

基于网络药理学和分子对接探讨大黄在糖尿病便秘中的作用机制

乔蓉蓉¹, 苏衍进^{1*}, 杨 帅², 郭娜娜²

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 基于网络药理学及分子对接技术探讨大黄治疗糖尿病便秘的作用机制。**方法** 通过检索 TCMSP、TCMIP、BATMAN 数据库筛选大黄的化学成分, GeneCards、OMIM 数据库筛选糖尿病便秘相关的靶点。将筛选出化学成分的作用靶点与疾病相关靶点进行交集分析获得交集靶点。基于 STRING 数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络图, 通过 Cytoscapev3.9.1 软件构建“药物-有效成分-潜在靶点”网络。采用 Metascape 数据库对潜在靶点进行基因本体论 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。利用 AutoDock 软件进行分子对接。**结果** 共筛选出 7 个大黄潜在活性成分及 779 个相应靶点, 糖尿病相关的靶点 2 311 个, 便秘相关的靶点 2 224 个, 115 个为交集靶点。通过 GO 和 KEGG 分析, 揭示泽兰黄醇、芦荟大黄素、决明内酯、(-)-儿茶素、(+)-儿茶素、大黄酸、山柰酚可能通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、缺氧诱导因子 (HIF)-1 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路治疗糖尿病便秘。分子对接结果表明大黄酸与表皮生长因子受体 (EGFR) 结合能最低, 且所有核心活性成分均与对应关键靶点表现出良好的结合活性。**结论** 大黄可通过多成分、多靶点、多通路协同作用治疗糖尿病便秘, 其核心活性成分主要通过调控 PI3K/Akt、HIF-1、MAPK、AGE-RAGE 等关键信号通路, 且核心成分与关键靶点结合稳定性良好。

关键词: 大黄; 糖尿病便秘; 网络药理学; 分子对接; 泽兰黄醇; 芦荟大黄素; 决明内酯; (-)-儿茶素; (+)-儿茶素; 大黄酸; 山柰酚

中图分类号: R285; R286.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)05-1245-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.006

Mechanism of *Rhei Radix et Rhizoma* in diabetic constipation based on network pharmacology and molecular docking

QIAO Rongrong¹, SU Yanjin¹, YANG Suai², GUO Nana²

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of action of *Rhei Radix et Rhizoma* in treatment of diabetic constipation based on network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** The chemical components of *Rhei Radix et Rhizoma* were screened by searching the TCMSP, TCMIP, and BATMAN databases, and the targets related to diabetes and constipation were selected from the GeneCards and OMIM databases. The intersection analysis of the target points of the screened chemical components and the disease-related target points was conducted to obtain the intersection target points. PPI network diagram was constructed based on the STRING database, and the “drug - active component - potential target” network was built using the Cytoscape v3.9.1 software. The potential target points were subjected to GO and KEGG enrichment analysis using the Metascape database. Molecular docking was performed using the AutoDock software. **Results** A total of 5 potential active ingredients of *Rhei Radix et Rhizoma* and 573 corresponding targets were screened, with 2 311 diabetic-related targets and 2 224 constipation-related targets, of which 147 were common targets. GO and KEGG analyses revealed that eupatin, aloe-emodin, toralactone, (-)-catechin, (+)-catechin, rhein, and kaempferol might treat diabetic constipation by regulating the PI3K-Akt signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling

收稿日期: 2026-01-29

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1700501); 秦创原中医药产业创新聚集区项目 (L2024-QCY-ZYYJQ-X216); 陕西中医药大学校级中医药高水平重点学科项目 (2024XKZD23); 陕西省卫生健康高层次人才 (团队) 培育计划项目

作者简介: 乔蓉蓉, 女, 硕士, 研究方向为糖尿病慢性并发症临床及实验研究。E-mail: 18700205738@163.com

*通信作者: 苏衍进, 男, 主任医师, 硕士, 教授, 博士生导师, 从事糖尿病慢性并发症临床及实验研究。E-mail: suyanjin2008@126.com

pathway, and AGE-RAGE signaling pathway. Molecular docking results showed that rhein exhibited the lowest binding energy with EGFR, and all core active components showed good binding activity with their corresponding key targets. **Conclusion** *Rhei Radix* et *Rhizoma* can treat diabetic constipation through multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic effects. Its core active components mainly regulate key signaling pathways such as PI3K/Akt, HIF-1, MAPK, and AGE-RAGE, with stable binding to key targets.

Key words: *Rhei Radix* et *Rhizoma*; diabetes constipation; network pharmacology; molecular docking; eupatin; aloe-emodin; toralactone; (-)-catechin; (+)-catechin; rhein; kaempferol

糖尿病是临床常见的慢性代谢性疾病，其患病率随人口老龄化进程及生活方式转变持续攀升，已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题。根据 2025 年国际糖尿病联盟数据显示，2024 年，全球 20~79 岁的成人糖尿病患者达到了 5.89 亿；到 2050 年，预计将达到 8.53 亿^[1]。糖尿病便秘是糖尿病常见的并发症之一，临床发病率居高不下，数据统计显示，约 50% 的糖尿病患者存在胃肠道功能障碍症状，其中便秘尤为突出^[2]。目前，临床对糖尿病的血糖控制策略已日趋完善，但糖尿病便秘的具体发病机制仍未完全阐明，其防治仍面临诸多挑战。糖尿病便秘可能是由于长期高血糖导致导致胃肠自主神经功能损伤、肠道动力异常、肠道菌群失衡等一系列病理生理改变，最终引发便秘症状^[3]。其主要临床症状为排便间隔时间延长，或不延长而排便困难，对患者的血糖管理水平、生活质量等均有极大影响。糖尿病便秘属于难治性疾病，是我国面临的重大健康问题。糖尿病便秘在中医古籍中并无特定病名，根据其临床症状及病因病机，可将其归为指“消渴病”“便秘”。《临证指南医案》曰：“三消一症，虽有上中下之分，其实不越阴亏阳亢，津涸热淫而已”，明确指出消渴病的核心病机与阴虚燥热密切相关。相较于其他类型的便秘，糖尿病便秘患者长期处于虚火耗伤津液，阴液不足，气津两伤状态，其核心病机在于“阴虚燥结”^[4]。阴液不足则肠道失于濡润，燥热内盛则耗灼津液，终致大便干结难下。大黄是传统中药中泻下药的代表性药材，具有泻下攻积、清热泻火、逐瘀通经等功效。《本草纲目》中载：“用大黄末一两、牵牛头末半两，和匀，每服三钱”治疗大便秘结^[5]。现代研究表明，大黄在糖尿病便秘的治疗中得到了广泛应用，其疗效不仅体现在改善便秘本身，还包括调节血糖和改善胃肠道功能^[6]。网络药理学作为多成分、多靶点、多通路研究模式的核心技术，可快速筛选中药活性成分及潜在作用靶点，结合分子对接技术验证成分与靶点的结合活性，为阐明中药复方或单味药的整体调控

机制提供高效、精准的研究手段^[7-9]。基于此，本研究拟采用网络药理学结合分子对接技术，系统探讨大黄治疗糖尿病便秘的潜在活性成分、作用靶点及核心信号通路，以期揭示其“多成分协同起效”的分子机制，为大黄在糖尿病便秘治疗中的临床应用提供科学依据，同时为糖尿病便秘的中医药防治及创新药物研发奠定基础。

1 方法

1.1 大黄有效成分与作用靶点的收集和筛选

通过检索 TCMSP、TCMIP、BATMAN 数据库，以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 为核心筛选标准进行筛选。运用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 数据库获得相关化合物的化学结构或 SMILES 编号，借助 Swiss ADME 平台进行筛选，以胃肠道吸收 (GI absorption) 的得分为“high”，类药性 (druglike-ness) 至少通过 3 个“yes”进行筛选。利用 Swiss Target Prediction 数据库，物种选择为 homo sapiens 预测活性成分的蛋白靶点，按“Probability > 0.1”筛选靶点。同时将筛选的潜在化合物导入 PharmMapper 平台，设置生成构象为：True，最大生成构象数量为 300，获取的靶点选择 NF > 0.9 的靶点蛋白作为潜在的靶点，通过两个平台进行预测靶点。最后将通过以上方法得到的化学成分的相关靶点蛋白利用 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 数据库对预测出的靶点进行校正，剔除非人源基因，从而获得黄连温胆汤化学成分的潜在作用靶点。

1.2 糖尿病便秘靶点的构建

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 中，以关键词“diabetes mellitus, constipation”进行搜索，对 GeneCards 数据库获取的靶点，按相关性评分排序后经 3 次取中位数筛选，剔除低相关性靶点。整合所筛选的靶点并去重，得到糖尿病便秘的靶点。

1.3 大黄治疗糖尿病便秘潜在靶点的获取

将大黄去重后的靶点以及糖尿病便秘的相关

靶点分别导入 Venny 2.1.0 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 在线分析工具, 得到药物与疾病的交集靶点, 即大黄作用于糖尿病便秘的潜在靶点。

1.4 “药物 - 有效成分 - 潜在靶点”网络的构建

将大黄有效成分、潜在作用靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建“药物 - 有效成分 - 潜在靶点”可视化网络图。

1.5 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建和核心靶点的筛选

将潜在靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>), 设置物种为“Homo sapiens”, 隐藏游离节点, 将所获得的蛋白互作数据保存为 TSV 格式, 导入 Cytoscape 3.9.1 中进行可视化分析, 使用 NetworkAnalyzer 插件计算出度值、介数、中心性, 以大于中位数为条件, 经过 3 次筛选得到核心靶点。

1.6 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

使用 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html#/>), 以种属为“H.sapiens”, 最小基因重叠数 (Min Overlap) 为 3, P 值为 0.01, 最小富集因子 1.5 为条件, 对大黄治疗糖尿病便秘的交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 信号通路富集分析。以 $P < 0.01$ 为筛选条件, 结果根据 P 值由小到大顺序排列, 生物进程 (BP)、细胞成分 (CC) 及分子功能 (MF) 保留前 10 个显著富集项目, KEGG

保留前 20 条通路, 并通过微生信进行可视化, 绘制 GO 柱状图和 KEGG 气泡图。

1.7 分子对接

将大黄的 5 个潜在活性成分与排名前 5 位的核心靶点进行分子对接。在分子对接实验从 PubChem 数据库精准下载大黄关键活性成分的三维结构 (SDF 格式) 作为配体, 通过 OpenBabel 软件将其转换为 mol2 格式, 同时从 PDB 数据库获取核心靶点蛋白的 3D 分子结构, 第二步使用 PyMol 与 AutoDock 软件将蛋白质去氢加水, 并保存为 pdbqt 文件结构之后进行对接, 精确计算配体与受体间的结合能, 依据结合能大小评估结合稳定性, 结合能越低表明结合越紧密。最后, 挑选结合能最低的构象作为最优对接结果, 通过 PyMol 3.0 进行可视化分析。

2 结果

2.1 大黄有效化学成分及靶点

本研究通过系统筛选从大黄中成功鉴定出 34 种具有潜在药理活性的有效成分。其中有 18 种成分符合 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的筛选标准见表 1。通过 Swiss ADME 筛选后共得到活性成分 7 个, 分别是泽兰黄醇、芦荟大黄素、决明内酯、(-)-儿茶素、(+)-儿茶素、大黄酸、山柰酚, 见表 2。通过 Swiss Target Prediction 数据库以及 PharmMapper 平台筛选活性成分的作用靶点, 并进行去重, 共获得大黄活性成分的作用靶点 779 个。

表 1 大黄主要活性成分

Table 1 Major active components of *Rhei Radix et Rhizoma*

序号	成分名称	相对分子质量	DL	OB/%
MOL002235	泽兰黄醇	360.34	0.41	50.80
MOL002251	5,8-环氧- β -胡萝卜素	552.96	0.61	48.64
MOL002259	大黄素甲醚-8- O - β -龙胆二糖苷	608.60	0.63	41.65
MOL002260	原花青素 B5-3,3'-二- O -没食子酸酯	730.67	0.32	31.99
MOL002268	大黄酸	284.23	0.28	47.07
MOL002276	番泻叶苷 E _{qt}	524.50	0.61	50.69
MOL002280	决明内酯-8- O - β - D -(6'-氧酰基)-葡萄糖苷	480.46	0.74	43.02
MOL002281	决明内酯	272.27	0.24	46.46
MOL002288	大黄素-1- O - β - D -吡喃葡萄糖苷	432.41	0.80	44.81
MOL002293	番泻叶苷 D _{qt}	524.50	0.61	61.06
MOL002297	胡萝卜苷 _{qt}	386.73	0.70	35.89
MOL002303	掌叶大黄二蒽酮 A	510.52	0.65	32.45
MOL000358	β -谷甾醇	414.79	0.75	36.91
MOL000471	芦荟大黄素	270.25	0.24	83.38
MOL000554	没食子酸-3- O -(6'- O -没食子酰基)-葡萄糖苷	484.40	0.67	30.25
MOL000096	(-)-儿茶素	290.29	0.24	49.68
MOL000422	山柰酚	286.25	0.24	41.88
MOL000492	(+)-儿茶素	290.29	0.24	54.83

表 2 SwissADME 预测药动力学结果

Table 2 SwissADME predicts the pharmacokinetic results

活性成分	胃肠道吸收	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
泽兰黄醇	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
大黄酸	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
决明内酯	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
芦荟大黄素	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
(-)-儿茶素	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
山柰酚	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
(+)-儿茶素	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

2.2 大黄治疗糖尿病便秘的潜在靶点

分别检索 GeneCards、OMIM 数据库，合并去重后，得到糖尿病相关的靶点 2 311 个，便秘相关的靶点 2 224 个，将大黄作用靶点与糖尿病便秘的疾病靶点取交集，得到了 115 个大黄治疗糖尿病便秘的靶点，见图 1。

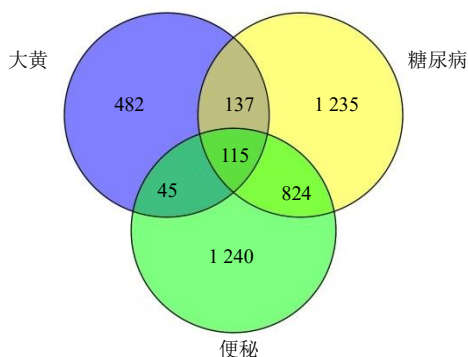


图 1 大黄治疗糖尿病便秘潜在靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of potential therapeutic targets of *Rhei Radix et Rhizoma* in treatment of diabetes constipation

2.3 “药物 - 有效成分 - 潜在靶点”网络图及核心成分

通过 Cytoscape 分析大黄干预糖尿病便秘靶点的网络拓扑参数，得到核心成分以及作用靶点，此时总共有 114 个节点和 1 695 条边构成，包括 7 个活性成分，见图 2。

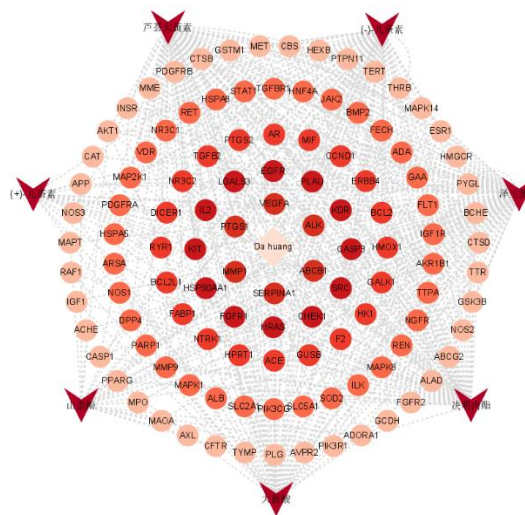


图 2 “药物 - 有效成分 - 潜在靶点”网络图

Fig. 2 “Drug - active ingredient - potential target” network diagram

2.4 PPI 网络及核心靶点

借助 STRING 数据库和 Cytoscape 3.9.1 软件得到 114 个节点和 1 695 条边的 PPI 网络图，见图 3。通过 degree 值筛选，获得排名前 5 位的核心靶点依次为白蛋白 (ALB)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)，其可能在治疗糖尿病便秘中发挥重要作用，见表 3。

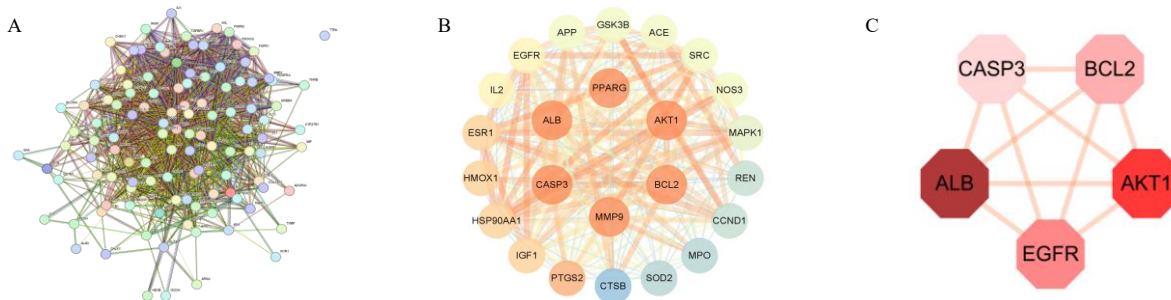


图 3 STRING 数据库 PPI 网络图 (A)、Cytoscape 可视化 PPI 网络图 (B)、网络拓扑分析后 PPI 网络图核心靶点 (C)

Fig. 3 STRING database PPI network diagram (A), Cytoscape visualized PPI network diagram (B), core targets of the PPI network diagram after network topology analysis (C)

表 3 PPI 网络核心靶点网络节点特征参数

Table 3 Characteristics of network nodes of the core targets in the PPI network

靶点	紧密性	介数	度值
ALB	1 031.959 816 0	0.007 299 270	89
Akt1	728.067 495 5	0.007 142 857	86
EGFR	464.680 732 8	0.006 578 947	77
Bcl-2	345.202 135 5	0.006 711 409	77
CASP3	347.084 298 2	0.006 666 667	76

2.5 GO 功能富集分析

利用 Metascape 数据库进行 GO 基因功能富集分析, 以 $P < 0.01$ 作为标准筛选, 得到大黄治疗糖尿病便秘的显著富集的 BP 主要条目 1 476 条, CC 相关的有 94 条, MF 相关的有 150 条。根据 P 值排序分别保留前 10 个显著富集项目, 得到 GO 富集结果见图 4。结果表明, 在 BP 中, 主要富集于细胞迁移与运动的正向调控、酪氨酸激酶信号通路激活及循环系统响应等条目, 提示大黄可通过促进肠道平滑肌细胞的迁移与运动、激活细胞增殖和分化相关通路, 并改善肠道微循环与缺氧状态, 从而修复

糖尿病便秘所伴随的肠道动力损伤与微循环障碍; 在 CC 中, 差异基因富集于神经细胞膜的膜筏、轴突及受体复合物等, 提示大黄可能通过保护神经结构的完整性, 维持神经系统的正常功能; 在 MF 中, 差异基因富集于激酶活性 (如蛋白激酶、酪氨酸激酶) 及跨膜受体信号, 表明大黄可能通过调节这些激酶和受体信号的活性, 直接调控肠道平滑肌和神经细胞的增殖、迁移与凋亡, 从而缓解糖尿病便秘的症状。

2.6 KEGG 通路富集分析

利用 Metascape 数据库进行通路富集分析, 以

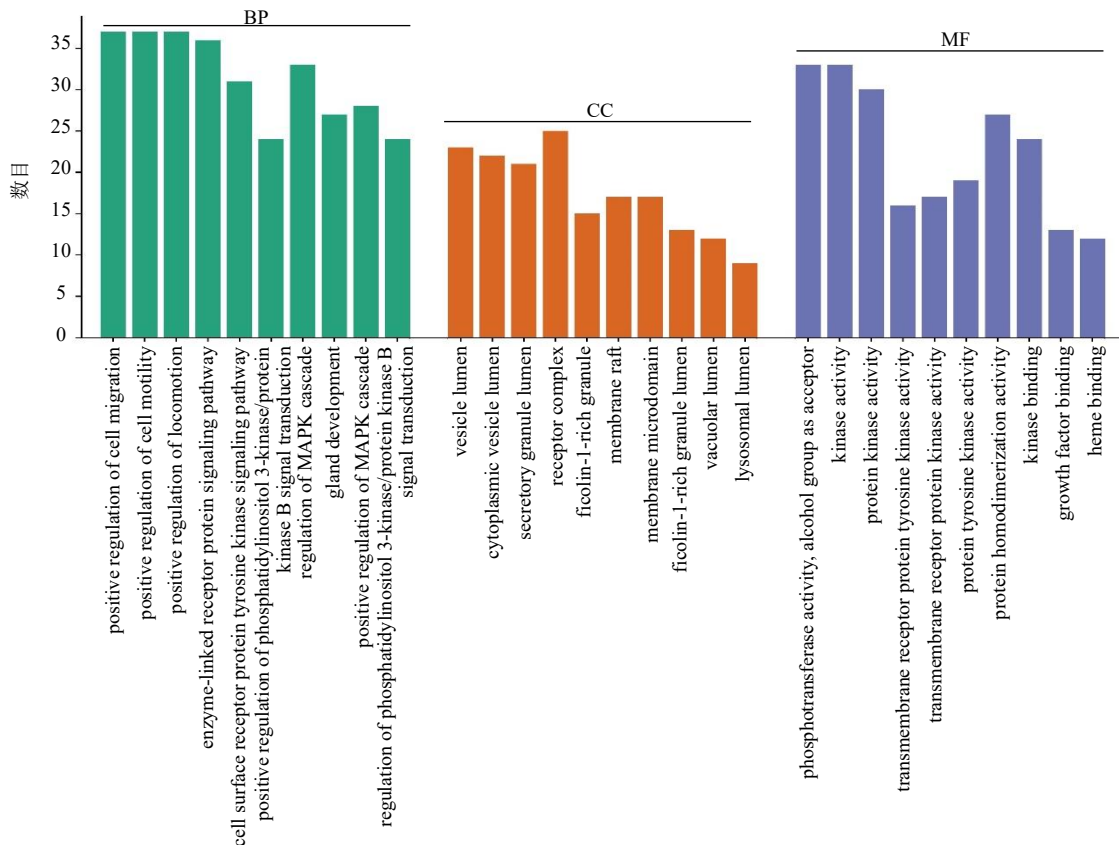


图 4 GO 功能富集分析图

Fig. 4 GO functional enrichment analysis diagram

$P < 0.01$ 作为标准筛选, 共富集到 187 条与大黄治疗糖尿病便秘相关的通路, 根据 P 值排序保留前 20 条 KEGG 通路, 绘制气泡图, 见图 5。KEGG 富集分析结果显示, 该大黄显著调控多条与糖尿病便秘密切相关的信号通路, 包括磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、晚期糖基化终产物-晚期糖基化终末产物受体 (AGE-

RAGE) 信号通路等。其中 AGE-RAGE 信号通路作为糖尿病并发症的核心通路, 与肠道氧化应激、炎症反应密切相关; HIF-1 信号通路参与缺氧适应, 可能改善肠组织的氧供和代谢; PI3K/Akt 信号通路调控细胞存活与胰岛素信号传导, 有助于肠道神经再生与平滑肌功能修复; MAPK 信号通路与肠道平滑肌细胞凋亡密切相关; 该中药可能通过多靶点调节, 发挥治疗糖尿病便秘的作用。

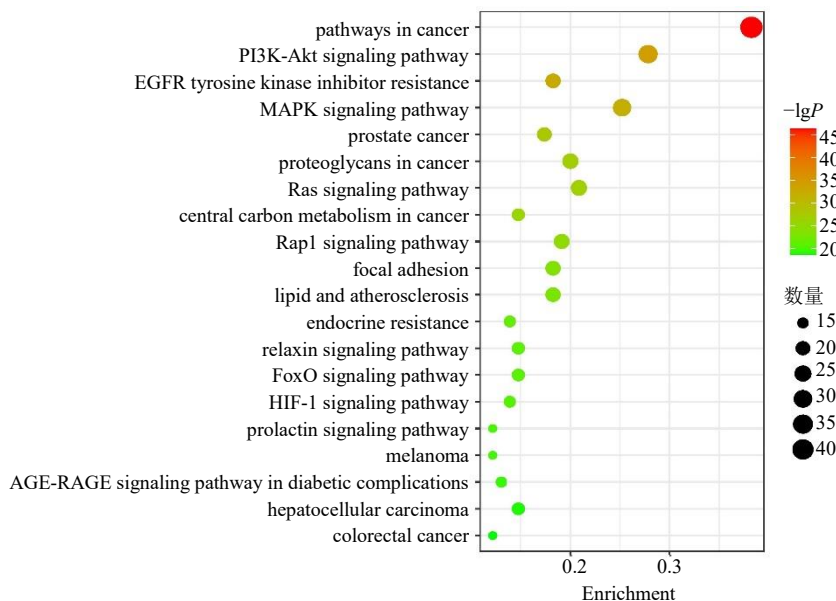


图 5 KEGG 通路富集分析图
Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis diagram

2.7 分子对接

分别选取 ALB、Akt1、EGFR、Bcl-2、CASP3, 通过 Pymol 软件对核心靶蛋白去除水分子、配体, 然后导入 AutoDockTools 1.5.7 软件加氢完成预处理。使用 TCMSP 平台下载化合物 mol2 格式的 3D 结构, 转换格式后与预处理后的核心靶点通过 AutoDock Tools 1.5.7 进行分子对接并计算结合能值, 最后将分子对接结果通过 Pymol 软件进行可视化, 其中亲和力较好的对接模式, 并计算其结合能, 见表 4。当配体分子与受体蛋白的结合自由能小于 -4.25 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.2 \text{ J}$) 则表示具有一定活性, 小于 -5.0 kcal/mol 表示有较好结合活性, 而小于 -7.0 kcal/mol 则可推测其具有强烈结合活性^[10]。通过 Pymol 软件进行可视化展示, 大黄酸与 EGFR 对接最强, 其结合自由能为 -6.49 kcal/mol , 芦荟大黄素与 Akt1 的对接次之, 其结合自由能为 -6.26 kcal/mol , 见图 6。

表 4 活性成分与靶点的结合能

Table 4 Binding energy of the active ingredient to target

靶点	结合能/($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)				
	Akt1	ALB	Bcl-2	EGFR	CASP3
泽兰黄醇	-3.92	-3.30	-3.83	-3.28	-3.25
芦荟大黄素	-6.26	-6.11	-4.32	-5.91	-5.04
决明内酯	-5.18	-4.93	-4.18	-4.76	-4.71
(-)-儿茶素	-4.50	-4.15	-4.00	-4.83	-4.91
(+)-儿茶素	-4.99	-5.28	-4.49	-5.39	-5.69
大黄酸	-4.43	-4.75	-4.18	-6.49	-4.77
山柰酚	-1.80	-1.98	-1.53	-2.42	-3.01

3 讨论

糖尿病便秘在中医中归属“消渴病”“便秘”等范畴。其病因总以阴虚为本, 常兼夹胃肠热结、肝气郁滞、燥热伤肺等热性标实之证, 终致五脏功能失调。基于这一核心病机认识, 有研究提出“病证结合, 通调五脏”的治疗思路。大黄性味苦、寒,

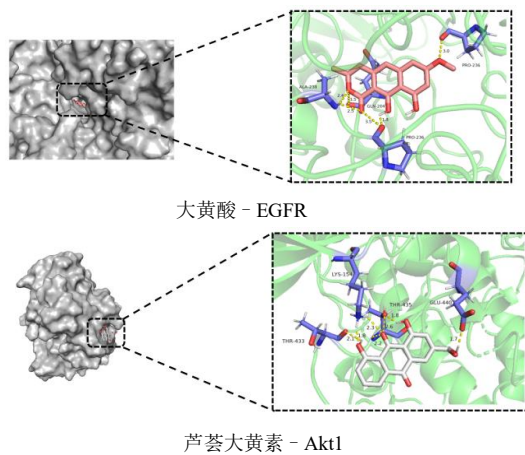


图 6 分子对接模式图

Fig. 6 Molecular docking mode diagram

归脾、胃、大肠、肝、心包经，具有泻下攻积、清热泻火、逐瘀通经等功效^[11]。本课题组前期研究已证实，大黄中的活性成分大黄素能够通过调节糖尿病胃肠病大鼠的神经递质分泌来改善结肠运动，并显著上调结肠组织中 C-kit 的表达，从而促进胃肠道的动力^[12]。本研究结合网络药理学与分子对接技术，系统揭示了大黄治疗糖尿病便秘的潜在作用机制，明确其核心活性成分、关键作用靶点及调控的信号通路，为临床应用与后续研究提供重要参考。

通过成分筛选，本研究确定了大黄中的 5 个潜在活性成分，分别是 (-)-儿茶素、芦荟大黄素、决明内酯、大黄酸、泽兰黄醇。其中大黄酸作为大黄发挥泻下作用的主要活性物质之一。已有研究表明，大黄酸能有效提高便秘小鼠的肠道传输功能，并减少结肠黏膜中 AQP3 的表达，从而显著缓解便秘^[13]。此外，芦荟大黄素作为大黄中另一重要蒽醌类成分，具有显著的抗炎、润肠通便作用。相关研究发现，其可促进模型小鼠肌间神经丛中 P 物质 (SP)、血管活性肠肽 (VIP) 的含量增加，通过调节肠神经递质水平促进肠道蠕动，改善便秘^[14]。(-)-儿茶素、决明内酯与泽兰黄醇虽研究相对较少，但均与改善肠道功能的靶点有关，可能通过协同作用增强大黄的整体疗效，体现了中药“多成分协同起效”的优势。

本研究 PPI 网络分析结果显示，大黄对治疗糖尿病便秘与 Akt1、ALB、Bcl-2、EGFR、CASP3 等核心靶点有关。Akt1 作为丝氨酸/苏氨酸激酶，广泛表达于多种组织，是调节细胞自噬和代谢的重要分子。糖尿病状态下，PI3K/Akt 信号通路的异常激活

可能导致肠道上皮细胞的自噬功能紊乱，从而影响肠道的更新与修复^[15]。EGFR 作为酪氨酸激酶受体，其信号通路异常激活可导致肠道上皮细胞增殖紊乱、胃肠动力调节障碍^[16]。分子对接结果显示，大黄酸与 EGFR 的高效结合，提示其可能通过抑制 EGFR 过度激活，改善肠道黏膜屏障功能与肠道动力；Bcl-2 和 CASP3 作为凋亡关键分子，可能通过抑制肠道平滑肌细胞及神经细胞凋亡，维护肠道完整性；GAPDH 则主要参与肠道能量代谢调控过程，可辅助改善糖尿病状态下肠道组织的代谢紊乱，为肠道功能恢复提供能量支持。

GO 富集分析结果表明，大黄治疗糖尿病便秘的作用机制呈现多维度调控特征：首先通过分子功能层面的激酶活性激活（如跨膜受体酪氨酸激酶、蛋白激酶），进而调控细胞组分层面的膜微区与受体复合物功能，最终在生物学过程层面实现肠道平滑肌运动增强、肠道微循环改善及相关信号通路激活的核心效应。KEGG 通路富集分析结果显示，大黄的活性成分主要调控 PI3K/Akt 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、AGE-RAGE 信号通路。高血糖会导致 AGEs 堆积，AGEs 与 RAGE 结合后，会引发持续的氧化应激与炎症，损伤大鼠肠道平滑肌与神经元，研究表明，抑制 AGE-RAGE 通路能减轻糖尿病动物的结肠动力障碍^[17]。大黄中的活性成分可能通过其活性成分阻断这一通路来保护平滑肌与神经元功能。HIF-1 通路在肠道应对缺氧和能量代谢中至关重要，糖尿病便秘患者常伴随肠道微循环灌注不足，导致肠道黏膜缺血缺氧、细胞代谢紊乱，进一步加重肠道动力障碍^[18]。PI3K/Akt 信号通路在便秘过程中发挥着重要的作用，主要通过参与抗氧化应激、促进肠道平滑肌蠕动、平衡细胞自噬、调节肠道水分吸收和修复受损肠神经元等途径，改善肠道动力障碍与神经损伤，缓解便秘症状^[19]。研究发现，通便煎剂可以调控神经肽和胃肠道激素表达，激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，并抑制细胞自噬，增强肠道传递功能^[20]。MAPK 通路是调控细胞应激、炎症和凋亡的关键信号^[21]。研究表明，便秘小鼠结肠中 MAPK 通路失调与 AQP 表达增加、黏膜水分重吸收增强、肠道水分含量减少密切相关，从而导致大便干燥、坚硬^[22]。

本研究虽系统揭示了大黄治疗糖尿病便秘的多成分、多靶点、多通路协同机制，本研究通过网络药理学结合分子对接技术，大黄可能通过(-)-儿

茶素、芦荟大黄素、决明内酯、大黄酸、泽兰黄酮 5 个核心活性成分，作用于 PI3K/Akt、HIF-1、MAPK、AGE-RAGE 等多条通路上的 Akt1、ALB、Bcl-2、EGFR、CASP3 等核心靶点，形成多成分、多靶点、多通路的协同调控网络，从而改善糖尿病便秘的神经损伤、肠道动力异常、炎症应激等核心病理问题。该研究结果不仅支持了大黄“泻下攻积、清热泻火”的传统药效，也与中医“阴虚燥结”的病机理论相契合。此外，本研究为大黄在糖尿病便秘中的临床应用提供了强有力的分子机制依据，并为糖尿病便秘的中医药创新研发与防治提供了新的思路和方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, *et al.* 11th Edition of the IDF Diabetes Atlas: Global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2026, 14(2): 149-156.
- [2] Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo N C, *et al.* IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109118.
- [3] Abdu Seid M, Direess M, Mohammed A, *et al.* Chronic constipation and its associated factors in patients with type-2 diabetes: A multicenter cross-sectional study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 204: 110905.
- [4] 梁磊, 彭鑫, 洪关婷, 等. 中医治疗糖尿病便秘的研究进展 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2023, 43(6): 76-77.
- [5] 李欢, 冯宇博, 张薇, 等. 基于大黄双向调节作用治疗便秘及腹泻的机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(15): 5645-5657.
- [6] 黄林槿, 饶啸天, 郑培森, 等. 肠制大黄对便秘模型小鼠空腹血糖的影响 [J]. *新中医*, 2024, 56(17): 196-199.
- [7] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [8] Abookleesh F, Mosa F E S, Barakat K, *et al.* Assessing molecular docking yools to guide the design of polymeric materials formulations: A case study of canola and soybean protein [J]. *Polymers*, 2022, 14(17): 3690.
- [9] Zhao W B, Wang B Y, Li S, *et al.* Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence artificial intelligence [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 558-560.
- [10] Zhang Y B, Chang T Y, Lu Q, *et al.* Exploring the potential mechanism of Qi-Shen-Di-Huang Drug Formulary for myasthenia gravis (MG) based on UHPLC-QE-MS network pharmacology and molecular docking techniques [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7416448.
- [11] 高艺玮, 张宁. 从“病证结合, 通调五脏”论治糖尿病便秘 [J]. *中医学报*, 2024, 39(11): 2321-2325.
- [12] Wang Y J, Dong N, Zhou Y, *et al.* Effects of emodin on protein expression related to autophagy of interstitial cells of cajal in diabetic rats [J]. *Chem Pharm Bull*, 2023, 71(2): 129-133.
- [13] 姜洪波, 孙莉莉, 刘伯语, 等. 大黄酸对便秘小鼠肠道传输功能和结肠肌电及结肠黏膜水通道蛋白 3 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(17): 4169-4172.
- [14] 王健, 朱甲婧, 孙嘉翊, 等. 芦荟大黄素对便秘小鼠结肠肌电表达的影响 [J]. *中国疗养医学*, 2020, 29(1): 1-5.
- [15] Hers I, Vincent E E, Tavaré J M. Akt signalling in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [16] Tito C, Masciarelli S, Colotti G, *et al.* EGF receptor in organ development, tissue homeostasis and regeneration [J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 24.
- [17] Chen P M, Zhao J B, Gregersen H. Up-regulated expression of advanced glycation end-products and their receptor in the small intestine and colon of diabetic rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(1): 48-57.
- [18] Gao H Y, Nepovimova E, Heger Z, *et al.* Role of hypoxia in cellular senescence [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 194: 106841.
- [19] 王红, 吴容, 张智彬, 等. 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗慢传输型便秘的研究进展 [J]. *中医药导报*, 2024, 30(3): 126-131.
- [20] Liu J L, Ji L, Wang Y, *et al.* Tongbian decoction inhibits cell autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway to treat constipation rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119139.
- [21] Liang Y J, Yang W X. Kinesins in MAPK cascade: How kinesin motors are involved in the MAPK pathway? [J]. *Gene*, 2019, 684: 1-9.
- [22] Ge X Y, Wu B Z, Dou X H, *et al.* Gastrodin alleviates loperamide-induced slow transit constipation in mice by modulating the MAPK signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2026, 399(4): 4933-4945.

[责任编辑 高源]