

# 加味黄连温胆汤“异病同治”2型糖尿病和高脂血症的网络药理学及分子对接分析

柯琼菲<sup>1</sup> 林惠京<sup>通讯作者</sup> 刘芳芳<sup>2</sup> 黄女娜<sup>2</sup>

1 广州中医药大学, 广东广州, 510000;

2 广州中医药大学惠州医院(惠州市中医医院), 广东惠州, 516000;

**摘要:**目的 运用网络药理学与分子对接技术,探究加味黄连温胆汤对2型糖尿病(T2DM)和高脂血症(HLP)“异病同治”的作用机制。方法 借助TCMSP、HERB等数据库筛选该方13味中药活性成分,用Swiss Target Prediction服务器预测靶点;通过GeneCards等数据库收集T2DM和HLP疾病相关靶点,取交集得潜在作用靶点。利用STRING数据库和Cytoscape软件构建PPI网络与“药物-成分-靶点”网络,筛选核心成分与靶点,借助DAVID数据库进行GO功能和KEGG通路富集分析,用Auto Dock Tools软件进行分子对接验证。结果 195个活性成分作用于1048个蛋白靶点,与疾病相关靶点对得170个潜在作用靶点。GO功能富集分析表明其影响多重生物过程,KEGG通路富集分析得到多条通路。网络拓扑分析筛选出10个核心靶点与10个核心活性成分,分子对接显示二者结合能力强。结论 加味黄连温胆汤或通过柚皮素等核心成分作用于PPARG等关键靶点,调控MAPK等信号通路,对T2DM和HLP发挥“异病同治”作用。

**关键词:** 加味黄连温胆汤; 2型糖尿病; 高脂血症; 异病同治; 网络药理学; 分子对接

DOI:10.69979/3029-2808.24.11.011

糖尿病是因胰岛素分泌和利用异常引发的以高血糖为特征的慢性病,易引发并发症,威胁健康。高脂血症(HLP)是脂质代谢紊乱疾病,是动脉粥样硬化主因,与2型糖尿病(T2DM)等多种疾病相关,T2DM患者血脂异常患病率更高,二者相互影响。从中医角度,T2DM和HLP都有痰湿郁热证,常用温胆汤化裁治疗。

黄连温胆汤有清热燥湿等功效,现代研究表明其对T2DM和HLP有“异病同治”效果。林惠京主任在此基础上拟出加味黄连温胆汤,由13味中药组成。为深入探究其对T2DM和HLP“异病同治”的作用机制,本研究借助网络药理学和分子对接技术,寻找药效物质、验证潜在靶点、分析作用途径,为中药防治T2DM和HLP提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据库及软件

TCMSP数据库(<https://www.91tcmsp.com/>),HERB数据库(<http://herb.ac.cn/>),ETCM数据库(<http://www.tcmip.cn/ETCM/>),化学数据库(<https://organelchem.csdb.cn/scdb/default.asp>)。

### 1.2 加味黄连温胆汤活性成分及其作用靶点筛选

加味黄连温胆汤由黄连、黄芩、枳实、半夏、橘红、竹茹、茯苓、荷叶、郁金、佩兰、神曲、生姜、甘草13味中药组成。利用TCMSP数据库对除竹茹、神曲外的11味中药进行化学成分检索,并以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18作为活性成分的筛选条件;竹茹、神曲未被TCMSP数据库收录,借助HERB、ETCM、化学数据库检索其化学成分,结合SwissADME平台对其进行药物动力学属性预测,以GI absorption为“High”且Druglikeness(Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge)结果中有2项及以上为“Yes”作为筛选条件。运用Swiss Target Prediction平台预测加味黄连温胆汤活性成分的作用靶点,选择种属Homo sapiens,设置Probability≥0.1。所得靶点汇总去重后通过UniProt数据库校正,作为加味黄连温胆汤活性成分相关靶点。

### 1.3 加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM和HLP的靶点筛选

通过GeneCards、DrugBank、OMIM及TTD数据库,

分别检索、收集“type 2 diabetes mellitus”和“hyperlipidemia”的疾病相关靶点，并利用 UniProt 数据库进行校正。将收集到的 T2DM 和 HLP 疾病相关靶点与“1.2”项下的活性成分作用靶点进行比对取交集，以获得加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM 和 HLP 的潜在作用靶点。

#### 1.4 构建蛋白互作 (PPI) 网络

将“1.3”项得到的加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM 和 HLP 的潜在作用靶点上传至 STRING 在线平台，设置“Organisms”为“Homo sapiens”，设置 (Settings) 中的其他选项均选择默认参数，构建 PPI 网络。将该文件导入 Cytoscape3.7.1 软件，使用 CytoHubba 插件计算度值 (Degree)、中介中心性 (Betweenness) 和接近中心性 (Closeness) 来确定 10 个核心靶点。

#### 1.5 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

将交集靶点导入 DAVID 数据库，限定物种为人类，分别进行 GO 功能注释及 KEGG 通路富集分析，利用微生物信平台及 R 4.2.3 软件进行可视化。

#### 1.6 “药物-成分-靶点”网络构建

将“1.2”项下获得的加味黄连温胆汤活性成分和“1.3”项下获得的交集靶点上传至 Cytoscape 3.7.1 软件，构建加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM 和 HLP 的“药物-成分-靶点”网络，并利用内置工具 Network Analyzer 进行网络拓扑分析，根据节点度值筛选出关键活性成分。

#### 1.7 分子对接验证

分别选取“1.4”和“1.6”项中排名前 3 的靶点、活性成分进行分子对接。通过 Pubchem 数据库下载活性成分的 3D 结构，通过 RCSB PDB 数据库数据库下载靶点蛋白，利用 Auto Dock Tools 1.5.7 软件对相关靶点和活性成分进行常规处理及分子对接，Pymol 2.6.0 软件用于可视化。

## 2 结果

### 2.1 加味黄连温胆汤活性成分及其作用靶点

借助 TCMSD 数据库检索除竹茹、神曲外的 11 味组方中药，符合筛选条件的化合物数量分别为：黄连 14

个、黄芩 35 个，枳实 21 个，半夏 13 个，橘红 8 个，茯苓 15 个，荷叶 12 个，郁金 11 个，佩兰 9 个，生姜 5 个，甘草 91 个（后续活性成分靶点预测中，个别活性成分所得靶点均不符合筛选条件，故予以删除，因此枳实实际为 20 个，郁金 8 个，佩兰 8 个，甘草 83 个）。利用 HERB、ETCM、化学数据库获得 1 个地龙成分 (obscurine) 和 2 个竹茹成分 (2,5-dimethoxy-p-benzoquinone、coniferaldehyde)，具有较好的 ADME 性质。将所有活性成分汇总去重后，最终得到 195 个活性成分。将上述成分通过 Swiss Target Prediction 平台预测分析，并对结果进行校正、去重后，共得到 1048 个作用靶点。

### 2.2 加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM 和 HLP 的靶点

经 GeneCards、DrugBank、OMIM 及 TTD 数据库获得 T2DM 疾病靶点分别为 1990、138、521 和 91 个，见图 1-A；HLP 疾病靶点分别为 1338、34、4、1 个，见图 1-B。经筛选去重后，最终获得 T2DM 疾病相关靶点 2562 个、HLP 疾病相关靶点 1359 个。利用 R 4.2.3 绘制上述疾病相关靶点与“2.1”项下加味黄连温胆汤活性成分作用靶点的韦恩图，共得到 170 个交集靶点，即为加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM 和 HLP 的潜在作用靶点，见图 1-C。

### 2.3 PPI 网络结果

通过 STRING 数据库构建 170 个交集靶点的 PPI 网络，设置为“Homo sapiens”，下载“tsv”文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行可视化分析，见图 1-D。该网络共有 170 个节点，2405 条边，平均节点度为 28.294。图中颜色越深、圆圈越大，表示度值越大；线条越粗，表示其靶点作用越强。通过 CytoHubba 插件分析，根据 Degree、Betweenness 和 Closeness 值筛选出 10 个核心靶点：AKT1、PPARG、IL-6、TNF、IL-1 $\beta$ 、EGFR、ESR1、HMGCR、PPARA、CTNNA1，见表 1。

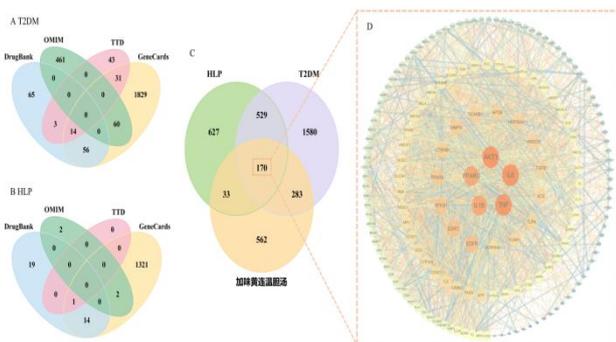


图 1 加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM 和 HLP 的靶点韦恩图及其 PPI 网络图

表 1 加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM 和 HLP 的核心靶点拓扑学参数

序号	核心靶点名称	D	Betw	Clo
1	$\alpha$ 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1)	1	2363	13
2	过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (Peroxisome proliferators-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )	9	1859	13
3	白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)	1	1845	14
4	肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)	1	1738	13
5	白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )	9	1140	13
6	表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)	7	945	12
7	雌激素受体 (Estrogen receptor, ESR1)	7	861	12

8	3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)	6	553	11
9	过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR $\alpha$ )	6	543	11
1	$\beta$ 1 连环蛋白 (Catenin-beta1, CTNNB1)	6	543	11
0		4	490	5.6

## 2.4 交集靶点 GO 功能富集分析、KEGG 通路分析

对“2.2”项中的交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析，从而进一步探讨加味黄连温胆汤“异病同治”的作用机制。GO 富集分析分为生物过程 (Biological Process, BP)、细胞组分 (Cellular Component, CC)、分子功能 (Molecular Function, MF) 三类，根据 P 值选取各类的前 10 条进行可视化 ( $P < 0.05$ )，见图 2-A。GO 分析结果显示，“异病同治”的潜在作用靶点主要分布于高密度脂蛋白颗粒、黑素体、刷状缘膜、高尔基内腔、血小板  $\alpha$  颗粒管腔等处，通过调控磷脂结合、甾醇酯酶活性、肽酶活性、DNA 结合转录因子活性、蛋白酶结合等功能，协同影响蛋白质磷酸化、DNA 结合转录因子活性的正调控、精氨酸分解代谢、RNA 聚合酶 II 介导的转录、活性氧的细胞反应等多重生物过程。KEGG 分析共富集到 164 条信号通路，根据  $P < 0.05$  筛选出 19 条通路，其中 MAPK 信号通路、鞘脂信号通路、脂肪酸代谢、半乳糖代谢、粘着斑等信号通路可能在此异病同治过程中作用重大，见图 2-B、C。

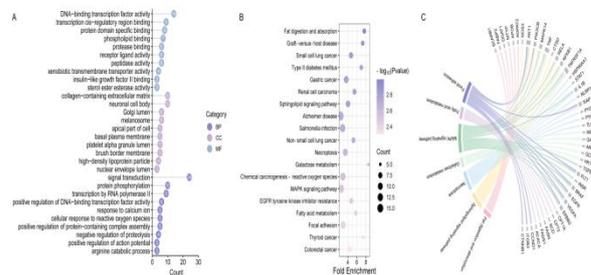


图 2 加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM 和 HLP 的 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

## 2.5 “药物-成分-靶点”网络

将加味黄连温胆汤活性成分和潜在作用靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件构建“药物-成分-靶点”网络，见

图3。分析可知，网络图有378个节点、2743条边，平均节点度为14.497，图中点越大代表其度值越大。结果显示，加味黄连温胆汤可通过多成分作用于多靶点发挥“异病同治”T2DM和HLP作用。对该网络进行拓扑分析，筛选出度值排名前10的活性成分（见表2），这些成分可能是加味黄连温胆汤干预T2DM及HLP的关键活性成分。

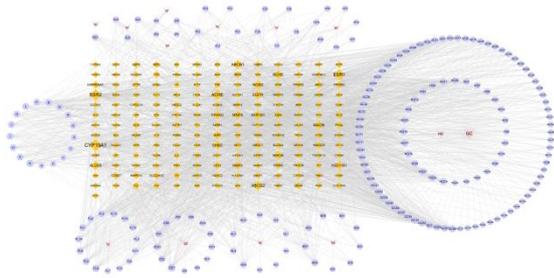


图3 加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM和HLP的“药物-成分-靶点”网络图

图注：图中粉红色三角形为中药，紫色正六边形为活性成分，橘黄色菱形为潜在作用靶点。中药用首字母大写来命名，活性成分用中药首字母加数字命名，正六边形A~Q为2味及以上中药共有的成分。

表2 加味黄连温胆汤“异病同治”T2DM和HLP的关键活性成分

MOLID	活性成分	Degree
MOL01343	7-香叶草氧基-6-甲氧基香豆素 (6-Methoxy aurapten)	40
7		29
MOL00432	柚皮素 (naringenin)	8
MOL00499	3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-5-甲氧基-2H-1-苯并吡喃-2-酮 (7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin)	28
MOL00028	齿孔酸 (3beta-Hydroxy-24-methylene-8-lanostene-2-1-oic acid)	27
MOL00028	猪苓酸C (Polyporenic acid C)	27
MOL00027	栓菌酸 (trametenolic acid)	27

MOL00052	去甲汉黄芩素 (Norwogonin)	26
5		
MOL01327	三甲基芹菜素 (5,7,4'-Trimethylapigenin)	26
9		
MOL00499	7-乙酰基-2-甲基异黄酮 (7-Acetoxy-2-methylisoflavone)	25
1		
MOL00179	甘草素 (Liquiritigenin)	25
2		

## 2.6 分子对接验证

选取核心靶点的前3个 (AKT1、PPARG、IL-6) 与关键活性成分的前3个 (6-Methoxy aurapten、naringenin、7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin) 进行分子对接，验证其相互作用的活性。结果显示，排名较前的活性成分均能与关键靶点结合，且结合能均小于-5 kcal·mol<sup>-1</sup>，结合效果较好，表明关键活性成分与核心靶点之间具有较强的亲和力。对接结果及可视化见表3、图4。

表3 分子对接结果

活性成分	结合能 (kcal·mol <sup>-1</sup> )		
	AKT1 (PDB ID: 1H10)	PPARG (PDB ID: 8B8X)	IL-6 (PDB ID: 4O9H)
6-Methoxy aurapten	-5.28	-8.26	-5.4
naringenin	-5.86	-7.73	-6.68
7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin	-6.54	-8.01	-6.51

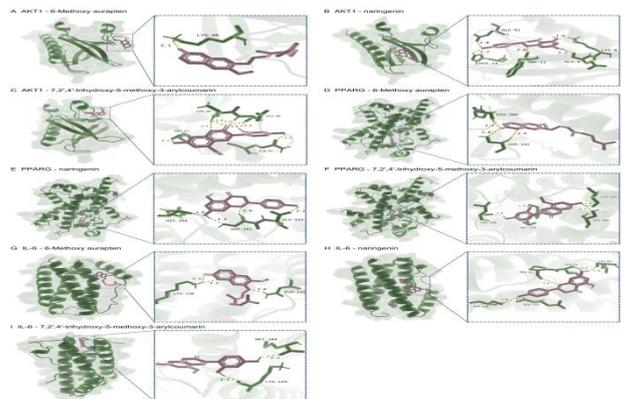


图4 分子对接图

### 3 讨论

“异病同治”是中医根据相同病机用同一方法治疗不同疾病的法则，体现辨证论治与中医药多靶点调节特点。T2DM 和 HLP 是全球性公共卫生问题，病理特征和发病机制相同或相似，中医认为“痰湿郁热”是二者共同病机。黄连温胆汤能治疗 T2DM、HLP 等。本研究基于“异病同治”理论，借助网络药理学优势，分析加味黄连温胆汤治疗 T2DM 和 HLP 的分子机制。

通过构建分析“药物-成分-靶点”网络及文献研究，发现加味黄连温胆汤含柚皮素、三甲基芹菜素等 10 个高活性成分，在治疗 T2DM 和 HLP 上潜力大，其中柚皮素能调节糖脂代谢、减轻氧化应激。AKT1、PPARG、IL-6、TNF、IL-1 $\beta$  可能是核心靶点；AKT1 参与多种细胞过程，与代谢疾病相关；PPARG 调节胰岛素和脂肪合成；TNF 通过影响 GLP-1 调节葡萄糖代谢，还诱导脂肪形成；IL-6 参与脂质代谢，其水平升高与 T2DM 和脂质异常有关；IL-1 $\beta$  是促炎因子，影响脂肪调节和胰岛  $\beta$  细胞，对葡萄糖有潜在调节作用。综上，加味黄连温胆汤治疗 T2DM 和 HLP 效果可能较显著。

KEGG 通路包含鞘脂信号、MAPK 信号、脂肪酸代谢、粘着斑等，涉及炎症免疫、氧化应激、胰岛素抵抗等机制变化。鞘脂代谢信号被 S1P 激活，影响糖尿病进展与胰岛素抵抗；MAPK 信号通路参与胰岛素抵抗等代谢过程，抑制其激活可调节脂质代谢；粘着斑信号通路中，抑制 FAK 激酶活性可转化腺泡细胞用于治疗糖尿病，抑制 FAK 蛋白能预防动脉粥样硬化；脂肪酸代谢与胰岛素抵抗、动脉粥样硬化风险相关。分子对接显示，加

味黄连温胆汤核心活性成分与核心靶点结合活性强。

综上所述，加味黄连温胆汤可能通过柚皮素、三甲基芹菜素等核心成分，作用于 AKT1、PPARG 等关键靶点，直接或间接参与调控 MAPK、鞘脂代谢、脂肪酸代谢、粘着斑等信号通路，进而发挥“异病同治”T2DM 和 HLP 的作用。但因网络药理学与分子对接技术及方法的局限性，加味黄连温胆汤治疗 T2DM 和 HLP 的作用机制仍需进一步实验验证。

### 参考文献

- [1]肖扬, 于碧莲. 糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024版)[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(04): 322-341.
- [2]翟瑞琼, 王丽佳, 屈小青. 黄连温胆汤联合二甲双胍对2型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(20): 14-16+24.
- [3]王晓婧. 黄连温胆汤联合利拉鲁肽治疗2型糖尿病湿热内蕴证临床研究[J]. 光明中医, 2023, 38(16): 3197-3199.
- [4]熊秋迎, 邹海虹, 王雨豪, 胡珊, 肖星华, 朱金华. 黄连温胆汤调控SCFAs-GPR41/43-GLP1信号通路干预2型糖尿病模型大鼠的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(12): 2-7.
- [5]马伯艳, 辛相如, 陆阁玲, 李寒, 姜北. 基于NLR P3/Caspase-1信号通路探讨黄连温胆汤改善HepG2细胞胰岛素抵抗的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 1-11.