

文章编号 1006-8147(2023)01-0021-07

论著

# 基于网络药理学的参桂胶囊治疗2型糖尿病作用机制研究

周新风<sup>1</sup>, 宋佳音<sup>1</sup>, 王丹<sup>2</sup>, 杨子君<sup>1</sup>, 刘甜甜<sup>1</sup>, 崔妍<sup>3</sup>, 吴晓辉<sup>1</sup>

(1.天津医科大学药学院临床药理学系,天津 300070; 2.天津医科大学朱宪彝纪念医院药剂科,天津 300134; 3.天津医科大学基础医学院病原生物学系,天津 300070)

**摘要** 目的:通过网络药理学研究参桂胶囊(SGC)治疗2型糖尿病(T2DM)的作用机制。方法:使用中药系统药理学分析平台(TCMSP)检索SGC中的主要活性成分及靶点,治疗靶标数据库(TTD)、比较毒性基因组学数据库(CTD)、在线孟德尔遗传(OMIM)、GeneCards数据库获取T2DM靶点,进而筛选出中药和疾病的共同靶点。采用Cytoscape3.8.2软件构建“成分-靶点”网络图,并通过Metascape对共同靶点进行GO和KEGG富集分析预测SGC主要作用通路。结果:分析显示SGC中的人参皂苷、咖啡酸、油酸、肉桂醛和 $\beta$ -谷甾醇为主要活性成分,核心靶点有胰岛素(INS)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )等。主要涉及低氧诱导因子-1(HIF-1)、晚期糖基化终末产物(AGE)-糖基化终末产物受体(RAGE)信号通路、cAMP信号通路等。结论:揭示了SGC可通过“多成分、多靶点、多途径”作用机制对抗T2DM,为今后研究SGC治疗T2DM提供了文献依据。

**关键词** 参桂胶囊;网络药理学;2型糖尿病;活性成分

中图分类号 R781.4

文献标志码 A

## Network pharmacology-based prediction of mechanism in Shengui capsule on type 2 diabetes mellitus

ZHOU Xin-feng<sup>1</sup>, SONG Jia-yin<sup>1</sup>, WANG Dan<sup>2</sup>, YANG Zi-jun<sup>1</sup>, LIU Tian-tian<sup>1</sup>, CUI Yan<sup>3</sup>, WU Xiao-hui<sup>1</sup>

(1.Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Pharmacy Department, Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China; 3. Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract Objective:** To predict the mechanism of Shengui capsule (SGC) in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) by network pharmacology method. **Methods:** The main active ingredients and their targets of SGC were searched by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Therapeutic Target Database (TTD), Comparative Toxicogenomics Database (CTD), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) and GeneCards were used to obtain the related targets of T2DM, then the common targets of traditional Chinese medicine and disease were screened out. The "ingredients-target" network diagram was constructed with Cytoscape3.8.2 software. GO and KEGG enrichment analysis were performed on the common targets by Metascape to predict the main pathway of SGC. **Results:** Analysis showed that ginsenoside, caffeic acid, oleic acid, cinnamaldehyde and  $\beta$ -sitosterol were the main active ingredients in SGC, and the core targets were insulin (INS), interleukin-6 (IL6), tumor necrosis factor (TNF), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), etc. It mainly involved hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), advanced glycation end product (AGE)-glycation end product receptor (RAGE) signaling pathway, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway, etc. **Conclusion:** This study reveals the "multi-ingredient, multi-target and multi-pathway" mechanism of SGC against T2DM, which provides a literature basis for the future study of SGC in the treatment of T2DM.

**Key words** Shengui capsule; network pharmacology; type 2 diabetes mellitus; active ingredient

2型糖尿病(T2DM)是一种因胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足导致血糖升高的慢性代谢性疾病<sup>[1]</sup>。目前T2DM最常见的治疗方法包括运动治疗、饮食控制和药物治疗。其中,最有效的方法是联合胰岛

素、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂或胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,长期使用后容易出现低血糖、胃肠道反应、乳酸酸中毒等不良反应<sup>[2]</sup>。因此,基于安全性、经济性和有效性,中药成为治疗糖尿病的一种潜在疗法<sup>[3]</sup>。参桂胶囊(SGC)是由川芎、红参、桂枝组成的中药复方,具有改善血糖、血脂及糖化血红蛋白的作用<sup>[4-5]</sup>,其主要成分为人参皂苷、有机酸和内

基金项目 天津市自然科学基金重点项目(19JCZDJC33500)

作者简介 周新风(1997-),女,硕士在读,研究方向:临床药理学;通信作者:崔妍,E-mail:cuiyanbio45@163.com;吴晓辉,E-mail:xi-aohuiwu@tmu.edu.cn。

酯等<sup>[6]</sup>。但其活性成分和作用机制仍有待进一步发现。本研究中,基于中药网络药理学构建了 SGC 与 T2DM 的可视化网络关系图,探讨了 SGC 的降糖机制,为 SGC 治疗 T2DM 提供了理论基础。

## 1 材料与方法

**1.1 参桂胶囊活性成分及靶点的筛选** 从中药系统药理学分析平台[TCMSP, (<http://tcmssp.com/tcm-sp.php>)] 检索出有关 SGC 的 433 个成分(红参 74 个,川芎 189 个,桂枝 220 个)。根据药代动力学参数[口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.1,细胞渗透值(Caco-2)>-0.4]筛选出活性成分,并找到它们相应的靶点。再检索文献中 SGC 具有降糖作用的活性成分作为补充。以 SwissTargetPrediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)选取的靶点作为补充,设定阈值 score ≥0.5。利用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)对获取的靶点蛋白名进行基因名转换。

**1.2 T2DM 靶点的筛选** 以“type 2 diabetes mellitus”为关键词分别在治疗靶标数据库(TTD, <http://db.idrblab.net/ttd/>)、比较毒性基因组学数据库(CTD, <http://ctdbase.org/>)、在线孟德尔遗传(OMIM, <https://omim.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库筛选 T2DM 靶点,限定物种为人。收集靶点信息并剔除重复项。

**1.3 成分-靶点网络图构建** 为了进一步阐明成分和靶点的联系,对筛选出的活性成分与靶点信息导入 Cytoscape3.8.2 软件进行可视化处理,构建如下网络图:(1)将候选成分与所有对应靶点连接起来,建立“中药-候选成分-候选靶点网络”。(2)将潜在成分与 T2DM 相关靶点连接,构建“潜在成分-潜在靶点网络”。

**1.4 关键靶点和 PPI 网络构建** 通过 Venny 2.1.0 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 获取 SGC 和 T2DM 的共同靶点,将其导入 STRING 蛋白数据库 (<https://string-db.org/>) 构建一个以中等置信度 ≥0.4 为临界值的蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI 网络)。去除游离蛋白后,将剩余的靶点导入 Cytoscape3.8.2 软件进行节点关联性分析。其中度值和中介中心性较大的节点被认为是关键靶点。

**1.5 GO 和 KEGG 富集分析** Metascape (<https://metascape.org>) 平台是一个数据更新速度快、覆盖面广的基因注释分析数据库,整合了 GO、KEGG、Uniprot 和 Drugbank 等多个权威的数据资源,不仅能完成通路富集和生物过程注释,还能做基因相关

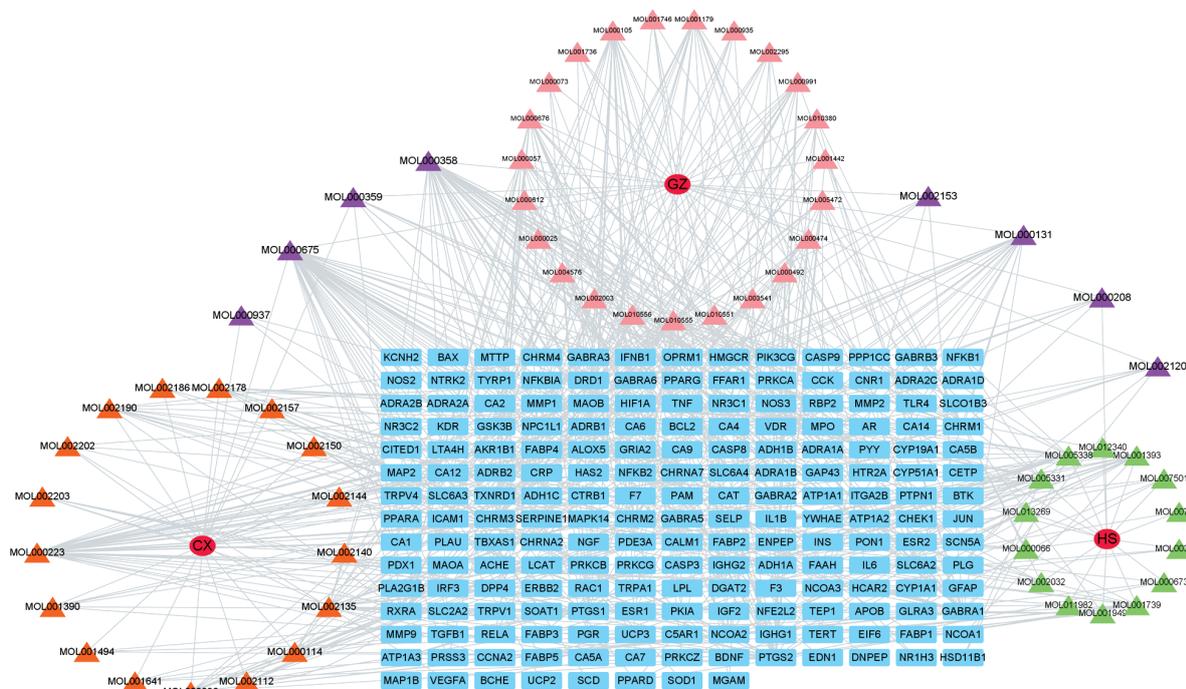
的蛋白质网络分析和涉及到的药物分析<sup>[7]</sup>。将 SGC 和 T2DM 的共同靶点输入 Metascape 数据库,物种选择“人类”,“P Value Cutoff”和“Min Overlap”分别设为 0.01 和 3,依次进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析在功能上注释关键靶点的细胞组成(CC),生物过程(BP)和分子功能(MF),而 KEGG 通路分析可以展示细胞中靶点的代谢途径及其全身功能。最后,针对 P 值从小到大进行排序,筛选出前 20 条 KEGG 通路,利用 Bioinformatics 平台绘制出气泡图。

## 2 结果

**2.1 参桂胶囊主要活性成分及靶点的筛选** 通过 TCMSP 数据库筛选及相关文献查阅得到 69 个成分,剔除 7 个无靶点的成分,最终获取的 62 个化合物作为候选成分,这些成分作用的 190 个靶点即为候选靶点。如图 1 显示为中药-候选成分-候选靶点网络图,由 255 个节点(3 个中药,62 个成分,190 个靶点)和 654 条边组成。

**2.2 药物成分-靶点网络图构建** 使用 Venny 2.1.0 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 分析网站将得到的 190 个药物靶点与 TTD、CTD、OMIM 和 GeneCards 数据库筛选的 1 050 个 T2DM 靶点配对,最终得到 89 个重叠的靶点即潜在靶点(图 2),而这 89 个靶点对应 SGC 的 49 个成分(表 1)。为进一步了解 SGC 与 T2DM 的相关性,建立了潜在成分-潜在靶点网络(图 3),该网络由 138 个节点(49 个潜在化合物,89 个潜在靶点)和 223 条边组成。外层蓝色矩形靶点只与一种化合物相连,内部蓝色矩形靶点与多个成分相连。由图可知关联性较强的 9 个成分与至少 7 个靶点相连接。例如,油酸(oleic acid)的靶点个数最多( $n=25$ ),其次是 β-谷甾醇(beta-sitosterol)作用于 15 个潜在靶点,咖啡酸(caffeic acid)作用于 17 个靶点。

**2.3 关键靶点 PPI 网络分析** 使用 STRING 数据库对 89 个潜在靶点进行分析,去除一个游离靶点后,将剩余靶点导入 Cytoscape3.8.2 进行可视化分析处理,得到一个由 88 个节点和 1 078 条边组成的 PPI 复杂网络关系图(图 4)。图中每条边代表靶点和靶点之间的相互作用,靶点的度值和中介中心性越大,显示该靶点重要性越大。其中 16 个靶点的度值和中介中心性均大于平均值(表 2),包括胰岛素(INS)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、前列腺素 G/H 合成酶 2(PTGS2)、过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(PPAR-γ)、白细胞介素-1β(IL-1β)等。



注:圆形代表中药,橙色、粉色和绿色三角形分别代表川芎、桂枝和红参的活性成分;紫色三角形代表两种或 3 种中药的共同成分,蓝色四边形代表候选靶点

图 1 中药-候选成分-候选靶点网络

Fig 1 Traditional Chinese medicine-candidate ingredients-candidate targets network

表 1 参桂胶囊主要活性成分信息

Tab 1 Main active ingredients information of SGC

Mol ID	成分	中药	Mol ID	成分	中药
MOL000114	vanillic acid	川芎	MOL002295	cinnamic acid	桂枝
MOL001390	(-)-globulol	川芎	MOL000492	(+)-catechin	桂枝
MOL001494	mandenol	川芎	MOL002003	(-)-caryophyllene oxide	桂枝
MOL001641	methyl linoleate	川芎	MOL000612	(-)-alpha-cedrene	桂枝
MOL002096	(+)-alpha-funebrene	川芎	MOL000676	dibutyl phthalate	桂枝
MOL002135*	myricanone	川芎	MOL000073	ent-epicatechin	桂枝
MOL002140	perlylryne	川芎	MOL000991*	cinnamaldehyde	桂枝
MOL002144	senkyunolide-D	川芎	MOL000025	α-longipinene	桂枝
MOL002150	1-acetyl-beta-carboline	川芎	MOL000057	diisobutyl phthalate	桂枝
MOL002157	wallichilide	川芎	MOL000474	(-)-epoxycaryophyllene	桂枝
MOL002178	4,7-dihydroxy-3-butylphthalide	川芎	MOL001179	(-)-alloaromadendrene	桂枝
MOL002190	cedrene	川芎	MOL001442	phytol	桂枝
MOL002202	tetramethylpyrazine	川芎	MOL004576*	taxifolin	桂枝
MOL002203	methyl oleate	川芎	MOL010380	alpha-funebrene	桂枝
MOL000223*	caffeic acid	川芎	MOL001393*	myristic acid	红参
MOL000105	protocatechuic acid	桂枝	MOL001739	zoomaric acid	红参
MOL010551	bis(2-methoxyethyl) phthalate	桂枝	MOL002032	dioctyl phthalate	红参
MOL010555	1,2-dibenzoylthane	桂枝	MOL005331*	ginsenoside Rb1	红参
MOL010556	2-phenylethyl benzoate	桂枝	MOL005338*	ginsenoside Re	红参
MOL001736	(-)-taxifolin	桂枝	MOL000673	58924_FLUKA	红参
MOL001746	oleamide	桂枝	MOL007501	panaxydol	红参
MOL002120	beta-cubebene	川芎/桂枝	MOL007502	panaxynol	红参
MOL000359	sitosterol	川芎/桂枝	MOL000131	linoleic acid	川芎/桂枝
MOL005472	1,2-benzenedicarboxylic acid, mono(2-ethyl) hexylester	桂枝	MOL000675*	oleic acid	川芎/桂枝
			MOL000358*	beta-sitosterol	桂枝/红参

注:\* 表示度值和中介中心性均大于平均值的成分

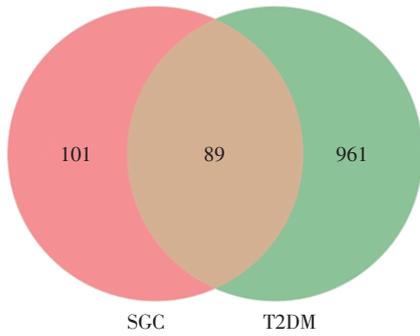
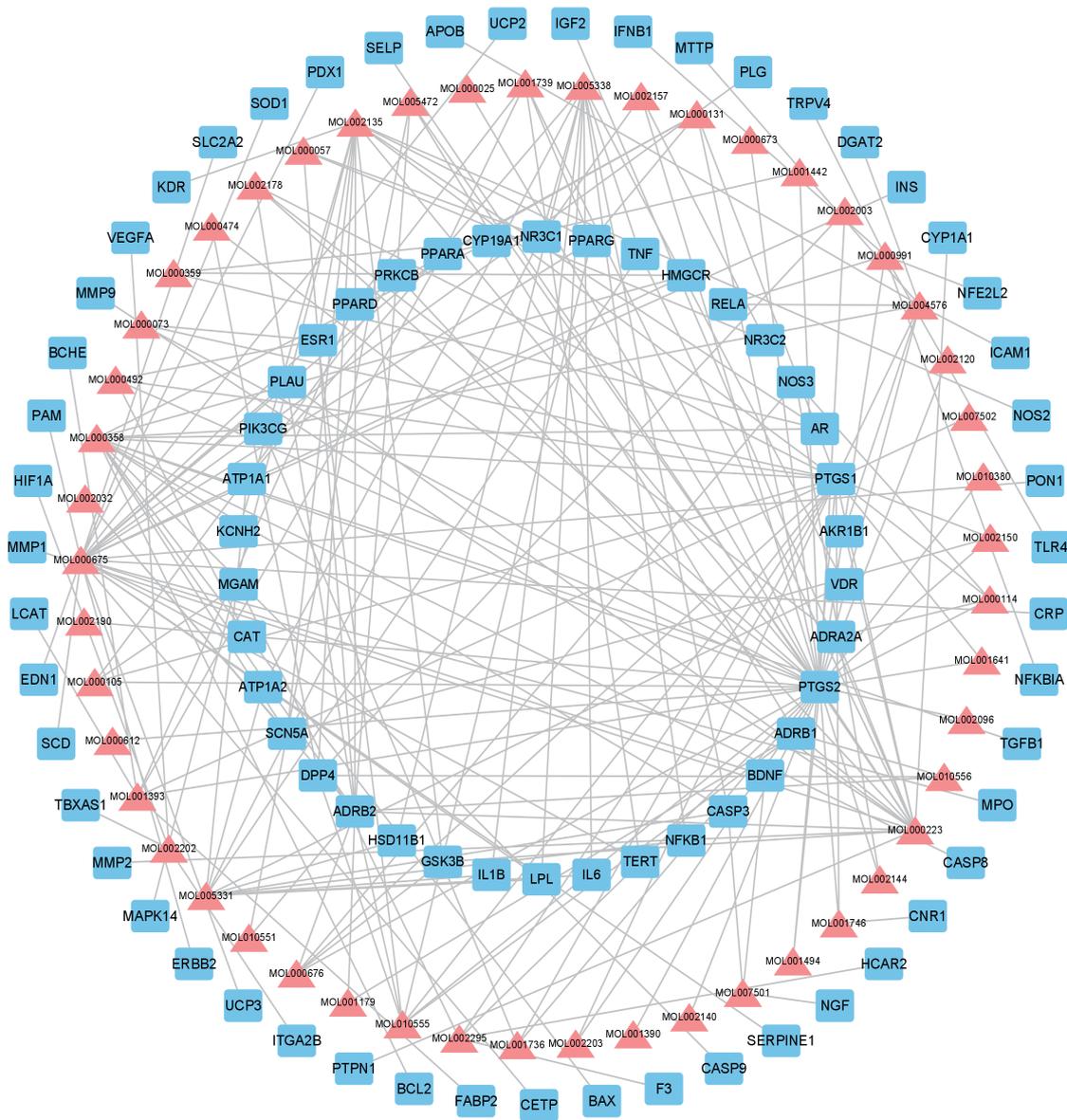


图 2 SGC 和 T2DM 共同靶点

Fig 2 Common targets of SGC and T2DM

2.4 GO 功能分析和 KEGG 通路分析 将 89 个潜在靶点导入 Metascape 数据库进行富集分析。图 5 显示为 GO 富集分析在生物过程、分子功能和细胞成分中的表达水平。从图中可知这些靶点主要参与对损伤的反应(response to wounding)、对炎症的反应(response to inflammatory response)、凋亡信号通路(apoptotic signaling pathway)等生物过程,涉及的分子功能主要包括与脂质结合(lipid binding)、蛋白酶结合(protease binding)、激酶结合(kinase binding)。此外,细胞成分分析得到这些靶点主要涉及细胞膜筏(membrane raft)、血浆脂蛋白颗粒(plasma



注:蓝色矩形代表潜在靶点,粉色三角形代表潜在成分

图 3 潜在成分-潜在靶点网络

Fig 3 Potential ingredients-potential targets network

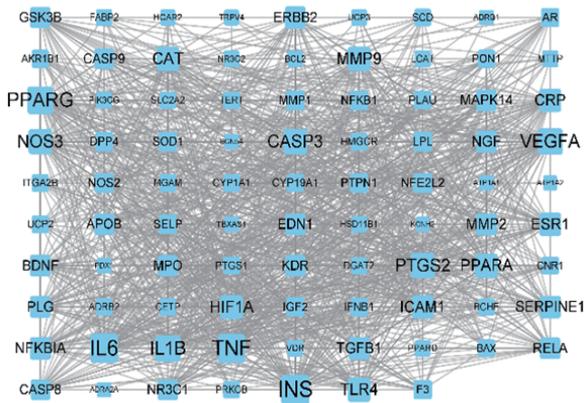


图 4 潜在靶点 PPI 网络

Fig 4 PPI network of potential targets

lipoprotein particle)、线粒体包膜(mitochondrial envelope)等。

图 6 为 KEGG 富集分析前 20 条代表性通路的气泡图。图中靶点涉及的途径主要包括晚期糖基化终末产物-糖基化终末产物受体信号通路(AGE-RAGE signaling pathway)、腺苷环磷酸信号通路(cAMP signaling pathway)、癌症通路(pathway in cancer)、低氧诱导因子-1 信号通路(HIF-1 signaling

表 2 16 个度值和中介中心性大于平均值的靶点

Tab 2 16 targets with degree and betweenness centrality greater than average

基因名	靶点名称	度值	中介中心性
<i>INS</i>	胰岛素	72	0.128 540 683
<i>IL6</i>	白细胞介素-6	69	0.064 856 727
<i>TNF</i>	肿瘤坏死因子	68	0.059 859 45
<i>PPARG</i>	过氧化物酶体增殖物激活受体-γ	61	0.058 853 918
<i>IL1B</i>	白细胞介素 1β	56	0.025 320 717
<i>VEGFA</i>	血管内皮生长因子 A	55	0.023 713 783
<i>CASP3</i>	半胱氨酸蛋白酶 3	51	0.020 872 853
<i>PTGS2</i>	前列腺素 G/H 合成酶 2	51	0.029 115 128
<i>NOS3</i>	内皮型一氧化氮合酶	49	0.055 124 811
<i>PPARA</i>	过氧化物酶体增殖物激活受体-α	45	0.030 284 529
<i>CAT</i>	过氧化氢酶	44	0.016 314 935
<i>TLR4</i>	Toll 样受体 4	44	0.010 537 91
<i>HIF1A</i>	缺氧诱导因子 1α	44	0.013 288 904
<i>CRP</i>	C 反应蛋白	40	0.014 615 016
<i>NGF</i>	β-神经生长因子	35	0.022 437 953
<i>APOB</i>	载脂蛋白 B-100	35	0.022 437 953

pathway)和过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路(PPAR signaling pathway)等,每条信号通路都涉及多个靶点并存在交集靶点。

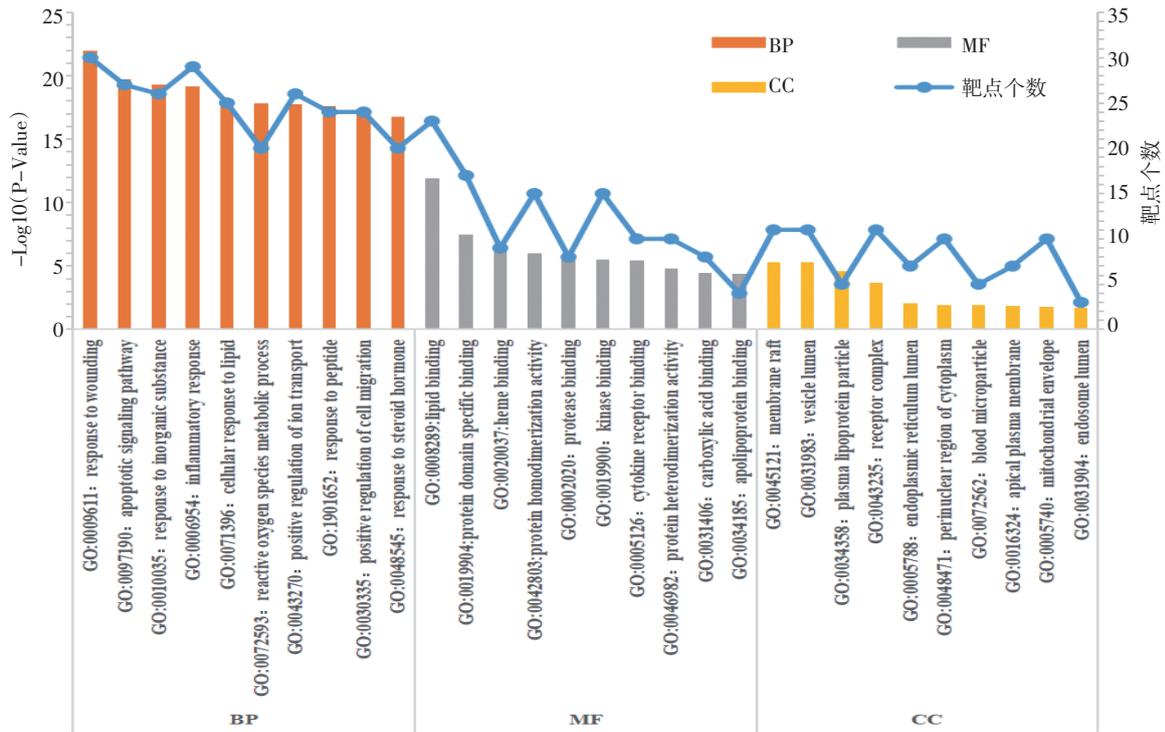


图 5 潜在靶点 GO 功能注释分析

Fig 5 GO functional annotation analysis of potential targets

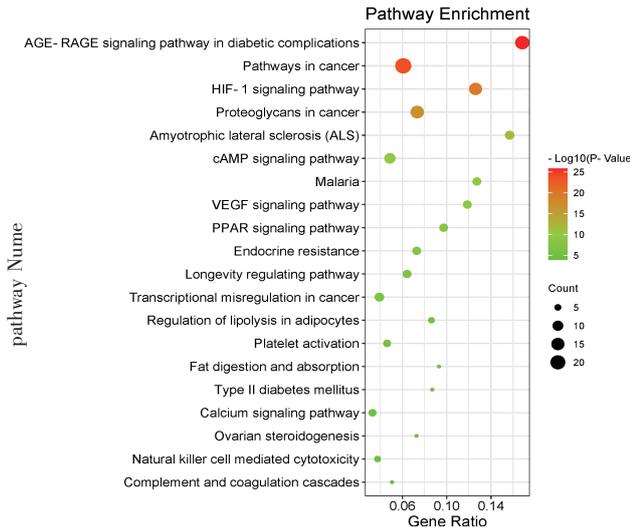


图 6 潜在靶点 KEGG 通路富集分析

Fig 6 KEGG pathway enrichment analysis of potential targets

### 3 讨论

近年来,糖尿病发病率越来越高,进一步挖掘相关药物作用机制有助于丰富和完善临床用药。中国古代已对糖尿病症状进行描述,并以方剂进行治疗,积累了丰富的临床经验<sup>[8]</sup>。目前,网络药理学正成为研究中药治疗疾病的先进方法,并且由“单一药物、单一靶点”模式转化为“多成分、多靶点”模式,很好的分析了中药与疾病之间的关系<sup>[9]</sup>。本文通过网络药理学方法筛选获得 SGC 的 49 个活性成分,其中 9 个成分可能是药物发挥降糖作用的主要活性成分,包括油酸、肉桂醛、咖啡酸、人参皂苷、杨梅酮等。研究表明,SGC 中的油酸可通过对 AMPK 的持续活化破坏 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白(NLRP3)炎症小体的激活,减少 IL-1 $\beta$  的分泌和由该细胞因子引起的胰岛素信号转导的衰减及脂肪功能障碍<sup>[10]</sup>。SGC 中的肉桂醛通过多种信号通路(如 PPAR 信号通路和 AMPK 信号通路)改善脂肪和肌肉骨骼组织中的胰岛素敏感性和肝脏中的糖原合成<sup>[11]</sup>。Salem 等<sup>[12]</sup>发现经咖啡酸处理后,通过抑制 miR-636 表达水平来调节自噬通道,从而改善糖尿病大鼠肾脏组织结构。此外,SGC 中富含的多种人参皂苷(Rg1、Rg3、Re、Rb1)主要通过增加葡萄糖吸收、抑制葡萄糖输出、抑制肝脏葡萄糖生成、降低血糖来缓解糖脂代谢<sup>[13]</sup>。如人参皂苷 Rg1 可抑制表皮生长因子受体-靶向 CRE 结合蛋白(EGFR-CREB) 信号通路使 Na<sup>+</sup>/葡萄糖共转运体 1(SGLT1) 表达下调,从而有效降低肠道葡萄糖吸收<sup>[14]</sup>。并且通过潜在成分-潜在靶点网络分析发现,这些成分均与较多靶点相关联,说明 SGC 的这些活性成分可能在 T2DM 的治疗过程中发挥重要作用。

研究表明,多数代谢性疾病与 T2DM 炎症和免疫系统有关<sup>[15-16]</sup>。IL-6 通过增加肠道 L 细胞和胰腺  $\alpha$  细胞中胰高血糖素样肽-1 的分泌来增强胰岛素分泌<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$  既是抗炎细胞因子,又是脂肪细胞因子,可激活脂肪细胞中激素依赖性脂质,刺激脂质分解,降低脂蛋白脂酶活性,从而影响脂质代谢<sup>[18]</sup>。PPAR 是细胞分化和能量稳态的重要调节剂的转录因子。另外,PPAR- $\gamma$  激动剂可有效降低升高的血浆游离脂肪酸水平,改善外周组织(如肝脏、骨骼肌和心脏)中的过度脂质积累和高胰岛素血症/胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。PPAR- $\gamma$  也是目前市场上抗糖尿病药物罗格列酮和吡格列酮的作用靶点。

本研究发现,SGC 治疗 T2DM 涉及的 89 个靶点主要参与了 AGE-RAGE 通路、HIF-1 信号通路、cAMP 信号通路等。其中,AGE-RAGE 通路参与介导多种细胞信号转导过程,包括诱导活性氧簇(ROS)生成、激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、调节细胞增殖及炎症等<sup>[20]</sup>。而 HIF-1 信号通路是影响代谢性疾病的关键通路,通过调节基因表达参与低氧适应、血管生成、免疫反应和细胞凋亡等生物过程。在脂肪细胞中,HIF-1 $\alpha$  激活细胞因子信号转导因子 3(SOCS3),后者抑制 Janus 激酶(JAK),JAK 使信号转导和转录激活因子 3(STAT3)磷酸化,导致炎症上调和脂联素表达下调,从而产生胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。此外,研究表明对于 T2DM 的治疗,cAMP 信号通路在调节胰岛素和胰高血糖素分泌中起着同样重要作用<sup>[22]</sup>。

综上,本研究发现 SGC 可能通过人参皂苷、咖啡酸、油酸、肉桂醛等活性成分作用于 INS、IL-6、TNF、IL-1 $\beta$ 、PPAR- $\gamma$  等关键靶点,影响 AGE-RAGE、HIF-1、cAMP 等信号通路调节脂代谢、炎症因子表达及胰岛素分泌发挥作用。为后续进行单个活性成分及靶点验证实验提供了一定的理论基础。

#### 参考文献:

- [1] HALIM M, HALIM A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes) [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1165-1172.
- [2] MEIER J J. Treatment of type 2 diabetes [J]. *Internist*, 2016, 57(2): 153-165.
- [3] LI J, ZHAO S, HUANG Y, et al. Comparative efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a bayesian network meta-analysis protocol [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(40): e22564.
- [4] 毛晓. 玉丹参桂胶囊联合他汀治疗糖尿病伴颈动脉粥样硬化临床观察 [J]. *光明中医*, 2020, 35(5): 739-741.
- [5] 杨莉, 年秀玲. 玉丹参桂胶囊治疗早期糖尿病肾病临床研究 [J].

(下转第 40 页)

- ular consequences of modifying GLUT4 expression in skeletal muscle[J]. *Biochem Soc Trans*, 1997, 25(3):963-968.
- [3] JALDIN-FINCATI J R, PAVAROTTI M, FRENDO-CUMBO S, et al. Update on GLUT4 vesicle traffic: a cornerstone of insulin action[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8):597-611.
- [4] DAI C, REYES-ORDO EZ A, YOU J S, et al. A non-translational role of threonyl-tRNA synthetase in regulating JNK signaling during myogenic differentiation[J]. *FASEB J*, 2021, 35(10):e21948.
- [5] LUO W, NG W W, JIN L H, et al. Axin utilizes distinct regions for competitive MEKK1 and MEKK4 binding and JNK activation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(39):37451-37458.
- [6] LUO W, LIN S C. Axin: a master scaffold for multiple signaling pathways[J]. *Neurosignals*, 2004, 13(3):99-113.
- [7] YUE Y, ZHANG C, ZHANG X, et al. An AMPK/Axin1-Rac1 signaling pathway mediates contraction-regulated glucose uptake in skeletal muscle cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(3):E330-E342.
- [8] GUO H L, ZHANG C, LIU Q, et al. The Axin/TNKS complex interacts with KIF3A and is required for insulin-stimulated GLUT4 translocation[J]. *Cell Res*, 2012, 22(8):1246-1257.
- [9] MANGLANI K, DEY C S. Tankyrase inhibition augments neuronal insulin sensitivity and glucose uptake via AMPK-AS160 mediated pathway[J]. *Neurochem Int*, 2020, 141:1048-1054.
- [10] OUELAA-BENSLAMA R, EMAMI S. Pinworm and TNKS inhibitors, an eccentric duo to derail the oncogenic WNT pathway[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(8/9):534-538.
- [11] SMITH S, DE LANGE T. Cell cycle dependent localization of the telomeric PARP, tankyrase, to nuclear pore complexes and centrosomes[J]. *J Cell Sci*, 1999, 112 ( Pt 21 ):3649-3656.
- [12] CHI N W, LODISH H F. Tankyrase is a golgi-associated mitogen-activated protein kinase substrate that interacts with IRAP in GLUT4 vesicles[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(49):38437-38444.
- [13] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109-119.
- [14] ALAM F, ISLAM M A, KHALIL M I, et al. Metabolic control of type 2 diabetes by targeting the glut4 glucose transporter: intervention approaches[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(20):3034-3049.
- [15] CALLOW M G, TRAN H, PHU L, et al. Ubiquitin ligase RNF146 regulates tankyrase and Axin to promote Wnt signaling[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22595.
- [16] SU Z, DESHPANDE V, JAMES D E, et al. Tankyrase modulates insulin sensitivity in skeletal muscle cells by regulating the stability of GLUT4 vesicle proteins[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(22):8578-8587.

(2022-06-14 收稿)

(上接第26页)

- 中医学报, 2013, 28(5):722-724.
- [6] 李宁. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术的参桂胶囊中主要化学成分研究[J]. *中草药*, 2019, 50(3):573-581.
- [7] ZHOU Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1-10.
- [8] TONG X L, DONG L, CHEN L, et al. Treatment of diabetes using traditional Chinese medicine: past, present and future[J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(5):877-886.
- [9] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(1):156-160.
- [10] FINUCANE O M, LYONS C L, MURPHY A M, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched high-fat diets impede adipose NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 $\beta$  secretion and insulin resistance despite obesity[J]. *Diabetes*, 2015, 64(6):2116-2128.
- [11] ZHU R, LIU H, LIU C, et al. Cinnamaldehyde in diabetes: a review of pharmacology, pharmacokinetics and safety[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 122:78-89.
- [12] SALEM A M, RAGHEB A S, HEGAZY M G A, et al. Caffeic acid modulates miR-636 expression in diabetic nephropathy rats[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2019, 34(3):296-303.
- [13] FAN W, HUANG Y, ZHENG H, et al. Ginsenosides for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular diseases: pharmacology and mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132:110915.
- [14] WANG C W, SU S C, HUANG S F, et al. An essential role of cAMP response element binding protein in ginsenoside Rg1-mediated inhibition of Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter 1 gene expression[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 88(6):1072-1083.
- [15] ESSER N, LEGRAND-POELS S, PIETTE J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(2):141-150.
- [16] 付林, 杨杨, 张同存. 2型糖尿病免疫发病机制研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(5):393-396.
- [17] ELLINGSGAARD H, HAUSELMANN I, SCHULER B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11):1481-1489.
- [18] HONTARIUK D O, FERFETSKA K V, KHRYSZYCH T M, et al. Incides of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , adiponectin, leptin and resistin in the blood of patients suffering from chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Med Life*, 2020, 13(4):568-571.
- [19] HAN L, SHEN W J, BITTNER S, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- $\beta$ /delta and PPAR- $\gamma$ [J]. *Future Cardiol*, 2017, 13(3):279-296.
- [20] YAMAGISHI S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes[J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(4):217-224.
- [21] GONZALEZ F J, XIE C, JIANG C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 15(1):21-32.
- [22] HAMEED A, HAFIZUR R M, KHAN M I, et al. Coixol amplifies glucose-stimulated insulin secretion via cAMP mediated signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858:172514.

(2022-05-27 收稿)