

基于网络药理学的杜仲-山茱萸配伍治疗糖尿病的作用机制

韩立柱¹, 胡坤霞¹, 巨红叶¹, 段 玺², 唐志书^{1*}, 宋 逍^{1*}

¹陕西中医药大学药学院; ²陕西中医药大学附属医院, 咸阳 712046

摘要:为探讨杜仲-山茱萸治疗糖尿病的作用机制。研究利用网络药理学的方法,首先通过中药系统药理学数据库筛选出杜仲和山茱萸的活性成分和相关靶点,再利用 DisGeNET、DrugBank 等数据库筛选出糖尿病的潜在靶点。以 STRING 数据库对活性靶点构建蛋白互作网络(PPI)分析,采用 Cytoscape 3.7.0 软件绘制其“成分-靶点-通路”的相互作用网络,通过 CludterProfiler 对靶蛋白进行生物过程、细胞组分及分子功能分析;京都基因与基因组(KEGG)的代谢通路分析。实验结果筛选得到杜仲-山茱萸有效成分 30 个,其中槲皮素、山奈酚、 β -谷甾醇等成分对 PTGS2、DPP4、ADRB2、PPARG 等相关靶点通过 IL-17 信号通路、钙信号通路、脂肪细胞脂解的调控等参与氮化合物代谢过程、血液循环、脂肪细胞分化和血压调节等过程。综上,杜仲-山茱萸配伍治疗糖尿病存在多成分和多重药理作用机制,为进一步研究其治疗糖尿病药理实验提供了参考,也为其他中药的相关研究提供借鉴和参考。

关键词:网络药理学;杜仲;山茱萸;活性成分;代谢通路

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)7-1130-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.7.003

The mechanism of action of *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis* in the treatment of diabetes mellitus based on network pharmacology

HAN Li-zhu¹, HU Kun-xia¹, JU Hong-ye¹, DUAN Xi², TANG Zhi-shu^{1*}, SONG Xiao^{1*}

¹School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine;

²Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: In this study, the mechanism of *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis* in the treatment of diabetes mellitus was studied by means of network pharmacology. Firstly, the active components and related targets of *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis* were screened out by traditional Chinese medicine systematic pharmacological database, and then the potential targets of diabetes mellitus were screened out by DisGeNET, DrugBank and other databases. The active target constructed protein interaction network (PPI) was analyzed by STRING database. The interaction network of "component, target and pathway" was drawn by Cytoscape 3.7.0 software, and the biological process of the target protein was carried out by CludterProfiler. Cell composition and molecular function analysis; Metabolic pathway analysis of Kyoto gene and genomic (KEGG). The results showed that 30 active components of *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis* were screened, in which quercetin, kaempferol and β -sitosterol were used to target PTGS2, DPP4, ADRB2, PPARG through IL-17 signaling pathway and calcium signaling pathway. The regulation of adiposis is involved in nitrogen metabolism, blood circulation, adipocytes differentiation and blood pressure regulation. In summary, there are multiple components and multiple pharmacological mechanisms in the treatment of diabetes mellitus with the combination of *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis*, which provides a reference for further study on the pharmacological experiment of the treatment of diabetes mellitus, and also provides a reference for the related research of other traditional Chinese medicine.

Key words: network pharmacology; *Eucommia ulmoides* Oliv.; *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.; active components; metabolic pathway

收稿日期:2019-03-19 接受日期:2019-06-10

基金项目:陕西省中药基础与新药研究重点实验室项目(1008);
陕西省中药制药重点学科专项(1008);国家中医药管理局中药制剂三级实验室项目(1008)

* 通信作者 E-mail:song-xiaoyao@163.com

杜仲-山茱萸配伍具有滋养肝肾,温补肾阳的功效,早在东汉医学家张仲景所著的《金匮要略》中已有记载。杜仲(*Eucommia ulmoides* Oliv.),为杜仲科

杜仲属植物。在《神农本草经》中被列为上品,有补益肝肾、强筋壮骨的功效。现代研究发现其所含化学成分有黄酮类、木脂素类、苯丙素类、环烯醚萜类、萜类等^[1],具有增强体内物质代谢,分解体内胆固醇、脂肪,利尿清热等药理作用。山茱萸(*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.),山茱萸科山茱萸属植物。果肉内含有生理活性较强的皂甙原糖、酒石酸、酚类、和维生素 A、C 等成分。其味酸涩,具有利尿、补肝肾等功效。主治血压高、腰膝酸痛、眩晕耳鸣、阳萎遗精等症。

糖尿病是一种内分泌代谢疾病,其发病率以前所未有的速度升高。基本病理特点为胰岛素分泌绝对或相对不足,或外周组织对胰岛素敏感性下降,引起以糖代谢紊乱为主,包括脂肪、蛋白质代谢紊乱的一种全身性疾病^[2]。临床表现为典型的“三多一少”、疲乏无力。中医上糖尿病属“消渴”范畴,主要在肺、胃、肾的损伤,基本病机为阴津亏耗,燥热偏盛。消渴日久,热灼津亏血瘀,而致气阴两伤,阴阳俱虚,气血逆乱,脏腑器官受损而出现眩晕、耳聋、目盲、下肢坏疽、肾衰水肿、中风昏迷等兼症^[3]。目前有关中药治疗糖尿病的相关研究越来越多,主要集中在单味药和单一作用机制等方面,传统中医药是基于人体的辨证施治和多味药材配伍治疗疾病。中药的药理作用较为复杂,具有多成分、多靶点的特征,是中药区别于西药的独特之处,中药成分的复杂性和药理作用的多重性使得难以对中药展开全面、系统的研究。网络药理学强调了将生物学网络与药物作用网络整合,从多成分、多靶点、多途径的角度阐明中药研究的基础理论,为中药现代化研究提供全新的思路,随着现代生物信息技术和基因工程的发展促进了中医药的现代化。本文以中药作用的多成分、多靶点、多通路为思路,利用中药系统药理学数据库、DisGeNET、DrugBank 和 KEGG 等数据库,研究杜仲和山茱萸相配伍的有效成分治疗糖尿病的蛋

白相互作用关系、生物过程和代谢通路等机制,为中药复方治疗疾病在网络药理学方面的科学研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 有效成分和靶点的获得

在中药系统药理学数据库 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 中筛选杜仲和山茱萸的有效成分和相关靶点,筛选条件为 OB(口服药物生物利用度) > 30%; DL(类药性) > 0.18^[4]。

糖尿病的潜在靶点信息在 DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) 和 DisGeNET (<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu>) 数据库中设定物种为“Homo sapiens”,将获得的靶点名称输入到 UniProt 数据库中得到靶点的基因名称(gene name)。筛选药物相关靶点和疾病潜在靶点的交集,得到可能存在作用的活性靶点。

1.2 通路和基因注释分析

利用 RStudio 软件中 CludterProfiler 程序包进行 KEGG 代谢通路分析和 GO 富集分析,并和 DAVID 数据库进行对比分析。将药物作用的活性靶点输入到 STRING 数据库中构建蛋白互作网络(PPI)分析。通过网络拓扑属性分析软件 Cytoscape 3.7.0 软件构建杜仲-山茱萸的“有效成分-活性靶点-代谢通路”网络。

2 结果与分析

2.1 有效成分的筛选

通过 TCMSP 数据库进行杜仲和山茱萸的数据挖掘,得到杜仲中含有 66 个化学成分,山茱萸中含有 102 个化学成分。根据 OB > 30%, DL > 0.18 筛选出杜仲中有效成分 28 个,山茱萸中有效成分 20 个。再根据 DisGeNET 和 DrugBank 数据库中糖尿病潜在的靶点和杜仲-山茱萸相关靶点的映射反推配伍后可能存在治疗作用的有效成分共 30 个,得到 TCMSP 编号、分子名称、OB 值和 DL 值,结果见表 1。

表 1 杜仲和山茱萸中的有效成分

Table 1 Active constituents of *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis*

标识 TCMSP ID	分子名称 Molecule Name	口服生物利用度 OB(%)	类药性 DL
MOL011604	Syringetin	36.82	0.37
MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24
MOL000098	Quercetin	46.43	0.28
MOL008240	(E)-3-[4-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-Methylol-ethoxy]-3-methoxy-phenyl] acrolein	56.32	0.36

续表 1 (Continued Tab. 1)

标识 TCMSP ID	分子名称 Molecule Name	口服生物利用度 OB(%)	类药性 DL
MOL007059	3-(-hydroxymethylenetanshiquinone	32.16	0.41
MOL009047	(+)-Eudesmin	33.29	0.62
MOL002773	β -Carotene	37.18	0.58
MOL000073	Ent-epicatechin	48.96	0.24
MOL000443	Erythraline	49.18	0.55
MOL009055	Hirsutin-qt	49.81	0.37
MOL009053	4-[(2S,3R) -5-[(E) -3-hydroxyprop-1-enyl] -7-methoxy-3-methylol-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl] -2-methoxy-phenol	50.76	0.39
MOL009029	Dehydrodiconiferyl alcohol 4, (-di-O-(-D-glucopyranoside-qt	51.44	0.40
MOL002058	Pinosylvin	57.20	0.62
MOL009015	(-)-Tabernemontanine	58.67	0.61
MOL004367	Olivil	62.23	0.41
MOL009031	Cinchonan-9-al,6'-methoxy-, (9R)	68.22	0.40
MOL009009	(+)-Medioresinol	87.19	0.62
MOL006709	AIDS214634	92.43	0.55
MOL009027	Cyclopamine	55.42	0.82
MOL008457	Tetrahydroalstonine	32.42	0.81
MOL000358	β -Sitosterol	36.91	0.75
MOL001494	Mandenol	42.00	0.19
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL005481	2,6,10,14,18-pentamethylcosa-2,6,10,14,18-pentaene	33.40	0.24
MOL005503	Cornudentanone	39.66	0.33
MOL005530	Hydroxygenkwanin	36.47	0.27
MOL005531	Telocinobufagin	69.99	0.79
MOL002879	Diop	43.59	0.39
MOL000359	Sitosterol	36.91	0.75
MOL001495	Ethyl linolenate	46.10	0.20

2.2 疾病和药物相关靶点的筛选

在 DisGeNET、STITCH 和 DrugBank 等数据库中设定物种为人类获取糖尿病的潜在靶点 1 525 个,并与杜仲-山茱萸有效成分的相关靶点通过 Venny2.1.0 映射,得到共有靶点 20 个,说明杜仲和山

茱萸配伍后可能存在协同作用参与 PPARG、PON1、PTGS2、NOS2 等靶点的生物过程。将基因名称导入 DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>) 构建 KEGG 代谢通路分析,筛选条件为 $P < 0.05$ 判断具有显著性,得到 11 条通路^[5],结果见表 2。

表 2 杜仲-山茱萸治疗糖尿病的代谢通路与靶基因

Table 2 Metabolic pathways and target genes in the treatment of diabetes mellitus by *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis*

通路编号 Pathway ID	通路描述 Pathway description	P 值 P-Value	基因 Genes
hsa05200	Pathways in cancer	0.000 02	CASP3、CASP8、PPARG、PRKCA、PTGS2、TCF7L1、NOS2
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	0.000 37	ADRA2A、ADRB1、ADRB2、CHRM3、HTR2A、NR3C1
hsa04020	Calcium signaling pathway	0.000 05	ADRB1、ADRB2、CHRM3、HTR2A、NOS2、PRKCA

续表 2(Continued Tab. 2)

通路编号 Pathway ID	通路描述 Pathway description	P 值 P -Value	基因 Genes
hsa04726	Serotonergic synapse	0.000 08	CASP3、HTR2A、PRKCA、PTGS1、PTGS2、SLC6A4
hsa05146	Amoebiasis	0.002 19	CASP3、NOS2、PRKCA、TGFB1
hsa01100	Metabolic pathways	0.003 20	AKR1B1、NOS2、PTGS1、PTGS2
hsa04970	Salivary secretion	0.000 84	ADRB1、ADRB2、CHRM3、PRKCA、
hsa05152	Tuberculosis	0.008 53	CASP3、CASP8、NOS2、TGFB1
hsa04923	Regulation of lipolysis in adipocytes	0.000 32	ADRB1、ADRB2、PTGS1、PTGS2
hsa05145	Toxoplasmosis	0.001 96	CASP3、CASP8、NOS2、TGFB1
hsa05161	Hepatitis B	0.006 06	PRKCA、CASP8、NOS2、TGFB1

利用 Cytoscape 3.7.0 软件将杜仲-山茱萸治疗糖尿病的有效成分、活性靶点和代谢通路绘制成“有效成分-活性靶点-代谢通路”网络(见图 1)。由结果知两药配伍后有效成分协同作用与多个靶点,提示可能有协同增效的作用。如杜仲中的山奈酚(kaempferol)、槲皮素(quercetin)与山茱萸中的四氢

苦参碱(tetrahydroalstonine)都对活性靶点 PPARG 有调控作用;杜仲中表儿茶素(ent-Epicatechin)、刺桐灵碱(erythraline)和(-)-天门冬氨酸((-)-tabermontanine)等成分与山茱萸中β-谷甾醇((-)-sitosterol)、羟基芫花素(hydroxygenkwanin)都参与 PTGS1 靶蛋白的调节,表明配伍使用较单味药的药效作用更强。

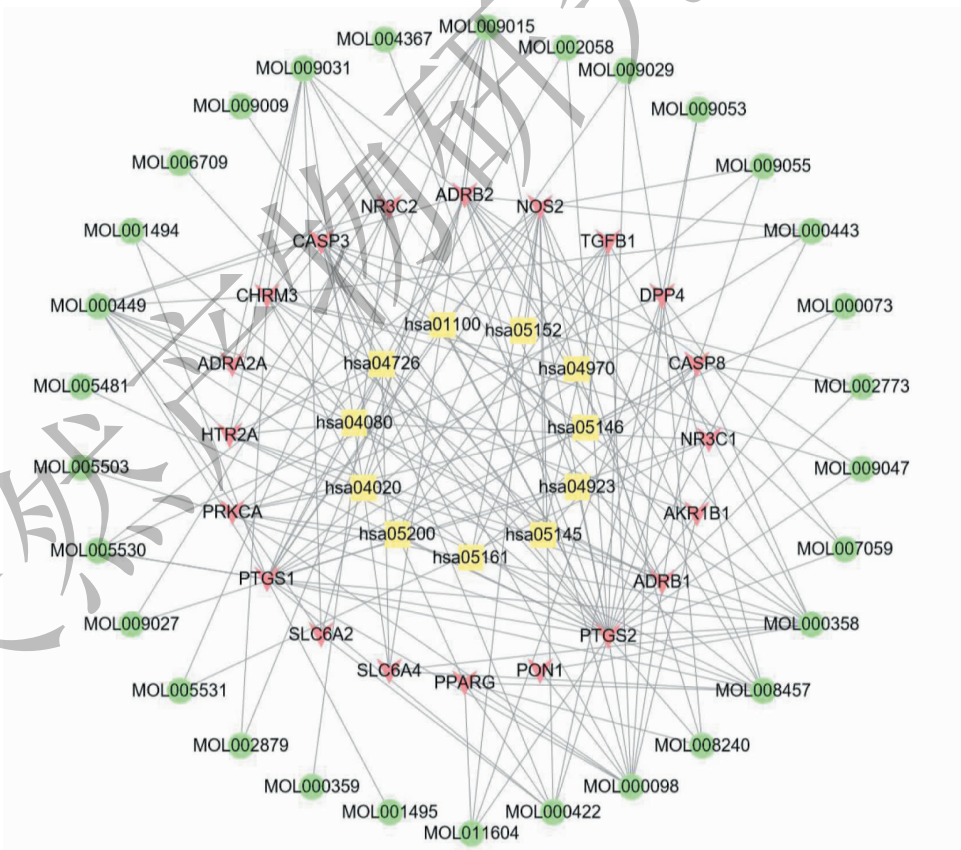


图 1 杜仲-山茱萸“有效成分-活性靶点-代谢通路”网络

Fig. 1 "Active component-active target-metabolic pathway" network between *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis*

注:方块:通路;倒三角:潜在靶蛋白;圆球:化合物。

Note: Diamond: pathway; Inverted triangle: protein target; Circle: compound.

其中表儿茶素、丁香素(syringetin)、山奈酚、槲皮素等可作用于多个糖尿病靶点,提示这些化学成分可能参与了杜仲-山茱萸配伍治疗糖尿病的过程。据研究报告其中山奈酚不仅能抑制铜离子诱导低密度脂蛋白(LDL)氧化成氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL),而且还能降低 THP-1 性巨噬细胞表面 CD 36 蛋白的表达,阻止该细胞对 ox-LDL 的摄取,从而预防动脉粥样硬化的发生。研究表明,山奈酚具有与降糖药罗格列酮作激动剂的功效,但其不良反应远比罗格列酮弱,它能在不影响脂肪生成的情况下增加 3T3-L1 细胞对葡萄糖的摄取,预示着其有望成新一代的胰岛素增敏剂^[6,7]。

表儿茶素为黄酮类物质具有诸多生理活性,如抗氧化、降脂降糖、预防心血管疾病、抗炎、保护神经、抑菌等作用。肥胖个体经常诱发糖尿病等慢性疾病的发生。BETTAIEB 等发现:对高果糖膳食的成年大鼠饮食中添加 20 mg/kg 体重剂量的表儿茶素,可降低胰岛素信号级联(IR、IRK-1、AKT、ERK)的损伤,同时降低大鼠脂肪组织中的负调节因子(PKC、IKK、JNK 和 PTP1B)上调^[8],表明表儿茶素是通过其氧化还原调节机制来减轻胰岛素抵抗。

2.3 蛋白互作网络分析

将筛选的基因名称输入到 STRING 数据库中,设定物种为“Homo sapiens”得到其蛋白-蛋白互作网络分析图,结果见图 2。

由结果知 PPARG 和其他蛋白的互相关联程度

最高,提示其可能参与的药理作用最明显。据研究报告,PPARG 是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 与过氧化物酶体增殖因子结合的核受体,如降血脂药物和脂肪酸。一旦被配体激活,核受体就会与 DNA 特异性的 PPAR 反应元件(PPRE)结合,并调节靶基因的转录,如酰基-辅酶 A 氧化酶(Acyl-CoA 氧化酶)^[9,10]。因此,它控制着脂肪酸的过氧化物酶体 β 氧化途径,是脂肪细胞分化和葡萄糖稳态的关键调节因子。

ADRB1 属于 β -1 肾上腺素能受体; β -肾上腺素能受体通过 G 蛋白的作用介导儿茶酚胺诱导的腺苷酸环化酶的激活。这种受体结合肾上腺素和去甲肾上腺素的亲和力大致相等。RAS 通过 G(S)- α 和 cAMP 介导的信号转导介导 RAS 的激活,属于 G 蛋白偶联受体 1 家族,肾上腺素能受体亚家族 ADRB1 亚家族^[11]。

PTGS2 是前列腺素 G/H 合成酶 2;将花生四烯酸转化为前列腺素 H₂ (PGH₂),这是前列腺素合成中的一个重要步骤。在生理条件下,如内皮细胞、肾脏和脑组织中,以及在肿瘤等病理条件下,构成性表达。PTGS2 负责炎性前列腺素的产生。PTGS2 的上调还与细胞粘附增加、表型改变、抗凋亡和肿瘤血管生成有关^[12]。在癌细胞中,PTGS2 是前列腺素 E₂ (PGE₂) 产生的关键步骤,它在调节细胞运动、增殖和抗凋亡等方面起着重要作用,属于前列腺素 G/H 合酶家族^[13]。

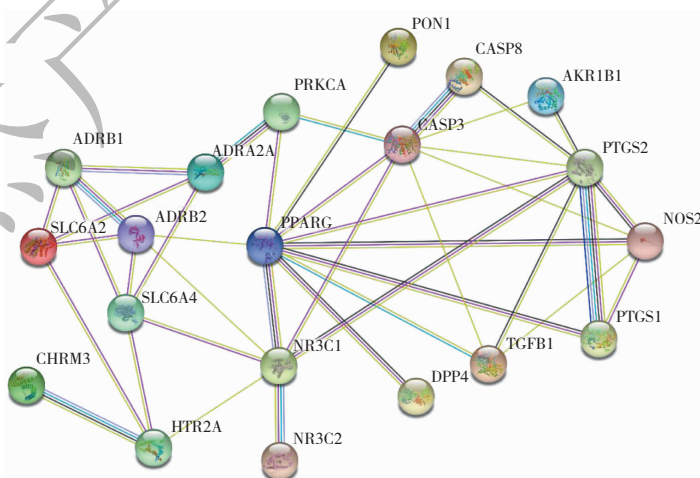


图 2 杜仲-山茱萸靶蛋白 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of target proteins from *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis*

2.4 代谢通路分析

ClusterProfiler 是基于 R 语言开发的 Bioconduc-

tor 软件包,可以对基因集合或基因 cluster 进行功能聚类的统计分析和可视化。先将基因名称转化为

“ENTREZID”,选择 OrgDb 为“org. Hs. eg. db”;设定 $pvalueCutoff = 0.05$ 进行 KEGG 通路富集分析,筛选排名前 20 的通路绘制气泡图(见图 3)。

其中参与 Serotonergic synapse 通路的基因有 6 个,5-羟色胺(5-HT)是一种单胺类神经递质,在学习记忆、情绪、睡眠、疼痛、运动功能和内分泌等生理功能以及情绪和认知异常等病理状态中发挥重要作用。5-HT 一旦从突触前轴突终末释放出来,即与受体结合,根据其保守的结构和信号机制将受体分为 7 个亚家族。这些家族包括电离型 5-HT₃ 受体和 G 蛋白偶联的 5-HT 受体、5-HT₁ (GI/GO-偶联)、5-HT₂ (GQ-偶联)、5-HT_{4/6/7} (GS-偶联)和 5-HT₅ 受体。预先定位的 5-HT_{1B} 受体被认为是抑制过量 5-HT 释放的自身受体^[14]。5-羟色胺的作用通过转运体介导的对神经元的再摄取而终止,导致单胺氧化

酶分解代谢。

脂肪细胞脂解的调控(regulation of lipolysis in adipocytes)是脂肪组织中一种独特的功能,它是由三酰甘油(TAG)水解生成脂肪酸(FAs)和甘油,供其他器官作为能量底物。脂多糖处于严格的激素控制之下。禁食期间,儿茶酚胺通过与 GS 偶联-肾上腺素能受体(AR)结合,激活腺苷酸环化酶(AC),增加 cAMP,激活蛋白激酶 A (PKA)。PKA 磷酸化靶蛋白,如激素敏感脂肪酶(HSL)和 Perilipin 1。plin 磷酸化是 TAG 水解过程中的一个关键事件,包括脂肪甘油三酯脂肪酶(ATGL)、HSL 和单甘酯脂肪酶(MGL)。在喂食过程中,胰岛素通过激活磷酸二酯酶-3B(PDE-3B),通过 cAMP 的降解抑制儿茶酚胺诱导的脂解^[15]。由结果知杜仲-山茱萸通过多种基因参与多种通路协同作用于糖尿病。

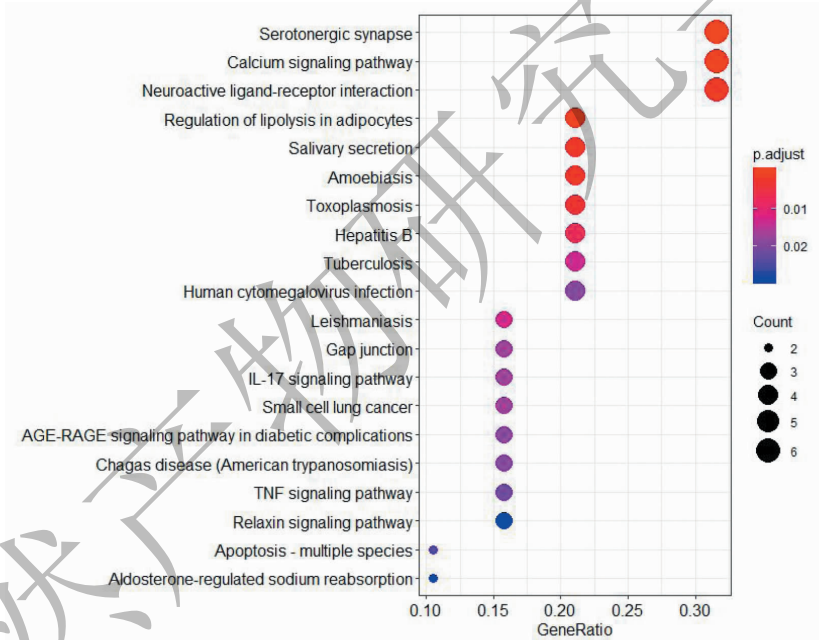


图 3 活性靶点 KEGG 代谢通路气泡图

Fig. 3 Bubbles of active target KEGG metabolic pathway

2.5 GO 富集分析

基因本体(gene ontology, GO)是基因功能国际标准分类体系。它旨在建立一个适用于各种物种的,对基因和蛋白质功能进行限定和描述的,并能随着研究不断深入而更新的语言词汇标准。GO 分为分子功能(molecular function)、生物过程(biological process)、和细胞组分(cellular component)三个部分。GO 描述了基因产品(蛋白质或 RNA)参与的生物过程,所处的细胞位置,发挥的分子功能三方面功

能信息,并将概念粗细不同的功能概念组织成有向无环图(DAG)的结构。杜仲-山茱萸的活性靶蛋白的 GO 富集分析通过 ClusterProfiler 进行,生物过程、细胞组分和分子功能分析均设定 $PvalueCutoff = 0.05$; $QvalueCutoff = 0.01$ 并绘制条形图(见图 4)。

由 GO 富集分析结果知富集主要集中在生物过程上,共 353 条富集结果,其中血液循环、胰岛素抵抗和循环系统过程参与的基因数目最多。在细胞组分中有 21 条富集结果,其中基因参与最多的是膜

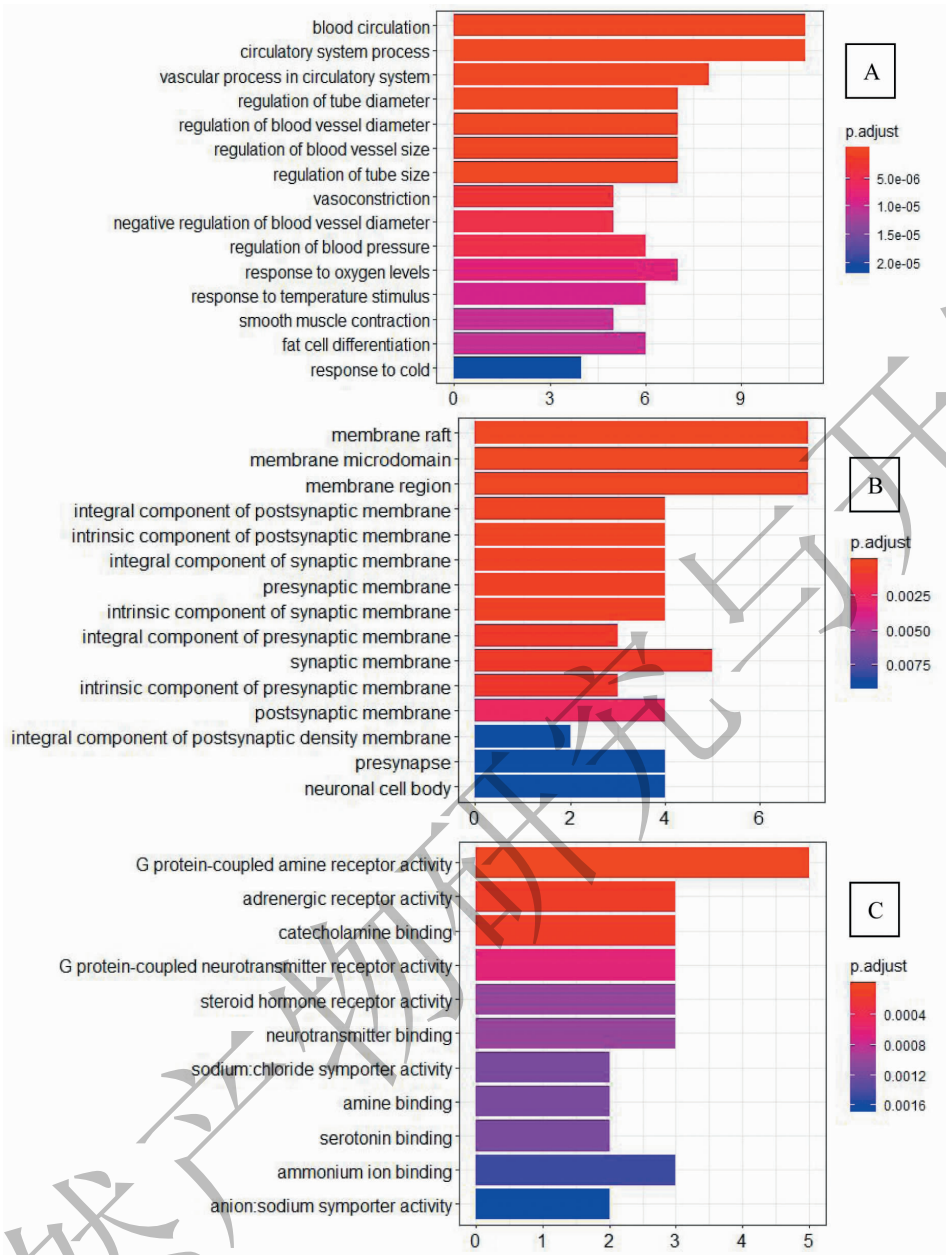


图4 杜仲-山茱萸治疗糖尿病活性靶点 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of active targets of *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis* for the treatment of diabetes mellitus

注: A:生物过程;B:细胞组分;C:分子功能。

Note: A: biological process; B: cellular component; C: molecular function.

筏,膜筏是不均匀的、高度动态的、富含甾醇和鞘脂的膜结构域,它分隔细胞过程;膜微区和膜区也参与较多的靶蛋白。在分子功能中有 35 条富集结果,其中 G 蛋白偶联胺受体占比重较大,它与胞外胺结合,通过激活相关的 G 蛋白来传递跨膜信号,促进 GTP 在异三聚体 G 蛋白复合物 α 亚基上的 GDP 交换。其次是肾上腺素能受体,它参与肾上腺素或去甲肾上腺素结合,通过激活相关异三聚体 G 蛋白复

合物的 α 亚基,通过膜传递信号^[16-18]。据研究表明,糖脂、蛋白质代谢、胰岛素抵抗等生物学过程与糖尿病的发生有着密切联系,持续性高糖高脂可增强机体氧化应激水平,破坏胰岛细胞,引起胰岛素抵抗,导致胰岛素分泌不足,从而形成糖尿病^[19,20],而杜仲-山茱萸可以通过调节机体多种生物过程发挥治疗糖尿病的作用。

3 结论

本研究利用网络药理学的技术和方法,探讨杜仲-山茱萸配伍治疗糖尿病的活性成分、活性靶点、作用通路和相关的药理作用。通过数据挖掘共找到杜仲和山茱萸的成分共 168 个,筛选后得到有效成分 30 个,存在作用的活性靶点有 20 个,代谢通路 11 条。体现了中药治疗疾病是多种成分作用于多种靶点,存在多维药理作用。研究表明山奈酚、表儿茶素和 β -谷甾醇等成分具有诸多生理活性,如诱导低密度脂蛋白的氧化、影响糖分的摄取、降脂降糖、预防心血管疾病。通过蛋白互作网络分析,PPARG、PTGS2、ADRB1 和 NR3C1 与其他蛋白存在较多的协同作用, Serotonergic synapse 和 Regulation of lipolysis in adipocytes 等通路参与的基因数较多,提示杜仲-山茱萸在配伍发挥治疗作用的生物通路中较为重要。药物和疾病相关靶点及有效成分获取时应该注意数据的全面性和准确性,目前有多种数据库可以在线进行 KEGG 和 GO 富集分析,在分析时也应该考虑不同数据库分析结果之间的差异,因此本研究用 DAVID、STRING 和 Bioconductor 三种数据库进行对比分析获得了较为可靠的分析结果。本研究应用网络药理学的方法是对杜仲和山茱萸治疗糖尿病作用机制的预测,结果应谨慎处理,后续应进行实验验证确保预测结果的科学性、正确性和可靠性。中医药理论中多是用中药复方辨证施治,应对复方的组成和相关疾病进行总体的分析,研究复方配伍后对疾病的协同作用,本文以中药配伍综合分析其对糖尿病的药理作用,与中医药理论体系的研究方法相符合。

综上所述,本研究阐明了杜仲-山茱萸药对的活性成分、靶点、通路之间相互作用关系,发现其活性成分能通过多个靶点、多条生物通路发挥治疗糖尿病的作用,为进一步研究其多维药理作用机制提供依据,也为中药药对或复方的网络药理学研究提供参考。

参考文献

- Xiao J, Yan RJ, Zhang SH, et al. Effect of different processing methods on the quality of eucommia ulmoides[J]. *Drugs & Clinic(现代药物与临床)*, 2013, 28: 874-878.
- Wu QH, Li BT, Xu J, et al. Research progress of compound chinese medicine in treating diabetes mellitus[J]. *China J Chin Materia Med(中国中药杂志)*, 2019, 44: 1104-1109.

- Han MG, Li XH. Research progress of traditional chinese medicine in the treatment of early diabetic nephropathy[J]. *Chin Med Herald(中国医药导报)*, 2018, 15(29): 42-45.
- Zhang LH, Cui MC, Chen SJ. Anti-tumor mechanisms of radix puerariae based on network pharmacology[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*, 2018, 30: 547-553.
- Chen QH, Li XF, Duan CC, et al. Study on the main active components and pharmacological mechanism of eucommia ulmoides by network pharmacology[J]. *Chin Med Mat(中药材)*, 2018, 41: 419-426.
- Tu YC, Lian TW, Yen JH, et al. Antiatherogenic effects of kaempferol and rhamnocitrin[J]. *J Agr Food Chem*, 2007, 55: 9969-9976.
- Fang XK, Gao J, Zhu DN, et al. Kaempferol and quercetin isolated from euonymus alatus improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity[J]. *Life Sci*, 2008, 82: 620-622.
- Xing J, Yu ZL, Zhang XY, et al. Epicatechin alleviates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting the P38 MAPK signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66: 146-153.
- Han T, Lyu Y, Wang S, et al. PPAR (overexpression regulates cholesterol metabolism in human L02 hepatocytes[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 139(1): 1-8.
- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM, et al. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor[J]. *Cell*, 1994, 79: 1147-1156.
- Ben S, Cooper-dehoff RM, Flaten HK, et al. Multiplex SNaPshot-a new simple and efficient CYP2D6 and ADRB1 genotyping method [J]. *Hum Genomics*, 2016, 10(1): 11.
- Vane JR, Mitchell JA, Appleton I, et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation [J]. *P Natl Acad Sci*, 1994, 91: 2046-2050.
- Tseng HC, Lin CC, Wang CY, et al. Lysophosphatidylcholine induces cyclooxygenase-2-dependent IL-6 expression in human cardiac fibroblasts [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75: 4599-4617.
- Bockaert J, Claeysen S, Carine B, et al. Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation [J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 326: 553-572.
- Arner P, Langin D. Lipolysis in lipid turnover, cancer cachexia, and obesity-induced insulin resistance [J]. *Trends Endocrin Met*, 2014, 25: 255-262.
- Ahmadian M, Wang Y, Sul HS, et al. Lipolysis in adipocytes [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2010, 42: 550-559.