

基于网络药理学探讨党参从脾论治糖尿病胃轻瘫的作用机制

黄媛¹ 杨雅萍¹ 杨婷¹ 陈霞^{1,2*}

1 云南中医药大学第一附属医院 脾胃科 2 云南中医药大学 第一临床医学院

DOI:10.12238/fcmr.v7i2.14502

[摘要] 目的: 糖尿病胃轻瘫(DGP)是糖尿病的常见并发症,本研究通过网络药理学技术体系,系统解析党参基于“健脾”理论治疗DGP的潜在作用路径。方法: 通过多个数据库筛选党参活性成分及作用靶点,结合GeneCards、OMIM等数据库获取DGP相关靶点,构建“成分-靶点-疾病”网络,进行富集分析,并探讨党参从脾论治DGP的作用机制。结果: 筛选获得党参活性成分21个,其作用靶点244个,DGP疾病靶点965个,党参与DGP共同靶点29个。得到党参治疗DGP的主要成分为木樨草素、7-甲氧基-2-甲基-异黄酮、豆甾醇、黄豆黄素等。KEGG通路富集分析表明,共同靶点主要富集于癌症通路、钙信号通路、HIF-1信号通路、cAMP/CGMP-PKG通路及PPAR、NF- κ B、JAK-STAT等代谢与炎症调控通路。结论: 党参治疗DGP具有多靶点、多成分等特点。

[关键词] 网络药理学; 党参; 糖尿病胃轻瘫; 从脾论治

中图分类号: R587.1 文献标识码: A

Exploration of the Mechanism of Codonopsis pilosula in Treating Diabetic Gastroparesis from the Spleen Perspective Based on Network Pharmacology.

Yao Huang¹ Yaping Yang¹ Ting Yang¹ Xia Chen^{1,2*}

1 Gastroenterology Department, First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine

2 First Clinical Medical College, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] Objective: Diabetic gastroparesis (DGP) is a common complication of diabetes. In this study, through the network pharmacology technology system, the potential action path of Codonopsis pilosula in the treatment of DGP based on the theory of 'invigorating spleen' was systematically analyzed. Methods: The active components and targets of Codonopsis pilosula were screened by multiple databases, and the related targets of DGP were obtained by combining GeneCards, OMIM and other databases. The 'component-target-disease' network was constructed for enrichment analysis, and the mechanism of Codonopsis pilosula in treating DGP from spleen was discussed. Results: A total of 21 active components of Codonopsis pilosula were screened, including 244 targets, 965 DGP disease targets, and 29 common targets of Codonopsis pilosula participating in DGP. The main components of Codonopsis pilosula in the treatment of DGP were luteolin, 7-methoxy-2-methyl-isoflavone, stigmasterol, glycitein and so on. KEGG pathway enrichment analysis showed that the common targets were mainly enriched in cancer pathway, calcium signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, cAMP / CGMP-PKG pathway, PPAR, NF- κ B, JAK-STAT and other metabolic and inflammatory regulatory pathways. Conclusion: The treatment of DGP by Codonopsis pilosula has the characteristics of multi-component, multi-target and multi-channel.

[Key words] network pharmacology; codonopsis pilosula; diabetic gastroparesis; treatment based on regulating the spleen

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)指排除了任何机械性梗阻等原因之外的胃动力障碍,主要表现为恶心、呕吐、餐后饱胀感等^[1]。流行病学数据显示,糖尿病患者中胃轻瘫发生率随病程延长呈上升趋势,临床约50%~70%^[2]。中医根据DGP

的临床表现,将其归属为“消渴”继发的“呕吐”“痞满”等范畴,脾胃虚弱是其基本病机,临床上诸多医家多以益气健脾和胃为治法,故而健脾益气类中药可作为治疗DGP的重要切入点^[3]。

中医药治疗具有个体化、多靶点综合干预等优势。研究表明^[4-5],通过中药可以调节DGP患者的肠道菌群、促进葡萄糖氧化分解、改善其胰岛素抵抗等从而缓解症状。课题组在临床实践中发现,导师治疗DGP的常用方剂如香砂六君子汤、健脾通络方等,均配伍党参以健脾益气。党参始见于清代吴仪洛的《本草从新》:“党参,甘平补中,益气,和脾胃,除烦渴。中气微虚,用以调补,甚为平安。”是治疗脾虚证的要药。现代药理研究表明,党参具有多种药理作用,包括调节胃收缩、保护胃肠道黏膜及调节血糖、抗溃疡、抗缺氧、抗应激等^[6]。课题组前期基于导师对脾胃虚弱型DGP患者的胃黏膜进行深入研究,以及对“脾主肌肉”与胃黏膜关系的探索,为我们更好地从脾来论治党参在DGP中的优势提供了便利。因此,我们运用网络药理学的方法,为后续临床治疗及实验研究提供理论基础和研究思路。

1 资料与方法

1.1 党参活性成分及靶点筛选

通过中药系统药理学数据库 (TCMSP) 检索“党参”,设定口服生物利用度 (OB) ≥30%、类药性 (DL) ≥0.18 的筛选阈值,提取其活性成分^[7]。同时,从TCMSP数据库中收集党参活性成分的.mol2的结构式,导入Swiss Target Prediction数据库中,以top15^[8]为阈值从中预测其靶点基因。整合TCMSP以及Swiss Target Prediction数据库预测的基因靶点,合并与删除重复项后,获得党参的活性成分及其对应的作用靶点。

1.2 糖尿病胃轻瘫 (DGP) 相关靶点及交集靶点的获取

在GeneCards、OMIM、TTD、DrugBand、NCBI数据库中以“diabetic gastroparesis”为关键词进行检索,获取与DGP相关的靶点基因。

1.3 构建“党参活性成分-DGP交集靶点”网络图

通过Venny2.1.0在线平台制作韦恩图,获取党参活性成分靶点与DGP相关靶点的交集靶点;借助Cytoscape 3.10.2可视化工具,构建“党参活性成分-DGP 共同靶点”网络模型。

1.4 PPI网络的构建和关键靶点的选择

将韦恩图中得到的党参与DGP的交集靶点数据上传至String数据库,物种选择“homosapiens”,置信度分数 (combinedscore) ≥ 0.4,构建PPI网络,根据节点的度值筛出关键靶点。

1.5 基因本体论 (gene ontology, GO) 分析和KEGG通路富集分析

将党参与DGP的交集基因导入Metascape数据库,并利用微生信平台进行GO和KEGG富集分析。

2 结果Results

2.1 党参活性成分与DGP相关靶点的筛选

通过文献和TCMSP数据库检索,共获得21个党参的活性成分(见表1)。将TCMSP和Swiss Target Prediction数据库预测的党参靶点基因进行整合,经去重处理后,最终获得244个有效作用靶点。

表1 党参有效成分信息

序号	分子编号	活性成分名称	OB(%)	DL
1	MOL001006	Poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol(海绵甾-7,22E-二烯-3β-醇)	42.98	0.76
2	MOL002140	Perlolylrine(川芎嗪)	65.95	0.27
3	MOL002879	Diop(邻苯二甲酸二异辛酯)	43.59	0.39
4	MOL003036	ZINC03978781	43.83	0.76
5	MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	43.83	0.76
6	MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone(7-甲氧基-2-甲基-异黄酮)	42.56	0.2
7	MOL004355	Spinasterol(菠菜甾醇)	42.98	0.76
8	MOL004492	Chrysanthemaxanthin(菊黄质)	38.72	0.58
9	MOL005321	Frutinone A(灌木远志酮 A)	65.9	0.34
10	MOL000006	luteolin(木樨草素)	36.16	0.25
11	MOL006554	Taraxerol(蒲公英赛醇)	38.4	0.77
12	MOL006774	stigmast-7-enol(豆甾-7-烯醇)	37.42	0.75
13	MOL007059	3-beta-Hydroxymethyllenetanshinquinone(3-β-羟甲基莲心醌)	32.16	0.41
14	MOL007514	methyl icosan-11,14-dienoate(甲基二十碳-11,14-联烯酯)	39.67	0.23
15	MOL008391	5alpha-Stigmastan-3,6-dione(5α-豆甾-3,6-二酮)	33.12	0.79
16	MOL008393	7-(beta-Xylosyl)cephalomannine_qt(7-(β-木糖基)三尖杉宁碱_qt)	38.33	0.29
17	MOL008397	Daturilin(达图里林)	50.37	0.77
18	MOL008400	glycitein(黄豆黄素)	50.48	0.24
19	MOL008406	Spinoside A(司盘昔 A)	39.97	0.4
20	MOL008407	(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl]-10,13-dimethyl-1,2,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one((8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-乙基-6-甲基庚-3-烯-2-基]-10,13-二甲基-1,2,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二氢环戊[a]菲-3-酮)	45.4	0.76
21	MOL008411	11-Hydroxyrankinidine12-(11-羟基兰金氏斯肠草碱)	40	0.66

2.2 DGP靶点的预测及筛选党参在DGP治疗上的潜在作用靶点

本研究借助 GeneCards、OMIM、TTD、DrugBand、NCBI等权威数据库,针对DGP疾病靶点展开了全面检索。在获取相关数据整理去重后,最终确定了965个疾病靶点。运用Venny2.2.1在线平台绘制韦恩图,成功筛选出29个潜在作用靶点(见图1)。

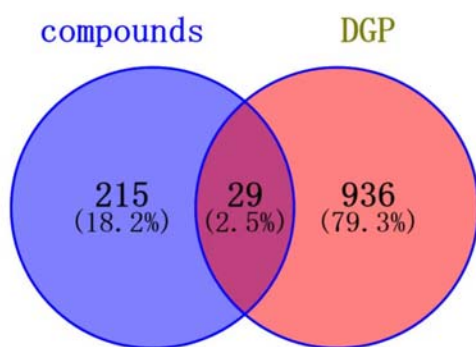


图1 党参-DGP潜在靶点韦恩图

2.3 “党参活性成分-DGP预测靶点”网络图的构建

运用Cytoscape3.10.2软件构建“党参活性成分-DGP预测靶点”网络图(图2)。将有效药物成分节点进行了特别设置,使得连接潜在靶点数量越多的节点显示得越大。我们筛选出了4个明显大于其他节点的成分,分别为luteolin(木樨草素)、7-Methoxy-2-methyl isoflavone(7甲氧基-2-甲基-异黄酮)、Stigmasterol(豆甾醇)以及glycitein(黄豆黄素)。表明该4个节点所对应的单体成分可被视为党参用于治疗DGP的关键有效药物成分。

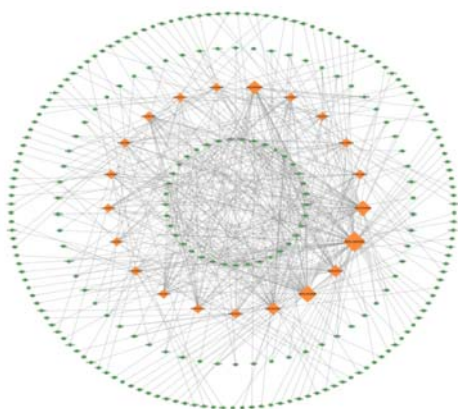


图2 “党参活性成分-DGP预测靶点”网络图

2.4 PPI网络的构建和关键靶点的选择

将韦恩图中获取的党参与DGP的交集靶点数据上传至String数据库以此构建PPI网络。把构建好的PPI网络导入Cytoscape 3.10.2软件,相关结果如图3所示。在这个可视化的网络中,依据节点的度值筛选出了排名前十的关键靶点,具体如图4所示。该靶点可被认定为党参作用于DGP的靶点中的关键所在。

2.5 G0功能富集分析

运用Metascape数据库开展G0功能富集分析。结果显示,共计获得6724条G0富集条目。其中,生物过程(biological process, BP)相关条目有5248条,细胞组成(cell composition, CC)相关条目500条,分子功能(molecular function, MF)相关条目976条。借助微信平台更直观地展示结果,依据P值大小,分别选取排

名前10的条目绘制了G0功能富集分析柱状图(详见图5)。

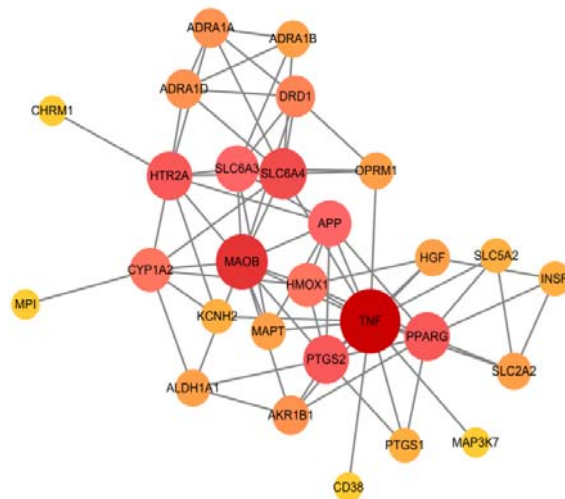


图3 党参治疗DGP的蛋白质相互作用(PPI)网络

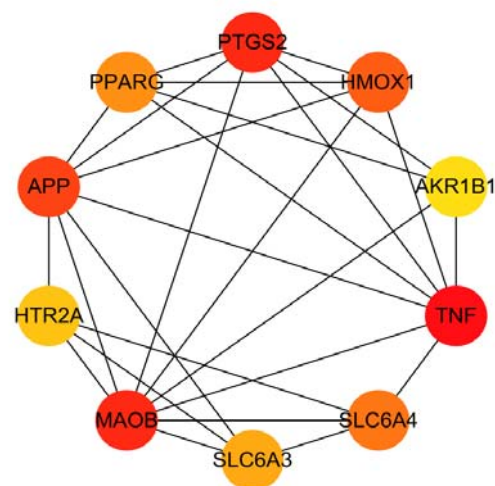


图4 党参治疗DGP的前十关键靶点图

2.6 KEGG通路富集分析

利用Metascape数据库,将 $P < 0.01$ 作为筛选条件,针对党参治疗DGP的潜在作用靶点开展KEGG分析。结果显示,共获得278条相关通路。随后借助微生信在线平台,按照P值从小到大的顺序,挑选排名前20的条目,绘制KEGG通路富集分析气泡图(具体见图6)。

3 讨论

中医认为脾虚是DGP的基本病机,若脾气虚弱,无力散精,则会导致血糖调节失衡^[9]。由于水谷精微无法正常输布全身,脾胃运化功能失常,最终导致胃蠕动减慢、排空延迟,出现恶心、呕吐、腹胀、早饱等一系列临床症状^[10-11]。

党参的药理作用涵盖生津润燥与健脾助运两方面,前者针对消渴症状发挥治标作用,后者通过增强脾胃运化功能实现治

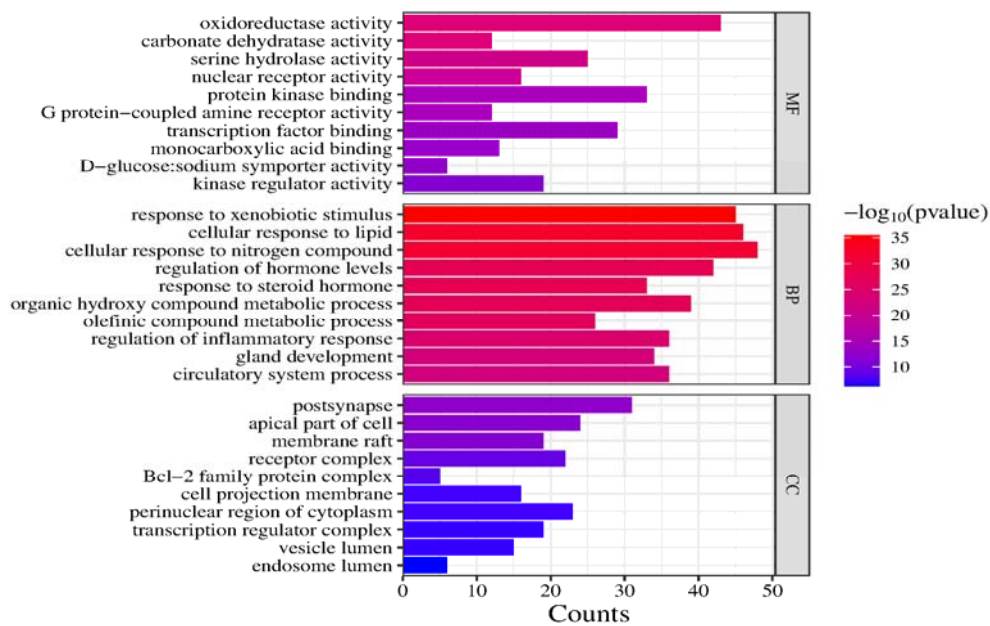


图 5 党参治疗 DGP 的 GO 分析结果柱状图

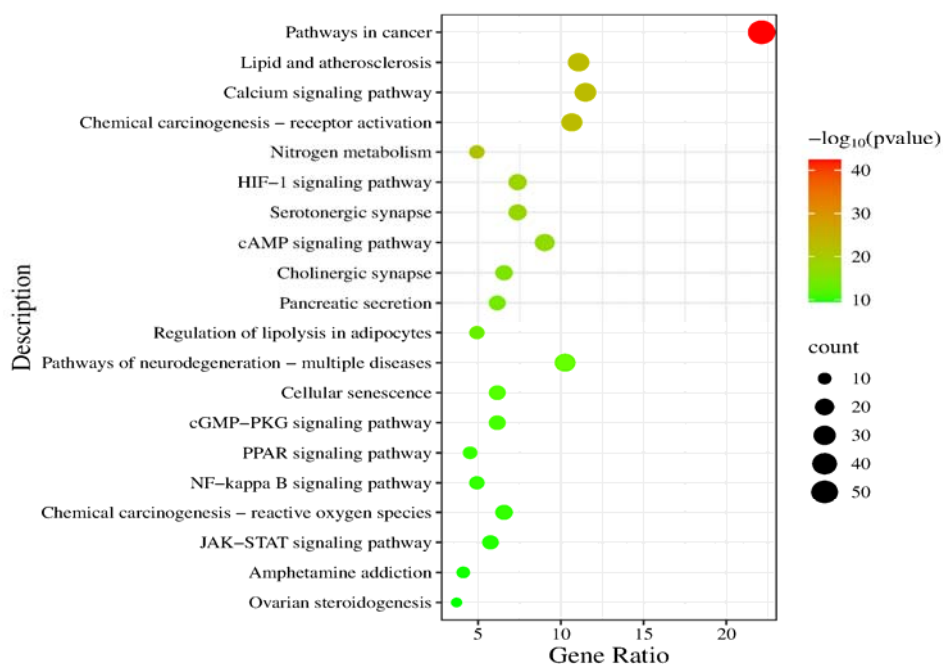


图 6 党参治疗 DGP 的 KEGG 通路富集分析气泡图

本功效。研究证实,党参提取物如党参多糖、党参总皂苷等具有调节血糖、血脂以及减轻胰岛素抵抗等作用^[12]。党参煎剂能够保护胃黏膜免受急性坏死性物质的损伤^[13],其抗损伤机制可能与调控胃黏膜内前列腺素合成和释放有关^[14]。因此我们认为,党参用于调节血糖,可发挥其健脾助运、生津润燥之效,从而实现精微循行如常、诸脏得以濡养的目的。

我们通过网络药理学分析,筛选出党参的关键活性成分

为木樨草素、7-甲氧基-2-甲基-异黄酮、大豆甾醇以及黄豆黄素等。研究证实,木樨草素具有抗炎、抗氧化、调节免疫等多种药理活性^[15],其作用机制涵盖恢复胰岛 β 细胞功能、改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢以及减轻氧化应激和炎症反应等多个方面^[16]。木樨草素可通过下调cAMP信号通路相关水通道蛋白表达,减轻肠Cajal间质细胞损伤,进而改善胃肠动力^[17]。脂质代谢紊乱是2型糖尿病发生发展的关键因素,木樨草素可通过

提高白色脂肪组织中PPAR- γ 表达,经过一系列反应促进脂肪分解^[18]。木犀草素不仅可作用于SIRT1/PGC-1 α 等多种信号通路起到维持糖代谢稳态的作用,并且能够抑制NF- κ B信号通路、TNF- α 的产生^[16]。7-甲氧基-2-甲基-异黄酮具有降低2型糖尿病风险的作用^[17-18]。豆甾醇具有调节脂质代谢、抗炎、抗氧化等作用^[19]。黄豆黄素所属的异黄酮类化合物可通过刺激PPAR- γ 激活基因表达,调节血糖血脂代谢并降低胰岛素抵抗^[20]。

通过PPI网络预测我们得出,TNF、PTGS2、PPARG、MAOB等为治疗DGP的核心靶点。研究证实,糖尿病患者体内可检测到PTGS2的表达,且其与晚期糖基化终产物(AGEs)及其受体(RAGE)表达增加密切相关^[21]。炎症状态下,PTGS2被促炎因子诱导表达,催化生成前列腺素E₂(PGE₂),其通过作用于胃平滑肌细胞上的前列腺素受体,可能抑制胃动力相关离子通道或干扰神经递质释放,导致胃蠕动减弱和排空延迟。TNF可通过激活胃壁细胞内的NF- κ B信号通路,诱导胃平滑肌细胞凋亡和肌间神经丛损伤,破坏胃动力调控的神经-肌肉网络,还可上调诱导型一氧化氮合酶(iNOS),增加一氧化氮(NO)生成,过度抑制胃平滑肌收缩^[22]。PPARG作为治疗代谢综合征的重要靶点之一,在糖代谢、胰岛素抵抗、炎症及肥胖等方面具有重要生物学效应,它不仅可以通过抑制NF- κ B信号通路介导的促炎反应调节肠道稳态,还能促进PI3K和葡萄糖转运蛋白4基因表达,增强外周胰岛素效应并促进葡萄糖摄取^[23-25]。

GO功能富集分析结果显示,党参作用于DGP的靶点主要参与了生物过程和分子功能等方面。在生物过程中,涉及对外源性刺激的反应、细胞对脂质的反应、炎症反应等多个重要过程;在分子功能方面,主要包括酶活性、受体结合等。

在KEGG分析结果中,党参可能通过癌症通路、钙信号通路、HIF-1、cAMP、CGMP-PKG、PPAR、NF- κ B、JAK-STAT等信号通路来干预治疗DGP。DGP的发病与高血糖和氧化应激密切相关,AGEs是高血糖和氧化应激引发的糖基化终产物,可与缺氧诱导因子(HIFs)共同造成多器官损伤。其中,AGE-RAGE和HIF-1信号通路在DGP的发病中起着重要作用。CGMP可激活PKG,PKG通过诱导磷酸化抑制ATP敏感钾通道,进而调节胃平滑肌功能^[26]。

综上所述,党参是通过多成分、多靶点、从整体观治疗DGP的。同时,本研究仅考虑了党参的活性成分和靶点,未考虑药物之间的相互作用以及体内代谢过程对药效的影响。未来的研究可以结合细胞实验、动物实验和临床研究,进一步验证网络药理学分析结果的准确性和可靠性,深入探讨党参治疗DGP的具体作用机制。

[基金项目]

云南省教育厅-校院联合专项(编号:XYLH202338)。

[参考文献]

[1]ScholJ,Wauters L,Dickman R, et al. United European Gastroenterology(UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis[J].

Neurogastroenterol Motil,2021,33(8):e14237.

[2]Petri M, Singh I, Baker C, et al. Diabetic gastroparesis: An overview of pathogenesis, clinical presentation and novel therapies,with a focus on ghrelin receptor agonists. J Diabetes Complications.2021;35(2):107733.

[3]王泽,王秋虹,林兰.林兰教授治疗糖尿病胃轻瘫经验拾粹[J].四川中医,2019,37(7):8-11.

[4]Nie Q,Chen H,Hu J,et al.Dietary compounds and traditional Chinese medicine ameliorate type 2 diabetes by modulating gut microbiota.Crit Rev Food Sci Nutr.2019;59 (6):848-863.

[5]刘培.基于PI3K/AKT通路研究四君子汤调节2型糖尿病糖脂代谢紊乱的作用机制[D].山西中医药大学,2020.

[6]黄圆圆,张元,康利平,等.党参属植物化学成分及药理活性研究进展[J].中草药,2018,49(01):239-250.

[7]仁增加,李啟恩,切羊让忠,等.基于“味性化味-网络药理-分子对接”的藏药四味姜黄汤防治糖尿病肾病的作用机制预测[J].中成药,2022,44(02):640-646.

[8]何婷,王亚楠,王银洁,等.基于网络药理学和分子对接探讨青龙衣治疗白癜风的物质基础及作用机制[J].亚太传统医药,2021,17(12):182-189.

[9]冷玉琳,刘晓可,朱建伟,等.基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法对代谢性疾病内质网应激的调节作用[J].中医杂志,2020,61(10):866-869.

[10]谢浩然,廖红雨,龚晓媛,等.糖尿病胃轻瘫的发病机制和治疗研究进展[J].胃肠病学,2020,25(12):759-763.

[11]孟醒,董晓红,张艳丽,等.糖尿病胃轻瘫中西医诊治概述[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(1):172-178.

[12]谢琦,程雪梅,胡芳弟,等.党参化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J].上海中医药杂志,2020,54(8):94-104.

[13]刘良,王建华,侯宁.党参煎剂抗胃黏膜损伤作用观察[J].中药药理与临床,1989,5(2):11-14.

[14]刘良,王建华,胡燕,等.党参及其有效成分抗胃黏膜损伤作用与机制研究II.党参部位提取物抗胃黏膜损伤作用观察[J].中药药理与临床,1989,5(3):11-14.

[15]王继双,何焱,张文静,等.木犀草素的药理作用研究进展[J].生命科学,2013,25(6):560-565.

[16]林桦,柳丽,孙静,李言.木犀草素防治糖尿病的作用机制研究进展[J].中药药理与临床,2024,40(07):112-118.

[17]WANG Y,JIANG H,WANG L,et al.Luteolin ameliorates loperamide-induced functional constipation Res,2023,56:e12466.

[18]Kwon E Y,Jung U J, Park T, et al. Luteolin attenuates hepatic steatosis and insulin resistance through the interplay between the liver and adipose tissue in mice with diet-induced obesity[J].Diabetes,2015,64(5):1658-1669.

[19]AMBASTA RK, GUPTA R, KUMAR D, et al. Can luteolin be

a therapeutic molecule for both colon cancer and diabetes? [J]. *Briefings in Functional Genomics*, 2018, 18(4): 230–239.

[20] AHMED QU, ALI AHM, MUKHTAR S, et al. Medicinal potential of isoflavonoids: Polyphenols that may cure diabetes [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5491.

[21] Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, Zucchelli M, Pini B, Cuccurullo C, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Circulation*. 2003; 108: 1070–7.

[22] LIU C, FENG X, LI Q, et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta analysis [J]. *Cytokine*, 2016, 86: 100–109.

[23] 陈永熙, 王伟铭, 周同, 等. PPAR- γ 作用及其相关信号转导途径 [J]. *细胞生物学杂志*, 2006(03): 382–386.

[24] 李意奇, 高健美, 龚其海. 以过氧化物酶体增殖物激活受

体为靶点治疗2型糖尿病的药物治疗进展 [J]. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(02): 214–220.

[25] Yang J, Zhou Y, Guan Y. PPAR γ as a therapeutic target in diabetic nephropathy and other renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012; 21(1): 97–105.

[26] 史银萍. 基于数据挖掘和网络药理学的中药治疗糖尿病性胃轻瘫的用药规律和作用机制研究 [D]. 湖北中医药大学, 2023.

作者简介:

黄瑶(1999—), 女, 汉族, 云南师宗人, 23级硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 脾胃病的中医防治与研究。

*通讯作者:

陈霞(1978—), 女, 汉族, 云南昆明人, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合诊治功能性胃肠病、食管炎、消化性溃疡以及肝硬化等。