

基于网络药理学与分子对接技术探讨经典名方二冬汤治疗糖尿病的作用机制

陈红¹, 施静², 雷双富¹, 袁坤¹, 张帆¹, 游元元^{2, Δ}

(1. 内江卫生与健康职业学院, 四川 内江 641000; 2. 成都医学院药学院, 四川 成都 610500)

摘要: **目的** 基于网络药理学与分子对接技术探讨经典名方二冬汤治疗糖尿病的作用机制。**方法** 通过中药系统药理数据库和分析平台(TCMSP)数据库获取二冬汤的活性成分和靶点。通过药物靶标数据库(TTD), GeneCards、OMIM数据库收集疾病靶点。筛选出与糖尿病(DM)的交集靶点。运用STRING11.5数据库和Cytoscape3.9.1软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。采用Matescape3.5进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因百科全书(KEGG)通路富集分析, 通过分子对接将关键靶点与活性成分的相互作用进行验证。**结果** 二冬汤方中共筛选到槲皮素, 山奈酚, 淫羊藿素, 豆甾醇, 汉黄芩素, 黄芩新素等22个活性化合物, 通过调控脂联素(ADIPOQ), 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1), 肿瘤坏死因子(TNF), 白细胞介素2(IL2)等18个关键靶点, 参与异种生物刺激的反应, 氧化还原酶活性, 细胞对脂质的反应, 对氧气水平的反应, 对激素的反应, 调节脂质代谢过程, 调节激酶活性等多个生物过程, 影响白介素-17、流体剪切应力, 脂肪细胞因子信号传导, 脂质和动脉粥样硬化, 胰岛素抵抗, 胰岛素, 胆固醇代谢, 多巴胺能突触, 胰高血糖素, 脂肪消化和吸收, 淀粉和蔗糖代谢等161个信号通路发挥治疗糖尿病的作用。分子对接结果显示槲皮素等主要活性化合物与关键靶点结合稳定。**结论** 二冬汤可通过调控多通路、多靶点治疗糖尿病。

关键词: 二冬汤; 糖尿病; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1000-3649(2025)08-0068-09

Mechanism of Erdong Decoction in treating diabetes based on network pharmacology and molecular docking technique

CHEN Hong¹, SHI Jing², LEI Shuangfu¹, YUAN Kun¹, ZHANG Fan¹, YOU Yuanyuan^{2, Δ}

(1. Neijiang Hygienism and Health Vocational College, Neijiang 641000, China; 2. School of Medicine of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of Erdong Decoction in the treatment of diabetes based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredients and targets of Erdong Decoction were obtained by TCMSP database and BATMAN database. Disease targets were collected through drug target database (TTD), GeneCards and OMIM databases. The intersection targets with diabetes mellitus (DM) were screened out. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed using STRING11.5 database and Cytoscape3.9.1 software. Matescape3.5 was used to perform gene ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genes (KEGG) pathway enrichment analysis. The interaction between key targets and active components was verified by molecular docking. **Results** A total of 22 active compounds such as quercetin, kaempferol, icariin, stigmaterol, wogonin and baicalein were screened in Erdong Decoction. Through the regulation of 18 key targets such as adiponectin (ADIPOQ), serine/threonine protein kinase (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), and interleukin 2 (IL2), they were involved in multiple biological processes such as heterogeneous biological stimulation, oxidoreductase activity, cell response to lipid, response to oxygen level, response to hormones, regulation of lipid metabolism, and regulation of kinase activity, affecting interleukin-17, fluid shear stress, and adipocytokine signaling, lipid and

基金项目: 成渝文化教育研究院重点课题(CYY-HX2021029902)。

第一作者: 陈红, 硕士, 讲师, 研究方向: 中药药效、药食两用物品开发, E-mail: 663844359@qq.com。

^Δ通讯作者: 游元元, 博士, 教授, 研究方向: 中药品种、品质、药效与资源开发, E-mail: 371431984@qq.com。

引用格式: 陈红, 施静, 雷双富, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨经典名方二冬汤治疗糖尿病的作用机制[J]. 四川中医, 2025, 43(8): 68-76.

atherosclerosis, insulin resistance, insulin, cholesterol metabolism, dopaminergic synapses, glucagon, fat digestion and absorption, starch and sucrose metabolism and other 161 signaling pathways play a role in the treatment of diabetes. Molecular docking results showed that quercetin and other major active compounds were stable binding to key targets, involving MAPK signaling pathway, cAMP signaling pathway and HIF-1 signaling pathway. **Conclusion** Erdong Decoction can treat diabetes by regulating multiple pathways and multiple targets.

Keywords: Erdong decoction; Diabetes mellitus; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

二冬汤是《古代经典名方目录（第一批）》收录的百首经方之一，出自清代程国彭所著《医学心悟》，其方由天门冬、麦冬、天花粉、黄芩、知母、人参、荷叶、甘草等药味组成，主治上消、渴而多饮。消渴病与西医之糖尿病的症状表现与病理特点相似，中医认为此病的病机为“火炎于上，阴亏于下，水火不相既济”，其治法多以养阴清热为主。二冬汤中天门冬养阴润燥，清火生津；麦冬养阴润肺，益胃生津，清心除烦；天花粉清热生津，清肺润燥；黄芩、知母苦降以泻肺胃之热；人参益气生津；荷叶清泄郁热；甘草调和诸药。八药合用，共奏滋阴降火、清热生津之效。

随着人们生活水平的提高，作为与生活方式和环境因素密切相关的慢性非传染性疾病，糖尿病的发病率逐年攀升，到2030年全球糖尿病患病率预计将超过10.2%^[1]。糖尿病患者持续的血糖升高可诱发机体产生诸多病理性改变，并继发相关并发症^[2,3]。从古代“消渴”到现代糖尿病，历代医家不断探索，传承发展着对此症的认识与治疗方法，其中二冬汤就是一剂良方^[4-6]。研究发现，二冬汤可通过增加胰岛素敏感性，改善胰岛功能有效治疗糖尿病病变^[7]；可以降低T2DM模型大鼠血糖和血脂水平，促进血胰岛素的分泌，增强体内抗氧化酶活性，从而纠正和改善T2DM模型大鼠糖代谢和脂代谢紊乱^[8]。在临床上，二冬汤联合西药用于治疗糖尿病以及相关并发症的作用逐渐得到证实。

尽管二冬汤治疗糖尿病有诸多报道^[9-11]，但作用机制尚不明确。本研究将借助网络药理学和分子对接技术，探讨二冬汤与糖尿病靶点之间的相互作用关系，试图阐释该经典名方治疗糖尿病的物质基础及其潜在的药理作用机制。

1 材料与方法

1.1 二冬汤作用靶点搜索

利用TCMSP完成二冬汤中有效成分及药物作用靶点的搜索，再根据所有化合物的口服生物利用度（Oral bioavailability, OB）和类药性（Druglike, DL）进行筛选，筛选标准来自TCMSP平台的推荐

值OB≥30%、DL≥0.18。

1.2 糖尿病疾病靶点搜索

利用GeneCards数据库获取糖尿病的靶点，运用主题词“Diabetes mellitus”进行搜索。

1.3 药物、疾病交集靶点搜索

运用Venny2.1.0处理，找到两者交集。

1.4 蛋白-蛋白相互作用网络的构建

本网络分析基于STRING数据库，将二冬汤与糖尿病的交集靶点录入STRING数据库进行搜索，选择人源性蛋白（靶点），得到关于二冬汤治疗本研究疾病的PPI网络。

1.5 二冬汤富集分析

从基因功能、信号通路两个层面，分别应用基因本体（Gene ontology, GO）、京都基因和基因组数据库（Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG）进行富集分析。

1.6 二冬汤核心靶点搜索

尽管PPI网络显示出各靶点间的相互作用，但较难从该网络中发现核心靶点，因此尚需寻找核心靶点，即与之连接线最多的靶点。将STRING数据库的结果导入Cytoscape3.9.1软件，利用软件Centiscape2.2算法得出结果。

1.7 二冬汤核心成分与关键靶基因的分子对接

从PubChem数据库（<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>）中下载分子的结构式，再从PDB数据库（<http://www.rcsb.org/>）下载核心蛋白结构域的pdb格式，通过Autodock Tools-1.5.7对靶蛋白进行除水、加氢、电荷，以及对不完整的残基进行修饰，再将蛋白-配体复合物中相关分子的坐标置于Grid Box，然后运行Vina脚本进行分子结合能计算，当Vina结合能≤-5.0 kcal·mol⁻¹说明两者形成稳定对接，最后运行Pymol寻找对接位点，对配体-受体复合物进行分子对接结果展示。

2 结果

2.1 药物-疾病共同靶点

利用TCMSP以及batman数据库完成了二冬汤中8个中药有效成分及药物作用靶点的搜索，

共搜集了 178 个化合物，作用靶点 227 个。利用 GeneCards 数据库将筛选得分大于10 的靶点以及 OMIM、TTD 数据库中疾病靶点，整合并删除重复值，经 UniPort 数据库规范化后得到 996 个疾病靶点。利用 Venn 作图取交集，经 venny 处理后，共找到 81 个共同靶点，如图 1 所示。

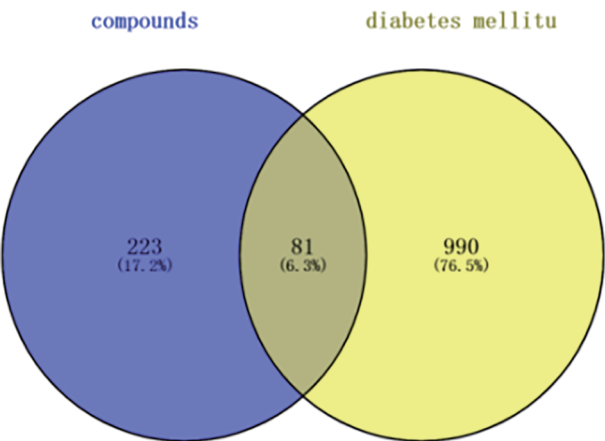


图 1 药物－疾病的靶点交集

2.2 化合物筛选结果

根据对应药物与疾病共同靶点个数，筛选靶点数 >5 的化合物作为主要活性化合物，共 22 个主要活性化合物，详见表 1。

2.3 PPI 网络构建

将 venny 中所得的结果代入 STRING11.5 数据库获得的 PPI 图，如图 2 所示。

2.4 富集分析

2.4.1 GO 功能分析 利用 Matescape3.5 平台对二冬汤改善糖尿病的潜在靶点进行 GO 分析，收集 P 值 <0.01、最小计数为 3 且富集因子 >1.5（富集因子是观测到的计数与偶然预期计数之间的比率）的项，所得结果如图 3 所示。二冬汤的生物过程包括细胞对有机环状化合物的反应，对异种生物刺激的反应，氧化还原酶活性，细胞对脂质的反应，对氧气水平的反应，对激素的反应，有机羟基化合物代谢过程，对无机物的反应，一元羧酸代谢过程，离子传输的调节，膜电位的调节，循环系统，炎症反应的调节，调节脂质代谢过程，调节激酶活性等过程来发挥治疗糖尿病的作用，详见表 2。

2.4.2 KEGG 通路分析 利用 Matescape3.5 平台对二冬汤改善糖尿病的潜在靶点进行 KEGG 分析，收集 P 值 <0.01、最小计数为 3 且富集因子 >1.5（富集因子是观测到的计数与偶然预期计数之间的比率）的项，所得结果如图 4 所示。

表 1 化合物筛选结果

成分	靶点数	分子量 (kDa)	来源
Quercetin(槲皮素)	49	302.236	天冬, 荷叶
Kaempferol(山奈酚)	45	286.230	甘草, 人参, 知母, 荷叶
Anhydroicaritin(淫羊藿素)	21	368.380	知母
Stigmasterol(豆甾醇)	16	574.831	知母, 人参, 黄芩, 天冬
Wogonin(汉黄芩素)	16	284.264	黄芩
Skullcapflavone II(黄芩新素)	15	374.341	黄芩
Isorhamnetin(异鼠李素)	14	316.262	荷叶
Baicalein(黄芩苷)	14	446.361	黄芩
7-Methoxy-2-methyl isoflavone (7-甲氧基-2-甲基异黄酮甲基异黄酮)	12	266.291	天冬
Acacetin(金合欢素)	11	284.270	黄芩
Beta-sitosterol(β-谷甾醇)	11	414.707	天冬, 人参, 黄芩
Rivularin(黄芩黄酮)	9	344.320	黄芩
Diosgenin(薯蓣皂素)	9	414.621	知母, 天冬
Methyl Ophiopogonanone B(甲基麦冬黄烷酮 B)	8	328.359	麦冬
Ophiopogonanone E(麦冬二氢高异黄酮 E)	8	360.358	麦冬
Asparamide(天门冬酰胺)	7	132.118	天冬
Asparagine(DL-天冬酰胺, 一水)	7	150.130	天冬
Moslosooflavone(苏莽苈黄酮)	7	298.290	黄芩
Oroxylin a(千层纸素 A)	7	284.263	黄芩
Uridine(尿苷)	6	244.200	麦冬
Ophiopogonanone A(麦冬二氢高异黄酮 A)	6	342.340	麦冬
Frutinone A(灌木远志酮 A)	6	264.232	人参

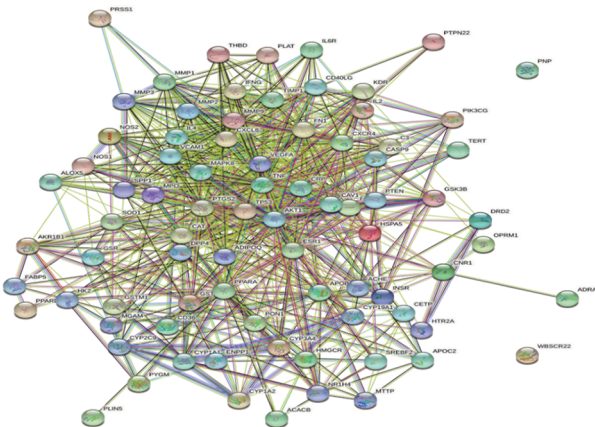


图 2 蛋白互作网络示意图

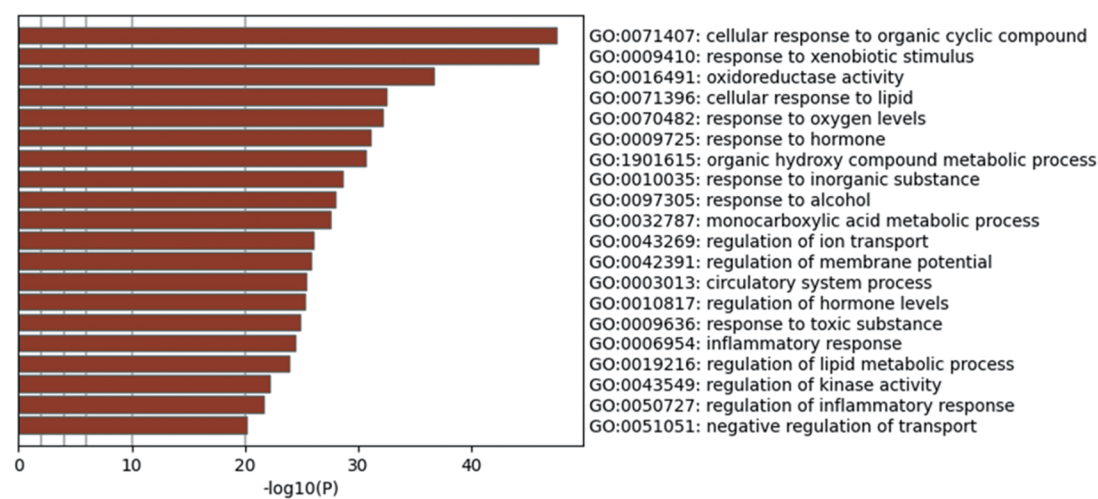


图3 Matescape3.5GO 分析结果图

表2 二冬汤治疗糖尿病作用的 GO 生物学功能富集分析结果

Category	Description	Count	Generatio(%)	Log10(P)	Log10(q)
GOBP	Cellular response to organic cyclic compound	62	20.20	-47.55	-43.20
GOBP	Response to xenobiotic stimulus	56	18.24	-45.96	-41.92
GOMF	Oxidoreductase activity	61	19.87	-36.64	-32.90
GOBP	Cellular response to lipid	49	15.96	-32.52	-28.95
GOBP	Response to oxygen levels	41	13.36	-32.16	-28.66
GOBP	Response to hormone	56	18.24	-31.08	-27.68
GOBP	Organic hydroxy compound metabolic process	46	14.98	-30.63	-27.28
GOBP	Response to inorganic substance	46	14.98	-28.62	-25.35
GOBP	Response to alcohol	34	11.07	-28.04	-24.80
GOBP	Monocarboxylic acid metabolic process	44	14.33	-27.59	-24.39
GOBP	Regulation of ion transport	49	15.96	-26.03	-22.91
GOBP	Regulation of membrane potential	40	13.03	-25.87	-22.81
GOBP	Circulatory system process	42	13.68	-25.35	-22.35
GOBP	Regulation of hormone levels	42	13.68	-25.32	-22.33
GOBP	Response to toxic substance	31	10.10	-24.90	-21.94
GOBP	Inflammatory response	42	13.68	-24.48	-21.55
GOBP	Regulation of lipid metabolic process	35	11.40	-23.94	-21.03
GOBP	Regulation of kinase activity	47	15.31	-22.13	-19.31
GOBP	Regulation of inflammatory response	35	11.40	-21.63	-18.81
GOBP	Negative regulation of transport	36	11.73	-20.18	-17.43

二冬汤通过调控脂质和动脉粥样硬化、癌症的通路、IL-17 信号通路、胰岛素抵抗、AGE-RAGE 信号通路、T 细胞受体信号通路、前列腺癌、非酒精性脂肪性肝病、PI3K-Akt 信号通路、脂肪细胞因子信号通路、HIF-1 信号通路、PPAR 信号通路、糖尿病性心肌病、VEGF 信号通路等 161 条通路。其中，

二冬汤治疗糖尿病主要通过如表所示的通路以及基因，包括脂质和动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、胰岛素信号通路、胆固醇代谢、多巴胺能突触、胰高血糖素信号通路、脂肪消化和吸收、淀粉和蔗糖代谢、I 型糖尿病、II 型糖尿病等条目，通过影响其基因通路来达到治疗糖尿病的目的，详见表 3、表 4、图 4。

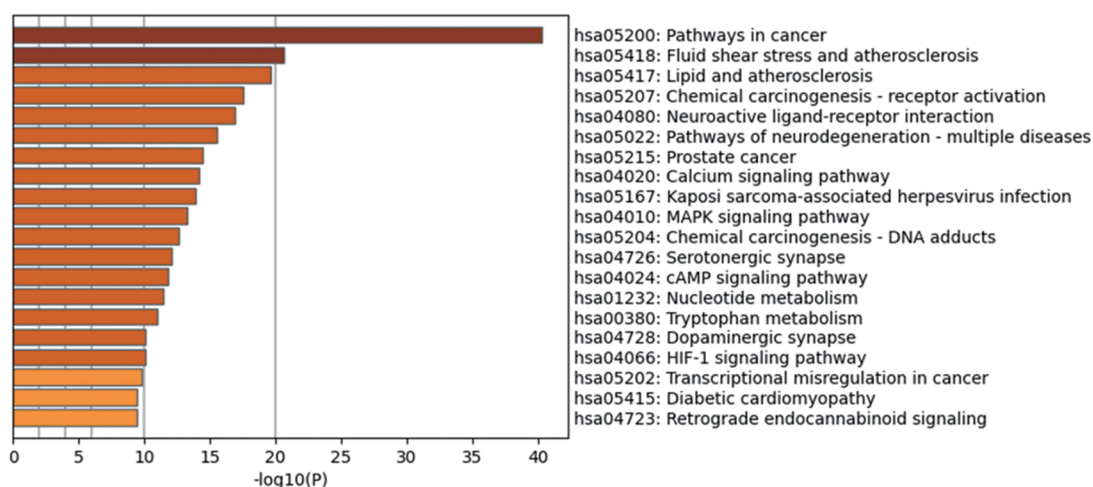


图4 KEGG 结果图

2.5 核心靶点筛选结果

将 STRING 数据库的结果导入 Cytoscape 软件, 利用软件 centiscape2.2 算法得出结果。筛选条件为: Degree unDir>20.379746835443036, Closeness unDir>0.007118796490988756, Betweenness unDir>65.64556962025317, 最终筛选出 18 个关键靶点, 如表 5 所示。

2.6 分子对接结果

将淫羊藿素, 天冬酰胺, 甲基麦冬二氢高异黄酮 B, 麦冬二氢高异黄酮 E, 山奈酚, 豆甾醇, 薯蓣皂素, 槲皮素, 金合欢素与 PPARA, CAT, AKT1, CXCL8, ESR1, VEGFA, FOS, TNF 进行分子对接。通常考虑结合能低于 $-4.25 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 表明受体与配体有相应的结合能力, 低于 $-5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,

表3 KEGG 前 20 条通路

GO	Description	Count	Generatio(%)	Log10(P)
hsa05200	Pathway sincancer	57	18.57	-40.31
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	23	7.49	-20.62
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	26	8.47	-19.67
hsa05207	Chemical carcinogenesis-receptor activation	24	7.82	-17.51
hsa04080	Neuroactivelig and-receptor interaction	29	9.45	-16.92
hsa05022	Pathways of neurodegeneration-multiple diseases	31	10.10	-15.52
hsa05215	Prostate cancer	16	5.21	-14.48
hsa04020	Calcium signaling pathway	22	7.17	-14.15
hsa05167	Kaposisarcoma-associated herpes virus in fection	20	6.51	-13.89
hsa04010	MAPK signaling pathway	23	7.49	-13.29
hsa05204	Chemical carcinogenesis-DNA adducts	13	4.23	-12.65
hsa04726	Serotonergic synapse	15	4.89	-12.06
hsa04024	cAMP signaling pathway	19	6.19	-11.80
hsa01232	Nucleotide metabolism	13	4.23	-11.43
hsa00380	Tryptophan metabolism	10	3.26	-10.95
hsa04728	Dopaminergic synapse	14	4.56	-10.06
hsa04066	HIF-1signaling pathway	13	4.23	-10.03
hsa05202	Transcription alm is regulation in cancer	16	5.21	-9.79
hsa05415	Diabetic cardiomyopathy	16	5.21	-9.46
hsa04723	Retrograde endocannabinoid signaling	14	4.56	-9.39

表 4 二冬汤治疗糖尿病直接作用靶点 KEGG 通路分析

条目	基因	数目	%	P 值
Lipid and atherosclerosis	AKT1, CXCL8, CD36, CD40LG, FOS, APOB, CASP9, CYP1A1, CYP2C9, GSK3B, HSPA5, MMP1, MMP3, MMP9, MAPK8, TNF, TP53, VCAM1	18	22.2	5.90E-12
Insulin resistance	ACACB, AKT1, CD36, GSK3B, INSR, PPARA, MAPK8, PTEN, PYGM, TNF, FOS, IL6R, CXCL8, ADIPOQ, C3, GSR, MMP2, MMP9, HK2	10	12.3	5.40E-07
T cell receptor signaling pathway	AKT1, CD40LG, FOS, GSK3B, IFNG, IL2, IL4, MAPK8, TNF	9	11.1	4.40E-06
Insulin signaling pathway	AKT1, ACACB, PYGM, GSK3B, HK2, INSR, MAPK8	7	8.6	1.60E-03
Type II diabetes mellitus	HK2, INSR, MAPK8, TNF, ADIPOQ	5	6.2	8.00E-04
Dopaminergic synapse	AKT1, FOS, DRD2, GSK3B, MAPK8,	5	6.2	3.30E-02
Starch and sucrose metabolism	ENPP1, PYGM, HK2, MGAM,	4	4.9	4.30E-03
Cholesterol metabolism	CD36, APOB, APOC2, CETB,	4	4.9	1.10E-02
Glucagon signaling pathway	ACACB, AKT1, PPARA, PYGM	4	4.9	7.50E-02
Fat digestion and absorption	CD36, APOB, MTPP	3	3.7	5.90E-02
Type I diabetes mellitus	IFNG, IL2, TNF	3	3.7	5.90E-02

表 5 二冬汤治疗糖尿病的关键靶点

Name	Degree unDir	Closeness unDir	Betweenness unDir
ADIPOQ	40	0.00862069	298.2349372
PPARA	44	0.008928571	630.0431227
CAT	41	0.008547009	164.1374429
FOS	32	0.008064516	157.3830277
AKT1	56	0.010000000	549.7067966
PTGS2	45	0.009009009	190.0580339
TNF	57	0.01010101	488.0767719
FN1	38	0.008333333	70.50059098
IL2	32	0.0078125	83.36039953
IL4	35	0.008196721	76.07574468
APOB	23	0.007407407	76.46819298
CRP	36	0.008264463	155.2036111
TP53	48	0.009174312	229.3207788
CXCL8	38	0.008403361	68.62060795
MMP9	39	0.008474576	137.263496
SPP1	23	0.007352941	77.04221881
ESR1	38	0.008333333	142.2903417
VEGFA	49	0.009259259	210.0574992

表明具有较好的结合活性，小于 $-7.0\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 有强烈的结合活性^[12]。分子对接结果如表 6 所示，可视化对接如图 5 所示。

表 6 分子对接结果

蛋白	化合物	CAS	结合自由能/ $\text{Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$
PPARA	Anhydroicaritin(淫羊藿素)	118525-40-9	-6.7
CAT	Asparagine(天冬酰胺)	3130-87-8	-5.4
AKT1	MethylOphiopogonanone B (甲基麦冬二氢高异黄酮B)	74805-91-7	-8.2
AKT1	Ophiopogonanone E(麦冬二 氢高异黄酮E)	588706-66-5	-8
CXCL8	Kaempferol(山奈酚)	520-18-3	-8.4
ESR1	Stigmasterol(甾甾醇)	83-48-7	-6.4
ESR1	Kaempferol(山奈酚)	520-18-3	-8.1
VEGFA	Diosgenin(薯蓣皂素)	512-04-9	-8.4
FOS	Quercetin(槲皮素)	117-39-5	-8.3
TNF	Acacetin(金合欢素)	480-44-4	-7.9

3 讨 论

本研究通过网络药理学的方法探讨了二冬汤治疗糖尿病的机制，通过对化合物、靶点以及疾病靶点的筛选,构建药物 - 疾病靶点交集,构建 PPI 网络，找到关键靶点 18 个，筛选到靶点数 >5 的主要活性化合物。通过通路富集分析，有 161 条通路和多个生物过程参与二冬汤治疗糖尿病的作用。主要信号通路有流体剪切应力，非酒精性脂肪肝疾病，调节脂肪细胞中的脂解作用凋亡，脂肪细胞因子信号传导，脂质和动脉粥样硬化，胰岛素抵抗，胰岛素，

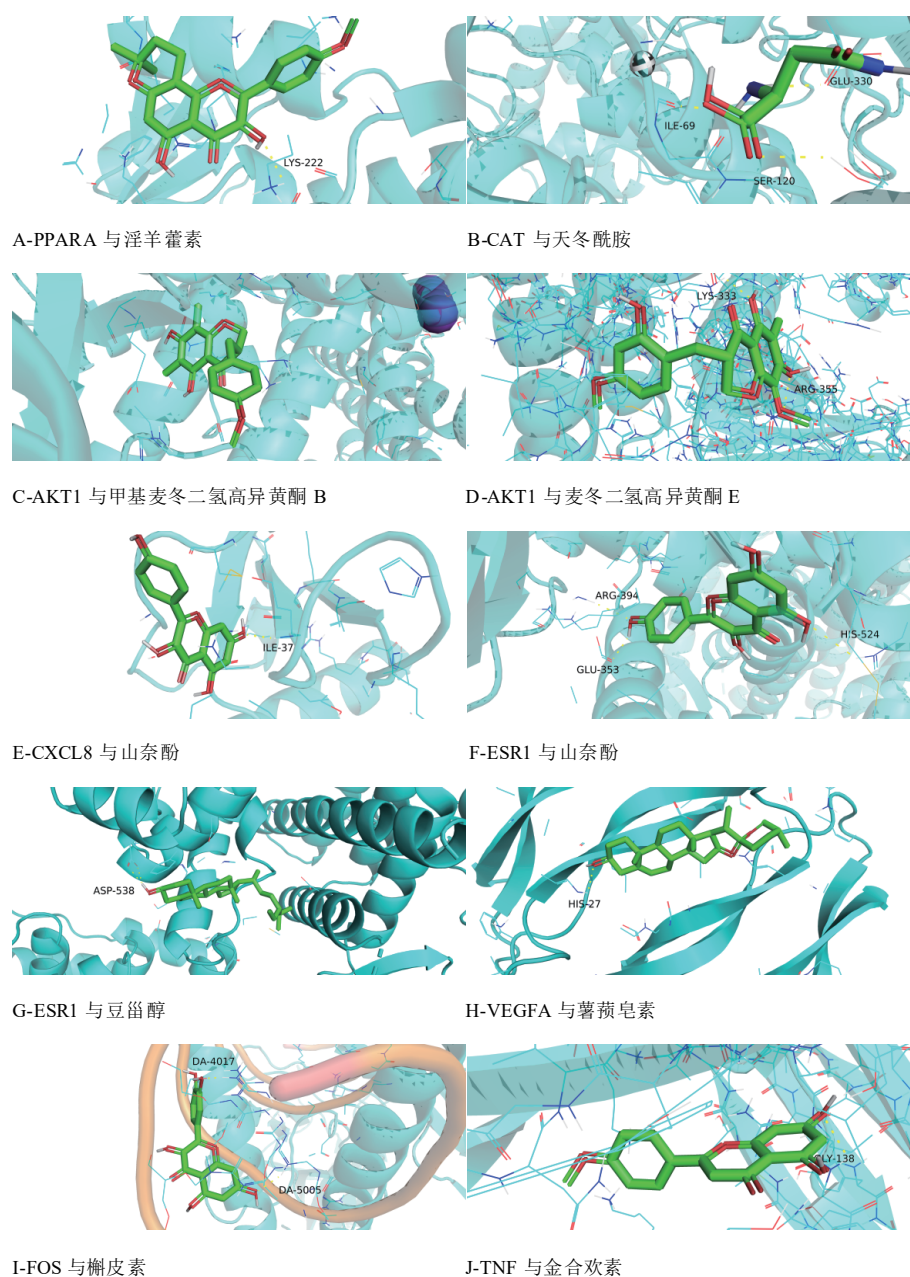


图5 结合能 $<-5\text{kcal/mol}$ 的二冬汤治疗糖尿病靶点与化合物分子对接结果

胆固醇代谢,多巴胺能突触,胰高血糖素,脂肪消化和吸收,淀粉和蔗糖代谢等。

进一步分析 KEGG 信号通路,二冬汤作用主要的信号通路是 MAPK, cAMP 以及 HIF-1。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路是胰岛素信号的级联通路,此通路可通过多途径调节肝脏代谢,促进糖的吸收与利用,增加胰岛素敏感性并改善胰岛素抵抗,并且与葡萄糖稳态有密切的关系^[13]。cAMP 信号通路属于环核苷酸系统,别称为 PKA 系统,此通路的用途是在细胞内参与调节细胞内第二信使 cAMP 的水平,通过活化 cAMP 依赖的 PKA 使下游靶蛋白磷酸化,在细胞代谢方面发

挥着重要作用。HIF-1 信号通路包括了 PI3K-Akt/HIF-1 α , MAPK/HIF-1 α 等通路。PI3K-AKT 是胰岛素信号转导的主要途径,也是调控血糖的主要信号通路^[14],PI3K/AKT 通过介导生物生长、葡萄糖稳态、脂质代谢等关键细胞生理过程发挥调控血糖作用^[15]。HIF-1 α 调控着 40 多种基因的转录,包括促红细胞生成素、葡萄糖转运蛋白、糖酵解酶、血管内皮生长因子和其它基因蛋白产物能增加氧输送或促进缺氧新陈代谢,从而达到治疗糖尿病的作用。

本研究结果显示,脂联素 (ADIPOQ),过氧化物酶体增殖活化受体 (PPARA),氯霉素乙酰转移酶 (CAT),丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1),

前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2), 肿瘤坏死因子 (TNF), 白细胞介素 2 (IL2), 白细胞介素-8 (CXCL8), 雌激素受体 α (ESR1), 血管内皮生长因子 (VEGFA) 等 18 个靶点为作用于疾病的关键靶点。AKT1 作为 AKT 激酶之一, 可参与调控细胞增殖, 能够诱导葡萄糖转运来调节葡萄糖的摄取, 从而达到治疗糖尿病的作用^[16]。AKT 在调节胰岛素依赖的新陈代谢应答方面扮演着重要角色^[17], 激活 AKT 后, 可发挥调节糖摄取、脂质代谢等作用。分子对接结果显示, PPARG 与淫羊藿素, AKT1 与甲基麦冬二氢高异黄酮 B, AKT1 与麦冬二氢高异黄酮 E, CXCL8 与山奈酚, ESR1 与山奈酚, VEGFA 与薯蓣皂素等具有较好的结合活性。山奈酚能够增加 3T3-L1 细胞对葡萄糖的摄取, 作用效果类似于胰岛素增敏剂, 在不影响脂肪生成和代谢的情况下发挥治疗作用^[18], 并且能够通过抑制巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄入, 起到对动脉粥样硬化干预作用。淫羊藿素通过调节 GLUT4 实现对血糖的控制从而起到对糖尿病的干预作用^[19], 并且能够抑制 α -糖苷酶, 延缓淀粉在小肠水解成葡萄糖的过程, 从而降低餐后血糖^[20]。薯蓣皂素降血脂、降血糖、抗炎等多种作用, 可通过抑制促炎细胞因子、酶和黏附分子的产生^[21], 减弱碳水化合物代谢酶活性的调节作用来达到改善糖尿病的作用^[22]。槲皮素能增加 MAPK 的表达水平和促进 MAPK 磷酸化, 而 MAPK 通过磷酸化靶蛋白来调控信号通路, 促进脂肪酸氧化、抑制肝脏对糖的输出、降低脂肪生成和三酰甘油的合成, 从而发挥能量代谢功能^[23], 进而达到改善糖尿病的作用。

综上所述, 二冬汤可能是通过槲皮素, 山奈酚, 淫羊藿素, 豆甾醇等主要活性成分, 作用于 FN1, PPARG, CAT, AKT1, CXCL8, ESR1, VEGFA, FOS, TNF 等潜在核心靶点, 参与氧化还原酶活性, 细胞对脂质的反应, 调节脂质代谢过程等生物过程, 调控 MAPK, cAMP 以及 HIF-1 等信号通路, 从而发挥治疗糖尿病的作用。本研究结果有待进一步的体内外实验加以验证, 可为二冬汤治疗糖尿病的临床应用提供参考。

参考文献

[1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes

Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2019, 157: 107843.

- [2] Beck NH, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Investigation, 1994, 94(5): 1714-1721.
- [3] Gargeya R, Leng T. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning[J]. Ophthalmology, 2017, 124(7): 962-969.
- [4] 王丽茹. 中医药治疗糖尿病消渴症的研究进展[J]. 中国处方药, 2016, 14(1): 13-14.
- [5] 师美凤. 二冬汤对糖尿病前期患者胰腺 β 细胞功能的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(5): 39-40.
- [6] 魏军平. 中西医结合防治糖尿病临床研究现状及发展趋势[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(1): 13-15.
- [7] 田锦鹰, 马祖等, 陈国姿, 等. 二冬汤对糖尿病前期胰腺 β 细胞功能的影响[J]. 河北中医, 2014, 36(5): 694-696.
- [8] 袁新国, 谢梦洲, 杨英, 等. 二冬汤和有氧运动对2型糖尿病大鼠糖代谢和脂代谢的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(28): 3610-3613.
- [9] 徐雯珺, 华文进, 陈慧, 等. 滋水清肝饮加减联合二冬汤加减对糖尿病合并甲状腺功能亢进症患者内分泌代谢的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(6): 736-739.
- [10] 李少锋, 杜少辉. 甘桔二冬汤治疗糖尿病便秘的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(8): 1133-1136.
- [11] 袁新国, 谢梦洲, 杨英, 等. 二冬汤和有氧运动对2型糖尿病大鼠糖代谢和脂代谢的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(28): 3610-3613.
- [12] 龚普阳, 郭瑜婕, 李晓朋, 等. 基于网络药理学与分子对接技术的金花清感颗粒防治新型冠状病毒肺炎的潜在药效物质研究[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1685-1693.
- [13] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 氧化苦参碱抑制p38MAPK通路减轻高脂喂养胰岛素抵抗小鼠氧化应激[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2872-2876.
- [14] 刘培, 王鹏飞, 王科, 等. 基于PI3K/Akt通路的中药治疗糖尿病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 220-228.
- [15] 王笑, 王甄真, 陈雁. PI3K/AKT信号通路在维持血糖平衡中的作用[J]. 生命科学, 2013, 25(2): 133-139.
- [16] Dandawate S, Williams L, Joshee N. Scutellaria extract and wogonin inhibit tumor-mediated induction of T(reg) cells via inhibition of TGF- β 1 activity[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2012, 61(5): 701-711.
- [17] Vasudevan KM, Garraway LA. AKT signaling in physiology and disease[J]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2010, 347(1): 105-133.
- [18] Cruz BG, Tintino SR, Coutinho HD. Evaluation of antibacterial and enhancement of antibiotic action by the flavonoid kaempferol 7-O- β -D-(6"-O-cumaroyl)-glucopyranoside isolated

- from *Croton tiglium* [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 143(6): 104-144.
- [19] 郭聪颖. 基于PI3K/Akt/GLUT4信号通路结合网络药理学研究橙黄决明素对改善胰岛素抵抗作用的机制[D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [20] 南敏伦. 淫羊藿苷及其降解产物抑制 α -葡萄糖苷酶活性研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2015.
- [21] Chen Y, Tang YM, Yu SL, *et al.* Advances in the pharmacological activities and mechanisms of diosgenin[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2015, 13(8): 578-587.
- [22] Saravanan G, Ponnuragan P, Deepa MA, *et al.* Modulatory effects of diosgenin on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism and glycogen content in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Canadian Journal of Diabetes*, 2014, 38(6): 409-414.
- [23] Al-Hazmi N, Alhazzazi T, Williams G, *et al.* DNA replication licensing factor MCM2, geminin, and Ki67 define proliferative state and are linked with survival in oral squamous cell carcinoma[J]. *European Journal of Oral Sciences*, 2018, 126(3): 186-196.

(收稿日期: 2025-02-26; 本文编辑: 汪怡婷)