

基于“分子对接 - 网络分析”的芭蕉油抗2型糖尿病的作用机制研究

张双腊¹, 吴红梅¹, 徐 锋^{1,2*}

¹贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学薏苡仁资源与开发研究中心, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月25日

摘 要

目的: 通过先分子对接筛选再开展网络分析的模式, 探讨芭蕉油抗2型糖尿病的作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台和文献筛选芭蕉油中潜力成分, 经SwissTargetPrediction数据库筛选和AutoDock Vina分子对接获得芭蕉油“成分 - 靶点”集。经GEO基因芯片数据库结合GeneCards数据库筛选出“2型糖尿病 - 靶点”集; 运用Cytoscape软件构建“成分 - 靶点 - 疾病”互作网络; 应用R语言程序包对靶点进行GO分析与KEGG分析。结果: 筛选得到芭蕉油成分可靠靶点362个, 2型糖尿病靶点365个, 构建了芭蕉油的“成分 - 靶点 - 疾病”网络, 分析得到芭蕉油抗2型糖尿病成分9个, 核心靶点32个, GO分析发现芭蕉油可通过脂质代谢、信号传导等生物过程影响2型糖尿病, 涉及的信号通路主要为PPAR信号通路。结论: 芭蕉油抗2型糖尿病的作用是多成分调节脂质代谢、炎症反应和胰岛素抵抗等途径的协同结果。

关键词

芭蕉油, 2型糖尿病, 分子对接, 网络分析

Study on the Mechanism of Action of *Bajiaoyou* against Type 2 Diabetes Based on “Molecular Docking-Network Analysis”

Shuangla Zhang¹, Hongmei Wu¹, Feng Xu^{1,2*}

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

²Research Center for Coix Seed Resources and Development, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

*通讯作者。

文章引用: 张双腊, 吴红梅, 徐锋. 基于“分子对接-网络分析”的芭蕉油抗2型糖尿病的作用机制研究[J]. 中医学, 2023, 12(5): 1064-1074. DOI: 10.12677/tcm.2023.125161

Abstract

Objective: To explore the mechanism of *bajiao* against type 2 diabetes by molecular docking screening and network analysis. **Methods:** The potential components in *bajiao* were screened by traditional Chinese medicine system pharmacology database and analysis platform and literature. The “component-target” set of *bajiao* was obtained by SwissTargetPrediction database screening and AutoDock Vina molecular docking. The “type 2 diabetes-target” set was screened by GEO gene chip database combined with GeneCards database. Cytoscape software was used to construct the “component-target-disease” interaction network. GO analysis and KEGG analysis of the targets were performed using the R language packages. **Results:** A total of 362 reliable targets of *bajiao* components and 365 targets of type 2 diabetes were screened. The “component-target-disease” network of *bajiao* was constructed, and 9 anti-type 2 diabetes components and 32 core targets were obtained. GO analysis showed that *bajiao* could affect type 2 diabetes through biological processes such as lipid metabolism and signal transduction, and the signaling pathway mainly involved was PPAR signaling pathway. **Discussion:** The anti-type 2 diabetes effect of *bajiao* is the synergistic result of multiple components regulating lipid metabolism, inflammatory response and insulin resistance.

Keywords

Bajiao, Type 2 Diabetes, Molecular Docking, Network Analysis

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

糖尿病是危害人体健康主要的慢性非传染性疾病之一，2型糖尿病在糖尿病患者中占比为90%~95% [1]。2型糖尿病属于一种慢性内分泌代谢紊乱，以胰腺β细胞功能障碍引起的胰岛素抵抗和胰岛素缺乏为特征[2]。2型糖尿病若血糖控制不当，容易导致糖尿病足、糖尿病肾病和糖尿病视网膜膜病变等并发症的发生，严重危害患者的健康和生命安全[3]。

芭蕉(*Musa basjoo* Sieb.et Zucc.)为芭蕉科芭蕉属植物，又名天苴、绿天、扇仙等，具有降血糖、抗炎镇痛、抗菌、抗肿瘤等药理作用[4]。芭蕉既可煎汤或捣汁内服，亦可捣汁外敷或煎水含漱，芭蕉的根、茎、花、叶等均有一定的药用价值[5]。芭蕉油是芭蕉茎中的汁液，人们对芭蕉油的相关研究甚少，大多是对芭蕉根展开探索，而对其茎汁药理作用研究的相关报道甚少。

分子对接技术是研究药物小分子与之相应受体之间的互作关系的一种手段，对小分子与受体之间的亲和力进行预测，从而对小分子可能的生物活性进行评价[6]。利用分子对接筛选可以得到较为可靠的成分靶点[7]。网络药理学能从整体出发，构建“药物-成分-靶点-疾病”互作网络，从而对药物之间的相互作用进行考虑，是一种多靶点、多组分的网络模式[8]。本研究跳出先网络药理学再进行分子对接的常规研究模式，拟运用分子对接技术先获得较为可靠的成分靶点，再利用网络药理学构建芭蕉油“成分

-靶点-疾病”网络,探讨其抗2型糖尿病的作用机制,旨在为芭蕉油进一步的研究与开发提供参考,继而对其相关产业的可持续发展起到促进作用。

2. 研究方法

2.1. 芭蕉油主要潜力成分及其靶点的收集与筛选

基于课题组前期的研究结果,并结合文献[9]报道的芭蕉油成分作为筛选对象,通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>),以口服生物利用度(OB) > 30%、类药性(DL) > 0.18为筛选标准对芭蕉油化学成分进行筛选,得到芭蕉油主要潜力成分;通过NCBI网站(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)结合SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)对潜力成分靶点进行预测,物种限定为“Homo sapiens”,可能性限定为>0或排名前50的靶点,得芭蕉油潜力成分的靶点。

2.2. 芭蕉油潜力成分及其靶点整理与分子对接筛选

通过TCMSP平台获取芭蕉油潜力成分的.mol2结构;利用蛋白结构数据库(PDB, <https://www.rcsb.org>)筛选各潜力成分靶点的最佳蛋白pdb结构,限定物种为“Homo sapiens”,以分辨率数值最小、年份最新为筛选条件,即得靶点蛋白的pdb结构;通过Pymol软件对靶蛋白进行去水、去配体处理后,再通过AutoDock Tools软件对靶蛋白格式进行更改,然后设置Grid Box参数,利用AutoDockVina进行分子对接,获取打分值。

2.3. 疾病靶点的收集

通过GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)以“type 2 diabetes”为检索词,利用GEO数据库分析工具GEO2R筛选GSE166467芯片中2型糖尿病的差异表达靶点。结合GeneCards网站(<https://www.genecards.org>)以“type 2 diabetes”为关键词检索,以gifts > 50与Relevance score > 0.4为筛选标准,整合所得靶点即为2型糖尿病的疾病靶点。

2.4. “成分-靶点-疾病”互作网络的构建

分别将获取到的化合物靶点与疾病靶点导入Cytoscape软件构建“成分-靶点-疾病”网络,对该网络进行分析,并根据度值筛选出共有靶点;通过共有靶点导入STRING数据库(<https://cn.string-db.org>),对蛋白互作进行分析,构建PPI网络;进而通过Cytoscape软件进行融合,并进行筛选,筛选标准为选择节点度值(degree)和介数中心度(betweenness centrality)大于等于所有点中位数值2倍的靶点,并满足接近中心度(closeness centrality)大于所有点中位数值值的靶点作为芭蕉油治疗2型糖尿病的潜力靶点,还根据打分值利用插件MCODE对核心靶点进行聚类分析。

2.5. 生物功能分析与通路分析

将成分和2型糖尿病共有的101个靶点应用R语言程序包org.Hs.eg.db、colorspace、stringi、DOSE、clusterProfiler和pathview等,进行GO生物功能分析与KEGG通路分析,限定阈值为 $P < 0.05$,并借助R语言进行绘图展示。

3. 结果

3.1. 芭蕉油潜力成分的筛选

经TCMSP数据库筛选出的符合OB > 30%和DL > 0.18的潜力成分共10个,其结果见表1。

Table 1. Potential ingredients of *bajiao*you
表 1. 芭蕉油的潜力成分

化合物	分子量	OB (%)	DL
Dihydrobrassicasterol	400.76	37.58	0.71
Stigmasterol	412.77	43.83	0.76
Clionasterol	414.79	36.91	0.75
Stigmast-4-en-3-one	412.77	36.08	0.76
Formononetin	268.28	69.67	0.21
Nobiletin	402.43	61.67	0.52
Wogonin	284.28	30.68	0.23
Eicosapentaenoic acid	302.50	45.66	0.21
Arachidonic acid	304.52	45.57	0.20
8Z,11Z,14Z-Eicosatrienoic acid	320.57	44.81	0.23

3.2. 潜力成分及疾病靶点的筛选结果

经 NCBI 网站与 SwissTargetPrediction 网站的联合, 收集 10 种化合物的对应靶点, 共得 416 个。化合物与其预测靶点蛋白经分子对接后, 限定打分值 ≤ -5 kcal/mol 的靶点视为化合物可靠的靶点, 其打分值结果如表 2 所示, 共获取芭蕉油中潜力成分的可靠靶点 362 个; 以 GEO 芯片数据库中 GSE166467 提供的样本数据进行分析, 获取了健康受试者和 2 型糖尿病患者的差异基因 132 个(图 1), 结合 GeneCards 数据库筛选得到疾病靶点共 365 个。

Table 2. Results of molecular docking of compounds to potential targets
表 2. 化合物与潜力靶点的分子对接结果

化合物	靶点	打分值	化合物	靶点	打分值	化合物	靶点	打分值	化合物	靶点	打分值
	ALOX12	-7		ABCB1	-9.1		ACPI	-5.7		ACHE	-8.9
	ALOX5	-6.1		ABCG2	-9		AKR1B10	-8.2		AR	-9.4
	CDC25A	-5.5		ADORA1	-9.1		ALOX12	-6.4		BCHE	-8.9
	CES2	-6.5		ADORA2A	-7.7		ALOX5	-5.6		CDC25A	-7.9
	CNR1	-6.3		AKR1B1	-8		CD81	-5.3		CES2	-8.5
	ENPP2	-7.9		ALOX12	-9		CDC25B	-5.9		CHRM2	-8.9
Arachidonic acid	ESR2	-6.8	Wogonin	AR	-6.4	8Z,11Z,14Z-Eicosatrienoic acid	CNR1	-6.1	Stigmasterol	CYP17A1	-10.3
	FAAH	-6.9		CA1	-6.6		CYP19A1	-6.2		CYP19A1	-7.9
	FABP1	-7.5		CA12	-8.6		ESR1	-5.5		CYP2C19	-9.6
	FABP2	-8.3		CA2	-7.8		ESR2	-6.5		CYP51A1	-10.9
	FABP3	-7.3		CA4	-8.1		FAAH	-6.5		ESR1	-8.5
	FABP4	-7.6		CA6	-7.2		FABP1	-7.8		ESR2	-7.9
	FABP5	-7.5		CA7	-7.4		FABP3	-7.5		G6PD	-7.7

Continued

	FFAR1	-7.4		CA9	-7		FABP4	-7.3		GCGR	-9.2
	GLRA1	-6.2		CBR1	-8.2		FABP5	-7		GLRA1	-8.8
	HMGCR	-5.6		CD38	-7.6		FFAR1	-7.6		HMGCR	-7.6
	HSD11B1	-6.7		CDK1	-8.7		HMGCR	-5.2		HSD11B1	-11.3
	LTB4R	-7.5		CDK6	-8.6		HSD11B1	-6		NOS2	-7.1
	NR1H3	-6.4		CYP19A1	-7.8		LTB4R	-6.7		NPC1L1	-9.2
	NR3C1	-6.9		CYP1A1	-9.9		NR1H3	-6.2		NR1H2	-7.9
	POLB	-6.6		CYP1B1	-7.1		NR3C1	-6.6		NR1H3	-9.7
	PPARA	-6.9		DAPK1	-7.8		PDE4D	-6.2		NR1H3	-9.6
	PPARD	-7.2		EGFR	-6.5		POLB	-6.2		NR3C1	-8.4
	PPARG	-6.4		ESR1	-7.4		PPARA	-7		POLB	-9.2
	PTGDR2	-7		ESR2	-7.6		PPARD	-7.3	Stigmasterol	PPARD	-9.8
	PTGER2	-5.9		FLT3	-8.3	8Z,11Z,14Z- Eicosatrie- noic acid	PPARG	-6.8		PTGER2	-9
Arachidonic acid	PTGER4	-6.6	Wogonin	GRK6	-8.2		PTGER4	-6.3		PTPN1	-7.5
	PTGES	-5.7		HSD17B1	-7.8		PTGS1	-5.6		PTPN6	-7.4
	PTGS1	-5.9		IKBKB	-7.7		PTPN1	-5.4		RORA	-11.6
	PTPN1	-5.1		KDM4E	-7.4		PTPN11	-5.1		RORC	-9.6
	PTPN11	-5.2		KIT	-8.3		PTPN6	-5.1		SERPINA6	-7.5
	PTPN2	-5.8		LCK	-8.3		RORC	-9.6		SHBG	-7.1
	RARA	-5.5		MCL1	-8.6		RXR	-8		SLC6A4	-8.6
	RARB	-8.2		MMP12	-8.6		SCD	-5.3		SQLE	-9
	RARG	-8.5		MMP2	-8.6		SERPINA6	-5.2		SREBF2	-8.3
	RXRA	-7.9		MMP9	-8.6		SRD5A2	-6.9		VDR	-6.9
	RXR	-5.5		MPG	-8.6		TERT	-7.5		ACHE	-8.4
	RXR	5.5		NOS2	-6.3		TRPV1	-5		AR	-7
	SCD	-6.7		NTRK2	-8.6		ADORA3	-7.7		BCHE	-8.6
	TERT	-6.3		OPRD1	-8.3		AKR1B10	-11		CDC25A	-7.2
	TOP1	-6		OPRM1	-7.7		ALOX5	-9.5		CDC25B	-6.8
	ADRA2B	-6.3		PFKFB3	-7.6		AR	-7.3		CES2	-8.1
	AGTR1	-6.7		PIK3CG	-7.9		BACE1	-8.9	Clonasterol	CHRM2	-8.6
	ALOX12	-7.7		PIM1	-9.2	Stigmast-4- en-3-one	BCHE	-8.5		CYP17A1	-9.9
Eicosapentae- noic acid	ALOX5	-5.9	Formomone- tin	PTGS2	-8.5		CCR5	-7.4		CYP19A1	-10.7
	CES2	-7		PTPRS	-7.3		CDC25A	-7.5		CYP2C19	-10
	ENPP2	-7.9		TERT	-7.8		CES1	-7.4		CYP51A1	-11
	FAAH	-7.2		TOP1	-7.7		CTSD	-7.7		DRD2	-7
	FABP1	-8.2		XDH	-7.9		CYP17A1	-9.8		ESR1	-8.6

Continued

	FABP2	-7.9	ABCB1	-8.9	CYP19A1	-9.4	ESR2	-7.9	
	FABP3	-7.6	ABCG2	-9.1	ESR1	-7.6	FDFT1	-9.1	
	FABP4	-7.2	ACHE	-9	ESR2	-8	G6PD	-7.9	
	FABP5	-7.6	ADORA1	-7.8	FAAH	-8.8	GLRA1	-8.4	
	FFAR1	-8.3	ADORA2 A	-9.2	FABP1	-9.5	HMGCR	-7.8	
	GLRA1	-6.2	ALDH2	-8.9	FNTA	-9.9	HSD11B1	-10	
	GRM2	-5.6	ALOX12	-9	HSD11B1	-10.3	NOS2	-6.9	
	HNF4A	-5.1	CA1	-8.3	IDO1	-7.6	NPC1L1	-8.4	
	HSD11B1	-7.4	CA12	-8.6	MAPK3	-8.5	NR1H2	-9.6	
	HTR2B	-7.2	CA13	-7.9	NOS2	-6.4	NR1H3	-9.7	
	POLB	-6.6	CA14	-7.9	NPC1L1	-9.2	NR1I3	-9.1	
	PPARA	-6.1	CA2	-7.3	NR1I2	-8.4	NR3C1	-9.1	
	PPARD	-6.1	CA3	-8.3	NR1I3	-8.8	POLB	-9.4	
	PPARE	-6.3	CA4	-8	NR3C1	-8.3	PPARD	-8.7	
	PTGDR2	-7.5	CA6	-7.5	NR3C2	-7.2	PTGER2	-9	
Eicosapentae- noic acid	PTGER2	-6.3	CA7	-6.9	Stigmast-4- en-3-one	PGR	-7.9	PTPN1	-6.9
	PTGES	-5.5	CA9	-6.4	PRKCH	-6.6	PTPN6	-7.1	
	PTGS1	-6.6	Formomone- tin	CBR1	-8.1	PTGES	-7.2	RORA	-11.5
	PTPN1	-6	CYP19A1	-7.6	PTGS1	-7.6	RORC	-9.6	
	RARA	-5	DHODH	-9.7	PTPN1	-7.5	SERPINA6	-7.8	
	RARB	-8.5	EGFR	-6.5	PTPN11	-7.3	SHBG	-7.9	
	RARG	-5.5	ERCC5	-7.1	PTPN2	-6.3	SHH	-7.6	
	RBP4	-7.7	ESR1	-7.2	PTPN6	-7.5	SLC6A4	-9.8	
	RXRA	-7.8	ESR2	-7.1	RORA	-7.3	SQLE	-9.5	
	RXRB	-7.6	ESRRA	-6.7	SERPINA6	-7.3	UGT2B7	-7.8	
	RXRG	-5.7	ESRRB	-7.1	SHBG	-8.8	VDR	-11.5	
	SCD	-8.1	FEN1	-10.5	SIGMAR1	-8.4	AR	-6.7	
	SLC16A1	-7.8	HSD17B1	-7.8	SRD5A2	-10.5	BCHE	-9	
	TERT	-6.5	HTR2A	-8.9	TRPA1	-5.9	CYP17A1	-7.9	
	TOP1	-6.9	HTR2C	-8.5	TRPV1	-6.7	CYP19A1	-10.2	
	TRPA1	-7.7	IL2	-6.7			Dihydrobrassicas- terol	CYP51A1	-10.8
	ABCG2	-8.4	MAOA	-9.5			ESR1	-8.7	
	ADORA1	-7.3	MAOB	-9.2			ESR2	-6.8	
Nobiletin	ADORA2 A	-8.4	MGAM	-8			HMGCR	-7.6	
	ADORA3	-7.4	MIF	-6.3			NPC1L1	-9.1	
	AKR1B1	-7.3	NOX4	-6.9			NR1H3	-7.3	

Continued

	ALOX5	-7		PFKFB3	-7.9		PTPN1	-7.1
	CA12	-7.2		PON1	-7.6		RORA	-11.1
	CA2	-7.2		PPARA	-8.4		RORC	-10.4
	CYP1B1	-7.6		PTGS1	-8	Dihydrobrassicasterol	SERPINA6	-6.9
	KIT	-5.6		PTPRS	-7.7		SHBG	-9.4
Nobiletin	NOS2	-5.5	Formononetin	RAF1	-8.8		SLC6A4	-7.6
	NOX4	-6.8		STS	-6.8		SREBF2	-9.1
	OPRM1	-7.5		TLR9	-10.2			
	PTGS2	-8.4		TNKS	-9.4			
				TNKS2	-8.5			
				TYR	-6.9			
				XDH	-7.9			

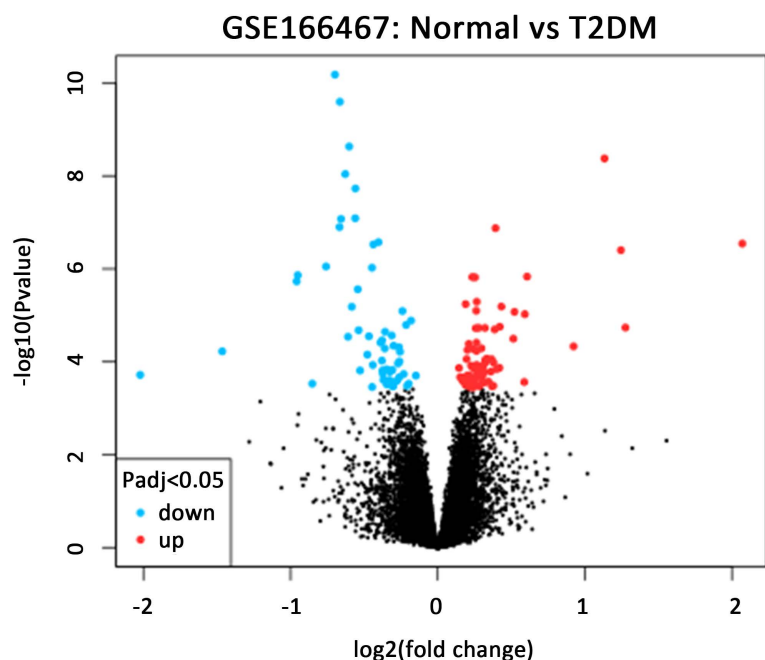


Figure 1. Volcanic map of gene expression in healthy subjects and type 2 diabetic patients

图 1. 健康受试者和 2 型糖尿病患者基因表达情况的火山图

3.3. “成分 - 靶点 - 疾病” 交互网络及聚类分析结果

将潜力成分及疾病靶点导入 Cytoscape 软件中, 构建“成分 - 靶点 - 疾病”交互网络(如图 2), 节点表示成分、靶点和疾病, 边表示相互关系。对该网络进行分析, 芭蕉油筛选出的 10 个化合物中, 与 2 型糖尿病有关联的成分为 Dihydrobrassicasterol、Stigmasterol、Clionasterol、Stigmast-4-en-3-one、Formononetin、Nobiletin、Wogonin、Eicosapentaenoic acid 和 Arachidonic acid, 符合筛选标准的核心靶点为 32 个。

将上述筛选得到的核心靶点,采用插件 MCODE 进行聚类,共被聚类为 7 类(如图 3),根据得分值大小调节颜色深浅,得分值越高颜色越浅,表明其越重要。

3.4. GO 功能分析与 KEGG 通路分析

GO 富集分析,得到 GO-BP (生物过程)分析结果 196 个,其中与脂质定位、类固醇代谢、脂肪酸代谢、脂质转运、细胞内受体信号通路和炎症反应调节等生物过程密切相关。得到 GO-CC (细胞组分)分析结果 30 个,与神经元细胞体、突触膜、RNA 聚合酶 II 转录调节因子复合物和突触后膜等细胞组分相关。得到 GO-MF (分子功能)分析结果 75 个,与核受体活性、配体激活的转录因子活性、类固醇结合和羧酸结合等分子功能相关;KEGG 富集得到 33 条与芭蕉油抗 2 型糖尿病相关的信号通路,芭蕉油可能通过调节 PPAR 信号通路、氮代谢、化学致癌 - 受体活化、花生四烯酸代谢、Th17 细胞分化和胰岛素抵抗等通路来发挥抗 2 型糖尿病作用(图 4)。

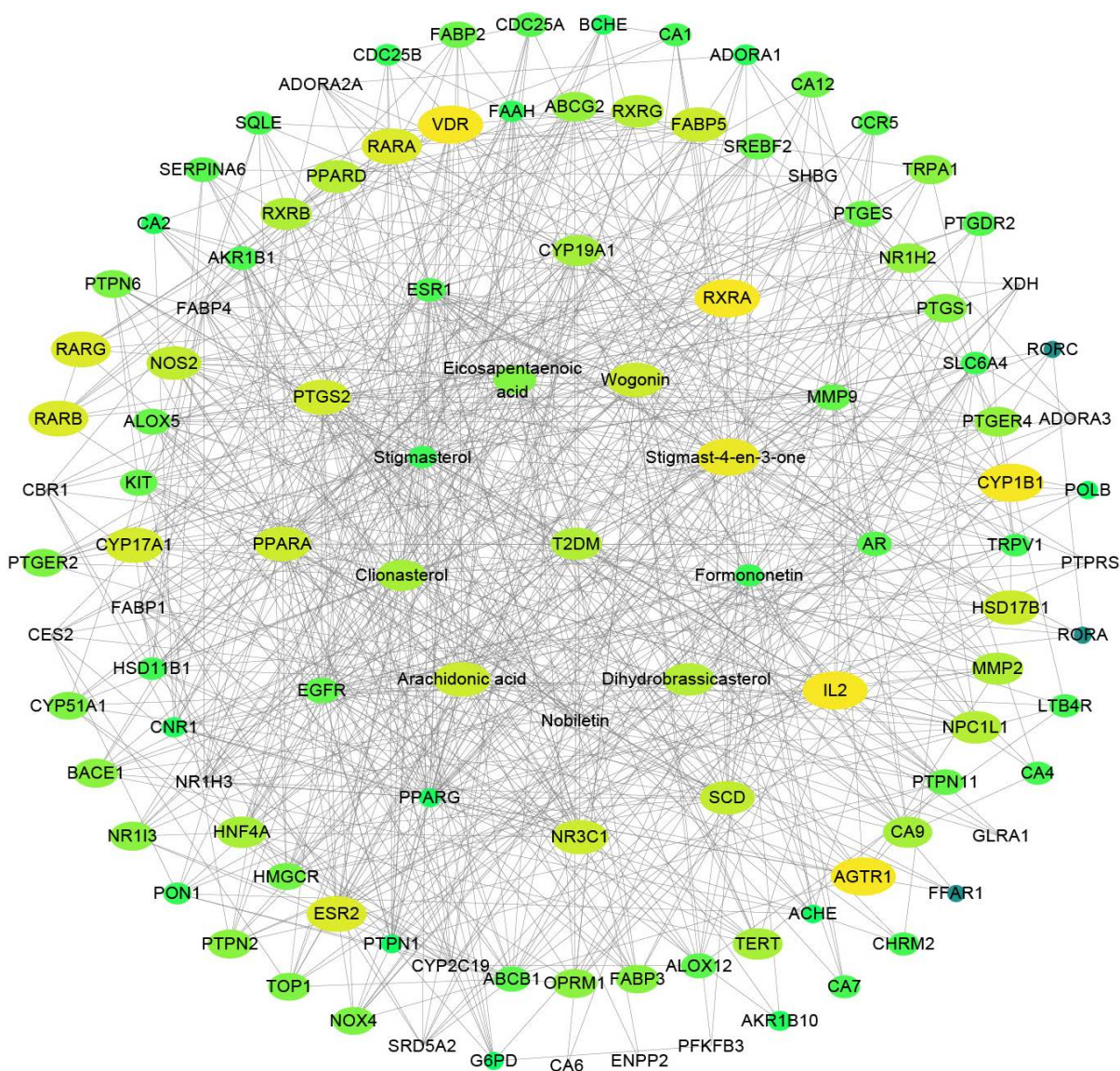


Figure 2. The “Component-Target-Disease” interaction network of *bajiayou*

图 2. 芭蕉油的“成分 - 靶点 - 疾病”交互网络

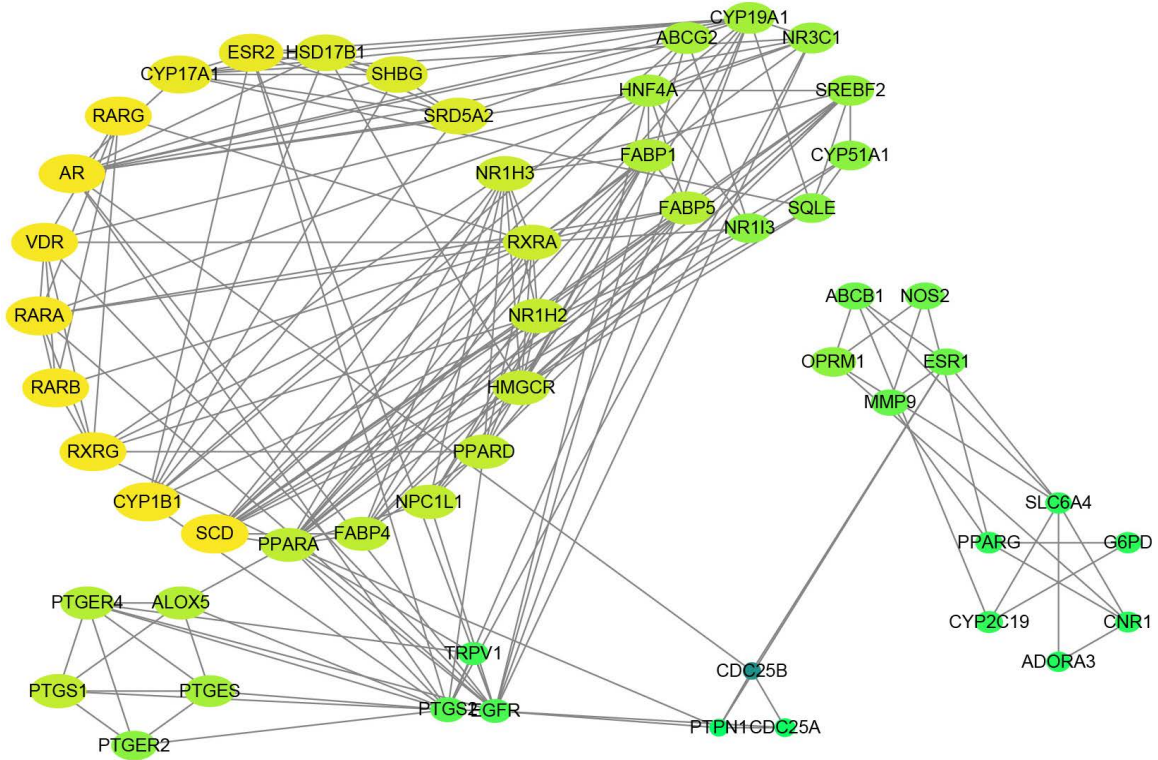


Figure 3. Cluster analysis results of core targets
图 3. 核心靶点的聚类分析结果

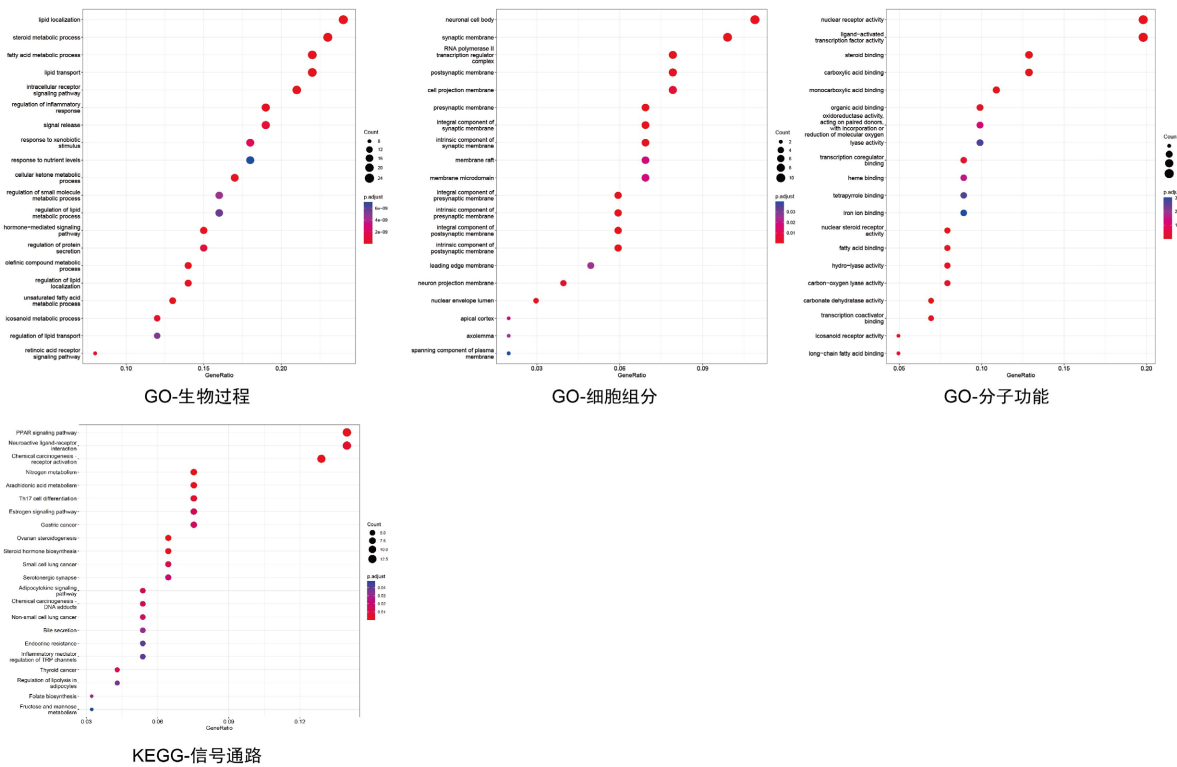


Figure 4. Results of GO functional analysis and KEGG pathway analysis
图 4. GO 功能分析与 KEGG 通路分析的结果

4. 讨论与结论

目前, 针对芭蕉油的研究较少, 本研究基于课题组前期的研究结果, 先以 $OB > 30\%$ 和 $DL > 0.18$ 为筛选标准筛选得到芭蕉油的潜力成分, 并将芭蕉油潜力化合物与数据库获取的化合物靶点进行分子对接, 筛选得到亲和度较高的可靠靶点构建芭蕉油化合物-靶点集, 该处理可以改善数据库得到化合物靶点假阳性的情况, 最后得到芭蕉油较为可靠的靶点 362 个。利用 GEO 芯片数据库结合 GeneCards 数据库筛选得到疾病靶点共 365 个。进一步, 构建芭蕉油“成分-靶点-疾病”互作网络筛选出芭蕉油中含有 9 个抗 2 型糖尿病的活性成分, 拓扑分析得到核心靶点 32 个, 包括 PPARG、EGFR、PPARA、ESR1、PTGS2、CYP19A1 和 MMP9 等。GO 富集分析表明芭蕉油能调节脂质定位、类固醇代谢、脂肪酸代谢和脂质转运等生物过程, KEGG 信号通路分析表明芭蕉油能多条信号通路发挥抗 2 型糖尿病的作用。

网络药理学打破了“单一药物、单一靶标、单一疾病”的传统药物研发模式, 能研究中药复杂成分间的相互关系, 能较系统阐明成分作用的靶点和信号通路, 符合中医药整体观念和辨证论治的治病原则。因此, 在中医药理论的指导下, 利用网络药理学的研究方法构建“药物-靶点-疾病”互作网络, 筛选中药的活性成分、作用靶点和信号通路等具有明显的优势[10]。筛选得到的芭蕉油活性成分共 9 个, 其中 Stigmasterol、Stigmast-4-en-3-one、Formononetin、Nobiletin、Wogonin、Eicosapentaenoic acid 和 Arachidonic acid 均已被证实具有抗 2 型糖尿病的作用[11]-[17], 提示本研究筛选得到的化合物为芭蕉油抗 2 型糖尿病的活性成分, 研究结果较为可靠。本研究筛选得到的核心靶点, 如 PPARG、EGFR、PPARA 和 PTGS2 等, 也与 2 型糖尿病的发生发展密切相关[18]-[21], 表明经分子对接筛选后所构建的“药物-靶点-疾病”互作网络是较为可信的。

GO 富集分析结果发现芭蕉油对于脂质代谢的影响较大, 提示芭蕉油可能具有降糖降脂的作用, 而体内的糖和脂之间存在密切关联, 表明芭蕉油抗 2 型糖尿病是调节多种生物过程的协同效果, 需要引起重视。此外, 芭蕉油还能影响神经和突触相关的生物过程, 是否表明芭蕉油能调节体内激素和信号传导值得进一步探讨。KEGG 信号通路分析表明芭蕉油对 PPAR 信号通路具有良好的调节作用, 而 PPAR 信号通路已经引起了国内外学者的特别关注[22], 因此可以考虑将芭蕉油抗 2 型糖尿病的机制研究集中于 PPAR 信号通路, 特别关注那些注释在 PPAR 信号通路的靶点, 包括 FABP、PPRA α 、RXR、SCD-1、LXR α 、PPAR $\beta\delta$ 、PPAR γ 、FABP1 和 FABP3。芭蕉油还能调节花生四烯酸代谢和 Th17 细胞分化, 这两条信号通路与炎症和免疫密切相关, 也能间接参与 2 型糖尿病的调节[23][24]。芭蕉油对胰岛素抵抗也有影响, 但是注释的靶点较少, 需要进一步的探讨。

综上所述, 本研究利用先分子对接筛选, 再构建芭蕉油的“化合物-靶点-疾病”互作网络的模式, 探讨了芭蕉油抗 2 型糖尿病的作用机制。筛选得到了芭蕉油的活性成分 Dihydrobrassicasterol、Stigmasterol、Clionasterol、Stigmast-4-en-3-one、Formononetin、Nobiletin、Wogonin、Eicosapentaenoic acid 和 Arachidonic acid 共计 9 个, 核心靶点 32 个, 芭蕉油可调节脂质代谢、信号传导、炎症反应等多种生物过程发挥作用, 涉及的信号通路主要为 PPAR 信号通路, 这些结果为芭蕉油的开发利用及指导其临床合理应用提供了科学依据。

基金项目

贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(编号: QZYY-2022-034); 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(编号: gzwkj2022-474)。

参考文献

- [1] 周端方. 雷公藤红素抗 2 型糖尿病作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.

- [2] Ahmad, E., Lim, S., Lamptey, R., Webb, D.R. and Davies, M.J. (2022) Type 2 Diabetes. *Lancet*, **400**, 1803-1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01655-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01655-5)
- [3] Schiborn, C. and Schulze, M.B. (2022) Precision Prognostics for the Development of Complications in Diabetes. *Diabetologia*, **65**, 1867-1882. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05731-4>
- [4] 徐锋, 韦秀娟, 杨冲冲, 等. 芭蕉化学成分和药理活性的研究进展[J]. 中医学, 2021, 10(1): 14-27.
- [5] 刘洋, 卢群, 周志远, 陈纯洁. 芭蕉植物的研究及开发进展[J]. 广东药学院学报, 2013, 29(6): 675-677+681.
- [6] 毕艺鸣, 殷贝, 范冠杰, 王献哲. 基于分子对接的鸡血藤抗血栓活性成分的筛选研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(15): 1803-1812.
- [7] 林传燕, 李陈子, 李畅, 等. 基于分子对接技术的三七抗心肌缺血活性组分筛选[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2560-2567.
- [8] 李艳, 李子雯, 李利民, 等. 基于网络药理学的桑白皮治疗 2 型糖尿病的作用机制[J]. 山东科学, 2023, 36(1): 41-50.
- [9] Xu, F., Wang, X., Wei, X., Chen, T. and Wu, H. (2022) Explore the Active Ingredients and Mechanisms in *Musa basjoo* Pseudostem Juice against Diabetes Based on Animal Experiment, Gas Chromatography-Mass Spectrometer and Network Pharmacology. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **25**, 1756-1766. <https://doi.org/10.2174/1386207324666210827112233>
- [10] 李秀云, 章新友, 吴地尧, 等. 中药复方网络药理学研究的文献分析[J]. 中国药房, 2021, 32(2): 182-189.
- [11] Wang, J., Huang, M., Yang, J., et al. (2017) Anti-Diabetic Activity of Stigmasterol from Soybean Oil by Targeting the GLUT4 Glucose Transporter. *Food & Nutrition Research*, **61**, Article ID: 1364117. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1364117>
- [12] Alexander-Lindo, R.L., Morrison, E.Y.S.A. and Nair, M.G. (2004) Hypoglycaemic Effect of Stigmast-4-En-3-One and Its Corresponding Alcohol from the Bark of *Anacardium occidentale* (Cashew). *Phytotherapy Research*, **18**, 403-407. <https://doi.org/10.1002/ptr.1459>
- [13] Oza, M.J. and Kulkarni, Y.A. (2018) Formononetin Treatment in Type 2 Diabetic Rats Reduces Insulin Resistance and Hyperglycemia. *Frontiers in pharmacology*, **9**, Article 739. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00739>
- [14] Nguyen-Ngo, C., Salomon, C., Quak, S., et al. (2020) Nobiletin Exerts Anti-Diabetic and Anti-Inflammatory Effects in an *in Vitro* Human Model and *in Vivo* Murine Model of Gestational Diabetes. *Clinical Science*, **134**, 571-592. <https://doi.org/10.1042/CS20191099>
- [15] Bak, E.J., Kim, J., Choi, Y.H., et al. (2014) Wogonin Ameliorates Hyperglycemia and Dyslipidemia via PPAR α Activation in Db/Db Mice. *Clinical Nutrition*, **33**, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.013>
- [16] Yasuzawa, T., Nakamura, T., Ueshima, S. and Mima, A. (2021) Protective Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Glomerular Endothelium via Inhibition of EndMT in Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2021**, Article ID: 2182225. <https://doi.org/10.1155/2021/2182225>
- [17] Gundala, N.K.V., Naidu, V.G.M. and Das, U.N. (2018) Amelioration of Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes Mellitus in Wistar Rats by Arachidonic Acid. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **496**, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.007>
- [18] Li, J., Niu, X., Li, J. and Wang, Q. (2019) Association of PPAR γ Gene Polymorphisms Pro12Ala with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Current Diabetes Reviews*, **15**, 277-283. <https://doi.org/10.2174/1573399814666180912130401>
- [19] Benter, I.F., Benboubetra, M., Hollins, A.J., et al. (2009) Early Inhibition of EGFR Signaling Prevents Diabetes-Induced up-Regulation of Multiple Gene Pathways in the Mesenteric Vasculature. *Vascular Pharmacology*, **51**, 236-245. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2009.06.008>
- [20] Morieri, M.L., Shah, H.S., Sjaarda, J., et al. (2020) PPARA Polymorphism Influences the Cardiovascular Benefit of Fenofibrate in Type 2 Diabetes: Findings from ACCORD-Lipid. *Diabetes*, **69**, 771-783. <https://doi.org/10.2337/db19-0973>
- [21] Konheim, Y.L. and Wolford, J.K. (2003) Association of a Promoter Variant in the Inducible Cyclooxygenase-2 Gene (PTGS2) with Type 2 Diabetes Mellitus in Pima Indians. *Human Genetics*, **113**, 377-381. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-1000-y>
- [22] Montaigne, D., Butruille, L. and Staels, B. (2021) PPAR Control of Metabolism and Cardiovascular Functions. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 809-823. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00569-6>
- [23] 赵燕琳, 许冰菊, 陆东裕, 等. 桑叶水提物对 2 型糖尿病小鼠花生四烯酸代谢通路的影响[J]. 药学报, 2021, 56(10): 2809-2816.
- [24] 郝伟, 鲁瑾. T 细胞异常在 2 型糖尿病发生发展中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(5): 397-400.