

基于数据挖掘和网络药理学探究全国老中医药专家 吕延伟教授治疗糖尿病足用药规律及作用机制

宋珊珊¹, 李鑫¹, 王海波²

(1. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032; 2. 吉林市人民医院, 吉林 吉林 132000)

摘要:目的 总结全国老中医药专家吕延伟教授治疗糖尿病足的用药规律, 预测核心中药组合治疗糖尿病足的潜在作用机制。方法 整理吕延伟教授诊治糖尿病足的门诊病历, 并对纳入的中药复方进行整理分析, 同时对其中中药的使用频次、性味归经进行统计, 并总结用药规律及挖掘核心中药组合。利用网络药理学和分子对接技术探究核心中药组合治疗糖尿病足的潜在作用机制。结果 共纳入112例糖尿病足患者, 279首处方和234味中药。关联规则和系统聚类分析获得核心中药组合为玄参-牡丹皮-赤芍。用网络药理学方法获得核心中药组合的活性成分28个, 潜在作用靶点258个。通过蛋白质-蛋白质相互作用网络分析确定了10个核心靶点, 包括丝氨酸/苏氨酸激酶1、非受体酪氨酸激酶、肿瘤坏死因子、表皮生长因子受体、雌激素受体1、缺氧诱导因子1 α 、热休克蛋白90 α 家族A类成员1、丝裂原活化蛋白激酶3、Jun原癌基因及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 等。通过京都基因与基因组百科全书通路分析发现, 核心中药组合的活性成分主要与Ras蛋白信号通路、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路以及糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体信号通路等密切相关。结论 通过数据挖掘和网络药理学方法探究吕延伟教授治疗糖尿病足的用药规律及核心中药组合的潜在作用机制, 为日后临床治疗提供数据支持, 也为后期实验研究奠定了基础。

关键词: 糖尿病足; 中医药治疗; 吕延伟; 临床经验; 数据挖掘; 网络药理学

中图分类号: R285.5; R587.1

文献标志码: A

文章编号: 2097-5031(2025)02-0012-10

Based on Data Mining and Network Pharmacology, Explore the Medication Rule and Mechanism of Professor LYU Yanwei, an Old Chinese Medicine Expert in China, in Treating Diabetic Foot

SONG Shanshan¹, LI Xin¹, WANG Haibo²

(1. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China;

2. Jilin People's Hospital, Jilin 132000, Jilin, China)

Abstract: *Objective* To summarize the medication rule of Professor LYU Yanwei, an old Chinese medicine expert in China, in treating diabetic foot, and predict the potential mechanism of core Chinese medicine combination in treating diabetic foot. *Methods* The outpatient medical records of Professor LYU Yanwei's diagnosis and treatment of diabetic foot were sorted out, and the included Chinese herbal compounds were sorted out and analyzed. At the same time, the frequency of use of Chinese herbal medicines, the nature and taste of meridians were counted, and the medication rules were summarized and the core Chinese herbal combinations were excavated. Using network pharmacology and molecular docking technology

基金项目: 国家中医药管理局全国老中医药专家师承项目(2022);“十一五”国家科技支撑计划项目(2008BAI53B012);辽宁省教育厅面上项目(JYTMS20231823);吉林省中医药科技资助项目(2024175);辽宁省名中医工作室项目(2024)

作者简介: 宋珊珊(1983-),女,辽宁本溪人,副主任中医师,硕士,研究方向:周围血管病及疮疡病的中西医结合治疗。

引用格式: 宋珊珊,李鑫,王海波. 基于数据挖掘和网络药理学探究全国老中医药专家吕延伟教授治疗糖尿病足的用药规律及作用机制[J]. 中西医结合慢性病杂志,2025,2(2): 12-21.

[9] 陈雨菲,李飞,李晓路,等.柴胡加龙骨牡蛎汤改善睡眠剥夺大鼠失眠及伴发不良情绪的研究[J].四川中医,2024,42(5): 73-78.

[10] 郑大华,于猛,金朝,等.白芍抗抑郁组分及其化学成分的鉴定[J].药学学报,2023,58(5): 1307-1316.

[11] 张学,黄红英,赵顺程,等.异钩藤碱对抑郁小鼠海马神经细胞凋亡和氧化应激的影响及其作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(1): 69-73.

[12] 李影,孙佳明,张静,等.珍珠母不同炮制品对小鼠抗抑郁作用研究[J].吉林中医药,2014,34(4): 388-389,392.

[13] 廖颖,王琼,黎霞,等.合欢皮抗抑郁作用研究[J].安徽农业科学,2014,42(1): 57-58.

[14] 李敏,黄玉惠,谢小婵,等.寒性中药对机体状态影响的实验研究[J].陕西中医学院学报,2014,37(4): 72-74, 113.

[15] 谢红艳,郭亦男.儿童抽动症工作室健康教育措施研究[J].中医临床研究,2022,14(36): 146-148.

to explore the potential mechanism of core Chinese medicine combination in the treatment of diabetic foot. **Results** Totally 112 patients with diabetic foot, 279 prescriptions and 234 Chinese herbs were included. The core combination of traditional Chinese medicine obtained through association rules and systematic clustering analysis is Xuanshen-Mudanpi-Chishao. Using network pharmacology methods, 28 active ingredients and 258 potential targets of the core traditional Chinese medicine combination were obtained. Ten core targets were identified through protein-protein interaction network analysis, including AKT serine/threonine kinase 1, non receptor tyrosine kinase, tumor necrosis factor, epidermal growth factor receptor, estrogen receptor 1, hypoxia inducible factor 1 alpha, heat shock protein 90 alpha family member A, mitogen activated protein kinase 3, Jun oncogene, and peroxisome proliferator activated receptor gamma. Through the pathway analysis of Kyoto Gene and Genome Encyclopedia, it was found that the active components of core Chinese medicine combinations were closely related to Ras signaling pathway, PI3K Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway and AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications. **Conclusion** Through data mining and network pharmacology methods, we explore Professor LYU Yanwei's medication rule and the potential mechanism of core Chinese medicine combinations in the treatment of diabetic foot, providing data support for future clinical treatment, and laying a foundation for later experimental research.

Keywords: diabetic foot; traditional Chinese medicine treatment; LYU Yanwei; clinical experience; data mining; network pharmacology

糖尿病足(diabetic foot, DF)是指有糖尿病病史的患者出现与下肢神经病变和(或)外周动脉病变相关的足踝部远组织感染、溃疡或破坏^[1]。DF和下肢并发症是一种严重的慢性病,约15%的糖尿病患者属于DF高危人群,约5%的患者已罹患DF,而DF及其导致的溃疡(diabetic foot ulcers, DFUS)和截肢更是致使患者生活质量显著降低,甚至过早病死的主要原因^[2-3]。虽古籍无“DF”病名记载,但根据证候特征可归属于“脱疽”“疔疮”等范畴。《黄帝内经》记载:“高粱之变,足生大疔”,揭示饮食不节与足部病变的关联^[4]。目前,DF的主要西医治疗手段包括调控血糖、营养神经、改善下肢动脉血运、手术治疗等,但临床疗效及预后仍不能满足患者要求。而中医药治疗能稳定控制血糖水平,促进DF创面愈合,且具有不良反应小、临床疗效确切等独特优势,因此在临床中被广泛应用^[5]。

吕延伟,辽宁中医药大学二级教授,主任医师,博士研究生导师,辽宁省名中医,全国老中医药专家学术经验继承工作指导教师,日本笹川医学奖学金第五期研修生。现任中华中医药学会外科疮疡专业委员会名誉主任委员,辽宁省中医药学会外科专业委员会名誉主任委员,辽宁省中西医结合学会周围血管病专业委员会名誉主任委员。曾任中华中医药学会外科疮疡专业委员会主任委员,世界中医药联合会外科分会副会长,中华中医药学会外科分会副主任委员,中华中医药学会周围血管分会副主任委员,辽宁省中医药学会外科专业委员会主任委员,辽宁省中西医结合学会周围血管病专业委员会主任委员,国家自然科学基金评审委员,辽宁省高级职称晋升评审委员,国家、省、市三级医疗事故鉴定委员,辽宁省中医药学会第四届理事会常务理事。从事医

疗、教学、科研和管理工作40余载,熟谙医理,学识渊博,临床经验丰富。笔者有幸师从门下,亲聆教诲,现将吕老治疗DF的经验介绍如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究全部医案资料来源于全国老中医药专家吕延伟教授工作总结,收集2010年1月—2024年12月的门诊患者,由吕延伟教授亲诊并口述,其学生记录存档,并归纳总结。

1.1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)总结病例医案中明确诊断为DF;(2)基本信息完整,包括姓名、性别、年龄、就诊时间、复诊时间等;(3)临床资料完善,包括主诉、病史、是否合并血管病变、诊断、病机及处方等;(4)经治疗后患者的症状或体征改善符合以下疗效标准:病情得到控制,症状明显减轻,创面缩小或痊愈等。排除标准:(1)病例医案中无DF诊断;(2)资料不完善且无法修复者,如方剂组成不完整、无完整随访及疗效评价等;(3)合并严重疾病者,如恶性肿瘤、严重心脑血管疾病、肝肾功能不全等;(4)治疗后病情未见好转或症状无明显减轻的患者。

1.1.2 数据规范化处理

参考《中华本草》^[6]及《中华人民共和国药典》^[7]对中药的名称进行标准化处理,如“大生地”“生地黄”“生地”规范为“地黄”。四气处理:非标准表述(如“大热”“微寒”)转换为五级标准(寒、热、温、凉、平),五味处理:合并相似表述(如“微苦”转换为“苦”),保留复合味(如“甘微苦”)。将处理后的数据录入Microsoft Excel 2019,建立吕延伟教授治疗DF医案数据库。该过程由双人双机分别操作,并由第3者校对审核,确保数据准确无误。

1.1.3 数据统计分析

使用Microsoft Excel 2019对录入中药的使用频次进行数据统计。

1.2 网络药理学资料和方法

1.2.1 中药组合活性化合物的筛选与靶点的获取

为筛选核心中药组合(玄参-牡丹皮-赤芍)的活性成分,本研究借助TCMSP平台,对化合物的药代动力学特性进行评估,包括吸收率和代谢稳定性等关键指标。筛选标准为口服生物利用度(oral-bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 。最终确定的有效活性成分用于进一步分析,同时提取了相关的潜在作用靶点。

1.2.2 DF相关靶点的获取

使用“Diabetic foot”作为检索词,通过疾病相关数据库GeneCards (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://www.omim.org>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd>)进行检索,最后将3个数据库得到的基因结果进行合并,删除重复靶点,获得DF的相关靶点。此外,为了预测玄参-牡丹皮-赤芍促进伤口愈合的潜在作用基因,使用微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn>)来绘制韦恩图,这些交集基因被认为是药对促进伤口愈合的靶点。

1.2.3 构建“中药-活性成分-潜在作用靶点-疾病”网络

通过Cytoscape 3.10.1软件将中药、活性成分、潜在作用靶点和疾病进行可视化,构建“中药-活性成分-潜在靶点-疾病”网络。对网络进行分析,以度(Degree)值进行排序,选择前6个Degree值高的化合物作为重要活性化合物。

1.2.4 功能注释和通路分析

为了探究中药组合促进DF伤口愈合的核心机制与通路,使用R语言(版本 $\geq 4.2.0$)的clusterProfiler包对潜在作用靶点进行基因本体(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)的功能和通路富集分析,并采用ggplot2包对富集结果进行可视化。

1.2.5 蛋白质-蛋白质互作网络(protein-protein interaction networks, PPI)的构建与核心靶点的筛选

使用STRING数据库(<http://stringdb.org>)对得到的潜在作用靶点进行分析,物种条件为人类(homo sapiens),选择默认置信度(high confidence > 0.4)并隐藏游离的孤立节点来获得PPI关系。将筛选得到的STRING导出的TSV格式相互作用数据导

入Cytoscape 3.10.1软件来构建PPI网络,根据网络节点的Degree值来筛选核心靶点,具有较高Degree值的节点被认为在网络中更重要。

1.2.6 基于MCODE算法的模块化分析

通过Cytoscape 3.10.1软件中的MCODE算法来识别PPI网络中高连接的网络模块,并对每个MCODE模块进行KEGG通路富集分析,显著性阈值设为 $P < 0.05$,按基因计数(Count)降序排列,每个模块保留前10条显著通路进行进一步分析,并使用R语言提供的软件包ggplot2进行可视化。

1.2.7 分子对接

分子对接是分子之间通过几何匹配和能量匹配相互识别的过程,其中涉及了多种相互作用方式,如静电力、氢键、范德瓦耳斯力、疏水相互作用等。在药物设计领域,分子对接的目的是寻找小分子与靶酶蛋白的最佳结合位置和结合构象。为验证核心靶点与活性化合物的相互作用可靠性,本研究对筛选得到的重要活性化合物与核心靶点蛋白进行了分子对接分析。从RCSB的PDB数据库(<http://www.rcsb.org>)下载核心靶点的三维晶体结构,保存为PDB格式。从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)下载活性化合物的三维结构,保存为SDF格式。使用AutoDock Tools 1.5.6和PyMOL 2.4.0处理靶蛋白受体。其中,受体的制备包括从受体的晶体结构中删除原配体、水分子及无关离子,添加非极性氢。使用Chem3D 20.0将化合物3D结构能量最小化。所有准备的受体和配体均以PDBQT格式存储。然后使用AutoDock Vina 1.1.2进行分子对接来评价配体与靶蛋白之间的亲和力。当结合能(affinity) < -5.00 kcal/mol表明活性成分与核心靶点蛋白能够稳定结合;当结合能 < -7.00 kcal/mol,表明具有强结合潜力。对接结果使用PyMOL 2.4.0和Discovery Studio 4.5进行可视化。

1.2.8 GEO数据库中检索核心靶点的表达

以“Diabetic foot”为关键词,在NCBI的GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中检索与DF相关的人类基因表达数据集。使用GEO2R在线分析工具(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r>)进行差异表达基因筛选。最后,采用GraphPad Prism 9.0对核心靶点的表达水平进行可视化。

2 结果

2.1 数据挖掘

2.1.1 频次分析

根据既定的纳入与排除标准,本研究共纳入112例糖尿病患者,收集有效方剂279首,涉及234味中药,总用药频次达5769次。方剂中药味数

分布范围为6~24味。使用频次前5位的中药为玄参(247次,87.92%)、牡丹皮(211次,79.61%)、赤芍(162次,68.02%)、天花粉(124次,57.39%)、金银花(103次,53.12%)。

2.1.2 关联规则分析及聚类分析

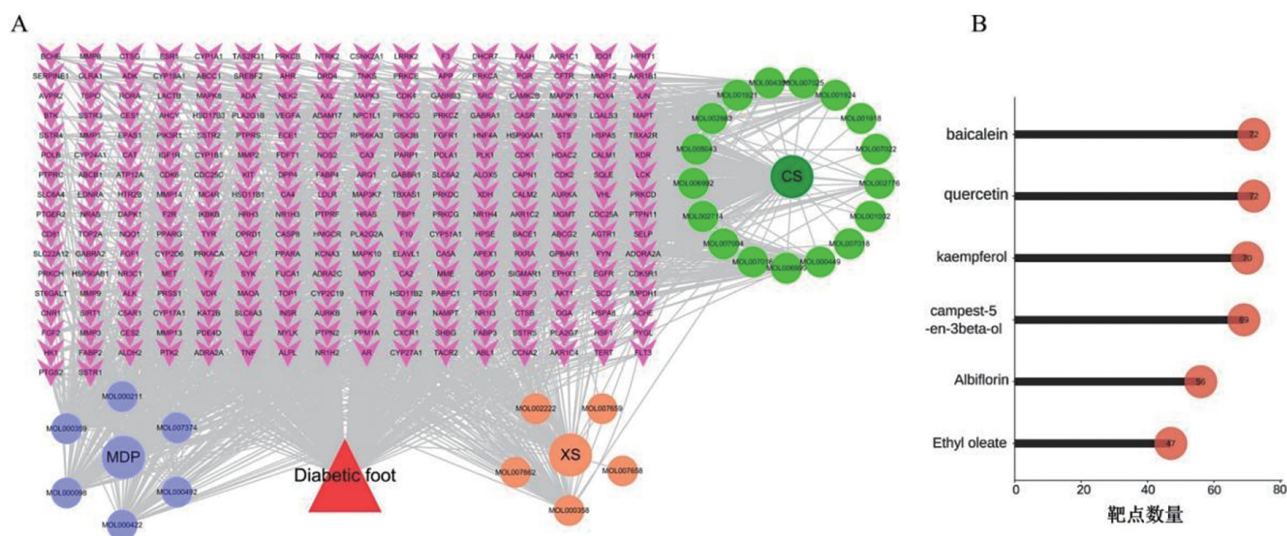
本研究共获得921项有效关联规则,其中玄参、牡丹皮、赤芍为最佳的3项关联规则药物组合。

2.2 网络药理学及分子对接结果

2.2.1 活性成分和靶点的确定

基于TCMSP数据库对核心中药组合“玄参-

牡丹皮-赤芍”进行筛选,得出28个合格活性成分,这些合格活性化合物均满足 $DL \geq 0.18$ 以及 $OB \geq 30\%$ 的标准。借助TCMSP数据库共鉴定出346个潜在靶点,靶点经UniProt数据库统一转换为标准基因符号。运用Cytoscape 3.10.1软件构建“核心中药组合-活性成分-作用靶点”网络图,该网络包含290个节点以及1535条边。进一步以靶点数量作为筛选标准,筛选出排名前6的核心化合物,分别为槲皮素、黄芩素、菜油甾醇、油酸乙酯、山柰酚和芍药内酯苷。见图1,表1。



注: A. 346个潜在靶点; B. 排名前6的核心化合物靶点。

图1 核心中药组合-活性成分-作用靶点图

表1 核心化合物关联靶点数量筛选前6名

序号	摩尔ID	活性成分	中文名称	来源
1	MOL000098	quercetin	槲皮素	牡丹皮
2	MOL002714	baicalein	黄芩素	赤芍
3	MOL000422	kaempferol	山柰酚	牡丹皮
4	MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	菜油甾醇	玄参
5	MOL007004	albiflorin	芍药内酯苷	玄参
6	MOL002883	ethyl oleate	油酸乙酯	玄参

2.2.2 DF相关靶点的确定

将GeneCards、OMIM和TTD数据库获得的靶点经合并去重后,得到DF的相关靶点7235个,将核心中药组合靶点和DF靶点取交集,得到核心中药组合治疗DF的潜在靶点258个。见图2。

2.2.3 PPI网络图的构建及核心靶点的预测

将258个潜在作用靶点导入STRING数据库,生成了PPI网络。去除未连接的靶蛋白,之后将PPI网络导入到Cytoscape软件进行分析。PPI网络中共包含257个节点和3498条边。以Degree值作为条件对PPI网络中的靶点蛋白进行筛选,筛选出Degree值最高的10个核心靶点,依次为丝氨酸/苏氨酸激酶1(akt

serine/threonine kinase 1, AKT1)、非受体酪氨酸激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase src, SRC)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、雌激素受体1(estrogen receptor 1, ESR1)、缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 alpha, HIF1 α)、热休克蛋白90 α 家族A类成员1(heat shock protein 90 alpha family class a member 1, HSP90AA1)、丝裂原活化蛋白激酶3(mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、Jun原癌基因(jun proto-oncogene, JUN)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ)。见图3。

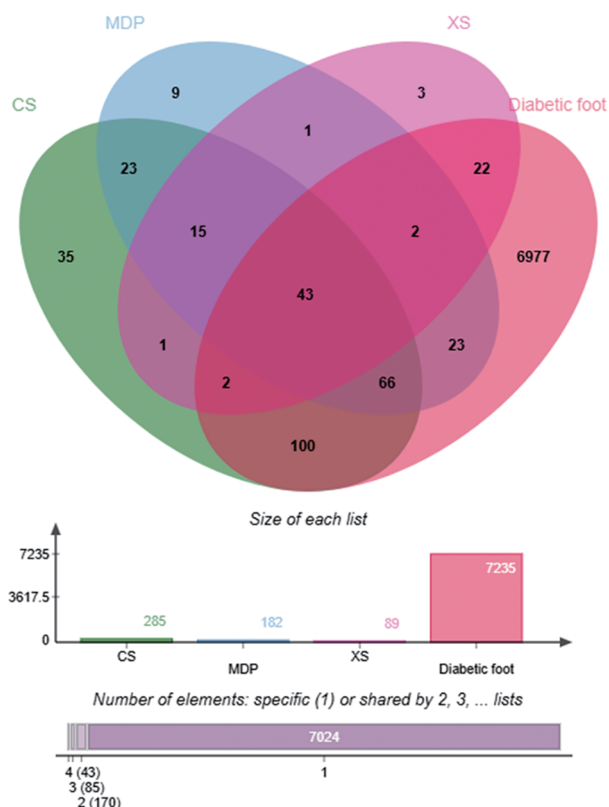


图2 治疗DF的潜在靶点

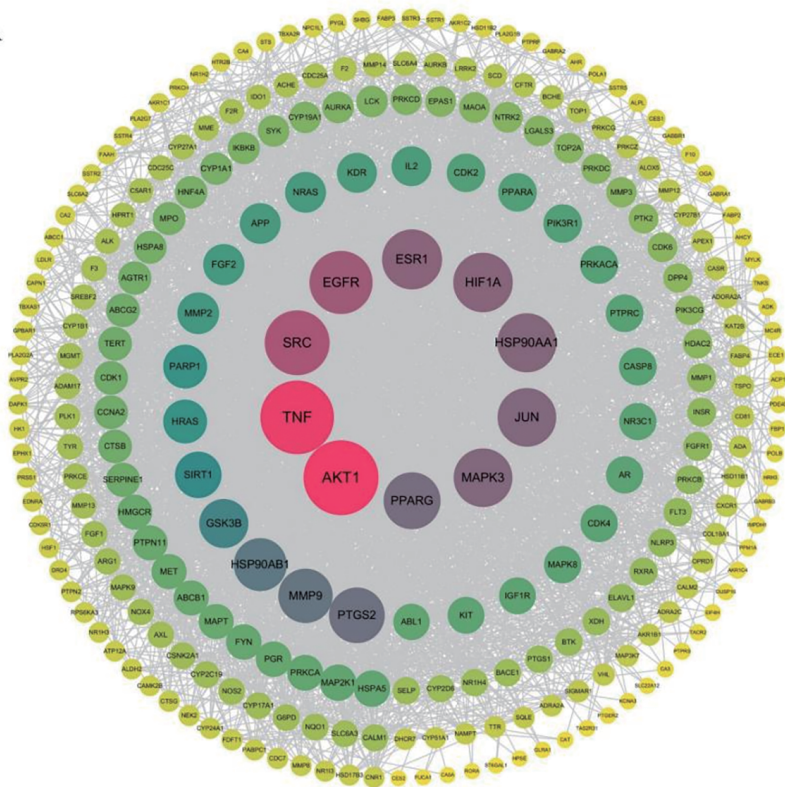
2.2.4 GO功能与KEGG通路富集分析

使用R语言clusterProfiler包(版本4.6.2)对258个潜在靶点进行GO功能注释,通过筛选条件显著

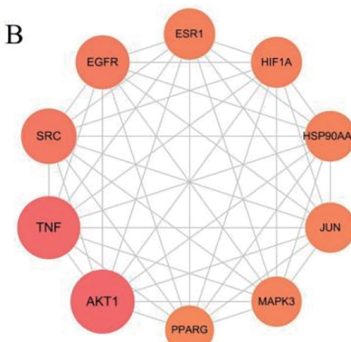
性阈值 $P < 0.05$,最终得到1856个GO条目,其中包括1665个生物过程(biological process, BP)条目、63个细胞成分(cellular component, CC)条目和128个分子功能(molecular function, MF)条目。根据 P 值从小到大对这些条目进行排序,每类取前10个条目进行可视化。GO功能富集主要与细胞对氧化应激的响应、MAPK级联反应的正向调控、激酶活性的正向调控以及蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性密切相关。见图4。

对潜在作用靶点进行KEGG通路富集分析,设置显著性阈值 $P < 0.05$,共富集到178条信号通路。按照分数从大到小进行排序,选取前20条通路进行可视化。KEGG信号通路主要Ras蛋白信号通路、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase-protein kinase b, PI3K-Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路以及糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路密切相关。为了进一步阐明通路与靶点的关系,将排名前5的信号通路与富集在其通路上的基因进行可视化。见图5。

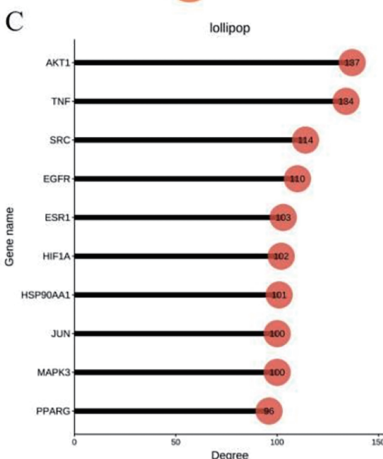
A



B

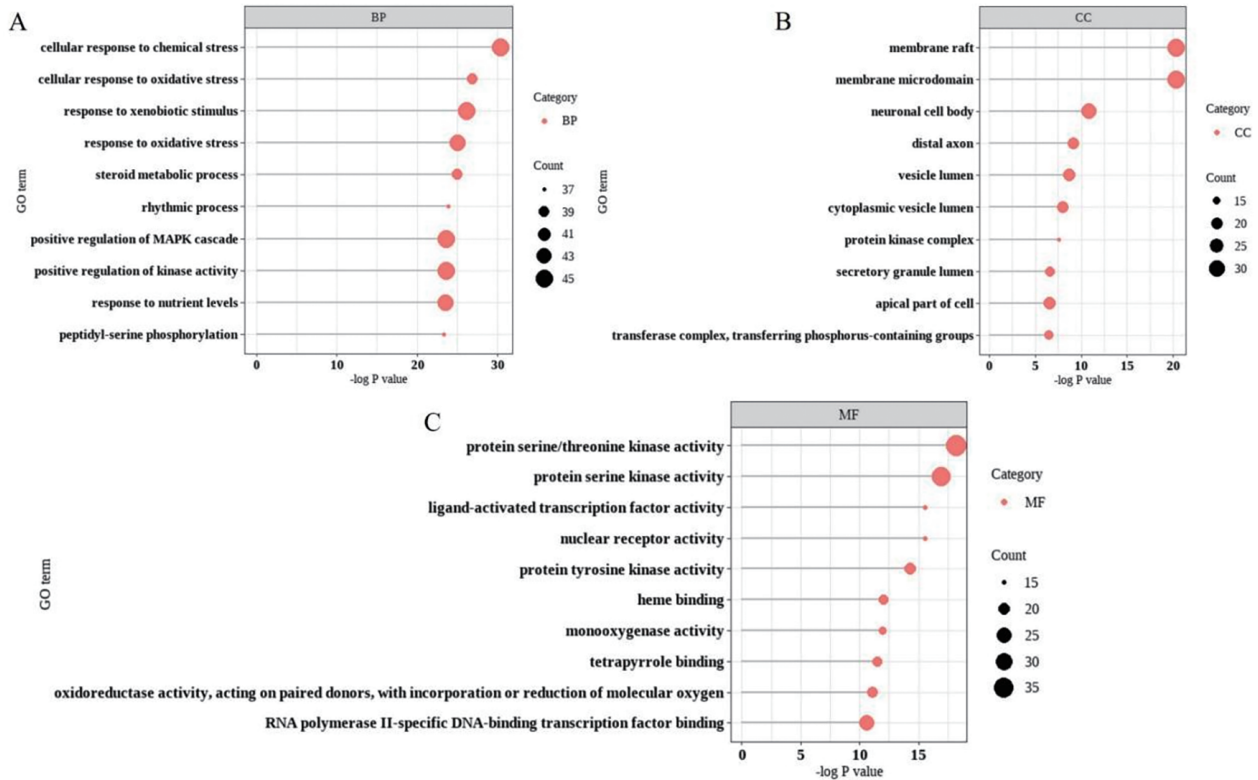


C



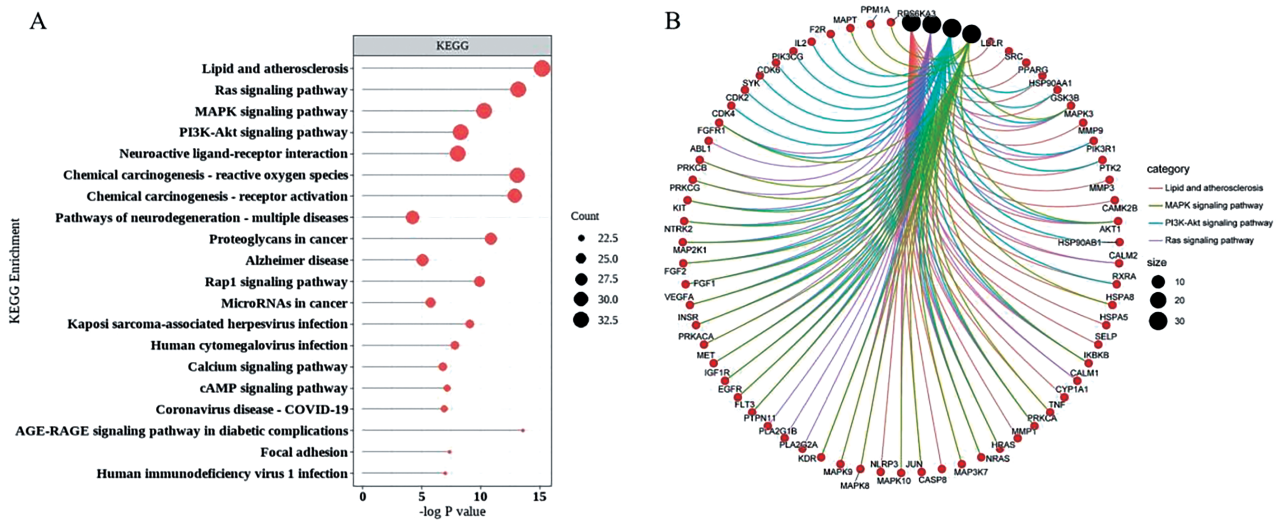
注: A. 258个潜在作用靶点PPI网络; B. 核心靶点蛋白预测; C. Degree值排名前10靶点蛋白预测。

图3 PPI网络图及核心靶点预测图



注: A. BP 条目富集分析; B. CC 条目富集分析; C. MF 条目富集分析。

图4 GO 功能通路富集分析



注: A. 分数排名前20通路富集分析; B. 分数排名前5通路富集分析。

图5 KEGG 通路富集分析

2.2.5 MCODE 聚类分析

为进一步研究其潜在机制,利用Cytoscape 3.10.1软件的MCODE算法对PPI网络进行进一步分析,以MCODE得分 >4 作为筛选条件,共识别出4个功能显著聚类模块。见图6。为了探索不同模块中靶点所参与的通路,利用R软件ClusterProfiler包对每个模块进行KEGG通路富集分析。设置 $P < 0.05$,按照分数从大到小进行排序,选取每个模块前10条通路进行可视化。Cluster1主要与PI3K-Akt信号通

路\细胞衰老有关; Cluster2主要与PI3K-Akt信号通路、Ras信号通路MAPK信号通路有关; Cluster3主要与炎症介质对瞬时受体电位通道(transient receptor potential channel, TRP)通道的调节、血管平滑肌收缩通路相关; Cluster4主要与PI3K-Akt信号通路、神经受体-配体相互作用相关。这些结果都表明了玄参-牡丹皮-赤芍促进伤口愈合的潜在作用机制与PI3K-Akt信号通路和MAPK信号通路密切相关。见图7。

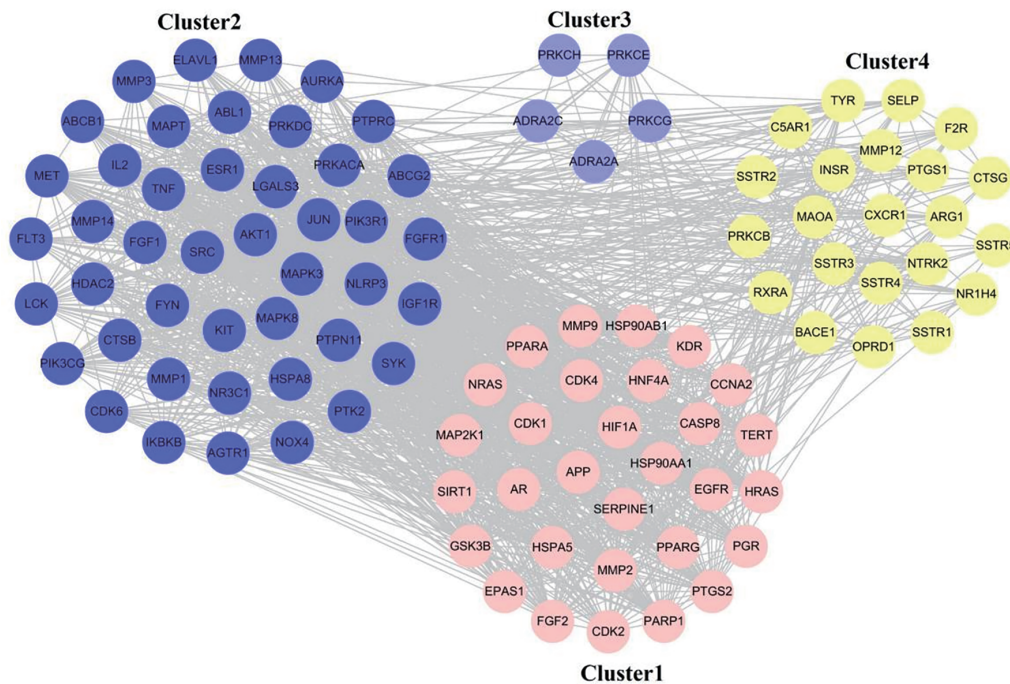
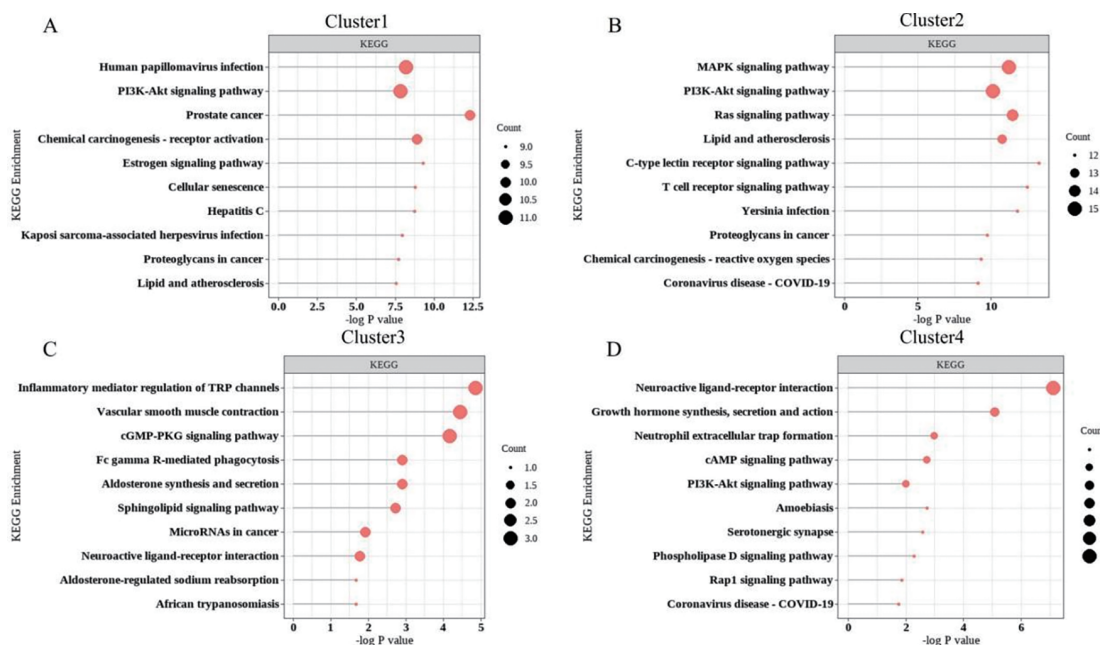


图6 模块识别与分析



注: A. Cluster1 注释; B. Cluster2 注释; C. Cluster3 注释; D. Cluster4 注释。

图7 模块功能注释

2.2.6 分子对接验证重要活性化合物与核心靶点蛋白之间的相互作用

采用分子对接法验证核心活性成分与前6个核心靶点蛋白[TNF (PDB ID: 7JRA)、SRC (PDB ID: 7AH3)、ESR1 (PDB ID: 4TV1)、HIF1 α (PDB ID: 5L9V)、EGFR (PDB ID: 2RGP)、Akt1 (PDB ID: 3QKL)]的亲和力。分子对接的结果表明,核心活性化合物与核心靶点蛋白结合能 <-5 kcal/mol的共32组符合,表明受体和配体能够稳定地结合。分别将6个重要活性成分与6个靶点蛋白中分子对接结合

能最好的结果进行可视化展示:TNF与槲皮素、TNF与黄芩素、TNF与山柰酚、TNF与芍药内酯苷、TNF与油酸乙酯、EGFR与菜油甾醇。见图8、图9。

2.2.7 GEO数据库检索核心靶点的表达

通过GEO数据库检索到与DF相关的数据集GSE19939,该数据集包括糖尿病足患者10例和健康对照患者11例。通过对数据集进行分析,发现AKT1、SRC、HIF1 α 和TNFSF11基因在DF患者中显著上调,而EGFR、JUN、ESR1和PPARG基因的表达则显著下调。HSP90AA1和MAPK3基因在两组中的

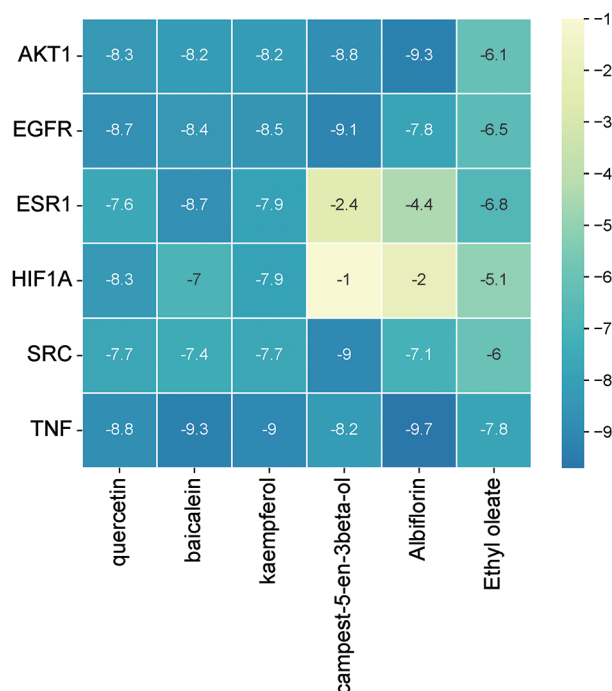


图8 活性成分与靶点蛋白亲和力

表达没有显著差异。见图10。

3 讨论

DF是糖尿病患者因周围神经病变和血管病变导致的下肢感染、溃疡及深部组织损伤的严重并发症,具有高截肢率和高病死率的特点。《多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020版)》指出DF患病率为5%~10%,发病率为6.3%(95%置信区间:5.4%~7.3%),年发病率为1%~4%;其中,中国的发病率为4.1%(95%置信区间:3.1%~5.2%);是糖尿病最常见的住院原因^[8-9]。DF具有病程长、难愈合、复发率高及年轻化趋势,严重影响患者生活质量。尽管现代医学在抗感染和血运重建方面取得进展,但治疗仍面临巨大挑战。近年研究表明中医药在改善DF微循环、调控炎症反应和促进组织修复方面具有独特作用^[10]。吕延伟教授基于“络病理论”,提出“化瘀通络、托毒生肌”的DF治疗原则,其临床疗效显著。本研究通过数据挖掘和网络药理学方法探究吕延伟教授治疗DF的用药规律和核心中药组合的潜在作用机制。

3.1 用药规律分析

中医学认为,DF属中医“脱疽”“消渴”“脉痹”等范畴。诸瑞章《卫生宝鉴》云:“消渴病人足膝发恶疮,至死不救。”《医宗金鉴》亦载:“未发疽之先,烦渴发热,颇类消渴,日久始发此患。”本病病机为气阴亏虚,血瘀阻络,外感湿热。DF的发病与肝、肾、脾、胃、肺等多个脏腑密切相关,且病理因素虚实错杂,病情多端。吕老总结归纳多年临床经验,认为DF发病以阴虚为本,气阴两虚,燥热内生,加之外感

湿热邪毒所致。消渴患者阴虚液乏,气血不足,脉络失养,血行不畅,从而导致内生燥热,复受湿热邪毒,致患处热毒壅盛,红肿溃脓。后期阴虚更甚,脾肾阳气进一步衰败,气血两虚,四肢长期失于濡养致皮肉枯槁、溃口不能愈合,最终趾(指)干枯坏死。

本文分析结果显示,吕延伟教授所用中药中使用频次前5位的中药为玄参(247次,87.92%)、牡丹皮(211次,79.61%)、赤芍(162次,68.02%)、天花粉(124次,57.39%)和金银花(103次,53.12%)。其中玄参味甘、苦、咸,性微寒,归脾、胃、肾经,具有清热凉血、滋阴降火、解毒散结之功效;牡丹皮味苦、辛,性微寒,归心、肝、肾经,具有清热凉血、活血化瘀之功;赤芍味苦,性微寒,归肝经,具有清热凉血、散瘀止痛作用;天花粉味甘、微苦,性微寒,归肺、胃经,具有清热泻火、生津止渴、消肿排脓之功;金银花味甘,性寒,归肺、胃经,具有清热解毒、消炎退肿之功。上5味药共奏清热滋阴、消肿排脓之功,再佐以余药,共奏补气养血、滋阴清热、化瘀止痛排脓之功。

3.2 作用机制分析

根据数据挖掘、网络药理学及分子对接的结果并结合吕延伟教授的学术思想,确定“玄参-牡丹皮-赤芍”为核心药物组合,利用网络药理学方法进一步探究该组合治疗DF的潜在作用机制。通过构建PPI网络图及拓扑参数分析,发现AKT1、SRC、TNF、EGFR、ESR1、HIF1 α 、HSP90AA1、MAPK3、JUN、PPARG为治疗DF的关键作用靶点。上述10个作用靶点通过参与细胞的增殖、凋亡、诱导血管生成等生物学过程影响DF的发生与发展。

通过PPI网络分析得到的258个潜在作用靶点进行了GO功能富集分析,发现其主要与细胞对氧化应激的响应、MAPK级联反应的正向调控、激酶活性的正向调控以及蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性密切相关。对潜在作用靶点进行KEGG通路富集分析,发现KEGG信号通路主要与Ras信号通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路以及糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路密切相关。上述靶点和通路有较多涉及细胞生长、分化及凋亡、血管生成及炎症反应等。表明中药复方制剂在治疗DF及其创面过程中显示出多靶点、多通路协同作用的特点,并能有效抑制血糖升高,促进创面肉芽组织生长。

本研究基于数据的拓扑参数分析,揭示了中药治疗DF的关键活性成分,如槲皮素(牡丹皮)、山柰酚(牡丹皮)、黄芩素(赤芍)、菜油甾醇(玄参)及油酸乙酯(玄参)等。这些成分主要通过调节细胞增殖及凋亡、影响机体抗炎、激活抗氧化通路及调节胰

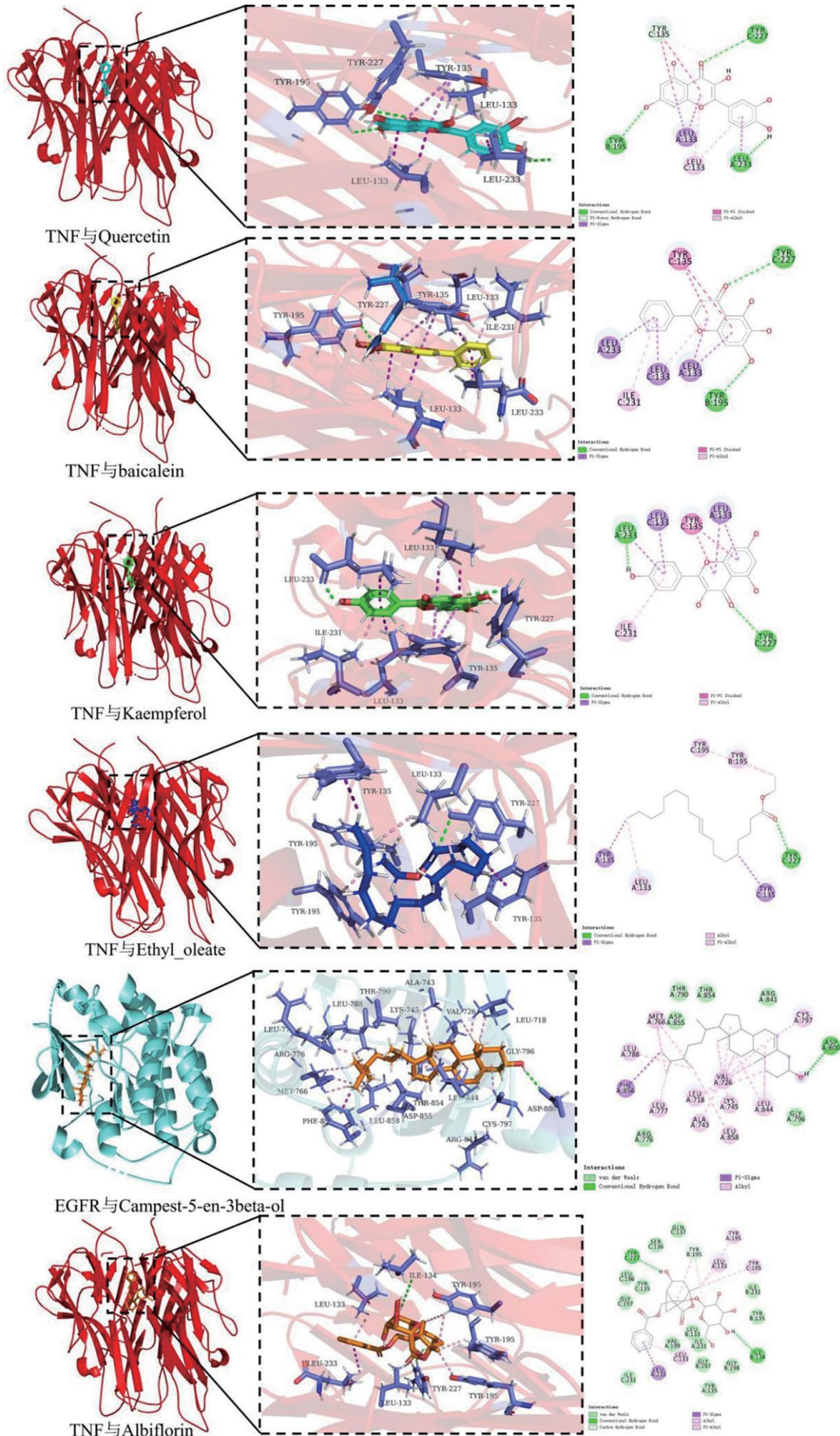
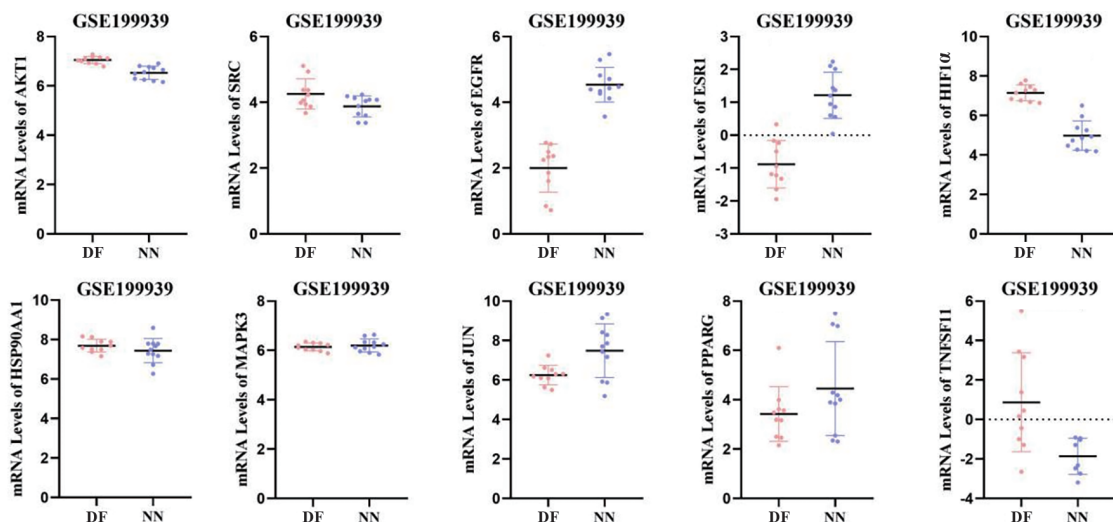


图9 活性成分与靶点蛋白分子对接结合能可视化图



注: DF代表DF组; NN代表健康对照组。

图 10 GEO数据库检索核心靶点的表达图

胰岛素受体底物磷酸化等途径发挥作用。值得关注的是黄酮类化合物黄芩素具有抗炎、抗氧化、神经保护作用,可抑制和逆转由于长期高血糖导致的血管壁损伤、血管硬化等病理生理改变^[11]。黄芩素的 AGE 及其受体 RAGE 位于 RhoA/ROCK 信号通路的上游,抑制 AGE-RAGE-RHOA/ROCK 途径能够减轻 AGE 诱导的氧化应激和炎症,恢复肾小球内皮细胞功能,减轻肾脏结构恶化,有效改善早期糖尿病肾病^[12-13]。

综上所述,本研究通过数据挖掘和网络药理学方法探究吕延伟教授治疗 DF 的用药规律及核心中药组合的潜在作用机制。吕老在临证治疗 DF 时提出“有脓宜破,已破应畅,久不愈者疑有余毒”的中心思想,重用牡丹皮、玄参、赤芍、天花粉、金银花等中药,共奏清热滋阴、消肿排脓之功^[14]。通过网络药理学分析结果显示“牡丹皮-赤芍-玄参”药物组合的主要成分以黄芩素为代表,作用于 AKT1、SRC、TNF、EGFR 等靶点,通过调控 Ras 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路以及糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等途径,发挥对 DF 的治疗作用。

本研究为传承吕延伟教授的学术思想及其治疗 DF 的作用机制提供了数据支撑,但网络药理学及分子对接验证仍存在局限性,仍需进一步探究。HSP90AA1、MAPK3、PPARG 作为本研究新发现的潜在靶点,在治疗 DF 方面暂无相关实验验证,未来可进行更进一步的探索。同时将进一步验证相关靶点、通路和活性成分的作用,并开展聚类分析获得的 4 类组方的作用机制研究。

参考文献

[1] VAN N J J, BUS S A, APELQVIST J, et al. Definitions and

criteria for diabetic foot disease [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 (Suppl 1): e3268.

[2] IBRAHIM A. IDF clinical practice recommendation on the diabetic foot: a guide for healthcare professionals [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 127: 285-287.

[3] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病足与周围血管病学组. 中国糖尿病足诊治临床路径(2023版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39 (2): 93-102.

[4] 《黄帝内经·素问》[M]. 黄永秋, 涂新莉, 整理. 广州: 广东科技出版社, 2022.

[5] 中国中西医结合学会周围血管病专业委员会. 中西医结合防治糖尿病足中国专家共识(第1版) [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2019, 5 (5): 379-402.

[6] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[8] 戴薇薇, 周秋红. 《多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020版)》(预防部分)解读 [J]. *实用老年医学*, 2022, 36 (6): 645-648.

[9] ZHANG P Z, LU J, JING Y L, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Med*, 2017, 49 (2): 106-116.

[10] 王海波, 李旭峰, 缪东初. 中药干预糖尿病足创面细菌生物膜研究进展 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2022, 20 (4): 201-203.

[11] PAN L, CHO K S, YI I, et al. Baicalein, baicalin, and wogonin: protective effects against ischemia-induced neurodegeneration in the brain and retina [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8377362.

[12] HOU B Y, QIANG G F, ZHAO Y R, et al. Salvianolic acid a protects against diabetic nephropathy through ameliorating glomerular endothelial dysfunction via inhibiting AGE-RAGE signaling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44 (6): 2378-2394.

[13] 王欢欢, 梁盼盼, 杨金水, 等. 汉黄芩素干预糖尿病脑梗死模型大鼠的神经损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29 (11): 2327-2333.

[14] 李世征, 吕延伟. 吕延伟中医外治糖尿病足经验 [J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39 (10): 1920-1921.