

基于网络药理学及分子对接技术探讨 头花蓼治疗糖尿病的预防作用

范志梁¹, 晏一平², 苗得庆³, 李来来², 蒲翔², 张丽艳¹, 刘贵珍¹, 唐靖雯⁴, 黄蓓⁵,
柴艺汇^{2*}

¹贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

³贵州食品工程职业学院信息工程学院, 贵州 贵阳

⁴贵州威门药业股份有限公司, 贵州 贵阳

⁵贵州省药品监督管理局检查中心, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年3月21日; 发布日期: 2023年5月18日

摘要

目的: 借助网络药理学及分子对接方法探讨头花蓼治疗糖尿病的作用机制, 为扩大头花蓼用药范围提供依据。方法: 通过文献研究及Swiss数据库筛选得到头花蓼活性成分并分析相关作用蛋白靶点, 借助OMIM、GeneCards、DRUG BANK、DisGeNet等数据库分析糖尿病基因靶点, 并取交集; 借助STRING数据库及Cytoscape软件构建PPI网络关系并得到头花蓼干预糖尿病关键靶点; 借助metascape数据库进行生物富集分析; 使用autodock软件进行核心化合物-蛋白分子对接。结果: 得到头花蓼核心化合物为49个, 涉及45个蛋白靶点, 其中与糖尿病相关核心靶点为ALB、EGFR、SRC、CASP3等; 在60组分子对接结果中, Affinity < -3 kcal·mol⁻¹的对接结果有45个, 提示多数化合物-蛋白有较大结合能; KEGG富集分析结果显示关键通路为Lipid and atherosclerosis、Pathways in cancer、IL-17 signaling pathway等。结论: 头花蓼干预糖尿病依靠多通路、多靶点协调作用, 其主要活性成分为槲皮素、红景天苷、木犀草素、齐墩果酸等, 通过ALB、EGFR、SRC、CASP3等蛋白作用与Lipid and atherosclerosis、Pathways in cancer、IL-17 signaling pathway等通路发挥治疗糖尿病作用。

关键词

网络药理学, 分子对接, 糖尿病, 头花蓼

Mechanism of *Cephalophyllum cephalus* Intervention in Diabetes Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

*通讯作者。

文章引用: 范志梁, 晏一平, 苗得庆, 李来来, 蒲翔, 张丽艳, 刘贵珍, 唐靖雯, 黄蓓, 柴艺汇. 基于网络药理学及分子对接技术探讨头花蓼治疗糖尿病的预防作用[J]. 药物化学, 2023, 11(2): 81-92.

DOI: 10.12677/hjmce.2023.112011

Zhiliang Fan¹, Yiping Yan², Deqing Miao³, Lailai Li², Xiang Pu², Liyan Zhang¹, Guizhen Liu¹, Jingwen Tang⁴, Pei Huang⁵, Yihui Chai^{2*}

¹School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²School of Basic Medical Sciences, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

³School of Information Engineering, Guizhou Food Engineering Vocational College, Guiyang Guizhou

⁴Guizhou Weimen Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang Guizhou

⁵Inspection Center of Guizhou Drug Administration, Guiyang Guizhou

Received: Mar. 13th, 2023; accepted: Mar. 21st, 2023; published: May 18th, 2023

Abstract

Objective: To explore the mechanism of action of *Polygonum cuspidatum* in the treatment of diabetes mellitus with the help of network pharmacology and molecular docking methods, and to provide a basis for expanding the scope of drug use of *Polygonum cuspidatum*. **Methods:** We obtained the active ingredients of *Polygonum cuspidatum* through literature research and screening of Swiss database and analyzed the related protein targets, analyzed the diabetes gene targets with the help of OMIM, GeneCards, DRUG BANK, DisGeNet and other databases, and took the intersection; constructed PPI network relationships with the help of STRING database and Cytoscape software and obtained the key targets of *Polygonum cuspidatum* for diabetes intervention were obtained by using STRING database and Cytoscape software; bioenrichment analysis was performed by using metaspase database; core compound-protein molecular docking was performed by using autodock software. **Results:** 49 core compounds were obtained, involving 45 protein targets, including ALB, EGFR, SRC and CASP3, which are related to diabetes. Among the 60 groups of molecular docking results, 45 docking results with Affinity $-3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ suggested that most of the compounds had large binding energy to proteins; the results of KEGG enrichment analysis showed that the key pathways were Lipid and atherosclerosis, Pathways in cancer, IL-17 signaling pathway, etc. **Conclusion:** *Polygonum cuspidatum* intervenes in diabetes mellitus relying on multi-pathway and multi-target coordination, and its main active ingredients are quercetin, rhodopsin, lignan, oleanolic acid, etc., which act with Lipid and atherosclerosis, Pathways in cancer, IL-17 signaling pathway through ALB, EGFR, SRC, CASP3 and other proteins signaling pathway and other pathways to play a role in the treatment of diabetes.

Keywords

Network Pharmacology, Molecular Docking, Diabetes, *Polygonum cephalicum*

Copyright © 2023 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

糖尿病是一种以多饮、多食、多尿、消瘦为主要临床表现、血糖代谢紊乱为病理特征的代谢障碍性疾病[1]。主要分为1型和2型糖尿病，其中以2型糖尿病最为普遍。糖尿病的发病率逐年升高，据国际糖尿病联合会统计，中国约有1.164亿人患有糖尿病，居全球糖尿病患者之首[2]。临床降糖药物治疗疗效快、作用机制明确，但存在副作用大、费用高昂的缺点[3]。中草药头花蓼(*Polygonum capitatum* Buch.-Ham. ex

D. Don)作为我国民间的常用中草药,其资源丰富、价格低廉、毒副作用小、不易产生耐药性,相关基础及临床研究已证实其具有抗炎、抗菌、抗氧化损伤等作用,因此推测其可为优质降糖药物的研制开发提供广阔空间[4][5]。由于目前尚缺乏头花蓼对糖尿病治疗的作用机制,物质基础的具体研究,本文利用网络药理学研究方法,筛选头花蓼干预糖尿病的化学活性物质及作用靶点、机制,为后期该药物临床应用提供科学理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 头花蓼化学成分及靶点筛选

热淋清颗粒是由传统苗药头花蓼为原料的单方制剂,本文通过对头花蓼相关化学成分实验归纳总结,借助 chemdraw 软件绘制各化合物结构并导入 SwissADME 数据库,以胃肠吸率“高”,五项类药性评价中至少获得 2 个“是”为原则,若有研究已证实与糖尿病相关性较高的化合物,则仍保留入选头花蓼干预糖尿病潜在化合物。将所得化合物逐一导入 PharmMapper 数据库得到各化合物核心作用靶点,以 $NF \geq 0.9$ 为标准筛选关键靶点,并结合相关文献研究,最终获得头花蓼核心基因靶点。

2.2. 糖尿病相关靶点筛选

以“diabetes mellitus”、“glycuresis”、“diabetes”等为检索关键词,检索 GeneCards 数据库、DRUGBANK 数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库获取糖尿病核心基因靶点信息。在这些数据库中,DRUGBANK 数据库以临床实验结果构建, GeneCards、OMIM、Therapeutic Target Database 数据库基于文献研究构建,因此选用多个数据库进行糖尿病基因靶点获取有益于得到更加系统的靶点数据。

2.3. 头花蓼成分 - 糖尿病靶点

将“2.2.”项所得靶点信息导入 STRING 分析平台,以物种为“智人”,置信度为 0.4 为标准,分析建立 PPI 网络拓扑关系,借助 CytoScape 3.7.2 软件进一步优化结果,获得头花蓼干预糖尿病关键基因靶点信息。

2.4. GO 功能富集及 KEGG 通路富集

将“2.3.”项结果导入 Metascape 平台进行核心基因靶点的生物信息数据富集分析,其中包括 GOBP (生物过程) GOMF (分子功能) GOCC (细胞成分)及 KEGG 通路。将筛选结果构建富集条形分析图及通路气泡图。

2.5. 成分 - 靶点 - 通路网络图的构建

整理“2.4.”项分析结果及头花蓼 - 糖尿病交集基因数据并导入 Cytoscape3.7.2 软件建立:头花蓼成分 - 靶点 - 通路网络拓扑图,根据介度、连接度等分析得到该网络中的核心靶点及药物干预疾病的核心成分。

2.6. 分子对接计算验证

通过对 2.3.项结果分析得到该网络中度值排名最高的 6 个靶点蛋白,并结合 RCSB 平台下载该蛋白 pdb 格式,借助 Openbabel 软件将头花蓼活性前 10 化合物转化为 pdb 格式。借助 pymol 及 Autodock 软件对蛋白及化合物进行预处理并进行分子对接,以结合能(Affinity)作为判断二者结合活性的参考。

3. 结果

3.1. 头花蓼主要化学成分基因靶点预测

通过文献研究共收集到 100 个头花蓼所含化合物,其中主要以黄酮、木质素及挥发油类为主。利用

SwissADME 平台共筛选出 49 个化合物，利用 PharmMapper 平台进行预测并去除所有重复基因后共计得到 114 个预测靶点。

3.2. 头花蓼与糖尿病相关基因靶点获取

利用 Genecards 平台共收集到糖尿病相关靶点 17,703 个，选取 Score ≥ 3.88 的结果结合 TTD、DRUGBANK、OMIM 数据库进行补充，共获得 1386 个核心疾病靶点。将头花蓼核心靶点与糖尿病核心靶点取交集，VENN 分析得到 45 个核心作用靶点，见图 1。

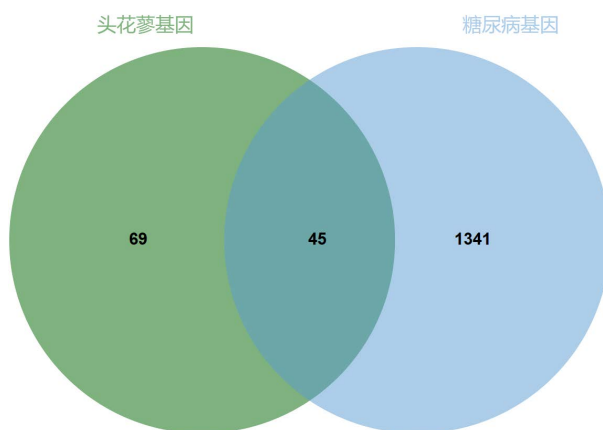


Figure 1. Drug-disease target VENN diagram

图 1. 药物 - 疾病靶点 VENN 图

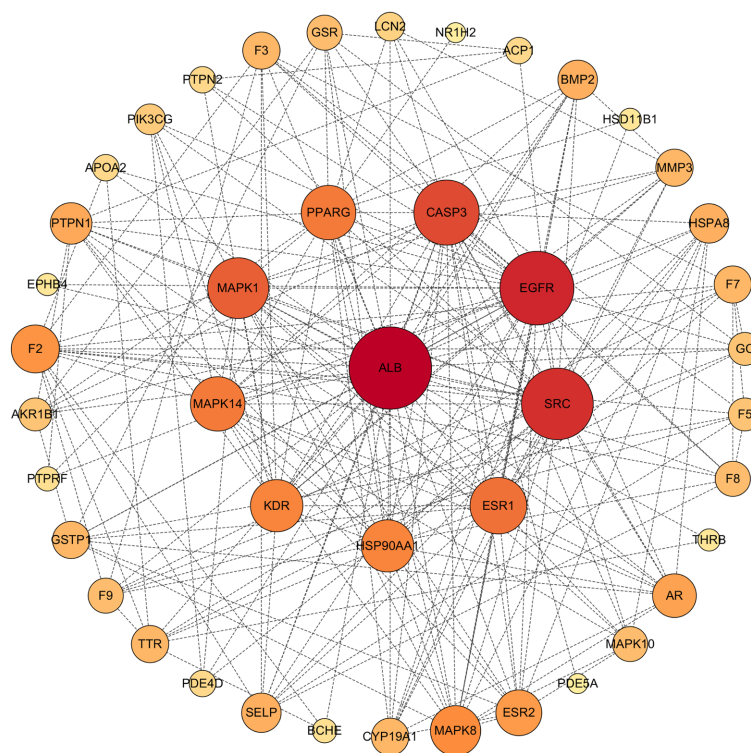


Figure 2. *Polygonum cephalicum*-diabetes target PPI network

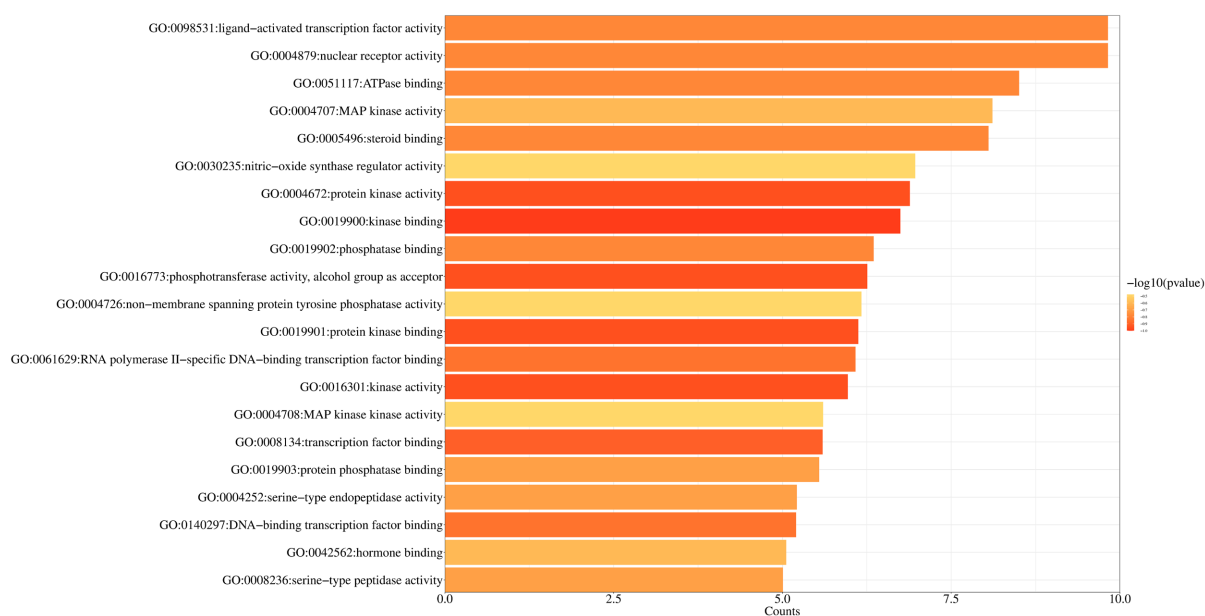
图 2. 头花蓼 - 糖尿病靶点 PPI 网络

3.3. PPI 网络构建

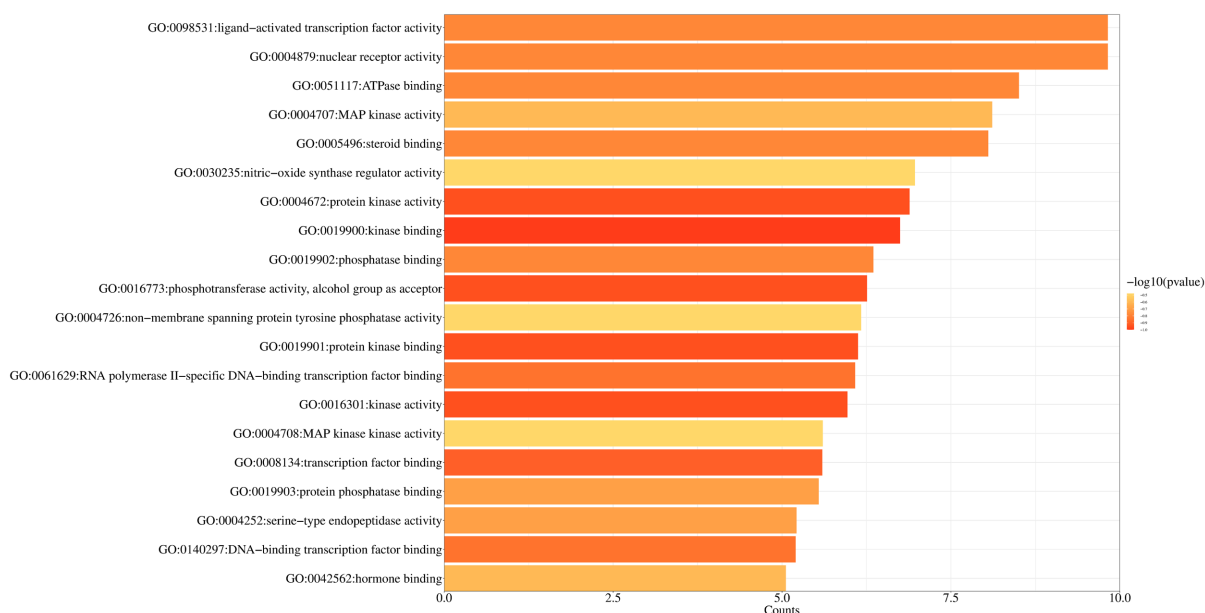
将“3.2.”项所得 45 个交集靶点导入 String11.5 平台做 PPI 网络分析, 见图 2。该网络共 44 个节点数, 225 条边, 根据度值推测 ALB、EGFR、SRC、CASP3 等为核心靶点。

3.4. GO 功能富集和 KEGG 通路富集

利用 Metascape 平台对交集基因进行生物信息富集分析, GO 分析结果包括 GO BP 441 条, GO CC 35 条, GO MF 63 条; KEGG 富集分析得到 103 条信号通路; 取 GO 及 KEGG 分析结果排名前 20 建立生物信息富集分析图, 见图 3。



(A)



(B)

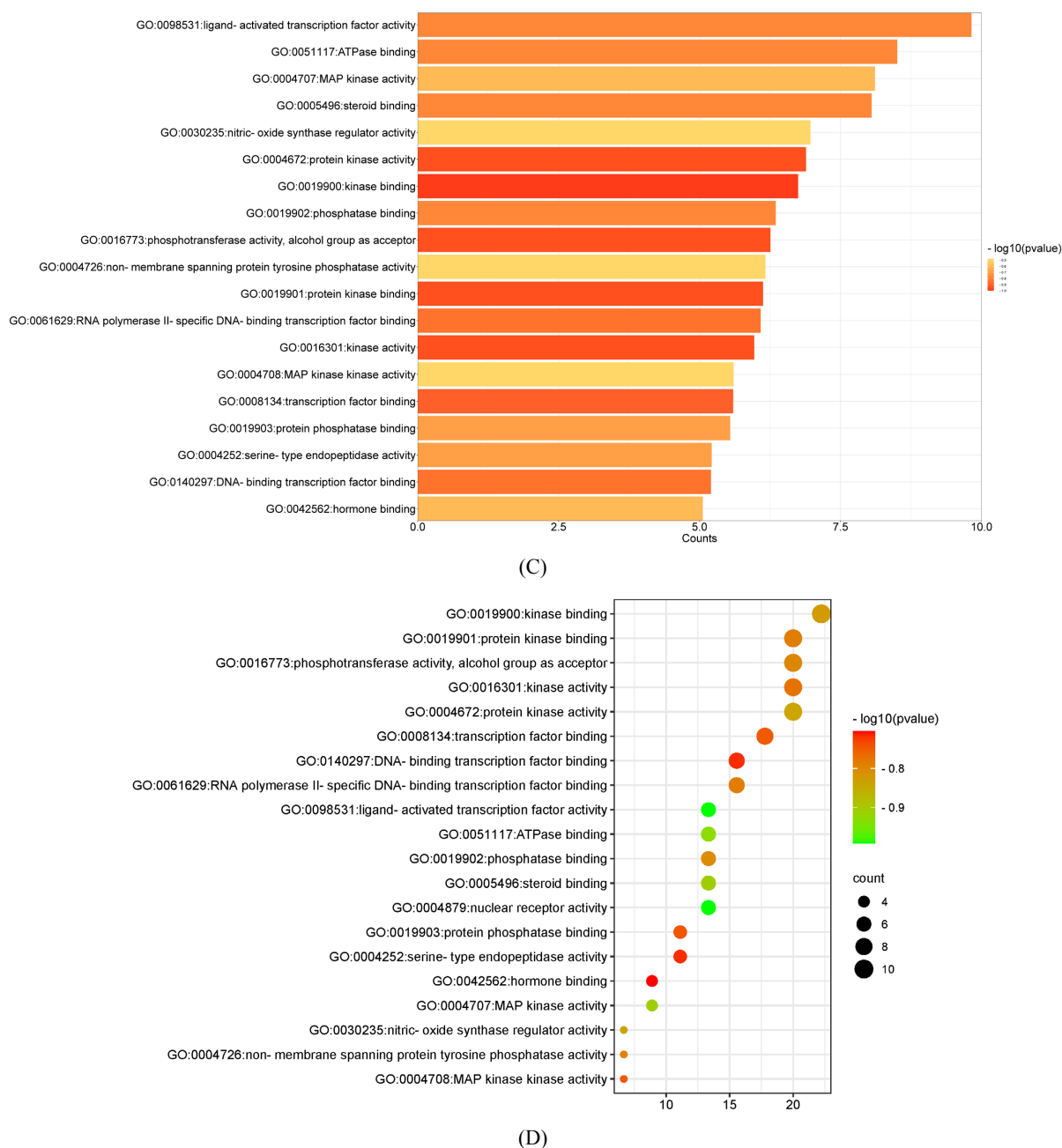


Figure 3. Enrichment analysis of potential targets of major components of *Polygonum cephalicum* (Note: A: GO-BP analysis; B: GO-CC analysis; C: GO-MF analysis; D: KEGG analysis)

图 3. 头花蓼主要成分潜在靶点的富集分析(注: A: GO-BP 分析; B: GO-CC 分析; C: GO-MF 分析; D: KEGG 分析)

3.5. 头花蓼成分 - 靶点 - 通路网络的构建

使用 CytoScope3.7.2 软件建立“头花蓼成分 - 靶点 - 通路”网络拓扑关系图, 并分析得到头花蓼干预糖尿病靶点网络信息数据、核心化学成分及作用靶点, 见图 4。此网络包含 117 个节点 553 条边, 其中红色节点表示头花蓼潜在作用靶点, 橙色节点表示潜在在信号通路, 绿色节点表示活性化学成分, 连线代表不同节点间的作用关系, 图中节点面积越大、颜色越深表明其对糖尿病的影响越大。

通过对网络分析发现,该网络平均度值为 6.698,平均介度为 0.014,平均紧密的为 0.317,且头花蓼每种活性成分对应多个靶点,每个靶点连接多种成分,体现了头花蓼内含的多种成分可能通过多靶点干预糖尿病。其中 THL27 (槲皮素)度值为 39,介度为 0.151,紧密度为 0.423,推测 THL27 可能是头花蓼干预糖尿病的核心化学成分(表 1)。MAPK10、CA2、MAPK14、MAPK1、MAPK8 靶点基因度值排名靠前(表 2)。故预测 MAPK 通路为头花蓼干预糖尿病的核心通路。

3.6. 头花蓼分子对接筛选

将头花蓼中排名前十名的化合物与 ALB、SRC、EGFR、ESR1、CASP3、MAPK1 6 个核心蛋白进行分子对接,从而得到 60 组化合物-蛋白对接结果。其中 Affinity $< -3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的对接结果有 45 个, Affinity $< -10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的有 5 个,其中对接得分最高的为 SRC-THL37,分值为 $-16.03 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。本文对接结果为进一步进行头花蓼相关实验提供理论支撑,对接结果见图 5,核心对接模式见图 6。

Table 1. Characterization parameters of the network nodes of the main active ingredients of *Polygonum cephalicum*

表 1. 头花蓼主要活性成分网络节点特征参数

化合物	Degree	Betweenness Centrality	Closeness Centrality
槲皮素(Quercetin)	39	0.15055658	0.4225
十六烷酸(Palmitate)	33	0.21272711	0.43112245
酒渣碱(Flazin)	25	0.06029352	0.39671362
红景天苷(Salidroside)	23	0.08697401	0.36266094
3-甲氧基槲皮素(3-O-Methylquercetin)	23	0.0423299	0.38940092
短叶苏木酚酸乙酯(Ethyl brevifolincarboxylate)	21	0.04826872	0.38761468
木犀草素(Luteolin)	20	0.03989139	0.36899563
齐墩果酸(Oleanic acid)	20	0.06245947	0.38063063
儿茶素(catechin)	15	0.02942223	0.34489796
没食子酸乙酯(Ethyl gallate)	15	0.01733204	0.37061404

Table 2. Characterization parameters of the nodes of the target network of the main active ingredients of *Polygonum cephalicum*

表 2. 头花蓼主要活性成分靶点网络节点特征参数

name	Degree	Betweenness	name
MAPK10	26	0.05465465	0.3912037
CA2	25	0.16553936	0.45187166
MAPK14	23	0.06085452	0.40238095
MAPK1	23	0.06476933	0.39858491
MAPK8	21	0.03149689	0.37723214
GSTP1	17	0.04476366	0.40238095
EGFR	17	0.04472257	0.36580087
ESR1	16	0.02321246	0.35654008
BCHE	16	0.04419829	0.40238095
AR	15	0.02812022	0.38940092

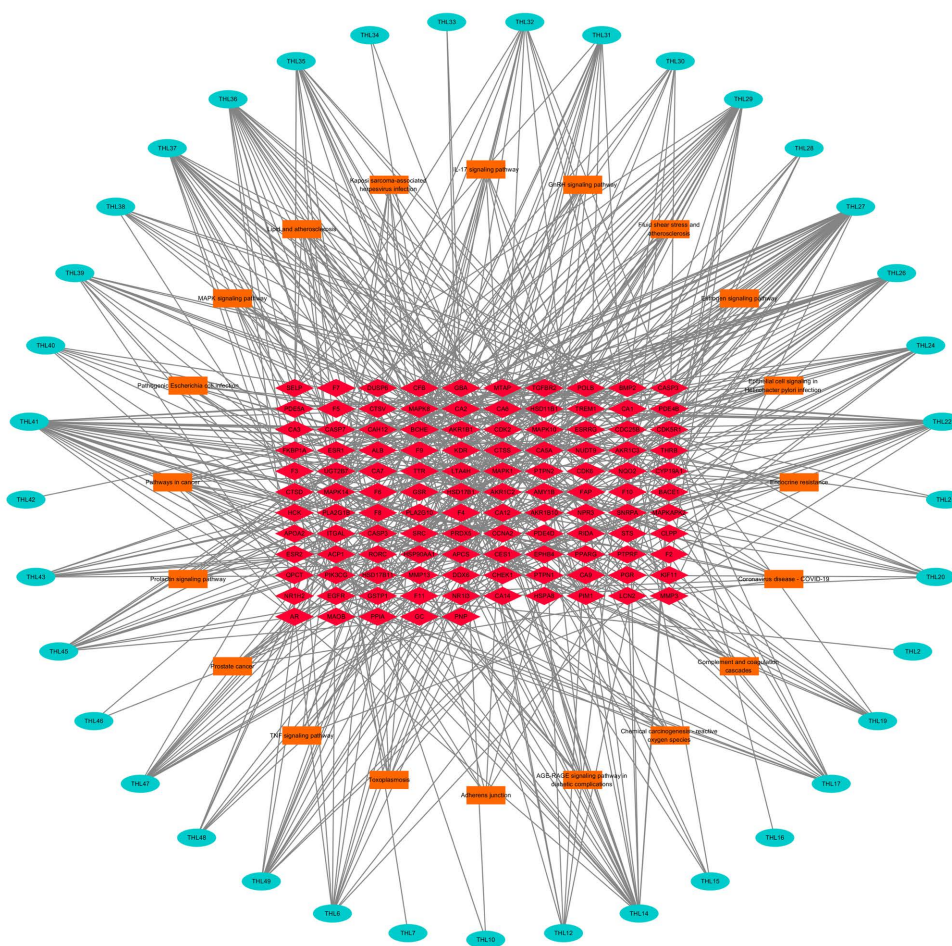


Figure 4. Component-target-pathway diagram of *Polygonum cephalicum* intervention for diabeti-cization

图 4. 头花蓼干预糖尿病化成分 - 靶点 - 通路图

	ALB	SRC	EGFR	ESR1	CASP3	MAPK1
THL41	-2.64	-3.15	-5.77	-6.34	-5.12	-4.34
THL37	-9.01	-16.03	-14.68	-10.65	-11.87	-13.29
THL36	-1.71	-4.8	-5.18	-4.71	-4.47	-3.94
THL35	-0.78	-3.47	-2.93	-3.7	-3.45	-2.63
THL29	-3.29	-5.51	-5.87	-6.11	-5.66	-4.76
THL27	-0.3	-3.64	-3.56	-2.22	-2.94	-2.31
THL26	-0.23	-3.85	-3.4	-2.97	-2.48	-3.16
THL24	-1.98	-4.15	-4.33	-4.44	-3.45	-3.26
THL22	-1.87	-5.1	-4.57	-3.59	-3.53	-4.58
THL14	-1.23	-3.76	-3.93	-5.13	-3.57	-4.66

Affinity(Kcal/mol)

-0.2000
-3.370
-6.540
-9.710
-12.88
-16.05

Figure 5. Molecular docking results

图 5. 分子对接结果

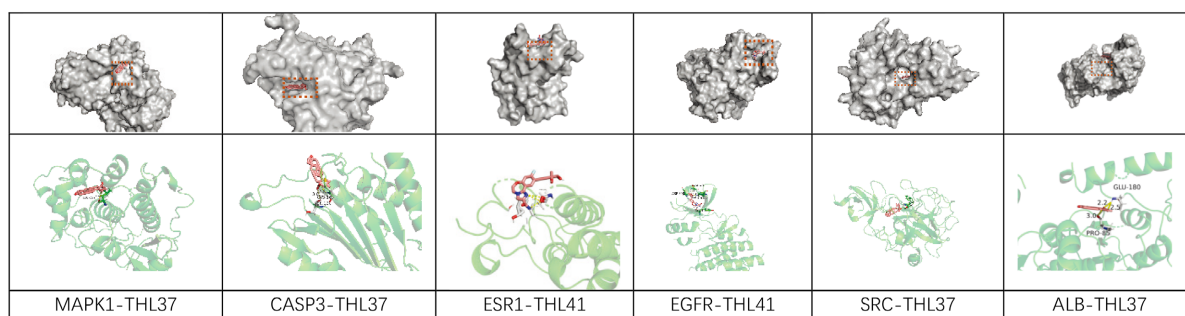


Figure 6. Molecular docking pattern of some core compounds of *Polygonum cephalicum*

图 6. 头花蓼部分核心化合物分子对接模式

4. 讨论

2 型糖尿病是由机体胰岛素抵抗造成的体内葡萄糖代谢障碍[6]。长期持续性的血糖升高会引发心、脑血管、糖尿病肾病、糖尿病足等病变[7]并增加多种癌症的风险,包括肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌、结肠直肠癌和绝经后乳腺癌[8],严重残害人们身体健康、影响人们的生活质量。

中医中糖尿病属于“消渴”的范畴,首载于《素问·奇病论篇》。唐代《外台秘要》云“渴而饮水不能多,小便数,阴痿弱,但腿肿[9]”指出渴不多饮、小便数、水肿是消渴病的重要表现;《黄帝内经》云“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[10]”、《灵枢·五变》云“五脏皆柔弱者,善病消……血气逆留,腹皮充胀,血脉不行,转而为热,热则消肌,故为消癯[11]”均认为消渴发病与“热”密切相关。《金匱》认为以“大便难、脉浮数、消谷善饥、小便频数”为主症的消渴属胃热炽盛,应荡涤胃肠,泻热存津[12];《素问吴注》云:“膏粱之人,内多滞热,故其变病,能生大疔[13]”,《中藏经》云:“恣饮醇酒、多嗜甘肥、毒鱼醋酱,畜其毒邪,浸渍脏腑,久不搃散,始变为疔[14]”认为过食肥甘、膏粱醇酒可致脾胃气机失调、湿热毒邪内蕴以致毒聚肌肤、血肉腐败引发外科疮疡,即对应现代医学中的糖尿病足。消渴病病机复杂,变症繁多,以阴虚为本,燥热为标的阴津亏损、燥热偏盛为其基本病机,根据“多饮”、“多食”、“多尿”并结合“三焦学说”,中医将消渴分为上、中、下三消,以清热解毒、养阴清热、活血补气为其主要治则,

头花蓼为蓼科植物头花蓼的干燥全草或地上部分,是贵州省的特色苗药之一[15],具有清热解毒、利尿通淋的功效,主要用于治疗肾盂肾炎、膀胱炎、尿道感染、疮疡湿疹等疾病[16],具有降糖[17]、抗菌[18]、抗炎镇痛[19]、抗氧化[20]等药理活性。以头花蓼为主的单方制剂“热淋清颗粒”已收载于 2020 版《中华人民共和国药典》一部,具有清热泻火,利尿通淋的功效[21]。

本研究利用网络药理学方法,构建成分-靶点-信号通路网络,通过分析相关网络要素(节点、度值等),探讨了头花蓼治疗糖尿病主要物质基础。

4.1. 潜在有效成分分析

通过网络药理学方法,发现头花蓼中槲皮素、红景天苷,木犀草素,齐墩果酸为潜在治疗糖尿病的有效成分。铁死亡可导致胰腺 β 细胞(PBC)丢失和功能障碍,研究表明,槲皮素除有抗炎、抗氧化作用外[22],还可能通过抑制 PBC 铁死亡和胰腺铁沉积对糖尿病发挥作用[23]。红景天苷是一种对羟基苯乙基- β -葡萄糖苷类化合物,是红景天的主要活性成分,有降血糖、降血脂作用以及神经保护、缓解糖尿病并发症等作用,研究发现,红景天苷可通过激活 AMPK 及 AMPK 相关信号通路,调节糖脂代谢、氧化应激反应和炎症反应相关的代谢应激,从而缓解糖尿病[24]。木犀草素可通过调节 Nrf2 介导的氧化应

激和 NF- κ B 介导的炎症反应保护糖尿病小鼠的心脏组织[25]。齐墩果酸具有广泛的生物活性, 研究表明其可通过增强胰岛素反应、保持 β 细胞的功能和存活以及预防糖尿病并发症来有效对抗糖尿病、代谢综合征与血脂异常[26]。

4.2. 靶点分析

网络拓扑分析结果显示, 头花蓼活性成分 49 个, 对应 114 个蛋白靶点, 其中与糖尿病相关的共同靶点 45 个。通过构建 PPI 网络发现, ALB、EGFR、SRC、CASP3 等的度值较大, 可能是头花蓼最关键的治疗糖尿病靶点。Caspase-3 是一种凋亡蛋白酶, 研究发现, 糖尿病患者血浆中 Caspase-3 增加[27], 且 Caspase-3 依赖性细胞凋亡介导的胰岛 β 细胞功能障碍是糖尿病的潜在病理机制[28]。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在糖尿病、胰岛素抵抗和炎症的过程中发挥关键作用[29]。此外, 糖化反应导致的晚期糖基化终末产物(AGEs), 是糖尿病和糖尿病并发症进展的关键因素。AGEs 与其主要细胞受体 RAGE 的结合激活 MAPK 信号通路, 导致氧化应激和炎症增强[30]。白蛋白(ALB)是糖尿病的诊断标志物之一, 研究证明其与糖尿病肾脏损伤程度呈正相关[31]。

4.3. 生物富集分析

KEGG 信号通路分析发现头花蓼主要是通过 Lipid and atherosclerosis (脂质和动脉粥样硬化), Pathways in cancer, IL-17 signaling pathway (IL-17 信号通路)等通路抵抗糖尿病。高胰岛素血症及血脂异常是糖尿病患病的重要因素[32]。胰岛素与胰岛素受体(IR)结合激活 PI3K/Akt 通路, IR/PI3K/Akt 信号通路激活 mTOR 及其下游信号通路, 参与调节癌细胞的存活、增殖、侵袭、迁移、分化、血管生成和转移[33]。此外, 高血脂症导致非酯化脂肪酸(NEFA)水平升高并激活 Akt/mTOR 和 Akt/3 β (GSK3 β)/ β -连环蛋白致癌信号通路[34]。研究发现, 脂质和动脉粥样硬化通路可通过高血糖、氧化应激和炎症增加促进糖尿病的发生发展[35]。此外, 糖尿病可改变口腔微生物组的组成并增加牙周炎症和骨质流失[36], 而 IL-17 是一种与免疫保护和免疫病理学相关的细胞因子, 在慢性牙周炎中发现 IL-17 升高并刺激促炎介质(如 IL-6 和 RANKL)的产生, 且促进破骨细胞生成[37]。

5. 总结

本研究借助网络药理学及分子对接技术, 利用数据库进行靶点预测、蛋白互作关系、生物富集分析, 初步探明头花蓼作用与糖尿病的多通路、多靶点协调作用。头花蓼可能通过槲皮素、红景天苷, 木犀草素, 齐墩果酸等主要活性成分, 作用于 ALB、EGFR、SRC、CASP3 等蛋白靶点, 参与 Akt/mTOR、PI3K/Akt、IL-17 信号通路等经典通路发挥治疗糖尿病作用。本研究采用网络药理学及分子对接方法初步探讨了头花蓼干预糖尿病的作用机制, 为相关新药开发提供理论依据, 但本研究仍存在一定的局限性, 后续研究团队将在此基础上开展动物体内实验, 进一步探明头花蓼干预糖尿病的作用机制, 为中医药防治糖尿病提供新思路。

基金项目

贵阳市科技计划项目筑科合同[2020]-10-12 号。

参考文献

- [1] 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 81-117.
- [2] 赵英魁. 头花蓼多酚的制备工艺及其糖尿病模型下的代谢产物鉴定研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.

- [3] 王秋月, 关清华, 陈芬琴. 2 型糖尿病口服降糖药的应用策略及安全性评价[J]. 实用药物与临床, 2006, 9(6): 331-334.
- [4] Huang, D., Du, Z., Chen, Y., *et al.* (2021) Bio-Guided Isolation of Two New Hypoglycemic Triterpenoid Saponins from *Polygonum capitatum*. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 5001-5010. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S341354>
- [5] 王金霞. 热淋清颗粒对慢性前列腺炎患者炎症因子及性功能障碍的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(10): 129-132.
- [6] American Diabetes Association (2013) Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **36**, S67-S74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>
- [7] 康继宏, 宁光, 吴家睿, 管又飞. 中国糖尿病防治研究的现状和挑战[J]. 转化医学研究(电子版), 2012, 2(3): 1-24.
- [8] Kim, D.-S. and Scherer, P.E. (2021) Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes & Metabolism Journal*, **45**, 799-812. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0077>
- [9] 田凤胜, 苏秀海, 王元松. 糖尿病肾病中医病名规范化研究[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(11): 1424-1426.
- [10] 田佳星, 李敏, 仝小林. 过食肥甘与糖尿病关系的历史沿革[J]. 中医杂志, 2018, 59(12): 1002-1005+1010.
- [11] 韩永明, 张六通, 邱幸凡. 从“热毒”论糖尿病的病因病机初探[J]. 光明中医, 2010, 25(4): 553-556.
- [12] 张宁. 用张仲景经方辨治消渴临证探究[J]. 中医杂志, 2007, 48(2): 118-120.
- [13] 吴崑. 黄帝内经素问吴注[M]. 北京: 学苑出版社, 2001: 12.
- [14] 华佗. 中藏经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 40-41.
- [15] 赵英魁. 头花蓼多酚的制备工艺及其糖尿病模型下的代谢产物鉴定研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [16] 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: 2646.
- [17] 陈百泉, 李昌勤, 常星, 康文艺. 头花蓼对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 151-153.
- [18] 李咏梅, 龚元. 头花蓼的化学成分及药理研究进展[J]. 贵州大学学报(自然科学版), 2007, 24(2): 205-207.
- [19] 刘明, 罗春丽, 张永萍, 邱德文. 头花蓼、飞龙掌血的镇痛抗炎及利尿作用研究[J]. 贵州医药, 2007(4): 370-371.
- [20] 刘志军, 戚进, 朱丹妮, 余伯阳. 头花蓼化学成分及抗氧化活性研究[J]. 中药材, 2008, 31(7): 995-998.
- [21] 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: 1387.
- [22] Yao, Z., Gu, Y., Zhang, Q., *et al.* (2019) Estimated Daily Quercetin Intake and Association with the Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Adults. *European Journal of Nutrition*, **58**, 819-830. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1713-2>
- [23] Li, D., Jiang, C., Mei, G., *et al.* (2020) Quercetin Alleviates Ferroptosis of Pancreatic β Cells in Type 2 Diabetes. *Nutrients*, **12**, Article No. 2954. <https://doi.org/10.3390/nu12102954>
- [24] Zheng, T., Bian, F., Chen, L., Wang, Q. and Jin, S. (2019) Beneficial Effects of *Rhodiola* and Salidroside in Diabetes: Potential Role of AMP-Activated Protein Kinase. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **23**, 489-498. <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00402-4>
- [25] Li, L., Luo, W., Qian, Y., *et al.* (2019) Luteolin Protects Against Diabetic Cardiomyopathy by Inhibiting NF- κ B-Mediated Inflammation and Activating the Nrf2-Mediated Antioxidant Responses. *Phytomedicine*, **59**, Article ID: 152774. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.11.034>
- [26] Castellano, J.M., Ramos-Romero, S. and Perona, J.S. (2022) Oleanolic Acid: Extraction, Characterization and Biological Activity. *Nutrients*, **14**, Article No. 623. <https://doi.org/10.3390/nu14030623>
- [27] Matulevicius, S., Rohatgi, A., Khera, A., *et al.* (2008) The Association between Plasma Caspase-3, Atherosclerosis, and Vascular Function in the Dallas Heart Study. *Apoptosis*, **13**, 1281-1289. <https://doi.org/10.1007/s10495-008-0254-1>
- [28] Veluthakal, R., Arora, D.K., Goalstone, M.L., Kowluru, R.A. and Kowluru, A. (2016) Metabolic Stress Induces Caspase-3 Mediated Degradation and Inactivation of Farnesyl and Geranylgeranyl Transferase Activities in Pancreatic β -Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **39**, 2110-2120. <https://doi.org/10.1159/000447907>
- [29] Cui, X., Qian, D.-W., Jiang, S., *et al.* (2018) Scutellariae Radix and Coptidis Rhizoma Improve Glucose and Lipid Metabolism in T2DM Rats via Regulation of the Metabolic Profiling and MAPK/PI3K/Akt Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 3634. <https://doi.org/10.3390/ijms19113634>
- [30] Khalid, M., Petroianu, G. and Adem, A. (2022) Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*, **12**, Article No. 542. <https://doi.org/10.3390/biom12040542>

-
- [31] 王俊. NEFA、ALB、 β 2-MG 和 CREA 在 2 型糖尿病肾病中的临床诊断价值[J]. 临床研究, 2019, 27(9): 154-155.
- [32] García-Jiménez, C., García-Martínez, J.M., Chocarro-Calvo, A. and De la Vieja, A. (2013) A New Link between Diabetes and Cancer: Enhanced WNT/ β -Catenin Signaling by High Glucose. *Journal of Molecular Endocrinology*, **52**, R51-R66. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0152>
- [33] Hopkins, B.D., Goncalves, M.D. and Cantley, L.C. (2020) Insulin-PI3K Signalling: An Evolutionarily Insulated Metabolic Driver of Cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 276-283. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0329-9>
- [34] Samuel, S.M., Varghese, E., Varghese, S. and Büsselberg, D. (2018) Challenges and Perspectives in the Treatment of Diabetes Associated Breast Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **70**, 98-111. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.004>
- [35] Poznyak, A., Grechko, A.V., Poggio, P., *et al.* (2020) The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- [36] Xiao, E., Mattos, M., Vieira, G.H.A., *et al.* (2017) Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity. *Cell Host & Microbe*, **22**, 120-128. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014>
- [37] Xiao, W., Li, S., Pacios, S., Wang, Y. and Graves, D.T. (2016) Bone Remodeling under Pathological Conditions. *Frontiers of Oral Biology*, **18**, 17-27. <https://doi.org/10.1159/000351896>