

基于网络药理学的蓝莓活性成分抗糖尿病机制研究

罗 蓓¹, 陈双扣^{1*}, 管天冰¹, 郭银应¹, 竭 航²

¹重庆科技学院化学化工学院, 重庆 401331; ²重庆市南川区药用植物栽培研究所, 重庆 408435

摘要: 探寻蓝莓治疗糖尿病的物质基础及作用机制。利用 Batman-TCM 研究平台反向获取蓝莓 11 个活性成分的靶点基因, 并与 GeneCards 数据库中的抗糖尿病药物靶点基因进行比对, 筛选出蓝莓活性成分抗糖尿病靶点基因; 借助 String 数据库对靶点基因进行 GO 富集和 KEGG 通路分析, 以及蛋白质相互作用 (PPI) 研究, 利用 Cytoscape 软件构建蓝莓抗糖尿病活性成分-靶点-作用通路图。结果表明蓝莓中有 7 个成分具有抗糖尿病作用, 涉及 INS、MAPK 等 48 个靶点, KEGG、GO 分析发现蓝莓主要活性成分可通过控制脂质代谢、干预炎症、干扰胰岛素抵抗等方面治疗糖尿病, 呈现出蓝莓多成分-多靶点-整体调节的抗糖尿病机制, 分子对接结果显示 6 个成分与糖尿病的两个重要靶点 INS、ADIPOQ 均有很好的结合。本文验证了基于反向虚拟筛选的网络药理学探寻天然产物有效物质基础的合理性, 同时为进一步阐释蓝莓治疗糖尿病药理机制及蓝莓的开发指明了方向。

关键词: 蓝莓; 糖尿病; 网络药理学; 物质基础

中图分类号: R22

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019) Suppl-0120-08

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.S.019

Antidiabetic mechanism of blueberry based on network pharmacology

LUO Bei¹, CHEN Shuang-kou^{1*}, GUAN Tian-bing¹, GUO Yin-ying¹, JIE Hang²

¹Department of Chemistry, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing 401331, China;

²Institute of Medicinal Plant Cultivation, Chongqing 408435, China

Abstract: The aim of this study is to explore the material basis and mechanism of blueberry in the treatment of diabetes mellitus. Target genes of 11 active ingredients in blueberry were retrieved by using Batman-TCM research platform and compared with target genes of anti-diabetic drugs in GeneCards database. Target genes of anti-diabetic active ingredients in blueberry were screened out. GO enrichment and KEGG pathway analysis of target genes were carried out by String database, and protein interaction (PPI). Ingredient-target-pathway map was constructed by Cytoscape software. The results showed that seven components of blueberry have anti-diabetic effects, involving 48 targets such as INS and MAPK were found. KEGG and GO analysis showed that the main active components of blueberry could treat diabetes by controlling lipid metabolism, interfering with inflammation and interfering with insulin resistance. The antidiabetic effect of blueberry reflected the features of traditional Chinese medicine in multi-components, multi-targets and multi-pathways. Molecular docking results showed that six components were related to diabetes. Two important targets, INS and ADIPOQ, were well integrated. This paper validates the rationality of exploring the effective substance basis of natural products in network pharmacology based on reverse virtual screening, and points out the direction for further elucidating the pharmacological mechanism of blueberry in the treatment of diabetes mellitus and the development of blueberry.

Key words: blueberry; diabetes; network pharmacology; material basis

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种严重的代谢性疾病, 已成为继心脑血管疾病、癌症后又一危害人类健康的杀手^[1], 此外由糖尿病引发的一系列并

发症严重影响了患者的生活, 糖尿病发病机制复杂, 因此开发糖尿病药物的模式也由单靶点向多靶点转变^[2], 而天然产物及中药因其具有的多靶点整体调节的特点在糖尿病的治疗中凸显了优势, 成为了防治糖尿病的重要组成部分。

蓝莓属杜鹃花科, 是越橘属植物, 有浆果之王之

收稿日期: 2019-04-18 接受日期: 2019-09-10

基金项目: 重庆市自然科学基金 (cstc2018jcyjA0930)

* 通信作者 E-mail: cskcn@yeah.net

称^[3]。蓝莓果实含有丰富的花青素、黄酮、花青苷、多糖等化合物,近年来研究发现,蓝莓在抗氧化、抗炎、抗癌、降血压、降脂等方面具有显著效果^[4]。已有研究表明蓝莓具有良好的降糖效果, Martineau 等^[5]以 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度对根、茎、叶和果实的乙醇提取物进行了外周组织和胰腺 β 细胞的抗糖尿病活性测试,实验表明加拿大蓝莓的根茎叶提取物可以使 C2C12 细胞中葡萄糖转运显著增强 15% ~ 25%,使暴露于高葡萄糖下 96 小时的 PC12 细胞凋亡减少 20% ~ 33%,提示蓝莓能够强化葡萄糖吸收,刺激胰岛素分泌从而达到降糖的效果, Wei 等^[6]的研究表明蓝莓花青素能够显著增强糖尿病小鼠器官抗氧化能力。Vuong 等^[7]研究发现用特殊菌类发酵蓝莓汁,6 小时后作用于细胞,肌细胞摄取葡萄糖能力增加 48%,脂肪细胞增加 142%。Abidov 等^[8]给病人服用蓝莓叶提取物并进行临床评估,4 周后发现糖尿病患者血糖从 143 下降到 104 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

上述研究明确了蓝莓具有降血糖的效果,但其有效成分及作用机制仍不明确,蓝莓作为天然产物,

成分复杂,传统的单一药理通路的研究方法已经不足以探索复杂药理网络的机制研究,而网络药理学结合网络信息学、基因组学、高通量组学数据分析的基础上,将天然产物多成分、多靶点、多通路的特点以直观的网络图显示,更好地揭示其作用机制。因此,本文拟以蓝莓中主要活性成分为研究对象,综合运用网络药理学方法和分子对接等研究方法,通过构建活性成分-降糖靶点-通路网络,探寻蓝莓降糖作用机制。

1 材料与方法

1.1 蓝莓活性成分

选取药学报收录的文章^[3]报道的 11 个经鉴定结构明确存在于蓝莓中的化合物为研究对象,由 ChemicalBook 网站上获得 11 个活性成分的 mol 格式文件,并通过 OpenBabel 软件将其转换成 BatMan-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 可识别的 InChI 格式,见表 1。

表 1 蓝莓 11 个活性成分

Table 1 Eleven active ingredients of Blueberry

No.	化合物 Compound	InChI 格式 InChI format
M1	飞燕草素 Delphinidin	InChI = 1S/C15H10O7.ClH/c16-7-3-9(17)8-5-12(20)15(22-13(8)4-7)6-1-10(18)14(21)11(19)2-6;/h1-5H,(H5-,16,17,18,19,20,21);1H
M2	矢车菊素 Cyanidin	InChI = 1S/C15H10O6.ClH/c16-8-4-11(18)9-6-13(20)15(21-14(9)5-8)7-1-2-10(17)12(19)3-7;/h1-6H,(H4-,16,17,18,19,20);1H
M3	芍药素 Peonidin	InChI = 1S/C16H12O6.ClH/c1-21-15-4-8(2-3-11(15)18)16-13(20)7-10-12(19)5-9(17)6-14(10)22-16;/h2-7H,1H3,(H3-,17,18,19,20);1H
M4	矮牵牛素 Petunidin	InChI = 1S/C16H12O7.ClH/c1-22-14-3-7(2-11(19)15(14)21)16-12(20)6-9-10(18)4-8(17)5-13(9)23-16;/h2-6H,1H3,(H4-,17,18,19,20,21);1H
M5	锦葵花素 Malvidin	InChI = 1S/C17H14O7.ClH/c1-22-14-3-8(4-15(23-2)16(14)21)17-12(20)7-10-11(19)5-9(18)6-13(10)24-17;/h3-7H,1-2H3,(H3-,18,19,20,21);1H
M6	亚麻油酸 Alpha-linolenic acid	InChI = 1S/C18H30O2/c1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18(19)20/h3-4,6-7,9-10H,2,5,8,11-17H2,1H3,(H,19,20)/b4-3-,7-6-,10-9-
M7	绿原酸 Chlorogenic acid	InChI = 1S/C16H18O9/c17-9-3-1-8(5-10(9)18)2-4-13(20)25-12-7-16(24,15(22)23)6-11(19)14(12)21/h1-5,11-12,14,17-19,21,24H,6-7H2,(H,22,23)/b4-2 + /t11-,12-,14-,16 + /ml/sl
M8	紫檀芪 Pterostilbene	InChI = 1S/C16H16O3/c1-18-15-9-13(10-16(11-15)19-2)4-3-12-5-7-14(17)8-6-12/h3-11,17H,1-2H3/b4-3 +
M9	白藜芦醇 Resveratrol	InChI = 1S/C14H12O3/c15-12-5-3-10(4-6-12)1-2-11-7-13(16)9-14(17)8-11/h1-9,15-17H/b2-1 +
M10	云杉单宁醇 Piceatannol	InChI = 1S/C14H12O4/c15-11-5-10(6-12(16)8-11)2-1-9-3-4-13(17)14(18)7-9/h1-8,15-18H/b2-1 +
M11	槲皮素糖苷 Quercetin-3-O-glycoside	InChI = 1S/C21H20O12/c22-6-13-15(27)17(29)18(30)21(32-13)33-20-16(28)14-11(26)4-8(23)5-12(14)31-19(20)7-1-2-9(24)10(25)3-7/h1-5,13,15,17-18,21-27,29-30H,6H2/t13-,15-,17 + ,18-,21 + /ml/sl

1.2 活性成分作用靶点获取

Batman-TCM 可用于中药成分的靶标预测和后续网络药理学分析,利用基于相似性的方法反向获

取化学成分的作用靶点,还可用于各成分潜在靶点整合分析、靶基因功能分析,已成为研究中药的有力工具。在线提交蓝莓的 11 个活性成分,以 $P < 0.05$

为阈值, Cutoff = 10 为基准, 获取活性成分潜在作用靶点。

1.3 蓝莓抗糖尿病相关靶点

现有的一些关于网络药理学研究天然产物机制的研究只关注化学成分对应的靶点, 未关注获取靶点与待研究疾病间的关系, 导致药物靶点广泛并且复杂, 因此, 需要对特定的基因进行研究, 取天然产物的成分潜在靶点与特定疾病靶点取交集进行分析。选择 GeneCards 数据库获取糖尿病的基因, 与 Batman-TCM 获得的蓝莓活性成分潜在作用靶点取交集, 得到蓝莓治疗糖尿病的靶点基因。GeneCards^[9]是人类基因的综合数据库, 是检索人类基因信息的最优解, 包含基因与表型间的联系、基因互作蛋白分子、信号通路等重要信息, 在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中以 Diabetes 为关键词搜索与糖尿病相关基因, 导出 GeneCards-SearchResults.csv。对比获取的蓝莓成分靶点与糖尿病靶点基因取交集, 获得蓝莓抗糖尿病的基因。

1.4 靶点通路注释及蛋白相互作用分析

通过 String^[10] 软件 (<http://string-db.org/cgi/>) 对获取的靶点信息进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析, 通过将蓝莓活性成分对应的靶蛋白直接映射到通路上, 可以直观观测到蓝莓的富集通路靶基因对应的蛋白及两者间的相互作用, 靶点富集通路被认为是药物调控的通路, 通过 Analyse 功能获取 KEGG、GO 计算结果, 借助 Originlab 绘制 KEGG、GO 富集图。String 数据库还可以预测蛋白质之间的相互作用, 将蓝莓活性成分中与抗糖尿病相关的 targets 导入 String 数据库, 可得到蛋白之间的相关作

用关系。

1.5 活性成分-蛋白-作用通路作用网络图

将蓝莓活性成分、潜在靶点、作用通路以 Excel 表格导入 Cytoscape3. 2. 1 软件, 通过其 Merge 功能绘制网络模型, 活性成分、靶点、通路为 node, 分子靶点、靶点通路之间的相互作用为 edge, 通过 Network analyse 功能计算节点的拓扑参数如网络度 Degree、介数 Betweenness 等参数, 通过分析较优参数值得到蓝莓抗糖尿病网络中重要的靶点及分子。

1.6 分子对接验证

分子对接旨在找寻能够与靶点蛋白在几何和化学上相匹配的分子, 获取结合时的最低能量构象。选用开源软件 Autodock-vina^[11] 进行分子对接, 设置参数搜索空间: 25 * 25 * 25, , 计算复杂度设置为 8, 其他参数为缺省值, 靶点共晶结构由 (<http://www.rcsb.org/pdb.>) 获得, INS 靶点选择择 PDB ID 代码 5UQA, ADIPOQ 靶点选择 PDB ID 代码 5LXA, 对接前删除原配体和水, Binding affinity (结合能) 打分低于原始共晶结构的配体与蛋白的打分值时, 可认为该分子与靶点蛋白有很好的结合。

2 结果与分析

2.1 蓝莓中主要活性成分降糖作用靶点信息

Batman-TCM 中获取的蓝莓活性成分潜在靶点共 270 个, 与 GeneCards 数据库中找出与糖尿病相关的靶点对比, 发现 11 个成分中有 7 个具有抗糖尿病作用, 55 个 targets 为抗糖尿病潜在基因。其中 7 个基因导入 string 后没有富集到相关通路上, 故最终的研究靶点为 48 个, 表 2 列出了蓝莓潜在抗糖尿病靶点的相关信息。

表 2 蓝莓潜在降糖基因

Table 2 Potential hypoglycemic genes in blueberry

No.	Gene symbol	No.	Gene symbol	No.	Gene symbol	No.	Gene symbol	No.	Gene symbol
1	ABCA1	11	CACNA1A	21	GATA3	31	NR1H2	41	RET
2	ABHD5	12	CNR1	22	HSD11B1	32	NR3C1	42	SCD
3	ADIPOQ	13	DRD5	23	IGF1	33	PDE4D	43	SHH
4	ADRB2	14	ESR1	24	IL1B	34	PNPLA2	44	SIRT1
5	ADRB3	15	FADS1	25	INS	35	PPARA	45	SNCA
6	ACTR1	16	FASLG	26	ITGAV	36	PPARD	46	TGFB1
7	APOA2	17	FGF2	27	ITGB3	37	PPARG	47	TNF
8	AR	18	FGF4	28	NAMPT	38	PPARGC1B	48	VDR
9	AREG	19	GABRA5	29	NODAL	39	PRKCB		
10	AVP	20	GABRB3	30	NOTCH1	40	PTGS2		

2.2 蓝莓中主要活性成分降糖靶点基因功能与通路分析

使用 String 数据库对蓝莓降糖活性成分对应的靶点进行蛋白相互作用分析后,可对 GO 和 KEGG 进行分析,并选取排名靠前的生物过程和通路,用 Originlab 作图,具体图形见图 2。通过 KEGG 通路图发现,蓝莓抗糖尿病的 48 个靶点富集在 127 条通路上,图 2 的 KEGG 通路图列出了排在前面的 30 条相关通路,其中涉及脂质代谢的通路有胰岛素抵抗

Insulin resistance、PPAR signaling pathway、AMPK signaling pathway、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、Regulation of lipolysis in adipocytes,涉及炎症与免疫相关的有 MAPK signaling pathway、PI3K-Akt signaling pathway、Rap1 signaling pathway、Foxo signaling pathway、Type I diabetes mellitus、Type II diabetes mellitus 是两种不同亚型的糖尿病调控通路,以上通路与糖尿病的发病机制关系密切。

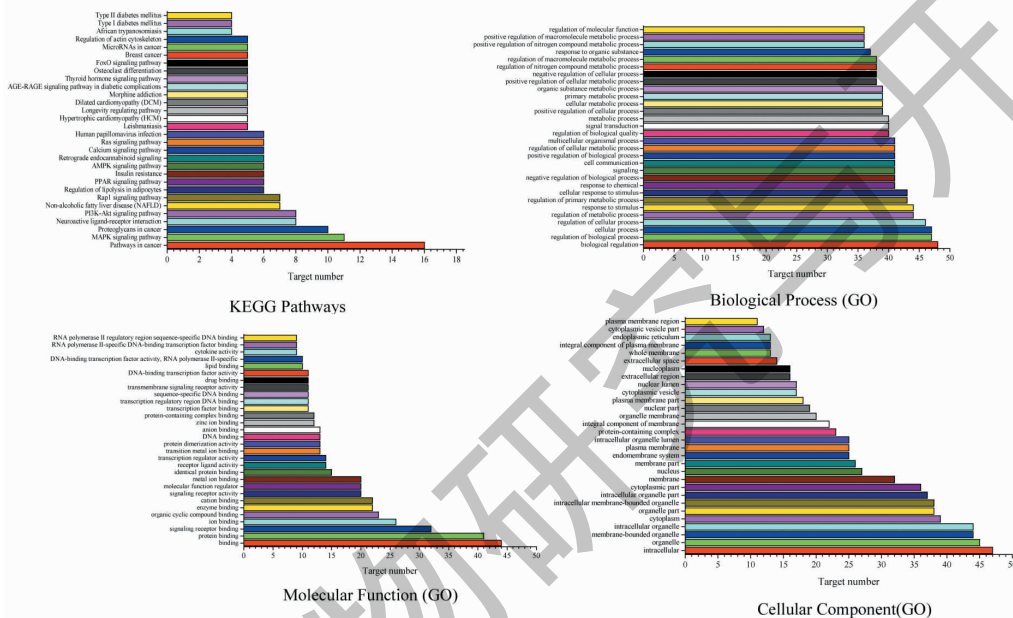


图 1 蓝莓活性成分降糖 KEGG 通路及 GO 富集图

Fig. 1 Enriched KEGG pathways and gene ontology terms for Biological Process、Molecular Function and Cellular Component of potential antidiabetic targets from main active ingredients of Blueberry

GO 富集分析包含三个功能分支:生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组分 (CC),通过 GO 分析可将差异表达的基因按照其功能进行归类,达到对基因进行注释和分类的目的。由 GO 分析蓝莓预测靶点的功能分布图可以发现,BP 中排名在前的主要有 biological regulation、regulation of biological process、cellular process、regulation of cellular process、regulation of metabolic process;MF 中排名在前的主要有 binding、protein binding、signaling receptor binding、ion binding、organic cyclic compound binding;CC 中排名在前的主要有 intracellular、organelle、membrane-bounded organelle、intracellular organelle、cytoplasm,通过 GO、KEGG 分析结果表明,蓝莓的主要活性成分可通过调节多个生物过程达到抗糖尿病效果。

2.3 蛋白相互作用分析

蛋白质间的相互作用是细胞生命活动的基础,因此探寻蛋白质相互作用是理解生命活动中生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组分 (CC) 的基础^[12],String 软件可以将蛋白质间的相互作用可视化,将前期预测得到的 48 个靶点导入 String,一般认为参数打分值至少为 0.7 时得到的蛋白关系较为可靠,因此设置评分值为 0.7,删除游离于主体网络以外的点,由蛋白互作图分析可知,蓝莓抗糖尿病涉及 48 个节点,109 条边,平均 Degree 为 4.54, Degree 代表某个节点与其他节点的连接线的个数即某个节点关联蛋白频次, Degree 越高,说明该节点在网络中处于越重要的位置,统计蛋白关联频次。排名前三的靶点分别为胰岛素受体 (INS)、肿瘤坏死因子 TNF、脂联素 (ADIPOQ),显著高于其他靶点,说明这些靶

点在整个炎症网络中起重要连接作用。表3给出了排名前十的靶点,结合 GeneCards 给出的与糖尿病

相关打分值,筛选 INS 和 ADIPOQ 作为靶点进行分子对接验证。

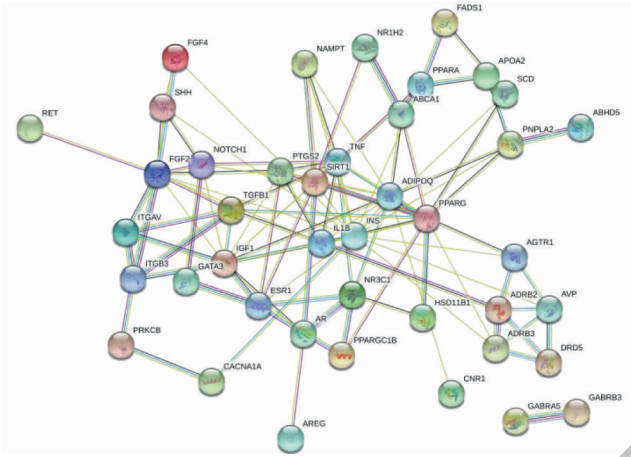


图2 蛋白质相互作用图
Fig.2 Protein interaction map

2.4 活性成分-作用靶点-通路网络构建

将蓝莓7个活性成分、48个靶点、127条通路作为Node,成分与靶点、靶点与通路间的关系作为Edge导入Cytoscape软件,利用其Tools中的Merge功能绘制多层次网络图,如图3所示,7个活性成分作用于48个靶点对比到127条代谢通路上,既存在一个分子与多个作用靶点存在较强相互作用,又存

在不同分子作用于同一个作用靶点的现象。蓝莓主要活性成分的潜在靶点分布到不同代谢通路,充分体现了天然产物多成分、多靶点、整体调节的作用机制。蓝莓中的7种活性成分调控不同的基因,不同的基因之间又通过核心调控基因连接互相作用。研究结果发现蓝莓抗糖尿病的作用机制与炎症反应、免疫调节、胰岛素抵抗、脂质代谢等生物学过程均有相关性。

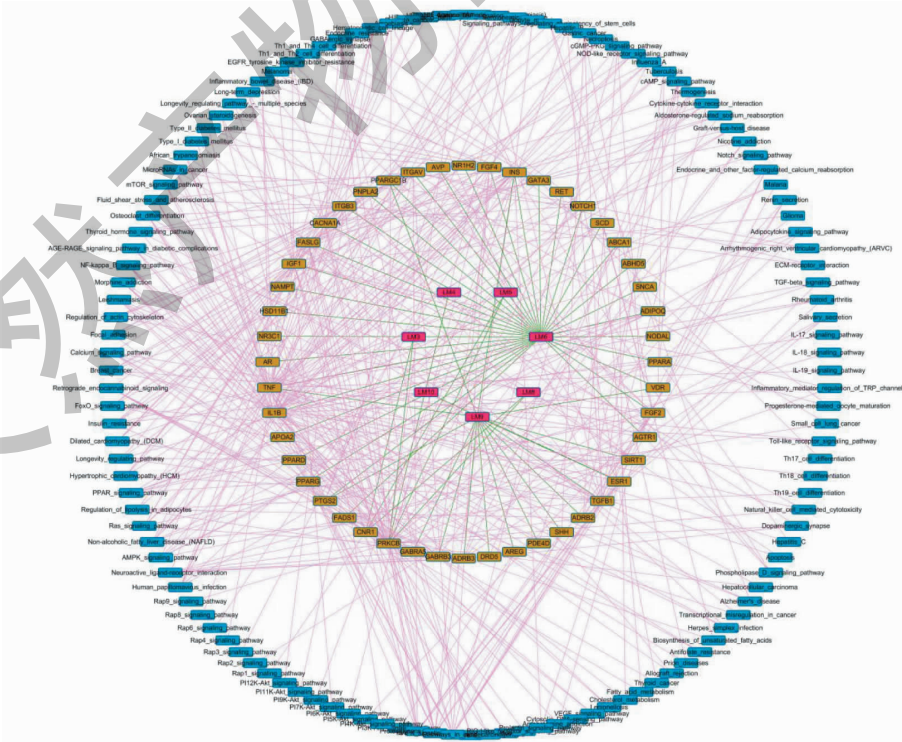


图3 成分-靶点-通路网络图

Fig.3 Component-Target-Path Network Diagram

表3 靶点度值及与糖尿病相关度

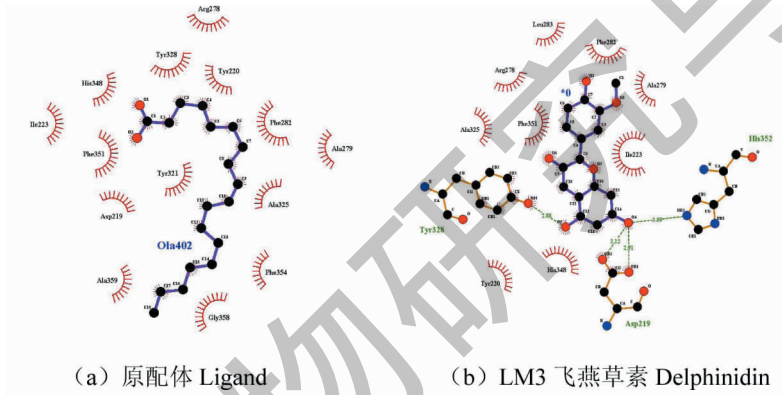
Table 3 Targets with high degree of network in the interaction of proteins and their correlation with inflammation

No.	Gene symbol	Degree	Relevance score with inflammation
1	INS	13	892.07
2	ADIPOQ	11	220.38
3	TNF	11	177.4
4	ESR1	7	49.72
5	IGF1	6	467.5

2.5 分子对接验证

结合表3中计算得到的各个靶点的连接度值以及 GeneCards 提供的各个靶点与糖尿病的相关性打分值,综合选择 INS、ADIPOQ 这两个靶点进行分子对接验证。对接结果见表4,蓝莓的6个活性分子与两个糖尿病重要靶点均有很好结合,同时也验证了

通过 Batman-TCM 反向获取靶点的可靠性。用 ligplot 分析 5LXA 配体与蛋白的相互作用如图4(a)所示,LM3 飞燕草素与 5LXA 靶点分子对接复合物相互作用见图4(b),受体均能和 Ala279、Tyr220、Tyr328、His348、Arg278、Ala325、Ile223 这几个氨基酸残基以疏水形式参与结合。



(a) 原配体 Ligand

(b) LM3 飞燕草素 Delphinidin

图4 5LXA 靶点与原配体及飞燕草素结合作用图

Fig. 4 The binding react to ligand and delphinidin with 5LXA

表4 分子对接结果

Table 4 Molecular docking results

Target	No.	Binding affinity (Kcal/Mol)	Target	No.	Binding affinity (Kcal/Mol)
INS(5UQA)	原配体	-2.8	ADIPOQ(5LXA)	原配体	-7.5
	LM3	-4.6		LM3	-9
	LM4	-4.9		LM4	-8.6
	LM5	-4.5		LM5	-8.7
	LM6	-4.7		LM6	-7.4
	LM8	-4.4		LM8	-9.1
	LM9	-4.3		LM9	-8.7
	LM10	-4.7		LM10	-8.5

3 讨论

糖尿病的发生与遗传、环境、饮食等多种因素有

关,其发病机制复杂,涉及免疫调节、炎症与氧化应激、糖脂代谢、胰岛素抵抗等方面的改变,中药以其

多成分、多靶点、多通路整体调节的特点在糖尿病、心血管疾病等多因素疾病的治疗中取得显著效果。本研究通过反向虚拟筛选结合 GeneCards 糖尿病基因分析,发现了 55 个蓝莓抗糖尿病相关靶点,借助 String 进行蛋白质相互作用分析、GO 富集分析及 KEGG 通路分析,以期揭示蓝莓抗糖尿病的物质基础及作用机制。

研究得到研究得到 LM3 芍药素、LM4 矮牵牛素、LM5 锦葵花素、LM6 亚麻油酸、LM8 紫檀芪、LM9 白藜芦醇、LM10 云杉单宁醇 7 个成份与 1 个以上靶点有结合,亚麻油酸、白藜芦醇 degree 明显高于其他节点,提示其可能是蓝莓抗糖尿病的重要物质,刘涛等^[11]通过对糖尿病小鼠进行白藜芦醇治疗,结果发现白藜芦醇可降低 TNF 表达水平,减少了糖尿病所致的主动脉内壁脂肪斑块沉积。Castro Webb 等^[14]通过流行病学统计研究了糖尿病发病率与人体内亚麻油酸含量间的关系,结果发现呈负相关关系,验证了亚麻油酸参与胰岛素调节的假设。Ong 等^[15]的研究发现绿原酸可使 AMPK 磷酸化,促进对葡萄糖的吸收从而降低血糖水平,Liu 等^[16]的实验表明紫檀芪可以改善 II 型糖尿病的血脂紊乱并调节氧化应激水平,以芍药素为代表的蓝莓花青素的降糖效果也得到相应文献佐证^[6],表明研究结果与实验相吻合。

从靶点看,蓝莓的活性成分可作用于 48 个与糖尿病相关的靶点,其中 Insulin、TNF、Adiponectin (ADPN)、ESR1 为蓝莓抗糖尿病网络中重要的靶点。胰岛素抵抗是 II 型糖尿病的驱动因素^[17],以胰岛素受体为靶点的激动剂也有众多研究,TLK19780 就是小分子胰岛素受体激活剂在糖尿病治疗中取得了良好效果。TNF α 在肥胖者的胰岛素抵抗环节扮演重要角色,可通过促进脂肪分解从而减少葡萄糖的摄取、影响胰岛素信号传导等环节调控胰岛素抵抗。Wang 等^[18]通过对测定体外培养的人脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖摄取实验结果证明 TNF- α 可抑制葡萄糖摄取。Yuan 等^[19]通过复制 2 型糖尿病大鼠模型,建立空白组及 ADPN 干扰组,8 周后测定血糖变化,结果发现 ADPN 干扰的小鼠血糖及糖化血红蛋白显著减少,提示脂联素可治疗糖尿病肾病。

靶点 GO 分析结果表明,蓝莓治疗糖尿病涉及生物调节、过程调控、细胞过程调节、代谢过程调节、对应激的应答、初级代谢过程调控等生物过程,涉及细胞器、细胞质等组分^[10]。KEGG 通路结果显示蓝

莓抗糖尿病的靶点涉及 PPAR、MAPK、Insulin、AMPK、Ras、Foxo 等信号通路。MAPK 是人体内广泛存在的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,MAPK 在激素等的激活下调葡萄糖转运蛋白的表达影响葡萄糖代谢。过氧化物酶体增殖激活受体 PPAR 调控脂肪的代谢及脂质的合成,以 PPAR 为靶点的药物如罗格列酮在 II 型糖尿病的治疗中取得了良好效果。

综上所述,研究结果显示蓝莓中的 7 个有效成分可作用于以 MAPK、PPAR 等为代表 48 个和糖尿病密切相关的靶点,涉及多个生物过程及通路,显示了蓝莓多成分、多靶点、整体调节的抗糖尿病特点,本研究通过网络药理学挖掘蓝莓抗糖尿病的活性成分探寻其作用机制提供了思路。

参考文献

- 1 Chang YH, Chang DM, Lin KC, et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27: 515-527.
- 2 Xu Y, Li XJ. Multi-target drug therapy and drug discovery [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 226-230.
- 3 Chen JF, Li YD, Xu Z. Main chemical constituents and biological activities of blueberries [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2010, 4: 422-429.
- 4 Hu QL, Xin XL, Sun HY, et al. Advances in plant chemical constituents of blueberries [J]. *Spec wild Econ Ani Plant Res (特产研究)*, 2017, 39(1): 52-63.
- 5 Martineau L C, Couture A, Spoor D, et al. Anti-diabetic properties of the Canadian lowbush blueberry *vaccinium angustifolium* ait. [J]. *Phytochemistry (Jena)*, 2006, 13: 612-623.
- 6 Wei YS, Tian MX, Zhang MJ, et al. Study on antioxidant activity of blueberry anthocyanin on diabetic mice organs [J]. *Food Mach*, 2016, 6: 156-159.
- 7 Vuong T, Martineau LC, Ramassamy C, et al. Fermented Canadian lowbush blueberry juice stimulates glucose uptake and AMP-activated protein kinase in insulin-sensitive cultured muscle cells and adipocytes [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007, 85: 956-965.
- 8 Abidov M, Ramazanov A, Jimenez Del Rio M, et al. Effect of blueberin on fasting glucose, C-reactive protein and plasma aminotransferases, in female volunteers with diabetes type 2: double-blind, placebo controlled clinical study [J]. *Georgian Med News*, 2006, 141: 66-72.