

基于网络药理学及分子对接探究泽泻 - 黄芪治疗代谢综合征的作用机制

林雨丽¹, 马艳玲¹, 刘 莉^{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一医院心血管病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年4月29日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年6月4日

摘 要

目的: 应用网络药理学及分子对接技术研究泽泻 - 黄芪治疗代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)的作用机制。方法: 利用TCMSP数据库筛选泽泻、黄芪的活性成分及作用靶点, Swiss Target Prediction数据库检索在TCMSP数据库未找到靶点的4个成分的靶点; 借助Gene cards、OMIM、TTD数据库获得MS的相关靶点; 利用DAVID数据库进行GO与KEGG富集分析, STRING数据库构建PPI网络, Cytoscape3.10.2软件构建相应网络图。选择Degree值 > 50的核心成分与Degree值 > 140的关键靶点, 运用Auto-Dock1.5.6软件及Pymol2.1.0进行分子对接以验证上述结果。结果: 泽泻 - 黄芪有效成分为27个、作用靶点为416个, MS共有3553个作用靶点, 药对与疾病的交集靶点为228个。PPI分析可知, 泽泻 - 黄芪治疗MS主要涉及AKT1、TNF、TP53、IL1B、ESR1等靶点。GO和KEGG富集分析显示AGE-RAGE信号通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、TNF信号通路等多条信号通路发挥重要作用。分子对接结果表明槲皮素、泽泻醇B、泽泻醇C与AKT1、TNF、TP53结合力良好, 构象稳定, 验证了上述结果。结论: 泽泻 - 黄芪药对通过多成分、多靶点、多途径的协同作用治疗MS, 其成分槲皮素、泽泻醇B、泽泻醇C等作用于AKT1、TNF、TP53等核心靶点, 通过AGE-RAGE信号通路、PI3K-Akt信号通路等介导炎症、氧化应激、细胞凋亡等机制。

关键词

泽泻, 黄芪, 代谢综合征, 网络药理学, 分子对接

Exploring the Mechanism of Action of Alisma Orientalis and Astragalus Membranaceus in the Treatment of Metabolic Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

*通讯作者。

文章引用: 林雨丽, 马艳玲, 刘莉. 基于网络药理学及分子对接探究泽泻-黄芪治疗代谢综合征的作用机制[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 223-234. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43337

Yuli Lin¹, Yanling Ma¹, Li Liu^{2*}¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang²Department of Cardiovascular Diseases, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin HeilongjiangReceived: Apr. 29th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: Jun. 4th, 2025

Abstract

Objective: To study the mechanism of action of *Alisma orientalis* and *Astragalus membranaceus* in the treatment of metabolic syndrome (MS) using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** Using the TCMSP database to screen the active ingredients and targets of *Alisma orientalis* and *Astragalus membranaceus*, and searching the Swiss Target Prediction database for the targets of four components that were not found in the TCMSP database; Obtain MS related targets through Gene cards, OMIM, and TTD databases; Perform GO and KEGG enrichment analysis using DAVID database, construct PPI network using STRING database, and construct corresponding network diagram using Cytoscape 3.10.2 software. Select core components with a Degree value greater than 50 and key targets with a Degree value greater than 140, and use AutoDock 1.5.6 software and Pymol 2.1.0 for molecular docking to verify the above results. **Results:** There are a total of 27 active ingredients and 416 targets of action in *Alisma orientalis* and *Astragalus membranaceus*, and 3553 targets of action in MS, with a total of 228 intersecting targets between the two. PPI analysis shows that the treatment of MS with *Alisma orientalis* and *Astragalus membranaceus* mainly involves targets such as AKT1, TNF, TP53, IL1B, ESR1, etc. GO and KEGG enrichment analysis showed that multiple signaling pathways, including AGE-RAGE signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, and TNF signaling pathway, play important roles. The molecular docking results showed that quercetin, alisol B, and alisol C had good binding affinity with AKT1, TNF, and TP53, and their conformations were stable, confirming the above results. **Conclusion:** *Alisma orientalis* and *Astragalus membranaceus* medicine have a synergistic effect on treating MS through multiple components, targets, and pathways. Its components, such as quercetin, Zexie alcohol B, and Zexie alcohol C, act on core targets such as AKT1, TNF, and TP53, mediating mechanisms such as inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis through the AGE-RAGE signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway.

Keywords

Alisma Orientalis, *Astragalus Membranaceus*, Metabolic Syndrome, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2025 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

近年来, 伴随科学技术的发展及生活水平的提高, 代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)已经被作为一个独立的整体, 其发病率正在逐年增高, 全世界范围内成年人患病率约为 20%~25%、青少年患病率约为 6%~39%, 已成为全球流行的健康问题[1] [2]。MS 主要包括向心性肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗、高血压, 是人体内代谢紊乱的一种病理状态[3]。亦是心脑血管疾病进展的危险因素, 已经严重影响人类健

康及生活质量,值得引起广泛注意[4]。MS 属于中医学的“肥胖”、“消渴”、“眩晕”、“痰饮”等范畴,为本虚标实之证,以脾肾亏虚为本,以痰湿、浊毒为标[5]。脾气亏虚则气血生化无源、脾失健运,且肾气亏虚加重津液等代谢障碍,导致痰湿、糖毒、脂毒等毒邪。泽泻功专利水,黄芪补气之长,二者合用可加强益气利水之效。基于之前研究,发现泽泻、黄芪是治疗 MS 的核心药对。并且研究显示,泽泻、黄芪皆具有调节血脂、调节血糖、抗炎等功效,对于治疗 MS 具有一定作用[6][7]。然而泽泻-黄芪治疗 MS 的作用机制尚未十分明确,因此本研究选择网络药理学及分子对接方法,进一步探究泽泻-黄芪治疗 MS 的可能靶点及机制,为后续的研究及治疗提供思路。

2. 数据收集

2.1. 基于网络药理学分析

2.1.1. 泽泻-黄芪的有效成分及靶点

将检索词设定为“泽泻”、“黄芪”,检索标准设置为口服生物利用度(OB) > 30%及类药性(DL) > 0.18,利用 TCMSP (即中药系统药理学数据库与分析平台, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>)进行检索,进而获取泽泻-黄芪的有效成分及靶点。其中有 4 种成分在 TCMSP 数据库未找到相应靶点,故借助数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)进行靶点检索。将获得的成分及靶点分别建立数据列表,并进行筛选、整理。然后通过 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org>)将靶点的蛋白名称转换为“Homo sapiens”的基因名称。

2.1.2. MS 候选治疗靶点

将关键词设置为“Metabolic syndrome”,并将其分别输入至 Genecards (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://omim.org>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd>)数据库,以检索相应的基因名称,并建立数据列表,进行去重、整理。

2.1.3. 泽泻-黄芪作用于 MS 的靶点筛选

借助 Venny2.1.0 平台(<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>)获取泽泻-黄芪成分的靶点与 MS 的作用靶点的交集,以获得泽泻-黄芪治疗 MS 的作用靶点。

2.1.4. 药对-有效成分-作用靶点-疾病的网络构建及核心成分的获取

运用 Cytoscape3.10.2 软件构建“药对-有效成分-作用靶点-疾病”的网络,并根据度值(Degree)进行排序,选择前 5 位的有效成分作为泽泻-黄芪治疗 MS 的关键核心成分。

2.1.5. PPI 网络构建及核心靶点的筛选

在 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org>)中导入泽泻-黄芪与 MS 的交集靶点,以置信度 ≥ 0.4 、“Homo sapiens”为物种作为条件,绘制蛋白质相互作用网络,将其结果以 tsv 文件导出,并导入至 Cytoscape3.10.2 软件进行可视化,同时根据 BC、CC、DC 进行关键核心靶点的筛选。

2.1.6. GO 分析及 KEGG 富集分析

通过在 DAVID 数据库输入泽泻-黄芪与 MS 的交集靶点,进而进行基因本体(GO)及京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。GO 分析是从三个层面对基因进行描述,即生物过程(Biological processes, BP)、细胞组分(Cellular components, CC)与分子功能(Molecular functions, MF)。在此次研究中,将其结果根据 P 值进行排序,分别选择排名前 10 位的数据在微生信平台绘制柱状图。以 FDR 值排序前 25 位的数据在微生信平台进行气泡图的绘制,进行 KEGG 富集分析。

2.2. 分子对接

2.2.1. 配体与受体的选择

选择“药对 - 有效成分 - 作用靶点 - 疾病”网络中 Degree 值 > 50 的关键核心成分作为配体与“1.1.5”项下 Degree 值 > 140 的关键核心靶点作为受体进行分子对接。

2.2.2. 配体与受体的处理

核心成分的 SDF 格式来源于 Pubchem 数据库，关键靶点的蛋白结构来自于 PDB 数据库，同时利用 Pymol 2.1.0 软件及 AutoDock Tools 1.5.6 软件对靶点分别进行清除水分子、小分子配体与加氢、电荷处理等，并导出为 pdbqt 格式。最后建立对接盒子，通过 pyrx 软件内部的 vina-2.0 对配体及受体进行分子对接验证，并进行结合能的计算，对于结果的可视化处理可以选择 PyMol 软件。

3. 结果

3.1. 泽泻 - 黄芪对治疗 MS 的成分及其靶点筛选

3.1.1. 泽泻 - 黄芪的活性成分及其靶点

检索与去重后共筛选出 27 种有效成分，泽泻、黄芪有效成分分别为 9 种、18 种，详见表 1。通过 TCMSP 数据库及 Swiss 数据库共获取 871 个靶点，整理去重后得到靶点 459 个。利用 Uniprot 数据库获取靶点的相应基因名称，通过筛选去重后最终获得 416 个有效靶点。

Table 1. Active ingredients of Astragalus membranaceus
表 1. 泽泻 - 黄芪的有效成分

中药	成分编码	化合物名称	OB%	DL
泽泻	MOL000359	Sitosterol (谷甾醇)	36.91	0.75
	MOL000830	Alisol B (泽泻醇 B)	34.47	0.82
	MOL000831	Alisol B monoacetate (泽泻醇 B 乙酸酯)	35.58	0.81
	MOL000832	alisol,b,23-acetate (23-乙酰泽泻醇 B)	32.52	0.82
	MOL000849	16 β -methoxyalisol B monoacetate (16 β -甲氧基乙酰泽泻醇 B)	32.43	0.77
	MOL000854	alisol C (泽泻醇 C)	32.70	0.82
	MOL000856	alisol C monoacetate (泽泻醇 C 单乙酸酯)	33.06	0.83
	MOL002464	1-Monolinolein (单亚油酸甘油酯)	37.18	0.30
	MOL000862	[(1S,3R)-1-[(2R)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3-[(5R,8S,9S,10S,11S,14R)-11-hydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]butyl] acetate(泽泻醇 B 醋酸酯)	35.58	0.81
黄芪	MOL000211	Mairin (白桦酯酸)	55.38	0.31
	MOL000239	Jaranol (华良姜素)	50.83	0.48
	MOL000296	Hederagenin (常春藤皂苷元)	36.91	0.30
	MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲	36.23	0.92
		基-17-[(2R,5S)-5-丙烷-2-辛酰基-2-烷]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二氢-1H-环戊[a]菲-3-醇)		

续表

MOL000354	Isorhamnetin (异鼠李素)	49.60	0.31
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin (3,9-二-O-甲基尼索啉)	53.74	0.48
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol (7-O-甲基异微凸剑叶莎醇)	74.69	0.30
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O- β -D-glucoside (黄芪异黄烷苷)	36.74	0.92
MOL000380	((6aR,11aR)-9,10-二甲氧基-6a,11a-二氢-6H-苯并呋喃并[3,2-c]铬-3-醇)	64.26	0.42
MOL000387	Bifendate (联苯双酯)	31.10	0.67
MOL000392	Formononetin (刺芒柄花素)	69.67	0.21
MOL000398	Isoflavanone (异黄酮)	109.99	0.30
MOL000417	Calycosin (毛蕊异黄酮)	47.75	0.24
MOL000422	Kaempferol (山奈酚)	41.88	0.24
MOL000433	FA (叶酸)	68.96	0.71
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole (黄芪异黄烷苷)	49.28	0.62
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene (1,7-二羟基-3,9-二甲氧基翼状碳烯)	39.05	0.48
MOL000098	Quercetin (槲皮素)	46.43	0.28

3.1.2. MS 作用靶点

在 OMIM、TTD 数据库分别获得 645 个、9 个靶点，选择 Genecards 数据库中 Relevance score>10 的靶点有 3065 个，整合三个数据库并去除重复值后共有 3553 个作用靶点。

3.1.3. 泽泻-黄芪与 MS 作用靶点的交集

利用 Excel 2021 筛选泽泻 - 黄芪与 MS 的交集靶点并借助 Venny2.1.0 平台绘制韦恩图，共获得 228 个交集靶点，详见图 1。

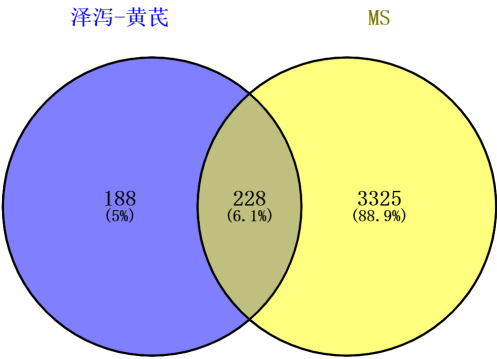


Figure 1. Intersection target of Astragalus and MS
图 1. 泽泻 - 黄芪药对与 MS 的交集靶点

3.2. 药对 - 有效成分 - 作用靶点 - 疾病的网络分析

该网络共有 259 个节点，797 条边，27 个有效成分，228 个作用靶点，如图 2。由此可见，泽泻 - 黄

芪通过 27 个有效成分及 228 个作用靶点发挥治疗 MS 的作用。有效成分与靶点之间的相互作用由节点之间的连线而代表。根据 Degree 值进行排序,泽泻 - 黄芪药对排名前 5 的有效成分为:槲皮素、泽泻醇 B、泽泻醇 C、异黄酮、山奈酚,详见表 2。

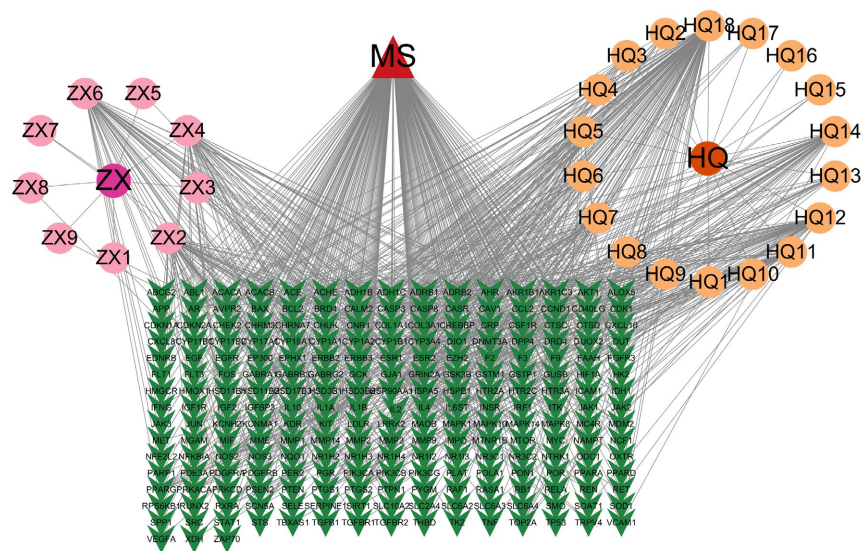


Figure 2. Drug pair-active ingredient-target of action-disease network
图 2. 药对 - 有效成分 - 作用靶点 - 疾病网络

Table 2. The top 5 active ingredients with Degree value
表 2. Degree 值排名前 5 位的有效成分

中药	成分编码	化合物名称	Degree
黄芪	MOL000098	quercetin (槲皮素)	119
泽泻	MOL000830	Alisol B (泽泻醇 B)	57
泽泻	MOL000854	alisol C (泽泻醇 C)	51
黄芪	MOL000398	Isoflavanone (异黄酮)	50
黄芪	MOL000422	kaempferol (山奈酚)	49

3.3. PPI 网络构建与拓扑分析

泽泻 - 黄芪与 MS 共有 228 个交集靶点,将其导入 STRING 数据库获取蛋白质相互作用网络分析,并将数据导入 Cytoscape3.10.2 软件进行可视化处理,共得到 228 个节点、5580 条边,节点代表蛋白质,连接的线段越粗代表置信度越高,相关性越强。根据 BC、CC、DC 这三个维度逐步进行筛选,最终获取 51 个关键核心靶点,详见图 3。

3.4. GO 与 KEGG 富集分析

利用微生信平台进行药对于疾病的 GO 功能及 KEGG 富集分析。GO 富集分析共获得 1252 条生物信息,其中 BP 有 949 条目,主要与对外源性刺激的反应(response to xenobiotic stimulus)、正向调控细胞增殖(positive regulation of cell proliferation)、正向调控蛋白激酶 B 信号(positive regulation of protein kinase B signaling)、磷酸化(phosphorylation)等有关;CC 获得 101 条目,主要涉及受体复合物(receptor complex)、

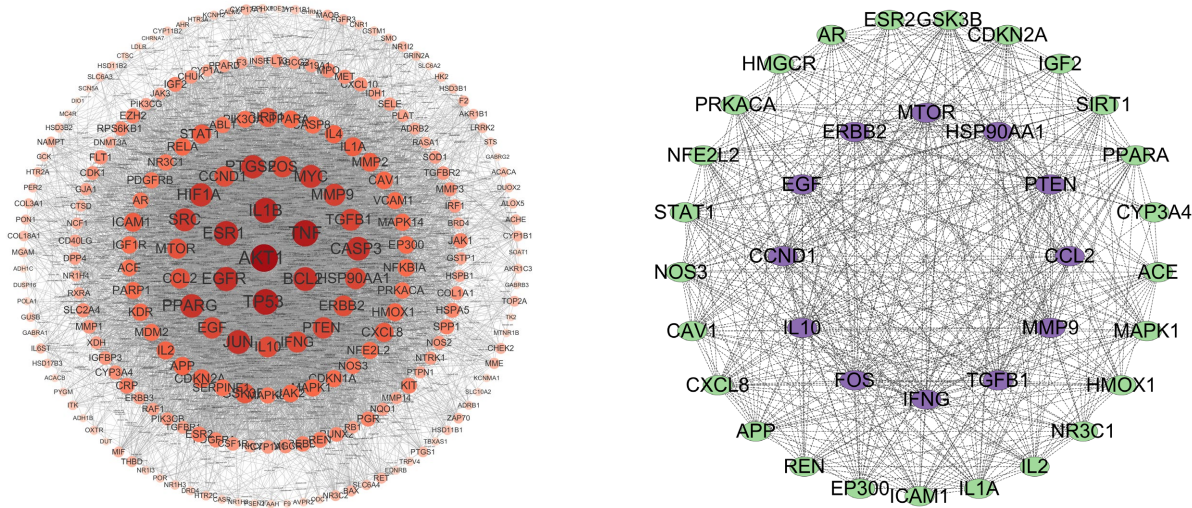
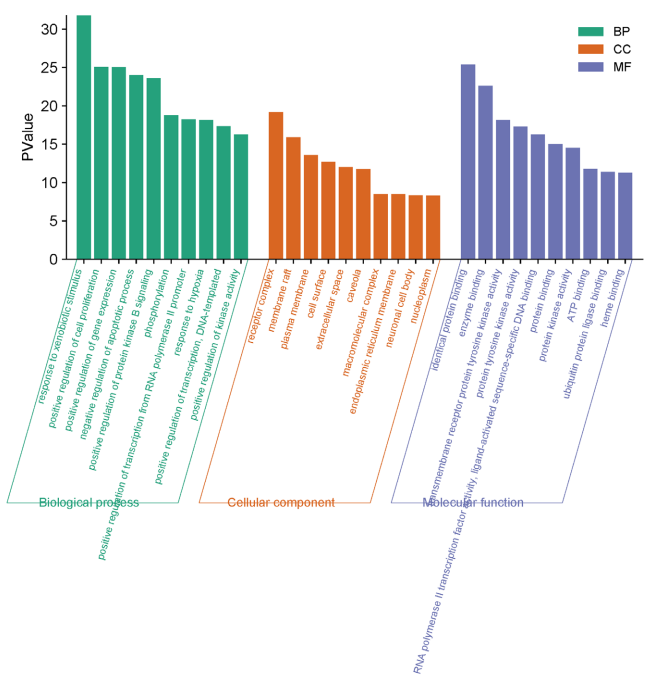


Figure 3. PPI network diagram and core target diagram of the target of Zexiao-Astragalus membranaceus in the treatment of MS

图 3. 泽泻 - 黄芪治疗 MS 的作用靶点 PPI 网络图及核心靶点图

膜筏(membrane raft)、质膜(plasma membrane)、细胞表面(cell surface)、细胞外间隙(extracellular space)、大分子配合物(macromolecular complex)等; MF 获取 202 条目, 主要与相同的蛋白质结合(identical protein binding)、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性(transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity)、酶结合(enzyme binding)、蛋白酪氨酸激酶活性(protein tyrosine kinase activity)等密切相关。根据 P 值进行排序, 分别将 BP、CC、MF 排名前 10 位的数据进行汇总, 导入微生信平台进行柱状图的绘制。KEGG 富集分析共获得 188 个相关通路, 按照 $P < 0.05$ 进行筛选, 则有 177 条通路, 主要包括癌症通路、炎症反应及氧化应激、内分泌阻力、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等其他通路。根据 FDR 进行排序, 绘制气泡图的数据为排名前 25 位。详见如图 4。



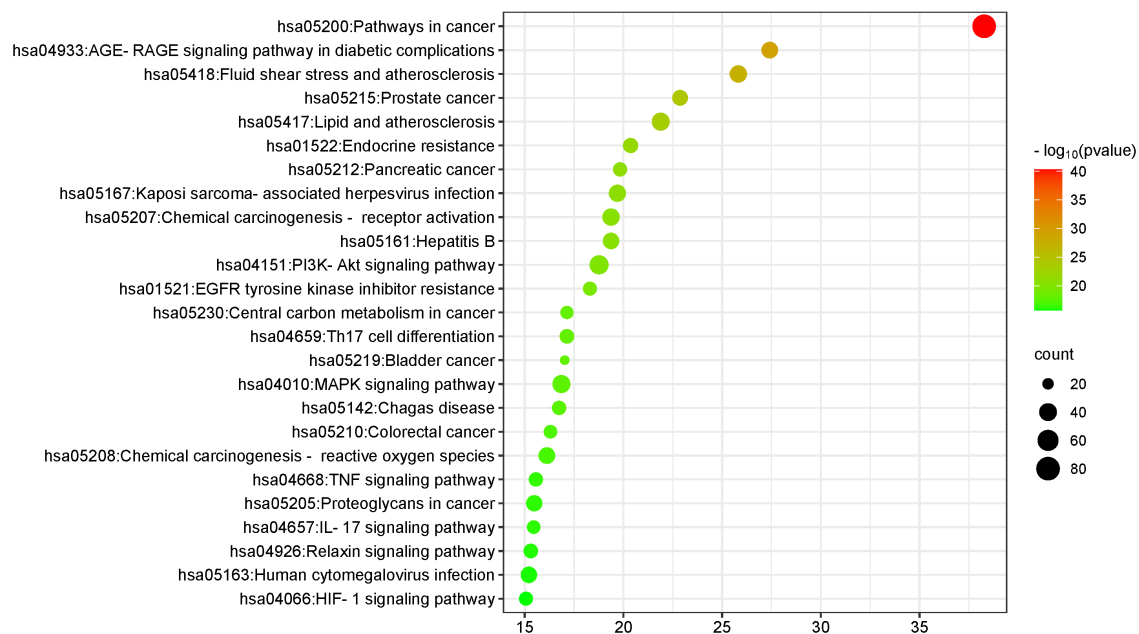


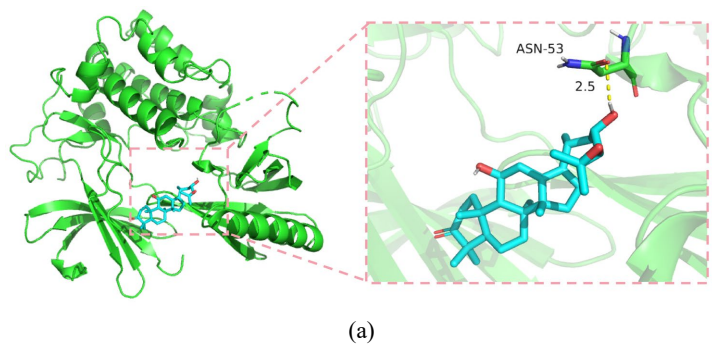
Figure 4. GO function of intersecting targets and KEGG enrichment analysis
图 4. 交集靶点的 GO 功能及 KEGG 富集分析

3.5. 分子对接结果

选择 D 值 > 50 的核心成分(槲皮素、泽泻醇 B、泽泻醇 C)与 D 值 > 140 的核心靶点(AKT1、TNF、TP53)进行对接, 结果见表 3。结合能力越低, 配体与受体结合越稳定, 结合能小于-7 代表结合活性较强。槲皮素对 AKT1 具有较强的结合力, 泽泻醇 B、泽泻醇 C 与 AKT1、TP53 都具有较强的结合力。由此可见, 三种有效成分与 AKT1 的结合力最强, 如图 5。

Table 3. Molecular docking results between key core components and core targets
表 3. 关键核心成分与核心靶点的分子对接结果

靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)		
	槲皮素	泽泻醇 B	泽泻醇 C
AKT1	-9.8	-7.6	-10.8
TNF	-6.6	-6.9	-6.7
TP53	-6.2	-7.2	-7.2



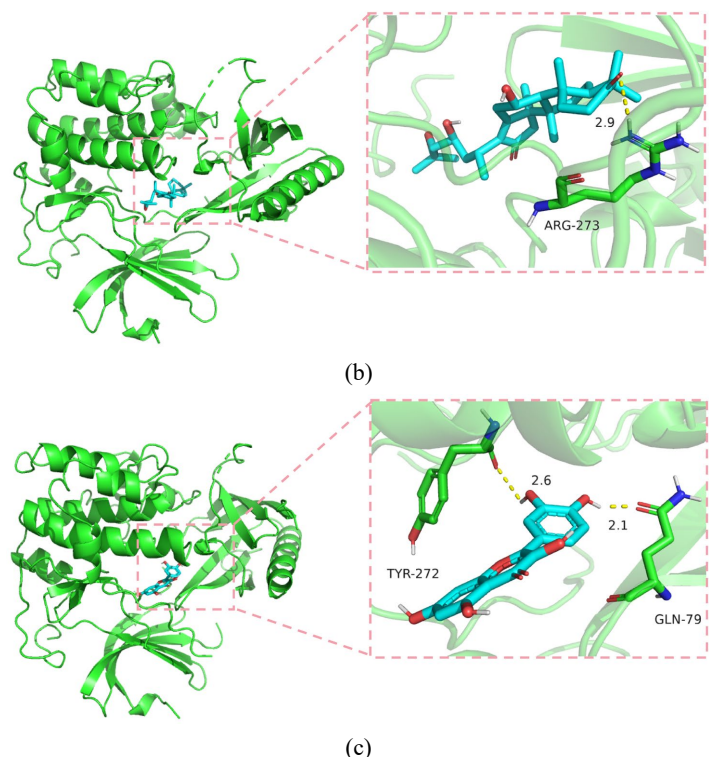


Figure 5. (a), (b), and (c) are the molecular docking models of alismol B, alismol C, and quercetin with AKT1, respectively

图 5. (a)、(b)、(c)分别为泽泻醇 B、泽泻醇 C、槲皮素与 AKT1 分子对接模式图

4. 讨论

MS 属于中医学的“痰饮”、“消渴”、“脾瘅”等范畴，正如《素问·奇病论》言：“帝曰：有病口甘者，病名为何？何以得之。岐伯曰：此五气之溢也，名曰脾瘅。夫五味入口，藏于胃，脾为之行其精气，津液在脾，故令人口甘也。此肥美之所发也。此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴。治之以兰，除陈气也。”《景岳全书》曰：“盖痰即水也，其本在肾，其标在脾。”“脾主湿，湿动则为痰；肾主水，水泛亦为痰，故痰之化，无不在脾，痰之本，无不在肾”，由此可见脾肾亏虚、痰饮内停与 MS 的发生发展密切相关。脾肾两虚则气血津液代谢异常，从而导致痰湿、浊毒等病理产物，出现口干口苦、气短乏力等临床表现。泽泻可利水渗湿、化浊降脂，正如《名医别录》所言“味咸，无毒，主补虚损、五劳，除五脏痞满，起阴气，止泄精、消渴、淋沥，逐膀胱三焦停水”，《神农本草经》亦记载“味甘，寒。主治风寒湿痹，乳难，消水，养五脏，益气力，肥健”。黄芪具有补气升阳、生津养血、利水消肿、行滞通痹等功效，可以标本兼治，但以补虚为主，《本草新编》曰“黄芪乃补气之圣药”。泽泻、黄芪合用可增强补虚利湿祛浊功用，对治疗 MS 具有一定作用。现代药理学研究表明，泽泻主要包括泽泻醇 A、泽泻醇 B、2, 3-乙酰泽泻醇 B 等成分，具有明显的利尿、抗肿瘤、抗炎、降低血糖和血脂等作用[8]-[10]。黄芪中多糖等成分可以发挥抗氧化、调节血糖与血脂、保护肝肾脏等功能[11] [12]。

本研究使用网络药理学研究方法，分析泽泻-黄芪治疗 MS 的作用机制。通过 TCMSP 等数据库筛选泽泻-黄芪的有效成分和靶点，利用 Genecards 等数据库获取 MS 的靶点，最终获得 27 个有效成分、228 个交集靶点。构建药对-有效成分-作用靶点-疾病网络，根据 Degree 值进行排名，槲皮素、泽泻

醇 B、泽泻醇 C、异黄酮、山奈酚可能为泽泻 - 黄芪治疗 MS 的关键核心成分。现代药理学研究表明, 槲皮素是一种天然的类黄酮, 普遍存在于蔬菜与水果中, 具有显著的抗炎、抗氧化、降低胰岛素抵抗等作用[13][14]。研究报道, 山奈酚同为天然的黄酮类物质, 具有良好的生物活性, 对于保护心脏、降糖等发挥重要作用。研究发现, 泽泻醇 B、泽泻醇 C 属于泽泻的三萜类化合物, 可通过其降脂、抗动脉粥样硬化、抗炎等之功广泛用于治疗炎症及血管疾病[15], Zhao Z 等学者发现在 NASH 小鼠中, 泽泻醇 B 通过调节 RAR α -HNF4 α -PPAR γ 的表达, 减少了脂质的积累[16]。

根据蛋白质相互作用网络分析, 最终获取 51 个关键核心靶点, 其中泽泻 - 黄芪治疗 MS 与 AKT1、TNF、TP53、IL1B、ESR1 关系尤其密切。炎症、氧化应激、肾素 - 血管紧张素系统异常激活、肠道菌群失调等均会导致 MS 的发生发展[17][18]。MS 具有促炎症形成的特征, 胰岛素抵抗、氧化应激等促进 MS 发生的途径最终都会导致炎症的形成。炎症是 MS 发生的重要机制之一, 同时也会促进组织纤维化、动脉粥样硬化, 进而增加心血管疾病的患病率。TNF 和 IL1B 是重要的促炎细胞因子, 二者产生的自由基可增加平滑肌及血管的收缩力, 与动脉压升高有显著关系, 促进高血压的发生[19]。TNF 还可以诱导肝脏脂肪分解或损害胰岛素信号传导途径, 减弱胰岛素的代谢作用, 进而促进胰岛素抵抗[3]。AKT1 是一种调节细胞生长、分裂及凋亡的蛋白激酶, PI3K/AKT 信号通路是发挥生物功能不可缺少的基础通路。多项研究表明, PI3K/AKT 信号通路与血压、血糖关系密切, 诸多药物通过此通路发挥抗炎、改善血管内皮功能、抗肿瘤、免疫调节等功能[20][21]。已有研究报道, 肥胖、糖尿病及血脂异常与某些癌症相关。诸多研究指出代谢综合征与结直肠癌、肝癌、乳腺癌等癌症关系密切, 其机制可能涉及胰岛素抵抗、炎症反应等[22]。TP53 是一种抑癌基因, 在肝癌细胞尤其常见。ESR1 是雌激素受体 1 基因, 与乳腺癌具有密切关系。ESR1 突变会导致芳香化酶抑制剂耐药进而阻碍乳腺癌的治疗, 此基因也已成为晚期乳腺癌的重要检测指标之一[23]。在治疗 MS 的同时, 对于癌症的诊疗也具有一定疗效, 值得深入研究。

通过 GO 及 KEGG 富集分析发现, 泽泻 - 黄芪主要通过 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路等参与细胞、基因表达、蛋白激酶 B 的调控及磷酸化反应等。在糖尿病患者体内, AGE 积累并与 RAGE 结合, 进而激活 AGE-RAGE 信号通路参与炎症反应及氧化应激, 进一步加重 MS 的进展。已有研究证实, 诸多中药可以通过此途径下调氧化应激、降低炎症因子的表达, 从而抑制糖尿病及其并发症的发生发展[24]。PI3K-Akt 信号通路是一种非常重要的细胞内信号通路, 参与细胞增殖、分裂、凋亡等生命过程, 在葡萄糖稳态、脂质代谢等方面发挥重要作用。在肥胖的情况下, PI3K/AKT 信号途径被抑制, 细胞对胰岛素的反应降低, 导致胰岛素抵抗, 进而影响葡萄糖和脂质的代谢, 增加 MS 的风险[25][26]。TNF 信号通路是一种重要的信号传导途径, 在炎症、免疫、肿瘤等方面具有调控作用。TNF 与 TNFR1 结合可以激活 MAPK 等信号通路, 促进炎症因子的表达, 参与炎症反应[27]。MAPK 是一种丝裂活化蛋白激酶, 在细胞外信号传递到细胞核中具有主导作用, 当其信号通路被激活, 则导致氧化应激和细胞凋亡, 进而诱导炎症主转录因子如 NF- κ B 的表达, 促进炎症因子的表达, 可能出现胰岛素抵抗、血脂异常等情况, 增加 MS 的进展[28]。

从上述分析可知, 泽泻 - 黄芪治疗 MS 主要涉及氧化应激、炎症等机制, 核心靶点也与其机制密切相关。分子对接验证了槲皮素、泽泻醇 B、泽泻醇 C 与 AKT1、TNF、TP53 之间均具有良好的结合力, 其结合能绝对值均大于 5 kcal/mol, 说明活性越强, 结构越稳定。研究表明, 泽泻 - 黄芪治疗 MS 具有多靶点、多途径、多成分的特点, 对临床研究具有一定的价值。

综上所述, 泽泻 - 黄芪治疗 MS 可能是通过槲皮素、泽泻醇 B、泽泻醇 C、异黄酮、山奈酚等核心有效成分作用于 AKT1、TNF、TP53 等关键核心靶点, 参与 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路等, 发挥抗炎、抑制氧化应激、改善胰岛素抵抗等作用, 进而抑制 MS 的发生发展。本研究可以为泽泻 - 黄芪治疗 MS 提供一定的理论依据及诊疗思路, 但是存在一定的局限

性, 其结果需进一步进行动物实验或结合细胞模型加以验证。

参考文献

- [1] Alkhulaifi, F. and Darkoh, C. (2022) Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome. *Nutrients*, **14**, Article 1719. <https://doi.org/10.3390/nu14091719>
- [2] Weihe, P. and Weihrauch-Blüher, S. (2019) Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Current Obesity Reports*, **8**, 472-479. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00357-x>
- [3] Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., et al. (2022) Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- [4] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会, 倪青. 代谢综合征病证结合诊疗指南[J]. 世界中医药, 2023, 18(22): 3157-3166.
- [5] 张新颖, 钱秋海. 代谢综合征中西医诊疗现状与展望[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(5): 600-605.
- [6] 戴梦翔, 金姝娜, 宋成武, 等. 泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1620-1635.
- [7] 江远玲, 冯楠, 邵欣宇, 等. 黄芪的现代药理作用研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(5): 456-460, 463.
- [8] 肖先, 荆云, 李春燕, 等. 泽泻主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(4): 378-382.
- [9] 黄春丽, 冯光维, 许义红, 等. 泽泻化学成分及药理作用研究进展[J]. 广东化工, 2021, 48(10): 106-108.
- [10] Kwon, M.J., Kim, J.N., Park, J., Kim, Y.T., Lee, M.J. and Kim, B.J. (2021) *Alisma canaliculatum* Extract Affects AGS Gastric Cancer Cells by Inducing Apoptosis. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 2155-2161. <https://doi.org/10.7150/ijms.55212>
- [11] 武洁, 刘旭光, 冯晓辞, 等. 黄芪多糖调控 Wnt1 信号对糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的影响机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(11): 43-51.
- [12] Vanizor Kural, B., Azi Mohamed, S., Kör, S., Arıkan Malkoç, M., Yuluğ, E., Hajizadeh Tekmeh, H., et al. (2023) Caution May Be Required in Using L-Theanine in Diabetes Mellitus: A Study on the Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **666**, 170-178. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.04.095>
- [13] 袁国娜, 贺晓云, 李志芳, 等. 槲皮素对脓毒症大鼠急性肺损伤及炎症和氧化应激的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(4): 780-785.
- [14] Hosseini, A., Razavi, B.M., Banach, M. and Hosseinzadeh, H. (2021) Quercetin and Metabolic Syndrome: A Review. *Phytotherapy Research*, **35**, 5352-5364. <https://doi.org/10.1002/ptr.7144>
- [15] Bailly, C. (2022) Pharmacological Properties and Molecular Targets of Alisol Triterpenoids from *Alismatis Rhizoma*. *Biomedicines*, **10**, Article 1945. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081945>
- [16] Zhao, Z., Deng, Z., Huang, S., Ning, M., Feng, Y., Shen, Y., et al. (2022) Alisol B Alleviates Hepatocyte Lipid Accumulation and Lipotoxicity via Regulating RAR α -PPAR γ -CD36 Cascade and Attenuates Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice. *Nutrients*, **14**, Article 2411. <https://doi.org/10.3390/nu14122411>
- [17] McCracken, E., Monaghan, M. and Sreenivasan, S. (2018) Pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Clinics in Dermatology*, **36**, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
- [18] Hsu, C., Hou, C., Hsu, W. and Tain, Y. (2021) Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11872. <https://doi.org/10.3390/ijms222111872>
- [19] 钟思凡, 陶源, 兰松博, 等. 天麻-丹参药对治疗高血压作用机制的网络药理学分析及实验验证[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(3): 384-393.
- [20] 周朝霞, 张骥, 赵媛, 等. 芍药苷通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对盐敏感性高血压大鼠血压和血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(8): 1403-1408, 1432.
- [21] Zhang, L. and Wei, W. (2020) Anti-Inflammatory and Immunoregulatory Effects of Paeoniflorin and Total Glucosides of Paeony. *Pharmacology & Therapeutics*, **207**, Article ID: 107452. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107452>
- [22] Mili, N., Paschou, S.A., Goulis, D.G., Dimopoulos, M., Lambrinoudaki, I. and Psaltopoulou, T. (2021) Obesity, Metabolic Syndrome, and Cancer: Pathophysiological and Therapeutic Associations. *Endocrine*, **74**, 478-497. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02884-x>
- [23] Dustin, D., Gu, G. and Fuqua, S.A.W. (2019) *ESR1* Mutations in Breast Cancer. *Cancer*, **125**, 3714-3728.

- <https://doi.org/10.1002/cncr.32345>
- [24] 郑一意, 周迪夷. 基于 AGEs-RAGE 信号通路探索从脾论治糖尿病心肌病的科学内涵[J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(2): 182-185.
- [25] Huang, X., Liu, G., Guo, J. and Su, Z. (2018) The PI3K/AKT Pathway in Obesity and Type 2 Diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, **14**, 1483-1496. <https://doi.org/10.7150/ijbs.27173>
- [26] Acosta-Martinez, M. and Cabail, M.Z. (2022) The PI3K/AKT Pathway in Meta-inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15330. <https://doi.org/10.3390/ijms232315330>
- [27] Tiegs, G. and Horst, A.K. (2022) TNF in the Liver: Targeting a Central Player in Inflammation. *Seminars in Immunopathology*, **44**, 445-459. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00910-2>
- [28] Farkhondeh, T., Mehrpour, O., Buhrmann, C., Pourbagher-Shahri, A.M., Shakibaei, M. and Samarghandian, S. (2020) Organophosphorus Compounds and MAPK Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4258. <https://doi.org/10.3390/ijms21124258>