

基于 GEO 差异表达基因与网络药理学探讨 黄芩经铁死亡途径调控 2 型糖尿病作用机制*

高世龙¹, 杨艳玲², 蔡钦钦³, 金小健⁴, 张骥驰⁵, 孟馥芬^{6△}

1 青海红十字医院, 青海 西宁 810000; 2 高原医学研究中心, 青海 西宁 810000;

3 上海市第一人民医院, 上海 200080; 4 南方医科大学第七附属医院, 广东 佛山 528243;

5 郑州人民医院, 河南 郑州 450000;

6 新疆医科大学附属肿瘤医院/新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐 830011

[摘要] 目的: 基于高通量基因表达(gene expression omnibus, GEO)差异基因结合网络药理学探讨黄芩经铁死亡途径调控 2 型糖尿病的作用机制。方法: 基于 GEO 数据库筛选 2 型糖尿病的差异表达基因, 借助数据平台筛选铁死亡相关靶点基因, 通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)筛选黄芩的活性成分及对应靶点, 取三者交集靶点基因, 借助 R 语言和 Cytoscape 软件进行蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络及拓扑分析以及基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析; 采用 Maestro 软件进行分子对接验证。结果: GEO 数据库中筛选出 3 个符合要求的数据集为 GSE16415、GSE23343 和 GSE25724, 包含 40 个样本数据, 筛选得到差异表达基因 3558 个; 数据平台中筛选到铁死亡相关靶点 1965 个; 筛选出黄芩 36 个活性成分和 95 个靶点基因; 获得 9 个交集靶点基因、18 个核心活性成分和 5 个 Hub 基因; 分子对接显示汉黄芩素、黄芩素、苏芥宁黄酮、金合欢素、5, 7, 4'-三羟基-8-甲氧基黄酮、黄芩新素与 MMP9、MAPK14 有较好的结合活性, BAX 与金合欢素、汉黄芩素、黄芩素、5, 7, 4'-三羟基-8-甲氧基黄酮有较好的结合活性; KEGG 富集得到脂质与动脉粥样硬化等 49 条信号通路。结论: 黄芩的主要活性成分可能通过 MMP9、细胞色素 C 等靶点, 作用于脂质与动脉粥样硬化等信号通路调控 2 型糖尿病。

[关键词] 2 型糖尿病; 黄芩; 铁死亡; 网络药理学

[中图分类号] R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)10-0081-09

The Mechanism of *Huangqin* Regulation in Type 2 Diabetes Mellitus via Ferroptosis Pathway Based on GEO Differentially Expressed Genes and Network Pharmacology

GAO Shilong¹, YANG Yanling², CAI Qinqin³, JIN Xiaojian⁴, ZHANG Jichi⁵, MENG Fufen^{6△}

1 Qinghai Red Cross Hospital, Xi'ning 810000, China; 2 Plateau Medical Research Center, Xi'ning 810000, China;

3 Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China; 4 The Seventh Affiliated Hospital of Southern Medical University,

Foshan 528243, China; 5 People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China;

6 Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University/Third Clinical Medical College
of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract Objective: To explore the mechanism of *Huangqin* (*Scutellariae radix*) in the regulation of type 2 diabetes mellitus (T2DM) via ferroptosis pathway based on GEO differentially expressed genes and network pharmacology. Methods: Differentially expressed genes in T2DM were identified using GEO database, ferroptosis-related target genes were screened using a data platform, active ingredients of *Huangqin* and their corresponding targets were screened using the TCMSP database for the intersection of target genes between the three, KEGG enrichment analysis and GO enrichment analysis, topology analysis, and PPI network construction were performed using R language and Cytoscape software, Maestro software was used to validate molecular docking. Results: Three datasets that meet the requirements from GEO database were GSE16415, GSE23343 and GSE25724, which contain 40 sample data and 3558 differentially expressed genes. Through data platform screening, we identified 1965 ferroptosis-related targets, subsequent analysis revealed 36 active compounds and 95 target genes associated with *Huangqin*. By intersecting these datasets, we obtained 9 shared target genes, 18 core bioactive compounds, and 5 hub genes for further investigation. Molecular docking analysis revealed that wogonin, baicalein, moslosooflavone, acacetin, 5, 7, 4'-trihydroxy-8-methoxyflavone, and neobaicalein exhibit better binding affinity for MMP9 and MAPK14, and BAX has better binding affinity for acacetin, wogonin, baicalein and 5, 7, 4'-trihydroxy-

8-methoxyflavone; KEGG enriched 49 signaling pathways including lipid and atherosclerosis. Conclusion: The main active ingredients in *Huangqin* may regulate T2DM by modulating lipid metabolism and atherosclerosis-related signaling pathways through MMP9 and cytochrome C.

Keywords type 2 diabetes mellitus; *Huangqin*; ferroptosis; network pharmacology

目前,糖尿病患病率呈逐年上升趋势,其中2型糖尿病患者占大多数^[1-2]。我国已将糖尿病的防治写入“健康中国2030”规划纲要。近年来,中医药在疾病防治中的作用日益凸显。本课题组前期从黄连解毒汤中筛选出9种治疗2型糖尿病的关键化合物,其中有6种来自中药黄芩,推测黄芩可能是调控2型糖尿病的主要中药材^[3]。故本研究选择单味中药黄芩进行进一步研究。黄芩是唇形科植物黄芩的干燥根,始载于《神农本草经》,具有清热燥湿、泻火解毒等功效^[4]。有研究认为黄芩具有强大的抗氧化及清除自由基能力,可能是治疗糖尿病的候选药物^[5]。铁死亡是一种调控性细胞死亡形式,其特征为细胞死亡过程中伴随大量铁离子聚集、脂质过氧化以及活性氧累积。目前研究发现,铁死亡与2型糖尿病发生发展密切相关^[6-7]。欧海亚等^[8]通过数据挖掘发现,干预铁死亡的中药药味以苦、辛为主,药性以寒居多,主要归肝、肺二经。而黄芩味苦,性寒,归肺、胆、脾、大肠、小肠经,推测黄芩具有调控铁死亡的潜在作用。研究表明,黄芩及其主要化合物黄芩素在疾病治疗中具有抗铁死亡活性^[9-10],推测黄芩可能通过铁死亡途径调控2型糖尿病。

高通量基因表达(gene expression omnibus, GEO)数据库收录了生物学领域大量的高通量实验数据,提供多种疾病的基因表达谱信息。通过生物信息学分析,能够有效筛选出与疾病发展密切联系的差异表达基因^[11]。网络药理学可诠释中药“成分-靶点-通路”的整体调节机制,能对中药与疾病的相关性进行预测分析。为研究黄芩经铁死亡途径调控2型糖尿病的作用机制,本研究将GEO数据库中2型糖尿病的差异表达基因与网络药理学结合,以铁死亡相关靶点为切入点,探析中药黄芩的作用机制,以期为进一步实验验证提供一定方向和参考。

1 研究方法

1.1 数据库及软件工具 中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>);GEO数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>);String数据库(<https://string-db.org/>);UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>);Cytoscape软件(<https://cytoscape.org/>);Maestrol1.9软件(<https://www.schrodinger.com/Maestro/>);PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>);Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)。

1.2 2型糖尿病差异表达基因筛选 在GEO数据库检索与2型糖尿病相关的基因表达谱数据集,通过阅读摘要,选择出3个符合条件的数据集:GSE16415、GSE23343、GSE25724。共40例样本:21例2型糖尿病患者,19例健康对照者。利用GEO2R在线分析工具对3个表达谱数据进行分析,设置logFC绝对值>1和 $P<0.05$ 筛选出差异表达基因,分别绘制热图和火山图。

1.3 铁死亡相关靶点筛选 登录FerrDb(<https://www.zhounan.org/ferrdb/index.html>)^[12]、CTD(<http://ctdbase.org>)、GenCLIP3(<http://ci.smu.edu.cn/genclip3/analysis.php>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)(<https://omim.org/>)、PharmGkb(<http://www.pharmgkb.org/>)数据平台,以“ferroptosis”为关键词进行检索,获得铁死亡相关靶点基因。

1.4 黄芩相关靶点筛选 通过TCMSP数据库检索中药黄芩的活性成分,根据口服生物利用度(oral bioavailability,OB)>30%和药物相似性(drug-likeness,DL)>0.18筛选出符合的活性成分及对应的蛋白靶点,并根据已发表的文献报道补充未预测到的已知靶点,最后通过UniProt数据库将蛋白靶点规范为统一的基因名称。

1.5 黄芩-铁死亡-疾病靶点韦恩图及其调控网络构建 将2型糖尿病差异表达基因与铁死亡相关靶点基因、黄芩对应靶点基因取交集,通过在线作图平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制交集靶点基因韦恩图。借助Cytoscape软件将黄芩活性成分与交集靶点基因相互映射,得到黄芩-疾病-活性成分-交集靶点基因可视化网络图。

1.6 交集靶点基因蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions,PPI)网络及拓扑分析 将交集靶点基因导入STRING线上分析平台,设置蛋

白种类为“Homo sapiens”，置信度得分>0.40，获得PPI网络信息，借助Cytoscape软件制作PPI网络图。利用CytoHubba插件对蛋白相互关系进行拓扑分析得到Hub基因网络图。

1.7 分子对接验证 通过PubChem数据库获得黄芩活性成分2D结构作为配体，从PDB数据库获得Hub基因的3D结构作为受体，借助Maestro 11.9软件，采用半柔性对接，用Docking Score评价两者之间的结合活性。Docking Score的绝对值大>5.0则认为有较好的结合活性，>7.0则说明具有极好的结合活性。

1.8 基因本体论(gene ontology,GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of

genes and genomes,KEGG)富集分析以及Hub基因-KEGG信号通路网络图构建 借助R软件中的Bioconductor集合工具包，以 $P < 0.05$ 为限定条件进行GO功能和KEGG通路富集分析并绘制相应富集结果图。利用Cytoscape软件构建Hub基因-KEGG关系网络图。

2 结果

2.1 2型糖尿病差异表达基因 利用GEO2R在线分析工具对3个表达谱数据进行分析。根据筛选条件去重后共得到差异基因3558个，其中上调基因2369个，下调基因1189个。差异表达基因火山图及前20位差异表达基因的热图，见图1—3。

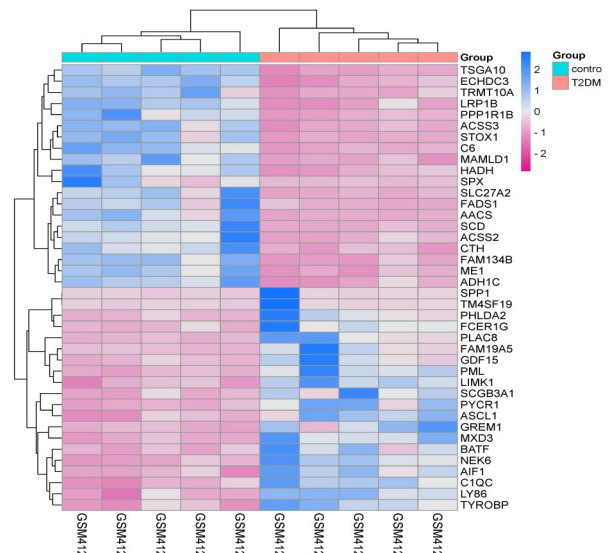
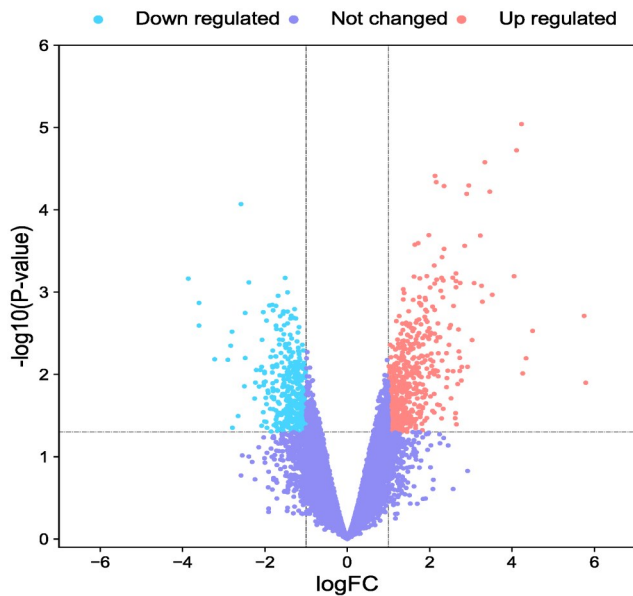


图1 GSE16415中T2DM差异表达基因火山图及热图

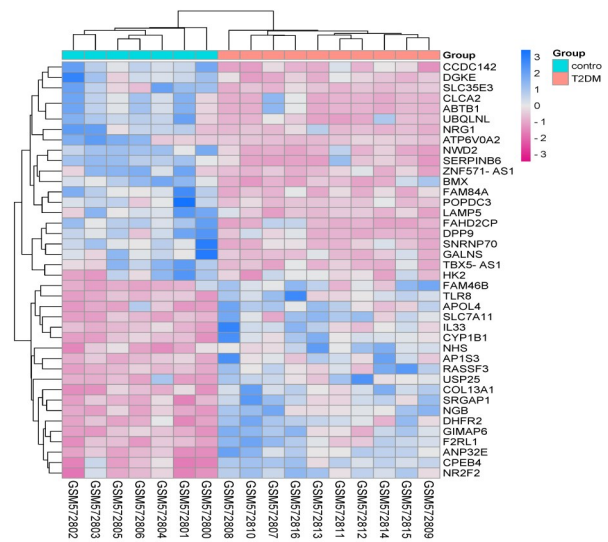
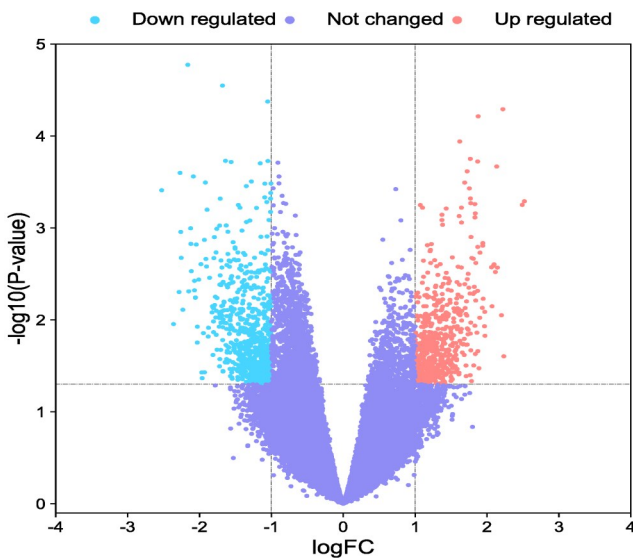


图2 GSE23343中T2DM差异表达基因火山图及热图

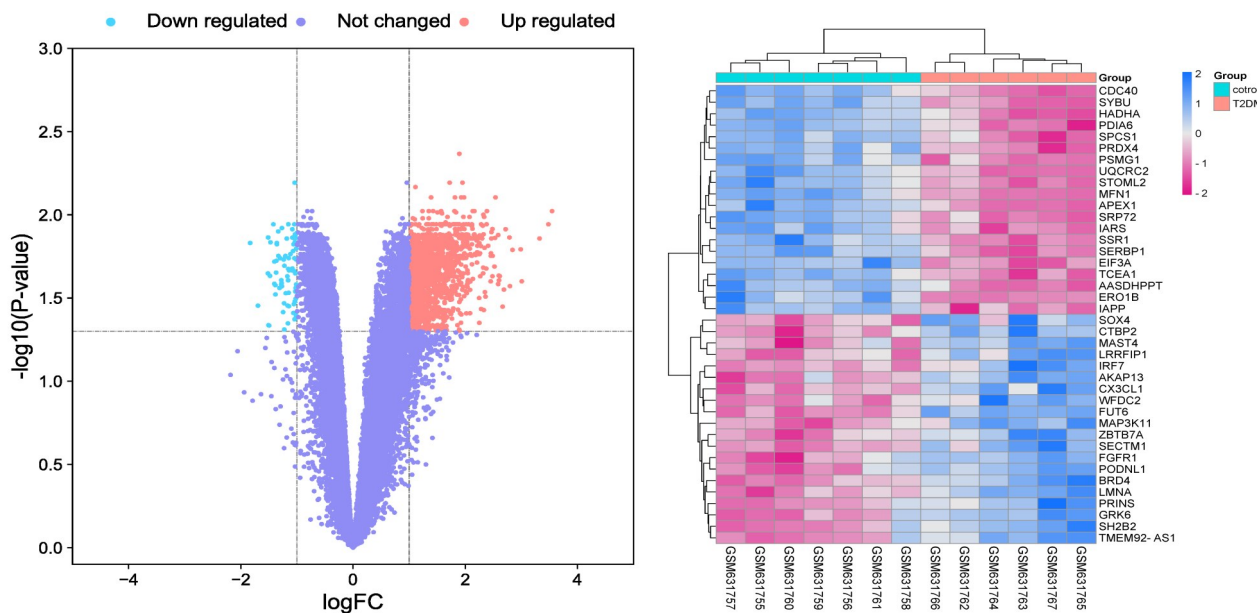


图3 GSE25724中T2DM差异表达基因火山图及热图

2.2 铁死亡相关靶点 通过检索 FerrDb、CTD、GencLip3、GeneCard、OMIM、PharmGkb 数据库, 分别获得铁死亡相关靶点 504、4、700、406、11、1117 个, 去重后共得到 1965 个铁死亡相关靶点。

2.3 黄芩活性成分及蛋白靶点 在 TCMS 数据库去重后共获得 36 个黄芩活性成分, 见表 1。其对应蛋白靶点 341 个, 去除重复后导入 UniProt 数据库, 得到 95 个黄芩活性成分靶点基因。

2.4 黄芩-铁死亡-疾病靶点基因韦恩图及其调控网络 将 95 个黄芩靶点基因、1965 个铁死亡靶点基因和 3558 个 2 型糖尿病差异表达基因取交集, 构建韦恩图, 得到 9 个交集靶点基因, 见图 4。将交集靶基因与黄芩的 36 个活性成分逐一映射, 借助 Cytoscape 软件建立可视化调控网络图, 见图 5。

2.5 交集靶点基因 PPI 网络及 Hub 基因网络图 将 9 个交集靶点基因导入 STRING 数据平台, 得到 PPI 网络关系, 通过 Cytoscape 软件制作 PPI 网络图, 见图 6。得到 PPI 网络图后使用 CytoHubba 插件, 默认 MCC 计算得分筛选出 5 个 Hub 基因: 基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、细胞色素 C、体细胞(cytochrome c, somatic Gene, CYCS)、丝裂原活化蛋白激酶 14(mitogen-activated protein kinase 14 Gene, MAPK14)、骨髓细胞白血病序列 1(MCL1 apoptosis regulator, MCL1)、过氧化物酶体增生激活受体 γ (peroxisome proliferative activated receptor, gamma, PPARG)。可视化网络图见图 7。

2.6 分子对接 根据度中心性(Degree Cen-

trality, DC)、接近中心性(Closeness Centrality, CC)、介度中心性(Betweenness Centrality, BC) 排名选取图 5 中排名靠前的 6 种活性化合物作为配体, 选择交集靶点基因 MMP9、CYCS、MAPK14、MCL1、PPARG、ESR2、BAX、AR、FASN 为受体进行分子对接, 见图 8。最终得到 51 组受体-配体对接结果, 其中 Docking Score 绝对值 > 5 的有 43 组; Docking Score 绝对值 > 7 的有 22 组。MMP9-所有配体对接得分绝对值均 > 7, 说明该靶点与黄芩的活性成分有极好的结合活性; MAPK14 与所有活性成分有较好的结合活性, 表明筛选的 Hub 基因的准确性。BAX-金合欢素得分最高, 且 BAX 与汉黄芩素、黄芩素、5, 7, 4'-三羟基-8-甲氧基黄酮得分绝对值均 > 9, 但不在 Hub 基因范围内, 后期研究可以对此基因特别关注; 黄芩素与所有交集基因有较好结合活性, 汉黄芩素次之。部分活性成分对接模式图见图 9。

2.7 GO 及 KEGG 富集分析 将 9 个交集靶点基因通过 R 语言工具包进行 GO 功能富集分析, 并根据其校正 P 值大小筛选出一部分绘制 GO 雷达图, 见图 10。将 KEGG 通路富集到的 49 条通路按照涉及靶点数目排序, 并根据其校正 P 值筛选出前 20 条绘制成气泡图, 见图 11。整理 KEGG 富集到的 49 条通路, 根据 P 值筛选前 20 条通过 Cytoscape 软件构建 Hub 基因-KEGG 通路关系网络图, 见图 12 及表 2。内圈菱形代表 Hub 基因, 外圈三角形代表 KEGG 通路, 有连线代表该基因属于这条通路, 图形越大则代表连接节点越多。

表1 黄芩活性成分信息

编号	分子名称	MW	OB(%)	DL
MOL001689	acacetin	284.28	34.97	0.24
MOL000173	wogonin	284.28	30.68	0.23
MOL000228	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	270.30	55.23	0.20
MOL002714	baicalein	270.25	33.52	0.21
MOL002908	5,8,2'-Trihydroxy-7-methoxyflavone	300.28	37.01	0.27
MOL002909	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	376.34	33.82	0.45
MOL002910	Carthamidin	288.27	41.15	0.24
MOL002911	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychaleone	302.30	69.04	0.22
MOL002913	Dihydrobaicalin-qt	272.27	40.04	0.21
MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	288.27	41.35	0.24
MOL002915	Salvigenin	328.34	49.07	0.33
MOL002917	5,2',6'-Trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	330.31	45.05	0.33
MOL002925	5,7,2',6'-Tetrahydroxyflavone	286.25	37.01	0.24
MOL002926	dihydrooroxylin A	286.30	38.72	0.23
MOL002927	Skullcapflavone II	374.37	69.51	0.44
MOL002928	oroxylin a	284.28	41.37	0.23
MOL002932	Panicolin	314.31	76.26	0.29
MOL002933	5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone	300.28	36.56	0.27
MOL002934	NEOBAICALEIN	374.37	104.34	0.44
MOL002937	DIHYDROOROXYLIN	286.30	66.06	0.23
MOL000358	beta-sitosterol	414.79	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	414.79	36.91	0.75
MOL000525	Norwogonin	270.25	39.40	0.21
MOL000552	5,2'-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	344.34	31.71	0.35
MOL000073	ent-Epicatechin	290.29	48.96	0.24
MOL000449	Stigmasterol	412.77	43.83	0.76
MOL001458	coptisine	320.34	30.67	0.86
MOL001490	bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate	390.62	43.59	0.35
MOL001506	Supraene	410.80	33.55	0.42
MOL002879	Diop	390.62	43.59	0.39
MOL002897	epiberberine	336.39	43.09	0.78
MOL008206	Moslosooflavone	298.31	44.09	0.25
MOL010415	11,13-Eicosadienoic acid,methyl ester	322.59	39.28	0.23
MOL012245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	302.30	36.63	0.27
MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	302.30	74.24	0.26
MOL012266	rivularin	344.34	37.94	0.37

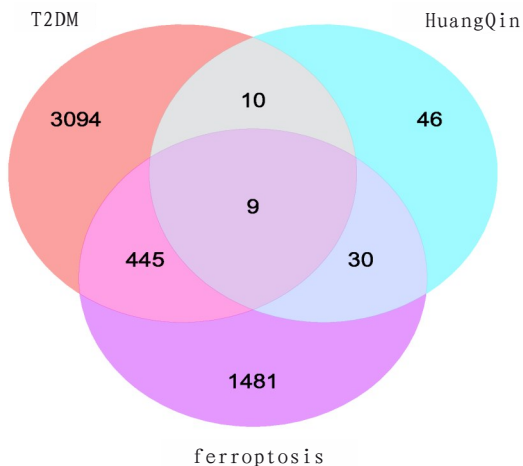


图4 黄芩-铁死亡-T2DM靶点基因韦恩图

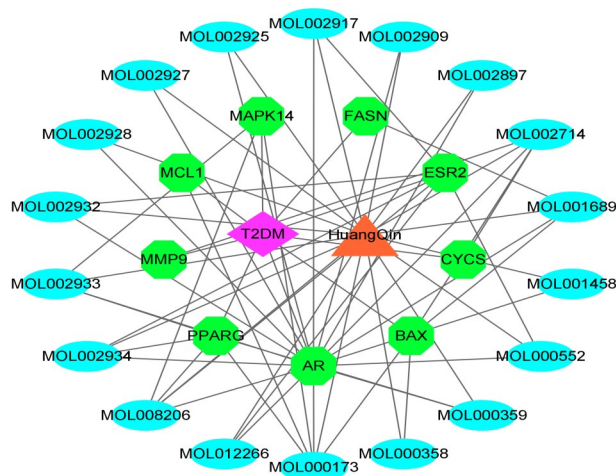


图5 黄芩-铁死亡-T2DM靶点基因调控网络图

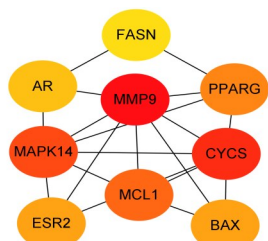


图6 交集靶点基因PPI网络图

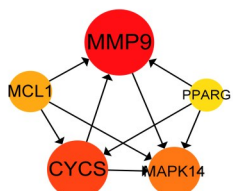


图7 交集靶点基因Hub基因网络图

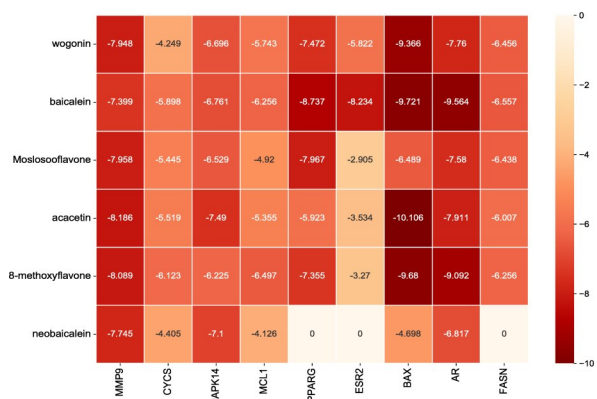


图8 分子对接结果

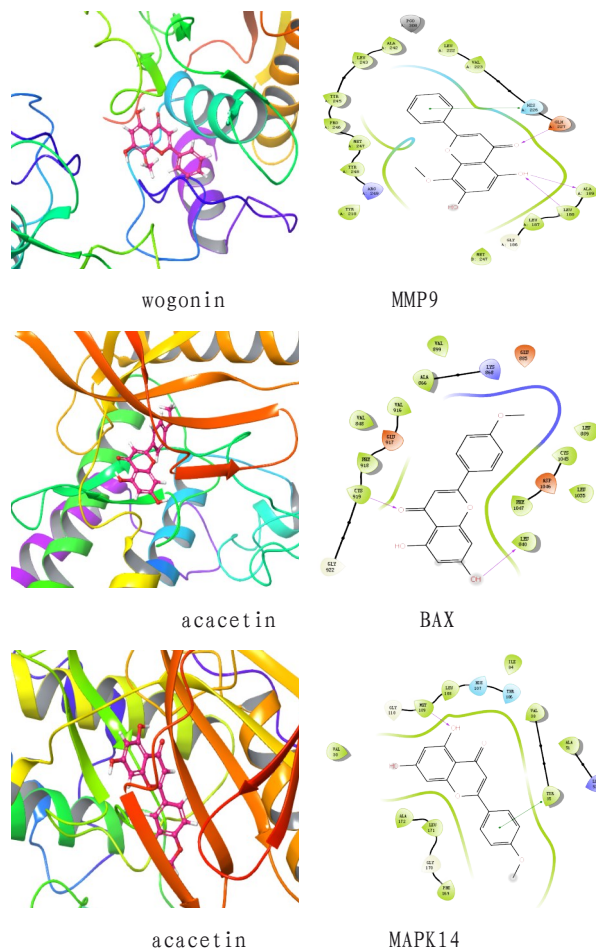


图9 部分活性成分分子对接模式图

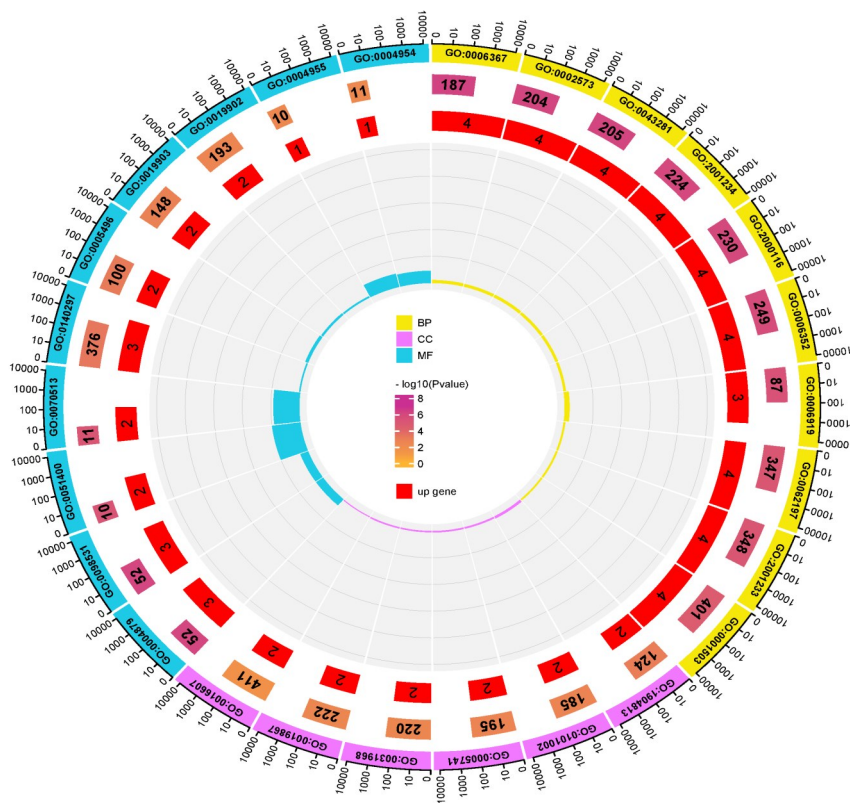


图10 交集靶点基因GO功能分析雷达图

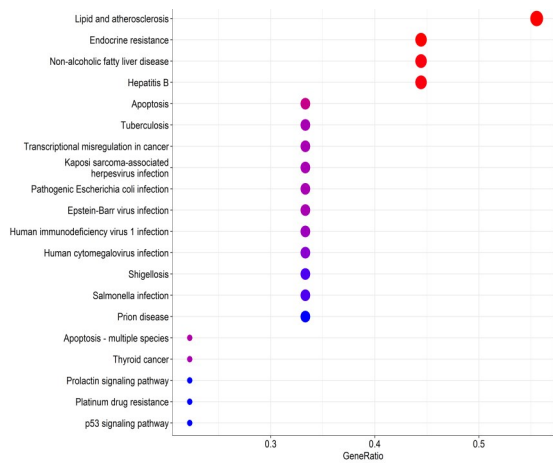


图 11 交集靶点基因KEGG 通路富集分析气泡图

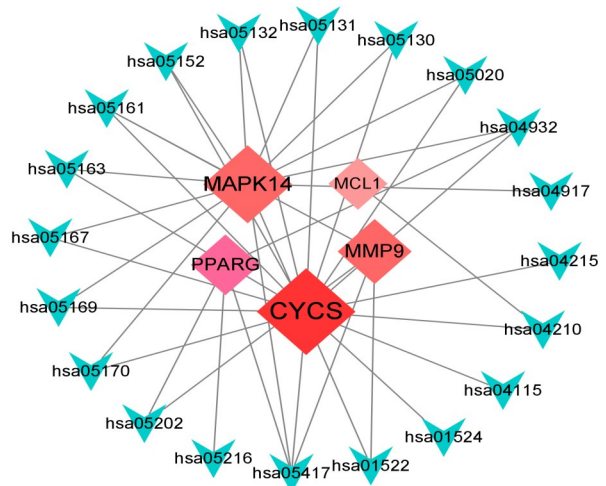


图 12 Hub 基因-KEGG 信号通路网络

表 2 Hub 基因KEGG通路富集结果

编号	通路	P	基因
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	0.00000144	CYCS/MAPK14/MMP9/PPARG
hsa01522	Endocrine resistance	0.00000241	MAPK14/MMP9
hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease	0.0000150	CYCS/MAPK14/PPARG
hsa05161	Hepatitis B	0.0000179	CYCS/MAPK14/MMP9
hsa04210	Apoptosis	0.000359617	CYCS/MCL1
hsa04215	Apoptosis - multiple species	0.00053347	CYCS
hsa05216	Thyroid cancer	0.000714253	PPARG
hsa05152	Tuberculosis	0.000817901	CYCS/MAPK14
hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	0.000987002	MMP9/PPARG
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	0.001017191	CYCS/MAPK14
hsa05130	Pathogenic Escherichia coli infection	0.001063573	CYCS/MAPK14
hsa05169	Epstein-Barr virus infection	0.001143847	CYCS/MAPK14
hsa05170	Human immunodeficiency virus 1 infection	0.001315792	CYCS/MAPK14
hsa05163	Human cytomegalovirus infection	0.001562823	CYCS/MAPK14
hsa05131	Shigellosis	0.002044529	CYCS/MAPK14
hsa05132	Salmonella infection	0.002092444	CYCS/MAPK14
hsa04917	Prolactin signaling pathway	0.002541193	MAPK14
hsa05020	Prion disease	0.002723514	CYCS/MAPK14
hsa01524	Platinum drug resistance	0.002760546	CYCS
hsa04115	p53 signaling pathway	0.002760546	CYCS

3 讨论

现代药理学研究表明,中药黄芩主要含黄酮、挥发油、多糖以及微量元素等成分,其中黄酮类化合物含量丰富,是发挥药效作用的主要物质。汉黄芩素、黄芩素、黄芩苷等被证实具有广泛的药理活性,是临床治疗疾病的突破口^[13-14]。本研究从铁死亡角度筛选出18种调控2型糖尿病的活性成分,根据度值排名前6位是:汉黄芩素、黄芩素、苏芥宁黄酮、金合欢素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮、黄芩新素。近年来研究表明,黄酮类化合物具有治疗糖尿病及其并发症的作用^[15-16]。其中汉黄芩素不仅能改善糖尿病模型小鼠高血糖水平,还对糖尿病肾病的肾小球、肾小管有一定保护作

用^[17-19]。黄芩素能增加2型糖尿病小鼠胰高血糖素样肽-1和胰高血糖素的分泌,能从多途径改善胰岛素抵抗,增加胰岛分泌^[20-22]。关于苏芥宁黄酮的研究较少,在缺氧模型小鼠身上表现出一定抗缺氧活性^[23]。金合欢素具有广泛生物学活性,通过不依赖胰岛素的GLUT4易位调控血糖,还能保护内皮细胞免受高糖损伤^[24-25]。目前5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮的药理活性不明确,有研究证明其能抑制炎症因子产生发挥抗炎作用^[26]。黄芩新素的研究发现,其有减少活性氧、抑制肿瘤细胞增殖、抗炎等作用^[27-28]。

PPI网络拓扑分析表明MMP9、CYCS、MAPK14、MCL1、PPARG为核心基因。MMP9在糖尿病中发挥

重要作用,2型糖尿病患者血清MMP-9表达明显增高,对评估、发现早期糖尿病及糖尿病并发症意义重大^[29-30]。CYCS作为管家基因广泛存在于组织和器官的线粒体内,由线粒体内转移至胞浆可引发Caspase连续作用,诱发细胞凋亡,动物实验表明糖尿病组中CYCS及Caspase-3表达明显增强^[31]。MAPK14是MAPK家族中的重要成员之一,国外针对2型糖尿病患者的全基因组关联研究证实MAPK14参与介导糖尿病及其并发症的发生^[32-33]。MCL1是线粒体凋亡通路的重要因子,可抑制Bax、BH3蛋白表达,参与细胞周期调节。MEYEROVICH^[34]等认为MCL1是防止胰腺 β 细胞死亡的关键促生存蛋白。PPARG作为核激素受体的家族成员,与2型糖尿病的发病密切相关,控制着脂肪酸的过氧化物酶体 β 氧化途径,是脂肪细胞分化和葡萄糖稳态的关键调节因子^[35]。仝雪薇^[36]等对2型糖尿病合并肥胖者的研究表明,外周血PPARG的mRNA表达增加可减缓单纯肥胖人群2型糖尿病的发生。

GO富集结果显示,黄芩通过铁死亡调控2型糖尿病基因功能主要体现在分子功能为核受体及转录因子的活性;细胞组分位于颗粒管腔、线粒体及细胞器外膜;生物过程从RNA聚合酶II启动子开始转录、调节半胱氨酸型内肽酶活性、负调控凋亡信号通路等。KEGG通路分析筛选出脂质与动脉粥样硬化信号通路为最显著的富集通路,其中MMP9、CYCS、MAPK14、PPARG、BAX均富集在这条通路上。内分泌抵抗、非酒精性脂肪性肝病、乙型肝炎为次显著富集信号通路。研究表明糖尿病与动脉粥样硬化相关的病理机制包括血脂异常、伴随晚期糖基化终末产物产生的高血糖、氧化应激增加和炎症^[37-39]。动脉粥样硬化是糖尿病大血管并发症的发病机制,而高血糖可促进动脉粥样硬化形成,是早期动脉粥样硬化的独立危险因素,两者相互作用,共同增加患者死亡风险。次显著信号通路中,内分泌抵抗与胰岛素抵抗相关,与2型糖尿病的联系毋庸置疑;非酒精性脂肪性肝病与糖尿病互为危险因素^[40]。2型糖尿病和乙型肝炎病毒感染关系密切,乙型肝炎病毒感染会诱发2型糖尿病,而2型糖尿病增加乙型肝炎患者肝硬化的风险^[41-42]。

本研究将GEO数据库中2型糖尿病的差异表达基因与网络药理学结合,以铁死亡为切入点,探析中药黄芩调控2型糖尿病的作用机制。结果显示黄芩的主要活性成分汉黄芩素、黄芩素、苏芥宁黄酮、金合欢素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮、黄芩新素等,可能通过MMP9、CYCS、MAPK14、MCL1、

PPARG等靶点,作用于脂质与动脉粥样硬化等信号通路共同调控2型糖尿病。但本研究存在一定局限性,仅基于理论层面在分子水平进行了预测分析,其具体作用机制后期仍需结合动物或细胞实验进行进一步验证。

参考文献

- [1] 陆菊明.《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》读后感[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):301-304.
- [2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157:107843.
- [3] 高世龙,代路,杨青霞,等.网络药理学结合GEO芯片探析黄连解毒汤治疗2型糖尿病的作用机制[J]. 甘肃科学学报,2023,35(2):1-9.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:457.
- [5] CHAN E, WONG C Y K, WAN C W, et al. Evaluation of anti-oxidant capacity of root of *Scutellaria baicalensis* Georgi, in comparison with roots of *Polygonum multiflorum* Thunb and *Panax ginseng* CA Meyer[J]. Am J Chin Med, 2010, 38(4):815-827.
- [6] SHA W, HU F, XI Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Res, 2021, 2021:9999612.
- [7] HOUSCHYAR K S, LÜDTKE R, DOBOS G J, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial[J]. BMC Med, 2012, 10:54.
- [8] 欧海亚,叶小鹏,李舒,等.基于网络药理学及数据挖掘探讨中药调节铁死亡的用药规律研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(18):2317-2324.
- [9] XIE Y, SONG X, SUN X, et al. Identification of baicalin as a ferroptosis inhibitor by natural product library screening[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4):775-780.
- [10] XU W H, LI C H, JIANG T L. Ferroptosis pathway and its intervention regulated by Chinese materia medica [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2018, 43(20):4019-4026.
- [11] 张阁. 基于GEO数据库的差异表达基因分析系统的构建[D]. 太原:山西医科大学,2018.
- [12] ZHOU N, BAO J. FerrDb: a manually curated resource for regulators and markers of ferroptosis and ferroptosis-disease associations[J]. Database (Oxford), 2020, 2020:21.
- [13] 龚发萍,郑鸣. 黄芩的化学成分及药理作用[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(34):176-178.
- [14] BARADARAN RAHIMI V, ASKARI V R, HOSSEINZADEH H. Promising influences of *Scutellaria baicalensis* and its two active constituents, baicalin, and baicalein, against metabolic syndrome: a review[J].

- Phytother Res, 2021, 35(7):3558-3574.
- [15] AL-ISHAQ R K, ABOTALEB M, KUBATKA P, et al. Flavonoids and their anti-diabetic effects: cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(9):430.
- [16] 杨婕, 秦玲玲, 吴丽丽, 等. 基于网络药理学探讨不忘散加味方治疗2型糖尿病轻度认知障碍的机制[J]. *西部中医药*, 2025, 38(5):24-30.
- [17] KHAN S. Wogonin and alleviation of hyperglycemia via inhibition of DAG mediated PKC expression. A brief insight[J]. *Protein Pept Lett*, 2021, 28(12):1365-1371.
- [18] LIU X Q, JIANG L, LI Y Y, et al. Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl-2-mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1):96-110.
- [19] LEI L, ZHAO J, LIU X Q, et al. Wogonin alleviates kidney tubular epithelial injury in diabetic nephropathy by inhibiting PI3K/akt/NF- κ B signaling pathways[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:3131-3150.
- [20] 郑延坤, 朱丹, 王宁. 黄芩素对2型糖尿病小鼠GLP-1及胰高血糖素分泌的影响[J]. *西部医学*, 2021, 33(10):1436-1439.
- [21] NA H Y, LEE B C. *Scutellaria baicalensis* alleviates insulin resistance in diet-induced obese mice by modulating inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):727.
- [22] 郭阳艳, 刘萌萌, 杨晓华, 等. 黄芩素对大鼠胰岛素分泌的作用及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(6):820-824.
- [23] JING L L, HE L, FAN P C, et al. Chemical constituents with anti-hypoxia activity from *Saussurea involucreata*[J]. *Zhong Yao Cai*, 2015, 38(1):89-92.
- [24] KWON E B, KANG M J, RYU H W, et al. Acacetin enhances glucose uptake through insulin-independent GLUT4 translocation in L6 myotubes [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68:153178.
- [25] HAN W M, CHEN X C, LI G R, et al. Acacetin protects against high glucose-induced endothelial cells injury by preserving mitochondrial function via activating Sirt1/Sirt3/AMPK signals[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:607796.
- [26] TSAI P J, HUANG W C, HSIEH M C, et al. Flavones isolated from *scutellariae radix* suppress *Propionibacterium acnes*-induced cytokine production *in vitro* and *in vivo*[J]. *Molecules*, 2015, 21(1):15.
- [27] PARSAFAR S, NAYERI Z, ALIAKBARI F, et al. Multiple neuroprotective features of *Scutellaria pinnatifida*-derived small molecule[J]. *Heliyon*, 2020, 6(8):4737.
- [28] 黄雪雪, 陈莉, 林珠灿, 等. 黄芩中黄芩新素提取制备工艺优化的研究[J]. *井冈山大学学报(自然科学版)*, 2020, 41(4):91-94.
- [29] 邓聿胤, 王丽, 吕纪华, 等. 瑶药多穗柯提取物对糖尿病大鼠基质金属蛋白酶8、9的影响作用研究[J]. *药学研究*, 2021, 40(9):567-570.
- [30] 罗文哲, 阮洋, 王迪迪, 等. MMP-9和FSTL1在糖尿病合并肝癌中的表达及相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(10):2045-2048.
- [31] 杨前勇, 熊亚丹, 聂忠, 等. 吡格列酮对早期糖尿病大鼠肾脏线粒体Ca²⁺及细胞色素C的影响[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(2):103-106.
- [32] USTINOVA M, PECULIS R, RESCENKO R, et al. Novel susceptibility loci identified in a genome-wide association study of type 2 diabetes complications in population of Latvia[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):18.
- [33] MENG W, VELUCHAMY A, HÉBERT H L, et al. A genome-wide association study suggests that MAPK14 is associated with diabetic foot ulcers[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(6):1664-1670.
- [34] MEYEROVICH K, VIOLATO N M, FUKAYA M, et al. MCL-1 is a key antiapoptotic protein in human and rodent pancreatic β -cells[J]. *Diabetes*, 2017, 66(9):2446-2458.
- [35] MUSTAFA H A, ALBKRYE A M S, ABDALLA B M, et al. Computational determination of human *PPARG* gene: SNPs and prediction of their effect on protein functions of diabetic patients [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 9(1):7.
- [36] 仝雪薇, 冷学燕, 刘春燕, 等. 2型糖尿病合并肥胖患者外周血PPARG、CIDEA、ECHDC3、CGN mRNA表达与血脂水平的关系研究[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 7(6):4-8.
- [37] KANE J P, PULLINGER C R, GOLDFINE I D, et al. Dyslipidemia and diabetes mellitus: role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 61:21-27.
- [38] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1835.
- [39] 刘德亮, 张鹏翔, 曾霖, 等. 不同糖代谢状态人群中中医证候积分与脂肪偏好的相关性研究[J]. *西部中医药*, 2025, 38(4):27-32.
- [40] ASADIPOOYA K, LANKARANI K B, RAJ R, et al. RAGE is a potential cause of onset and progression of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019:2151302.
- [41] 于军, 王晓丹. 分析2型糖尿病与乙型肝炎病毒感染的关系[J]. *糖尿病新世界*, 2021, 24(4):55-57.
- [42] 肖婷婷. 2型糖尿病增加未接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的风险[D]. 泸州:西南医科大学, 2018.

收稿日期:2025-06-14

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C38 8);新疆医科大学附属肿瘤医院人才队伍培养计划(RC014)。

作者简介:高世龙(1988—),男,硕士学位,主治医师。研究方向:中医药与围术期疾病研究。

△通讯作者:孟馥芬(1979—),女,博士学位,教授,主任医师。研究方向:围术期认知功能障碍研究。Email:349428940@qq.com。