

文章编号 1006-8147(2023)03-0227-08

论著

基于网络药理学及分子对接探究银杏叶干预糖尿病心肌病的作用机制

孔一晗¹,董亚¹,常柏²

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津医科大学朱宪彝纪念医院,天津市内分泌研究所国家卫健委激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室,天津 300134)

摘要 目的:使用网络药理学的方法研究银杏叶治疗糖尿病心肌病的机制。方法:在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索银杏叶的主要成分,通过 GeneCard、OMIM、Disgenet 数据库筛选糖尿病心肌病的潜在靶点,利用韦恩图获取银杏叶与糖尿病心肌病的共同靶点,导入 STRING 蛋白互作平台建构 PPI 互作网络图,用 Cytoscape 软件将互作图进行拓扑学分析,并筛选出核心交集靶点。使用 DAVID 在线数据库对交集靶点进行 GO 与 KEGG 富集分析。最后对筛选得到的部分关键靶点及其对应化合物进行分子对接,进一步验证银杏叶干预糖尿病心肌病的核心作用靶点。结果:银杏叶与糖尿病心肌病共有 91 个交集靶点,通过拓扑学分析发现蛋白激酶 B1(Akt1)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)是银杏叶治疗糖尿病心肌病的核心靶点。KEGG 通路富集分析结果显示,银杏叶作用于糖尿病心肌病的通路涉及糖尿病并发症中 AGEs-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路等。结论:银杏叶可能通过作用于 Akt1、TNF、IL-6、VEGFA、IL-1 β 等靶点减轻炎症和氧化应激水平,抑制心肌细胞凋亡。

关键词 银杏叶;糖尿病心肌病;网络药理学

中图分类号 R541

文献标志码 A

The mechanism of ginkgo leaf intervention in diabetic cardiomyopathy based on network pharmacology and molecular docking

KONG Yi-han¹, DONG Ya¹, CHANG Bai²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, National Health Commission, Tianjin Institute of Endocrinology, Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China)

Abstract Objective: To study the mechanism of ginkgo leaf in the treatment of diabetic cardiomyopathy by network pharmacology. **Methods:** The main components of ginkgo leaf were searched in the Traditional Chinese Medicine Pharmacology Database and Analysis Platform(TCMSP), and the potential targets of diabetic cardiomyopathy were screened by GeneCard, OMIM and Disgenet databases. The common targets of ginkgo leaf and diabetic cardiomyopathy were obtained by Venn diagram. The STRING protein interaction platform was imported to construct the PPI interaction network diagram. Topological analysis was carried out on the interaction diagram using Cytoscape software, and core intersection targets were screened. GO and KEGG enrichment analysis of intersection targets was performed using DAVID online database. Finally, molecular docking of some key targets and their corresponding compounds was performed to further verify the core target of ginkgo leaf in the intervention of diabetic cardiomyopathy. **Results:** There were 91 intersection targets between ginkgo leaf and diabetic cardiomyopathy. Topological analysis showed that protein kinase B1 (Akt1), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and interleukin-1 β (IL-1 β) were the core targets of ginkgo leaf in the treatment of diabetic cardiomyopathy. KEGG pathway enrichment analysis showed that the pathway of ginkgo leaf on diabetic cardiomyopathy involved AGEs-RAGE signaling pathway, lipid and atherosclerosis, IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and so on in diabetes complications. **Conclusion:** Ginkgo leaf may reduce inflammation and oxidative stress levels by acting on Akt1, TNF, IL-6, VEGFA, IL-1 β and other targets, and inhibit myocardial apoptosis.

Key words ginkgo leaf; diabetic cardiomyopathy; network pharmacology

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是在患有糖尿病的人群中,排除了缺血性心脏病以

基金项目 国家自然科学基金面上项目(81973614)

作者简介 孔一晗(1998-),男,硕士在读,研究方向:中西医结合防治糖尿病及其并发症,通信作者:常柏, E-mail: changbai1972@126.com。

及高血压之后,仍存在明显心肌结构及功能改变的特异性心脏病^[1]。DCM 作为一种糖尿病常见并发症,其病因、发病机制比较复杂。临床结果表现为充血性心力衰竭、心源性休克,甚至猝死^[2]。在我国,由糖尿病所致的心力衰竭发病率从 1993 年的 12.3%增

长到 2007 的 22.1%, 糖尿病是除冠心病、高血压之外导致心力衰竭最主要的原因^[3]。银杏叶为银杏科植物银杏的干燥叶^[4]。有文献报道银杏叶治疗 DCM 有着明确的疗效, 可以减轻氧化应激损伤, 抑制炎症反应等^[5-8], 但详细机制尚未明确, 因此借助大数据分析, 通过网络药理学平台探究银杏叶治疗 DCM 的靶点通路具有重要意义。网络药理学融合生物学、药理学、计算机科学等多学科知识, 基于“疾病-基因-靶点-药物”的构建, 进行综合网络分析^[9]。其与整体观、辨证施治的传统中医学思想具有异曲同工之处^[10]。本次研究采用网络药理学的分析方法, 从分子水平探讨了银杏叶抗 DCM 的潜在作用机制, 为进一步探究银杏叶防治 DCM 提供了方向和思路, 进而指导临床实践。

1 材料与方法

1.1 银杏叶的作用靶点预测 通过中药系统药理学数据库和分析平台^[11]TCMSP, 以口服生物利用度 OB 值 $\geq 30\%$ 、类药性 DL 值 ≥ 0.18 为筛选条件筛选出银杏叶的活性化学成分, 使用 UniProt^[12]数据库对活性成分对应的蛋白名称进行转化, 统一格式以便进行下一步的操作。

1.2 DCM 疾病靶点的构建 以“Diabetic cardiomyopathy”为关键词, 在人类基因数据库 GeneCards^[13]、OMIM^[14]、Disgenet 数据库中, 收集汇总 DCM 的相关靶点。

1.3 银杏叶治疗 DCM 的潜在靶点预测及蛋白相互作用(PPI)网络构建 利用 Venny 2.1.0 绘制交集靶点, 得到疾病和药物的交叉靶点。将共同靶点导入 STRING 平台^[15], 物种选项设定为“Homo sapiens”, 并将靶点之间的最低联系数值按系统默认值 0.400 设定^[16], 构建银杏叶与 DCM 交集靶点的互作网络。把 PPI 网络文件导入 Cytoscape 软件^[17]中, 进行可视化分析。拓扑学分析插件 NetworkAnalyzer 对靶点进行重要性检测, 通过度值(DC)、介数中心值(BC)和紧凑度(CC)对相关节点的重要性进行评价, 以大于各个值的中位数为条件筛选得到关键目标基因。度值代表有多少边与节点相连, 介数中心性表示互作图中某节点上的最短路径通过此节点的整个路径数量的比例, 紧密中心性也称接近中心性, 即一个节点在整个结构中所处的位置^[18]。节点对应的以上参数值越大, 则代表该节点在整个网络中起到的作用越大。

1.4 “核心靶点-关键化合物”的构建 利用 Cytoscape 软件, 将筛选出的交集靶点中的核心靶点与其对应的化合物进行作图, 构建化合物-靶点相互

作用图。

1.5 GO 富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 将银杏叶与 DCM 的交集靶点导入 DAVID(生物学信息注释)数据库^[19], 设置物种为“Homo sapiens”, 选定生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)进行银杏叶干预 DCM 靶点的 GO 富集分析; 选中 KEGG 进行信号通路分析。以 $P < 0.05$ 为筛选条件, P 值越小, 其统计学意义越大, 将 P 值进行升序排列, 筛选出差异显著的 GO 功能过程和可信的信号通路。应用微生信软件对筛选结果进行可视化分析, 并用条形图和气泡图展示筛选结果。

1.6 构建“疾病-靶点-通路”网络 将疾病名称、筛选出来的疾病靶点以及 KEGG 富集到的 20 条关键通路进行网络构建, 更加直观的体现三者之间的相互作用关系。

1.7 分子对接验证 分析 PPI 网络中排名前 3 的靶点, 即银杏叶作用于 DCM 的关键核心靶点, 并与其对应的银杏叶相关化合物进行分子对接验证。利用 TCMSP 数据库下载化合物的结构, 利用 Chem 3D 20.0 软件进行 3D 转换并进行能量优化。使用 PDB 数据库将关键靶蛋白的结构下载下来, 去水、加氢处理之后以 pdbqt 格式的文件保存。利用 AutoDock Vina 1.1.2 软件^[20]将关键化合物与 3 个核心靶点进行分子对接分析。AutoDock Vina 运算速度快、精准性较强, 已被广泛应用于分子蛋白的对接领域^[21]。

2 结果

2.1 银杏叶的作用靶点预测 通过 TCMSP 数据库检索得到银杏叶活性成分 307 种, 通过口服生物利用度 OB 值和类药性 DL 值筛选得到活性成分 27 种。采用 Uniprot 蛋白质数据库将靶点统一规范为 Gene Symbol, 舍去 7 个无相应靶点的活性成分, 并删除重复靶点, 最终获得 20 个药物活性成分靶点, 具体成分见表 1。

2.2 DCM 疾病靶点数据库的构建 以“Diabetic cardiomyopathy”为关键词, 在 GeneCards、OMIM、Disgenet 数据库全面检索, 共获取 5 496 个靶点, GeneCards 中 4 799 个靶点, OMIM 中 477 个, Disgenet 中 220 个。在 GeneCards 中设定 Relevance score ≥ 10 的靶点为 DCM 的重要靶点, 结合 OMIM、Disgenet 数据库加以补充, 并删除重复靶点, 最后获取到 1 181 条靶点信息。

2.3 银杏叶干预 DCM 的靶点预测 将银杏叶的相关靶点及 DCM 的主要靶点导入 Venny 软件, 两者取交集, 可见其共同靶点有 91 个, 见图 1。

表 1 银杏叶主要化合物及相关 OB、DL 值

Tab 1 Main compounds of ginkgo biloba leaves and their OB and DL values

| Mol ID | 化合物 | OB | DL |
|-----------|--------------------------|-------|------|
| MOL011604 | 丁香亭 | 36.82 | 0.37 |
| MOL011594 | 异甘草醇 | 40.36 | 0.83 |
| MOL009278 | 西伯利亚落叶松黄酮 | 35.38 | 0.34 |
| MOL007179 | 亚麻酸乙酯 | 46.10 | 0.20 |
| MOL005573 | 芫花素 | 37.13 | 0.24 |
| MOL005043 | 菜油甾-5-烯-2 β -醇 | 37.58 | 0.71 |
| MOL003044 | 金圣草黄素 | 35.85 | 0.27 |
| MOL002883 | 油酸乙酯 | 32.40 | 0.19 |
| MOL002881 | 香叶木素 | 31.14 | 0.27 |
| MOL001558 | 芝麻素 | 56.55 | 0.83 |
| MOL001494 | 十八碳-9,12-二烯酸乙酯 | 42.00 | 0.19 |
| MOL001490 | 双[(2S)-2-乙基己基]苯-1,2-二羧酸酯 | 43.59 | 0.35 |
| MOL000492 | (+)-儿茶素 | 54.83 | 0.24 |
| MOL000449 | 豆甾醇 | 43.83 | 0.76 |
| MOL000422 | 山奈酚 | 41.88 | 0.24 |
| MOL000358 | β -谷甾醇 | 36.91 | 0.75 |
| MOL000354 | 异鼠李素 | 49.60 | 0.31 |
| MOL000098 | 槲皮素 | 46.43 | 0.28 |
| MOL000096 | (-)-儿茶素 | 49.68 | 0.24 |
| MOL000006 | 木犀草素 | 36.16 | 0.25 |

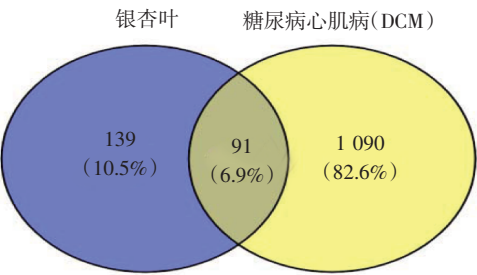


图 1 银杏叶-DCM 靶点交集

Fig 1 Ginkgo leaf-DCM target intersection

2.4 PPI 网络的构建分析 为获取蛋白质间的相互作用关系,将药物疾病的 91 个交集靶点基因导入 STRING 数据库构建互作网络,将与其他靶点无链接的靶点隐藏后,共有 90 个节点,1 645 条边,边的数量越多说明其相互作用越强,见图 2。利用 Cytoscape 软件,制作蛋白基因互作网络图,如图 3 所示,通过节点的面积和颜色体现度值的大小,即面积越大、颜色越深,则代表度值越大。利用软件中的 Network Analyzer 插件对网络进行拓扑参数分析,以节点度值、介数中心性以及紧密度对节点的重要性进行分析,以大于中位数为条件筛选出了 11 条核心靶点,包括丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)1、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、表皮生长因

子受体(EGFR)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)等,其中度值最高的前 3 个为 Akt1、TNF、IL-6,推测可能在银杏叶干预 DCM 过程中起主要作用,见表 2。

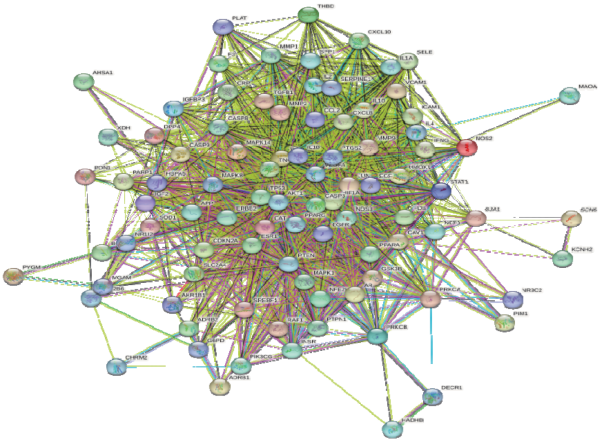


图 2 交集靶点 PPI 网络

Fig 2 Intertarget PPI network

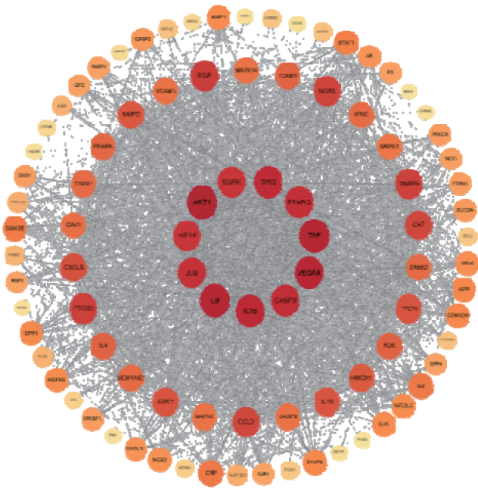


图 3 交集蛋白互作图

Fig 3 Intersection protein interaction diagram

表 2 核心交集靶点

Tab 2 Core intersection targets

| 基因 | Degree | Between | Closeness |
|-------|--------|------------|--------------|
| Akt1 | 75 | 504.063 96 | 0.857 142 87 |
| TNF | 73 | 226.703 37 | 0.841 121 5 |
| IL6 | 72 | 222.111 56 | 0.833 333 3 |
| VEGFA | 71 | 167.963 93 | 0.825 688 06 |
| IL1B | 68 | 145.947 16 | 0.803 571 4 |
| TP53 | 67 | 140.338 01 | 0.796 460 15 |
| PPARG | 65 | 176.244 2 | 0.782 608 7 |
| CASP3 | 66 | 107.046 55 | 0.782 608 7 |
| EGFR | 63 | 213.253 68 | 0.769 230 8 |
| JUN | 64 | 83.929 14 | 0.769 230 8 |
| HIF1A | 63 | 206.848 11 | 0.762 711 9 |

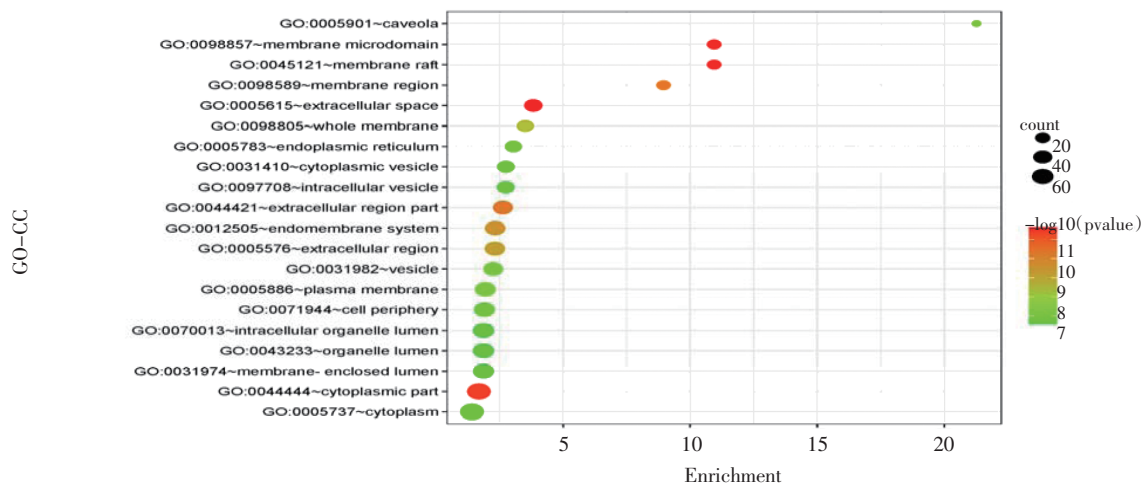


图 7 GO-CC 气泡图

Fig 7 GO-CC bubble diagram

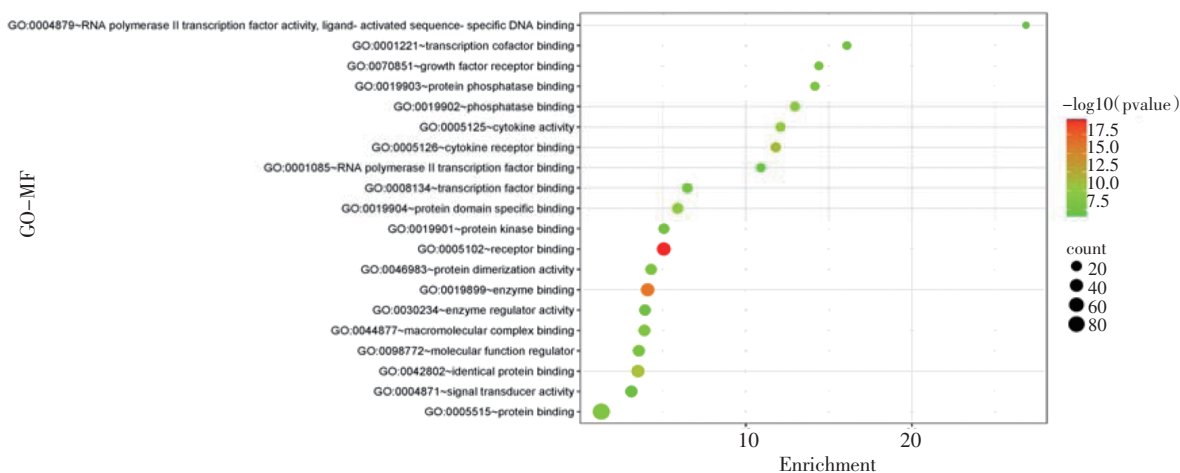


图 8 GO-MF 气泡图

Fig 8 GO-MF bubble diagram

2.7 银杏叶对 DCM 相关靶点 KEGG 信号通路富集分析 使用 DAVID 数据库进行 KEGG 信号通路分析,以 $P < 0.05$ 为条件筛选出 152 条主要通路。对 P 值进行升序排序,取前 20 个代表性通路进行可视化气泡图分析,见图 9,结果显示,银杏叶抗 DCM 的

通路主要集中在糖尿病并发症中的 AGEs-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路以及癌症相关通路等信号通路。

2.8 构建“疾病-靶点-通路”网络 利用 Cytoscape

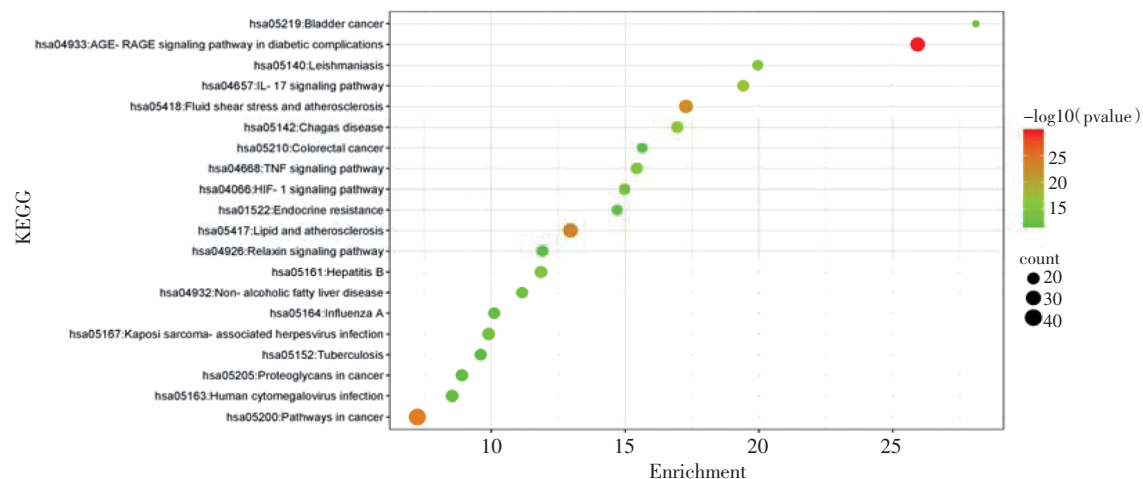
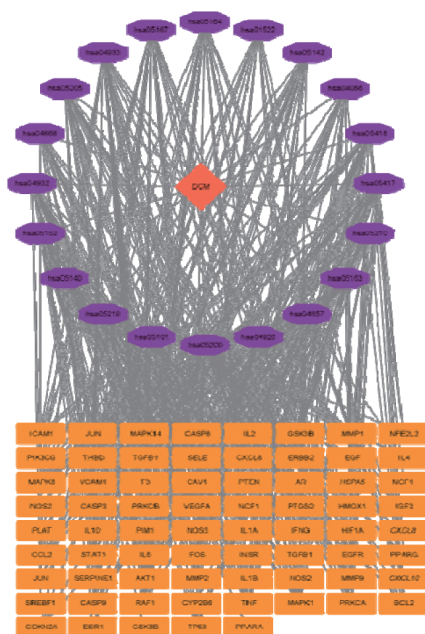


图 9 KEGG 信号通路气泡图

Fig 9 Bubble diagram of KEGG signaling pathway

软件将导入的疾病、疾病相关靶点、KEGG 信号通路进行作图,见图 10,其中红色 DCM 代表 DCM,紫色代表信号通路,黄色表示靶点。



注:hsa04933:糖尿病并发症中的 ACEs-RAGE 信号通路;hsa05200:癌症通路;hsa05417:脂质与动脉粥样硬化;hsa05418:流体剪切应力和动脉粥样硬化;hsa04657:IL-17 信号通路;hsa05142:恰加斯病;hsa04668:TNF 信号通路;hsa05140:利什曼病;hsa05161:乙型肝炎;hsa04066:HIF-1 信号通路;hsa05167:卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染;hsa05219:膀胱癌;hsa04932:非酒精性脂肪肝;hsa05163:人巨细胞病毒感染;hsa01522:内分泌失调;hsa05164:甲型流感;hsa05205:癌症中的蛋白多糖;hsa05152:肺结核;hsa04926:松弛素信号通路;hsa05210:结肠直肠癌

图 10 疾病-靶点通路互作图

Fig 10 Diagram of disease-target pathway interaction

2.9 分子对接验证 依据 2.4 中筛选得到的度值前三的核心靶点 Akt1、TNF、IL-6, 利用 Autodock 对化合物与关键核心靶点进行半柔性分子对接测试。相关证据表明,结合自由能低于 0 表示受体和配体可自发结合,结合能越低则说明二者的结合力越强,当结合能 <-5.0 kcal/mol 时,结合能力较强^[2]。如表 3 所见,3 组对接的结合自由能皆 <-5.0 kcal/mol, chryseriol (金圣草黄素) 与 Akt1、TNF, stigmasterol (豆甾醇) 与 IL-6 均有较好的结合活性。对接可视化图像如图 11~13 所示,图 11 中 chryseriol 与 Akt1 的 LEU-110、TRP-80 形成氢键,氢键的长度分别为 2.8Å、3.0Å,这些残基可能是 chryseriol 作用于 Akt1 的关键残基;图 12 中 chryseriol 与 TNF 的 PRO-100、GLU-116、ARG-98、PRO-113 形成氢键,氢键的长度分别为 2.7Å、3.1Å、3.1Å、3.1Å,这些残基可能是 chryseriol 作用于 TNF 的关键残基;图 13 中 stigmasterol 与 IL-6 的 ASP-34 形成氢键,氢键的长度为 3.5Å,这些残基可能是 stigmasterol 作用于 IL-6 的

关键残基。

表 3 分子对接结果

Tab 3 Molecular docking results

| 化合物 | 蛋白 | 结合自由能(kcal/mol) |
|--------------|------|-----------------|
| chryseriol | Akt1 | -6.1 |
| chryseriol | TNF | -8.7 |
| stigmasterol | IL6 | -6.8 |

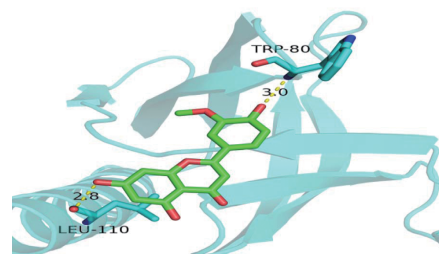


图 11 金圣草黄素与 Akt1 分子对接图

Fig 11 Molecular docking diagram of chryseriol and Akt1

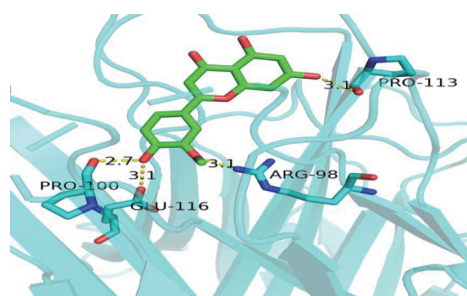


图 12 金圣草黄素与 TNF 分子对接图

Fig 12 Molecular docking diagram of chryseriol and TNF

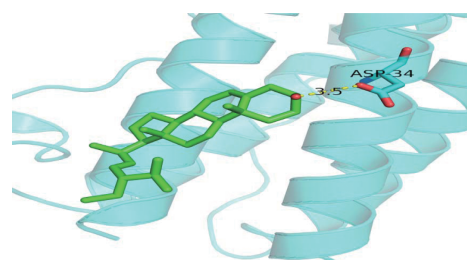


图 13 豆甾醇与 IL-6 分子对接图

Fig 13 Molecular docking diagram of stigmasterol and IL-6

李艳等^[23]将桑白皮中的槲皮素与 Akt1 的 TRP-80 结构进行对接,通过苯环与底物的共轭结构之间的 $\pi-\pi$ 相互作用,更好的结合到了 Akt1 的活性中心,与本文中金圣草黄素与 Akt1 相结合的位点一致,且结合自由能均在 -5.0 kcal/mol 以下。另有实验表明,补阳还五汤中的山奈酚与 Akt1 的结合能为 -7.8 kcal/mol^[24],丹蛭降糖胶囊中水蛭中的藏花酸与 Akt1 的结合能与本文中金圣草黄素与 Akt1 的结合能一致,均为 -6.1 kcal/mol^[25],这表明 Akt1 是糖尿病治疗的关键靶点,可与多种化合物较好的结合。彭泽等^[26]在洋参御唐方中检索出化合物成分豆甾醇,也将之与核心靶点 IL-6 进行对接,结合能为 -8.5 kcal/mol。相关研究得出,豆甾醇与 TNF 的结合能为 -28.87 kJ/mol,

换算后为 -6.9 kcal/mol ^[27]。比本文中金圣草黄素与TNF的结合能略小,说明金圣草黄素与蛋白分子TNF的结合更加紧密,猜测其药物疗效也更好。

3 讨论

DCM的发生与糖脂代谢紊乱、心脏胰岛素信号受损、晚期糖基化终末产物积累、炎症等病理过程紧密相关^[28-29]。目前对于DCM的治疗主要以使用降糖药、胰岛素和促胰岛素分泌剂、 β 受体阻断剂等传统西药为主,均存在一定的不良反应并易产生药物依赖性^[30]。现代实验表明,中药单药及复方治疗DCM有着较为显著的疗效,如柚皮苷可通过减轻心肌的氧化应激水平,抑制细胞凋亡从而产生心肌保护作用^[31]。银杏叶具有活血化瘀、通络止痛的功效,其有效成分主要包括内酯类、黄酮类化合物^[32],常用于治疗胸痹心痛、瘀血阻络、高脂血症等。

本研究通过构建PPI互作网络,进行拓扑学分析并筛选得到银杏叶干预DCM的核心作用靶点,分析结果表明,银杏叶抗DCM的作用机制与Akt1、TNF、IL6、VEGFA、TP53等靶点密切相关。为进一步明确化合物与核心靶点的结合能力,通过分子对接技术对排名前3的靶点与其对应的化合物金圣草黄素、豆甾醇进行对接实验,实验结果显示各组结合能均 $<-5.0 \text{ kcal/mol}$,表明两两结合活性较好,结合力较强。Akt1是Akt家族的成员之一,可以调节代谢、生长增殖、细胞存活及血管生成^[33]。是糖尿病代谢紊乱经典通路PI3K-Akt中的成分之一。相关研究显示,在脂肪细胞分化进程中,强烈抑制Akt1会影响脂肪转录程序的激活,从而造成脂肪的累积^[34]。由此考虑糖尿病患者可能因心肌脂肪增加导致肌肉收缩能力下降,加重心肌病变,而银杏叶的活性成分则通过上调Akt1的表达改善心肌病变。白羽等^[35]也通过动物实验验证了中药干预的DCM大鼠体内p-Akt含量显著上升。炎症是糖尿病发生、发展的重要机制之一,此次分析得到的核心靶点中有3个属于炎症因子,TNF- α 由单核细胞及巨噬细胞分泌产生,可诱导细胞损伤,参与免疫反应,研究表明,心肌炎症可通过降低TNF- α 、IL-6的水平来抑制^[36]。IL-6在炎症、损伤、免疫应答中均担任重要角色,高水平的IL-6可减少胰岛素释放,胰岛素分泌不足造成高血糖又反过来刺激胰岛 β 细胞产生较多IL-6^[37],如此恶性循环。血管内皮生长因子(VEGF)家族是血管新生的重要调节因子,其中VEGFA最受关注^[38],是心肌病变的重要预测靶点。

KEGG富集结果表明,银杏叶治疗DCM的作用机制可能与糖尿病并发症AGEs-RAGE信号通路、

脂质与动脉粥样硬化、IL-17信号通路、TNF信号通路、HIF-1信号通路等密切相关。Akt1在17条通路上富集,是核心靶点中富集通路最多的基因,同样提示Akt1是参与改善心肌病变的关键因子之一。除此之外,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 富集的通路也均在10条以上。AGEs-RAGE信号通路通过激活核转录因子- κ B产生促炎因子(IL-6、TNF、IL-1 β 等)及黏附因子,引起慢性损伤,造成心肌病的加重。氧化应激作为DCM发生、发展的主要分子机制之一,是促成DCM进展的“引火线”^[39],IL-17信号通路与炎症密切相关,心肌病变也被证实由炎症及氧化应激介导形成,IL-6等靶点也是通过此信号通路调节炎症来干预DCM。TNF信号通路可通过诱导细胞凋亡的途径,破坏心肌纤维组织,造成糖尿病心肌纤维化病变,而银杏叶的活性成分可通过抑制此通路的表达起到保护心肌组织的作用。另外也有研究报道,DCM表现为细胞因子TNF- α 和TGF- β 1的表达增加^[40]。与本研究结果一致。

当前对于应用银杏叶单味药干预DCM的文献报道较少,曹鹏飞等^[6]通过动物实验得出主要成分为黄酮类和萜内酯类的银杏叶提取物可调节血糖并改善心肌损伤,与本文中黄酮类化合物金圣草黄素作用于炎症因子的机制一致。另有研究发现,银杏叶提取物可降低活性氧簇、乳酸脱氢酶等水平,减轻心肌损伤^[41]。在体外细胞实验中也验证了银杏叶提取物通过丝裂原活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径能够减少高糖诱导的H9C2细胞凋亡^[42]。王晓梅等^[5]研究显示,与对照组相比,银杏叶提取物可有效降低DCM患者VCAM-1、ICAM-1浓度,改善血液循环及炎症。本研究应用网络药理学技术,对银杏叶干预DCM的关键作用靶点进行全方位的预测和分析,通过分析结果并结合相关文献报道,发现银杏叶可能通过Akt1、TNF、IL-6、VEGFA、TP53等靶点,在IL-17信号通路、TNF信号通路、糖尿病并发症中AGE-RAGE信号通路等作用下干预DCM。并且分子对接显示,与关键核心靶点对应的化合物主要有金圣草黄素和豆甾醇,提示其主要是通过这两种化合物作用于心肌组织,减轻炎症和氧化应激水平,抑制心肌细胞凋亡,从而发挥疗效。本次研究基于线上数据库进行挖掘,具有一定的参考价值,但后期尚需通过实验验证结论的可靠性。

参考文献:

- [1] 冯新星,陈燕燕. 糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015,30(1):87-89.
- [2] DEI CAS A, FONAROW G C, GHEORGHIADE M, et al. Concomi-

- tant diabetes mellitus and heart failure[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2015, 40(1):7-43.
- [3] 裴志勇,赵玉生,李佳月,等.慢性心力衰竭住院患者病因学及近期预后的15年变迁[J].*中华心血管病杂志*,2011,39(5):434-439.
- [4] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草[M].第4册.上海:上海科学技术出版社,1999:280-284.
- [5] 王晓梅,金涛,王霞,等.银杏叶提取物对糖尿病心脏病患者血清粘附分子的影响[J].*山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*,2022,43(2):96-99.
- [6] 曹鹏飞,孙荣江,马晓燕,等.银杏叶提取物抑制 Bcl-2 表达后对糖尿病心脏病的影响[J].*中国实验诊断学*,2018,22(9):1618-1621.
- [7] 薛建军,范强,杨丽霞,等.糖尿病心脏病发病机制及中医药治疗概述[J].*中国实验方剂学杂志*,2017,23(22):211-217.
- [8] 郑磊,迟婷婷,王圣凯,等.银杏叶提取物对1型糖尿病大鼠左心室收缩功能的影响[J].*浙江医学*,2019,41(1):10-13.
- [9] PAN J H. New paradigm for drug discovery based on network pharmacology[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*,2009,28(10):721-726
- [10] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].*药学报*,2012,47(6):696-703.
- [11] 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: 13-18.
- [12] UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: the universal protein knowledge-base in 2021[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D480-D489.
- [13] SAFRAN M, DALAH I, ALEXANDER J, et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator[J]. *Database (Oxford)*, 2010, 2010: baq020-baq035.
- [14] HAMOSH A, SCOTT A F, AMBERGER J S, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Database issue): D514-D517.
- [15] SZKLARCZYK D, GABLE AL, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [16] 戚明珠,张锐雪,苏晓慧,等.黄芪甲苷治疗缺血性脑卒中的网络药理学[J].*中国实验方剂学杂志*,2021,27(3):163-170.
- [17] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [18] LE D H, PHAM V H. HGPEC: a Cytoscape app for prediction of novel disease-gene and disease-disease associations and evidence collection based on a random walk on heterogeneous network [J]. *BMC Syst Biol*, 2017, 11(1): 61-70.
- [19] DENNIS G JR, SHERMAN B T, HOSACK D A, et al. DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery [J]. *Genome Biol*, 2003, 4(5): P3.
- [20] TROTT O, OLSON A J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [21] ZHANG Y, WAN Y, CHEN Y, et al. Ultrasound-enhanced chemophotodynamic combination therapy by using albumin "Nanoglu" -based nanotheranostics[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(5): 5560-5569.
- [22] MORRIS G M, HUEY R, OLSON A J. Using autodock for ligand-receptor docking[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2008, Chapter 8: Unit 8.14.
- [23] 李艳,李子雯,李利民,等.基于网络药理学的桑白皮治疗2型糖尿病的作用机制[J].*山东科学*,2023,36(1):41-50.
- [24] 刘虹汝,李家桂,袁靓,等.基于网络药理学和实验验证探究补阳还五汤治疗糖尿病的分子机制[J/OL].*中国医院药学杂志*, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20230130.1651.010.html>.
- [25] 汪四海.丹蛭降糖胶囊通过调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 通路抑制 DCM 心肌细胞凋亡的机制研究[D].安徽中医药大学,2022.
- [26] 彭泽,赵大鹏,刘力嘉,等.基于网络药理学和分子对接技术探析洋参御唐方治疗糖尿病肾脏病的作用机制[J].*现代中西医结合杂志*,2022,31(22):3165-3174.
- [27] 郝秀华,张莉,赵丽颖,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨生脉散治疗糖尿病的作用机制[J/OL].*特产研究*:1-10[2023-02-25].
- [28] AVAGIMYAN A, POPOV S, SHALNOVA S. The pathophysiological basis of diabetic cardiomyopathy development[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(9): 101156-101167.
- [29] RITCHIE R H, ABEL E D. Basic mechanisms of diabetic heart disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1501-1525.
- [30] 佟红娜,张晨阳,韩美欣,等.糖尿病心脏病的发病机制及药物干预研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2022,28(2):257-265.
- [31] 张羽飞,孟娜娜,李厚忠,等.柚皮苷对糖尿病大鼠心肌氧化应激及内质网应激的影响[J].*中国中药杂志*,2018,43(3):596-602.
- [32] 赵云峰,刘琨,李公豪,等.银杏叶软胶囊对冠心病伴代谢综合征患者外周血 Apelin、ADMA、APN、visfatin 的影响[J].*中药材*,2019, 42(7):1674-1678.
- [33] HERS I, VINCENT E E, TAVARÉ J M. Akt signalling in health and disease[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [34] KAJNO E, MCGRAW T E, GONZALEZ E. Development of a new model system to dissect isoform specific Akt signalling in adipocytes [J]. *Biochem J*, 2015, 468(3): 425-434.
- [35] 白羽,王燕,张心雨,等.马齿苋多糖对糖尿病心脏病大鼠的影响[J].*中成药*,2021,43(10):2858-2862.
- [36] JLUO Y, SHANG P, LI D. Luteolin: a flavonoid that has multiple cardio-protective effects and its molecular mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 692-701.
- [37] 林博,韩冉,寿好长,等.尿 IL-6 与血 IL-6、SOD、C1q 联合检测在2型糖尿病肾病诊断中的应用价值[J].*标记免疫分析与临床*, 2021, 28(8): 1261-1265, 1304.
- [38] ELER S J, MORLAND C. The janus face of VEGF in stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1362-1381.
- [39] ZHAO M X, ZHOU B, LING L, et al. Salusin- β contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2690-e2699.
- [40] RAJESH M, BATKAI S, KECHRID M, et al. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes*, 2012, 61(3): 716-727.
- [41] SAINI A S, TALIAN R, SHARMA P L. Protective effect and mechanism of Ginkgo biloba extract-EGb 761 on STZ-induced diabetic cardiomyopathy in rats[J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(38): 172-178.
- [42] YANG X, ZHAO X, LIU Y, et al. Ginkgo biloba extract protects against diabetic cardiomyopathy by restoring autophagy via adenosine monophosphate-activated protein kinase/mammalian target of the rapamycin pathway modulation[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(4): 1377-1390.