

基于网络药理学及分子对接技术探究化浊解毒方治疗代谢综合征的作用机制^Δ

刘亚丹^{1,2*}, 尚鑫³, 燕树勋³, 范立荣⁴, 王晓晴⁴, 王斌^{1,2#} (1. 天津中医药大学第一附属医院内分泌科, 天津 300381; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381; 3. 河南中医药大学第一附属医院内分泌科, 郑州 450000; 4. 泊头市中医医院内分泌科, 河北 泊头 062150)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)11-1318-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.008



摘要 目的:基于网络药理学及分子对接技术,探究化浊解毒方治疗代谢综合征的作用机制。方法:通过 GeneCards、TTD、DisGeNET 数据库获取代谢综合征相关靶点,采用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、BATMAN-TCM、TCMBANK 数据库筛选化浊解毒方的有效活性成分及其潜在靶点,将化浊解毒方中药靶点与代谢综合征的疾病靶点进行对比取交集,获得化浊解毒方治疗代谢综合征的靶点;运用 STRING 数据库构建化浊解毒方作用于代谢综合征的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络;运用 Cytoscape 软件对 PPI 网络进行拓扑分析以筛选核心靶点,运用 DAVID 平台对关键核心靶点开展基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,并利用 AutoDock Vina 软件对关键核心靶点及关键活性成分进行分子对接验证。结果:经数据库分析,获取化浊解毒方有效成分 77 个,药物活性潜在靶点 433 个,最终获得化浊解毒方治疗代谢综合征的共同靶点 100 个。对共有靶点的网络拓扑参数分析后筛选得到 47 个关键靶点。通过 GO 和 KEGG 富集分析,筛选出 191 条信号通路、1 679 个生物过程、91 个细胞组分及 137 个分子功能参与化浊解毒方治疗代谢综合征的作用。分子对接结果显示,化浊解毒方主要活性成分与关键靶点具有较好的结合活性。结论:化浊解毒方通过多通路、多靶点治疗代谢综合征,为临床应用化浊解毒方治疗代谢综合征提供重要的理论依据。

关键词 网络药理学;分子对接;化浊解毒方;代谢综合征;作用机制

Mechanism of Huazhuo Jiedu Prescription in the Treatment of Metabolic Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology^Δ

LIU Yadan^{1,2}, SHANG Xin³, YAN Shuxun³, FAN Lirong⁴, WANG Xiaoqing⁴, WANG Bin^{1,2} (1. Dept. of Endocrinology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China; 3. Dept. of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 4. Dept. of Endocrinology, Botou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Botou 062150, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the mechanism of Huazhuo Jiedu prescription in the treatment of metabolic syndrome based on network pharmacology and molecular docking technology. **METHODS:** The target of metabolic syndrome was obtained through GeneCards, TTD and DisGeNET databases, and the effective active components and targets of Huazhuo Jiedu prescription were obtained through traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), BATMAN-TCM and TCMBANK databases. Traditional Chinese medicine targets of Huazhuo Jiedu prescription were compared and intersected with the disease targets of metabolic syndrome. The target of Huazhuo Jiedu prescription for treating metabolic syndrome was obtained. Protein-protein interaction (PPI) network of Huazhuo Jiedu prescription on metabolic syndrome was obtained by using STRING database. Topological analysis of PPI network was carried out by Cytoscape software to obtain the core target of Huazhuo Jiedu prescription acting on metabolic syndrome. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 82474450);天津市南开区中医药传承创新发展示范试点项目-国家级重点专科建设(No. 20240318);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医医拔尖人才(No. CZ0237-02);郑州市科技惠民计划(No. 2021KJHM0017)

* 住院医师,博士研究生。研究方向:中医内分泌代谢病。E-mail:2995397829@qq.com

通信作者:主任医师,博士生导师。研究方向:中医内分泌代谢病。E-mail:15260691@qq.com

encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of key core targets were performed by using the DAVID platform. AutoDock Vina software was used to verify the molecular docking of key core targets and key active components. RESULTS: Through database analysis, 77 active components and 433 potential targets of drug activity were obtained, and 100 common targets of Huazhuo Jiedu prescription in the treatment of metabolic syndrome were identified. After analyzing the network topology parameters of common targets, 47 key targets were screened. Through GO and KEGG enrichment analysis, 191 signaling pathways, 1 679 biological processes, 91 cell components and 137 molecular functions were screened to participate in the prevention and treatment of metabolic syndrome by Huazhuo Jiedu prescription. Results of molecular docking showed that the main active components of Huazhuo Jiedu prescription had good binding activity with key targets. CONCLUSIONS: Huazhuo Jiedu prescription may act through multiple pathways and multiple targets to treat metabolic syndrome, providing an important theoretical basis for its clinical application.

KEYWORDS Network pharmacology; Molecular docking; Huazhuo Jiedu prescription; Metabolic syndrome; Mechanism

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是以腹型肥胖、糖代谢异常、血脂紊乱以及高血压等为主要特征的代谢紊乱症候群,是动脉粥样硬化性心血管疾病和 2 型糖尿病的重要危险因素^[1-2]。流行病学研究数据表明,我国≥20 岁人群 MS 的患病率达 31%^[3],≥60 岁人群 MS 的患病率高达 60%^[4]。MS 的发病机制复杂,涉及胰岛素抵抗、脂肪组织功能障碍、慢性炎症状态、氧化应激、昼夜节律紊乱、肠道菌群失调以及遗传因素等多方面^[5]。目前尚缺乏特异性的靶向治疗药物,临床治疗主要采用生活方式干预,并针对糖调节受损/糖尿病、高血压、血脂异常以及肥胖等各组分别采取相应的药物对症治疗^[6]。西医治疗模式多为单一靶点干预,而 MS 的临床治疗需要多靶点综合调控;同时临床用药较多,不仅在短期存在一定的不良反应,其长期临床获益仍有待明确^[2,7]。

中医古籍并无 MS 的统一病名,根据其临床症状,可将其归属于“肥胖”“腹满”“胸痹”“脾瘅”和“眩晕”等范畴,其病位在肝、脾、肾三脏,病性为本虚标实,其中脾肾两虚为本虚,痰、浊、热、瘀、毒等病理产物为标实^[8]。本课题组对 MS 的“浊毒”理论已有较为深入的研究,提出 MS 的发生与脾肾功能失调相关,痰、浊、瘀等病理产物长期蓄积,而化生为浊毒,导致机体脏腑气血受损^[9]。天津中医药大学第一附属医院吴深涛教授基于“浊毒”理论研制化浊解毒方,本课题组在临床实践中证实其对糖尿病^[10]、肥胖^[11]、高脂血症^[12]、高尿酸血症^[13]等代谢性疾病具有显著疗效。化浊解毒方已获批为天津中医药大学第一附属医院院内制剂 (津药制字 Z20130944)。作为由多种代谢紊乱构成的综合征,MS 亦从化浊解毒方中获益,但其治疗机制尚未完全阐明。中医治疗遵循整体观念和辨证论治原则,近年来研究表明,中医药在防治 MS 方面具有多层次、多靶点、多途径等优势,尤其在改善机体胰岛素抵抗状态和慢性低度炎症方面具有很好的治疗效果^[14]。中药网络药理学研究为系统构建“中药活性分子-关键靶点-疾病”之间的关联提供了新途径,有助于阐明中药协同调节作用的物质基础和治疗机制^[15]。本研究拟通过网络药理学和分子对接技术,深入挖掘化浊解毒方治疗 MS 的分子机制,为临床用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 化浊解毒方有效成分及靶点的筛选

采用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>) 对化浊解毒方的化合物成分及其相应靶点进行检索,以 12 味中药“黄连”“大黄”“柴胡”“黄芩”“白芍”“枳实”“半夏”“佩兰”“干姜”“僵蚕”“蝉蜕”和“姜黄”作为检索词,以药物口服生物利用度 (OB) ≥30% 和类药性 (DL) ≥0.18 作为中药活性成分的筛选条件,筛选出符合要求的中药候选活性成分。鉴于 TCMSP 数据库未收录“蝉蜕”和“僵蚕”的相关信息,故采用 BATMAN-TCM 数据库 (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>) 及 TCMBANK (<http://www.tcmbank.cn/>) 数据库 (包括 ETCM, <http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/Index/>) 和 HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>) 进行补充数据获取。将所获得的靶点信息在 STRING 数据库 (<https://www.string-db.org/>) 进行基因名称的标准化处理,物种设置为“Homo sapiens”。

1.2 MS 的相关靶点以及药物-疾病的交集靶点的确定

以“代谢综合征”和“Metabolic syndrome”为检索词,通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 以及 DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 获得 MS 相关疾病靶点。经 STRING 数据库 (<https://www.string-db.org/>) 对靶点进行基因名的标准化处理后,与化浊解毒方药物活性成分靶点进行交集分析,确定化浊解毒方干预 MS 的共同作用靶点。

1.3 中药-活性成分-疾病靶点网络构建

将化浊解毒方的关键成分和 MS 的共同靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建化浊解毒方-活性成分-疾病靶点相互作用网络,通过软件内置的“Network Analyzer”模块对网络进行拓扑结构分析,获得网络关键参数,阐明化浊解毒方药效活性成分治疗 MS 的潜在机制。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建与关键靶点筛选

将化浊解毒方治疗 MS 的共同靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 分析,构建 PPI 网络,设定研究物种为“Homo sapiens”,

相互作用置信度阈值设为最高置信度 (highest confidence ≥ 0.9), 构建化浊解毒方作用于 MS 的 PPI 网络, 计算节点度、介数中心性和接近中心性以及平均最短路径长度。节点度值越大, 说明节点在网络中越重要, 本研究选取节点度在平均值至最大值之间的节点, 构建化浊解毒方治疗 MS 的关键核心靶点。

1.5 核心靶点基因本体 (GO) 功能富集分析与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将化浊解毒方治疗 MS 的核心靶点导入 DAVID 数据库, 物种选择“Homo sapiens”, 显著性标准设定为 $P < 0.05$, 进行核心靶点的 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。通过微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 对结果进行可视化, 探究化浊解毒方治疗 MS 核心靶点的生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 和分子功能 (MF) 以及 KEGG 通路, 以揭示其治疗 MS 的作用机制。

1.6 活性成分-核心靶点分子对接验证

通过蛋白质数据库 (PDB, <http://www.rcsb.org/>) 获取核心靶点的蛋白三维结构信息, 利用 PyMOL 软件除去靶点蛋白中的配体和水分子, 再运用 AutoDockTools 1.5.6 和 AutoDock Vina 进行分子对接, 最后采用 PyMOL 软件对分子对接结果进行可视化处理, 构建核心活性化合物与关键核心靶点的分子对接模型。

2 结果

2.1 化浊解毒方活性成分及靶点

汇总 TCMSP、BATMAN-TCM、TCMBANK、ETCM 和 HERB

数据库中获得的药物成分及靶点, 共筛选得到 143 个化合物成分及 1 309 个药物靶点, 去重后获得 77 个化合物成分、433 个药物靶点。

2.2 MS 疾病靶点预测以及药物-疾病的共同靶点识别

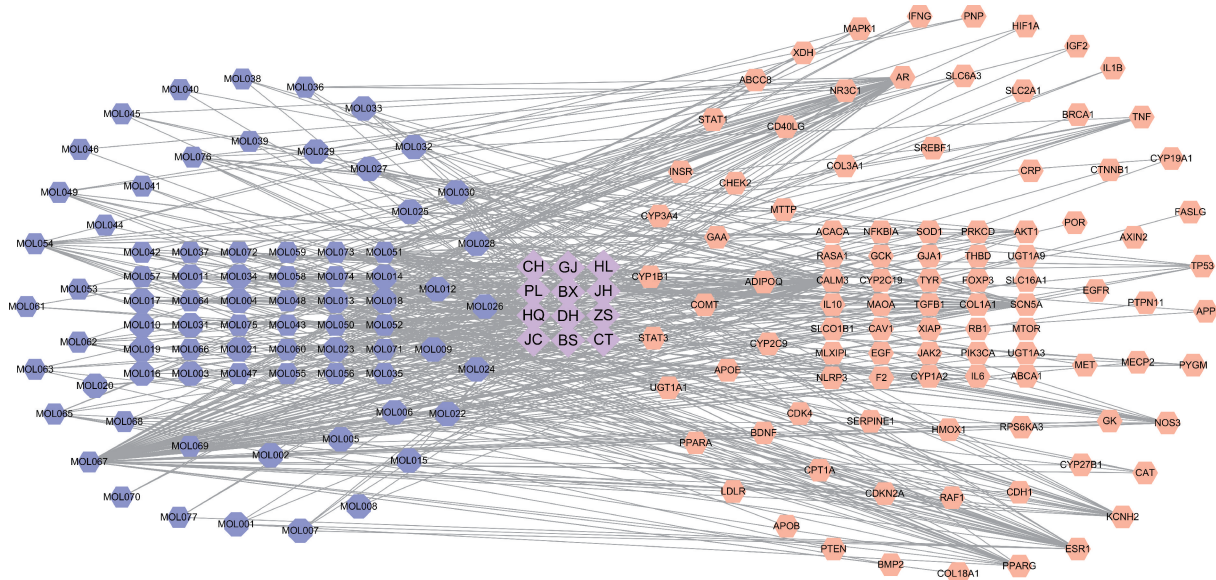
通过 GeneCards、TTD、DisGeNET 数据库检索并去重, 获得 1 003 个 MS 相关疾病靶点。将上述疾病靶点与化浊解毒方药物靶点取交集, 得到 100 个共同靶点, 即化浊解毒方治疗 MS 的潜在作用靶点。

2.3 化浊解毒方-活性成分-疾病靶点网络构建及分析

采用 Cytoscape 3.7.2 软件对数据进行可视化分析, 构建化浊解毒方活性成分治疗 MS 疾病靶点的交互网络, 能直观看出化浊解毒方活性成分与 MS 疾病靶点的网络关系, 见图 1。该网络包含 189 个节点和 472 条边, 其中菱形节点表示化浊解毒方的 12 味中药名称; 八边形节点表示化浊解毒方的药物活性成分 (77 种); 五边形节点表示化浊解毒方-MS 疾病共有靶点 (100 个); 节点间的连线表示相互作用关系; 节点间连线数目可反映其在网络中的重要性, 连线数目越多通常越重要。由网络图可见, 化浊解毒方治疗 MS 具有多成分、多靶点的特点。基于度值排序, 主要活性成分依次为槲皮素 (quercetin)、山柰酚 (kaempferol)、儿茶素 (catechin)、甾甾醇 (stigmasterol)、松柏苷 (coniferin), 这些成分可能是化浊解毒方治疗 MS 的关键药物活性成分。

2.4 PPI 网络构建及关键核心靶点确定

将化浊解毒方治疗 MS 的 100 个共同靶点导入 STRING



CH 为柴胡; GJ 为干姜; HL 为黄连; PL 为佩兰; BX 为半夏; JH 为姜黄; HQ 为黄芩; DH 为 大黄; ZS 为枳实; JC 为僵蚕; BS 为白芍; CT 为蝉蜕。

图 1 化浊解毒方-活性成分-疾病靶点网络

数据库构建 PPI 网络, 获得包含 100 个相互作用节点和 1 466 条相互作用连线的网络, 采用 Gephi 软件进行可视化, 见图 2。通过 Cytoscape 3.7.2 软件对 PPI 网络进行拓扑结构分析, 计算其相关拓扑参数, 选取节点度介于平均值 (29.32) 与最大值 (75) 之间的靶点作为核心靶点, 共筛选出 47 个核

心靶点。基于度值排序的前 10 位核心靶蛋白, 即蛋白激酶 B (Akt) 1、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、雌激素受体 1 (ESR1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 β 、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、信号转导及转录激活因子 3 (STAT3)、表皮生长因子受体 (EGFR) 和连环蛋白 β ,

(CTNNB1),与其他蛋白相互作用更强,在 PPI 网络中发挥着重要的调控作用,这些靶点蛋白可能是化浊解毒方发挥治疗效应的关键分子,见表 1。

2.5 核心靶点 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析结果

(1)GO 功能富集分析共得到 1 907 个显著富集条目,其中包括 1 679 条 BP 富集结果,91 条 CC 富集结果,137 条 MF 富集结果,根据 *P* 值进行排序(*P*<0.05),选取各类别显著性最高的前 10 个条目进行分析,见图 3。在 BP 层面,核心靶点主要参与对外源性刺激的应答、对激素的反应、腺体发育、小分子代谢过程的调节、细胞分化的负向调控等;CC 显示,相关蛋白主要与膜筏、膜微区和小窝结构相关;MF 主要体现在激酶结合、蛋白激酶结合、转录因子结合等。(2)KEGG 通路富集分析共得到 191 条通路,主要涉及胰岛素抵抗、晚期糖基化终末产物(AGE)-AGE 受体(RAGE)信号通路、缺氧诱导因子(HIF)-1 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-Akt 信号通路、C 型凝集素受体信号通路等,提示化浊解毒方可能通过作用于上述通

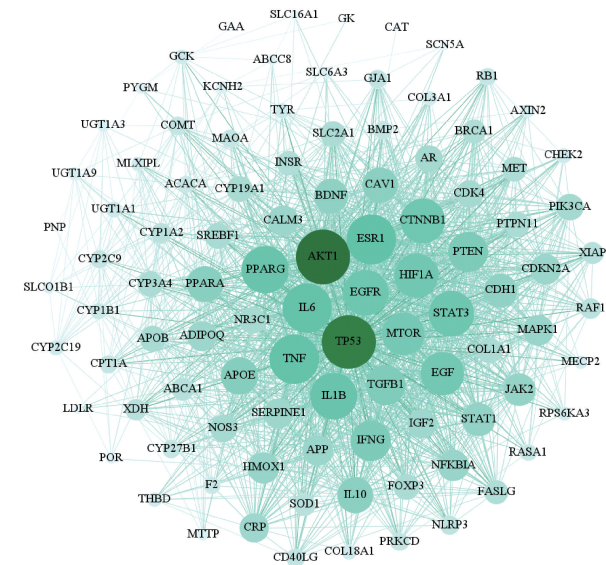


图 2 化浊解毒方治疗 MS 的共同靶点间相互作用 PPI 关系

表 1 化浊解毒方治疗 MS 的核心靶点(度值排序居前 10 位)

靶点名称	蛋白质	介数中心性	接近中心性	节点度值	特征向量中心度值
Akt1	Akt serine/threonine kinase 1	286.44	0.80	75	1.00
TP53	TP53 regulating kinase	241.53	0.79	74	0.99
ESR1	estrogen receptor 1	199.47	0.76	68	0.95
TNF	tumor necrosis factor	150.19	0.75	67	0.95
IL-6	interleukin 6	136.53	0.75	67	0.95
IL-1β	interleukin 1 beta	107.11	0.73	64	0.93
PPARG	peroxisome proliferator activated receptor gamma	217.75	0.74	64	0.90
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	74.25	0.71	61	0.91
EGFR	epidermal growth factor receptor	157.96	0.72	61	0.88
CTNNB1	catenin beta 1	89.59	0.70	60	0.88

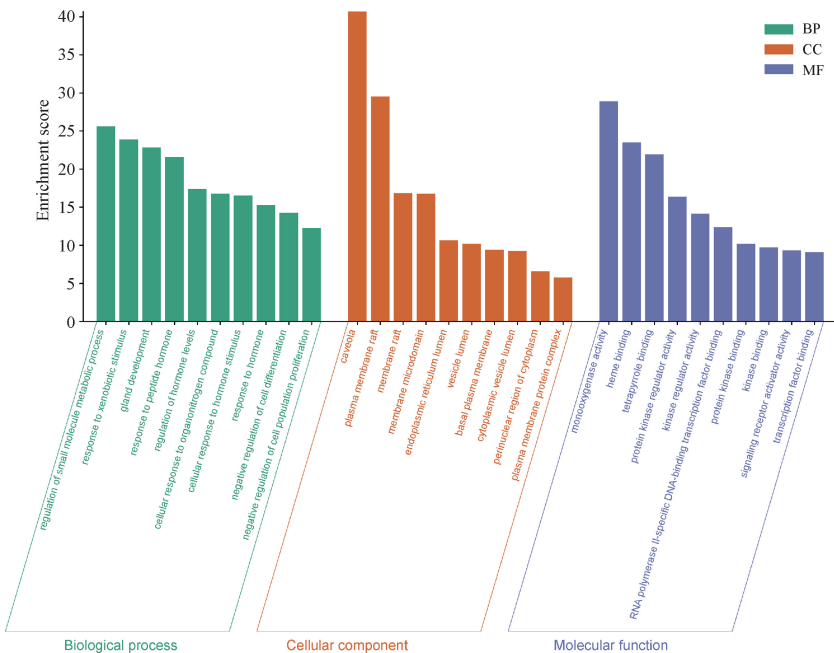


图 3 化浊解毒方治疗 MS 的 GO 功能富集分析

路治疗 MS。将 KEGG 通路分析结果绘制成气泡图,其中气泡大小表示基因富集数目,颜色表示基因富集的显著性;气泡越

大,表示富集基因数越多;基因比越大,富集程度越高。根据 *P* 值排序,在气泡图中列出前 20 条 KEGG 富集通路,见图 4。

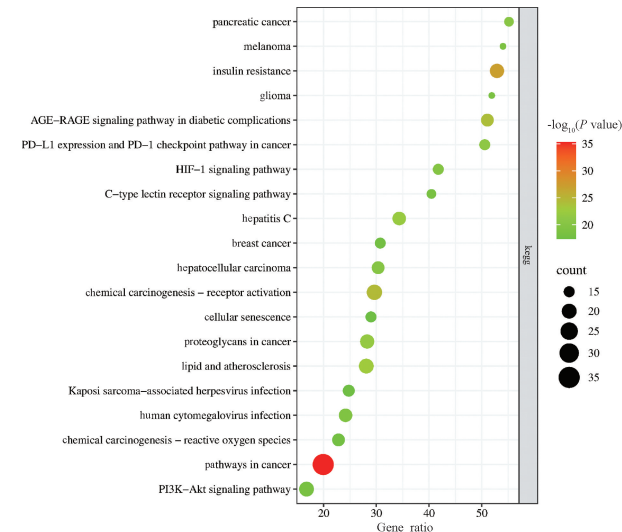


图4 化浊解毒方治疗 MS 的 KEGG 通路分析气泡图

2.6 活性成分-靶点分子对接

为评估核心靶蛋白与化浊解毒方活性成分的结合能力,选取度值排序靠前的关键活性成分(槲皮素、山柰酚、儿茶素及豆甾醇)作为分子配体,度值排序靠前的核心靶点(Akt1、TP53、ESR1 和 TNF)作为蛋白受体,进行分子对接并预测结合能力,结果见表2。一般认为,当结合能 <-20.92 kJ/mol 时,分子对接配体与受体两者具有较好的结合活性;结合自由能越小,则两者间的亲和力越大,结合构象越稳定^[16]。本研究结果表明,各活性成分与其关键靶点的自由结合能均 <-20.92 kJ/mol,提示活性成分与关键靶点具有较强的亲和性,见表2。分子对接的结合自由能排序居前6位的分别为槲皮素与 ESR1、豆甾醇与 Akt1、豆甾醇与 ESR1、豆甾醇与 TP53、槲皮素与 TP53、山柰酚与 Akt1。采用 PyMOL 软件对其构象进行可视化处理,见图5。

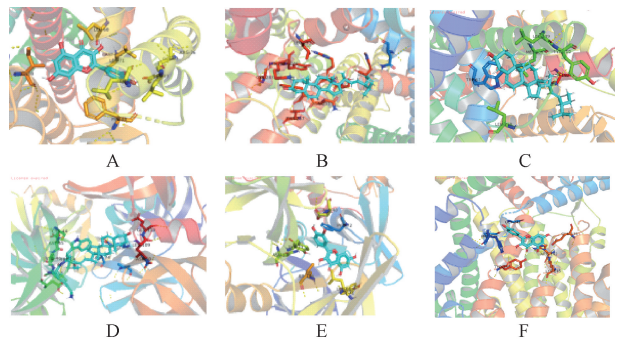
表2 化浊解毒方核心成分与关键靶点分子对接结果

活性成分	结合能/(kJ/mol)			
	Akt1	TP53	ESR1	TNF
槲皮素	-29.397	-33.719	-37.941	-27.891
山柰酚	-30.154	-33.652	-30.694	-27.547
儿茶素	-27.547	-33.664	-29.870	-25.958
豆甾醇	-37.840	-36.585	-37.275	-23.895

3 讨论

MS 是一种涉及机体蛋白质、脂肪、碳水化合物等多重代谢紊乱的病理状态,是心脑血管疾病、糖尿病乃至恶性肿瘤的病理基础^[17]。化浊解毒方源自升降散和大柴胡汤化裁,其组方理念据《伤寒瘟疫条辨·卷四》所述:“取僵蚕、蝉蜕升阳中之清阳,姜黄、大黄降阴中之浊阴,一升一降,内外通和,而杂气之流毒顿消矣”^[18]。方中,君药黄连清胃热,合大黄清热解暑;臣药柴胡、黄芩清利肝胆,调理脾胃;佐药白芍柔肝敛阴,枳实理气行滞,半夏化痰祛浊,佩兰健脾化浊;使药干姜温中和胃,诸药配伍调和,共奏化浊解毒、清肝和胃理脾之效^[19]。

本研究基于网络药理学探究化浊解毒方治疗 MS 的作用



A. 槲皮素与 ESR1; B. 豆甾醇与 Akt1; C. 豆甾醇与 ESR1;
D. 豆甾醇与 TP53; E. 槲皮素与 TP53; F. 山柰酚与 Akt1。

图5 化浊解毒方核心成分与 MS 疾病关键靶点分子对接

机制,筛得药物靶点 433 个,并预测出与 MS 相关的共同靶点 100 个。通过“化浊解毒方-活性成分-疾病靶点”网络分析,确定槲皮素、山柰酚、儿茶素、豆甾醇以及松柏苷等关键活性成分,这些活性成分与改善糖脂代谢紊乱、减轻炎症反应密切相关。有研究发现,槲皮素可纠正脂质代谢紊乱,调控血糖和胰岛素水平,缓解 MS 的胰岛素抵抗状态^[20]。李博文等^[21]研究发现,槲皮素能降低 MS 大鼠血清丙氨酸转氨酶活性;山柰酚可降低大鼠体重,减少脂肪堆积;槲皮素和山柰酚均可改善机体氧化应激和炎症反应。山柰酚还能降低血脂、血糖水平,改善葡萄糖耐量和胰岛素抵抗,缓解 MS 临床不适症状^[22]。Shin 等^[23]报道,山柰酚通过抑制饮食性肥胖、炎症、氧化应激来改善 MS。儿茶素可减少腹部脂肪,提高代谢率,预防糖尿病和心脑血管疾病,从而降低 MS 发生风险^[24]。此外,儿茶素还能改善心血管通量,促进血管舒张,减少活性氧和氧化应激,抑制炎症反应,降低血糖,改善胰岛素抵抗^[25]。豆甾醇则通过抑制 I κ B 激酶/核因子 κ B 与 c-Jun N-末端激酶信号通路调控炎症反应和脂质代谢^[26]。由此可见,化浊解毒方的有效成分对 MS 的治疗具有一定作用。

根据 PPI 网络筛选出 47 个关键核心靶点,其中 Akt1、TP53、ESR1、TNF、IL-6、IL-1 β 等为主要调控分子。Akt1 是胰岛素信号通路的核心介质,在糖脂代谢中发挥关键作用^[27]。TP53 是体外脂肪生成的负调节因子,在白色脂肪组织中 TP53 的增加会加速衰老和慢性炎症,加重胰岛素抵抗;而在棕色脂肪组织中,TP53 能减少脂肪量的累积,通过调节代谢途径影响组织功能,从而改善机体代谢^[28]。ESR1 基因编码雌激素受体 1,与肥胖、体重指数和腰围密切相关;研究发现,在绝经后 MS 患者中,ESR1 基因多态性与机体三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇升高以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低呈正相关^[29]。TNF 是具有破坏性效应的细胞因子,主要由巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞以及脂肪细胞等分泌,可分为 TNF- α 和 TNF- β 两种亚型,其中 TNF- α 在 TNF 的生物学活性中占主导地位(约 70%~95%)^[30-31]。TNF- α 作为促炎因子,是影响胰岛素抵抗的独立危险因素,与 MS 的发生密切相关^[32]。IL-6 是具有细胞毒性的重要炎症因子,与血压、血脂调节以及糖代谢密切相关^[33]。研究表明,在 MS 患者,血浆 IL-6 含量升高,

且 HDL-C 颗粒呈变小趋势,高水平 IL-6 与血脂紊乱有关^[34]。此外,MS 患者体内存在慢性炎症状态,血清中促炎细胞因子的浓度增高,其中脂肪组织产生的促炎因子 IL-1 β 水平亦升高^[35]。综上所述,化浊解毒方可能通过调节上述靶点的表达,改善机体糖脂代谢,减轻炎症状态,改善胰岛素抵抗,降低 MS 的发生风险。

GO 功能富集分析显示,化浊解毒方治疗 MS 主要涉及对外源性刺激的应答、对激素的反应以及腺体发育等多种生物过程;KEGG 通路富集分析显示,胰岛素抵抗、AGE-RAGE 信号通路、HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、C 型凝集素受体信号通路等与 MS 的发生明显相关。胰岛素抵抗是指正常胰岛素浓度下,周围靶组织(如脂肪、肌肉和肝脏)对胰岛素的反应减弱,导致胰岛素不能有效促进葡萄糖的摄取和利用,通常与腹型肥胖和心血管功能障碍相关,是 MS 发病的重要机制^[36]。MS 的主要病理生理基础为胰岛素抵抗,与肥胖、高血糖等互为因果,并促进高血糖、高血压的发生^[37]。高血糖导致氧化应激的增加,产生 AGE,AGE 与 RAGE 相结合后,激活 AGE-RAGE 信号通路,引起多种细胞内反应,产生促炎因子,如 IL-6、TNF- α 、转化生长因子 β 、血管细胞黏附分子等,这些因子在各种类型细胞中诱导炎症反应、氧化应激以及血管内皮功能异常等^[38]。因此,在 MS 的发生与发展中,AGE-RAGE 信号通路发挥着重要作用。HIF 是细胞对缺氧反应的主要调节因子,还能调节 β 细胞、肝脏、肌肉和脂肪组织的多种细胞过程,HIF-1 在调节机体葡萄糖稳态、脂肪细胞功能和中枢代谢调控中具有重要作用^[39]。在机体氧供正常时,细胞中 HIF-1 经蛋白酶途径降解;在缺氧条件下,HIF-1 降解被抑制,进而启动无氧代谢途径,使丙酮酸转化为乳酸并抑制其进入线粒体进行有氧代谢^[40]。慢性组织缺氧会诱发糖尿病患者代谢紊乱,并加速胰岛素抵抗的发展^[41];宫内慢性缺氧会增加子代大鼠成年后的胰岛素抵抗及高血压的发生^[42]。由此可见,调控 HIF-1 信号通路可能是治疗 MS 的可行策略。PI3K-Akt 信号通路调控多种细胞过程,其基本传导过程是 PI3K 在多种激酶下被磷酸化产生磷脂酰肌醇三磷酸,促进 Akt 磷酸化并激活,从而调节脂质、血糖、胰岛素信号以及血管内皮修复等^[43]。在骨骼肌和肝脏中,糖脂代谢紊乱会抑制 PI3K-Akt 信号通路,导致胰岛素抵抗;调控该通路在糖尿病、肥胖、高脂血症及高血压等代谢性疾病治疗中具有一定潜力^[44]。C 型凝集素受体主要表达于巨噬细胞和树突状细胞等髓系细胞膜表面,可识别真菌细胞壁成分(如甘露聚糖),并激活下游信号通路,促进免疫细胞分泌 IL-6、TNF- α 、 γ 干扰素等促炎因子,增强抗原呈递并启动适应性免疫反应^[45]。C 型凝集素受体信号通路可能通过调节炎症反应与免疫细胞功能而影响 MS 的机体代谢。除该通路外,尚有多条信号通路亦被提示与 MS 的发生相关,但现有报道较少,仍需更为系统、深入的验证与机制研究。

分子对接结果显示,化浊解毒方的活性成分槲皮素、山柰酚、儿茶素及豆甾醇与 MS 的关键靶点 Akt1、TP53、ESR1 和 TNF 均表现出较好的亲和力,各活性成分与其关键靶点的自由结合能均 < -20.92 kJ/mol,提示具有较好的结合活性,其中槲

皮素与 ESR1、豆甾醇与 Akt1、豆甾醇与 ESR1 的结合活性更强,进一步验证了本研究中网络药理学的预测,化浊解毒方可能通过多成分作用于多靶点而影响 MS 的进展。

综上所述,本研究基于网络药理学和分子对接技术,系统挖掘了化浊解毒方治疗 MS 的有效活性成分,解析其潜在靶点与作用机制,并通过分子对接对关键靶点进行初步验证。结果表明,化浊解毒方治疗 MS 具有多成分、多靶点、多通路的特点,为临床用药提供一定的理论依据。本研究主要基于人工智能算法和多数数据库的整合分析,后续仍需进一步开展动物或细胞实验进行验证,以更明确其关键药效成分及具体作用机制。

参考文献

[1] YAO F, BO Y C, ZHAO L Y, et al. Prevalence and influencing factors of metabolic syndrome among adults in China from 2015 to 2017[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4475.

[2] GRUNDY S M. Metabolic syndrome update[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2016, 26(4): 364-373.

[3] ZONG X, KELISHADI R, KIM H S, et al. A proposed simplified definition of metabolic syndrome in children and adolescents: a global perspective[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 190.

[4] DABKE K, HENDRICK G, DEVKOTA S. The gut microbiome and metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4050-4057.

[5] XU H, LI X P, ADAMS H, et al. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 128.

[6] DAYI T, OZGOREN M. Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome[J]. *J Prev Med Hyg*, 2022, 63(2 Suppl 3): E56-E64.

[7] WU H R, TIAN J X, DAI D, et al. Efficacy and safety assessment of traditional Chinese medicine for metabolic syndrome[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e001181.

[8] 杨宇峰, 陈红谨, 石岩. 代谢综合征中医病因病机理论框架结构研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 259-261.

[9] 刘嘉月, 王彬. 基于浊毒理论探讨代谢综合征病机及治疗[J]. *广州医药*, 2023, 54(10): 106-111.

[10] 王斌, 刘洁, 王英月, 等. 化浊解毒方联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者 LPL 影响[J]. *天津中医药*, 2018, 35(2): 97-100.

[11] 王晓璐, 周静, 吴深涛. 化浊解毒方治疗肥胖胰岛素抵抗浊毒内蕴证[J]. *中医学报*, 2022, 37(11): 2434-2439.

[12] 王斌, 郭金玲, 罗昆, 等. 化浊解毒法干预 2 型糖尿病合并高脂血症临床研究[J]. *山东中医杂志*, 2011, 30(5): 304-306.

[13] 梁金叶. 化浊解毒方加减治疗高尿酸血症(浊毒内蕴证)临床疗效观察[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.

[14] 刘志栋, 赵博, 张晓燕, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的代谢综合征中医药用药规律及机制分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(3): 720-730.

[15] 于嘉祥, 王安娜, 郑一, 等. 基于网络药理学的半夏-橘红药对治疗代谢综合征的作用机制探析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(21): 118-128.

[16] 卢梓铤, 黄逸唯, 谢荣芳, 等. 基于网络药理学和分子对接的补元汤“异病同治”慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张症的机制

- 研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(1): 25-32.
- [17] 陈陶, 燕晓茹, 刘晶, 等. 基于中医传承辅助平台的中医药治疗代谢综合征组方用药规律分析[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 3062-3064.
- [18] 杨璇. 伤寒瘟疫条辨[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 110.
- [19] 张峻, 章清华, 闫冬雪, 等. 化浊解毒方对胰岛素抵抗大鼠脂代谢的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(8): 1747-1749.
- [20] 史小四, 梁兴, 骞秀芳. 槲皮素改善代谢综合征实验研究[J]. 实用中医杂志, 2023, 39(11): 2099-2101.
- [21] 李博文, 赵亮, 王勇, 等. 槲皮素、山柰酚和芦丁对高果糖和高脂饮食诱导的大鼠代谢综合征的影响(英文)[J]. 食品科学, 2019, 40(17): 223-233.
- [22] OCHIAI A, OTHMAN M B, SAKAMOTO K. Kaempferol ameliorates symptoms of metabolic syndrome by improving blood lipid profile and glucose tolerance[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2021, 85(10): 2169-2176.
- [23] SHIN S K, KWON E Y. Kaempferol ameliorates metabolic syndrome by inhibiting inflammation and oxidative stress in high-fat diet-induced obese mice[J]. Nutr Res Pract, 2024, 18(3): 325-344.
- [24] HIBI M, TAKASE H, IWASAKI M, et al. Efficacy of tea catechin-rich beverages to reduce abdominal adiposity and metabolic syndrome risks in obese and overweight subjects: a pooled analysis of 6 human trials[J]. Nutr Res, 2018, 55: 1-10.
- [25] PATANÈ G T, PUTAGGIO S, TELLONE E, et al. Catechins and proanthocyanidins involvement in metabolic syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9228.
- [26] PRASAD M, JAYARAMAN S, ELADL M A, et al. A comprehensive review on therapeutic perspectives of phytosterols in insulin resistance: a mechanistic approach[J]. Molecules, 2022, 27(5): 1595.
- [27] DEVANEY J M, GORDISH-DRESSMAN H, HARMON B T, et al. AKT1 polymorphisms are associated with risk for metabolic syndrome[J]. Hum Genet, 2011, 129(2): 129-139.
- [28] KRSTIC J, REINISCH I, SCHUPP M, et al. p53 functions in adipose tissue metabolism and homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2622.
- [29] ZHAO L X, FAN X M, ZUO L, et al. Estrogen receptor 1 gene polymorphisms are associated with metabolic syndrome in postmenopausal women in China[J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18(1): 65.
- [30] WANG D, HE L Q, ZHANG X T. -308G/A polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene and metabolic syndrome susceptibility: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 3840.
- [31] INOUE M, ANDO D, KAMADA H, et al. A trimeric structural fusion of an antagonistic tumor necrosis factor- α mutant enhances molecular stability and enables facile modification[J]. J Biol Chem, 2017, 292(16): 6438-6451.
- [32] 鲁晓箴, 张意, 苑素云, 等. 清热解毒方联合二甲双胍对代谢综合征合并胰岛素抵抗患者炎症因子的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(12): 4745-4750.
- [33] 樊佩苗, 陈楠, 宋琳, 等. IL-6 基因与 TNF- α 和 WBC 在代谢综合征中的交互作用[J]. 卫生研究, 2021, 50(2): 261-266, 273.
- [34] 丁新新, 仇梦霞, 肖梨花, 等. 代谢综合征患者白细胞介素 6 水平与 HDL 亚类分布的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(12): 1231-1236.
- [35] SILVEIRA ROSSI J L, BARBALHO S M, REVERETE DE ARAUJO R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: going beyond traditional risk factors[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2022, 38(3): e3502.
- [36] GLUVIC Z, ZARIC B, RESANOVIC I, et al. link between metabolic syndrome and insulin resistance [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(1): 30-39.
- [37] NEELAND IJ, LIM S, TCHERNOF A, et al. Metabolic syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 77.
- [38] KOSMOPOULOS M, DREKOLIAS D, ZAVRAS P D, et al. Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(3): 611-619.
- [39] GIRGIS C M, CHENG K, SCOTT C H, et al. Novel links between HIFs, type 2 diabetes, and metabolic syndrome [J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23(8): 372-380.
- [40] 魏佳, 曾华霖, 林书颖, 等. 代谢综合征痰证模型大鼠血清及肝组织能量代谢变化特征研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(17): 1679-1684.
- [41] 徐红双, 金立, 张伟. 组织缺氧对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(27): 120-123.
- [42] 应红安, 黄子扬, 王振华, 等. 宫内慢性缺氧致子代大鼠成年后胰岛素抵抗和高血压[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(5): 434-443.
- [43] 任振杰, 张业, 李栋梁, 等. 基于 PI3K/AKT 通路探讨柴苓汤加味对阴虚热盛代谢综合征-胰岛素抵抗大鼠血管内皮功能的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(9): 47-51.
- [44] 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.
- [45] DROUIN M, SAENZ J, CHIFFOLEAU E. C-type lectin-like receptors: head or tail in cell death immunity[J]. Front Immunol, 2020, 11: 251.

(收稿日期:2025-02-04 修回日期:2025-05-08)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号！
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

