

基于NGO算法和网络药理学的桃仁 - 大黄治疗糖尿病性视网膜病变作用机制分析

李 荷^{1,2}, 樊 蓉^{1,2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月27日; 录用日期: 2024年8月19日; 发布日期: 2024年8月28日

摘 要

目的: 基于网络药理学方法探讨桃仁 - 大黄治疗糖尿病性视网膜病变的作用机制。方法: 运用NGO算法完成对目标药物的优化求解, 从中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)数据库获取桃仁 - 大黄的药对有效成分及预测药物作用靶点; 通过人类基因数据库(GeneCards)和人类基因 - 疾病关联数据库(DisGeNET)识别与糖尿病性视网膜病变相关的基因。筛选出交集靶标基因后, 利用STRING数据库分析这些基因的相互作用, 并进一步探讨其潜在作用机制。结果: 筛选出桃仁 - 大黄药对的39个活性成分, 并预测出462个靶点基因。在糖尿病性视网膜病变中, 鉴定出1352个相关基因, 其中155个基因为药物 - 疾病交集靶标基因。通过基因本体(GO)功能富集分析, 这些基因主要涉及分子功能、细胞组成以及生物过程。京都基因和基因组百科KEGG路径富集分析显示, 桃仁 - 大黄药对治疗糖尿病性视网膜病变主要通过癌症通路、AGE-RAGE通路、IL-17通路和TNF通路等途径发挥作用。结论: 桃仁 - 大黄主要通过TNF、AKT1、IL1B、EGFR、PPARG等关键靶点以及调节TNF信号通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、血脂与动脉粥样硬化等多途径、多靶点发挥治疗糖尿病性视网膜病变的作用。

关键词

NGO算法, 网络药理学, 糖尿病视网膜病变, 桃仁 - 大黄

Analysis of the Mechanism of Action of Peach Kernel-Rhubarb in the Treatment of Diabetic Retinopathy Based on NGO Algorithm and Network Pharmacology

He Li^{1,2}, Rong Fan^{1,2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

文章引用: 李荷, 樊蓉. 基于 NGO 算法和网络药理学的桃仁-大黄治疗糖尿病性视网膜病变作用机制分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1526-1536. DOI: 10.12677/acm.2024.1482387

²Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 27th, 2024; accepted: Aug. 19th, 2024; published: Aug. 28th, 2024

Abstract

Objective: To explore the mechanism of action of peach kernel and rhubarb in the treatment of diabetic retinopathy based on the network pharmacology approach. **Methods:** The optimisation of the target drug was completed by using the NGO algorithm, and the active ingredients and predicted targets of peach kernel and rhubarb were obtained from the Traditional Chinese Medicine Systematic Pharmacology Database and Platform (TCMSP) database; the genes related to diabetic retinopathy were identified through the GeneCards and DisGeNET databases. After screening the intersecting target genes, the STRING database was used to analyse the interactions of these genes and further explore their potential mechanisms of action. **Results:** Thirty-nine active components of peach kernel-rhubarb pairs were screened and 462 target genes were predicted. In diabetic retinopathy, 1352 related genes were identified, of which 155 genes were drug-disease intersection target genes. These genes were mainly involved in molecular function, cellular composition, and biological processes by Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis. Kyoto Gene and Genome Encyclopedia KEGG pathway enrichment analyses showed that peach kernel-rhubarb drug pairs for the treatment of diabetic retinopathy acted mainly through the cancer pathway, AGE-RAGE pathway, IL-17 pathway, and TNF pathway. **Conclusion:** Peach kernel-rhubarb exerts its therapeutic effects on diabetic retinopathy mainly through multiple pathways and targets, such as key targets of TNF, AKT1, IL1B, EGFR, and PPARG, as well as regulating the TNF signalling pathway, AGE-RAGE signalling pathway in diabetic complications, and blood lipids and atherosclerosis.

Keywords

NGO Algorithm, Network Pharmacology, Diabetic Retinopathy, Peach Kernel-Rhubarb

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)隶属内分泌糖尿病分支学科,具体表现为微血管病变并发症,是以人体血糖异常和视网膜损伤症状为特征,是一种常见的代谢性疾病[1][2]。在传统中医学著作中,DR属于视瞻昏眇和血灌瞳神的范畴,清朝刘河间的《三消论》提出“夫消渴者,多变聋盲、疮癣、痼之类,皆肠胃燥热佛郁,水液不能浸润于周身故也”。DR的发病机制复杂,通常认为与饮食、遗传和肥胖等因素相关。在西医学方面,其病理机制主要涉及糖尿病引起的高血糖、炎症反应和血管异常等[3]。在传统中医学方面,DR疾病损伤在目,包含五脏,其中肝肾影响最大,并且因燥热久积损伤阴液,阴虚耗气,最终导致气阴两虚,痰瘀互结于目。因此治疗DR应为益气养阴、活血化瘀。

传统中医治疗DR的众多传统药方,蕴含着丰富经验和独具特色的用药规律,但是中医药物分析作用机理不明确,缺乏相关药物的系统数据整理。本文研究思路是,首先结合NGO优化算法技术,来筛选

不同方剂对 DR 影响最大的药物, 然后预测能发挥有效成分的靶蛋白, 分析和研究靶蛋白涉及的信号通路。本文基于中医药学理论, 结合 NGO 优化算法技术, 探索中医治疗糖尿病视网膜病变的作用机制, 达到优化算法创新与医学研究的结合, 具有一定的前沿性。并对药物活性分子和作用机理进行研究分析, 为治疗糖尿病视网膜病变的新药研发提供实际临床应用借鉴。

2. 优化算法

2.1. 北方苍鹰算法

北方苍鹰是北半球的大型猛禽, 其捕食范围广泛, 抓捕猎物的行为特征具有独特性和聪明性。北方苍鹰的狩猎行为被认为是一种智能的过程, 它们在空中追逐猎物时会做出动态调整, 展现出高效的捕捉能力。北方苍鹰的捕猎策略分为以下三个步骤: 1. 猎物识别与攻击: 算法中的这一步骤模拟了北方苍鹰如何发现并决定攻击猎物的过程。2. 追逐: 在算法中, 这一步代表了北方苍鹰在空中追逐猎物的行为, 以及在这个过程中做出的动态调整。3. 逃生: 猎物面对抓捕行为的策略和北方苍鹰面对猎物逃脱的反应策略。

2.2. NGO 算法初始化过程

NGO 优化算法的本质是, 将不同种群成员设置为不同向量, 也就是初始种群矩阵。使用随机初始化搜索成员的方法。北方苍鹰是该算法的搜索成员, 不同种群向量共同构成了 NGO 算法的种群矩阵。NGO 优化算法中搜索成员随机初始化的矩阵使用(1)确定。

$$X = \begin{bmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_i \\ \vdots \\ X_N \end{bmatrix}_{N \times m} = \begin{bmatrix} x_{1,1} & \cdots & x_{1,j} & \cdots & x_{1,m} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{i,1} & \cdots & x_{i,j} & \cdots & x_{i,m} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{N,1} & \cdots & x_{N,j} & \cdots & x_{N,m} \end{bmatrix}_{N \times m} \quad (1)$$

每个北方苍鹰的成员都是建议方案解, 即利用成员解来对所需的目标函数进行评定。在数据求解问题中, 目标函数的值越小, 而在最大化问题中, 目标函数的值越大, 所提出的解决方案越好。鉴于在每次迭代中都会获得目标函数的新值, 因此应在每次迭代中更新建议的最佳解决方案。在设计所提出的 NGO 算法来更新种群成员时, 采用了北方苍鹰狩猎期间策略的模拟。NGO 优化算法的策略的具体表现为猎物的分辨识别、攻击抓捕、追逐逃跑的行为。

2.3. 第一阶段: 猎物分辨识别

北方苍鹰在猎物分辨识别的阶段, 在搜索空间中随机选择猎物, 会导致搜索空间的呈现全局性。北方苍鹰在这一阶段的行为示意图, 涉及猎物选择和攻击和选择最佳捕猎区域。第一阶段表达的概念使用(2)至(4)进行数学建模。

$$P_i = X_k, i = 1, 2, \dots, N, k = 1, 2, \dots, i-1, i+1, \dots, N, \quad (2)$$

$$x_{i,j}^{new,P1} = \begin{cases} x_{i,j} + r(p_{i,j} - lx_{i,j}), & F_{P_i} < F_i, \\ x_{i,j} + r(x_{i,j} - p_{i,j}), & F_{P_i} \geq F_i, \end{cases} \quad (3)$$

$$X_i = \begin{cases} X_i^{new,P1}, & F_i^{new,P1} < F_i, \\ X_i, & F_i^{new,P1} \geq F_i, \end{cases} \quad (4)$$

2.4. 第二阶段：追逐和逃跑阶段

苍鹰在追逐和逃跑阶段时，会有效抓捕猎物。此抓捕方法在数学的角度上呈现的就是捕食者具有较强的局部搜索空间能力。假设本次北方苍鹰的抓捕行为半径为 R ，则追逐和逃脱操作的数学建模公式为(5)至(7)：

$$x_{i,j}^{new,P2} = x_{i,j} + R(2r-1)x_{i,j} \quad (5)$$

$$R = 0.02 \left(1 - \frac{t}{T} \right) \quad (6)$$

$$X_i = \begin{cases} X_i^{new,P2}, F_i^{new,P2} < F_i, \\ X_i, F_i^{new,P2} \geq F_i. \end{cases} \quad (7)$$

2.5. 算法重复过程、伪代码和流程图

在根据所提出的 NGO 算法的第一阶段和第二阶段更新了所有群体成员之后，算法的迭代完成，并确定了群体成员的新值、目标函数和最佳解决方案。继续开始迭代基于方程(2)至(7)继续成员部落更新，以达到最优解。在 NGO 完全实现之后，在算法迭代过程中获得的最佳解决方案被引入作为给定优化问题的准最优解决方案。NGO 算法的各个阶段的伪代码如表 1 所示。

Table 1. Pseudo-code for the NGO algorithm

表 1. NGO 算法伪代码

0. 开始
1. 输入药物筛选信息和优化条件；
2. 设置迭代次数 T 和种群分布 N ；
3. 北方苍鹰位置初始化和目标函数的评估；
4. For $t = 1: T$ 和 For $i = 1: N$ ；
5. 第一阶段：猎物识别(探索阶段) - 使用式 3 随机选择猎物；
6. For $j = 1: m$ ；
7. 使用式 6 计算第 j 维的新状态；
8. 第二阶段：尾随和追逐操作；
9. 使用式 6 计算第 j 维的新状态；
10. 使用式 9 更新第 i 个群体成员；
11. 保存最好的药物筛选优化方案，并输出；
12. 结束

2.6. NGO 算法结果

NGO 优化算法库利用 MATLAB 进行编程，种群成员库为近 20 年医院相关的糖尿病视网膜病变的中医方剂。应用 NGO 算法进行关联规则的分析，设置前提为药物活血化瘀类成分的治疗效果为视网膜病变有效果。具体设置参数为：1. 药物出现概率大于方剂总数的 20%；2. A 药材出现时，B 药材亦出现的概率至少为 95%。则数学表达式为

$$\begin{aligned} P_{\text{最低条件支持度}} &\geq 20\% \\ P_{\text{最小规则置信度}} &\geq 95\% \end{aligned} \quad (8)$$

经过 NGO 算法优化迭代结果，获得治疗 DR 最高置信度药团为桃仁和大黄。确定了关键药物，即可以开展下一步的药理学分析。

3. 网络药理学分析

3.1. 桃仁 - 大黄活性成分筛选及靶点预测

桃仁 - 大黄活性成分筛选及靶点预测采用知名的中药系统药理学数据库(TCMSP) [4]。以生物利用度(Oral bioavailability)大于 30%和类药性(Drug likeness)大于 0.18 为筛选前提, 从而获得有效药物成分。同时利用有机小分子生物活性数据库(PubChem) [5], 得到桃仁和大黄活性化合物和 SMILES 结构, 然后进行相关性验证导入到 Swiss Target Prediction 网络数据库[6], 最后得到桃仁和大黄的预测靶点。

3.2. DR 疾病相关靶点获取

在人类疾病基因数据库(DisGeNET)和人类基因数据库(GeneCards)中, 能得到丰富的 DR 疾病靶点和基因信息[7]。输入条件为“Diabetic Retinopathy”, 筛选条件为 score > 7.14, 即可得到糖尿病视网膜病变的疾病靶点。

3.3. 桃仁 - 大黄治疗 DR 的潜在靶点

使用 Venny2.1.0 在线工具将桃仁 - 大黄的药物靶点与疾病靶点进行映射, 绘制韦恩图来确定 DR 的交集靶点。然后, 建立“Network”文件及“Type”属性文件, 并通过 Cytoscape 对相关靶点数据构建药物活性成分 - 靶点联系网络[8]。

3.4. 靶点蛋白 PPI 网络构建

蛋白质互作网络数据库(String) [9]可以展现出蛋白质分子之间的功能联系, 利用桃仁和大黄对 DR 的交集靶点, 并选择 Homo Sapiens 作为蛋白质种类, 可以生成靶点蛋白与蛋白相互作用网络图。

3.5. 生物功能与通路富集分析

将桃仁和大黄与 DR 疾病的交集基因靶点数据导入 DAVID 数据库后, 并在微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>)在线工具[10]上进行基因本体(Gene Ontology, GO)生物过程分类富集分析及京都基因与基因组百科全书信号通路富集分析。以 p 值小于 0.05 为筛选条件, 从而探讨桃仁和大黄在治疗 DR 中的生物过程及信号通路。

4. 网络药理学分析结果

4.1. 桃仁 - 大黄的活性成分及预测靶点

通过在 TCMSP 数据库中检索“桃仁 - 大黄”名称, 并依据口服生物利用度 OB 和类药性 DL 参数进行筛选。结果得到, 桃仁 - 大黄的活性成分 39 种。随后, 通过 PubChem 和 Swiss Target Prediction 数据库查找这些活性成分的 SMILES 结构和相关靶点资料。结果得到, 共识别出 462 个潜在靶点基因, 进一步地桃仁和大黄共同含有的活性成分为 β -谷甾醇。

4.2. 桃仁 - 大黄药对治疗 DR 的潜在靶点

运用 DisGeNET 及 GeneCards 数据库搜索疾病名称后, 其中 GeneCards 以 Score 大于 7.14 为条件筛选疾病靶点, 获得相关数据并整合去重获得疾病 DR 的靶点共 1352 个。使用 Venny 在线工具, 将 462 个药物预测靶点基因与 1352 个疾病靶点基因进行交集分析, 最终得到了 155 个共同的药物 - 疾病靶点基因。成分靶点 - 疾病靶点如图 1 所示。

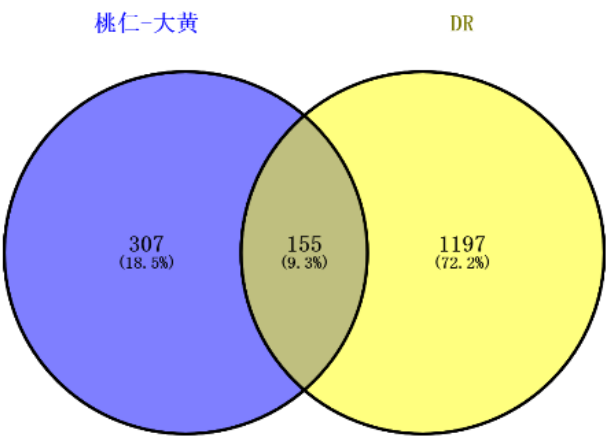


Figure 1. Component targets - disease targets
图 1. 成分靶点 - 疾病靶点

4.3. 构建“药物 - 活性成分 - DR - 作用靶点”网络

通过构建药物 - 活性成分 - DR - 作用靶点网络可以展示桃仁 - 大黄通过多活性成分 - 多靶点发挥治疗 DR 的作用，其中活性成分按照 Degree 值进行排序。结果显示：该网络的核心节点包含大黄素、泽兰黄醇素、 β -谷甾醇、芦荟大黄素等活性成分。同时，桃仁 - 大黄发挥治疗 DR 的重要靶点为：雌激素合成酶(CYP19A1)、羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)、前列腺素 G/H 合成酶 2 (PTGS2)等。桃仁 - 大黄与 DR 作用靶点网络如图 2 所示。注：橙色节点代表大黄，紫色节点代表桃仁，绿色节点代表桃仁 - 大黄的共同成分，蓝色节点代表活性成分对应的潜在靶点，连线表示活性成分与潜在靶点之间相互作用的联系。

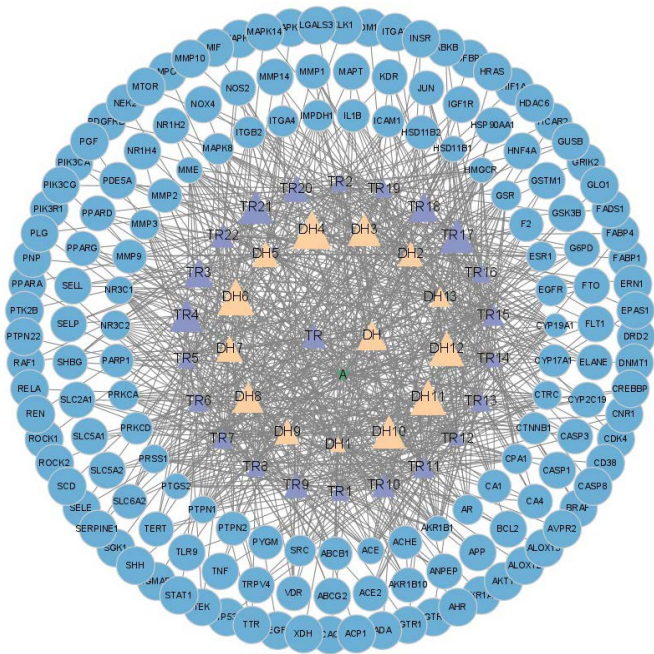


Figure 2. Peach kernel-rhubarb and DR target network of action
图 2. 桃仁 - 大黄与 DR 作用靶点网络

4.4. 网络蛋白相互作用(PPI)网络构建

在将 155 个药物 - 疾病交集靶点基因输入 STRING 数据库后,得到了桃仁 - 大黄药的潜在靶点与 DR 疾病靶点之间的蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)网络。该网络包括 155 个节点, 预期边数为 979, 平均局部聚类系数为 0.605, PPI 富集 P 值小于 1E-16。接着, 将此 PPI 网络导入 Cytoscape 软件, 并使用 CytoNCA 和 CytoHubba 插件计算网络的 Degree 值(DC)阈值为 32.09、Betweenness 值(BC)阈值为 143.61 和 Closeness 值(CC)阈值为 0.0034。最终筛选出的前五个重要靶标蛋白为 TNF、AKT1、IL1B、EGFR 和 PPARG, 结果如图 3 所示。

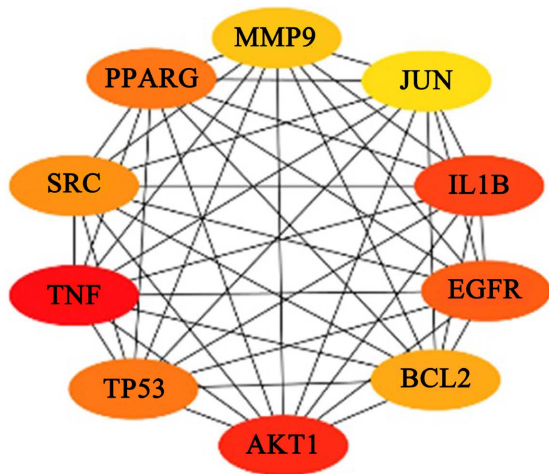


Figure 3. PPI network key target protein action link
图 3. PPI 网络关键靶点蛋白作用联系

4.5. GO 富集分析

将 4.2 章节获取的 155 个桃仁 - 大黄治疗 DR 的潜在靶点导入 DAVID 数据库后分别获取 Biological process, Cellular component, Molecular function 三个文本数据。使用微生信平台在线工具绘制 GO 三合一功能气泡富集分析图及直方图如图 4, 图 5 所示。以 P 值小于 0.05 为筛选条件, 从小到大排列前 11 的 GO 富集分析条目如表 2 所示。

Table 2. GO enrichment analysis entries
表 2. GO 富集分析条目

序号	中文名称	英文名称
1	对外源刺激的反应	Response to xenobiotic stimulus
2	低氧反应	Response to hypoxia
3	凋亡过程的负调控	Negative regulation of apoptotic process
4	基因表达的负向调控	Negative regulation of gene expression
5	ERK1 和 ERK2 级联的正调控	Positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade
6	蛋白激酶 B 信号的正向调节	Positive regulation of protein kinase B signaling
7	磷酸化	Phosphorylation
8	基因表达的正向调控	Positive regulation of gene expression
9	蛋白质磷酸化	Protein phosphorylation
10	MAPK 级联的正调控	Positive regulation of MAPK cascade
11	等离子体膜	Plasma membrane

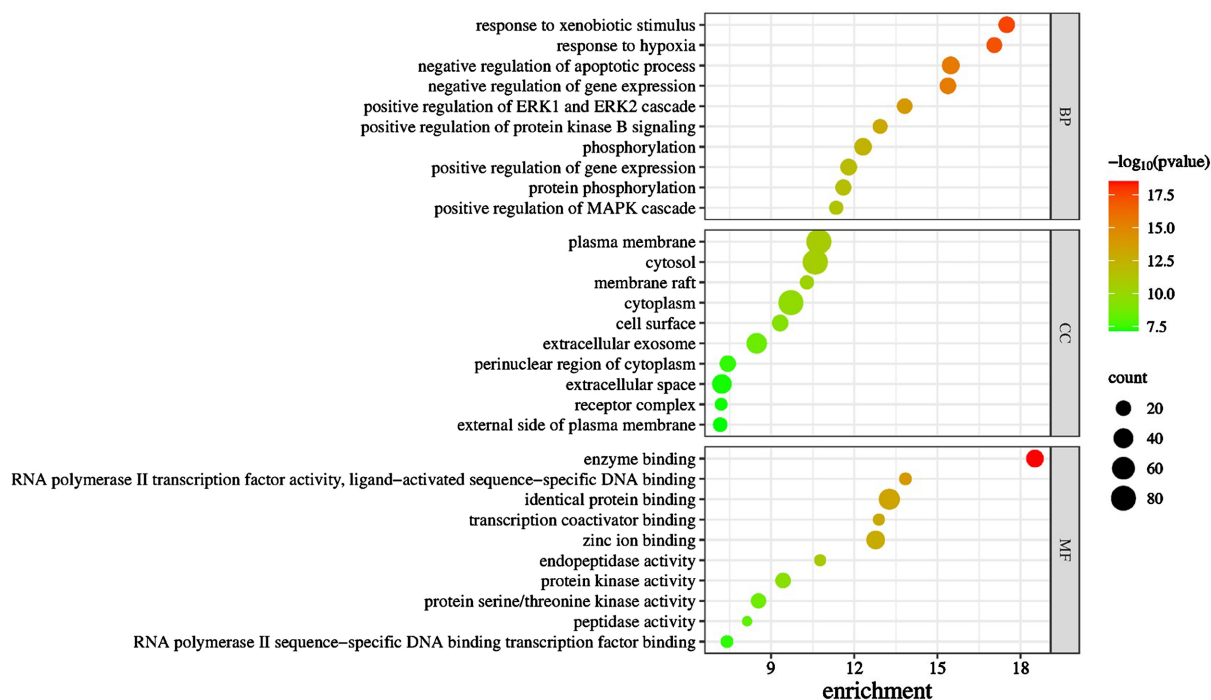


Figure 4. Gene ontology function enrichment bubble map

图 4. 基因本体功能富集气泡图

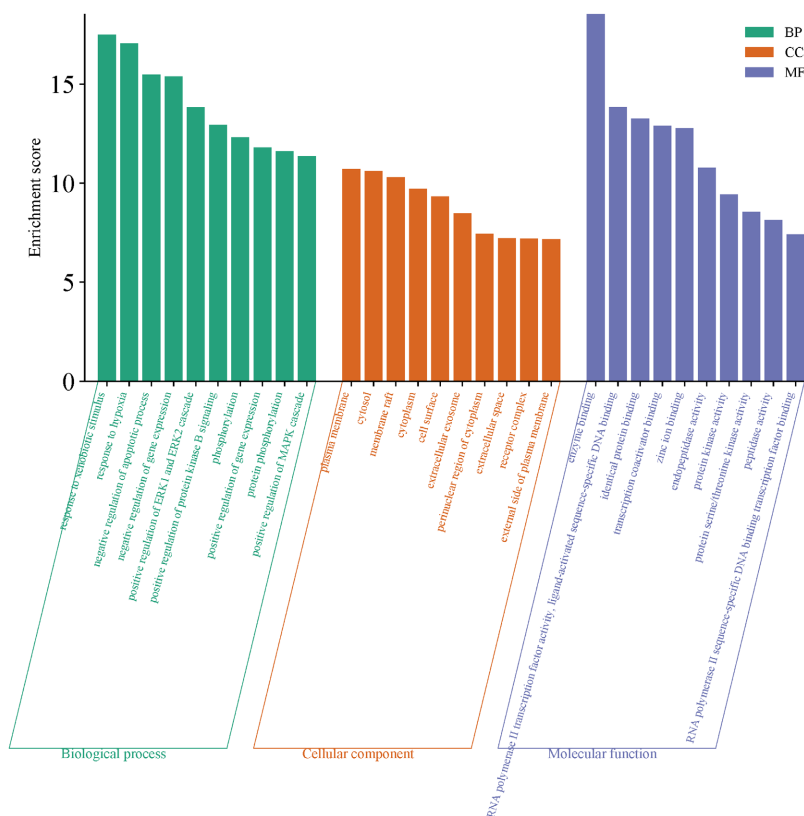


Figure 5. Function triad enrichment histogram of gene ontology

图 5. 基因本体功能三合一富集直方图

4.6. 桃仁 - 大黄治疗 DR 的 KEGG 富集分析

将 4.2 获取的 155 个桃仁 - 大黄治疗 DR 的潜在靶点导入 DAVID 数据库后获取 KEGG PATHWAY 数据, 使用微生信平台在线工具绘制 KEGG 富集分析图, 具体可见图 6 所示。以 $p \text{ value} < 0.05$ 为筛选条件, 以从小到大排列前 15 的 KEGG 富集分析条目如表 3 所示。证明了桃仁 - 大黄对治疗糖尿病视网膜病变具有理论效果, 具体影响为信号传导通路、内分泌调节和抗炎治疗。

Table 3. KEGG enrichment analysis entries
表 3. KEGG 富集分析条目

序号	中文名称	英文名称
1	癌症通路	Pathways in cancer
2	糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications
3	血脂与动脉粥样硬化	Lipid and atherosclerosis
4	前列腺癌	Prostate cancer
5	流体剪切力与动脉粥样硬化	Fluid shear stress and atherosclerosis
6	卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection
7	内分泌抵抗	Endocrine resistance
8	癌症中的蛋白聚糖类	Proteoglycans in cancer
9	乙型肝炎	Hepatitis B
10	局部粘连	Focal adhesion
11	C 型凝集素受体信号通路	C-type lectin receptor signaling pathway
12	TNF 信号通路	TNF signaling pathway
13	人巨细胞病毒感染	Human cytomegalovirus infection
14	EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance
15	HIF-1 信号通路	HIF-1 signaling pathway

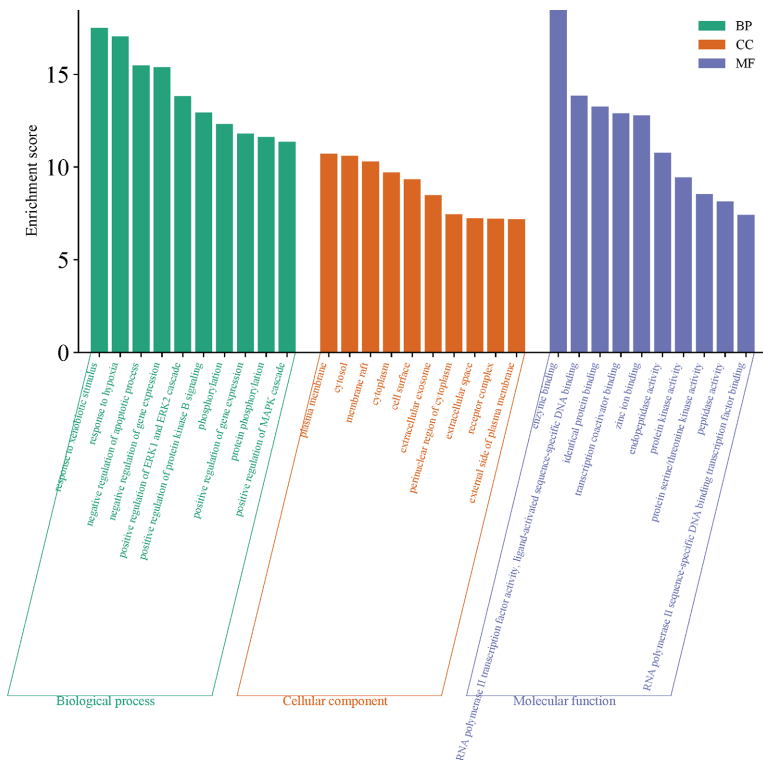


Figure 6. KEGG-enriched bubble map of the DR signalling pathway in peach kernel-rhubarb therapy
图 6. 桃仁 - 大黄治疗 DR 信号通路 KEGG 富集气泡图

5. 总结分析

桃仁和大黄首次载于《神农本草经》。桃仁具有活血祛瘀、润肠通便等功效;大黄具有清热泻火、逐瘀通经等功效。两药常相互配合,具有瘀热并治、刚柔并济的优点,是常用的活血化瘀、泄热通便方剂[11]。这两味药物不仅是张仲景的经典名方桃核承气汤的君药,还在《伤寒论》中用于治疗蓄血症的方剂抵当汤、抵当丸中。现代药理研究表明[12]-[16],大黄的主要活性成分为蒽醌类衍生物,包括芦荟大黄素、大黄素、大黄素甲醚、大黄酚及大黄酸等,其成分具有抑菌、抗炎和促进肿瘤细胞凋亡等药理作用。同时大黄素可抑制炎症信号通路、抗氧化应激并调节机体免疫功能,有效改善炎症性疾病。芦荟大黄素通过清除氧自由基,具有调节血脂和血压的潜在作用,使大黄在高血压、高脂血症及动脉粥样硬化等疾病中应用广泛,特别是用于控制血糖、血压和血脂的糖尿病及其并发症。桃仁具有显著的改善血流动力学的作用。桃仁的活性成分可通过降低 ApoE 基因缺陷小鼠的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)水平来稳定斑块和降脂。此外,桃仁的活性成分在提高机体免疫力和抑制炎症反应方面也有相关报道。桃仁和大黄共同含有的成分 β -谷甾醇作为一种植物甾醇,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤的作用。因此,在治疗 DR 方面,桃仁和大黄的配伍可以改善血压和血脂,抑制炎症反应,改善血流微循环,达到活血化瘀通络止血的效果。

PPI 网络及富集分析所得到的靶标蛋白信息及信号通路与炎症反应、细胞增殖与分化、氧化应激等有关[17]。研究表明, TNF 是炎症反应的关键调节因子,血管内皮细胞通过经历较多的促炎变化对 TNF 做出反应,引起各种炎症性疾病。而炎症反应与 DR 视网膜功能障碍的明显关系涉及到视网膜血管损伤及新生血管的形成。桃仁 - 大黄中的活性成分可通过抑制 TNF 信号通路,减轻炎症反应,对 DR 治疗有积极影响[18]。表皮生长因子受体 EGFR 及其家族成员被证实是治疗癌症有用的生物标志物和靶点[19]。EGFR 水平在中枢和周围神经系统中均有表达,参与损伤后再生和神经退行性疾病的治疗。桃仁 - 大黄药对的活性成分可能通过 EGFR 信号通路,参与视神经损伤后修复和降低视网膜细胞的增殖活性,从而减轻 DR 的病变程度。另外,他汀类药物靶点 HMGCR 在脂类代谢和稳定斑块表达方面也有贡献,总胆固醇水平与 2 型糖尿病发生呈正相关。RAGE 和 AGEs 的相互作用在炎症、氧化应激和高血糖作用下加速形成,导致视网膜细胞功能障碍和神经炎症。桃仁 - 大黄的活性成分通过 AGE-RAGE 信号通路,可抑制 DR 的症状。另外, AKT1、IL1B、PPARG 等是有效活性成分作用较多的靶点,与炎症反应、脂肪酸代谢、糖代谢等关系密切,是重要靶点。血脂与动脉粥样硬化也是 DR 重要危险因素,通过调节血脂水平,改善动脉粥样硬化能够进一步延缓 DR 的症状。

综上本文结合 NGO 优化算法和进行数据挖掘,然后采用网络药理学方法分析桃仁和大黄治疗糖尿病视网膜病变的作用机制分析,包括 β -谷甾醇、泽兰黄醇素、芦荟大黄素、大黄素等活性成分是桃仁和大黄药对治疗 DR 的关键药物成分,通过 TNF、AKT1、IL1B、EGFR、PPARG 等关键靶点和参与 TNF 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、血脂与动脉粥样硬化,对 DR 治疗具有积极意义。结果表明,桃仁和大黄药对通过多靶点、多途径的机制发挥治疗糖尿病视网膜病变的积极作用,为糖尿病视网膜病变的治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] Duh, E.J., Sun, J.K. and Stitt, A.W. (2017) Diabetic Retinopathy: Current Understanding, Mechanisms, and Treatment Strategies. *JCI Insight*, 2, e93751. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93751>
- [2] 徐阳, 王军, 武海阔. 桃核承气汤对糖尿病大鼠大血管纤维病变 Toll 样受体通路作用研究[J]. 天津中医药, 2016, 33(5): 299-302.
- [3] Oduro, P.K., Fang, J., Niu, L., Li, Y., Li, L., Zhao, X., et al. (2020) Pharmacological Management of Vascular Endo-

- thelial Dysfunction in Diabetes: TCM and Western Medicine Compared Based on Biomarkers and Biochemical Parameters. *Pharmacological Research*, **158**, Article 104893. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104893>
- [4] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
 - [5] 白桦芳, 秦绯旭, 针涛, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 和网络药理学探讨归脾丸抗焦虑作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(1): 25-37.
 - [6] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) Swiss Target Prediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **47**, W357-W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
 - [7] Gabler, F., Nam, S., Till, S., Mirdita, M., Steinegger, M., Söding, J., *et al.* (2020) Protein Sequence Analysis Using the MPI Bioinformatics Toolkit. *Current Protocols in Bioinformatics*, **72**, e108. <https://doi.org/10.1002/cpbi.108>
 - [8] Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N.S., Wang, J.T., Ramage, D., *et al.* (2003) Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Research*, **13**, 2498-2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
 - [9] Szklarczyk, D., Morris, J.H., Cook, H., Kuhn, M., Wyder, S., Simonovic, M., *et al.* (2016) The STRING Database in 2017: Quality-Controlled Protein-Protein Association Networks, Made Broadly Accessible. *Nucleic Acids Research*, **45**, D362-D368. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw937>
 - [10] Sherman, B.T., Hao, M., Qiu, J., Jiao, X., Baseler, M.W., Lane, H.C., *et al.* (2022) DAVID: A Web Server for Functional Enrichment Analysis and Functional Annotation of Gene Lists (2021 Update). *Nucleic Acids Research*, **50**, W216-W221. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac194>
 - [11] Liu, H. (2024) Traditional Chinese Medicine for Visceral Pain. In: Xia, M., Fan, B.F. and Jiang, H., Eds., *Visceral Pain*, Springer Nature Singapore, 119-166. https://doi.org/10.1007/978-981-99-9167-9_8
 - [12] 陈浪, 余武汉, 陈海乐, 等. 大黄素对肺部炎症性疾病的保护作用[J]. 生命的化学, 2023, 43(3): 428-434.
 - [13] 李牧, 杜智敏. 芦荟大黄素的药理作用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(9): 765-768.
 - [14] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890.
 - [15] 文川, 徐浩, 黄启福, 等. 活血中药对 ApoE 基因缺陷小鼠血脂及动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(4): 345-349.
 - [16] 刘威良, 姬昱, 黄艾祥. β -谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工, 2019(1): 77-79+82.
 - [17] Bradley, J. (2007) TNF-mediated Inflammatory Disease. *The Journal of Pathology*, **214**, 149-160. <https://doi.org/10.1002/path.2287>
 - [18] Sarkar, F.H., Li, Y., Wang, Z. and Kong, D. (2008) NF- κ b Signaling Pathway and Its Therapeutic Implications in Human Diseases. *International Reviews of Immunology*, **27**, 293-319. <https://doi.org/10.1080/08830180802276179>
 - [19] Seshacharyulu, P., Ponnusamy, M.P., Haridas, D., Jain, M., Ganti, A.K. and Batra, S.K. (2012) Targeting the EGFR Signaling Pathway in Cancer Therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **16**, 15-31. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.648617>