

基于网络药理学黄芩-黄连药对治疗 2 型糖尿病作用机制探讨

宗 阳¹, 董宏利^{1*}, 陈 婷¹, 颜 帅², 江国荣^{1*}

1. 苏州市吴门医派研究院, 江苏 苏州 215009

2. 苏州市中医医院 肛肠科, 江苏 苏州 215009

摘要: 目的 探讨黄芩-黄连药对治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的作用机制。方法 借助中药系统药理学分析平台 (TCMSP) 检索黄芩、黄连的化学成分和作用靶点, 通过 OMIM、TTD、Drugbank、Digsee 等多个数据库查询与 T2DM 相关的基因。通过 UniProt 数据库查询靶点对应的基因, 进而运用 Cytoscape 3.2.1 构建化合物-靶点 (基因) 网络、蛋白相互作用 (PPI) 网络筛选出核心靶点, 最后通过 DAVID 进行基因本体 (GO) 功能富集分析和基于京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 研究其作用机制。结果 化合物-靶点网络包含 42 个化合物和相应靶点 213 个, 关键靶点涉及 PTGS2、PTGS1、HSP90AA1、HSP90AB1、NOS2 等。PPI 核心网络包含 15 个蛋白, 关键蛋白涉及 TNF、IL6、INSR 等。GO 功能富集分析得到 GO 条目 108 个 ($P < 0.05$), 其中生物过程 (BP) 条目 87 个, 分子功能 (CC) 条目 9 个, 细胞组成 (MF) 条目 12 个。KEGG 通路富集筛选得到 24 条信号通路 ($P < 0.05$), 涉及胰岛素抵抗通路、T2DM 通路、胰岛素信号传递通路等。结论 黄芩-黄连中的活性成分主要通过 DPP4、PPARG、IL6、PPARD、TNF 等靶点调节炎症细胞因子、作用于胰岛素受体协同治疗 T2DM。

关键词: 黄芩; 黄连; 2 型糖尿病; 网络药理学; 靶点; 基因; 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)04-0888-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.015

Mechanism of herb pair containing *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* on treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology

ZONG Yang¹, DONG Hong-li¹, CHEN Ting¹, YAN Shuai², JIANG Guo-rong¹

1. Academy of Women Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

2. Department of Anorectal, Suzhou Hospital of TCM, Suzhou 215009, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment by drug pair containing *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*. **Methods** The chemical composition and targets of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* were searched by the analysis of traditional Chinese medicine system pharmacology platform (TCMSP), and T2DM related genes were searched by OMIM, TDD, Drugbank, and Digsee databases. UniProt database was used to query the target-related genes. Cytoscape 3.2.1 was used to construct compound-targets (genes) networks and protein-protein interaction (PPI) network to screen out the key targets. Finally, the mechanism of its action was studied by DAVID analyzing enrichment of gene ontology (GO) function and pathway enrichment analysis based on Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). **Results** The compound-target network contained 42 compounds and 213 corresponding targets, and the key targets involved PTGS2, PTGS1, HSP90AA1, HSP90AB1, NOS2, etc. The PPI core network contained 15 protein, and key protein involved in TNF, IL-6, INSR, etc. The functional enrichment analysis of GO obtained 108 GO items ($P < 0.05$), of which there were 87 biological processes (BP) items, 9 molecular function (CC) items, and 12 related items of cell composition (MF). There were 24 signal pathways ($P < 0.05$) in the KEGG pathway enrichment screening, involving insulin resistance, T2DM and insulin signaling pathway and so on. **Conclusion** The active components of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* regulate inflammatory cytokines and act on insulin receptor in the treatment of T2DM mainly through DPP4, PPARG, IL6, PPARD, TNF, and other targets.

Key words: *Scutellariae Radix*; *Coptidis Rhizoma*; type 2 diabetes mellitus; network pharmacology; target; gene; signaling pathway

收稿日期: 2018-10-18

基金项目: 江苏省青年医学人才项目 (QNRC2016252); 苏州市中医医院院级课题 (YQN2017004)

作者简介: 宗 阳, 中药师, 研究方向为中药化学与分析。E-mail: 1181835152@qq.com

*通信作者 江国荣, 主任中药师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治 2 型糖尿病。E-mail: szguorongjiang@163.com

董宏利, 副主任中医师, 研究方向为中医药治疗脑血管疾病的研究。E-mail: dhl218@163.com

2 型糖尿病 (T2DM) 是由胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降 (胰岛素抵抗) 伴随胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少 (或相对减少) 引起的脂肪、碳水化合物和蛋白质代谢异常, 以高血糖为主要特征的内分泌-代谢性疾病^[1]。据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 统计^[2], 现中国糖尿病患者位居世界首位。2015 年我国有 130 万人死于糖尿病及其并发症, 其中 40.8% 的人年龄低于 60 岁, 逐渐呈现年轻化趋势。IDF 预测^[3], 到 2040 年, 全球将会有 6.42 亿人患有糖尿病, 而中国糖尿病患者将达到 1.51 亿。现阶段 T2DM 西医仍采取传统的治疗方法, 包括饮食控制、运动锻炼、口服传统降糖药物及注射胰岛素等, 但以上方法很难从根本上治愈 T2DM, 也不能从根本上阻止 T2DM 及其并发症的发生和发展。T2DM 属中医“消渴”“消瘴”“三消”范畴, 与西医相比, 中医强调整体思想、辨证论治, 综合调理人体气血阴阳, 标本兼治, 有效缓解并发症的发生, 提高患者生存质量^[4]。黄芩-黄连药对是临床上典型的清热解毒药对之一, 也是中医临床上治疗糖尿病的常用药对。

黄芩为唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 性寒、味苦; 归肺、心、肝、大肠经, 能清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎, 为清热燥湿常用药。黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎, 以上 3 种分别习称味连、雅连、云连, 性寒、味苦; 归心、肝、胃、大肠经, 能清热燥湿、泻火解毒。黄芩-黄连配伍在很多中药处方中都有体现, 如黄连阿胶汤、葛根芩连汤、半夏泻心汤、黄连解毒汤、连芩茱萸丸等^[5]。徐君^[6]从《千金要方》等 9 部历代公认有代表性的经典医著中, 归纳了 200 余味治疗糖尿病的常见中药, 按用药频率高低排序, 黄芩-黄连药对是中医治疗糖尿病的最常用药对。

网络药理学是基于系统生物学的理论, 对生物系统的网络分析, 选取特定信号节点 (nodes) 进行多靶点药物分子设计的新学科。网络药理学强调对信号通路的多途径调节, 提高药物的治疗效果, 降低毒副作用, 从而提高新药临床试验的成功率, 节省药物的研发费用, 鉴于网络药理学可通过对多种复杂网络及多水平相互连接的分析来阐述中药多成分、多靶点、多通路的潜在作用机制^[7-10], 本研究拟通过网络药理学方法分析黄芩-黄连药对治疗

T2DM 的作用机制, 为黄芩-黄连药对治疗 T2DM 提供细胞分子层面的参考。

1 方法

1.1 黄芩、黄连成分收集

借助中药系统药理学分析平台 (TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)^[11], 以“黄芩”“黄连”为关键词检索黄芩、黄连中的化学成分。

1.2 活性化合物及靶标蛋白的筛选

口服生物利用度 (OB) 是药物吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 中最重要的药动学参数之一, 它表示口服药物的有效成分或活性基被吸收到达体循环并被吸收的速度与程度, OB 值越高通常表示药物的生物活性分子的类药性 (DL) 越好^[12-13]。因此借助 TCMSP 数据平台, 筛选出黄芩、黄连化合物中符合 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的化学成分作为活性成分及相关靶标蛋白。

1.3 疾病靶点的筛选

通过 OMIM (<http://www.omim.org/>)、DigSee (<http://210.107.182.61/geneSearch/>)、TTD (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>) 等数据库, 以“Type 2 diabetes mellitus”为关键词检索与 T2DM 相关的基因。

1.4 靶标蛋白基因名的确定及化合物-靶点网络的构建

借助 UniProt (<https://www.uniprot.org/>)、HGNC (<https://www.genenames.org/>)、PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 等数据库查询靶标蛋白对应的基因名, 并用 Cytoscape 3.2.1 (<http://www.cytoscape.org/>) 软件构建化合物-靶点网络, 分析化合物和靶点间的度 (degree) 值。

1.5 蛋白质相互作用网络 (PPI) 的构建及其核心网络的筛选

蛋白质相互作用核心网络 (protein-protein interaction core network, PPICN) 是指从生物化学、信号转导和遗传网络的角度研究化合物和疾病相关蛋白质分子之间的相关性^[14]。为了进一步了解黄芩-黄连靶点和疾病靶点在蛋白水平上的作用机制, 本研究将筛选到的靶点上传至在线韦恩图 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 得到活性化合物与 T2DM 的交集基因, 再将其带入在线网站 STRING 10.5 (<https://string-db.org>) 获取蛋白相互作用的关系。

1.6 核心靶点的通路分析

为了进一步了解上述筛选出的核心基因的功能以及在信号通路中的作用, 将筛选得到的黄芩-黄连

药对治疗 T2DM 靶点导入 DAVID 数据库^[15] (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>), 通过输入靶基因名称列表并限定物种为人, 将所有靶基因名称校正为其官方名称 (official gene symbol), 经上述数据库检索和转化操作, 设定阈值 $P < 0.05$, 进行 GO (gene ontology) 生物学过程富集分析和 KEGG (KEGG pathway analysis) 代谢通路富集分析, 并用在线绘图网站 Omishare Tools (<http://www.omishare.com/tools/index.php/>) 将其结果可视化。

2 结果

2.1 活性化合物的筛选

通过 TCMSP 检索到黄芩、黄连中化合物 191 个, 其中 143 个来自黄芩, 48 个来自黄连。以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$, 筛选出活性化合物 42 个, 其中 29 个来自黄芩, 13 个来自黄连。42 个活性化合物的基本信息见表 1。

表 1 黄芩、黄连中 42 个活性化合物的基本信息

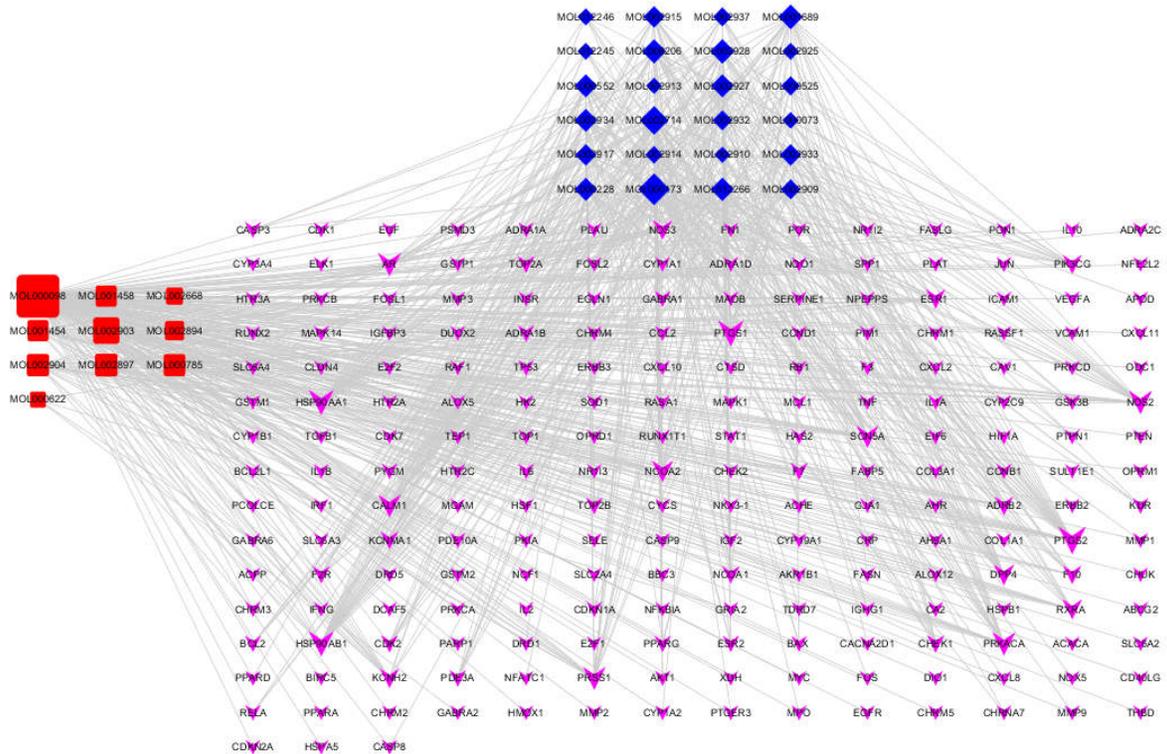
Table 1 Basic information of 42 active compounds in *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*

| 药物 | 编号 | 化学成分名称 | OB/% | DL | 相对分子质量 |
|-----------|-----------|-------------------------|--------|--------|--------|
| 黄芩 | MOL002934 | 黄芩新素 | 104.34 | 0.44 | 374.37 |
| | MOL002932 | 降穿心莲黄酮 | 76.26 | 0.29 | 314.31 |
| | MOL012246 | 4'-羟基汉黄芩素 | 74.24 | 0.26 | 302.30 |
| | MOL002927 | 黄芩黄酮 II | 69.51 | 0.44 | 374.37 |
| | MOL002911 | 2,6,2',4'-四羟基-6'-甲氧基查耳酮 | 69.04 | 0.22 | 302.30 |
| | MOL002937 | 二氢木蝴蝶素 A | 66.06 | 0.23 | 286.30 |
| | MOL000228 | 山姜素 | 55.23 | 0.20 | 270.30 |
| | MOL002915 | 鼠尾草素 | 49.07 | 0.33 | 328.34 |
| | MOL000073 | 表儿茶素 | 48.96 | 0.24 | 290.29 |
| | MOL002917 | 粘毛黄芩素 II | 45.05 | 0.33 | 330.31 |
| | MOL008206 | 苏莽黄酮 | 44.09 | 0.25 | 298.31 |
| | MOL002897 | 表小檗碱 | 43.09 | 0.78 | 336.39 |
| | MOL002928 | 千层纸素 | 41.37 | 0.23 | 284.28 |
| | MOL002914 | 反式二醇 (黄烷酮) | 41.35 | 0.24 | 288.27 |
| | MOL002910 | 红花定 | 41.15 | 0.24 | 288.27 |
| | MOL002913 | 二氢黄芩苷 | 40.04 | 0.21 | 272.27 |
| | MOL000525 | 去甲汉黄芩素 | 39.40 | 0.21 | 270.25 |
| | MOL002926 | 二氢奥洛昔林 | 38.72 | 0.23 | 286.30 |
| | MOL012266 | 半枝莲素 | 37.94 | 0.37 | 344.34 |
| | MOL002925 | 槲皮酮 | 37.01 | 0.24 | 286.25 |
| | MOL002908 | 5,8,2'-三羟基-7-甲氧基黄酮 | 37.01 | 0.27 | 300.28 |
| | MOL012245 | 5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄酮 | 36.63 | 0.27 | 302.30 |
| | MOL002933 | 5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮 | 36.56 | 0.27 | 300.28 |
| | MOL001689 | 金合欢素 | 34.97 | 0.24 | 284.28 |
| | MOL002909 | 5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮 | 33.82 | 0.45 | 376.34 |
| | MOL002714 | 黄芩素 | 33.52 | 0.21 | 270.25 |
| | MOL000552 | 5,2'-二羟基-6,7,8-三甲氧基黄酮 | 31.71 | 0.35 | 344.34 |
| | MOL000173 | 汉黄芩素 | 30.68 | 0.23 | 284.28 |
| | 黄连 | MOL001458 | 黄连碱 | 30.67 | 0.86 |
| MOL008647 | | 穆坪马兜铃酰胺 | 86.71 | 0.26 | 313.38 |
| MOL000785 | | 巴马亭 | 64.60 | 0.65 | 352.44 |
| MOL000622 | | 广玉兰内酯 | 63.71 | 0.19 | 266.37 |
| MOL002903 | | (R)-四氢小檗碱 | 55.37 | 0.77 | 339.42 |
| MOL000098 | | 槲皮素 | 46.43 | 0.28 | 302.25 |
| MOL002688 | | 甲基黄连碱 | 45.83 | 0.87 | 334.37 |
| MOL013352 | | 黄柏酮 | 43.29 | 0.77 | 454.56 |
| MOL002897 | | 表小檗碱 | 43.09 | 0.78 | 336.39 |
| MOL001454 | | 黄连素 | 36.86 | 0.78 | 336.39 |
| MOL002904 | | 槲浸碱 | 36.68 | 0.82 | 351.38 |
| MOL002894 | | 小檗红碱 | 35.74 | 0.73 | 322.36 |
| MOL000762 | | 棕榈苷 A | 35.36 | 0.65 | 510.52 |
| MOL001458 | 黄连碱 | 30.67 | 0.86 | 320.34 | |

2.2 化合物-靶点相互作用网络

化合物-靶点网络总共包括 247 个节点 (42 个化合物节点、213 个靶点节点, 其中 8 个化合物没有对应的靶点) 和 744 条边, 其中红色节点代表黄连的化合物分子, 蓝色代表黄芩的化合物分子, 紫色节点代表药物靶点, 每条边则表示化合物分子与靶点之间的相互作用关系 (图 1), 42 个化合物中有 8 个化合物未参与网络构建。在网络中, 一个节点的度值表示网络中和节点相连的路线的条数。根据网络的拓扑学性质筛选度值较大的节点进行分析, 这些连接化合物或靶点较多的节点在整个网络中起到枢纽的作用, 可能是关键的化合物或者靶点。该网络中, 每个化合物平均与 21.88 个靶点相互作用, 每个靶点平均与 3.49 个

化合物相互作用, 因此黄芩-黄连药对中存在 1 个化合物与多个靶点之间的相互作用, 同时也存在不同化合物共同作用于同 1 个靶点的现象, 这体现了中药多成分与多靶点之间共同作用的机制。从化合物的角度, 有 44% 的化合物的作用靶点 ≥ 20 个, 其中靶点 ≥ 30 个的化合物有 4 个, 度值排名前 5 位的化合物分别是 MOL000098- 槲皮素、MOL000173- 汉黄芩素、MOL002714- 黄芩素、MOL001689- 金合欢素、MOL002928- 千层纸素, 分别能与 151、46、38、32、27 个靶点蛋白发生相互作用。从靶点的角度, 度值排名前 5 位的是 PTGS2、PTGS1、HSP90AB1、HSP90AA1、PRKACA, 分别能与 35、31、29、29、24 个化合物发生相互作用。



蓝色代表黄芩中化合物 红色代表黄连中化合物 紫色代表靶点

The blue represents the compound in *Scutellariae Radix* the red represents the compound in *Coptidis Rhizoma* the purple represents the target

图 1 黄芩、黄连化合物-靶点网络图

Fig. 1 Target network diagram of compound of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*

2.3 黄芩、黄连与 T2DM 的交集基因

通过数据库找出黄芩活性化合物 101 个作用靶点, 黄连活性化合物 181 个作用靶点, T2DM 157 个相关基因。通过在线韦恩图得出黄芩、黄连与 T2DM 共有基因 5 个: DPP4、PPARG、IL6、PPARD、TNF; 黄芩与 T2DM 的共有基因 3 个: PTPN1、CYP2C9、CYP19A1; 黄连与 T2DM 的共有基因 7

个: SELE、HMOX1、INSR、IL1A、IL10、SLC2A4、TGFB1。即黄芩-黄连药对活性化合物作用靶点与 T2DM 共有 15 个交集基因。见表 2 和图 2。

2.4 黄芩、黄连与 2 型糖尿病蛋白质相互作用核心网络 (PPICN) 的构建与筛选

将“2.3”得到的 15 个交集基因带入 STRING 进行分析, PPICN (图 3) 包含 15 个节点, 48 条边,

表 2 化合物-疾病交集基因的基本信息

Table 2 Basic information on compound-disease intersecting genes

| Uniprot | 靶蛋白名称 | 缩写 | 与 T2DM 的关系 |
|---------|--|-------|--|
| P27487 | dipeptidyl peptidase 4 | DPP4 | DPP4 是一种体内的酶，即醇素，其主要的作用是分解体内的蛋白质，其中一种被 DPP4 分解的蛋白质称做 GLP-1，它是由肠道细胞分泌的激素，GLP-1 可以通过刺激胰岛素、抑制升糖素、抑制胃排空和让胰岛细胞重生的方式来降低血糖；导致 DPP4 失活从而不分解 GLP-1 的 DPP4 抑制剂已经成为治疗糖尿病的主攻方向之一 ^[16] |
| P37231 | peroxisome proliferator-activated receptor gamma | PPARG | PPARG 基因定位于 3p25，属于转录因子的核激素受体超家族，在脂肪细胞的分化、脂肪细胞特异基因的表达和调节胰岛素敏感性方面发挥着重要作用 ^[17] |
| P05231 | interleukin-6 | IL6 | IL6 促进脂肪分解，抑制糖原合成酶的活性，增加糖原磷酸化酶的活性，抑制肝细胞胰岛素刺激的糖原沉积，降低糖原的合成及增加糖原的分解；IL-6 还促进脂质氧化，升高血清游离脂肪酸，抑制脂肪组织脂蛋白脂酶的活性等而对抗胰岛素的作用 ^[18] |
| Q03181 | peroxisome proliferator-activated receptor delta | PPARD | PPARD 是一种与脂代谢和胰岛素抵抗相关的转录因子，PPARD 的启动子区-87 C > T 基因位点单核苷酸多态性，提示其与血脂、血糖、BMI 等相关，这可能是由于启动子区该位点不同的基因型对基因表达调控作用不同所致 ^[19] |
| P01375 | tumor necrosis factor | TNF | TNF- α 增加脂肪细胞中 IL-6 的表达，IL-6 可降低 IRS-1 酪氨酸磷酸化程度，使胰岛素信号转导受阻，下调 GLUT4 和过氧化物酶体增殖物激活受体 Y 基因转录，从而使胰岛素的葡萄糖转运能力下降，直接参与 IR ^[20] |

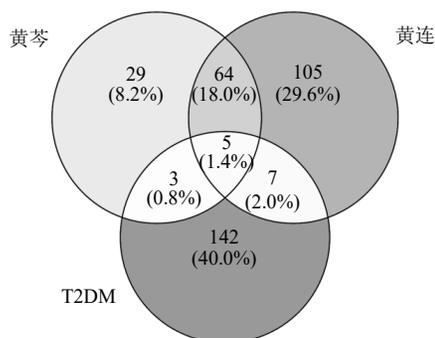


图 2 黄芩-黄连作用靶点与 T2DM 相关靶点的交集基因韦恩图

Fig. 2 Intersection gene of *Scutellariae Radix-Coptidis Rhizoma* target and T2DM related target

其中节点表示蛋白，每条边则表示蛋白与蛋白之间的相互作用关系，线条越粗表示关联度越大，其中平均节点度值为 6.4。

2.5 靶点通路分析

DAVID 中 GO 功能富集分析得到 GO 条目 108 个 ($P < 0.05$)，其中生物过程 (BP) 条目 87 个，分子功能 (CC) 条目 9 个，细胞组成 (MF) 相关的条目 12 个，见图 4。

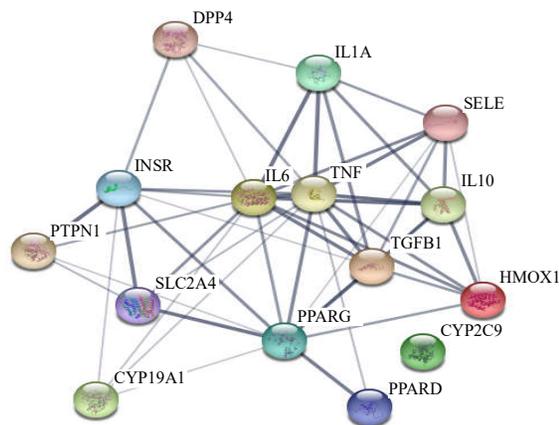


图 3 黄芩、黄连与 T2DM 蛋白质相互作用核心网络图
Fig. 3 Core network (PPICN) diagram of *Scutellariae Radix-Coptidis Rhizoma* and type 2 diabetes

KEGG 通路富集筛选得到 24 条信号通路 ($P < 0.05$)，涉及胰岛素抵抗通路、糖尿病通路、胰岛素信号传递通路等，见图 5。

3 讨论

现代药理学研究表明^[21-22]，黄芩主要含有黄酮及其苷类、萜类化合物及挥发油等成分，具有解热、抗炎、抗微生物、抗肿瘤、抗氧化等药理作用，对

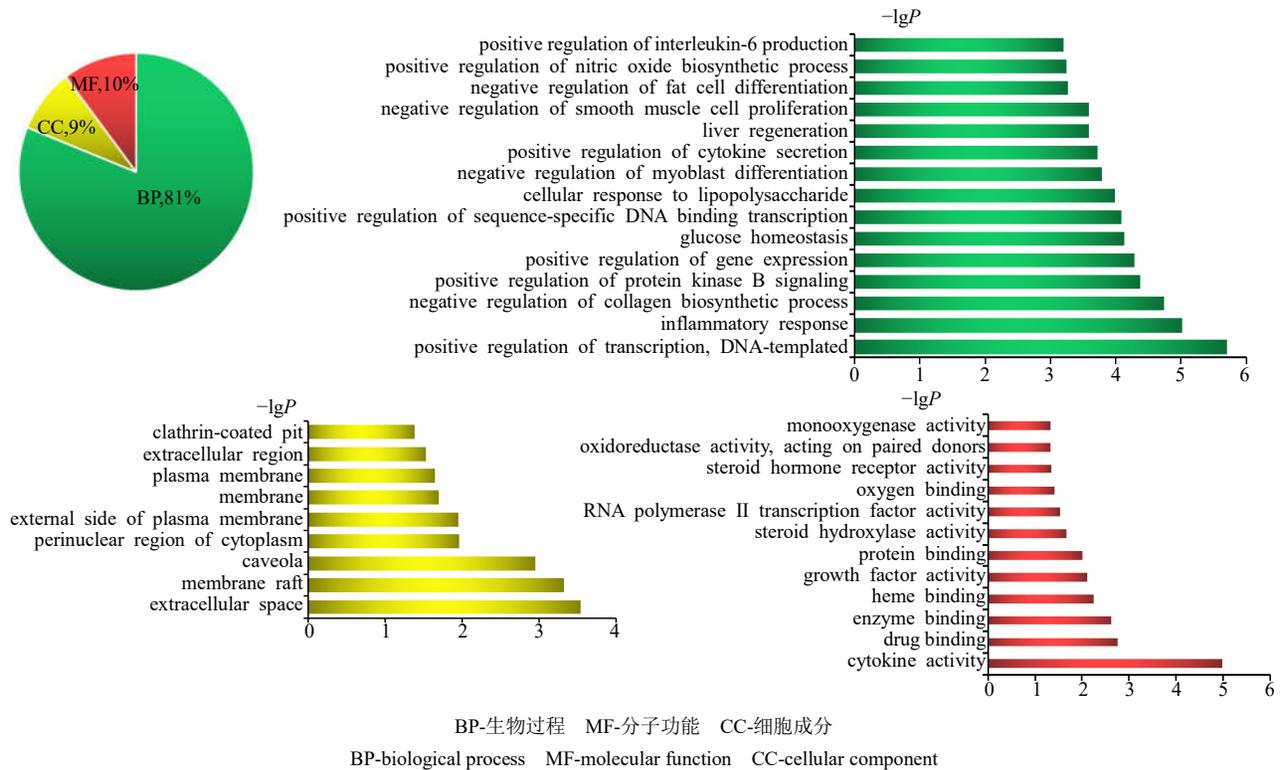


图 4 黄芩和黄连靶标的 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of targets of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*

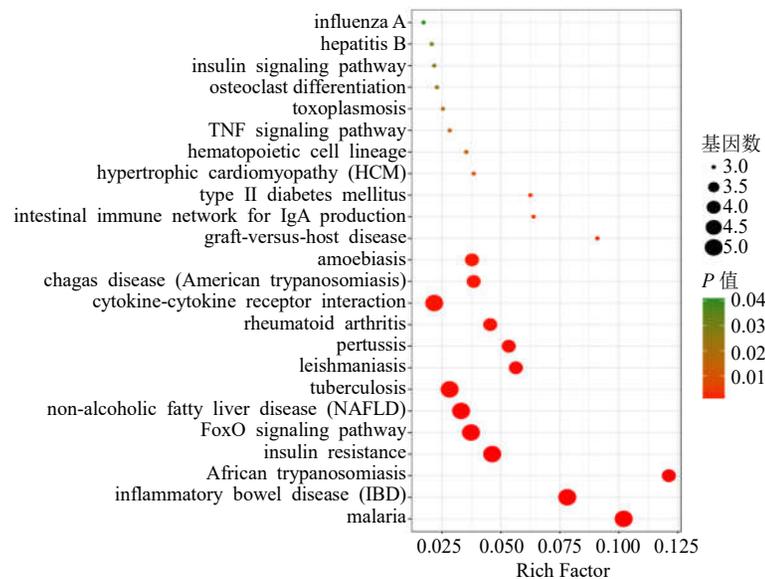


图 5 黄芩-黄连药对治疗 T2DM 核心靶点 KEGG 富集分析的 24 条通路图

Fig. 5 Twenty four channels of analysis of KEGG concentration in treatment of type 2 diabetes by *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*

消化系统、心血管系统、神经系统等疾病具有一定的治疗作用。黄连中以生物碱类化合物为主，有抗病原体、抗细菌、抗毒素、抗腹泻、抗炎、镇静催眠、抗溃疡、降血糖、抗心律失常等作用。黄芩-黄连属于清热燥湿配伍的经典药对，二者皆属苦寒之品，均能清热燥湿、泻火解毒，常相须合用起协

同增效作用。

从化合物-靶点图可知，黄芩-黄连中 42 个活性化合物作用于 213 个靶点，说明中药治疗疾病具有多成分、多靶点的特点。其中，作用最强的前 2 个化合物均报道有明显的降糖作用，槲皮素可降低机体氧化应激水平，抑制胰岛细胞凋亡及增强肝脏丙

酮酸激酶活性从而降低 T2DM 大鼠的血糖^[23]；黄芩素能明显降低糖尿病大鼠的肾组织损伤，减轻肾脏氧化应激，其机制可能是通过抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 的活化，降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的表达，从而改善肾组织的结构变化^[24]。且槲皮素属于黄连成分，黄芩素属于黄芩成分，这也为两药配伍治疗 T2DM 的合理性提供理论基础。然而度值前 5 的靶点未见与糖尿病相关的报道，从中可以得出 2 种推论：一是黄芩-黄连药对作用的关键靶点未必与糖尿病相关，二是这几种关键靶点还未曾研究是否与糖尿病相关，这对后期深入研究黄芩-黄连药对治疗 T2DM 提供了理论参考。

从化合物-疾病交集靶点可知，黄芩-黄连药对治疗糖尿病是多靶点的协同作用，如调节炎症细胞因子 IL10、IL1A、IL6、TGFB1 和 TNF，作用于胰岛素受体 INSR，改善 SLC2A4 (GLUT-4) 水平等；从 GO 富集分析可知，疾病靶点主要发生在生物过程 (BP) 环节，如炎症反应应答，血糖稳态，白细胞介素-6 合成的正调节作用等；从 DAVID 通路分析可以看出，疾病靶点涉及的通路中与糖尿病最相关的有：胰岛素抵抗通路、T2DM 通路、胰岛素信号传递通路。其中胰岛素抵抗通路涉及的靶点有 IL6、TNF、SLC2A4、PTPN1、INSR，T2DM 通路涉及的靶点有 TNF、SLC2A4、INSR，胰岛素信号传递通路涉及的靶点有 SLC2A4、PTPN1、INSR。

综上所述，本研究应用网络药理学方法对黄芩-黄连药对的化学成分、作用靶点和其对 T2DM 作用途径进行了探索性研究。从结果中可以看出黄芩-黄连治疗 T2DM 是通过多成分、多靶点、多通路的协同作用来发挥疗效的，鉴于网络药理学的局限性，课题组后期将围绕物质基础-药效学评价-通路验证等开展实验研究，为黄芩-黄连药对治疗 T2DM 以及后期的药物开发提供理论和实验依据。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科学杂志: 电子版, 2018, 38(4): 292-344.

[2] IDF. The IDF Diabetes Atlas 7th edition [EB/OL]. (2015-11-14) [2016-04-01]. <http://www.diabetesatlas.org>.

[3] Chan J C, Zhang Y, Ning G. Diabetes in China: A societal solution for a personal challenge [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(12): 969-979.

[4] 宗阳, 孙明明, 乐音子, 等. 基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢传输型便秘的作用机制 [J]. 中国

药房, 2018, 29(13): 1798-1802.

[5] 冯瑾. 黄芩-黄连药对药代动力学及相互作用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.

[6] 徐君. 黄芩-黄连药对与肠道菌群的相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.

[7] 冯燕燕, 谢媛媛, 汪艳平, 等. 基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制 [J]. *药理学报*, 2017, 52(4): 2666-2670.

[8] 许文倩, 秦雪梅, 刘月涛. 基于网络药理学的黄芩建中汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(15): 3550-3561.

[9] 白隆博, 马逍遥, 常念伟, 等. 基于整合网络药理学和化学物质组学的灯台叶片的抗炎作用机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(16): 3861-3867.

[10] 高耀, 吴丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(15): 3483-3492.

[11] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSp: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13-18.

[12] Ahmed S S, Ramakrishnan V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: Optimal descriptors for oral bioavailability prediction [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40654.

[13] Ursu O, Rayan A, Goldblum A, et al. Understanding drug-likeness [J]. *Wires Comput Mol Sci*, 2011, 1(5): 760-781.

[14] 刘鑫旭, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的参附汤作用机制分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16): 211-218.

[15] 李晓燕, 董姝, 魏滨, 等. 六味地黄汤中药成分-靶标-疾病网络分析及效应机制预测 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 189-195.

[16] 刘瑛. DPP4 抑制剂治疗 2 型糖尿病的系统评价 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.

[17] 唐新, 林婴, 黄文芳, 等. PPARG 基因单核苷酸多态性与 2 型糖尿病血脂异常的相关性研究 [J]. *检验医学*, 2009, 24(3): 190-193.

[18] 张龙江, 林汉华, 王宏伟. 白介素 6 与肥胖及 2 型糖尿病 [J]. *临床儿科杂志*, 2005, 23(5): 332-334.

[19] 胡承, 贾伟平, 方启晨, 等. PPARG-87T→C 基因多态性与代谢综合征的关联研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4): 380-383.

[20] 陈瑶. 黄精对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及 TNF- α 水平影响的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[21] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2016, 38(1): 141-147.

[22] 李骏豪, 沈涛. 浅谈黄连、吴茱萸在冠心病治疗中的运用 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 8(1): 17.

[23] 王建礼, 杨作成, 王聪, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠的降糖作用及机制研究 [J]. *济宁医学院学报*, 2018, 41(2): 135-138.

[24] 田硕, 洪涛, 张多, 等. 黄芩素的药理作用及分子机制的最新研究进展 [J]. *黑龙江医药*, 2015, 28(6): 1195-1199.