

• 参芪降糖研究专栏 •

基于糖脂代谢病创新理论探讨参芪降糖颗粒调节血脂异常分子机制

王乐琪^{1,2}, 肖 雪^{1,2}, 关永霞³, 王 倩^{1,2}, 程国良³, 李冰冰³, 张贵民³, 郭 姣^{1,2*}

1. 广东药科大学 广东省代谢病中西医结合研究中心, 广东 广州 510006

2. 广东省代谢性疾病中医药防治重点实验室, 广东 广州 510006

3. 鲁南制药集团股份有限公司 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276000

摘要: 目的 基于糖脂代谢病 (GLMD) 理论和网络药理学方法研究参芪降糖颗粒治疗脂代谢紊乱性疾病的潜在分子机制。方法 借助 PubChem Search、Genecards 数据库和 Swiss target prediction 在线工具得到参芪降糖颗粒药效成分治疗脂代谢紊乱性疾病共性靶点; 通过 STRING 数据库构建靶蛋白相互作用 (PPI) 网络; 利用 Cytoscape 3.3.0 软件构建“疾病-参芪降糖颗粒潜在活性成分-潜在靶点”网络; 利用 Clue GO 插件进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析。结果 从参芪降糖颗粒共有 115 个活性成分与 22 个与脂代谢紊乱性疾病靶点相互作用。参芪降糖颗粒治疗脂代谢紊乱性疾病参与中等密度脂蛋白颗粒重塑、RNA 聚合酶 II 启动子转录调控糖酵解、白三烯产生和炎症反应等生物过程; 并与 AGE-RAGE 信号通路、NF- κ B 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、胆汁分泌多条信号通路相关。结论 参芪降糖颗粒治疗脂代谢紊乱性疾病具有多成分-多靶点-多途径的作用特点, 其作用机制与糖脂代谢病的基本理论相吻合, 能为参芪降糖颗粒临床新应用提供了借鉴和参考。

关键词: 血脂异常; 糖脂代谢病; 参芪降糖颗粒; 网络药理学; 作用机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)19-4846-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.19.002

Molecular mechanism of Shenqi Jiangtang Granules in treatment of lipid metabolism disorder based on glucolipid metabolic disorders theoryWANG Le-qi^{1,2}, XIAO Xue^{1,2}, GUAN Yong-xia³, WANG Qian^{1,2}, CHENG Guo-liang³, LI Bing-bing³, ZHANG Gui-min³, GUO Jiao^{1,2}

1. Guangdong Metabolic Disease Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Guangdong Key Laboratory of Metabolic Disease Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

3. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276000, China

Abstract: Objective To analyze the molecular biological mechanism of Shenqi Jiangtang Granules (SJG) in the treatment of lipid metabolism disorder based on network pharmacology and glucolipid metabolic disorders (GLMD) theory. **Methods** The targets of SJG's active components for treatment of lipid metabolism disorder were screened and predicted by utilizing PubChem Search, Genecards database and Swiss target prediction online tool. The protein-protein interaction (PPI) network was established by using STRING database. Cytoscape 3.3.0 software was adopted to construct a disease-active component-potential target network. Gene ontology (GO) biological process and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using Clue GO. **Results** A total of 115 active components of SJG and 22 targets related to lipid metabolism disorder were

收稿日期: 2020-01-20

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1704200); 国家重点研发计划项目 (2018YFC1704205); 国家自然科学基金重点项目 (81530102); 国家自然科学基金重点项目 (81830113)

作者简介: 王乐琪 (1993—), 女, 硕士, 从事中医药系统生物学研究。Tel: (020)3935311 E-mail: wang_leqi@163.com

*通信作者 郭 姣, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合防治糖脂代谢病研究。E-mail: gyguoyz@163.com

screened. The active components of SJG regulated intermediate-density lipoprotein particle remodeling, glycolytic process by regulation of transcription from RNA polymerase II promoter and leukotriene production involved in inflammatory response, and participated in AGE-RAGE signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, TNF signaling pathway and bile secretion. **Conclusion** This study reflects the characteristics of multi-components, multi-targets, and multi-pathways of SJG, and provides new ideas and clues for new application of SJG, which is consistent with the GLMD theory.

Key words: lipid metabolism disorder; glucolipid metabolic disorders; Shenqi Jiangtang Granules; network pharmacology; mechanism

糖脂代谢病 (glucolipid metabolic disorders, GLMD) 是一种以糖、脂代谢紊乱为特征, 由遗传、环境、精神等多种因素参与的疾病, 以神经内分泌失调、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症、肠道菌群失调为核心病理, 以高血糖、血脂失调、非酒精性脂肪肝、超重、高血压及动脉粥样硬化等单一或合并出现为主要临床表现特点, 需要综合一体化治疗^[1]。近年来, 中药及复方制剂在探索糖脂代谢紊乱性疾病研究方面不断深入和细化, 并以其多靶点、多通路、联合增效、协同交互的优势为糖脂代谢紊乱性疾病的治疗提供了新的解决策略。而网络药理学基于“药物-基因-靶点-疾病”相互作用网络的基础上, 通过多层次的网络互作分析, 能够综合揭示中药复方对疾病的干预和影响, 为中药复方系统性作用机制研究提供了强力的技术支撑。

中药制剂不仅具有多成分、多靶点、整体调节的特点, 同时还具有“异病同治”的治疗优势。“异病同治”是中医辨证论治指导下产生的治疗法则, 其核心基础是具有相同的“证”或病机。临床上具体表现为不同疾病在其发展过程中出现了病位相同、病因同源、病机吻合时, 可采用相同的治则治法。随着中药制剂作用机制的不断深入研究与探索, “异病同治”和“超说明书”应用情况越来越常见。超说明书用药并不完全意味着不合理用药、违法用药或试验性用药, 而是药物在治疗不同疾病过程中的临床发现与经验积累。随着新药指南和专家共识等循证医学证据的不断出现, 通过把握不同疾病之间的相同病机, 以辨证为基础的中药组方, 在治疗不同疾病过程中可充分发挥中药多靶点的调节作用, 为中药制剂新应用提供合理的支持。

参芪降糖颗粒 (Shenqi Jiangtang Granules, SJG) 是由山东鲁南制药股份有限公司研制, 由人参 (茎叶) 皂苷、黄芪、五味子、山药、地黄、覆盆子、麦冬、茯苓、天花粉、泽泻、枸杞子 11 味中药组成的中药复方制剂, 临床上主要用于治疗气阴两虚、脾肾不足型糖尿病及其并发症, 临床效果良好^[2-3]。GLMD 创新理论认为, 糖代谢与脂代谢关系密切,

糖、脂代谢紊乱常共同诱导高脂血症、脂肪肝、糖尿病、高血压病、动脉粥样硬化性心脑血管病等一系列代谢性疾病, 需综合一体化治疗。因此, 本研究将基于 GLMD 创新理论, 采用网络药理学技术, 探讨 SJG 在调节血脂异常方面的作用机制和靶点, 为中药复方制剂的新应用提供一种新的研究思路和示范。

1 材料与方法

1.1 SJG 化学成分的收集及潜在靶点预测

SJG 的化学成分参考现有物质基础研究实验结果, 建立其成分库^[4]。使用 PubChem Search 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>) 和 Scifinder 数据库 (<https://scifinder.cas.org/scifinder/>), 查询已鉴定的成分 CAS 号 (Chemical Abstracts Service, CAS) 和 Canonical SMILES 字符串 (Simplified molecular input line entry specification, SMILES)。

采用 Swiss Target Prediction^[5] (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 数据库间接预测化学成分作用靶点。输入化学成分的 Canonical SMILES 字符串, 将条件设定为“Homo sapiens”, 进行靶点对接。去除重复项, 建立 SJG 潜在靶点数据库。

1.2 脂代谢紊乱疾病靶点预测

通过 GeneCards 数据库^[6] (<http://www.genecards.org/>) 查询已知或正在探索的疾病基因信息。以“Hyperlipidemia”“Hypertension”“Non-alcoholic fatty liver disease”及“Atherosclerosis”为关键词进行搜索, 以相关性分数 (relevance score ≥ 5) 作为筛选条件, 得到高脂血症、高血压、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化疾病靶点。取 4 个疾病靶点交集, 作为脂代谢紊乱性疾病共性靶点。

1.3 网络构建

将成分与疾病共有靶点输入 String 10.0^[7] 中, 物种设定为“Homo sapiens”, 最低相互作用阈值设为“medium confidence”, 其他参数保持默认设置, 获得疾病靶蛋白相互作用网络图 (protein-protein interaction, PPI)。同时, 利用 Cytoscape 3.3.0 软件构建“疾病-潜在共性活性成分-潜在靶点”相关网络。

1.4 GO 生物学功能和 KEGG 通路富集分析

利用 Cytoscape 3.3.0 中的 Clue GO 插件, 输入 SJG 与疾病相关的靶点蛋白, 条件设定为 “Homo sapiens”, 阈值 $P < 0.05$, 选择生物过程 (biological process)、分子功能 (molecular function) 和细胞组成 (cellular component) 和 KEGG 4 个模块, 进行 GO 生物学功能和 KEGG 通路富集通路。

2 结果

2.1 SJG 化学成分和潜在共性活性成分筛选结果

张慧等^[4]利用超高效液相色谱-串联四级杆飞行时间质谱联用技术, 从 SJG 中鉴定出 98 个化

物; 本课题组前期利用气相色谱-质谱联用技术, 从 SJG 中鉴定出 86 个挥发性成分, 包括烃类、醇类、酚酸、醛类、木脂素、脂肪酸类等; 删除无靶点和重复项, 得到 132 个 SJG 化学成分。将其化学成分分别与高脂血症、高血压、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化和脂代谢紊乱性疾病的共性靶点基因进行对接, 得到 SJG 作用于疾病的潜在共性活性成分, 结果见表 1。

2.2 脂代谢紊乱性疾病靶点筛选和互作网络构建

通过 GeneCards 数据库检索脂代谢紊乱性疾病靶点, 其中高脂血症有 157 个、非酒精性脂肪肝有

表 1 SJG 潜在共性活性成分筛选结果表

Table 1 Screening results of potentially common active ingredients of SJG

序号	英文名	相对分子质量	CAS 号	高脂血症	高血压	非酒精性脂肪肝	动脉粥样硬化	脂代谢紊乱性疾病
GC-01	2,3-pentanedione	100.052	600-14-6	√	√	√	√	√
GC-02	1,1-diethoxyethane aceta	118.099	105-57-7	√	√	√	√	√
GC-03	hexanal	132.115	4744-08-5	√	√	√	√	√
GC-04	1,1-diethoxy-propan	132.115	4744-08-5	√	√	√	√	√
GC-05	2-furaldehyde	96.021	98-01-1	√		√	√	
GC-06	(2E)-hexenal	98.073	6728-26-3	√	√	√	√	√
GC-07	1,1-diethoxy-2-methyl-propane	146.131	1741-41-9	√	√	√	√	√
GC-08	heptanal	114.104	111-71-7	√	√	√	√	√
GC-09	1-(2-furanyl)-ethanone	110.037	1192-62-7	√	√	√	√	
GC-10	1,1-diethoxy-3-methylbutane	160.146	3842-03-3	√	√	√	√	√
GC-11	2-formyl-5-methylfuran	110.037	620-02-0	√	√	√	√	
GC-12	2-pentylfuran	138.104	3777-69-3	√	√	√	√	
GC-13	(E,E)-2,4-heptadie	110.073	4313-03-5	√	√	√	√	
GC-14	p-cymene	134.110	99-87-6	√	√	√	√	√
GC-15	2,2,6-trimethylcyclohexanone	140.120	2408-37-9	√	√	√	√	√
GC-16	benzeneacetaldehyde	120.058	122-78-1	√	√	√	√	√
GC-17	gamma-terpinene	136.125	99-85-4	√	√	√	√	√
GC-18	3,5-octadien-2-one	124.089	38284-27-4	√	√	√	√	√
GC-19	trans-linalool oxide (furanoid)	170.248	34995-77-2	√	√	√	√	√
GC-20	4-carene	136.089	22118-00-9	√	√	√	√	√
GC-21	o-isopropenyltoluene	136.089	22118-00-9	√	√	√	√	√
GC-22	(3E,5E)-3,5-octadien-2-one	132.094	7399-49-7	√	√	√	√	√
GC-23	linalool	124.089	30086-02-3	√	√	√	√	√
GC-24	nonanal	142.136	124-19-6	√	√	√	√	√
GC-25	2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen	152.120	432-24-6	√	√	√	√	√
GC-26	(E)-2-nonenal	140.120	18829-56-6	√	√	√	√	√
GC-27	1-methyl-4-(1-hydroxy-1-methylethyl) benzene	150.104	1197-01-9	√	√	√	√	√
GC-28	safranal	150.104	116-26-7	√	√	√	√	√

续表 1

序号	英文名	相对分子质量	CAS 号	高脂血症	高血压	非酒精性脂肪肝	动脉粥样硬化	脂代谢紊乱性疾病
GC-29	decanal	156.151	112-31-2	√	√	√	√	√
GC-30	β-cyclocitral	152.120	432-25-7	√	√	√	√	√
GC-31	5-ethyl-2-methyloctane	156.188	62016-18-6	√	√	√	√	√
GC-32	4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-one	192.151	6901-97-9	√	√	√	√	√
GC-33	1,1,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene	174.141	475-03-6	√	√	√	√	√
GC-34	2-methoxy-4-vinylphenol	150.068	7786-61-0	√	√	√	√	√
GC-35	(E,E)-2,4-decadienal	152.120	25152-84-5	√	√	√	√	√
GC-36	1,1,5-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene	172.125	1000357-25-8					
GC-37	ylangene	204.188	14912-44-8	√	√	√	√	√
GC-38	(-)-α-himachalene	204.188	3853-83-6	√	√	√	√	√
GC-39	trans-calamenene	202.172	73209-42-4	√	√	√	√	√
GC-40	1β-isopropyl-4,7-dimethyl-1,2,4αα,5,6,8αα-hexahydronaphthalene	204.188	20085-19-2					
GC-41	(+)-β-himachalene	204.188	1461-03-6	√	√	√	√	√
GC-42	(R)-cuparene	202.172	16982-00-6	√	√	√	√	√
GC-43	2,4-di-tert-butylphenol	206.167	96-76-4	√	√	√	√	√
GC-44	(+)-delta-cadinene	204.188	483-76-1	√	√	√	√	√
GC-45	α-calacorene	200.157	21391-99-1	√	√	√	√	√
GC-46	octacosane	394.454	630-02-4	√	√	√	√	√
GC-47	α-corocalene	200.157	20129-39-9					
GC-48	nerolidol	222.198	142-50-7	√	√	√	√	
GC-49	dodecanoic acid	200.178	143-07-7	√	√	√	√	√
GC-50	tau-cadinol	222.198	5937-11-1	√	√	√	√	√
GC-51	isopathulenol	220.183	88395-46-4					
GC-52	gamma-cadinene	204.188	39029-41-9	√	√	√	√	√
GC-53	ylangenol	220.183	41610-69-9	√	√	√	√	√
GC-54	tau-muurolool	222.198	19912-62-0	√	√	√	√	√
GC-55	α-cadinol	222.198	481-34-5	√	√	√	√	√
GC-56	aromandendrene	204.188	489-39-4	√	√	√	√	√
GC-57	(+)-α-longipinene	204.188	5989-08-2	√	√	√	√	√
GC-58	(-)-spathulenol	220.183	77171-55-2	√	√	√	√	√
GC-59	4-epi-α-acoradiene	204.188	729602-94-2					
GC-60	cis-α-santalol	220.183	115-71-9					
GC-61	widdrenal	218.167	470-41-7					
GC-62	(-)-isocaryophyllene	204.188	118-65-0	√	√	√	√	√
GC-63	dehydrofukinone	218.340	19598-45-9	√	√	√	√	√
GC-64	2-methyl-1-nonene-3-yne	136.238	70058-00-3	√	√	√	√	√
GC-65	2,5-dimethylacetophenone	148.089	2142-73-6	√	√	√	√	√
GC-66	farnesyl butanoate	292.240	51532-27-5	√	√	√	√	√
GC-67	n-hexadecanoic acid	256.240	57-10-3	√	√	√	√	√

续表 1

序号	英文名	相对分子质量	CAS 号	高脂血症	高血压	非酒精性脂肪肝	动脉粥样硬化	脂代谢紊乱性疾病
GC-68	hexadecanoic acid, ethyl ester	284.272	628-97-7	√	√	√	√	√
GC-69	heneicosane	296.344	629-94-7	√	√	√	√	√
GC-70	(9Z,12Z)-9,12-octadecadienoic acid	280.240	60-33-3	√	√	√	√	√
GC-71	linoleic acid ethyl ester	308.272	544-35-4	√	√	√	√	√
GC-72	9,12,15-octadecatrienoic acid	306.256	1191-41-9	√	√	√	√	√
GC-73	heptadecane	240.282	629-78-7	√	√	√	√	√
LC-01	(+)-gomisin K ₂	402.487	75684-44-5		√	√	√	
LC-02	(3β,25R)-14-hydroxySpirost-5-en-3-yl 6-deoxy-α-L-mannopyranosyl-(1→2)-[β-D-xylopyranosyl-(1→4)]-β-D-glucopyranoside	871.016	1111088-89-1	√	√	√	√	√
LC-03	pregomisin	390.500	66280-26-0	√	√	√	√	√
LC-04	ginsenoside Rg ₃	785.013	14197-60-5	√	√	√	√	√
LC-05	tigloylgomisin H	500.581	66069-55-4	√	√	√	√	√
LC-06	tigloylgomisin P	514.564	69176-51-8	√	√	√	√	√
LC-07	benzoylgomisin H	522.586	66056-23-3	√	√	√	√	√
LC-08	benzoylgomisin O	520.578	130783-32-3	√	√	√	√	√
LC-09	epigomisin O	416.464	73036-31-4	√	√	√	√	√
LC-10	soyasaponin I	943.122	51330-27-9	√	√	√	√	√
LC-11	angeloylgomisin H	500.581	66056-22-2	√	√	√	√	√
LC-12	angeloylgomisin Q	530.614	72561-28-5	√	√	√	√	√
LC-13	angeloylisogomisin O	498.565	83864-70-4	√	√	√	√	√
LC-14	raspberry ketone	164.201	5471-51-2	√	√	√	√	√
LC-15	gomisin F	514.564	62956-47-2	√	√	√	√	√
LC-16	gomisin G	536.577	62956-48-3	√	√	√	√	√
LC-17	gomisin J	388.454	66280-25-9	√	√	√	√	√
LC-18	(-)-gomisin L ₁	386.438	82425-43-2	√	√	√	√	√
LC-19	gomisin L ₂	386.438	82425-44-3	√	√	√	√	√
LC-20	gomisin O	416.464	72960-22-6	√	√	√	√	√
LC-21	quercitrin	448.380	522-12-3	√	√	√	√	√
LC-22	astragaloside	448.380	480-10-4	√	√	√	√	√
LC-23	astragaloside A	784.970	83207-58-3	√	√	√	√	
LC-24	astragaloside I	840.990	84680-75-1	√	√	√	√	√
LC-25	hyperoside	464.380	482-36-0	√	√	√	√	√
LC-26	rutin	664.570	153-18-4	√	√	√	√	√
LC-27	ophiopogonin B	722.902	38971-41-4	√	√	√	√	√
LC-28	ophiopogonin C	897.054	911819-08-4	√	√	√	√	√
LC-29	ophiopogonin D	855.020	945619-74-9	√	√	√	√	√
LC-30	ononin	430.405	486-62-4	√	√	√	√	√
LC-31	formononetin	268.270	485-72-3	√	√	√	√	√
LC-32	calycosin	284.267	20575-57-9	√	√	√	√	√
LC-33	pseudoginsenoside F ₁₁	801.010	69884-00-0	√	√	√	√	√

续表 1

序号	英文名	相对分子质量	CAS 号	高脂血症	高血压	非酒精性脂肪肝	动脉粥样硬化	脂代谢紊乱性疾病
LC-34	ginsenoside F ₂	785.013	62025-49-4	√	√	√	√	√
LC-35	ginsenoside F ₅	770.987	189513-26-6	√	√	√	√	√
LC-36	ginsenoside Rb ₁	1 109.290	41753-43-9	√	√	√	√	√
LC-37	ginsenoside Rb ₂	1 079.269	11021-13-9	√	√	√	√	√
LC-38	ginsenoside Rc	1 079.300	11021-14-0	√	√	√	√	√
LC-39	ginsenoside Re	947.140	52286-59-6	√	√	√	√	√
LC-40	ginsenoside Rf	801.013	52286-58-5	√	√	√	√	√
LC-41	ginsenoside Rg ₁	801.013	22427-39-0	√	√	√	√	√
LC-42	ginsenoside Rg ₂	785.013	52286-74-5	√	√	√	√	√
LC-43	ginsenoside Rh ₁	638.870	63223-86-9	√	√	√	√	√
LC-44	ginsenoside Rh ₂	622.870	78214-33-2		√	√	√	
LC-45	ellagic acid	302.190	476-66-4	√	√	√	√	√
LC-46	notoginseng triterpenes	594.906	88105-29-7	√	√	√	√	√
LC-47	notoginsenoside Ft ₁	917.128	155683-00-4	√	√	√	√	√
LC-48	notoginsenoside R ₂	770.990	80418-25-3	√	√	√	√	√
LC-49	kaempferol	286.240	520-18-3	√	√	√	√	√
LC-50	nicotiflorin	594.518	17650-84-9	√	√	√	√	√
LC-51	schisandrin	432.513	7432-28-2	√	√	√	√	
LC-52	schisanhenol	402.470	69363-14-0	√	√	√	√	√
LC-53	schisandrin A	416.510	61281-38-7	√	√	√	√	√
LC-54	schisandrin B	400.460	61281-37-6	√	√	√	√	√
LC-55	gomisin B	514.564	64938-51-8	√	√	√	√	√
LC-56	schisantherinD	520.527	64917-82-4	√	√	√	√	√
LC-57	schisantherin A	536.570	58546-56-8	√	√	√	√	√
LC-58	isoquercitrin	464.376	21637-25-2	√	√	√	√	√
LC-59	isoastragaloside I	869.044	84676-88-0	√	√	√	√	√

654 个、动脉粥样硬化有 337 个、高血压有 985 个，共计 2 133 个，删除重复值 620 个，共得到 1 513 个与脂代谢紊乱性疾病相关的靶点，其中脂代谢紊乱性疾病共性靶点 47 个（表 2）。

将脂代谢紊乱性疾病共性靶点基因导入 String 数据库，查询靶点的相互作用关系，进行可视化分析后获得疾病靶蛋白相互作用网络（图 1），其节点数为 47，边数为 625，平均节点度为 26.6。

2.3 疾病-潜在共性活性成分-潜在靶点网络构建

将 SJG 的化学成分和对应的潜在的靶点基因导入 Cytoscape 3.3.0 中，得到成分-靶点网络图。将高脂血症、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化、高血压和脂代谢紊乱性疾病共性靶点分别导入 String 数据库，得到各疾病靶蛋白相互作用网络图。分别取各疾病靶点和 SJG 对应的潜在靶点的交集，导入

Cytoscape 3.3.0，与成分-靶点网络图和靶蛋白相互作用网络图进行 Merge，得到各个疾病-潜在共性活性成分-潜在靶点网络。

高脂血症-潜在共性活性成分-潜在靶点网络共有节点 168 个，边 949 条，其中 123 个节点代表 SJG 成分，45 个节点代表潜在治疗靶点。该网络的平均邻居节点数为 11.298，见图 2。非酒精性脂肪肝-潜在共性活性成分-靶点网络共有节点 314 个，边 5 760 条，其中 125 个节点代表 SJG 成分，189 个节点代表潜在治疗靶点。该网络的平均邻居节点数为 36.605，见图 3。动脉粥样硬化-潜在共性活性成分-潜在靶点网络共有节点 235 个，边 3 038 条，其中 125 个节点代表 SJG 成分，110 个节点代表潜在治疗靶点。该网络的平均邻居节点数为 25.651，见图 4。高血压-潜在共性活性成分-潜在靶点网络共有节

表 2 脂代谢紊乱性疾病共性靶点

Table 2 Common targets of lipid metabolism disorder

序号	共性靶点	全称	Uniprot ID	中文名
1	ESR1	Estrogen Receptor 1	P03372	雌激素受体
2	F2	Coagulation Factor II, Thrombin	P00734	凝血酶原
3	F3	Coagulation Factor III, Tissue Factor	P13726	组织因子
4	HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase	P04035	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶
5	ICAM1	Intercellular Adhesion Molecule 1	P05362	细胞间黏附分子 1
6	IGFBP3	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3	P17936	胰岛素样生长因子结合蛋白 3
7	LDLR	Low Density Lipoprotein Receptor	P01130	低密度脂蛋白受体
8	LIPA	Lipase A, Lysosomal Acid Type	P38571	溶酶体酸性脂肪酶/胆固醇酯水解酶
9	LIPC	Lipase C, Hepatic Type	P11150	肝脏三酰甘油脂肪酶
10	NR1H4	Bile acid receptor	Q96R11	胆汁酸受体
11	PPARA	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha	Q07869	过氧化物酶体增殖物激活受体 α
12	SELE	Selectin E	P16581	E-选择
13	SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1	P05121	纤溶酶原激活物抑制剂 1
14	SHBG	Sex Hormone Binding Globulin	P04278	性激素结合球蛋白
15	TLR4	Toll Like Receptor 4	O00206	Toll 样受体 4
16	VCAM1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1	P19320	血管细胞黏附蛋白 1
17	TNF	Tumor Necrosis Factor	P01375	肿瘤坏死因子
18	ALB	Albumin	P02768	血清白蛋白
19	IL6	Interleukin 6	P05231	白细胞介素 6
20	ACE	Angiotensin I Converting Enzyme	P12821	血管紧张素转换酶
21	PON1	Paraoxonase 1	P27169	对氧磷酶
22	PPARG	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	P37231	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ
23	LMNA	Lamin A/C	P02545	核纤层蛋白
24	APOE	Apolipoprotein E	P02649	载脂蛋白 E
25	CRP	C-Reactive Protein	P02741	C-反应蛋白
26	ABCA1	Phospholipid-transporting ATPase	O95477	磷脂转运 ATP 酶
27	APOB	Apolipoprotein B	P04114	载脂蛋白 B
28	CCL2	C-C Motif Chemokine Ligand 2	P13500	CC 基序趋化因子 2
29	INS	Insulin	P01308	胰岛素
30	LEP	Leptin	P41159	瘦素
31	ADIPOQ	Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing	Q15848	脂联素
32	VWF	Von Willebrand Factor	P04275	冯维勒布兰德因子
33	THBD	Thrombomodulin	P07204	血栓调节蛋白
34	OLR1	Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1	P78380	氧化低密度脂蛋白受体 1
35	PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9	Q8NBP7	前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型
36	IL1 β	Interleukin 1 Beta	P27930	白细胞介素-1 β
37	LCAT	Lecithin-Cholesterol Acyltransferase	P04180	磷脂酰胆碱-甾醇酰基转移酶
38	LPA	Lipoprotein (A)	P08519	载脂蛋白 (A)
39	LPL	Lipoprotein Lipase	P06858	脂蛋白脂肪酶
40	MTTP	Microsomal Triglyceride Transfer Protein	P55157	微粒体三酰甘油转移蛋白

续表 2

序号	共性靶点	全称	Uniprot ID	中文名
41	FOS	Fos Proto-Oncogene, AP-1 Transcription Factor Subunit	P01100	原癌基因 c-Fos
42	GHR	Growth Hormone Receptor	P10912	生长激素受体
43	GPT	Glutamic-Pyruvic Transaminase	P24298	丙氨酸氨基转移酶 1
44	AGT	Angiotensinogen	P01019	血管紧张素
45	APOA1	Apolipoprotein A1	P02647	载脂蛋白 A1
46	APOA2	Apolipoprotein A2	P02652	载脂蛋白 A2
47	APOC3	Apolipoprotein C3	P02656	载脂蛋白 C3

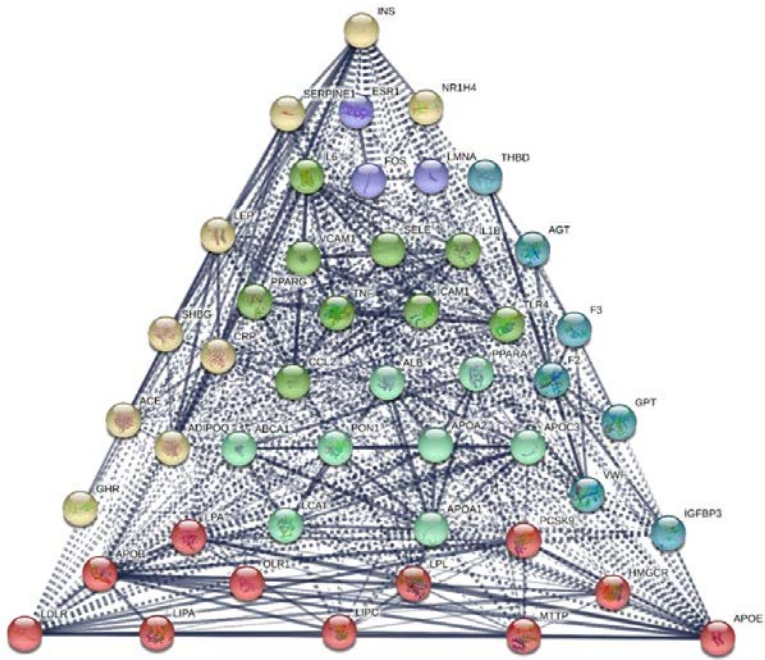


图 1 脂代谢紊乱性疾病靶蛋白相互作用网络

Fig. 1 Protein-protein interaction network of lipid metabolism disorder

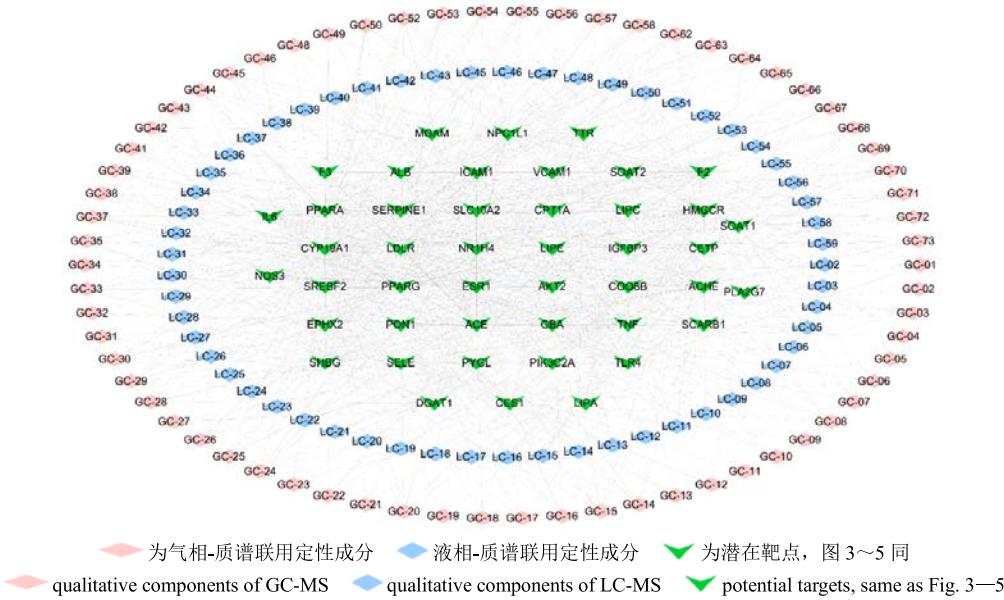


图 2 高脂血症-潜在共活性成分-潜在靶点互作网络图

Fig. 2 Interaction network diagram of hyperlipidemia-compositions-potential targets

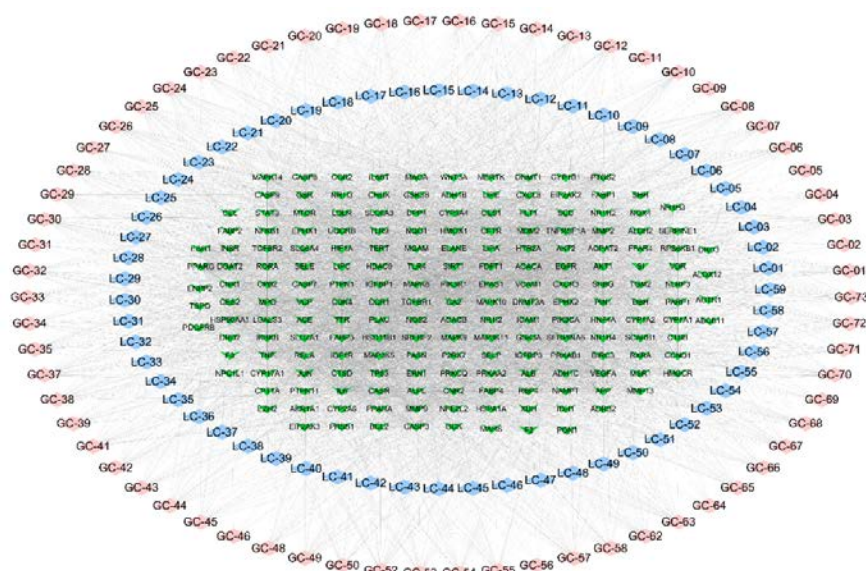


图3 非酒精性脂肪肝-潜在共性活性成分-潜在靶点互作网络图

Fig. 3 Interaction network diagram of non-alcoholic fatty liver disease-compositions-potential targets

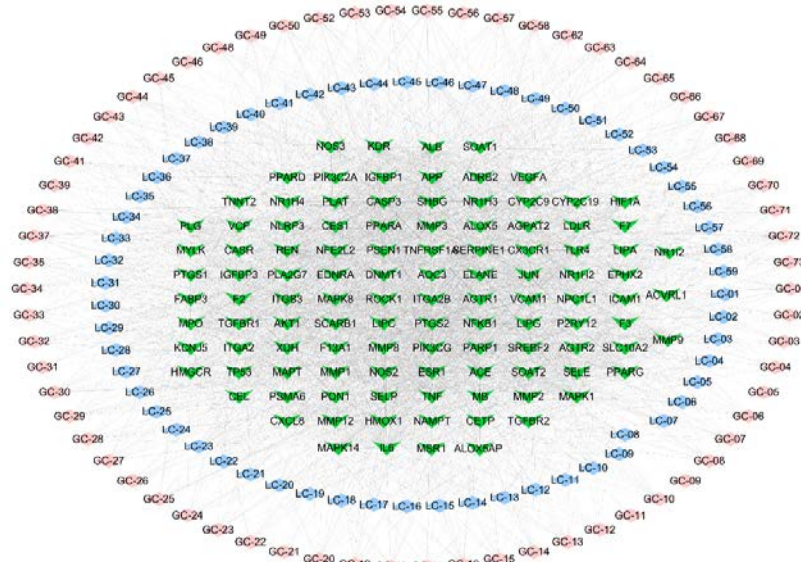


图4 动脉粥样硬化-潜在共性活性成分-潜在靶点互作网络图

Fig. 4 Interaction network diagram of atherosclerosis-compositions-potential targets

点 353 个, 边 7 111 条, 其中 124 个节点代表 SJG 成分, 229 个节点代表潜在治疗靶点。该网络的平均邻居节点数为 40.108, 见图 5。

脂代谢紊乱性疾病-潜在共活性成分-潜在关键靶点网络共有节点 137 个, 边 477 条, 其中 115 个节点代表 SJG 成分, 22 个节点代表潜在关键靶点。该网络的平均邻居节点数为 6.964, 见图 6。

2.4 GO 功能分析和 KEGG 通路分析

GO 分析结果表明, SJG 的 22 个潜在关键靶点基因能够调控 39 个生物过程, 包括中等密度脂蛋白颗粒重塑 (intermediate-density lipoprotein particle

remodeling)、RNA 聚合酶 II 启动子转录调控糖酵解过程 (regulation of glycolytic process by regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、调节白三烯的产生和炎症反应 (regulation of leukotriene production involved in inflammatory response)、正调控抗原刺激的慢性炎症反应 (positive regulation of chronic inflammatory response to antigenic stimulus)、氨同化周期 (ammonia assimilation cycle)、负调控平滑肌细胞基质黏附 (negative regulation of smooth muscle cell-matrix adhesion)、维生素 E 的细胞反应 (cellular response to vitamin E) 和正调控肽基半胱氨

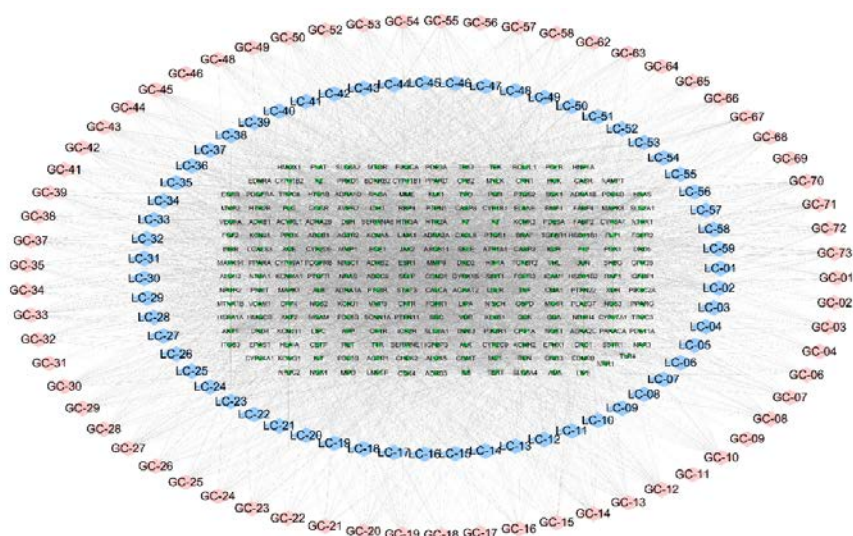


图 5 高血压-潜在共性活性成分-潜在靶点互作网络图

Fig. 5 Interaction network diagram of hypertension-compositions-potential targets

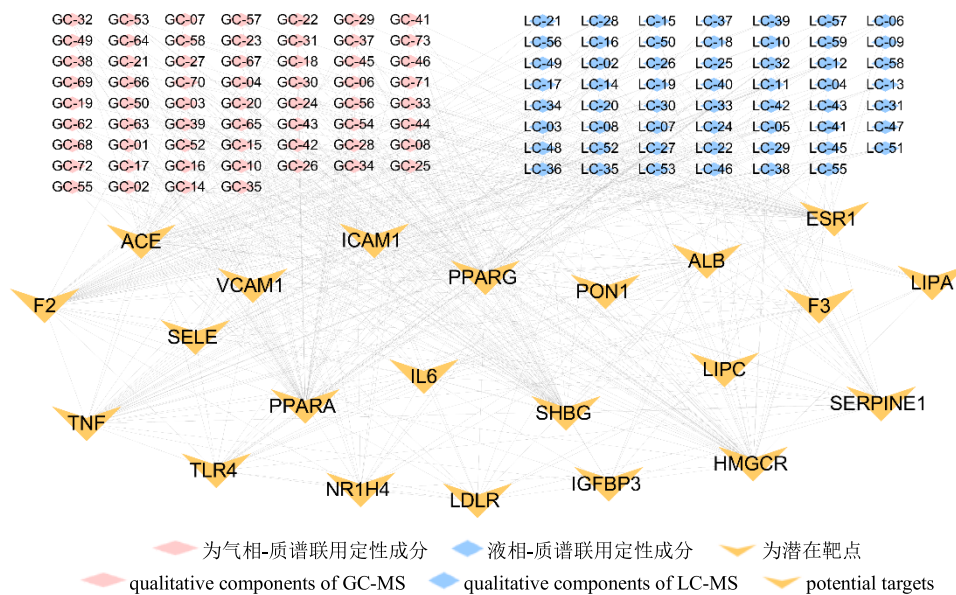


图 6 脂代谢紊乱性疾病-潜在共性活性成分-潜在关键靶点互作网络图

Fig. 6 Interaction network diagram of lipid metabolism disorder-compositions-potential key targets

酸 s-亚硝基化 (positive regulation of peptidyl-cysteine s-nitrosylation) 等 (图 7)。

KEGG 通路富集分析表明, SJG 的关键基因靶点富集的通路主要包括 14 条, 分别为 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、NF- κ B 信号通路 (NF- κ B signaling pathway)、补体和凝血级联 (complement and coagulation cascades)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway)、胆汁分泌 (bile secretion)、肥厚性心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis) 等 (图 8)。结

果提示 SJG 的成分靶点存在于不同的通路, 与脂代谢紊乱性疾病关系密切, 有效活性成分可能共同发挥协同作用。

3 讨论

3.1 SJG 与 GLMD 核心病理机制密切相关

GLMD 是郭姣教授结合 30 多年的临床经验, 从中西医结合的角度出发, 将复杂疾病化繁为简, 整合认识糖尿病、高脂血症、脂肪肝、高血压病、动脉粥样硬化性等糖脂代谢紊乱性疾病的共性特征, 从而凝炼出胰岛素抵抗、氧化应激、炎症、中枢调节紊乱和肠道菌群失调 5 大核心病理机制, 提出的一种新的疾病认识。SJG 适用于 2 型糖尿病气

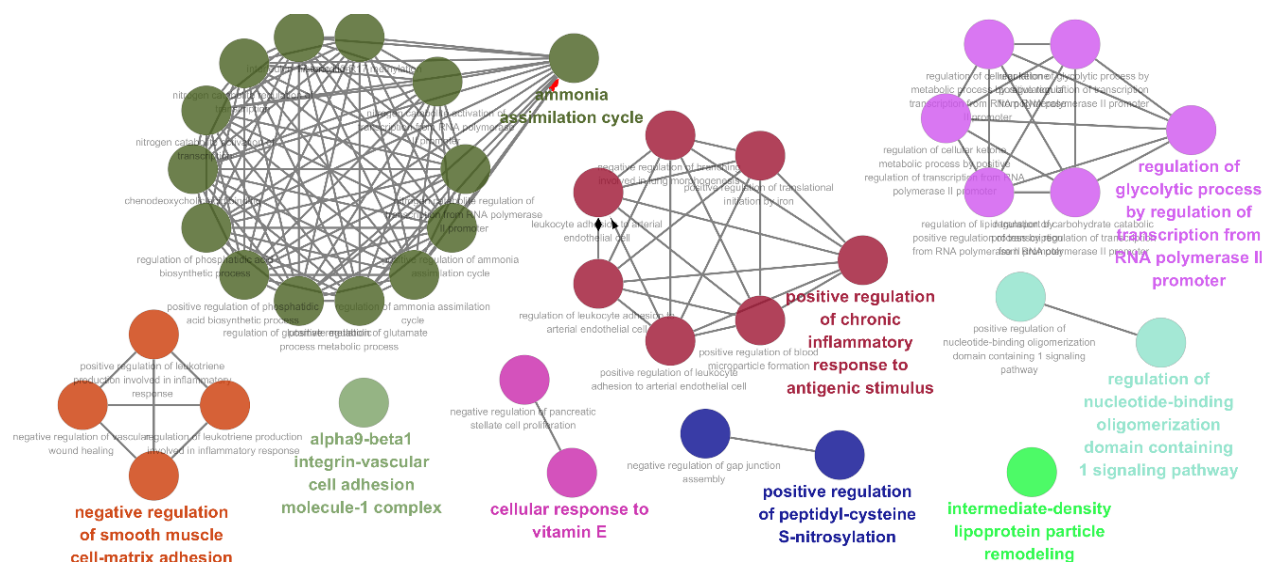


图 7 SJG 治疗脂代谢紊乱性疾病潜在关键靶点的 GO 生物学过程富集分析

Fig. 7 Enrichment analysis on GO biological processes of key potential targets from ingredients of SJG for treatment of GLMD

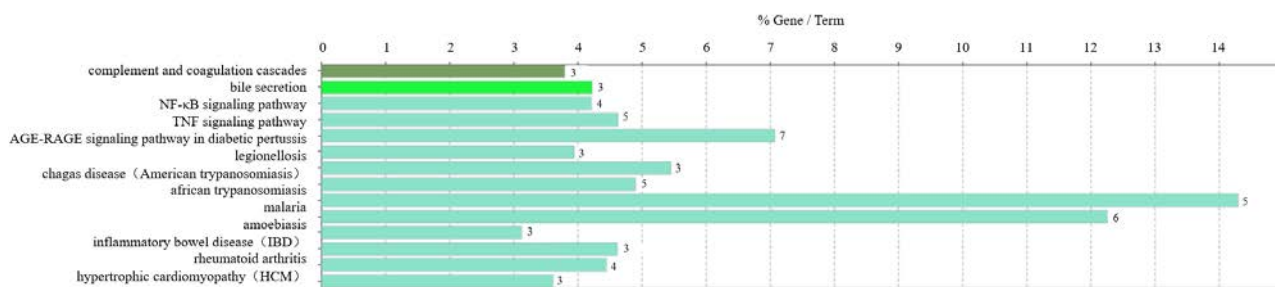


图 8 SJG 治疗脂代谢紊乱性疾病关键潜在靶点的 KEGG 代谢通路富集分析

Fig. 8 Enrichment analysis on KEGG pathways of key potential targets from main active ingredients of SJG for treatment of GLMD

阴两虚证，具有益气养阴、滋脾补肾的功效。但从处方上分析，SJG 具有综合调节糖脂代谢紊乱的作用。基于 GLMD 创新理论，本研究结合网络药理学技术对 SJG 调节血脂异常进行初步探讨，为其治疗 GLMD 作用机制和中药制剂新应用提供支持参考。

3.1.1 SJG 治疗胰岛素抵抗相关病变 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 一种胰岛素生物效应降低的现象，即正常剂量的胰岛素产生低于其正常生物学功能的一种状态，机体对胰岛素生理作用的反应性降低，导致胰岛素的代偿性分泌增多，具体表现为外周组织对胰岛素的敏感性下降以及对葡萄糖的利用障碍。胰岛 β 细胞功能的障碍可以导致空腹胰岛素，胰岛素抵抗指数的水平上升，胰岛素分泌指数下降，从而诱发糖类代谢与脂类代谢的异常，因此 IR 不仅是 2 型糖尿病的发病基础，更是肥胖、

高脂血症等多种代谢相关疾病的共同病理生理基础。SJG 以人参、黄芪为君药，臣以生地、麦冬，佐以枸杞子共奏益气养阴、清热生津之效。相关研究表明，人参、黄芪、生地具有促进胰岛 β 细胞修复，增强胰岛素生物活性的作用^[8-10]。麦冬多糖能增强胰岛素敏感性，改善胰岛素抵抗，保护胰岛细胞和抑制碳水化合物的消化吸收^[11]。五味子具有很强的清除自由基和抗氧化作用，能够改善机体葡萄糖耐量，降低空腹血糖，提高空腹胰岛素水平^[12]。裘静英等^[2]通过对 84 例患有 2 型糖尿病合并代谢综合征的患者进行临床察，发现 SJG 联合阿托伐他汀能够降低空腹血糖、餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白，降低胰岛素抵抗指数，增高胰岛素分泌指数和一氧化氮，降低血管内皮生长因子，对胰岛 β 细胞功能、胰岛素抵抗和血管内皮细胞功能的具有改善作用。本课题组前期通过网络药理学进行数据挖掘发现，

SJG 的 IL6、NOS3、STAT3 和 TNF 关键基因靶点富集胰岛素抵抗通路,这可能与 SJG 对改善糖尿病微循环障碍的作用机制有关。

3.1.2 SJG 具有调节神经内分泌作用 神经内分泌调节指神经内分泌细胞通过产生和分泌高效能生物活性物质,再经血液循环或通过局部扩散调节其他器官功能的过程。下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)作为一个重要的反馈调节系统,是神经内分泌网络的枢纽,是机体重要的神经内分泌免疫网络调控系统,其主要功能是调节糖皮质激素的合成和分泌。

GLMD 患者常表现为糖、脂代谢的紊乱和胰岛素敏感性降低。皮质醇作为 HPA 轴的终末靶腺分泌的糖皮质激素,可以诱导机体产生胰岛素抵抗而致糖、脂代谢的紊乱。相关研究表明, GLMD 患者多伴随有 HPA 轴活性的增强及功能亢进^[13]。同时,过量的皮质醇会影响脂质的吸收、合成及调节,使得脂类储备异常或病态积聚。一方面,过量的皮质醇会抑制脂肪酶活性,从而减弱富含三酰甘油的脂蛋白的降解,最后导致三酰甘油水平升高, HDL-C 浓度降低。另一方面,长期的高血糖、胰岛素抵抗及血脂异常又可加剧 HPA 轴的功能紊乱^[14-15]。

Mou 等^[16]发现,人参皂苷能够下调了血清中皮质酮的水平,对 HPA 轴有调控作用。Si 等^[17]通过建立糖尿病大鼠动物模型,发现给予黄芪多糖能够降低血糖和三酰甘油,升高肝糖原和 HDL-C 水平,同时胰岛素和下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素水平显著上升,而血浆、垂体和尿液中的促肾上腺皮质激素和皮质醇水平降低。因此,HPA 轴有可能是中药治疗糖 GLMD 的潜在新靶点,调节 HPA 轴功能有望成为 SJG 型治疗 GLMD 的新途径。

3.1.3 SJG 具有改善氧化应激作用 氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,机体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的产生与清除之间的失衡,导致 ROS 和 RNS 产生过多,从而导致组织损伤。ROS 和 RNS 是生物体中的主要自由基,作为体内正常氧化还原反应的产物,参与杀菌、解毒及多种代谢途径的调节;当机体内产生的 ROS 和 RNS 水平高于细胞的抗氧化防御能力时,会诱发氧化应激。

脂代谢异常与氧化应激呈正相关,过多的 ROS 除了诱导组织的胰岛素抵抗外,还对多种细胞具有直接的损害作用。Peng 等^[18]通过棕榈酸体外处

理 H9c2 细胞发现,人参皂苷阻止了棕榈酸诱导的丙酮酸脱氢酶活性降低和肉碱棕榈酰转移酶 1 的表达增加,改善了 H9c2 细胞中胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用,降低了 ROS 的产生并减轻了线粒体的氧化应激;同时,通过高脂饮食诱导小鼠胰岛素抵抗动物模型发现,人参皂苷能够在脂质超负荷的情况下改善了心肌胰岛素敏感性,这与调节葡萄糖和脂肪酸氧化与线粒体氧化应激的降低紧密相关。Simeonova 等^[19]研究表明,从黄芪中分离的黄芪皂苷能够减少自发性高血压大鼠和正常血压大鼠肝微粒体中的酶和非酶诱导的脂质过氧化。Chen 等^[20]通过构造动脉粥样硬化大鼠动物模型发现,五味子中的提取物(五味子素、五味子素 A 和五味子素 B)能够降低动脉斑块面积和丙二醛水平,上调 Nrf-2 和 HO-1 的表达,增强抗氧化酶活性,对血脂水平、抗氧化能力和内皮功能障碍具有改善作用。

3.1.4 SJG 具有炎症调节作用 炎症反应是机体受到内外因素刺激后产生的一种反应,可发生在局部受刺激部位,同时也可影响整个机体。局部病理表现为充血、渗出和增生 3 种病理变化;细胞层面上,受损部位组织的细胞受到刺激损伤后,会诱导血液的单核细胞、淋巴细胞以及粒细胞等炎症细胞向受刺激部位释放大量的炎症因子。

越来越多的研究显示,炎症与肥胖、高血脂、糖尿病、动脉粥样硬化等糖脂代谢紊乱性疾病关系密切^[21-22]。如表 2 所示,通过疾病靶点数据挖掘,得到脂代谢紊乱性疾病共性靶点 47 个,其中 IL1 β 、IL6、TNF、CRP、VCAM1、F2、F3、TLR4、OLR1 等靶点与炎症反应关系密切。通过 GO 和 KEGG 分析, SJG 的活性成分能够调节白三烯的产生和炎症反应及正调控抗原刺激的慢性炎症反应等生物过程,主要通过 NF- κ B 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路和糖尿病并发症的年龄愤怒信号通路对脂代谢紊乱炎症反应进行调节, TNF、IL6、NR1H4、TLR4、VCAM1、F2、F3、SELE 等潜在关键靶点在调控相关通路中关键作用。这为 SJG 通过调节炎症反应,从而改善脂代谢紊乱的作用机制提供了新的思考方向。

3.1.5 SJG 可通过调节肠道菌群起效 在肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等疾病的发生和发展过程中肠道菌群和胆汁酸代谢均发挥了关键作用^[23-26]。肠道菌群通过调控食物中能量的吸收,能够调节胆碱、胆汁酸代谢和肠肽激素分泌等;同时,胆汁酸

不仅是食物消化吸收中的重要物质,也是体内调控糖脂及能量代谢的信号分子,可以反向调控肠道菌群的稳态。通过 KEGG 分析, SJG 的活性成分可能通过调节 HMGCR、LDLR 和 NR1H4 这 3 个潜在关键靶点,影响胆汁分泌。HMGCR 和 LDLR 主要影响初级胆汁酸合成通路; NR1H4 为 FXR 受体,是胆汁酸分泌的重要靶点。胆汁酸通过 FXR 和 TGR5 受体在肠肝组织以及外周器官中起作用,从而激活转录网络和信号级联,协同参与胆汁酸、脂质和碳水化合物代谢,参与炎症信号分子通路^[27]。

Fang 等^[28]发现, FXR 激动剂可以减少饮食引起的体质量增加和 IR,并促进白色脂肪组织的生热作用和褐变,通过 FXR 治疗胰岛素抵抗和代谢综合征有望成为更安全的方法。因此,结合本实验网络药理学研究结果和现有文献报道, SJG 通过 FXR 调节胆汁酸分泌,与肠道菌群协同调节机体脂代谢这一机制假说值得接下来进一步研究和思考。

3.2 SJG 具有治疗糖脂代谢紊乱性疾病的潜在应用前景

近年来,高脂血症、非酒精性脂肪肝、高血压、动脉粥样硬化性心脑血管病及血糖异常等糖脂代谢紊乱性疾病的发病机制研究均取得了显著进展,但发病率仍居高不下,提高综合防控率仍是世界性难题。目前,治疗 2 型糖尿病伴代谢综合征主要以磺酰脲类、双胍类等降糖药治疗为主,临床疗效有待提高。 SJG 由多种中药组方而成,利用其多靶点、多方位综合调治的优势,与西药联用在治疗糖脂代谢紊乱性疾病具有潜在应用前景。

3.2.1 SJG 治疗糖尿病及其并发症 糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病,持续高血糖与长期代谢紊乱等可导致全身组织器官障碍和损伤,并引起一系列并发症。董海燕等^[29]通过对 116 例糖尿病周围神经病变患者进行临床观察,发现 SJG、银杏叶胶囊联合甲钴胺及 α -硫辛酸联合用药,能够抑制 NF- κ B 的活性和骨神经中蛋白激酶表达,阻止级联放大,从而减缓周围神经病变,降低不良反应发生概率。相关临床观察表明, SJG 能够降低糖尿病肾病患者尿 α 1-微球蛋白和血清胱抑素,降低血中 TGF- β 1、VEGF 含量,进而改善肾功能,延缓糖尿病肾病的进展^[30-31]。张鸽等^[32]发现 SJG 辅助治疗 2 型糖尿病性膝关节炎,比单纯西药治疗组疗效显著,可降低血糖及 L-1 β 、IL-6 炎症因子水平,且不

良反应症状轻微。

3.2.2 SJG 治疗脂代谢异常疾病 由“脂代谢紊乱性疾病-潜在共性活性成分-潜在关键靶点”互作网络图可知, SJG 治疗脂代谢异常疾病主要通过 LDLR、LIPA、LIPC、HMGCR、PPARA、TLR4、VCAM1、ALB、IL6、TNF、ESR1、F2、F3、ICAM1、IGFBP3、ACE、PON1、PPARG、NR1H4、SELE、SERPINE1、SHBG 这 22 个潜在关键靶点起作用。 LDLR 为低密度脂蛋白受体,是血浆中主要携带胆固醇的脂蛋白,通过内吞作用将 LDL 转运到细胞中。 LIPA 是胆固醇水解酶,在胆固醇和三酰甘油的水解过程中发挥至关重要的作用。 LIPC 为高密度脂蛋白代谢中的重要水解酶,具有催化磷脂、甘油单酯、甘油二酯和三酰甘油以及酰基辅酶 A 酯水解的能力,并参与中等密度脂蛋白颗粒重塑生物过程。 PPARA 是一种转录因子,可控制参与脂肪酸代谢的基因的表达,包括脂肪酸运输,细胞摄取和活化以及分解(尤其是线粒体脂肪酸氧化);同时, PPARA 内含子 7 rs4253778 CC 基因型可以通过增加低密度脂蛋白和葡萄糖浓度来调节有氧运动后体重变化, PPARA 基因多态性对维持脂质体内平衡至关重要^[33]。

ICAM1、TLR4、TNF 和 VCAM1 潜在靶点参与 NF- κ B 信号通路,通过激活的 NF- κ B 和 Nrf2 信号通路,能够影响糖尿病肾病患者的脂质代谢和尿蛋白浓度^[34]。 ICAM1、IL6、SELE、TNF 和 VCAM1 参与肿瘤坏死因子信号通路,活化的 TNF 组装成同型三聚体并与其受体(TNFR1、TNFR2)结合,能够同时激活 NF- κ B 通路。 F3、ICAM1、IL6、SELE、SERPINE1、TNF 和 VCAM1 参与 AGE/RAGE 信号传导通路,引发涉及 NADPH 氧化酶、蛋白激酶 C 和 MAPK 的多种细胞内信号通路的激活,然后导致 NF- κ B 促进炎症介质 IL-1、IL6 和 TNF- α 的释放以及多种动脉粥样硬化相关基因,如 VCAM-1、VEGF 和 RAGE 的表达^[35]。

3.3 GLMD(瘰癧)理论指导复方中药制剂应用

GLMD 是现代医学疾病名词,郭姣教授根据多年临床经验,从中医理论出发,命名其为“瘰癧”。“瘰”可高度概括 GLMD 的病因、病位、临床表现和病机;“癧”既指浑浊之意,与“清”相对,又指代血脉中的秽浊之物,即各类湿、痰、瘀、毒等。“瘰”“癧”之间具有由“瘰”致“癧”、相互交织、相互促进的特性,与 GLMD 由糖、脂代谢紊乱导

致后期血管病变、多器官与系统损害的病理过程和临床表现具有一致性^[36]。

脂质代谢异常是由多种致病因素共同导致的疾病,这决定了 GLMD 的治疗需要注重整体和全面的综合化一体治疗。《糖脂代谢病(瘰疬)中西医结合诊疗技术规范》^[37]明确了 GLMD(瘰疬)的西医诊断和中医证候诊断标准,根据疾病分期和证型,给出了西医治疗和中医治疗建议。在中医治疗中,根据不同证型推荐了相应的主治方剂,其选方多为古代经方,并临证加减。这些一方面彰显了中医药“辨证论治”的优势。另一方面也表现了现代疾病的复杂性,提示需要整体认识,采取综合防控措施。

具体到 GLMD(瘰疬)实际诊疗中,因为疾病产生机制复杂,且靶点众多,目前难以一一对应进行精准干预。在药物干预过程中,中药制剂特别是中药复方制剂,包括临床方药、中成药、中西医复方等,发挥着越来越重要的作用。通过大量的临床试验和文献报道,可以看到一个明显的现象,在辨证精准的情况下,同一个中药制剂品种往往在多个疾病领域均有较好的疗效和应用。同样,针对具有多个核心病理机制的 GLMD(瘰疬),在创新理论的指导下,如临床上得到准确诊断和辨证,可结合并分析中药(复方)制剂配伍规律,则可应用许多中药(复方)制剂来综合防控 GLMD。

本实验以 SJG 为示范,在 GLMD(瘰疬)创新理论的指导下,通过分析其临床应用、配伍规律等,认为其可能对糖脂代谢紊乱性疾病均有一定的疗效。通过网络药理学技术和手段,开展了与脂代谢关系密切的几种疾病的相关研究,结果提示 SJG 可能通过调节神经内分泌、改善胰岛素抵抗、改善氧化应激、改善慢性炎症、调节肠道菌群等起到调节血脂异常的作用。而这些研究结果与 GLMD(瘰疬)的核心病理机制高度契合,并通过文献和既往研究得以支持。这一定程度上表明了 GLMD 创新理论的科学与前瞻性,也提示了 SJG 具有综合防控 GLMD(瘰疬)的潜在功效。本研究给中药(复方)制剂的临床应用也提供了新的研究思路和示范。

参考文献

[1] 郭 姣,肖 雪,荣向路,等. 糖脂代谢病与精准医学[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2017,19(1): 50-54.

[2] 裘静英,董志春,王 璟. 参芪降糖颗粒联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病合并代谢综合征胰岛 β 细胞功能、胰

岛素抵抗和血管内皮细胞功能的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(7): 1725-1728.

- [3] 赵能江,杨叔禹,李 博. 参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病临床应用专家共识[J]. 中草药,2020,51(17): 4383-4387.
- [4] 张 慧,张晓静,姜慧洁,等. UPLC-Q-TOF MS/MS 法分析参芪降糖颗粒化学成分[J]. 中成药,2017,39(10): 2101-2108.
- [5] Gfeller D, Michielin O, Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules[J]. *Bioinformatics*, 2013, 29(23): 3073-3079.
- [6] Li Y H, Yu C Y, Li X X, *et al.* Therapeutic target database update 2018: Enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1121-D1127.
- [7] Szklarczyk D, Morris J H, Cook H, *et al.* The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362-D368.
- [8] Lim S W, Jin L, Luo K, *et al.* Ginseng extract reduces tacrolimus-induced oxidative stress by modulating autophagy in pancreatic beta cells[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(11): 1271-1281.
- [9] Zhang K, Pugliese M, Pugliese A, *et al.* Biological active ingredients of traditional Chinese herb *Astragalus membranaceus* on treatment of diabetes: A systematic review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15(4): 315-329.
- [10] 管 炜. 黄连与生地含药血清改善棕榈酸诱导的 NIT-1 胰岛 β 细胞损伤的分子机制[D]. 武汉: 华中科技大学,2012.
- [11] Ding L, Li P, Lau C B, *et al.* Mechanistic studies on the antidiabetic activity of a polysaccharide-rich extract of *Radix Ophiopogonis* [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(1): 101-105.
- [12] Niu J, Xu G, Jiang S, *et al.* *In vitro* antioxidant activities and anti-diabetic effect of a polysaccharide from *Schisandra sphenanthera* in rats with type 2 diabetes[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 94(Pt A): 154-160.
- [13] Luque R M, Cordoba-Chacon J, Pozo-Salas A I, *et al.* Obesity- and gender-dependent role of endogenous somatostatin and cortistatin in the regulation of endocrine and metabolic homeostasis in mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 37992(6): 1-12.
- [14] Hryhorczuk C, Decarie-Spain L, Sharma S, *et al.* Saturated high-fat feeding independent of obesity alters hypothalamus-pituitary-adrenal axis function but not anxiety-like behaviour[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 83(9): 142-149.

- [15] D'Souza A M, Beaudry J L, Szigiato A A, *et al.* Consumption of a high-fat diet rapidly exacerbates the development of fatty liver disease that occurs with chronically elevated glucocorticoids [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(8): G850-G863.
- [16] Mou Z, Huang Q, Chu S F, *et al.* Antidepressive effects of ginsenoside Rg₁ via regulation of HPA and HPG axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92(1): 962-971.
- [17] Si M W, Yang M K, Fu X D. Effect of hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations on glucose and lipid metabolism in diabetic rats [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 9562-9570.
- [18] Peng S, Wang Y, Zhou Y, *et al.* Rare ginsenosides ameliorate lipid overload-induced myocardial insulin resistance via modulating metabolic flexibility [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58(15): 1-8.
- [19] Simeonova R L, Vitcheva V B, Kondeva-Burdina M S, *et al.* Effect of purified saponin mixture from *Astragalus corniculatus* on enzyme- and non-enzyme-induced lipid peroxidation in liver microsomes from spontaneously hypertensive rats and normotensive rats [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(5): 346-349.
- [20] Chen X, Cao J, Sun Y, *et al.* Ethanol extract of *Schisandrae Chinensis Fructus* ameliorates the extent of experimentally induced atherosclerosis in rats by increasing antioxidant capacity and improving endothelial dysfunction [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 612-619.
- [21] Tietge U J. Hyperlipidemia and cardiovascular disease: Inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(1): 94-95.
- [22] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T E, *et al.* Diabetes mellitus and inflammation [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 435-444.
- [23] Han J L, Lin H L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 17737-17745.
- [24] Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(3): 128-133.
- [25] Ma H, Zhang B, Hu Y, *et al.* Correlation analysis of intestinal redox state with the gut microbiota reveals the positive intervention of tea polyphenols on hyperlipidemia in high fat diet fed mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(26): 7325-7335.
- [26] Wahlstrom A, Sayin S I, Marschall H U, *et al.* Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 41-50.
- [27] Chavez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, *et al.* Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679-1694.
- [28] Fang S, Suh J M, Reilly S M, *et al.* Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2015, 21(2): 159-165.
- [29] 董海燕, 尤巧英, 斯徐伟, 等. 参芪降糖颗粒、银杏叶胶囊联合甲钴胺及 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1424-1426.
- [30] 王大庆. 参芪降糖颗粒对早期糖尿病肾病患者尿 α 1-微球蛋白及血清胱抑素的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(6): 892-894.
- [31] 毛春谱, 李小毅, 李伟. 参芪降糖颗粒对早期糖尿病肾病患者血清 TGF- β 1、VEGF 的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13): 1475-1476.
- [32] 张鸽, 燕丽君, 刘铜龙, 等. 参芪降糖颗粒辅助治疗 2 型糖尿病性膝关节炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(24): 3350-3352.
- [33] Maciejewska-Skrendo A, Buryta M, Czarny W, *et al.* The polymorphisms of the peroxisome-proliferator activated receptors' α gene modify the aerobic training induced changes of cholesterol and glucose [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 1-15.
- [34] Li X, Zhao Z, Kuang P, *et al.* Regulation of lipid metabolism in diabetic rats by *Arctium lappa* L. polysaccharide through the PKC/NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136(6): 115-122.
- [35] Villegas-Rodriguez M E, Uribarri J, Solorio-Meza S E, *et al.* The AGE-RAGE axis and its relationship to markers of cardiovascular disease in newly diagnosed diabetic patients [J]. *PloS One*, 2016, 11(7): e0159175.
- [36] 李敏谦, 林育, 项磊, 等. 瘴浊与糖脂代谢病 [J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 652-655.
- [37] 世界中医药学会联合会代谢病专业委员会. 糖脂代谢病(瘴浊)中西医结合诊疗技术规范 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019.