

【实验研究】

基于整合用药网络与靶点网络中药治疗糖尿病合并冠心病核心处方及作用机制探讨

刘奕呈^{1,2}, 马晓昌², 张笑涵³, 刘毅^{1*}, 谢雁鸣^{1*}

1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 中国中医科学院西苑医院 心血管内科, 国家中医心血管病临床医学研究中心, 北京 100091

3. 中国中医科学院广安门医院 心血管科, 北京 100053

摘要: 目的 整合用药网络与靶点网络方法分析文献中治疗糖尿病合并冠心病方剂的核心处方及药理机制, 为今后的实验研究和临床应用提供一种新的思路。方法 检索中文文献来源于中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、web of science、PubMed、Embase、Cochrane Library中收录治疗糖尿病合并冠心病的相关文献中的方剂, 建立处方-药物数据库。运用古今医案平台(V2.3.5)进行频次统计、性味归经分析、关联分析和复杂网络分析, 寻求核心处方。利用Cytoscape 3.9.1软件构建靶点网络。将有效靶点导入STRING数据库, 构建蛋白质相互作用(PPI)网络分析; 利用Metascape数据库进行基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。结果 整理后共得到方剂295首, 涉及中药204味, 其中频次>20次的中药35味, 用药频次最高的是丹参; 关联规则发现药对黄芪→丹参和黄芪→麦冬的支持度最高; 根据频数分析、关联分析、复杂网络分析结果以及临床用药经验, 总结出治疗糖尿病合并冠心病的核心处方: 丹参、黄芪、麦冬、川芎、五味子、瓜蒌、当归、茯苓。现代中药化学成分研究发现该核心处方的关键成分为槲皮素、黄芪紫檀烷苷、山柰酚、木犀草素等, 核心靶点AKT1、TP53、IL-6、CASP3、VEGFA、ESR1、HSP90AA1、EGFR、PPARG、STAT3等。GO功能富集通路为激活剂结合等, KEGG富集通路主要为PI3K-Akt信号通路等。结论 通过数据挖掘, 得出文献中治疗糖尿病合并冠心病的核心处方组成为丹参、黄芪、麦冬、川芎、五味子、瓜蒌、当归、茯苓, 其核心成分为槲皮素、黄芪紫檀烷苷、山柰酚等, 这些成分通过PI3K-Akt信号通路作用于AKT1、TP53、IL-6、CASP3、VEGFA、ESR1等靶点, 为糖尿病合并冠心病的科学研究和临床治疗提供思路。

关键词: 数据挖掘; 网络药理学; 中医药; 糖尿病合并冠心病; 组方规律; 丹参; 黄芪; 麦冬

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)07-1439-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.007

Core prescriptions and mechanism analysis of Chinese medicine for treatment of diabetes mellitus combined with coronary heart disease by integrating medication network and target network

LIU Yicheng^{1,2}, MA Xiaochang², ZHANG Xiaohan³, LIU Yi¹, XIE Yanming¹

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Department of Cardiology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing 100091, China

3. Department of Cardiovascular Diseases, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Abstract: Objective Integrating drug network and target network approaches to analyze the core prescriptions and pharmacological mechanisms of prescriptions for the treatment of diabetes mellitus combined with coronary heart disease in the literature, providing a

收稿日期: 2023-01-17

基金项目: 国家中医药管理局2021岐黄学者支持项目(国家中医药人教函[2022]6); 谢雁鸣全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国家中医药人教函[2022]75)

第一作者: 刘奕呈, 硕士研究生在读, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: 879439615@qq.com

*共同通信作者: 谢雁鸣, 博士生导师, 研究员, 主要从事上市药品再评价工作。E-mail: ktzu2018@163.com

刘毅(1993—), 男, 山西长治人, 在读博士研究生, 从事中成药真实世界证据与价值评估研究。

E-mail: 709473245@qq.com

new way of thinking for future experimental studies and clinical applications. **Methods** The prescriptions in the literature related to the treatment of diabetes mellitus combined with coronary heart disease were searched in CKNI, VIP, Wanfang, SinoMed, web of science, PubMed, Embase and Cochrane Library to build a prescription-drug database. The Ancient and Modern Medical Case Platform (V2.3.5) was used to find the core prescriptions by conducting frequency statistics, nature and flavor attribution analysis, association analysis and complex network analysis. Target networks were constructed using Cytoscape 3.9.1 software. The validated targets were imported into the STRING database to construct protein interaction network analysis. GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were carried out using the Metascape database. **Results** After collation, a total of 295 prescriptions were obtained, involving 204 Chinese medicines, of which 35 were used more than 20 times, and the most frequent one was *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, the association rule found the highest support for *Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix-Ophiopogonis Radix*. Based on the results of frequency analysis, association analysis, complex network analysis and clinical experience in using medicines, the core prescriptions for treating diabetes combined with coronary heart disease were summarized as *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Astragali Radix*, *Ophiopogonis Radix*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Schisandrae Chinensis Fructus*, *Trichosanthis Fructus*, *Angelicae Sinensis Radix*, and *Poria*. The key components of this core prescription were found to be quercetin, (3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) chroman-7-ol, kaempferol, luteolin, etc. The core targets were AKT1, TP53, IL-6, CASP3, VEGFA, ESR1, HSP90AA1, EGFR, PPARG, STAT3, etc. The GO functional enrichment pathway were activator binding, etc., and the main KEGG enrichment pathways were the PI3K-Akt signaling pathway, etc. **Conclusions** Through data mining, it was concluded that the core prescription composition in the literature for the treatment of diabetes combined with coronary heart disease is *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Astragali Radix*, *Ophiopogonis Radix*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Schisandrae Chinensis Fructus*, *Trichosanthis Fructus*, *Angelicae Sinensis Radix*, and *Poria*. Their core components are quercetin, astragalus purpureus and kaempferol, which act on AKT1, TP53, IL-6, CASP3, VEGFA, ESR1 and other targets through PI3K-Akt signaling pathway, providing ideas for scientific research and clinical treatment of diabetic combined with coronary heart disease.

Key words: data mining; network pharmacology; traditional Chinese medicine; diabetes mellitus with coronary heart disease; rule of composition; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; *Astragali Radix*; *Ophiopogonis Radix*

2型糖尿病(T2DM)患者由于胰岛素利用障碍或者胰岛素分泌不足,导致血糖水平持续升高,蛋白质、碳水化合物、脂肪代谢紊乱,在体内这种高血糖的环境中,大血管和微血管以及神经等都会发生一系列病变,进而危害心、肾、眼等器官。冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是T2DM患者常见的合并疾病,是在糖尿病引起的糖脂代谢紊乱基础上并发或伴发的疾病,二者互为危险因素且有着共同的病机,均可加速动脉粥样硬化的进展,严重危害人们的健康^[1],早诊、早治是有效缓解T2DM合并冠心病症状的关键^[2-3]。目前降糖化学药虽然疗效确切,但易发生停药后反弹以及中枢、外周神经和胃肠道系统受损等问题^[2,4];中医药在治疗T2DM合并冠心病方面有一定的特色和优势。因此,本研究通过数据分析,挖掘文献报道中治疗糖尿病合并冠心病的核心处方,整合用药网络与靶点网络方法,分析文献报道中治疗糖尿病合并冠心病方剂的核心处方及药理作用机制,为今后的实验研究和临床应用提供一种新的思路。

1 资料与方法

1.1 用药数据分析与网络分析

1.1.1 数据来源及检索策略 中文文献来源于中

国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed),以(“糖尿病”OR“消渴”)AND“冠心病”OR“胸痹”OR“心绞痛”OR“心肌梗死”OR“心痛”OR“心梗”OR“冠状动脉粥样硬化性心脏病”)AND(“丸”OR“散”OR“膏”OR“丹”OR“自拟”NOT“丹参滴丸”NOT“麝香保心丸”NOT“注射液”)AND(“临床研究”OR“验案”OR“中医”OR“医案”OR“中西医”)为主题词,检索年限设定为2002年1月1日—2022年10月7日。英文相关文献从WOS、PubMed、Embase、Cochrane Library数据库检索,选定“主题”检索词为(Diabetes mellitus with coronary heart disease) AND (“medicine, Chinese traditional” OR “traditional Chinese medicine” OR “Chinese medicine” OR “Zhongyi” OR “Zhongyao”) AND(Clinical Trial),时限设定为2002年1月1日—2022年10月7日。

1.1.2 文献纳入及排除标准 对检索得到的文献的标题以及摘要进行阅读并筛选,按照下列标准进行纳入及排除。纳入标准:(1)研究对象为糖尿病(消渴、2型糖尿病)合并冠心病(心悸、胸痹心痛、

心绞痛、心肌梗死)或者冠心病合并糖尿病患者;(2)文献类型必须是临床研究文献或者验案;(3)纳入文献中记载的方剂需要有明确的中药组成,可以是未上市的院内制剂;(4)文献涉及的中药处方必须是内服处方;(5)文献必须是中医药相关的文献;(6)如果有重复文献则只保留1篇。排除标准:(1)剔除会议相关的论文和会议通知以及新闻、稿约;(2)已批准上市的中成药,如丹参滴丸、麝香保心丸等;(3)与中医药不相关文献;(4)综述、Meta分析、网络药理学等非临床研究和细胞、动物等基础实验研究类文献;(5)中药贴敷等外用药物;(6)中药注射液,如丹红注射液等;(7)无具体药物组成的方剂。

1.1.3 数据标准化处理 参照《中国药典》2020年版^[5]对纳入文献中记载的方剂中的中药名称进行规范化处理,如将“生黄芪”规范为“黄芪”,“黑顺片”规范为“附子”,“生地”规范为“地黄”,“麦门冬”规范为“麦冬”,“田七”规范为“三七”等。参照《中药学》(“十三五”规划教材)^[6],对涉及的归经性味进行校正和标准化处理。

1.1.4 数据录入与分析 以双人双录入法将纳入文献中的患者基本信息、中西医诊断、西医基础用药、中医治则治法、方剂组成及文献基本信息录入到Microsoft Excel 2019,在Excel表格中整理并核对无误后,导入古今医案云平台(V2.3.5)(http://47.93.3.212/pages/home_index.jsp),先执行标准化操作后,再加入分析池分析,对中医证型分布情况、药物出现频次、性味及归经、药物功效进行分析,对高频药物进行统计分析、关联分析和复杂用药网络分析。

1.2 复杂用药网络分析

1.2.1 药物有效成分及靶点筛选 以数据挖掘结果中频次>45的中药作为网络药理学分析对象,采用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)构建相应中药靶点和活性成分数据库,限定条件:类药性(DL)≥0.18和口服生物利用度(OB)≥30%。对于缺少靶点信息的成分在查阅文献后,利用SwissTargetPrediction网站(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)绘制2D分子结构图后,在PubChem网站(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)查询进行补充,并在Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行规范化校正。

1.2.2 糖尿病合并冠心病疾病相关基因筛选 分

别以糖尿病“diabetes mellitus”和冠心病“coronary heart disease”为关键词,采用OMIM、TTD和GeneCards数据库检索糖尿病合并冠心病有关的靶点基因,并利用Uniprot数据库校正这3个数据库所得到的去重后的疾病相关靶点。

1.2.3 中药-疾病交集靶点筛选 使用Microsoft Excel 2019取相应药物与疾病靶点的交集,再利用微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)平台绘制Venn图,将药物-疾病交集靶点可视化。

1.2.4 “中药-有效成分-靶点-疾病”网络的构建 以各中药、核心处方、疾病、有效成分和相关靶点为节点,它们之间的相互关系为边,在Cytoscape 3.9.1中构建网络。将交集靶点导入STRING数据库(<http://string-db.org/>),物种选为人类(Homo sapiens),评分条件设定为0.9,绘制蛋白质相互作用(PPI)网络,并将PPI网络导入Cytoscape 3.9.1软件,利用MCODE插件对所得PPI网络进行聚类分析。

1.2.5 基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 采用Metascape数据库(<https://metascape.org>)和微生信平台,对交集靶点进行GO富集分析和KEGG通路富集分析,并对其进行可视化处理。

2 结果

2.1 数据筛选

通过中英文数据库检索得到相关文献491篇,其中中国学术期刊全文数据库182篇,万方数据库145篇,维普生物医学数据库73篇,中国生物医学文献数据库91篇,未有符合要求的英文文献,依据“1.1.2”项的纳入标准和排除标准,筛选后得到153篇文献符合标准。

2.2 高频中药的筛选

录入、整理文献报道中的方剂,共得到方剂295首,涉及中药204味,总用药频次2 030次,其中频次>20次的中药有35味,将它们的频次和百分比(某药出现的次数占有所有药物出现的总次数的百分比)从古今医案云平台导出,具体见表1。

2.3 药物性味分析

依据教材《中药学》(“十三五”规划)^[6]和《中国药典》2020年版^[5]分类标准,如果1味中药有多个药性、药味、归经,则全部统计在内,将它们的频次和百分比从古今医案云平台导出,用雷达图(图1)表示295首方剂中204味中药的性味归经分析结果,其中药性分布为温(582次,28.67%)、微寒(425

表1 治疗糖尿病合并冠心病高频中药(频次>20次)信息

Table 1 High frequency traditional Chinese medicine for treatment of diabetes with coronary heart disease (frequency > 20)

序号	中药	频次	百分比/%	序号	中药	频次	百分比/%	序号	中药	频次	百分比/%
1	丹参	126	41.18	13	赤芍	38	12.42	25	山药	26	8.50
2	黄芪	115	37.58	14	红花	37	12.09	26	桂枝	26	8.50
3	麦冬	70	22.88	15	甘草	36	11.76	27	檀香	25	8.17
4	川芎	60	19.61	16	地黄	36	11.76	28	柴胡	25	8.17
5	五味子	54	17.65	17	炙甘草	32	10.46	29	陈皮	24	7.84
6	瓜蒌	48	15.69	18	桃仁	32	10.46	30	黄精	23	7.52
7	当归	47	15.36	19	半夏	32	10.46	31	砂仁	23	7.52
8	茯苓	47	15.36	20	黄连	32	10.46	32	水蛭	23	7.52
9	葛根	43	14.05	21	白术	30	9.80	33	太子参	22	7.19
10	三七	40	13.07	22	白芍	30	9.80	34	郁金	22	7.19
11	薤白	40	13.07	23	熟地黄	27	8.82	35	附子	21	6.86
12	党参	38	12.42	24	人参	26	8.50				

次, 20.94%)、平(402次, 19.80%)、寒(269次, 13.25%)、微温(222次, 10.94%)、凉(84次, 4.14%)、大热(31次, 1.53%)、大寒(10次, 0.49%)、热(5次, 0.25%); 药味分布为甘(1 096次, 53.99%)、苦(689次, 33.94%)、辛(672次, 33.10%)、微苦(255次, 12.56%)、酸(186次, 9.16%)、咸(92次, 4.53%)、淡(84次, 4.14%)、涩(41次, 2.02%)、微甘(6次, 0.30%)、微辛(5次, 0.25%); 归经方面肺经(1 002次, 49.36%)、脾经(913次, 44.98%)、肝经(898次, 44.24%)、心经(847次, 41.72%)、胃经(718次, 35.37%)、肾经(534次, 26.31%)、大肠(225次, 11.08%)、胆(169次, 8.33%)、膀胱(98次, 4.83%)、心包(81次, 3.99%)、小肠(15次, 0.74%)、三焦(13次, 0.64%)。

2.4 关联分析及复杂网络分析

将古今医案云平台关联分析的置信度和支持度分别设置为0.5和0.2, 挖掘出提升度均大于1的10个潜在药物组合(表2), 差异有统计学意义, 其中

提升度和置信度最高的药物组合为“黄芪→丹参”, 涉及中药为黄芪、丹参、麦冬、五味子; 从古今医案

表2 治疗糖尿病合并冠心病中药关联规则分布

Table 2 Distribution of association rules of Chinese herbal medicines for treatment of diabetes mellitus combined with coronary heart disease

编号	规则	支持度	置信度	提升度	共现度
1	黄芪→丹参	0.27	0.72	1.75	83
2	丹参→黄芪	0.27	0.66	1.76	83
3	黄芪→麦冬	0.18	0.47	2.05	54
4	麦冬→黄芪	0.18	0.77	2.05	54
5	丹参→麦冬	0.17	0.41	1.79	52
6	麦冬→丹参	0.17	0.74	1.80	52
7	麦冬→五味子	0.14	0.61	3.46	43
8	五味子→麦冬	0.14	0.80	3.50	43
9	丹参→五味子	0.13	0.32	1.81	40
10	五味子→丹参	0.13	0.74	1.80	40

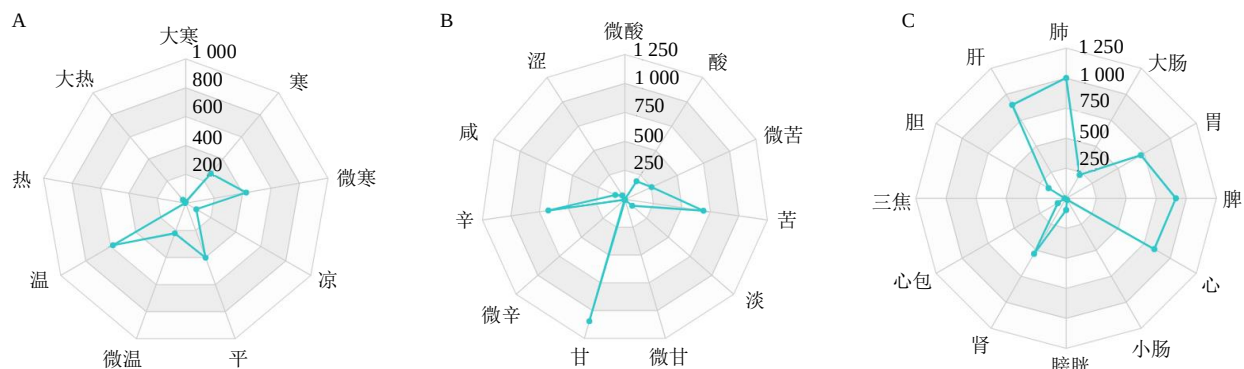


图1 筛选到的方剂涉及中药四气(A)、五味(B)和归经(C)分析

Fig. 1 Analysis of selected formulas involving four qi (A), five tastes (B) and attribution of meridians (C) in Chinese medicine

云平台导出的高频(频次 ≥ 38)药物间的关联网络(图2)和复杂网络分析(图3)表明:丹参、黄芪、麦冬、川芎、五味子、瓜蒌、当归、葛根、三七、党参之间关系密切。

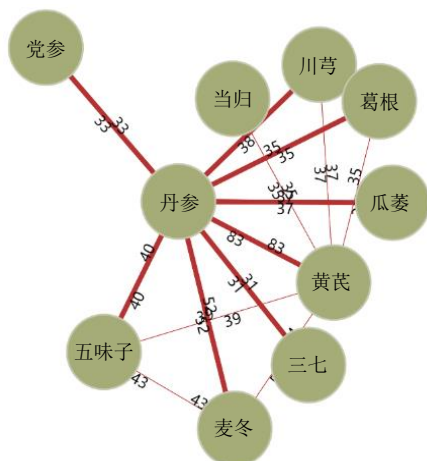


图2 治疗糖尿病合并冠心病高频中药关联网络
Fig. 2 High frequency herbal association network for treatment of diabetes mellitus combined with coronary heart disease

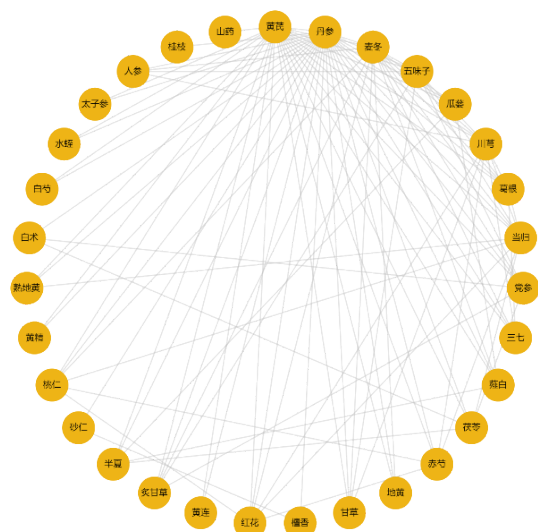


图3 中药复杂网络分析
Fig. 3 Complex network analysis of Chinese medicine

2.5 核心组方确定

结合用药频次、药物性味归经、关联分析、复杂网络分析及临床用药经验,筛选出治疗糖尿病合并冠心病高频中药频次前8味中药作为核心处方组成一个复方:丹参、黄芪、麦冬、川芎、五味子、瓜蒌、当归、茯苓。

2.6 靶点网络构建与分析结果

2.6.1 核心药物组合8味核心处方中药活性成分作用靶点及糖尿病合并冠心病相关靶标映射关系筛选得到140个核心药物组合活性成分,对应作用

靶点3 738个,获取糖尿病靶标17 032个,冠心病靶标8 295个,糖尿病合并冠心病交集靶标5 918个;与人类基因验证后获得糖尿病合并冠心病靶标4 544个、药物靶点316个,将药物靶点与疾病靶标取交集,得到208个交集靶标,见图4。

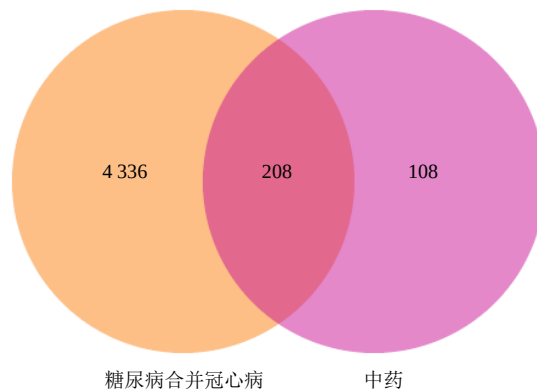


图4 核心处方中药-糖尿病合并冠心病疾病交集靶点映射 Venn图

Fig. 4 Venn diagram of core prescription herbal medicine-diabetes combined with coronary artery disease intersection target mapping

2.6.2 中药活性成分-交集靶点网络构建运用Cytoscape 3.9.1软件构建208个交集靶点-中药活性成分(图5),网络共包含396个节点,2 868条边,对网络进行分析,选择度值排名前6位的活性成分作为核心处方的核心化学成分,相关度值见表3,分别是槲皮素(quercetin)、黄芪紫檀烷苷[(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) chroman-7-ol]、山柰酚(kaempferol)、木犀草素(luteolin)、邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate)、二氢异黄酮(isoflavanone)。

2.7 基于String和Cytoscape软件的PPI网络构建

将交集靶点基因上传至String平台,导入Cytoscape软件,并构建PPI网络,即核心中药与疾病靶标PPI网络图,见图6。根据度值调整网络图参数,箭头代表每个蛋白质目标,连接线代表蛋白质目标之间的紧密程度。箭头的大小、颜色、连接线的粗细与蛋白靶点的重要性呈正相关。RAC α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、细胞肿瘤抗原p53(TP53)、白细胞介素-6(IL-6)、胱天蛋白酶3(CASP3)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、雌激素受体1(ESR1)、热休克蛋白HSP90- α (HSP90AA1)、表皮生长因子受体(EGFR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、信号转导与转录活化因子3(STAT3)等11个蛋白靶点可能是核心中药与糖尿病合并冠心病交互作用的重要靶点。运用其中的MCODE插件,通过PPI

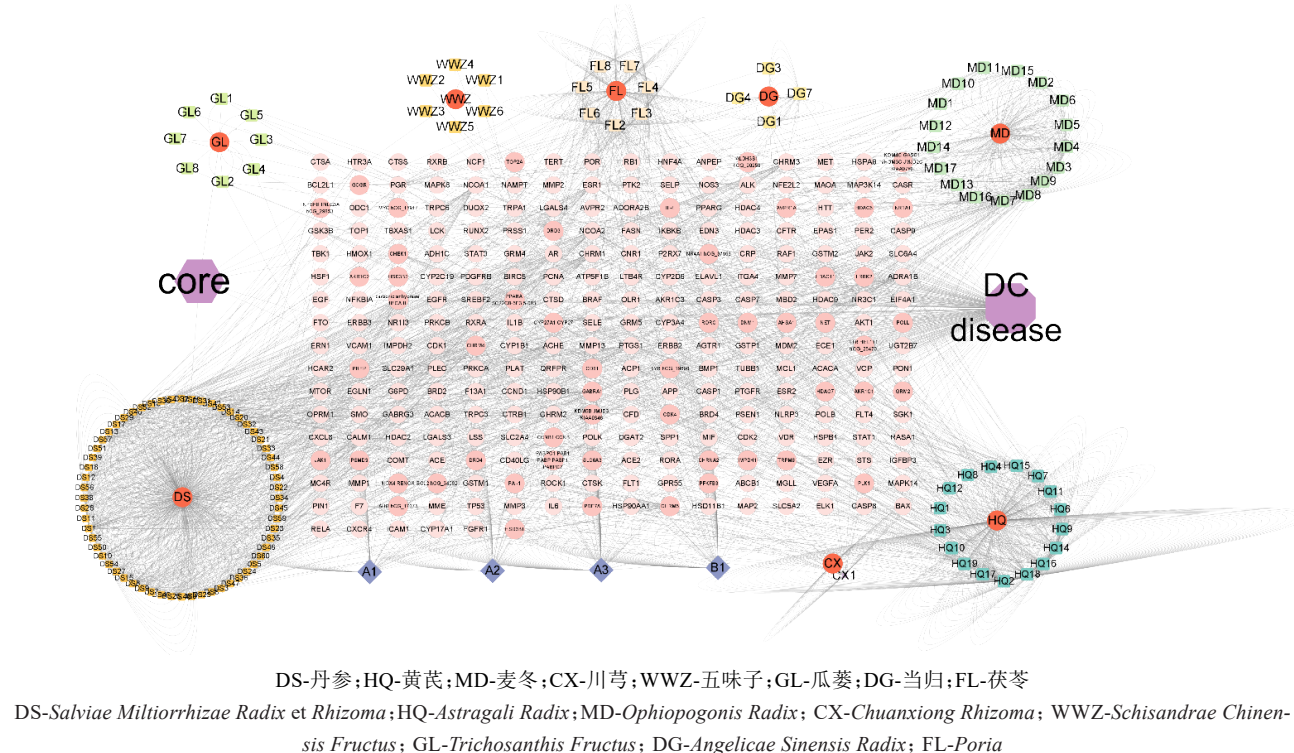


图5 治疗糖尿病合并冠心病核心中药活性成分-交集靶点的网络图

Fig. 5 Network diagram of active ingredient-intersection targets of core Chinese medicines for treatment of diabetes combined with coronary artery disease

表3 核心处方中药物的核心有效化学成分

Table 3 Core active chemical components of drugs in core formulary

序号	编号	化学成分	度值
1	MOL000098	槲皮素(queretin)	148
2	MOL000438	黄芪紫檀烷苷[(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol]	76
3	MOL000422	山柰酚(kaempferol)	72
4	MOL000006	木犀草素(luteolin)	72
5	CID3026	邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate)	60
6	MOL000398	二氢异黄酮(isoflavanone)	60

集中性分析,得到3个核心网络,3个PPI核心网络图分别有87个节点和1 686条边、37个节点和91条边、12个节点和22条边。

2.8 GO功能富集与KEGG通路富集分析

将208个交集靶点导入Metascape数据库进行GO和KEGG富集分析。从生物过程(BP)来看,核心处方的核心化学成分主要参与了细胞对氮化合物的反应、细胞对有机环化化合物的反应、对无机物的反应、蛋白质磷酸化、对细胞外刺激的反应、运动的正向调节、MAPK级联的调控、炎症反应、细胞分解代谢过程的调控、对异种刺激的反应;在细胞组成(CC)方面,核心化学成分作用的位置可能是膜的侧面、膜筏、转录调节复合体、枝晶、胞质核周区域、受体复合体、细胞外基质、裂解空泡、水泡腔、细胞

顶端部分;从分子功能(MF)来看,核心化学成分可能影响了激活剂结合、转录因子结合、蛋白质结构域特异性结合、蛋白激酶活性、蛋白质均二聚体活性、内肽酶活性、氧化还原酶活性、酶激活剂活性、蛋白磷酸酶结合、泛素样蛋白连接酶结合,生物注释与富集得分见图7。

KEGG通路富集分析则将count值 ≥ 10 的20条通路进行可视化,见图8。KEGG富集程度通过Rich factor、pvalue和富集到此通路上的基因个数来衡量富集分析,横坐标是Rich factor,为该代谢路径下差异基因数目与所有注释到该路径基因数目的比值,数值越大表示富集程度越大。纵坐标表示富集程度排名靠前的代谢路径。点越大表示该通路上所富集的基因越多,颜色越浅表示P值越大。其

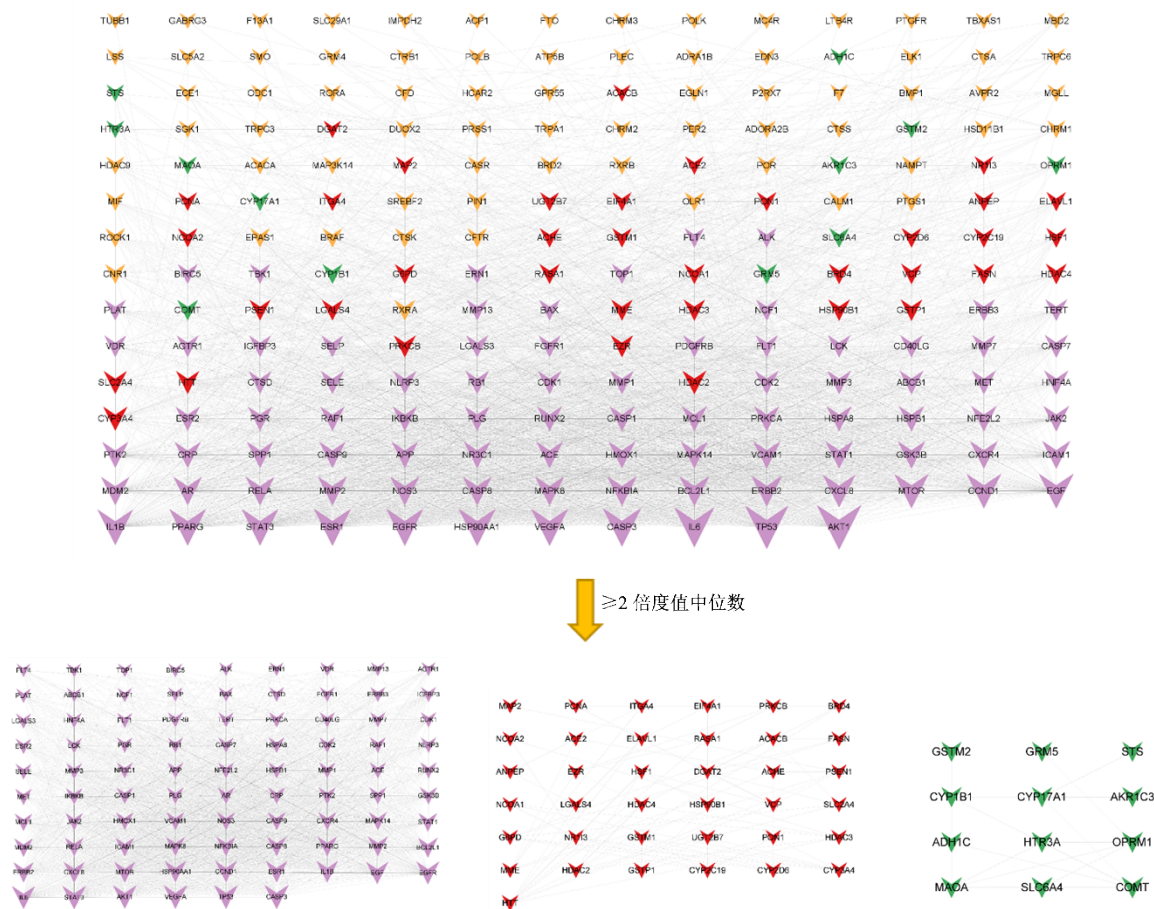


图6 Cytoscape处理过的核心中药-糖尿病合并冠心病共同靶标PPI网络和筛选得到的3个核心靶标PPI网络
Fig. 6 Cytoscape processed core TCM-diabetes combined with coronary artery disease common target PPI network and screened three core target PPI networks

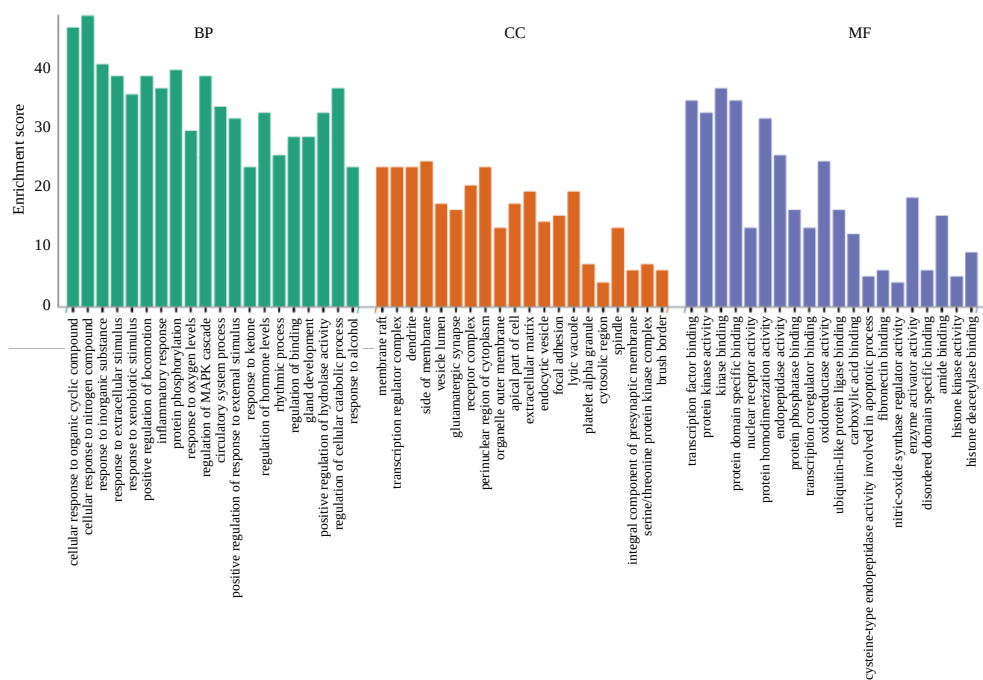


图7 核心中药-糖尿病合并冠心病共同靶标GO富集分析

Fig. 7 GO enrichment analysis of common targets for core Chinese medicine-iabetes combined with coronary artery disease

中位于前7位的通路(count值 ≥ 30)主要是癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化通路、PI3K-Akt信号通路、神经退行性变的途径-多种疾病通路、前列腺癌通路、流体切应力与动脉粥样硬化通路和神经活性配体-受体相互作用通路,考虑核心靶点可能作用于这些通路上。

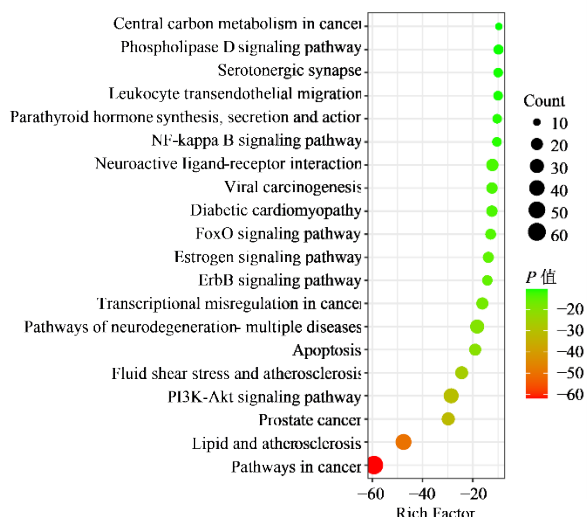


图8 核心中药-糖尿病合并冠心病共同靶标KEGG通路富集分析

Fig. 8 Enrichment analysis of KEGG pathway of common target of core Chinese medicine-diabetes combined with coronary artery disease

3 讨论

糖尿病合并冠心病被现代医家称为“糖心病”“消心”“消渴胸痹”等,《伤寒论》有云:“消渴,气上撞心,心中疼热”,《医宗己任编·消症》也有“消之为病,源于心火炎炽”的记载,可见消渴与胸痹有着密切的联系,消渴的发生与心有关,消渴也可以引发胸痹。本病病位五脏均有涉及,病因为先天不足、劳欲过度、饮食不注意节制和情志失调,总病机为本虚标实,气阴两虚为本,气滞、痰浊、寒凝、血瘀、湿热为标,虚实夹杂,辨证分型可以分为气虚血瘀、气滞血瘀、痰浊瘀阻、气阴两虚4种基本证型和阴虚燥热,血瘀心脉;热邪灼津成痰,气血瘀滞;痰瘀交阻等变证^[7]。中药在治疗糖尿病合并冠心病方面有着独特的优势,以“益气养阴,化痰祛瘀”为原则,从药性分布规律来看,治疗方药以温、平、寒为主,无明显寒热偏向;从药性分布规律来看,治疗以甘、苦、辛为主,甘味具有补益作用,针对本病本虚的病机,辛味药物可以通行血脉、化痰祛瘀、化痰饮,苦味能够燥湿化痰,泻火存阴,辛开苦降,调理气机;从归经来看,药物多归肺、脾、肝、心、胃、肾经,

涉及五脏,与本病病位相对应。本研究通过数据挖掘获得中药治疗糖尿病合并冠心病的核心处方中,丹参、黄芪为君药,丹参活血祛瘀止痛,能够扩张冠状动脉,增加冠状动脉的血液流量,调脂、抗动脉粥样硬化,改善微循环,保护心肌,提高耐缺氧能力,还有一定的镇静、抗炎、镇痛作用;黄芪补气利水消肿,行滞通痹,黄芪总黄酮和总皂苷可以抗炎,降糖调脂,改善心肌缺血缺氧情况,具有正性肌力作用;麦冬、川芎为臣药,麦冬皂苷具有明显的抗炎活性,麦冬多糖和总皂苷可以降低血糖,麦冬总皂苷可以抗心律失常,改善左心室功能和心肌收缩力;川芎通过川芎嗪扩冠以增加冠脉血流量;五味子、瓜蒌、当归、茯苓共为佐药,五味子具有提高免疫,抗氧化、抗衰老作用;瓜蒌能扩张冠脉以增加冠状动脉血液流量,水提物调节血糖;当归可以增加冠脉血流量,保护缺血心肌;茯苓具有降低血糖和增强免疫力的作用;诸药相伍,共奏益气养阴,活血化瘀之功,兼有行气、化痰、利水、生津的功效,与糖尿病合并冠心病的病因病机及治法治则相契合,为临床治疗用药提供了参考。

基于网络药理学,本研究发现核心处方中治疗糖尿病合并冠心病的关键活性成分为槲皮素、黄芪紫檀烷苷、山柰酚、木犀草素、邻苯二甲酸二丁酯、二氢异黄酮等。研究表明,槲皮素可以降低血糖,一是通过增加肌肉细胞对葡萄糖的摄取,促进肝糖原合成和胰岛素分泌^[8-9],二是通过抑制 α -葡萄糖苷酶活性,减少小肠中的碳水化合物直接转化为葡萄糖^[10-11];作为一种糖还原酶抑制剂^[12-14],槲皮素降低红细胞和组织内山梨醇含量的过程,是通过抑制醛糖还原酶活性实现的,这样可以减少糖尿病并发症的发生^[12-14];此外,槲皮素还具有抗炎作用,减少糖尿病性动脉粥样硬化的发生^[15-16],能够抗血小板聚集^[17],减少三酰甘油的生成^[18],对冠心病起到一定的预防和治疗作用^[19]。黄芪紫檀烷苷在体外对脂多糖刺激产生的IL-12 p40有微弱的抑制作用,具有潜在的抗炎作用^[20]。山柰酚具有抗氧化、抗炎的药理作用,既可以改善心肌氧化应激和炎症损伤来保护心脏,又可以抗糖尿病^[21-23]。木犀草素的作用主要是抗炎、抗氧化,可减少冠心病患者死亡率并且对心血管具有保护作用^[24-28],可能通过抑制T2DM大鼠胰腺TLR4、JNK mRNA和蛋白表达水平,改善其胰岛素抵抗作用,减轻胰腺炎症反应^[29]。邻苯二甲酸二丁酯通过氧化应激和糖代谢紊乱,可能参与了糖尿病的发生发展^[30]。二氢异黄酮可以保护血

管内皮细胞,减少动脉粥样硬化的发生,起到防治冠心病的重要作用^[31-32],黄酮类化合物通过刺激胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗、抑制 α -葡萄糖苷酶等途径防治糖尿病,具有抗炎、抗氧化等药理作用,还可以抑制蛋白质非酶糖基化反应(Maillard反应)、抑制醛糖还原酶等途径防治糖尿病并发症^[33]。

本研究经PPI网络分析得到核心药物组合治疗糖尿病合并冠心病的核心靶点主要包括AKT1、TP53、IL-6、CASP3、VEGFA、ESR1等。PI3K/Akt可以调节糖脂代谢,生理状态下,胰岛素通过PI3K/Akt通路介导葡萄糖转运,促进葡萄糖摄取,增强葡萄糖氧化,调节心肌细胞代谢;当患有糖尿病时,胰岛素介导的葡萄糖摄取和能量供应异常,导致心肌细胞代谢和功能障碍^[34-38]。TP53积聚在内皮细胞中有助于增加心肌肥厚时内皮细胞的死亡和心肌微血管的稀疏,可以通过损害心肌灌注和改变细胞外基质重塑促进心肌纤维化和左室功能障碍的发展^[39-40]。IL-6是临床上常用的炎症指标,在机体出现创伤、炎症时升高,是冠状动脉粥样硬化的危险因素,IL-6高表达可能直接导致血栓及动脉粥样硬化斑块的形成^[41]。抑制CASP3的表达,恢复Bcl-xL的表达,可以起到保护糖尿病大鼠心肌损伤的作用^[42]。VEGFA与其受体结合,通过激活Akt、PKC、MAPK、NOS等途径诱导血管生成,在血管生成及缺血性疾病中起到重要作用^[43-44],VEGFA/Ang-1通路激活后,可以保护糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注(I/R)损伤,在细胞存活、生长和增殖和抗心肌I/R损伤中发挥着重要作用^[45]。ESR1是血糖稳态的调节剂,介导雌激素对葡萄糖稳态的影响,可以调节肌肉和脂肪组织处理葡萄糖的能力^[46],在胰腺 β 细胞功能和存活中起着重要作用^[47-48],参与了肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病的病理和生理过程^[46]。HSP90与免疫及炎症密切相关,可以增强细胞外免疫系统和诱导多种促炎细胞因子^[49-50]。激活EGFR通路可以促进心肌肥厚的发生,实验证实^[51],在大鼠糖尿病性心肌病组EGFR蛋白表达显著升高,推测EGFR促进了糖尿病性心肌病纤维化的发生。PPAR γ 可以增强胰岛素敏感性,促进脂肪细胞分化和脂肪形成,具有抗炎、抗动脉粥样硬化、抗氧化等特性,PPARG基因变异通过升高血压、紊乱血脂、增加体脂含量、促进胰岛素抵抗等方式,增加冠心病的患病风险^[52]。STAT3与免疫和炎症密切相关,而炎症对糖尿病的进展起着重大的作用,刺激STAT3磷酸化,产生的IL-6会加重炎症,在糖尿病病理状态下,晚期糖基化

终末产物(AGEs)累积,上调JAK2/STAT3信号通路,促进炎症和凋亡,诱导糖尿病肾病的发生^[53-55]。

本研究的通路富集分析发现7条通路与糖尿病合并冠心病发病发展过程显著相关,可能为核心药组发挥治疗作用的主要途径。PI3K-Akt信号通路是一条经典信号通路,在心肌细胞的存活、凋亡、趋化作用、炎症反应中发挥着重要作用^[56],在外来伤害损伤心肌时可限制炎症反应,抑制代偿机制和内源性负反馈调节因子的产生,抑制凋亡,保护受损心肌。Akt作用靶点的活化是心肌保护的核心,其磷酸化可以起到修复因子和传递信息的作用^[57-59]。另外,PI3K/Akt信号通路可以调控胰岛 β 细胞的增殖和凋亡,促进胰岛素分泌,调节胰岛素敏感性,缓解胰岛素抵抗^[60-62]。Akt磷酸化也可以介导胰岛素和多种生长因子调节细胞生长增殖,细胞周期调节及糖代谢等^[63]。

综上所述,本研究运用数据分析及用药网络分析的方法,归纳并总结中医药在治疗糖尿病合并冠心病方面的核心处方及用药配伍规律,基于靶点网络,通过整合多个来源的数据集,最大限度获取核心处方治疗糖尿病合并冠心病的活性成分-潜在治疗靶点相关信息,并进行网络构建及梳理,从网络靶标的角度初步揭示了核心药物组合治疗糖尿病合并冠心病的物质基础、生物效应及其作用机制。本研究获得的核心处方在与临床医务人员进行探讨后认为有效,冠心病II号方(丹参、赤芍、红花、降香、川芎)、黄芪生脉饮(黄芪、党参、麦冬、五味子、南五味子)、肾气丸(干地黄、山药、山茱萸、泽泻、茯苓、牡丹皮、桂枝、附子)等经典名方中都可以见到核心处方的踪迹,并且本研究作为前期研究,可以为课题组进一步进行实验验证提供参考,相关的机制研究也在进行中。在查阅相关文献后,本研究所得到的结果得到了药理数据的印证,一定程度上体现了结果的可靠性,体现了中药治疗糖尿病合并冠心病多成分、多靶点、协同作用的特点,可为临床治疗提供一种新的思路,但是本研究缺乏基础或者临床实验验证,有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张珂珂,袁占盈,魏桂梅,等.老年2型糖尿病合并冠心病不同中医证型与UA、HCY、颈动脉IMT相关性分析[J].中医学报,2022,37(11):2446-2451.
Zhang K K, Yuan Z Y, Wei G M, et al. Correlation analysis of different TCM syndromes of elderly type 2

- diabetes complicated with coronary heart disease and UA, HCY and carotid IMT [J]. *Acta Chin Med*, 2022, 37 (11): 2446-2451.
- [2] 陈大舜, 徐梓辉, 周世文. 降糖舒心颗粒治疗2型糖尿病并发冠心病的临床观察 [J]. *湖南中医学院学报*, 2003, 23(3): 30-33.
Chen D S, Xu Z H, Zhou S W. A clinical observation on the therapeutic effects of Jiangtang Shuxin Granule on cases with coronary heart disease complicated from type II diabetes [J]. *J Hunan Tradit Chin Med Univ Hunan*, 2003, 23(3): 30-33.
- [3] 王桐, 徐梓辉. 基于网络药理学与分子对接探讨降糖舒心方治疗2型糖尿病合并冠心病的机制 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(24): 4270-4280.
Wang T, Xu Z H. Study on mechanism of Jiangtangshuxin Decoction in treating type 2 diabetes mellitus complicating coronary heart disease based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Chongqing Med*, 2022, 51(24): 4270-4280.
- [4] 向玉芳, 孙辉, 陈月, 等. 2型糖尿病降糖药不良反应及联合用药情况分析 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(3): 313-316.
Xiang Y F, Sun H, Chen Y, et al. Medication safety and combined medication in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2022, 19(3): 313-316.
- [5] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of The People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [6] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
Gao X M. *Chinese Herbal Medicine* [M]. Beijing: China Chinese Medicine Press, 2017.
- [7] 杨素文, 赵泉霖. 中医药治疗2型糖尿病合并稳定型心绞痛的研究概况 [J]. *中国民族民间医药*, 2020, 29(3): 60-63.
Yang S W, Zhao Q L. Overview of TCM treatment of type 2 diabetes mellitus with stable angina pectoris [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*, 2020, 29(3): 60-63.
- [8] Jiang H, Yamashita Y, Nakamura A, et al. Quercetin and its metabolite isorhamnetin promote glucose uptake through different signalling pathways in myotubes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2690.
- [9] Peng J, Li Q D, Li K Y, et al. Quercetin improves glucose and lipid metabolism of diabetic rats: Involvement of Akt signaling and SIRT1 [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 3417306.
- [10] Quan N, Xuan T, Tran H D, et al. Antioxidant, α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities and potential constituents of *Canarium tramdenum* bark [J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 605.
- [11] Ishikawa A, Yamashita H, Hiemori M, et al. Characterization of inhibitors of postprandial hyperglycemia from the leaves of *Nerium indicum* [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2007, 53(2): 166-173.
- [12] Quattrini L, La Motta C. Aldose reductase inhibitors: 2013-present [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(3): 199-213.
- [13] Kador P F, Wyman M, Oates P J. Aldose reductase, ocular diabetic complications and the development of topical Kinostat® [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 54: 1-29.
- [14] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications [J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1058-1070.
- [15] 袁满, 高蔚娜, 于艺婧, 等. 槲皮素防治2型糖尿病的研究进展 [J]. *营养学报*, 2020, 42(6): 618-622.
Yuan M, Gao W N, Yu Y J, et al. Research progress of quercetin in prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Nutr Sin*, 2020, 42(6): 618-622.
- [16] Wan Z F, Fan Y, Liu X J, et al. NLRP3 inflammasome promotes diabetes-induced endothelial inflammation and atherosclerosis [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1931-1942.
- [17] Wright B, Moraes L A, Kemp C F, et al. A structural basis for the inhibition of collagen-stimulated platelet function by quercetin and structurally related flavonoids [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(6): 1312-1325.
- [18] Padma V V, Lalitha G, Shirony N P, et al. Effect of quercetin against lindane induced alterations in the serum and hepatic tissue lipids in wistar rats [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2012, 2(11): 910-915.
- [19] 陈永锋, 谭鑫, 康品方, 等. 槲皮素在心血管疾病方向研究进展 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(10): 888-892.
Chen Y F, Tan X, Kang P F, et al. Research progress of quercetin in cardiovascular diseases [J]. *J Qiqihar Med Univ*, 2021, 42(10): 888-892.
- [20] Li W, Sun Y N, Yan X T, et al. Flavonoids from *Astragalus membranaceus* and their inhibitory effects on LPS-stimulated pro-inflammatory cytokine production in bone marrow-derived dendritic cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(2): 186-192.
- [21] 孟祥慧, 张伯礼, 李玉红, 等. 中药基于Nrf2/ARE通路改善糖尿病心肌病的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53 (1): 250-260.
Meng X H, Zhang B L, Li Y H, et al. Research progress on traditional Chinese medicine improvement of diabetic cardiomyopathy based on Nrf2/ARE pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(1): 250-260.
- [22] Imran M, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential [J]. *Molecules*,

- 2019, 24(12): 2277.
- [23] Chen X M, Qian J C, Wang L T, et al. Kaempferol attenuates hyperglycemia-induced cardiac injuries by inhibiting inflammatory responses and oxidative stress [J]. *Endocrine*, 2018, 60(1): 83-94.
- [24] 王雷, 孙书红, 付爱萍, 等. 木犀草素减轻糖尿病小鼠心肌损伤及其机制 [J]. *心脏杂志*, 2018, 30(1): 30-34, 39.
Wang L, Sun S H, Fu A P, et al. Effects of luteolin on myocardial injury and underlying mechanisms in diabetic mice [J]. *Chin Heart J*, 2018, 30(1): 30-34, 39.
- [25] Bian C, Xu T D, Zhu H, et al. Luteolin inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in rats via downregulation of microRNA-208b-3p [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144877.
- [26] Wu X, Xu T D, Li D Y, et al. ERK/PP1a/PLB/SERCA2a and JNK pathways are involved in luteolin-mediated protection of rat hearts and cardiomyocytes following ischemia/reperfusion [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82957.
- [27] Fang F, Li D Y, Pan H J, et al. Luteolin inhibits apoptosis and improves cardiomyocyte contractile function through the PI3K/akt pathway in simulated ischemia/reperfusion [J]. *Pharmacology*, 2011, 88(3/4): 149-158.
- [28] Middleton E, Kandaswami C, Theoharides T C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer [J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52(4): 673-751.
- [29] 应巧, 何斐, 张伟, 等. 基于TLR4/JNK信号通路探讨木犀草素对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用 [J]. *中国药师*, 2020, 23(6): 1064-1068.
Ying Q, He F, Zhang W, et al. Improvement of luteolin on insulin resistance in type 2 diabetic rats based on TLR4/JNK signaling pathway [J]. *China Pharm*, 2020, 23(6): 1064-1068.
- [30] 王正, 何继瑞, 罗天雯. 邻苯二甲酸二丁酯(DBP)与2型糖尿病的研究进展 [J]. *中外医疗*, 2015, 34(17): 194-195, 198.
Wang Z, He J R, Luo T W. Research progress of di-n-butyl phthalate(DBP) level and type 2 diabetes [J]. *China Foreign Med Treat*, 2015, 34(17): 194-195, 198.
- [31] 刘菊娜, 班树荣, 赵承孝, 等. 脱氧安息香与二氢异黄酮类化合物的合成及其对血管内皮细胞(VEC)损伤保护作用的初步活性研究 [J]. *中国药物化学杂志*, 2012, 22(4): 276-281.
Liu J N, Ban S R, Zhao C X, et al. Synthesis and the cytoprotective activity in vascular endothelial cell of new deoxybenzoin and isoflavanone derivatives [J]. *Chin J Med Chem*, 2012, 22(4): 276-281.
- [32] Shi L, Feng X E, Cui J R, et al. Synthesis and biological activity of flavanone derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(18): 5466-5468.
- [33] 梅桂雪, 孙捷, 殷姝君, 等. 黄酮类化合物防治糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. *食品与药品*, 2018, 20(4): 307-312.
Mei G X, Sun J, Yin S J, et al. Research progress on flavonoids for prevention and treatment of diabetes mellitus and its complications [J]. *Food Drug*, 2018, 20(4): 307-312.
- [34] 黄国玉. 1, 25(OH)₂D₃通过PI₃K/Akt通路对2型糖尿病大鼠心肌损伤的改善作用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
Huang G Y. The ameliorating effect of 1, 25(OH)₂D₃ through PI₃K/akt pathway on myocardial injury in type 2 diabetes rats [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [35] Xu F, Na L X, Li Y F, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 54.
- [36] Hou N, Mai Y P, Qiu X X, et al. Carvacrol attenuates diabetic cardiomyopathy by modulating the PI3K/AKT/GLUT4 pathway in diabetic mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 998.
- [37] Jia G H, Whaley-Connell A, Sowers J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [38] Abel E D, O'Shea K M, Ramasamy R. Insulin resistance: Metabolic mechanisms and consequences in the heart [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2068-2076.
- [39] Gogiraju R, Xu X B, Bochenek M L, et al. Endothelial p53 deletion improves angiogenesis and prevents cardiac fibrosis and heart failure induced by pressure overload in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(2): e001770.
- [40] 李敏华. TP53基因多态性与缺血性脑卒中痰瘀证、冠心病痰瘀证的遗传关联研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2020.
Li M H. Association study of TP53 polymorphism and phlegm-blood stasis syndrome of ischemic stroke and coronary heart disease [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2020.
- [41] 杜海燕, 皇甫卫忠, 刘中华, 等. 2型糖尿病合并冠心病患者血清IL-6、PCT、CatS、Gal-3与糖脂代谢、胰岛素抵抗和心功能的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(16): 3076-3080.
Du H Y, Huangfu W Z, Liu Z H, et al. Correlation analysis of serum IL-6, PCT, CatS, gal-3 with glycolipid metabolism, insulin resistance and cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease [J]. *Prog Mod Biomed*, 2022, 22(16): 3076-3080.

- [42] Yu H T, Zhen J, Pang B, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates oxidative stress and myocardial apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Zhejiang Univ Sci B Biomed & Biotechnol, 2015, 16(5): 344-354.
- [43] 郭宁, 阿依努·努拉厚, 卜倩, 等. miR-373靶向VEGFA对糖尿病视网膜病变大鼠的作用 [J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(8): 1339-1344.
Guo N, Aiyinu·N, Bu Q, et al. Effect of miR-373 on rats with diabetic retinopathy by targeting VEGFA [J]. Int Eye Sci, 2021, 21(8): 1339-1344.
- [44] Avitabile T, Azzolini C, Bandello F, et al. Aflibercept in the treatment of diabetic macular edema: A review and consensus paper [J]. Eur J Ophthalmol, 2017, 27(6): 627-639.
- [45] 王静, 杨路宗, 燕枫. 阿芬太尼对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤及VEGFA/Ang-1通路的影响 [J]. 中国药师, 2021, 24(5): 845-849.
Wang J, Yang L Z, Yan F. Effects of alfentanil on myocardial ischemia-reperfusion injury and VEGFA/ang-1 pathway in diabetic rats [J]. China Pharm, 2021, 24(5): 845-849.
- [46] Meyer M R, Clegg D J, Prossnitz E R, et al. Obesity, insulin resistance and diabetes: Sex differences and role of oestrogen receptors [J]. Acta Physiol, 2011, 203(1): 259-269.
- [47] 周刚, 段媛媛, 莫运波. 雌激素受体 α 基因多态性与女童1型糖尿病易感性的相关性研究 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(4): 321-326.
Zhou G, Duan Y Y, Mo Y B. Correlation of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with susceptibility to type 1 diabetes in girls [J]. Chin J Endocr Surg, 2020, 14(4): 321-326.
- [48] Zhou Z Q, Ribas V, Rajbhandari P, et al. Estrogen receptor α protects pancreatic β -cells from apoptosis by preserving mitochondrial function and suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. J Biol Chem, 2018, 293(13): 4735-4751.
- [49] 张曼. HSP90AA1和HSP90AA2基因多态性与SLE遗传易感性、糖皮质激素疗效及HRQoL改善的关联研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
Zhang M. Association study of HSP90AA1 and HSP90AA2 gene polymorphisms with sle susceptibility, glucocorticoids efficacy and HRQoL improvement [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2020.
- [50] Tukaj S, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Heat shock protein 90: A pathophysiological factor and novel treatment target in autoimmune bullous skin diseases [J]. Exp Dermatol, 2015, 24(8): 567-571.
- [51] 艾文, 谢培益, 陈延伟, 等. EGFR在大鼠1型糖尿病心肌病纤维化作用的实验研究 [J]. 心血管康复医学杂志, 2013, 22(3): 219-222, 309.
Ai W, Xie P Y, Chen Y W, et al. Role of EGFR on fibrosis in rats with type 1 diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med, 2013, 22(3): 219-222, 309.
- [52] 曾慧润, 张涛, 宋永砚. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 基因多态性与冠心病研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(8): 773-776.
Zeng H R, Zhang T, Song Y Y. Progress in the associations between polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor gamma and coronary heart disease [J]. J Clin Cardiol, 2020, 36(8): 773-776.
- [53] 王生化, 何信用, 郑思成, 等. 益糖康调控JAK2/STAT3信号通路抑制炎症预防糖尿病肾病的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 145-149, 291.
Wang S H, He X Y, Zheng S C, et al. Study on yitangkang inhibiting inflammation and preventing diabetic nephropathy via regulating JAK2/STAT3 signal pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(12): 145-149, 291.
- [54] Yu T Y, Li Z C, Xu L W, et al. Anti-inflammation effect of Qingchang suppository in ulcerative colitis through JAK2/STAT3 signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113442.
- [55] Yu J, Wu H, Liu Z Y, et al. Advanced glycation end products induce the apoptosis of and inflammation in mouse podocytes through CXCL9-mediated JAK2/STAT3 pathway activation [J]. Int J Mol Med, 2017, 40(4): 1185-1193.
- [56] 刘丹墀. 中国北方地区人群AKT2基因多态性与冠心病合并糖尿病的相关性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
Liu D C. Association between AKT2Gene polymorphisms with coronary heart disease and diabetes in the population of northern China [D]. Changchun: Jilin University, 2014.
- [57] 鲁雪丽. 基于PI3K-AKT信号通路研究参附注射液对糖尿病合并冠心病ZDF大鼠模型的保护机制 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(5): 479-482.
Lu X L. The protective mechanism of Shenfu injection on ZDF model rats with diabetes mellitus and coronary heart disease based on PI3K-AKT signaling pathways [J]. J Clin Cardiol, 2017, 33(5): 479-482.
- [58] 张可璇, 毛洪雅, 孟雪, 等. PI3K/Akt调节线粒体Cx43蛋白表达在H₂S后处理离体大鼠心肌中的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 248-253.
Zhang K X, Mao H Y, Meng X, et al. Cardioprotective effect of connexin 43 expression regulated by PI3K/Akt on hydrogen sulfide postconditioning in isolated ischemic and reperfused rat hearts [J]. Chin Pharmacol Bull, 2013,

- 29(2): 248-253.
- [59] Kang Y X, Hu M H, Zhu Y H, et al. Antioxidative effect of the herbal remedy Qin Huo Yi Hao and its active component tetramethylpyrazine on high glucose-treated endothelial cells [J]. Life Sci, 2009, 84(13/14): 428-436.
- [60] 王芳, 姚敏娜, 张雅, 等. 基于 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路探索白虎加人参汤对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织的保护作用 [J]. 中成药, 2022, 44(10): 3315-3320.
- Wang F, Yao M N, Zhang Y, et al. Based on PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway, the protective effect of Baihu plus ginseng soup on pancreatic tissue in type 2 diabetic rats was explored [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(10): 3315-3320.
- [61] 李斌, 范源, 李鑫. 基于 PI3K/Akt 信号通路的中药治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展 [J]. 中成药, 2017, 39(1): 151-154.
- Li B, Fan Y, Li X. Research progress of traditional Chinese medicine in treating insulin resistance of type 2 diabetes based on PI3K/akt signal pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2017, 39(1): 151-154.
- [62] Li L R, Dong H, Song E Q, et al. Nrf2/ARE pathway activation, HO-1 and NQO1 induction by polychlorinated biphenyl quinone is associated with reactive oxygen species and PI3K/AKT signaling [J]. Chem Biol Interact, 2014, 209: 56-67.
- [63] Zhao Y, Wang Y C, Zhu W G. Applications of post-translational modifications of FoxO family proteins in biological functions [J]. J Mol Cell Biol, 2011, 3(5): 276-282.

[责任编辑 刘东博]