

基于网络药理学探讨玉泉丸治疗糖尿病肾病的作用机制研究

张 倩

黑龙江中医药大学 150040

〔摘要〕目的 以中医理论为依据,运用网络药理学方法探究玉泉丸治疗糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)的作用机制。**方法** 运用TCMSP数据库检索获取玉泉丸活性成分及对应靶点,通过GeneCards、OMIM数据库获取糖尿病肾病的靶点,将两者取交集获取共有靶点,通过STRING平台构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,使用Cytoscape 3.7.2构建“成分-靶点-疾病”网络,利用Metascape平台工具对共有靶点进行富集分析。**结果** 获得药物与疾病共有靶点320个,核心靶点主要涉及肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白激酶B1(AKT1)、前列腺素G/H合酶2(PTGS2)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、细胞肿瘤抗原p53(TP53)等,潜在靶点主要富集在AGE-RAGE信号通路、TNF及PI3K-Akt信号通路等多条信号通路中。**结论** 初步揭示了玉泉丸治疗糖尿病肾病的潜在靶点与现代生物学机制,为深入研究提供参考。

〔关键词〕网络药理学;分子对接;玉泉丸;糖尿病肾病

〔中图分类号〕R285.5 **〔文献标识码〕**A **〔文章编号〕**2095-7165(2023)03-050-02

糖尿病肾病是糖尿病(DM)最重要的微血管并发症之一,约占所有DM患者的20%~40%^[1]。主要临床表现为持续性蛋白尿、高血糖、高血压、水肿、肾小球滤过率下降。DKD的病因和发病机制尚不清楚。认为DKD是由长期高血糖、肾小球超滤、细胞外基质沉积、多元醇通路激活、晚期糖基化终产物积累、蛋白激酶C激活、氧化应激、遗传因素等多种因素引起的^[2]。DKD的推荐疗法包括控制高血糖、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和控制血压。同时,通过治疗减少蛋白尿也可能改善DKD患者的肾脏预后。然而,尽管血管紧张素转换酶抑制剂已被证明可以保护肾功能,但它们在延缓DKD进展方面的作用仍然不足。最近,中医药已被广泛用于治疗DM及其并发症,包括DKD^[3]。网络药理学是近年来的新兴学科,是一种基于药物、疾病、有效成分、靶点基因、靶点蛋白相互作用的系统的分析方法^[6],能够系统、综合地反映药物对疾病网络的干预机制。

玉泉丸源自清代叶天士《种福堂公选良方》,全方由葛根、天花粉、生地、麦冬、五味子、甘草六味中药组成。诸药合用,具有滋肾养阴、益气生津和止渴除烦的功效。已有文献和研究表明玉泉丸治疗DM具有独特的优势,一方面可以通过改善胰岛素敏感性而发挥治疗DM慢性并发症的作用,另一方面也可通过调节脂代谢改善DM大血管病变以及微血管病变等并发症。玉泉丸能够明显降低DM患者内皮素水平并升高一氧化氮水平,发挥保护内皮细胞功能的作用,从而保护肾脏功能,改善DKD^[4]。然而,对玉泉丸的化学成分和药理作用的研究较少,玉泉丸作用于DKD的具体机制和相关途径仍然难以捉摸。

1 材料和方法

1.1 玉泉丸的活性成分及预测靶点收集

应用中药系统药理学平台(TCMSP)检索处选择herb name,搜索天花粉、甘草、五味子、葛根化合物成分,利用BATMAN-TCM数据库搜索麦冬、生地的化学成分。根据药动学性质参数(ADME),包括口服生物利用度(OB)、类药性(DL)^[9]分别对天花粉、甘草、五味子、葛根的化学成分进行筛选以得到活性成分,因玉泉丸是口服方剂,因此OB应≥30%。借助蛋白质数据库Uniprot数据库,限定基因来源为“Homo sapiens”将收集到的靶点名称转化为规范的基因ID名称。

最后运用Cytoscape 3.7.2软件构建药物-活性成分-靶点(D-A-T)网络图

1.2 糖尿病肾病相关靶点筛选

运用GeneCards数据库、OMIM数据库、DrugBank数据库以及DisGNET数据库以“Diabetic kidney disease”为检索词进行检索以获得DKD相关靶点,其中GeneCards数据库中Score值的高低和靶点与疾病联系的密切度呈正相关,此次初筛后我们发现GeneCards数据库和DisGNET数据库的靶点数量较多,根据经验我们最终筛选出Score值大于等于20.0的924个靶点纳入本次的研究中,将4个数据库所得的靶点信息进行基因名和Uniprot ID的标准化并整合,得到DKD相关靶点。

1.3 “药物-成分-疾病-靶点”

将共同靶点导入Cytoscape3.7.2软件绘制药物-成分-疾病-靶点网络,筛选出Degree值最高的5个核心成分

2 结果

2.1 玉泉丸活性成分及活性成分靶点的筛选

通过筛选得到药物的活性成分,葛根4个、天花粉2个、生地3个、麦冬4个、五味子8个、甘草92个,其中有5个成分为中药共有成分,见表1,最终得到113个活性成分。筛选得到药物活性成分靶点分别为:葛根408个、天花粉200个、生地284个、麦冬411个、五味子865个、甘草1319个、整合去重后得到玉泉丸的活性成分靶点为824个。

2.2 糖尿病肾病靶点获取

以“diabetic kidney disease”为检索词在上述4个数据库中进行检索,收集DKD相关靶点2205个。将疾病靶点与玉泉丸活性成分靶点取交集,运用Venny2.1制作韦恩图,得到交集靶点320个,见图1。

2.3 “药物-活性成分-靶点”(D-A-T)

将玉泉丸活性成分靶点和疾病靶点取交集,得到交集靶点,利用Cytoscape 3.7.2软件绘制“药物-活性成分-靶点”(D-A-T)网络图。得到玉泉丸治疗糖尿病肾病的主要核心成分是葛根素、大豆苷元、五味子醇甲、甘草苷、异甘草苷5个成分。

2.4 PPI 蛋白互作网络构建

分析得知, Degree 值排名前 5 的靶点依次为 SRC、STAT3、HSP90AA1、AKT1、MAPK3, 且用 Cytoscape 3.7.2 软件中的插件 cytoHutta 以 Degree 值为根据进行网络拓扑, 表明这 5 个靶点可能是玉泉丸治疗 DKD 的核心靶点。

2.5 靶点 GO 富集分析

GO 富集分析结果中根据 $-\log P$ 值排名前 3 的生物功能 (BP)、细胞组分 (CC)、分子进程 (MF) ($P < 0.01$) 绘制的条形图 (图 3), 结果显示, 玉泉丸治疗 DKD 的靶点主要富集在激素应答、细胞因子反应、细胞对脂质的反应、对细菌的应答、脂多糖应答、对细菌来源分子的反应等生物过程。

3 结论

玉泉丸主要成分含有葛根素、大豆苷元、五味子醇甲、甘草苷、异甘草苷等活性成分, 与 SRC、STAT3、HSP90AA1、AKT1、MAPK 等主要靶点相结合, 通过 AGE-RAGE、TNF 等信号通路发挥治疗 DKD 的作用。本研究利用网络药理学探讨玉泉丸治疗 DKD 的作用机制, 进一步证实中草药多组分、多靶点、多途径治疗 DKD, 为临床治疗提供了理论依据。

【参考文献】

[1] 雷艳, 郭秀欢, 李尹, 刘传鑫, 袁瑞娟. 玉泉丸化学成分和药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J/OL]. 中草药 :1-8[2022-03-28].

[2] 彭聪, 高明松, 孔彩霞, 郭伟, 柯淑红, 周杨. 玉泉

丸对 2 型糖尿病肾病患者炎症细胞因子的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(02):122-124.

[3] 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.

[4] 姜晨, 徐荣佳, 崔师妍, 徐鹏昊, 夏泽鲁, 杨洪涛. 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 和网络药理学探讨益肾化湿颗粒治疗 IgA 肾病作用机制 [J]. 中草药, 2021, 52(21):6576-6585.

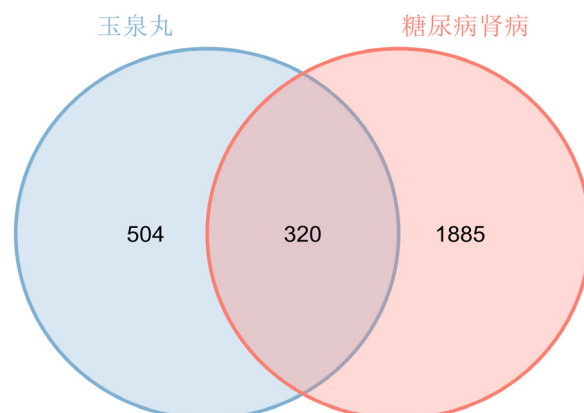


图 1 玉泉丸治疗 DKD 的靶点交集韦恩

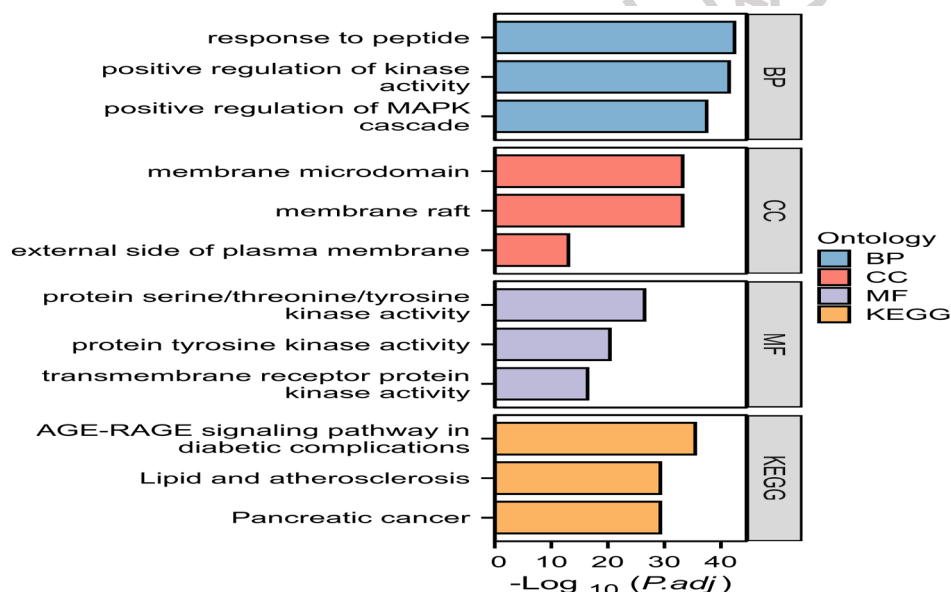


图 4 雷公藤活性成分治疗 DKD 潜在靶点的富集分析

(上接第 49 页)

的生命健康安全^[4]。因此, 一定要积极干预, 以减轻患者苏醒期躁动症状。右美托咪啶属于 α^2 肾上腺素受体激动剂, 在抗焦虑、镇静和镇痛方面具有显著效果。

通过本文的研究发现, 实施右美托咪啶干预的观察组患者取得了较好的效果, 患者术后 2h、8h、12h、16h、24h 的镇静-躁动评分均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。另外, 术后进入苏醒室, 两组心率比较无显著差异, 拔管前、拔管时以及拔管后比较, 观察组心率明显低于对照组, $P < 0.05$ 。结果说明右美托咪啶对缓解神经外科手术患者麻醉苏醒期躁动具有显著效果。

综上所述, 对行神经外科手术患者, 采用右美托咪

定进行麻醉, 有利于缓解患者麻醉苏醒期躁动, 值得临床推广。

【参考文献】

[1] 刘娜, 胡冬雪, 潘龙, 等. 右美托咪啶不同给药方案对神经外科手术术后苏醒期躁动的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 21(9):1588-1590.

[2] 徐仁洪. 右美托咪啶应用于神经外科介入治疗的体会 [J]. 中国社区医师, 2022, 35(4):99, 102.

[3] 万春花, 张明瑜, 王强, 等. 右美托咪啶减少神经外科手术患者麻醉苏醒期躁动的效果及安全性 [J]. 中国当代医药, 2021, 21(9):90-92.

[4] 曾琼, 朱美华, 梅凤美, 等. 右美托咪啶预防神经外科全麻术后躁动的临床观察 [J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 28(9):885-887.