

· 数据挖掘 ·

基于网络药理学探讨大黄黄连泻心汤 治疗2型糖尿病作用机制

施岚尔^{1,2}, 聂课朝^{1,2}, 张文婧^{1,2}, 郑美思^{1,2}, 林志勤^{1,2}, 朱章志^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405;

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

[摘要] **目的:** 基于网络药理学方法探讨大黄黄连泻心汤治疗2型糖尿病的作用机制。**方法:** 借助中药系统药理学技术平台(TCMSP)获取大黄黄连泻心汤主要化学成分、对应靶点及靶标基因, 借助人基因数据库(GeneCards)获取2型糖尿病相关靶标基因, 将药物靶标基因与疾病靶标基因映射得到大黄黄连泻心汤作用于2型糖尿病的预测靶点。利用Cytoscape3.7.1软件构建中药化合物-靶点网络及蛋白与蛋白相互作用网络(PPI), 利用DAVID 6.8在线工具进行潜在基因的基因本体(GO)分析和京都基因及基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果:** 大黄黄连泻心汤作用于2型糖尿病的有效成分有17个, 相关靶点94个, 关键有效成分17个, 关键靶点16个。GO分析结果显示, 大黄黄连泻心汤治疗2型糖尿病潜在基因的生物功能主要涉及氧化应激、细胞凋亡、蛋白结合、炎症反应等; KEGG通路富集结果显示, 大黄黄连泻心汤治疗2型糖尿病潜在基因的通路主要涉及低氧诱导因子(HIF), 肿瘤坏死因子(TNF), 磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt), 核转录因子- κ B(NF- κ B), 血管内皮生长因子(VEGF)等信号通路。**结论:** 大黄黄连泻心汤治疗2型糖尿病是多成分、多靶点、多通路的复杂过程, 主要通过参与氧化应激、细胞凋亡、蛋白结合、炎症反应等发挥治疗2型糖尿病的作用。

[关键词] 大黄黄连泻心汤; 2型糖尿病; 网络药理学; 作用机制

[中图分类号] R2-0; R285.5; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)18-0160-07

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20191840

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190603.1420.003.html>

[网络出版时间] 2019-06-4 11:47

Study on Mechanism of Dahuang Huanglian Xiexintang in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Network Pharmacology

SHI Lan-er^{1,2}, NIE Ke-chao^{1,2}, ZHANG Wen-jing^{1,2}, ZHENG Mei-si^{1,2},
LIN Zhi-qin^{1,2}, ZHU Zhang-zhi^{2*}

(1. The First Clinical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of Dahuang Huanglian Xiexintang in the treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology. **Method:** Major chemical constituents, corresponding targets and target genes of Dahuang Huanglian Xiexintang were obtained by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP), and target genes of type 2 diabetes mellitus were obtained by GeneCards. The target genes of drug and disease were mapped to predict target genes of Dahuang Huanglian Xiexintang for type 2 diabetes mellitus. Cytoscape3.7.1 software was used to construct the compound-target network and protein-protein interaction network (PPI) of traditional Chinese medicine. Gene ontology (GO) analysis of potential genes and

[收稿日期] 20190404(011)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(8187141299)

[第一作者] 施岚尔, 在读博士, 从事中医药治疗内分泌疾病研究, E-mail: 20182101053@stu.gzucm.edu.cn

[通信作者] *朱章志, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药治疗内分泌疾病研究, E-mail: zzz@gzucm.edu.cn

enrichment analysis of gene encyclopedia kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway were carried out using DAVID 6.8 online tool. **Result:** There were 17 active ingredients, 94 related targets, 17 key active ingredients and 16 key targets in Dahuang Huanglian Xiexintang on type 2 diabetes mellitus. GO analysis showed that the biological functions of potential genes of Dahuang Huanglian Xiexintang in the treatment of type 2 diabetes were mainly related to oxidative stress, apoptosis, protein binding, inflammatory reaction, et al. KEGG pathway enrichment results showed that the pathways of potential genes of Dahuang Huanglian Xiexintang in the treatment of type 2 diabetes mainly involved hypoxia inducible factor (HIF), tumor necrosis factor (TNF), phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B), and vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathways. **Conclusion:** Dahuang Huanglian Xiexintang is a complex process of multi-component, multi-target and multi-pathway in the treatment of type 2 diabetes mellitus. It plays an important role in the treatment of type 2 diabetes mellitus by participating in oxidative stress, apoptosis, protein binding and inflammatory reaction.

[**Key words**] Dahuang Huanglian Xiexintang; type 2 diabetes mellitus; network pharmacology; mechanism of action

糖尿病是一种常见的内分泌疾病,以血糖升高为主要临床表现。近年来,糖尿病发病人数逐年增多,据报道,全球糖尿病患者 2015 年已经超过 4.15 亿^[1-3]。由于发病机制不同,糖尿病又可分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病 (T2DM)。其中 T2DM 约占全部糖尿病的 90%。T2DM 具有遗传倾向,其以血糖偏高为特征,发病率高,病程长,易引发多种并发症^[4]。目前,对于 T2DM 的治疗,现代医学主要采取口服降糖药、注射胰岛素、加强锻炼和饮食控制等,此种方法不能从根本上治疗 T2DM,既存在许多不良反应,还会给患者造成巨大的经济负担^[5]。因此,从传统的中药中寻求价格低廉、安全有效、无不良反应的天然植物药逐渐成为防治糖尿病的研究热点^[6-7]。

大黄黄连泻心汤出自《伤寒论》,是临床常用方剂。随着人们对中医药研究的逐渐深入,越来越多的报道证实大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 具有良好的效果^[8-9]。但由于中药成分的多样性和与人体相互作用的复杂性,大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 的具体作用机制尚不明确。随着网络药理学的提出,单一靶标的研究逐步向整体、系统的调节研究转变^[10],为中药复方的作用机制研究提供了可能。本研究基于网络药理学的技术,对大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 的作用机制进行探讨,为进一步的实验验证提供依据。

1 方法

1.1 大黄黄连泻心汤的化学成分及靶点挖掘 中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) 是基于中药系统药理学综合分析药效学、药动学、靶点预测

以及网络、组学和系统的平台^[11],可以从整体水平研究药物靶标网络和疾病网络,揭示中药性质与作用机制^[12-14]。借助 TCMSP 平台 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 获得大黄黄连泻心汤 (大黄、黄连) 中各个中药的化学成分,根据口服生物利用度 (OB) 和类药性 (DL) 筛选出符合条件的候选化合物及其对应靶点,然后借助 Uniprot 数据库和美国国家生物技术信息中心数据库 (NCBI),限定物种为“人”,将靶点转换成对应的基因。

1.2 T2DM 相关靶点获取 以“type 2 diabetes mellitus”为检索词,在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中搜索 T2DM 的相关靶点。

1.3 “中药化学成分-作用靶点”网络的构建和分析 将中药的预测靶点与 T2DM 相关靶点取交集,所得交集靶点即为大黄黄连泻心汤作用于 T2DM 的预测靶点。构建中药化学成分-作用靶点网络,利用 Cytoscape 3.7.1 软件中的“Network Analyzer”功能对中药化学成分-作用靶点网络进行分析,节点 (node) 代表大黄黄连泻心汤中所含药物化学成分与潜在作用靶点;边 (edge) 展现了中药成分和其作用靶点之间的联系,根据化合物与靶点连接情况筛选出中药作用于 T2DM 的关键化合物。

1.4 PPI 网络的构建及关键靶点筛选 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 可以用来分析蛋白质和蛋白质之间的相互作用^[15],将药物-疾病交集靶点导入 STRING 数据库,限定研究物种为“Homo sapiens”,最低相互作用评分设置为最高置信度 [“highest confidence(0.900)”],其余参数保持默认设置,得到大黄黄连泻心汤作用于 T2DM 的 PPI

(靶蛋白相互作用)网络。利用 Cytoscape 3.7.1 软件中的“Network Analyzer”对 PPI 网络进行拓扑分析,选取自由度、介数、中心性都大于平均值的靶点为关键靶点,并分析其药理作用。

1.5 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析 将药物-疾病交集基因导入 DAVID 6.8 数据库,输入靶基因名称列表,限定物种为“Homo Sapiens”,将靶基因名修正为官方名称“official gene symbol”,设定阈值 $P < 0.05$,进行 GO 生物过程富集分析和 KEGG 通路富集分析。

2 结果

2.1 候选化合物及靶点的筛选 大黄黄连泻心汤中有 2 味中药,即大黄和黄连,在 TCMSp 中,获得二者化合物成分 140 个,以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 作为筛选条件,共得到候选化合物 30 个,逐一对应靶点发现其中 12 个候选化合物无靶点,重复靶点仅保留 1 个,共得到 168 个靶点。

2.2 疾病靶点获取结果 从 GeneCards 数据库中检索到 1 542 个 T2DM 相关靶点基因。

2.3 网络构建及分析结果 将 168 个化合物靶点与 1 542 个 T2DM 相关靶点基因进行映射,得到 94 个共同靶点基因,对应大黄黄连泻心汤中 17 个候选化合物,其中对应黄连化合物 10 个,大黄化合物 7 个,化合物信息见表 1。利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建中药化合物-靶点相互作用网络,网络中有 111 个节点(其中中药化合物节点 17 个,靶基因节点 94 个)和 190 条边,见图 1。度值较高的前 5 位化合物中,度值最高者为槲皮素(querctetin),其次为 β -谷甾醇(beta-sitosterol),R-氢化小檗碱(R-canadine),巴马汀(palmatine)和大黄素(aloe-emodin),这些度值较高的化合物可能是大黄黄连泻心汤发挥治疗 T2DM 作用的关键化合物,见表 2。

2.4 靶蛋白相互作用网络的构建及关键靶点筛选

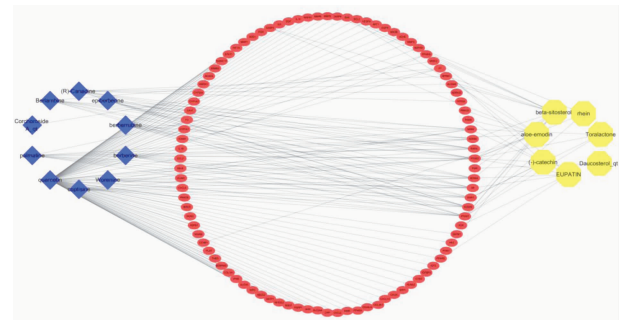
将映射得到的 94 个交集靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 网络分析,见图 2,网络中发生蛋白相互作用的靶点有 84 个(10 个靶点未发生蛋白相互作用),195 条边代表了蛋白之间相互作用。网络中各节点的平均自由度为 4.64,平均介数为 1.1×10^{-3} ,平均中心度数为 0.478,自由度、介数、中心度数均超过平均值的靶点有 16 个,推测这些靶点可能是大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 的关键靶点。见表 3。

2.5 GO 功能分析 94 个药物-疾病交集基因影响了 240 个生物学过程($P < 0.01$),选取 P 值排名

表 1 大黄黄连泻心汤中候选化合物成分

Table 1 Candidate compounds in Dahuang Huanglian Xiexintang

药物	Mol ID	Molecule Name	CAS 编号	OB/%	DL
大黄	MOL002235	EUPATIN	3848-24-6	50.8	0.41
	MOL002268	rhein	478-43-3	47.07	0.28
	MOL002281	toralactone	41743-74-2	46.46	0.24
	MOL002297	daucosterol_qt	474-58-8	35.89	0.7
	MOL000358	beta-sitosterol	83-46-5	36.91	0.75
	MOL000471	aloe-emodin	481-72-1	83.38	0.24
	MOL000096	(-)-catechin	154-23-4	49.68	0.24
黄连	MOL001454	berberine	2086-83-1	36.86	0.78
	MOL002894	berberrubine	15401-69-1	35.74	0.73
	MOL002897	epiberberine	6873-09-2	43.09	0.78
	MOL002903	(R)-Canadine	5096-57-1	55.37	0.77
	MOL002904	berlambine	549-21-3	36.68	0.82
	MOL002907	corchoroside A_qt	508-76-9	104.95	0.78
	MOL000785	palmatine	3486-67-7	64.6	0.65
	MOL000098	querctetin	117-39-5	46.43	0.28
	MOL001458	coptisine	3486-66-6	30.67	0.86
	MOL002668	worenine	38763-29-0	45.83	0.87



蓝色菱形为黄连化合物成分;黄色圆形为大黄化合物成分;红色椭圆为药物-疾病交集靶点基因

图 1 中药化合物-靶点网络图

Fig.1 TCM compound-target network diagram

表 2 大黄黄连泻心汤关键化合物的基本信息

Table 2 Basic information of key compounds in Dahuang Huanglian Xiexintang

药物	ID	Compound	CAS 编号	Count
黄连	MOL000785	槲皮素(querctetin)	117-39-5	84
大黄	MOL000358	β -谷甾醇(beta-sitosterol)	83-46-5	13
黄连	MOL002903	R-氢化小檗碱(R-canadine)	5096-57-1	10
黄连	MOL000785	巴马汀(palmatine)	3486-67-7	10
大黄	MOL000471	大黄素(aloe-emodin)	481-72-1	9

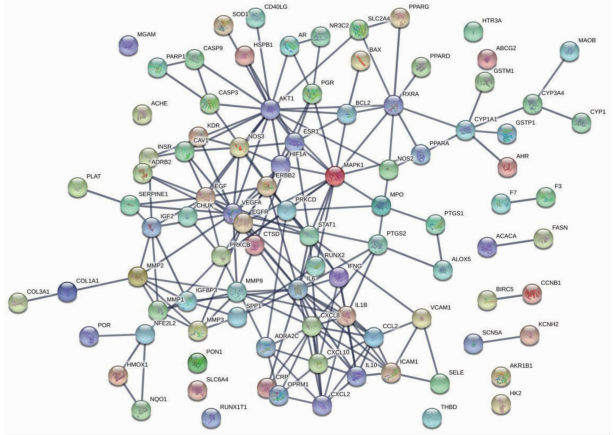


图 2 大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 靶蛋白 PPI 网络
Fig. 2 PPI network diagram of Dahuang Huanglian Xiexintang in treatment of T2DM target protein

表 3 大黄黄连泻心汤关键靶点的基本信息

Table 3 Basic information of key targets of Dahuang Huanglian Xiexintang

基因	中文全称	英文全称	介数	自由度	中心度数
CXCL8	C-X-C 基序趋化因子配体 8	C-X-C motif chemokine ligand 8	0.004 1	18	0.625 0
EGFR	表皮生长因子受体	epidermal growth factor receptor	0.010 8	20	0.666 7
Akt1	Akt 丝氨酸/苏氨酸激酶 1	Akt serine/threonine kinase 1	0.003 2	31	0.475 2
PRKCB	蛋白激酶 C β	protein kinase C beta	0.005 0	17	0.681 8
RXRA	视黄醇 X 受体 α	retinoid X receptor alpha	0.002 3	9	0.750 0
EGF	表皮生长因子	epidermal growth factor	0.006 8	15	0.666 7
IL-1 β	白细胞介素-1 β	interleukin-1 beta	0.002 3	14	0.833 3
ICAM1	细胞间黏附分子 1	intercellular adhesion molecule 1	0.001 1	8	0.583 3
CYP1A1	细胞色素 P450 家族 1 亚家族成员 1	cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1	0.002 4	9	0.750 0
PRKCD	蛋白激酶 c δ	protein kinase C delta	0.003 3	8	0.500 0
STAT1	信号转导子和转录激活子 1	signal transducer and activator of transcription 1	0.001 9	12	0.552 6
NOS3	一氧化氮合酶 3	nitric oxide synthase 3	0.0014	7	1.0000
IL-6	白细胞介素-6	interleukin 6	0.004 5	22	0.500 0
PTGS2	前列腺素内过氧化物合酶 2	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	0.002 1	6	0.615 3
ESR1	雌激素受体 1	estrogen receptor 1	0.001 9	10	0.526 3
ERBB2	ERB-b2 受体酪氨酸激酶 2	ERB-b2 receptor tyrosine kinase 2	0.001 1	10	0.500 0

10 条主要通路包括 HIF-1 信号通路, TNF 信号通路, 乙型肝炎, VEGF 信号通路, PI3K/Akt 信号通路、雌激素信号通路, FoxO 信号通路, Toll 样受体信号通路, NOD 样受体信号通路, NF- κ B 信号通路等, 提示大黄黄连泻心汤可以通过以上多条通路作用于 T2DM。

3 讨论

本研究基于网络药理学的方法, 借助相关数据库和软件对大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 的作用机制

前 20 的功能信息, 见表 4, 图 3。图表结果显示大黄黄连泻心汤活性成分主要富集在应对缺氧、药物反应、一氧化氮生物合成过程的正向调控、对脂多糖的反应、蛋白结合、血管生成的正调控、细胞对缺氧的反应、细胞对脂多糖的反应、对有毒物质的反应、应对雌二醇、老化、炎症反应、胚胎植入、蛋白质同二聚体活性、胞外区、类固醇激素受体活性、凋亡过程负调控等生物过程中; 在分子功能方面, 涉及了酶结合、蛋白结合、蛋白质同二聚体活性、类固醇激素受体活性等; 在细胞组分, 主要集中在神经系统细胞外间隙、胞外区、小腔等方面。

2.6 KEGG 富集通路分析结果 通路富集分析发现, 该 94 个靶点显著富集在 75 条通路上 ($P < 0.05$), 其中 30 条通路与 T2DM 密切相关, 见图 4, 其中前

进行探讨。研究显示, 大黄黄连泻心汤和 T2DM 的交集靶基因共 94 个, 进一步提炼出大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 的生物学过程、细胞功能和分子组成, 发现涉及应对缺氧、对脂多糖的反应、蛋白结合、细胞对缺氧的反应、细胞对脂多糖的反应、对有毒物质的反应、应对雌二醇、老化、炎症反应、类固醇激素受体活性、凋亡过程负调控等生物过程和酶结合、蛋白结合、蛋白质同二聚体活性、类固醇激素受体活性等分子功能, 这与 T2DM 及其并发症的发生发展都有

表 4 药物-疾病交集基因具有的功能信息

Table 4 Functional information of drug-disease intersection genes

ID	Term	Count	P
GO:0005615	extracellular space	39	1.79×10^{-19}
GO:0019899	enzyme binding	21	1.33×10^{-15}
GO:0001666	response to hypoxia	15	6.03×10^{-13}
GO:0042493	response to drug	18	7.70×10^{-13}
GO:0045429	positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	10	1.59×10^{-12}
GO:0032496	response to lipopolysaccharide	14	6.01×10^{-12}
GO:0005515	protein binding	80	2.17×10^{-11}
GO:0045766	positive regulation of angiogenesis	12	3.64×10^{-11}
GO:0071456	cellular response to hypoxia	11	1.26×10^{-10}
GO:0071222	cellular response to lipopolysaccharide	11	6.44×10^{-10}
GO:0009636	response to toxic substance	10	9.63×10^{-10}
GO:0032355	response to estradiol	10	1.78×10^{-9}
GO:0007568	aging	12	1.79×10^{-9}
GO:0006954	inflammatory response	16	2.41×10^{-9}
GO:0007566	embryo implantation	8	2.93×10^{-9}
GO:0042803	protein homodimerization activity	20	1.36×10^{-8}
GO:0005576	extracellular region	28	1.76×10^{-8}
GO:0003707	steroid hormone receptor activity	8	2.28×10^{-8}
GO:0043066	negative regulation of apoptotic process	16	2.79×10^{-8}
GO:0005901	caveola	8	3.92×10^{-8}

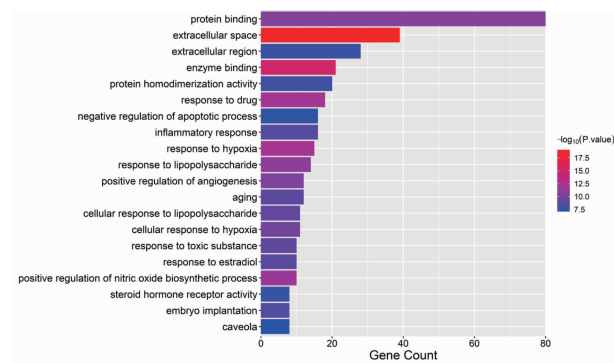
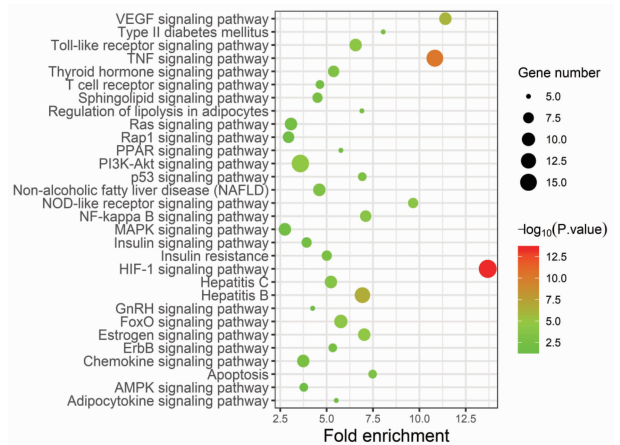


图 3 GO 功能富集分析

Fig. 3 Histogram of GO function enrichment analysis

一定的联系。

KEGG 富集通路分析发现 30 条通路与 T2DM 发病显著相关。据报道,高葡萄糖状态可以促进 HIF-1 α 与肿瘤抑制蛋白(VHL)结合,而大黄素可以抑制 HIF-1 α 的表达,加速 HIF-1 α 降解,靶向断裂脂细胞的 HIF-1 α 可以提高整体的胰岛素敏感性,可以为肥胖与 T2DM 提供潜在靶向治疗^[16-18];TNF- α 能够活化吞噬细胞,在一定程度上抑制胰岛素,还能参与激活免疫细胞,使微血管扩张,诱发炎症反



注:圆点越大,富集基因数目越多;P 值越小,圆点颜色越红

图 4 大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 关键靶点参与的通路富集信息
Fig. 4 Pathway enrichment information involving key targets of Dahuang Huanglian Xiexintang in treatment of T2DM

应^[19-20],大黄素可以抑制 TNF- α 的合成与释放,从而减轻炎症反应,提高胰岛素敏感性^[21];有研究发现了 T2DM 的发病机制与乙型肝炎的关系,乙肝病毒可以损伤肝功能,而肝功能的受损又会使肝脏糖代谢出现异常,进而促使 T2DM 的发生^[22];VEGF-B

对于体内脂肪酸的摄取有调控作用,其可以导致胰岛素抵抗的发生,阻断 VEGF-B 信号可以改善葡萄糖耐受性^[23],研究发现大黄素能够抑制 VEGF 的分泌,且抑制程度与浓度和时间呈正相关^[24];PI3K/Akt 信号通路是胰岛素信号转导的主要途径,其通过介导生长因子,可调控葡萄糖稳态和脂质代谢,PI3K/Akt 信号通路异常可导致糖尿病的发生^[25],大黄素能够上调 PI3K 的表达从而发挥降血糖和提高胰岛素敏感性的作用^[26];FoxO 信号通路对于肝糖异生和脂肪代谢有调控作用,胰岛素敏感基因的表达可以被通路中的 FoxO1 蛋白所抑制,从而导致机体胰岛素的敏感性下降,进而发生糖尿病^[27],研究发现大黄素不但能够通过下调 Akt 活性来抑制 FoxO1,还能够显著降低 FoxO1 蛋白的表达,从而提高机体胰岛素敏感性^[28];有文献报道,女性雌激素减少会导致代谢疾病发病率上升,如糖尿病、高血压、血脂异常^[29-30],研究发现,雌二醇可以保护胰岛细胞,其保护作用是通过抑制胰岛细胞内酯的积累,从而对胰岛 β 细胞起到保护作用^[31-32];NF- κ B 信号通路的激活与糖尿病发生的 β 细胞凋亡密切相关,抑制 NF- κ B 信号通路的活化可以保护胰岛 β 细胞凋亡^[33],有动物实验报道,黄连素能够抑制 TLR4/NF- κ B 途径,减少炎症反应及细胞凋亡,对胰岛 β 细胞起保护作用^[34];高糖或高脂条件下,游离脂肪酸诱导 TLR4 炎性通路激活,加重脂肪组织异位沉积导致的肥胖和胰岛素抵抗^[35];TLR4 的激活导致促炎基因转录以及细胞因子、趋化因子、活性氧物种的增加,可以促进其靶细胞和相邻的细胞进一步的胰岛素脱敏而加重胰岛素抵抗^[36],而小檗碱能够显著抑制脂多糖与 Toll 样受体结合,从而减轻炎症反应进一步改善胰岛素抵抗^[37]。

综上所述,本研究借助网络药理学的相关数据库信息,对中药复方大黄黄连泻心汤治疗 T2DM 进行了系统分析,为探讨其作用机制提供了科学依据。结果证实了中药治疗疾病的多成分、多靶点、多通路特点,并为大黄黄连泻心汤的进一步实验研究和临床应用提供了新思路 and 指明了新方向,同时也为中医药的研究提供了新方法和新思路。但是,由于机体连续性和整体性的生物学特点,网络药理学分析存在局限性,其虽能系统地预测药物化学成分作用的靶点,但无法预测靶点的上调和下调,从而预测功能改变的方向,此外也存在药物代谢动力学方面的问题,如靶点在细胞内时空分布的实际问题等,因此,分析结果需要开展相应的体内外实验加以验证,

以期更加全面地阐释中医药治疗疾病多成分、多靶点、多通路的机制。

[参考文献]

- [1] GE Q, CHEN L, TANG M, et al. Analysis of mulberry leaf components in the treatment of diabetes using network pharmacology [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833:50-62.
- [2] Shaw J E, Sicree R A, Zimmet P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1):4-14.
- [3] GE Q, CHEN L, CHEN K P. Treatment of diabetes mellitus using iPS cells and spice polyphenols [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:5837804.
- [4] Marijana T, Cesare C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: from mechanisms to clinical practice [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108(4):269-276.
- [5] 王艳梅,王根杰,张树林,等. 临床常用降糖药物的不良反应及防治策略[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(24):2233-2236.
- [6] 张媛媛,张进军,刘怀珍,等. 二黄参苓合剂联合治疗早期糖尿病肾病气阴两虚夹痰瘀证的疗效与机制探讨[J]. *江西中医药大学学报*, 2018, 30(2):40-43.
- [7] 吴青华,李冰涛,涂珺. 复方中药治疗糖尿病的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(6):1104-1109.
- [8] 武海英. 从火热病机论大黄黄连泻心汤在糖尿病中的应用[J]. *中医学报*, 2016, 31(10):1491-1499.
- [9] 周强. 基于真实世界和临床研究的清热降浊法治疗 2 型糖尿病人群疗效分析[D]. 北京:中国中医科学院, 2014.
- [10] 李泮霖,苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展[J]. *中草药*, 2016, 47(16):2938-2942.
- [11] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2015.
- [12] 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.
- [13] YANG Y F, YAN L, WANG J H, et al. Systematic investigation of Ginkgo biloba leaves for treating cerebrovascular diseases in an animal model [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(5):1363-1372.
- [14] 卢文丹,李莉,申艳佳,等. 基于血管舒缩相关 GPCR 靶点的小续命汤网络药理学研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(23):4698-4708.
- [15] Von M C, Jensen L J, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(1):433-437.

- [16] Botusan I R, Sunkari V G, Savu O, et al. Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice[J]. PNAS, 2009, 105:19426-19431.
- [17] Changtao J, Aijuan Q, Tsutomu M, et al. Disruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice[J]. Diabetes, 2011, 60(10):2484-2495.
- [18] 张秋菊, 李能莲, 马亚伟, 等. 大黄素对低氧环境下 SGC7901 细胞 HIF-1 α 和 E-cadherin 的影响[J]. 中医研究, 2018, 31(10):52-55.
- [19] Kramer C K, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(1):28-34.
- [20] 印永. 2 型糖尿病运用早期胰岛素强化治疗的效果观察[J]. 中国社区医师, 2016, 32(30):59-60.
- [21] 王军, 鲁盈, 杨汝春, 等. 大黄素防治糖尿病大鼠早期肾损伤的实验研究[J]. 浙江医学, 2000, 22(12):723-726.
- [22] 张蕙彦. 慢性乙型肝炎病人 2 型糖尿病流行情况调查与相关因素分析[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(33):56-57.
- [23] Lijnen H R, Christiaens V, Scroyen L, et al. Impaired adipose tissue development in mice with inactivation of placental growth factor function[J]. Diabetes, 2006, 55(10):2698-2704.
- [24] 夏启松, 刘静维, 孙仁宇, 等. 大黄素对人肺腺癌 A549 细胞体外增殖凋亡及 VEGF 和 TNF- α 分泌的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(4):387-391.
- [25] HUANG X J, LIU G H, GUO J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(11):1483-1496.
- [26] 宋冰, 刘学政. 大黄素对 2 型糖尿病小鼠血糖、胰岛素水平的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2011, 51(38):32-33.
- [27] ZHANG X Q, XU C F, YU C H, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 30(7):1768-1776.
- [28] 陈素领, 周杰超, 张杰, 等. 大黄素通过抑制 FOXO1 活性减轻 NO 对神经细胞的损伤[J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(11):1076-1085.
- [29] LI J, Siegel M, YUAN M, et al. Estrogen enhances neurogenesis and behavioral recovery after stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(2):413-425.
- [30] Mcconathy J, Sheline Y I. Imaging biomarkers associated with cognitive decline: a review [J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(8):685-692.
- [31] Le M C, CHU K, HU M, et al. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice[J]. P Nat Acad Sci USA, 2006, 103(24):9232-9237.
- [32] Tiano J P, Delghingaro-Augusto V, Le M C, et al. Estrogen receptor activation reduces lipid synthesis in pancreatic islets and prevents β cell failure in rodent models of type 2 diabetes[J]. J Clin Invest, 2011, 121(8):3331-3342.
- [33] 吕游. 炎症因子诱导胰岛 β 细胞凋亡模型中 CK2/NF- κ B 信号通路的作用研究[D]. 长春: 吉林大学白求恩第一医院, 2018.
- [34] ZHU L, HAN J, YUAN R, et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway[J]. Biol Res, 2018, 51(1):9.
- [35] 刁红杰, 鲁燕. Toll 样受体 4 介导的炎症反应与肥胖和胰岛素抵抗的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2016(11):1044-1048.
- [36] Kim J J, Sears D D. TLR4 and insulin resistance[J]. Gastroenterol Res Pract, 2010, 2010(10):212563.
- [37] Jeong J J, Jang S E, Hyam S R, et al. The rhizome mixture of anemarrhena asphodeloides and coptidis chinensis ameliorates acute and chronic colitis mice by inhibiting the binding of lipopolysaccharide to TLR4 and IRAK1 phosphorylation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 10:1-11.

[责任编辑 孙丛丛]