

· 实验研究 ·

## 利用网络药理学探索藏药小檗余甘子汤治疗 2 型糖尿病的作用及相关机制

田玫瑰<sup>1</sup>, 宗毅<sup>2</sup>, 彭家艳<sup>2</sup>, 黄雪梅<sup>2</sup>, 熊双凤<sup>2</sup>, 张静<sup>2</sup>, 范刚<sup>2\*</sup>

(1 达州中医药职业学院, 达州 635000; 2 成都中医药大学, 成都 611137)

**[摘要]** **目的:** 探究小檗余甘子汤治疗 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的潜在活性成分及作用机制。**方法:** 采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱质谱 (UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS) 技术鉴定小檗余甘子汤所含化学成分。利用数据库获取化学成分与疾病靶点, 合并收集交集靶点。构建蛋白互作网络, 筛选核心靶点, 并对潜在靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析。采用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物-成分-靶点-通路”网络, 将化学成分与关键靶点进行分子对接, 筛选潜在活性成分。采用 Western blotting 研究小檗余甘子汤对 HepG2 细胞 PI3K/AKT 通路相关蛋白表达的影响。**结果:** 小檗余甘子汤共鉴定 39 个化学成分, 得到交集靶点 443 个, 主要参与蛋白磷酸化等生物过程。分子对接结果发现, 药根碱、小檗碱、鞣花酸、蟾蜍特尼定、蟾毒色胺和巴马汀与关键蛋白受体结合较优。与模型组相比, 小檗余甘子汤能显著上调 HepG2 细胞 p-PI3K/PI3K 和 p-AKT/AKT 蛋白的表达 ( $P < 0.05$ ), 这与网络药理学预测结果相吻合。**结论:** 小檗余甘子汤中药根碱、鞣花酸等潜在活性成分, 可能作用于 SRC、HSP90AA1、STAT3 等核心靶点, 通过调控 PI3K/AKT 信号通路发挥改善 T2DM 的作用。

**[关键词]** 小檗余甘子汤; 2 型糖尿病; 超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱质谱; 网络药理学; 作用机制

**[中图分类号]** R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2026)07-0741-08

## Exploring the therapeutic effects and underlying mechanisms of Tibetan medicine Xiaoboyuganzi decoction on type 2 diabetes mellitus via network pharmacology

TIAN Mei-gui<sup>1</sup>, ZONG Yi<sup>2</sup>, PENG Jia-yan<sup>2</sup>, HUANG Xue-mei<sup>2</sup>, XIONG Shuang-feng<sup>2</sup>, ZHANG Jing<sup>2</sup>, FAN Gang<sup>2\*</sup>

(1 Dazhou Vocation College of Chinese Medicine, Dazhou 635000, China; 2 Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the potential active ingredients and mechanism of action of Xiaobo Yuganzi Decoction in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS was employed to characterize the chemical constituents of Xiaobo Yuganzi Decoction. Potential targets of these chemical constituents and known T2DM-related targets were retrieved from public databases, and their overlapping targets were identified. A protein-protein interaction network was constructed to screen for core targets, followed by gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Cytoscape 3.9.1 software was utilized to construct a ‘drug-constituent-target-pathway’ network, and molecular docking was performed between chemical constituents and key targets to screen for potential active ingredients. Western blotting was employed to investigate the effects of Xiaobo Yuganzi Decoction on the expression levels of proteins related to

**[基金项目]** 四川省自然科学基金资助项目(2024NSFC0691); 四川省重点研发项目(2022YF50434)

**[作者简介]** 田玫瑰, 女, 学士, 讲师, 研究方向: 中药质量控制及物质基础研究。E-mail: 158933248@qq.com。

**[通讯作者]** \* 范刚, 男, 教授, 主要从事民族药的药效物质基础及作用机制研究。E-mail: fangang1111@163.com。

**[DOI]** 10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.07.010

the PI3K/AKT pathway in HepG2 cells. **Results:** A total of 39 chemical constituents were identified in Xiaobo Yuganzi Decoction, and 443 intersecting targets were obtained. These targets were primarily involved in biological processes such as protein phosphorylation. Molecular docking results indicated that jatrorrhizine, berberine, ellagic acid, bufotenidine, bufotenine, and palmatine exhibited good binding affinities to key protein receptors. Compared with the model group, Xiaobo Yuganzi Decoction significantly upregulated the expression of p-PI3K/PI3K and p-AKT/AKT proteins in HepG2 cells ( $P < 0.05$ ), consistent with the predictions from network pharmacology. **Conclusion:** Potential active ingredients in Xiaobo Yuganzi Decoction, such as jatrorrhizine and ellagic acid, may target core proteins including SRC, HSP90AA1, and STAT3, thereby modulating the PI3K/AKT signaling pathway to exert therapeutic effects on T2DM.

**[Key words]** Xiaoboyuganzi decoction; type 2 diabetes mellitus; UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS; network pharmacology; mechanism

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种由于胰岛素分泌不足或作用缺陷,以胰岛素抵抗为特征,临床以高血糖为主要表现的代谢综合征<sup>[1]</sup>。T2DM属于藏医“京尼萨库”病范畴。“京尼”藏语中有“尿频”之意,是由于脂肪和培根过盛,未能升华为血、骨、髓、肌肉等精华,而是直接流入膀胱,从而导致尿量增多、尿液浑浊、淋漓不断为特征的一种尿液疾病;“萨库”在藏语中有“消耗浑浊物”之意<sup>[2]</sup>。藏医学理论认为T2DM主要是由饮食起居不当等因素导致体内“三因”失衡引发。

小檗余甘子汤记载于藏医经典著作《四部医典》,由小檗皮和余甘子两味药材组成,为藏医治疗“京尼萨库”病的方剂之一<sup>[3]</sup>。其中,小檗皮为治疗T2DM的常用藏药,其味苦,性寒、钝、糙,具有清热解毒、干“黄水”等功效,而余甘子味甘、酸、涩,性凉、锐、柔,具有清热凉血、调和诸药等功效。两药配伍,苦甘合用,钝锐相调,糙柔互制,从而调节机体“三因”紊乱,协同治疗T2DM。然而,目前小檗余甘子汤治疗T2DM的有效成分及作用机制尚不明确,影响其质量控制和开发利用。故本研究利用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱质谱(UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS)技术鉴定小檗余甘子汤所含化学成分,分析其裂解规律,结合网络药理学方法构建“药物-成分-靶点-通路”作用网络,并采用Western blotting技术验证其作用机制,以期为其临床应用提供一定的科学依据。

## 材料与方 法

### 1 仪器与试剂

Vanquish<sup>TM</sup>超高效液相色谱仪(美国 Thermo-Fisher 公司);Q-Exactive<sup>TM</sup> Orbitrap 高分辨质谱仪(美国 Thermo-Fisher 公司);Compound Discoverer 3.0

工作站(美国 Thermo-Fisher 公司);Xcalibur 2.1 工作站(美国 Thermo-Fisher 公司);UVP ChemStudio 智能成像系统(德国耶拿公司);酶标仪(美国赛默飞世尔科技有限公司)。

色谱级甲酸(批号:2021110801,成都市科隆化学品有限公司);色谱级甲醇(批号:021080802,美国 Sigma 公司);水为屈臣氏蒸馏水;HepG2 细胞专用培养基(货号:CM-0103,武汉普诺赛生命科技有限公司);胰岛素抵抗诱导剂(货号:S1635)、总蛋白定量测定试剂盒(货号:P0010S)购于上海碧云天生物技术股份有限公司。0.25%胰酶(货号:PYG0067)、无菌 PBS(货号:PYG0021)购于武汉博士德生物工程有限公司。盐酸二甲双胍(货号:B25331,上海源叶生物科技有限公司);无水葡萄糖(批号:2023112901,成都科隆化学品有限公司);PI3K、AKT(货号:A4992、A17909)购于武汉爱博泰克生物科技有限公司;p-AKT 抗体(货号:H651506050,杭州华安生物技术有限公司);p-PI3K 抗体(货号:T40116F,上海艾比玛特生物医药有限公司); $\beta$ -actin 抗体(货号:AC240505001,武汉赛维尔生物科技有限公司)。

小檗皮和余甘子药材由四川省德格县藏医院提供。根据外观性状和 DNA 条形码鉴定为小檗科植物甘肃小檗(*Berberis kansuensis* Schneid.)的干燥内皮和大戟科植物余甘子(*Phyllanthus emblica* L.)的干燥成熟果实。

### 2 方法

#### 2.1 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术鉴定小檗余甘子汤化学成分

**2.1.1 供试品溶液制备** 取小檗皮和余甘子各 10 g,加 200 mL 水,浸泡 30 min,加热回流 2 次,每次 1 h,过滤后合并滤液,滤液浓缩至生药量为 0.2 g·mL<sup>-1</sup>的浓缩液,冷冻干燥后得到冻干粉末。

取冻干粉末约 1 mg,精密称定,置于 25 mL 容量瓶中,加入 50% 甲醇至刻度,密塞,称定重量,超声处理(功率 200 W,频率 40 kHz)30 min,待冷却后,用 50% 甲醇补足减失重量,摇匀,经 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,即得。

**2.1.2 检测条件** 色谱条件:Agilent Eclipse Plus  $C_{18}$  色谱柱(10 mm  $\times$  4.6 mm,1.8  $\mu\text{m}$ );流动相为甲醇(A)-0.1% 甲酸溶液(B),梯度洗脱程序:0~20 min,5%~80% A;20~30 min,80%~95% A;30~35 min,95%~95% A。流速 0.3 mL $\cdot$ min $^{-1}$ ;柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量 2  $\mu\text{L}$ 。

质谱条件:采用 HESI 离子源,正、负离子模式检测,正离子检测模式的喷雾电压 +3 500 V;负离子检测模式的喷雾电压 -3 000 V,鞘气流速 35.0 Arb,辅助气流速 10.0 Arb,毛细管温度 320  $^{\circ}\text{C}$ ;采用 Full MS/dd-HRMS<sup>2</sup> 扫描模式,Full MS 分辨率 70 000,dd-HRMS<sup>2</sup> 分辨率 17 500,扫描范围  $m/z$  50~2 655。

## 2.2 网络药理学分析

**2.2.1 药物成分靶点预测及疾病靶点筛选** 选取已鉴定的化合物作为目标成分,通过 Swiss Target Prediction 数据库筛选药物成分靶点,去除重复靶点。此外,在 GeneCards,OMIM 数据库中,以“type 2 diabetes mellitus”为关键词,检索相关疾病靶点,合并去除重复后得到疾病相关靶点。

**2.2.2 交集靶点筛选及蛋白质-蛋白质相互作用分析** 将药物成分作用靶点与 T2DM 疾病靶点导入 Venny 2.1.0 软件,在线制作韦恩(Venn)图,获得小檗余甘子汤治疗 T2DM 的潜在靶点。通过 STRING 数据库构建蛋白互作网络,限定物种为“homo sapiens”,隐藏游离节点,得到蛋白质-蛋白质相互作用(protein protein interaction,PPI)网络图。利用 Cytoscape 3.8.2 软件进行可视化分析,根据度值、紧密中心性以及介数中心性为指标,筛选小檗余甘子汤治疗 T2DM 的关键靶点。

**2.2.3 基因本体(gene ontology,GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)信号通路富集分析** 通过 DAVID 数据库对筛选得到的小檗余甘子汤治疗 T2DM 的交集靶点进行 GO 和 KEGG 分析,设置物种与背景为“Homo sapiens”,设定阈值  $P < 0.01$ ,其中 GO 富集分别选取生物学过程(biological process,BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组成

(cellular component,CC),利用 OmicShare 云平台对 GO 和 KEGG 富集通路分别进行可视化分析。

**2.2.4 “药物-成分-靶点-通路”作用网络构建及分子对接** 使用 Cytoscape 3.9.1 构建“药物-成分-靶点-通路”模型进行可视化分析,直观发现药物、成分与潜在的靶点、通路之间的联系,并根据 degree 大于均值筛选关键活性成分。对筛选出的关键活性成分与基于 PPI 网络图筛得的关键靶点进行分子对接验证,将主要活性成分输入 PubChem 数据库下载其 3D 结构图,保存“pdb”格式文件。导入 Maestro 软件优化处理得到小分子配体,与关键靶点进行分子对接,利用对接成功后生成的 Glide Gscore 评估化合物和靶点的结合能力,Glide Gscore  $\leq -6$  表示化合物和靶标结合能力较为优秀,从而筛选小檗余甘子汤的潜在活性成分。

## 2.3 Western blotting 检测 HepG2 细胞胰岛素抵抗(IR-HepG2)PI3K/AKT 通路相关蛋白的表达

取小檗余甘子汤冻干粉适量,称定,加入高糖培养基制成 0.2 mg $\cdot$ mL $^{-1}$  的溶液,超声处理 10 min,冷却,即得。称取 0.063 g 盐酸二甲双胍粉末,充分溶解于 10 mL PBS 中,振荡混匀,制成 50 mmol $\cdot$ L $^{-1}$  浓度的盐酸二甲双胍母液,0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤,分装后 4  $^{\circ}\text{C}$  保存,临用时用培养基将浓度稀释为 6 mmol $\cdot$ L $^{-1}$ 。

将对数生长期的 HepG2 细胞以  $6 \times 10^5 \cdot \text{孔}^{-1}$  接种于 6 孔板,待细胞完全贴壁后,以 9 mmol $\cdot$ mL $^{-1}$  的葡萄糖胺和含有 10 mmol $\cdot$ mL $^{-1}$  葡萄糖的高糖培养基建立 IR-HepG2 细胞模型。造模 24 h 后,分别设置模型组、二甲双胍阳性药组和小檗余甘子汤组(0.2 mg $\cdot$ mL $^{-1}$ ),以高糖培养基设置空白对照组,每组设置 6 个复孔,培养 24 h 后收集细胞。加入新鲜配制的含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液,冰上裂解提取蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。取蛋白样品 30  $\mu\text{g}$  进行 SDS-PAGE 电泳,转膜后,使用含 5% BSA 的 TBST 封闭 2 h,加入一抗 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。次日用 TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,加入二抗室温孵育 1 h,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,ECL 化学发光显色,并采用 Image J 软件对条带进行分析,计算灰度值。

## 2.4 统计方法

采用 GraphPad Prism 10.1.2 软件对数据进行单因素方差分析(One-way ANOVA),实验数据以均值  $\pm$  标准差(mean  $\pm$  SD)表示。 $P < 0.05$  表示差异

具有统计学意义。

## 结 果

### 1 小檗余甘子汤化学成分的 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 分析

根据“2.1.1”项下方法制得供试品溶液,按“2.1.2”项下色谱和质谱条件进样测定,分别得到正、负离子模式下总离子流图(见图1)。结果共鉴

定出 39 个化学成分,包括小檗碱、药根碱、巴马汀、木兰花碱、葫芦巴碱、蟾毒色胺等 13 个生物碱类成分<sup>[4-7]</sup>,没食子酸、没食子酸甲酯、河黎勒酸、柯里拉京、诃子次酸、鞣花酸等 14 个多酚类成分<sup>[8-9]</sup>,阿魏酸、黏酸、奎宁酸、苹果酸、柠檬酸等 8 个有机酸类成分<sup>[10]</sup>,槲皮素-3-*O*-葡萄糖苷、槲皮素-3-*O*-鼠李糖苷 2 个黄酮类成分,果糖、海藻糖 2 个糖类成分<sup>[8]</sup>。

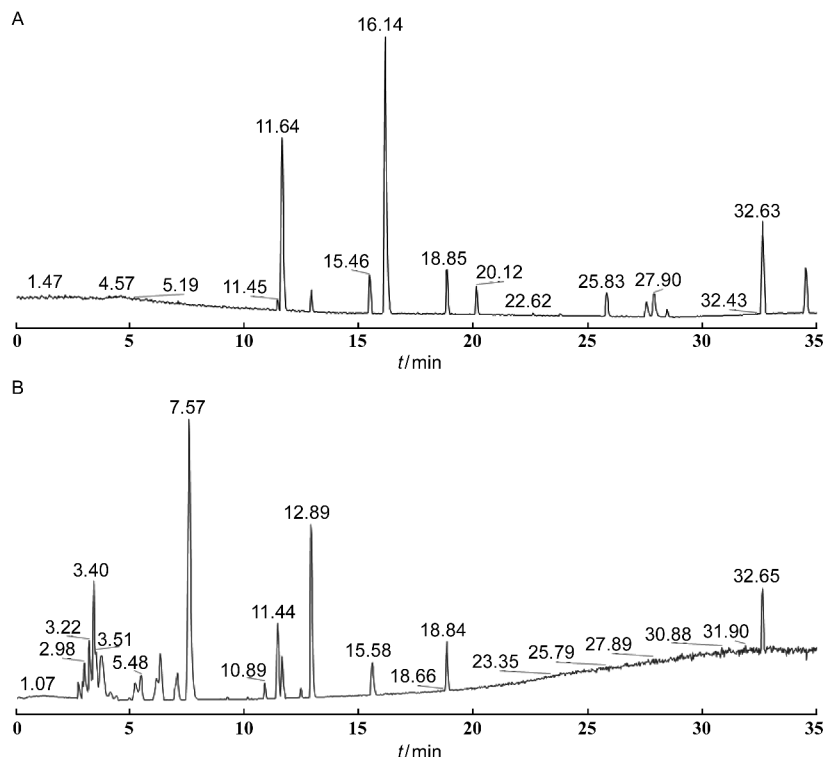


图 1 小檗余甘子汤正(A)和负(B)离子模式下的总离子流图

## 2 网络药理学分析结果

### 2.1 交集靶点收集及关键靶点筛选

共获得 536 个成分靶点,15 834 个疾病靶点,通过 Venny 图取交集,得到 443 个交集靶点。以 STRING 数据库为基础,对筛选出的 443 个交集靶点展开分析,运用 Cytoscape 3.9.1 软件构建 PPI 网络图(见图 2)。该网络图共 320 个点,1 447 条边,根据度中心性、紧密中心性、介数中心性均值大于其平均值进行筛选,其中排名靠前的 SRC、HSP90AA1、STAT3、MAPK1、PIK3CA 可能为小檗余甘子汤治疗 T2DM 的关键靶点。

### 2.2 GO 和 KEGG 富集分析

利用 DAVID 数据库对小檗余甘子汤治疗

T2DM 的 443 个交集靶点进行在线 GO 富集分析,设定筛选标准  $P < 0.05$ 。结果显示(见图 3),443 个交集蛋白富集到 1 064 个生物过程,120 个细胞组成,250 个分子功能。小檗余甘子汤治疗 T2DM 的生物过程主要包括蛋白磷酸化、信号转导、凋亡过程的负调控;细胞组成主要在质膜、细胞溶质、细胞质等富集;靶点涉及的分子功能主要富集在蛋白结合、ATP 结合、相同的蛋白质结合等。根据基因富集的个数筛选出前 15 条进行处理。KEGG 分析共得到 191 条通路。根据基因富集的个数筛选出前 10 条通路进行分析,发现小檗余甘子汤治疗 T2DM 的潜在靶点主要富集在代谢通路、神经活性配体受体相互作用信号通路、PI3K/Akt 信号通路等通路上。

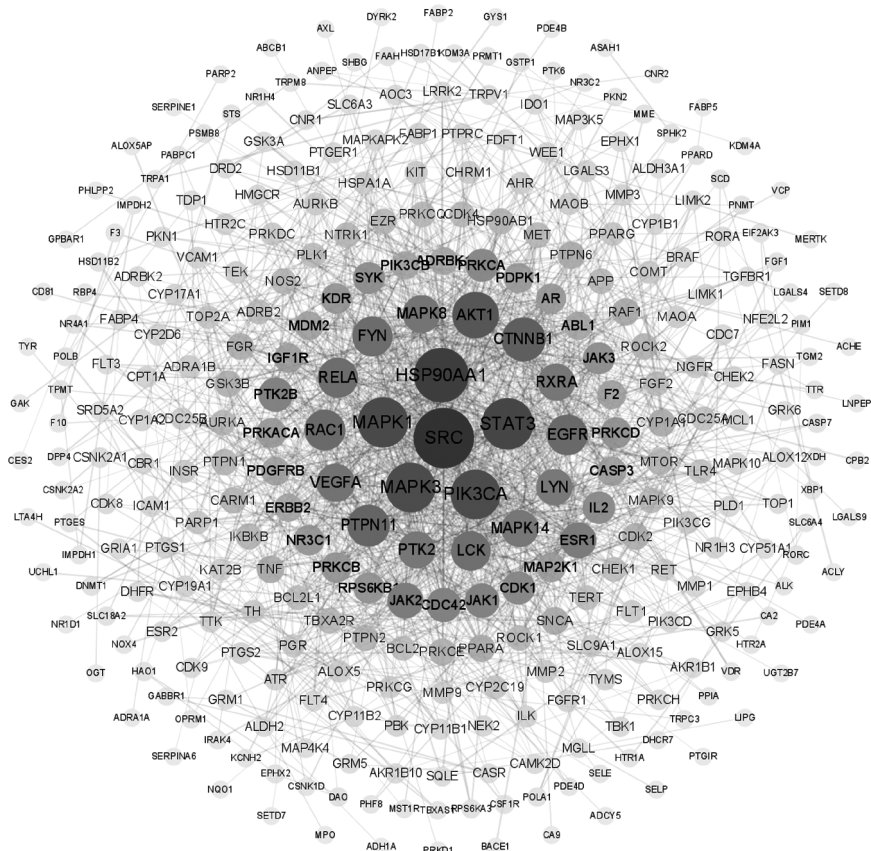
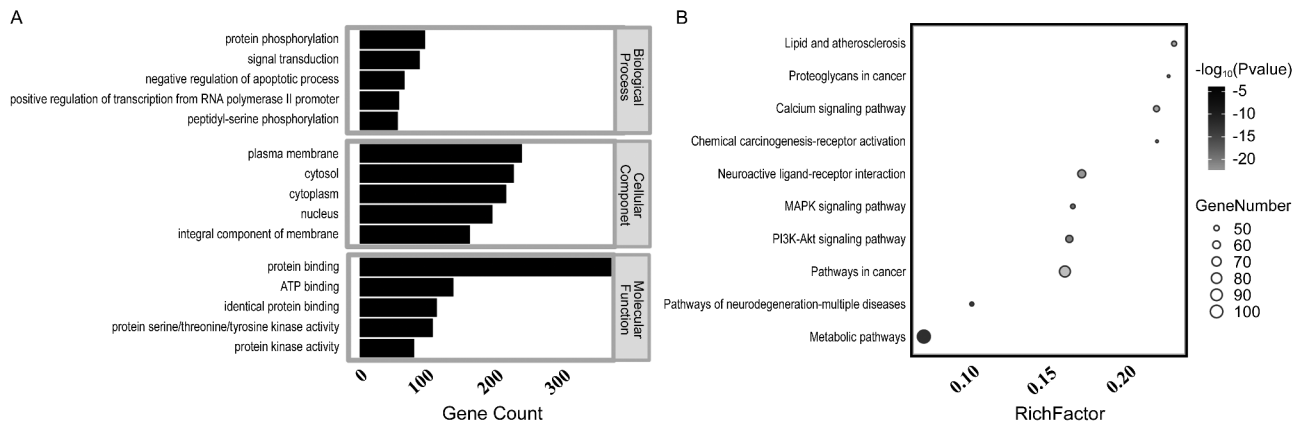


图 2 小檗余甘子汤治疗 T2DM 靶点蛋白的 PPI 网络图



A:GO 分析;B:KEGG 分析

图 3 小檗余甘子汤治疗 T2DM 的 GO 和 KEGG 富集分析可视化图

### 2.3 “药物-成分-靶点-通路”可视化图

将 443 个潜在靶点和通路分析结果合并收集,以小檗余甘子汤(XBP-YGZ)、化学成分、靶点蛋白、通路为 4 类节点,采用 Cytoscape 3.9.1 软件的 Net-

work 模块构建“药物-成分-靶点-通路”网络模型,见图 4。degree 排名靠前的成分为小檗碱、木兰花碱、鞣花酸等,推测这些成分可能为小檗余甘子汤治疗 T2DM 的关键成分。

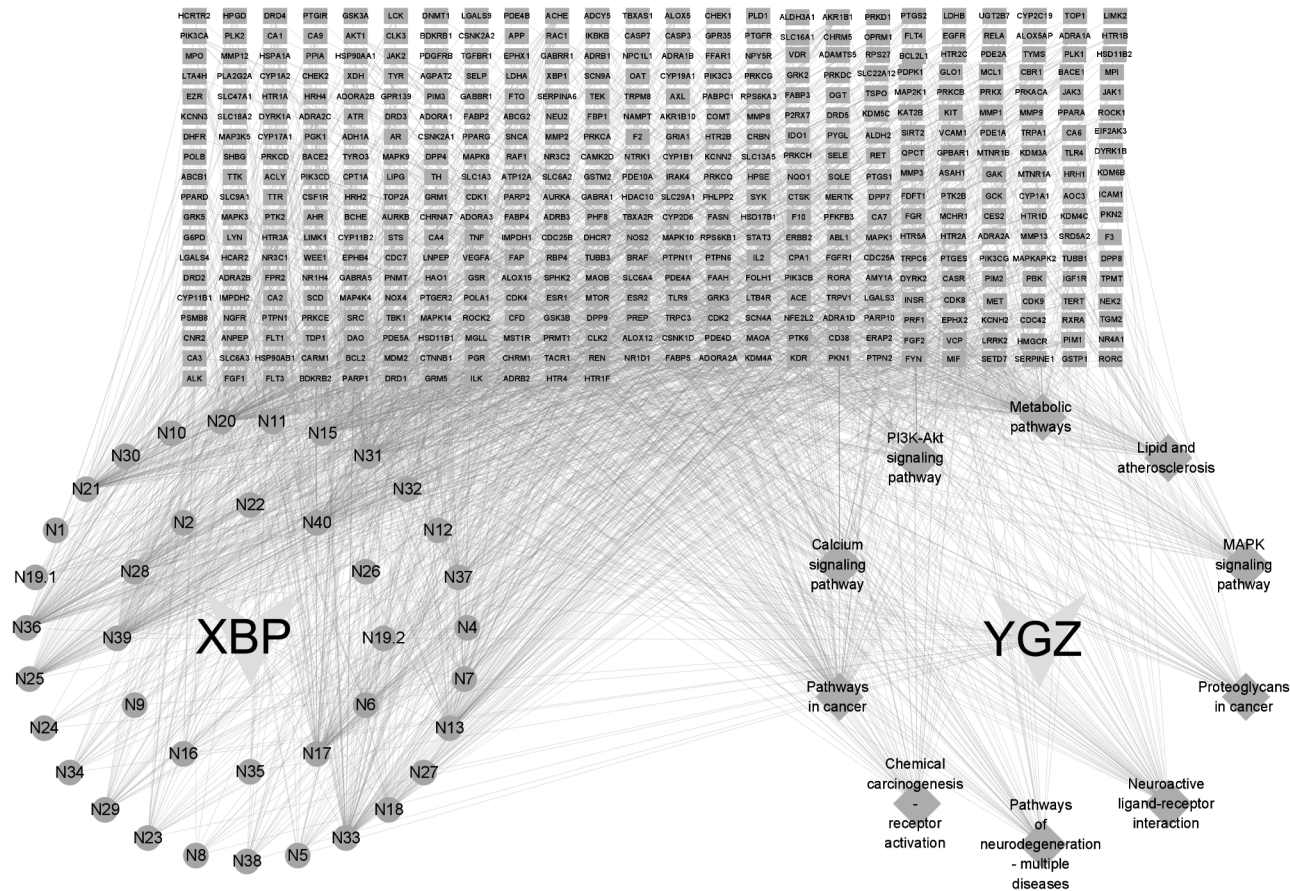
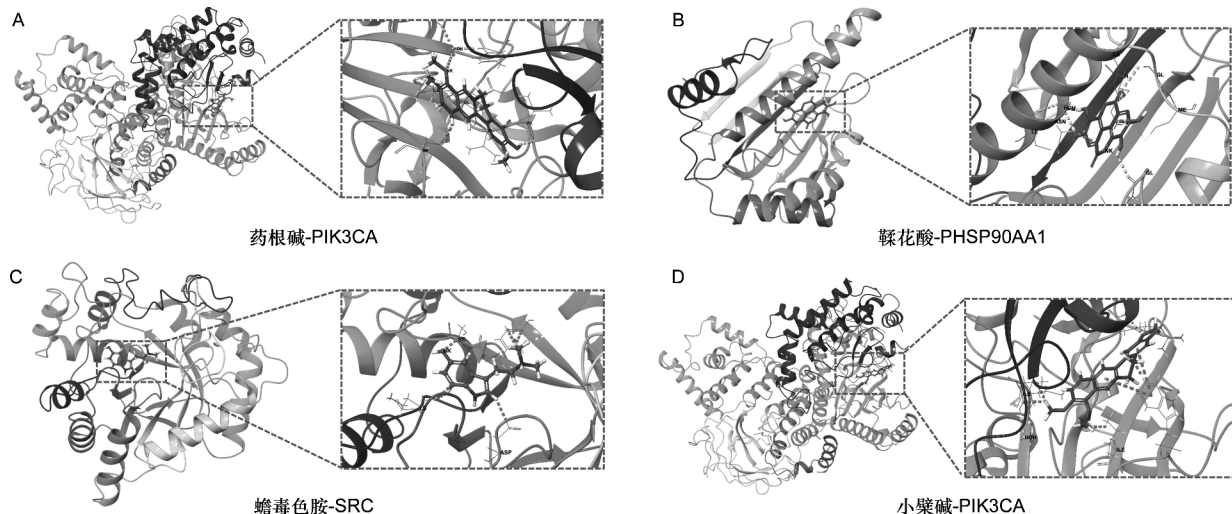


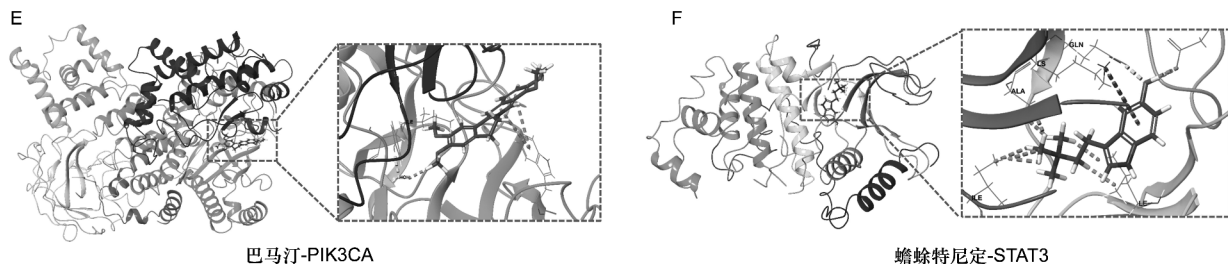
图 4 “药物-成分-靶点-疾病”网络图

3 分子对接结果

为了进一步验证小檗余甘子汤中关键活性成分与核心靶点相互作用关系,根据 PPI 结果,选择网络药理学靶点连接最多的 15 个关键成分与 5 个关键靶点蛋白(SRC, HSP90AA1, STAT3, MAPK1, PIK3CA)对接,初步筛选对接分数  $\leq -6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$  的小分子。

对接结果发现,药根碱、小檗碱、鞣花酸、蟾毒色胺、蟾蜍特尼定、巴马汀与靶点 PIK3CA、HSP90AA1、SRC、STAT3 具有较好的结合活性,说明其可能为小檗余甘子汤治疗 T2DM 的潜在活性成分,具体结合方式见图 5。





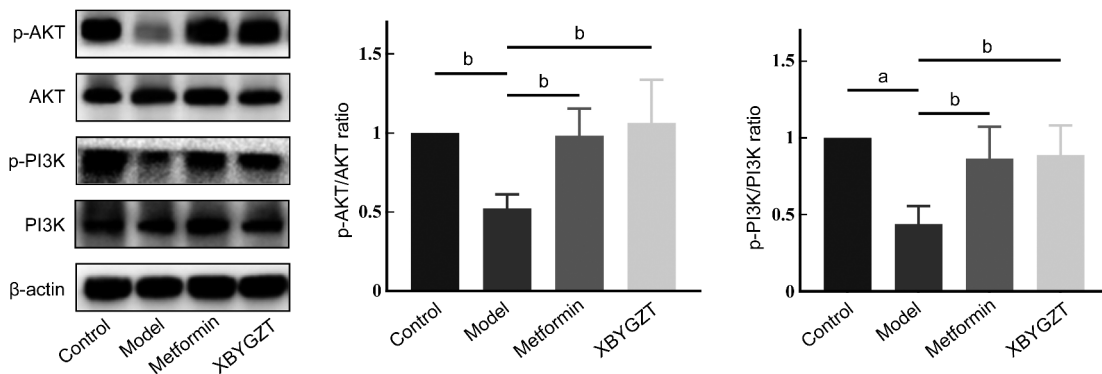
A:药根碱与 PIK3CA 对接示图;B:鞣花酸与 PHSP90AA1 对接示图;C:蟾毒色胺与 SRC 对接示图; D:小檗碱与 PIK3CA 对接示图;E:巴马汀与 PIK3CA 对接示图;F:蟾蜍特尼定与 STAT3 对接示图

图 5 分子对接具体模式图

#### 4 小檗余甘子汤对 IR-HepG2 细胞 PI3K/AKT 通路相关蛋白表达的影响

为进一步验证网络药理学预测的准确性,根据 KEGG 筛选结果,选择 PI3K/AKT 信号通路进行体外 HepG2 细胞实验验证分析。结果如图 6 所示,与对照组相比较,模型组 p-AKT/AKT、p-PI3K/

PI3K 显著下降 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,小檗余甘子汤组及二甲双胍组 p-AKT/AKT、p-PI3K/PI3K 显著升高 ( $P < 0.05$ )。这些结果表明,小檗余甘子汤改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗作用与其激活 PI3K/AKT 信号通路有关,这与网络药理学预测结果相吻合。



与模型组相比, a:  $P < 0.01$ ; b:  $P < 0.05$

图 6 小檗余甘子汤对 IR-HepG2 细胞 PI3K 和 AKT 蛋白磷酸化的影响 ( $n = 3$ )

### 讨论

根据国际糖尿病联合会 (International Diabetes Federation, IDF) 预测,到 2045 年将有 7.83 亿成年人患有糖尿病,其中超过 90% 的患者为 T2DM。目前临床上用于糖尿病治疗的药物主要使用双胍类、磺脲类、他汀类药物和糖皮质激素等,此类药物具有疗效迅速、剂型先进等优势,但与此同时也有胃肠道不适、低血糖、肝功能障碍和心血管损伤等诸多不良反应,应用具有局限性<sup>[11-13]</sup>,且具有耐药性。因此,从天然产物中寻找治疗代谢性疾病的有效药物越来越受到关注。藏医药为我国传统医药的重要组成部分,在糖尿病治疗方面具有独特的经验和特色,在长期临床实践中形成了许多疗效确切的方药,如小檗

余甘子汤。目前,小檗余甘子汤的化学成分等基础研究薄弱,影响了其质量控制和开发利用。本研究采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术首次对小檗余甘子汤的化学成分进行全面的分析,鉴定出小檗碱、小檗红碱、药根碱、鞣花酸己糖等 39 种成分,为后续药效物质基础研究奠定了基础。但仍有个别成分未能鉴别,猜测其可能为小檗皮和余甘子配伍煎煮后所形成的大分子化合物,仍有待进一步研究。

根据 PPI 网络分析, SRC、HSP90AA1、STAT3、MAPK1、PIK3CA 可能为小檗余甘子汤治疗 T2DM 的关键靶点。其中, SRC 是一种与迁移相关的非受体酪氨酸激酶<sup>[14]</sup>,可以直接导致过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  发生磷酸化,进而降低炎症相关基因表达,最终改善脂肪组织的糖耐受和胰岛素抵抗。

HSP90AA1 可以介导线粒体导入通路,有保护心肌细胞免受损伤的作用<sup>[15]</sup>。STAT3 为炎症反应的调节因子,能够抑制巨噬细胞的免疫功能<sup>[16]</sup>。根据“药物-成分-靶点-通路”图及分子对接结果发现,小檗余甘子汤含有的药根碱、小檗碱、鞣花酸、蟾毒色胺、蟾蜍特尼定和巴马汀可能为其治疗 T2DM 的潜在活性成分。现代研究表明,药根碱可促进胰岛素分泌、改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性、抑制肝脏糖异生,小檗碱有明显的降血糖、改善胰岛素抵抗、抗炎等作用<sup>[17]</sup>。鞣花酸可有效改善 T2DM 小鼠的胰岛素抵抗<sup>[18]</sup>,纠正糖尿病小鼠脂肪组织胰岛素信号转导障碍<sup>[19]</sup>。巴马汀也有降低血糖的药理作用<sup>[20]</sup>。目前,蟾毒色胺和蟾蜍特尼定未有抗 T2DM 活性的研究报道,需要进一步的实验验证研究。

GO 富集分析表明,小檗余甘子汤治疗 T2DM 可能通过质膜、细胞溶质、细胞质等细胞组成参与蛋白磷酸化、信号转导、凋亡过程的负调控等生物过程。KEGG 分析发现,潜在靶点富集在代谢通路、神经活性配体受体相互作用信号通路、PI3K/Akt 等信号通路上。研究表明,PI3K/Akt 及其下游靶蛋白为肝脏内胰岛素发挥作用的核心信号通路,对血糖的影响主要体现在促进肝糖原合成,减少糖异生,提高葡萄糖在肝脏内的代谢<sup>[21]</sup>。处于胰岛素抵抗状态下的细胞不能摄取葡萄糖,无法对正常的胰岛素作用做出反应而引起高血糖,因此胰岛细胞的凋亡率会升高,从而降低 PI3K/Akt 信号通路的活化程度,使得胰岛素信号通路转导出现异常<sup>[22]</sup>。结合网络药理学结果分析,推测小檗余甘子汤治疗 T2DM 的作用机制可能与调控该通路有关。因此,我们采用 Western blotting 技术进一步验证网络药理学结果,细胞实验结果说明小檗余甘子汤可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白的表达,降低胰岛素抵抗,从而改善 T2DM。

综上所述,小檗余甘子汤可能通过调节 PI3K/Akt 等信号通路,干预蛋白磷酸化、信号转导、凋亡过程的负调控等生物过程,从而发挥抗 T2DM 作用。然而,网络药理学和分子对接为计算机虚拟筛选方法,小檗余甘子汤改善 T2DM 的具体活性成分仍有待进一步研究。此外,本研究仅从体外细胞实验的角度探讨小檗余甘子汤的作用机制,今后还需建立 T2DM 动物模型进一步验证。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] 李梅. 复方绿柳颗粒改善 2 型糖尿病 ZDF 大鼠胰岛素抵抗

作用及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2020.

- [2] 袁瑞瑛,卓玛东智,泽仁拉姆,等. 藏医药对糖尿病及其并发症的治疗作用研究进展[J]. 高原科学研究,2021,5(2): 72-79.
- [3] 宇妥·元丹衮波. 四部医典[M]. 上海:上海科学技术出版社,1987.
- [4] 徐鑫梅,杜欢,易欢,等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 代谢组学技术筛选不同基原小檗皮品种鉴别的指标性成分[J]. 中草药,2022,53(23): 7524-7531.
- [5] 魏桂杰,薛宝娟,王宏雅,等. LC-MS/MS 鉴定木兰花碱在大鼠体内外主要代谢产物[J]. 药物评价研究,2021,44(1): 31-37.
- [6] 来灿林,侯梦妮,楼明波,等. HPLC-Q-TOF-MS/MS 分析盐酸小檗碱的杂质谱[J]. 中国现代应用药理学,2022,39(4): 512-523.
- [7] 李琪,杜欢,文焕松,等. 藏族药小檗皮中 6 种成分的含量测定及不同品种比较研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(5): 968-974.
- [8] WU LF, ZHANG QN, LIANG WY, et al. Phytochemical analysis using UPLC-MS<sup>n</sup> combined with network pharmacology approaches to explore the biomarkers for the quality control of the anticancer tannin fraction of *Phyllanthus emblica* L. habitat in Nepal[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021: 6623791.
- [9] 黄浩洲,仇敏,唐进法,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS<sup>E</sup> 技术的三勒浆口服液上清液及沉淀部分化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(14): 143-151.
- [10] 罗玉婷,曾宇骄,彭家艳,等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术的藏药吉尼德化学成分分析研究[J]. 中国新药杂志,2022,31(17): 1727-1735.
- [11] 陆益平,刘远洋,叶嘉焕,等. 基于组分中药理论的薏苡仁-知母药对治疗糖尿病患者的配伍特点[J]. 世界中医药,2024,19(9): 1334-1338.
- [12] 潘琳琳,相宏杰,逯艳婷,等. 理脾降浊方治疗 2 型糖尿病的网络药理学和蛋白质组学研究[J]. 世界中医药,2024,19(12): 1708-1719.
- [13] XU XM, YI H, WU JS, et al. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110984.
- [14] 王丹,王肖龙. 基于网络药理学、分子对接与实验验证揭示薯蓣皂苷元治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中草药,2022,53(24): 7783-7794.
- [15] ZHU WS, GUO W, ZHU JN, et al. Hsp90aa1: a novel target gene of miR-1 in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24498.
- [16] 褚璐,任建华,于晓忠. 2 型糖尿病患者 GSKR 基因多态性及巨噬细胞 STAT3 蛋白表达的研究[J]. 中国实验诊断学,2021,25(3): 325-329.
- [17] ZHONG FR, CHEN Y, CHEN J, et al. Jatrorrhizine: a review of sources, pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 783127.
- [18] 陈攻伶,勾玲,卢海啸. 鞣花酸药理作用研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2023,25(1): 196-202.
- [19] 张葵之,陈艳梅,张燕,等. 鞣花酸改善 2 型糖尿病小鼠脂肪组织胰岛素抵抗的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(5): 544-547.
- [20] 罗煜,吴嘉思,朱正文,等. 盐酸巴马汀抑制 NF-κB/p38 MAPK 信号通路及 NLRP3 炎症小体抗炎机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(7): 762-768.
- [21] 胡朝妙,廖哈禹,姜盛铭,等. 玉屏风散调控 IRS/PI3K/Akt 通路对 2 型糖尿病大鼠肝脏胰岛素抵抗的作用机制[J]. 中国中药杂志,2024,49(12): 3280-3287.
- [22] ALIMU A, ABUDUREMAN H, WANG YZ, et al. Decabromodiphenyl ether causes insulin resistance and glucose and lipid metabolism disorders in mice[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(8): 1267-1281.