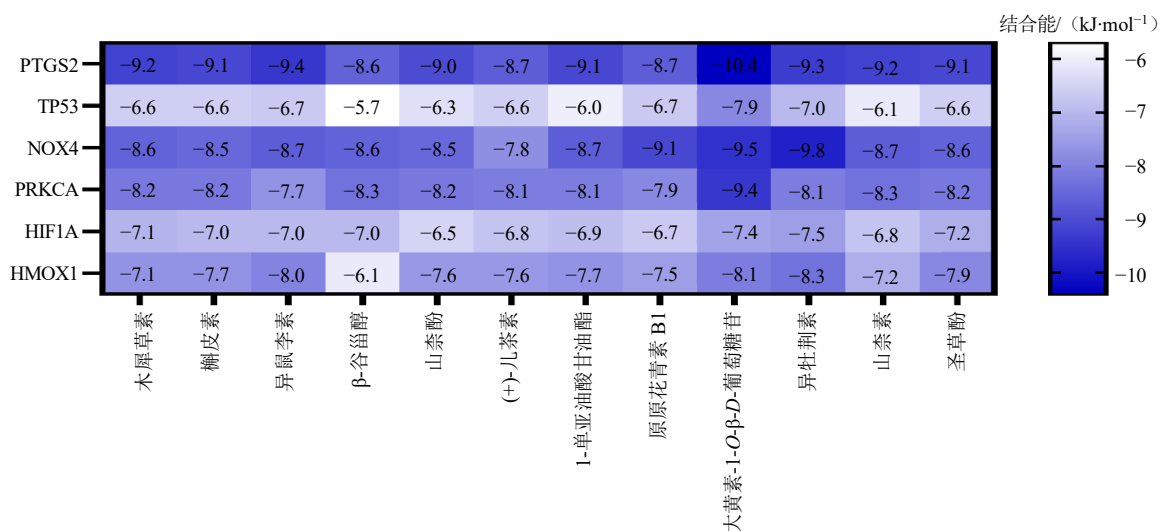


图 7 分子对接分数热图

Fig. 7 Molecular Docking Score Heatmap

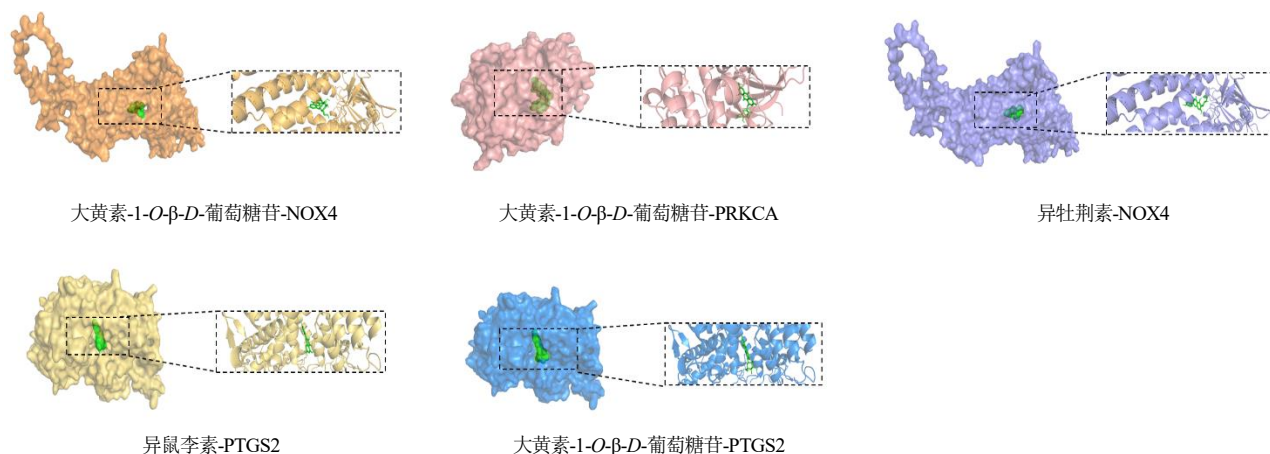


图 8 分子对接图

Fig. 8 Molecular docking diagram

3 讨论

本研究基于网络药理学与分子对接技术,系统解析了三叶青调控糖尿病视网膜病变的潜在分子机制,首次构建了“药物-成分-靶点-疾病”的相互作用网络,为阐明中药多成分、多靶点的整体治疗特性提供了数据支撑。研究通过跨数据库靶点整合,筛选出 18 个三叶青、铁死亡与糖尿病视网膜病变的交集靶点,进一步聚焦 PTGS2、TP53、NOX4、PRKCA、HIF1A、HMOX1 共 6 个核心靶点,结合分子对接验证了关键活性成分的作用潜力,为后续实验研究奠定了理论基础。

6 个核心靶点均通过不同机制参与糖尿病视网膜病变病理进程中的铁死亡调控,且存在密切的信号交互。TP53 作为经典肿瘤抑制基因,近年研究证实其在糖尿病视网膜病变中可通过 UBE2L6 介导 FoxO3a 泛素化,促进视网膜内皮细胞衰老;同时在铁死亡通路中,TP53 能抑制 OTUD5 转录,加速 GPX4 降解,增强细胞对铁死亡的敏感性^[17],提示三叶青可能通过调控 TP53 平衡视网膜细胞死亡与存活信号。NOX4 作为还原型辅酶 II 氧化酶家族关键成员,其在糖尿病视网膜病变视网膜组织中高表达可驱动活性氧过量生成^[18],而活性氧累积既是铁死亡的核心触发因素,又能加剧血-视网膜屏障破坏,这与本研究 GO 富集分析中“氧化应激”核心机制一致。HIF1A 在缺氧微环境下的激活是糖尿病视网膜病变血管生成的关键驱动力,其不仅可直接调控铁代谢相关基因表达,还能通过与 NOX4 形成正反馈环路放大氧化应激反应^[19];而 HMOX1 作为应激反应关键酶,可通过降解血红素释放铁离子,同时其催化产物胆红素具有抗氧化活性,在铁死亡调控中呈双向作用^[20]。PRKCA 作为蛋白激酶 C 家族成员,可影响谷胱甘肽合成,而 PTGS2 则通过介导花生四烯酸代谢参与脂质过氧化物生成,二者共同构成铁死亡的脂质代谢调控枢纽^[21]。上述靶点的协同作用,印证了铁死亡通路在糖尿病视网膜病变中的复杂调控网络,也解释了三叶青多靶点干预的科学性。

分子对接结果显示,三叶青中大黄素-1-O- β -D-葡萄糖苷与 PTGS2 具有最强结合活性,提示该成分可能是调控铁死亡的关键效应分子。大黄素类化合物作为三叶青黄酮类活性成分的典型代表,已被证实具有明确的抗氧化与抗炎活性,其与 PTGS2 的高效结合可能通过抑制前列腺素合成减少脂质过

氧化物来源,进而阻断铁死亡级联反应。这一发现与三叶青提取物可提高 GPX 活性、清除自由基的药理特性对应,证实了“成分-靶点-功能”的关联性。

GO 与 KEGG 富集分析揭示了三叶青的作用规律:CC 富集于胞质、核浆、细胞膜等多亚细胞结构,反映其可通过调控不同定位的靶点发挥作用;MF 中酶结合、锌离子结合等条目,提示其活性成分可能通过金属离子螯合、酶活性调节等方式干预铁死亡;而 KEGG 通路中化学致癌-活性氧、流体剪切与动脉粥样硬化等通路的富集,表明三叶青对糖尿病视网膜病变的保护作用可能超越铁死亡调控本身,通过多通路协同改善微血管病理状态。这种多维度调控特性符合中药“整体论治”的核心思想,也为解释其在糖尿病等慢性病中的治疗优势提供了分子依据。

本研究仍存在局限:首先,靶点筛选依赖数据库整合,缺乏实验验证三叶青对核心靶点(如 PTGS2、NOX4)的实际调控效应;其次,未考虑三叶青中多糖、挥发油等非小分子成分的作用,可能遗漏部分活性物质。未来研究应优先通过实验验证高糖模型下三叶青对 6 个核心靶点表达的影响,检测视网膜细胞铁离子、活性氧及脂质过氧化物水平变化;同时采用表面等离子体共振技术量化大黄素-1-O- β -D-葡萄糖苷与 PTGS2 的结合亲和力,并通过动物实验评估其对糖尿病视网膜病变小鼠视网膜病理损伤的改善效果。

综上,本研究通过网络药理学策略初步揭示了三叶青通过 PTGS2、TP53 等核心靶点调控铁死亡缓解糖尿病视网膜病变的分子机制,明确了大黄素-1-O- β -D-葡萄糖苷的关键作用,为将三叶青开发为糖尿病视网膜病变新型治疗药物提供了科学依据,也为中药干预铁死亡相关疾病的机制研究提供了理论参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Abdullahi H S, Mahmud-Ajeigbe F A, Peter E N, *et al.* Diabetic retinopathy: Assessing the impact of patient awareness on disease severity in a general hospital, Zaria [J]. *J West Afr Coll Surg*, 2025, 15(4): 422-425.
- [2] Andayani A, Hendrawan K A, Yudistira, *et al.* Economic evaluation of diabetic retinopathy screening in developing countries: A systematic review [J]. *Korean J Ophthalmol*,

- 2025.
- [3] Barquiel B, Álvarez D, Domínguez Ó M, *et al.* Diabetic retinopathy remission in patients using an automated insulin delivery system: A prospective controlled study [J]. *Diabetes Metab*, 2025, 51(6): 101703.
- [4] Weng C Y, Maguire M G, Flaxel C J, *et al.* Effectiveness of conventional digital fundus photography-based teleretinal screening for diabetic retinopathy and diabetic macular edema: A report by the American academy of ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2024, 131(8): 927-942.
- [5] Luckham K, Tebbs H, Claxton L, *et al.* A Markov model assessing the cost-effectiveness of various anti-vascular endothelial growth factor drugs and panretinal photocoagulation for the treatment of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Eye*, 2025, 39(7): 1364-1372.
- [6] Rothschild P S, Allen P L, Hooshmand J, *et al.* Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk: Comment [J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(2): 533-536.
- [7] Song A L, Lusk J B, Kuo A N, *et al.* Systematic analysis of levels of evidence supporting American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern guidelines, 2012-2021 [J]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 132.
- [8] Zhang Y Y, Su F Z, Zhu E L, *et al.* A systematical review on traditional Chinese medicine treating chronic diseases via regulating ferroptosis from the perspective of experimental evidence and clinical application [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 246-260.
- [9] 梁爽, 唐源, 兰天, 等. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨雷公藤红素调控铁死亡抑制胃癌的作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(7): 2385-2395.
- [10] Shao J Z, Bai Z X, Zhang L R, *et al.* Ferrostatin-1 alleviates tissue and cell damage in diabetic retinopathy by improving the antioxidant capacity of the Xc⁻-GPX4 system [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 426.
- [11] Guo Y, Xu J W, Qi Y X, *et al.* *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg polysaccharide mitigates macrophage pyroptosis and prevents acute lung injury by regulating NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 323(Pt 1): 147192.
- [12] Peng L X, Li H J, Yang L J, *et al.* Exploring the metabolic and transcriptomic profiles of *Tetrastigma hemsleyanum* for tissue-specific compound accumulation [J]. *Front Plant Sci*, 2025, 16: 1478061.
- [13] Ding L, Zhang X M, Zhang J J. Antioxidant activity *in vitro* guided screening and identification of flavonoids antioxidants in the extract from *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg [J]. *Int J Anal Chem*, 2021, 2021: 7195125.
- [14] Shu J H, Zhao Y L, Zhou Y H, *et al.* Optimization of *tetrastigma hemsleyanum* extraction process based on GA-BPNN model and analysis of its antioxidant effect[J]. *Heliyon*, 2023, 9(10): e20200.
- [15] El-Hachem N, Haibe-Kains B, Khalil A, *et al.* AutoDock and AutoDockTools for protein-ligand docking: Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) as a case study [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1598: 391-403.
- [16] 周洁, 陈如兵, 蒋学春, 等. 基于网络药理学与实验验证探讨三叶青解热作用及机制 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(9): 2212-2221.
- [17] Mamdouh A M, Olesinski E A, Lim F Q, *et al.* TP53 mutations drive therapy resistance via post-mitochondrial caspase blockade [J]. *bioRxiv*, 2025: 2025.08.28.672283.
- [18] Ahmad A, Nawaz M I, Siddiquei M M, *et al.* Apocynin ameliorates NADPH oxidase 4 (NOX4) induced oxidative damage in the hypoxic human retinal Müller cells and diabetic rat retina [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(5): 2099-2109.
- [19] Wang L D, Zhuang B, Jiang Y W, *et al.* Hypoxia-induced HIF1A impairs sorafenib sensitivity in hepatocellular carcinoma through NSUN2-mediated stabilization of GDF15 [J]. *Cell Signal*, 2025, 135: 112076.
- [20] Ji C Y, Wang Y Q, Ju Y H, *et al.* The role of HMOX1-mediated ferroptosis in blue light-induced damage to retinal pigment epithelium [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 18949.
- [21] Alaqel S I, Khan A, Alanazi M N, *et al.* Integrative transcriptomic and structural analysis identifies PTGS2 as a key target in ischemic stroke associated with neuroinflammation [J]. *Mol Divers*, 2025, doi: 10.1007/s11030-025-11244-0.

【责任编辑 金玉洁】