

基于网络药理学方法探索中药治疗 代谢综合征的活性成分及作用机制*

刘艳飞^{1,2}, 孙明月², 姚贺之², 柴露露², 高蕊^{2**}

(1. 北京中医药大学研究生院 北京 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院临床药理研究所 北京 100091)

摘要:目的 探索高频中药治疗代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)的核心作用靶点、主要活性成分及作用机制。方法 以黄芪、茯苓、丹参、泽泻、山楂、半夏、大黄、白术、黄连、川芎为关键词分别检索 TCSP 数据库,按照 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 的条件筛选,获得高频中药的活性成分及其作用靶点;通过 DrugBank、Pharmgkb、CTD、TTD 数据库检索 MS 的疾病靶标;将预测到的成分及 MS 的疾病靶标运用 Cytoscape 软件进行 MS 靶点-中药成分的网络构建,筛选核心靶点及主要活性成分,DAVID 数据库行 KEGG 通路富集。结果 ①高频中药成分可能作用于 PPARG、ESR、eNOS、ADRB2、PTGS1、PTGS2、AR 等 7 个核心靶点,通过调节脂质代谢、调节血压水平、减轻胰岛素抵抗等达到治疗 MS 的效果。②高频中药治疗 MS 的主要活性成分为黄酮类及醌类化合物。③高频中药可能通过调控上游通路胰岛素抵抗通路,下游通路涉及 PPAR、雌激素、TNF 等信号通路及花生四烯酸代谢、脂肪细胞的脂解等作用达到治疗 MS 的作用。结论 高频中药治疗代谢综合征呈现出多成分、多靶点、多通路的作用特点,其主要活性成分可通过调节脂质代谢、调节血压水平、减轻胰岛素抵抗等参与对代谢综合征不同危险因素的调控,进而影响代谢综合征的发展。

关键词:靶点 代谢综合征 活性成分 网络药理学 作用机制

doi: 10.11842/wst.20181126002 中图分类号: R2-031 文献标识码: A

代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)是以肥胖(或超重)、高血糖、高血压、血脂代谢异常等为主要特征的一组临床综合征^[1]。近年来我国 MS 的发病率明显增高,数据显示我国 18 岁以上的成人中 MS 的患病率约为 33.9%,据此估计中国目前有 4.5 亿 MS 患者^[2]。MS 严重威胁着人类的健康,其心血管事件的发病及死亡危险约为非 MS 患者的 2-3 倍^[3]。现代医学采取单一疾病的治疗模式对 MS 的各个组分进行不同方式的干预,尚缺乏整体干预方案。中医药治疗 MS 具有很大的优势,前期课题组采用文献计量学的研究方法,对治疗代谢综合征的中药使用频次进行统计,选取频

次居于前 10 的高频中药行进一步的研究,十味高频中药分别为黄芪、茯苓、丹参、泽泻、山楂、半夏、大黄、白术、黄连、川芎^[4]。本研究采用网络药理学的方法探索高频中药治疗 MS 的主要活性成分、核心靶点及其作用机制,为中医药治疗 MS 提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 MS 相关疾病靶点、基因的查询

以"Metabolic Syndrome"为关键词检索 TTD(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)、DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)、Pharmgkb (<https://www.pharmgkb.org/>)、

收稿日期:2019-09-18

修回日期:2019-10-17

* 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(国中医药科2016ZX10):苓桂术甘汤治疗代谢综合征的配方颗粒与传统饮片随机对照盲态评价临床研究方案,负责人:高蕊;国家科技部“重大新药创制”专项(2017ZX09304003):体现中药特点的重大疾病新药临床评价技术平台建设,负责人:刘婕。

** 通讯作者:高蕊,博士,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中西医结合临床药理。

CTD(<http://ctdbase.org/>)等数据库,去重后获得疾病的相关靶点。通过 Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)数据库查询靶点蛋白的基因名称。

1.2 高频中药活性成分的筛选和靶点预测

本研究以治疗 MS 的高频中药黄芪、茯苓、丹参、泽泻、山楂、半夏、大黄、白术、黄连、川芎为关键词,分别检索 TCMSP 数据库(<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)^[5],以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,对其成分及作用靶点进行筛选构建。

1.3 MS 靶点-高频中药成分相关网络的构建

将 MS 相关疾病靶点与中药成分作用靶点用 UniProt 数据库中的 Gene name 进行标准化命名。将高频中药成分、高频中药成分作用的疾病靶点与 MS 的疾病靶点运用 Excel 表格建立数据库并进行整合,获得高频中药成分作用于 MS 的靶点。采用 Cytoscape 软件构建 MS 靶点-高频中药成分网络,并进行可视化分析等。采用 Cytoscape 软件中的 CytoNCA 插件导出 MS 靶点-高频中药活性成分网络的拓扑数据,计算数据中网络节点度(degree)和介数(betweenness)的中位数。网络节点度(degree)和介数(betweenness)是网络药理分析中的重要参数,定义大于等于 degree 值中位数的 2 倍且具有较高介数(大于等于介数值的中位数)的靶点为核心靶点^[6]。得到 MS 核心靶点后,进一步构建中药治疗 MS 核心靶点-高频中药成分网络,根据核心靶点进行中药治疗 MS 主要活性成分的筛选。

1.4 富集通路分析

通过 DAVID 数据库行 KEGG 通路富集, Bonferroni 法校正后 $P < 0.05$ 的通路被认为是显著富集。

2 结果

2.1 MS 疾病靶点筛选

检索 TTD、DrugBank、Pharmgkb、CTD 数据库获得 161 个 MS 的疾病靶点,结果见表 1。

2.2 高频中药的活性成分及其作用疾病靶点预测

通过 TCMSP 数据库检索到十味高频中药已报道的成分 732 个,以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 作为条件,经筛选后共得到活性成分黄芪 20 个、茯苓 15 个、丹参 65 个、泽泻 10 个、山楂 6 个、半夏 13 个、大黄 16 个、白术 7 个、黄连 10 个、川芎 7 个,同时在 TCMSP 数据库检索中药成分作用的疾病靶蛋白,将中药活性成分作用的疾病靶点与 MS 的疾病靶点进行整合,获得中药成分作

用于 MS 靶点的 608 条结果。十味高频中药成分作用于 MS 的靶点基因的部分结果见表 2。

2.3 MS 靶点-高频中药成分相关网络的构建

利用 Cytoscape 软件建立“MS 靶点—中药成分网络”,详见图 1,该网络有 155 个节点,612 种相互作用关系。通过网络分析发现高频中药成分可作用于 24 个 MS 靶点,利用 cytoscape3.6.0 软件分析计算 MS 靶点—中药成分网络的度(degree)值和介数,截取 24 个 MS 靶点的 degree 值中位数两倍及其以上的节点($degree \geq 10$)且具有较高介数(介数值 ≥ 8.47)的靶点为核心网络靶点,分析获得了 7 个中医治疗 MS 的核心靶点,具体结果见表 3,推测这 7 个靶点可能与高频中药治疗 MS 的作用机制相关。

根据核心网络的筛选,发现有 137 个中药成分可以作用于 7 个 MS 核心靶点,为了进一步分析网络中主要的活性成分,针对 137 个成分及 7 个核心靶点构建“中药治疗 MS 核心靶点-中药成分网络”(图 2),网络分析发现有 26 个成分可以作用于 4 个及以上的靶点,且具有较高的介数(介数值 ≥ 4),分析网络提示这些主要活性成分的变化可能对 MS 靶点-中药成分网络的稳定性会产生较大的影响,从而改变中药治疗 MS 的疗效,推测这 26 个中药成分为高频中药组治疗 MS 的主要活性成分,具体中药成分见表 4。进一步分析 26 个中药活性成分中含有较多的黄酮类化合物(山奈酚、槲皮素、儿茶素、异鼠李素等)、醌类化合物(主要分为丹参酮;丹参内脂类,如四氢丹参酮、亚甲基丹参醌、二氢丹参内脂、新隐丹参酮 II 等)。

将 24 个中药成分作用于 MS 的基因导入 DAVID 数据库进行通路富集分析,排除宽泛的通路,选取 Bonferroni 法校正后 $P < 0.05$ 的通路,具体 KEGG 通路如表 5 所示。

3 讨论

代谢综合征是以肥胖(或超重)、高血糖、高血压、血脂代谢异常等为主要特征的一组临床综合征^[1],本研究运用网络药理学方法对中药治疗代谢综合征的作用机制进行了初步的探讨。研究发现高频中药的主要活性成分黄酮类和醌类化合物可能作用于 AR、PTGS2、PTGS1、ESR2、ADRB2、eNOS、PPARG 等 7 个核心靶点,通过调控上游通路胰岛素抵抗通路,下游信号通路 PPAR 信号通路、雌激素信号通路、TNF 信号

表1 代谢综合征疾病靶点

序号	疾病靶点	序号	疾病靶点	序号	疾病靶点	序号	疾病靶点
1	GNB3	42	PECAM1	82	IL10	122	SLC28A1
2	GHR	43	PDZK1	83	ABCC8	123	RLBP1
3	GH2	44	PDE4D	84	ABCC6	124	CYP2A13
4	FABP2	45	PCK1	85	IGFBP1	125	CD01
5	CSH1	46	PAX4	86	ANXA5	126	SLC13A5
6	CSH2	47	ACACB	87	IDE	127	GPR35
7	AGT	48	NPY	88	ICMT	128	TRPM7
8	ADRB2	49	NPAS2	89	HSPA8	129	PRKAA1
9	ACE	50	NCOA3	90	HMOX1	130	PRKAA2
10	ADIPOQ	51	MTHFR	91	AMPD1	131	PRKAB1
11	TNF	52	MMP3	92	GPX1	132	PRKAB2
12	SLC27A1	53	MMP12	93	ALOX5AP	133	PRKAG1
13	PPARGC1A	54	MMP1	94	GLO1	134	PRKAG2
14	PPARG	55	MKKS	95	GCLM	135	PRKAG3
15	LEP	56	ARNTL	96	GJA4	136	SHBG
16	HSD11B1	57	LTA4H	97	GHSR	137	FADS1
17	UBL5	58	LTA	98	FOXC2	138	SULT1A1
18	UCP2	59	LRP8	99	FNTA	139	TNFRSF1B
19	UCP3	60	LMNA	100	FNTB	140	SEC14L2
20	PPARA	61	LIPC	101	AKAP10	141	ACADSB
21	GHRL	62	LIMK1	102	FGF	142	CYP2A6
22	APOA5	63	LGALS2	103	FDFT1	143	PIK3R1
23	CAPN10	64	HNRNPUL1	104	FADS2	144	SLC16A1
24	CYP11B2	65	LEPR	105	FABP1	145	PIK3R2
25	ENPP1	66	LDLR	106	FAAH	146	CACNA1C
26	MT-TI	67	LCT	107	F3	147	CACNA1D
27	NOS3	68	AR	108	AHSG	148	CACNA1F
28	PPARD	69	KCNJ11	109	ESR2	149	CACNA1S
29	RGS2	70	ITGB2	110	ESR1	150	CACNB1
30	SERPINE1	71	APOE	111	AGTR2	151	CACNB3
31	APOC3	72	IRS1	112	AGTR1	152	CACNB4
32	PTGS2	73	FTO	113	ELN	153	INSR
33	PTGS1	74	PDX1	114	EDN1	154	SIRT1
34	PTGIS	75	APOB	115	DRD2	155	C3
35	PSMA6	76	APOA4	116	ABCA1	156	CLCN6
36	PPP1R3A	77	IL11	117	IGF2BP2	157	CRP
37	PON1	78	IL1A	118	ADRB3	158	HTR2C
38	PLIN	79	IL18	119	ADRA2B	159	INSIG2
39	PLCB4	80	IL15RA	120	RCAN1	160	SCAP
40	ACADS	81	IL15	121	CACNB2	161	INS
41	PER2						

通路等达到治疗代谢综合征的作用。

7个信号通路中最多作用为调节脂质代谢。脂

肪组织是机体内重要的储能器官,也为其他组织或器官提供能量^[7],脂肪细胞的脂解过程是一个复杂的过

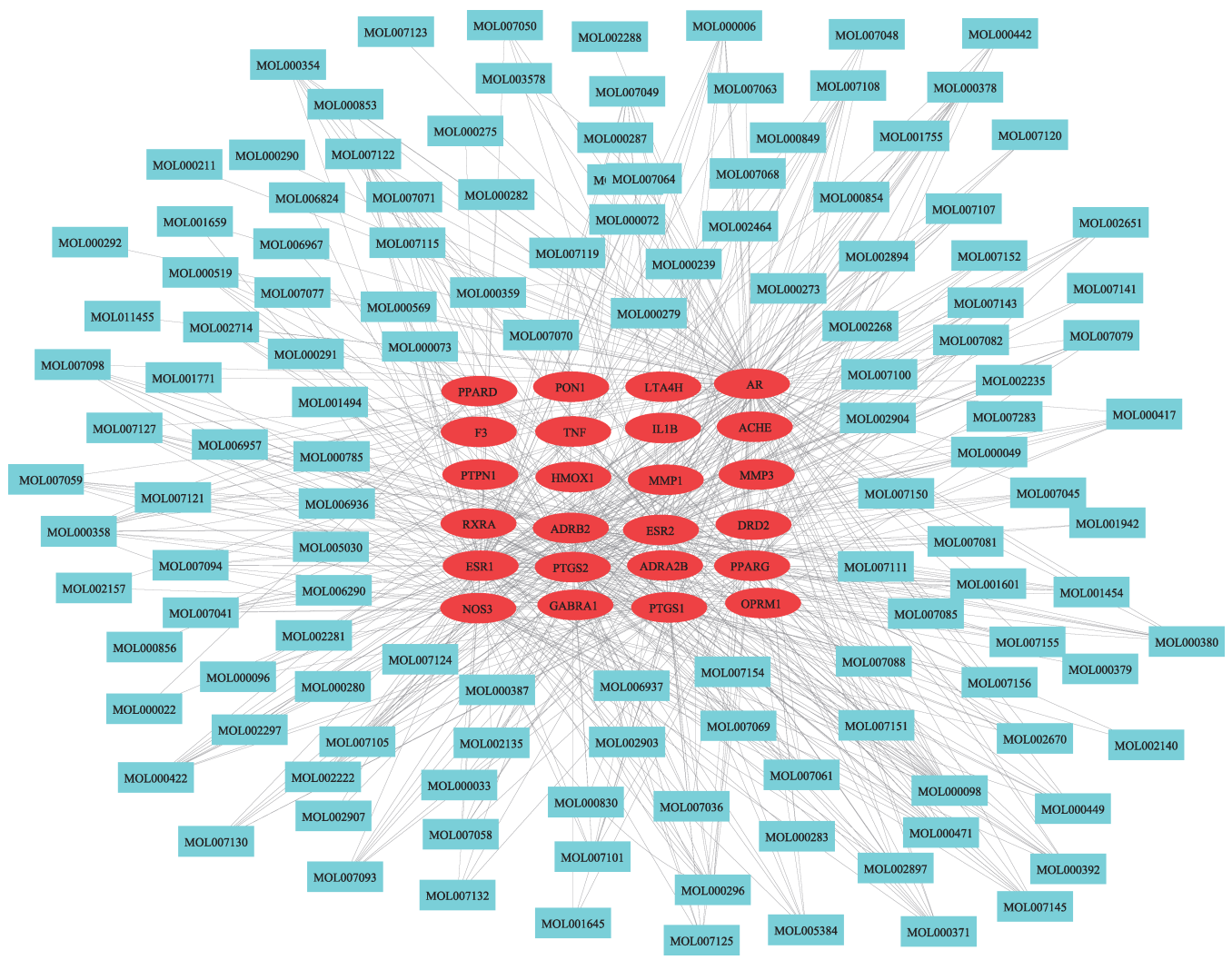


图1 MS靶点—中药成分网络
注:蓝色为中药成分,红色为MS疾病靶点

表2 高频中药成分作用于MS的疾病靶点、基因的结果(部分)

中药成分	基因	中药成分	基因	中药成分	基因
MOL000006	MMP3	MOL000006	ESR1	MOL000006	TNF
MOL000006	PTGS1	MOL000569	ESR1	MOL000006	ESR2
MOL000006	PTGS2	MOL001601	ADRB2	MOL000096	PTGS2
MOL000006	AR	MOL001601	ESR1	MOL000098	ADRB2
MOL000022	PTGS2	MOL001659	ESR1	MOL000098	ESR2
MOL000022	PPARD	MOL001771	ESR1	MOL000098	HMOX1
MOL000022	ESR1	MOL001942	ESR1	MOL000098	IL10
MOL000033	ESR1	MOL002222	ADRB2	MOL000098	MMP1
MOL000033	AR	MOL002222	DRD2	MOL000098	NOS3
MOL000049	PTGS2	MOL002222	ESR1	MOL000098	PPARG

程,由脂肪组织脂解产生的活性物质与代谢性疾病如胰岛素抵抗、糖尿病、脂肪肝、高血压、心血管疾病密

切相关^[8,9]。
核心靶点中PPARG、ESR能够参与脂质的代谢^[10-14]。本研究高频中药活性成分可作用于过氧化物酶 γ 受体(PPARG)、雌激素受体(ESR)等靶点,这一作用主要通过PPAR信号通路、雌激素信号通路、花生四烯酸信号通路实现。过氧化物酶增殖体激活受体 γ 的基因多态性与糖脂代谢有着一定的关系。唐新等^[10]通过测定糖尿病患者与正常健康者PPARG基因的多态性发现PPARG基因可能参与糖尿病患者的糖脂代谢。研究显示PPAR与相关的配体结合激活转录因子,通过调控靶基因而调节机体的脂肪、能量的代谢^[11,12]。高倩等^[13]研究发现,PPAR配体敲除的ob/ob小鼠肥胖和脂肪肝明显加重。Monjo等^[14]研究表明雌激素受体介导,可影响脂肪分布的部位,通过上调不同受

表3 高频中药成分治疗MS的核心靶点

序号	基因名称	靶点名称	中文名称	与MS相关的作用
1	AR	Androgen receptor	雄激素受体	抵抗肥胖,抑制胰岛素抵抗
2	PTGS2	ProstaglandinG/H synthase 2	前列腺素合成酶2	调节血压
3	PTGS1	Prostaglandin G/H synthase 1	前列腺素合成酶1	调节血压
4	ESR2	Estrogen receptor	雌激素受体	调节脂质代谢及骨密度
5	ADRB2	Beta-2 adrenergic receptor	β e 肾上腺素能受体	参与血压的调节
6	eNOS	Nitric-oxide synthase, endothelial	一氧化氮合酶	调节血糖及血管功能
7	PPARG	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	过氧化物酶增殖体激活受体	参与脂质与血糖代谢

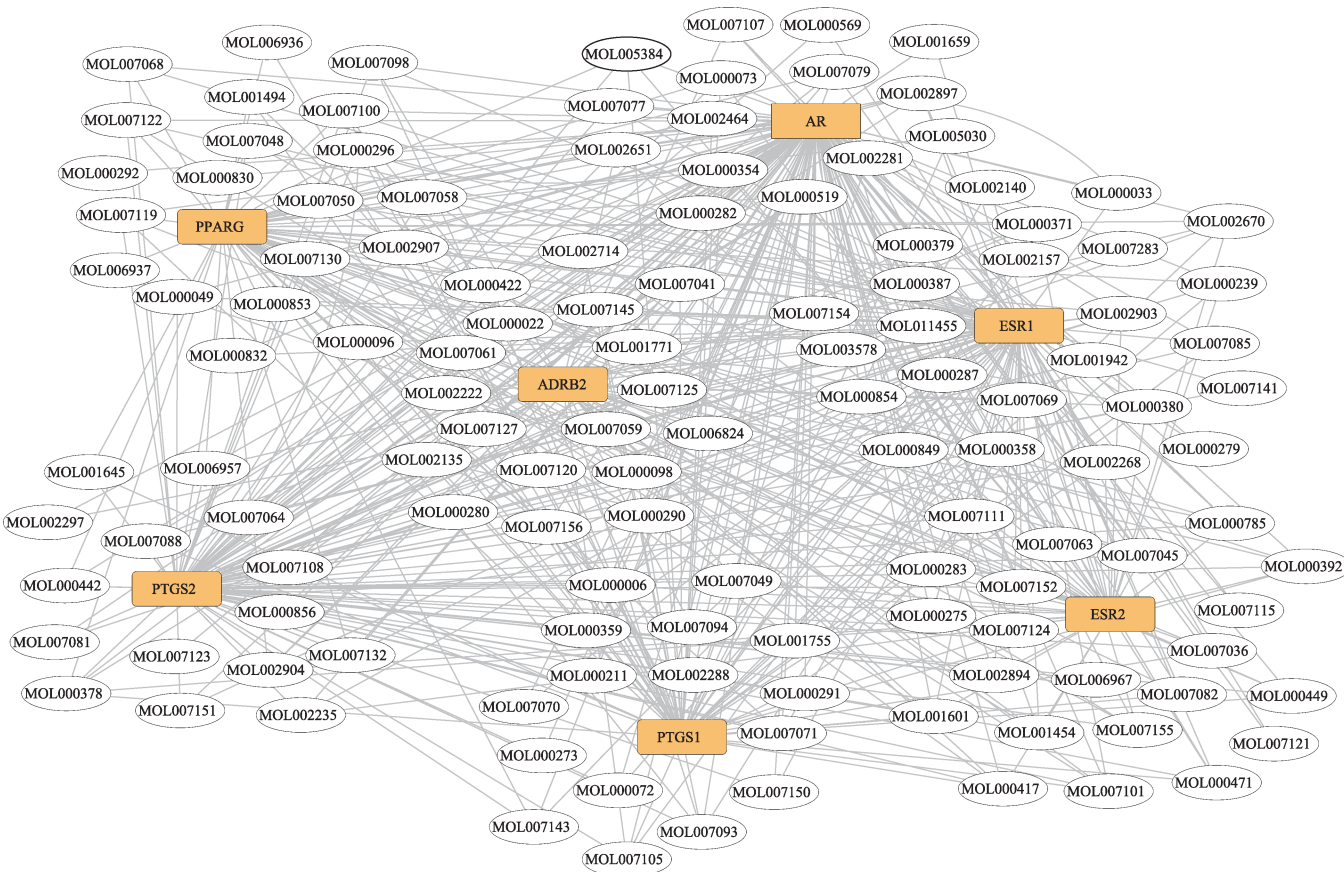


图2 中药治疗MS核心靶点-中药成分网络

注:方形为MS核心靶点,圆形为中药成分

体的表达,促进脂肪的分解。雌激素信号通路通过细胞膜上的雌激素受体进行信号转导,通过调节下丘脑神经肽的水平达到调节脂质代谢、影响能量代谢,同时可促进瘦素及其脂肪酸结合蛋白的分泌,促进脂肪的分解^[15]。花生四烯酸是体内分布最为广泛的多不饱和脂肪酸之一,对于维持细胞膜的结构和功能有着重要的作用^[16,17],文献表明花生四烯酸对胰岛素抵抗及肝糖原输出紊乱具有预防作用^[18],可抑制前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞转化、减少脂肪生成量^[19]。因此,高

频中药可能通过PPAR信号通路、雌激素信号通路、花生四烯酸信号通路、脂肪细胞的脂解作用达到调节脂肪代谢,治疗代谢综合征中血脂异常这一组分。

已知eNOS、ADRB2是调节血管舒缩功能的介质^[20-25],PTGS1、PTGS2具有抗血管收缩介质的作用^[28,29]。内皮一氧化氮合酶(eNOS)可参与血压的调节,有研究表明内皮一氧化氮合酶位点基因突变与高血压的发生有一定的关系^[20],内皮一氧化氮合酶的含量与血清脂联素、一氧化氮联合作用影响着高血压、

表4 高频中药治疗 MS 的主要活性成分

MOL 编号	成分化合物	中文名称	介数
MOL001601	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	1,2,5,6 四氢丹参酮	7
MOL007100	Dihydrotanshinlactone	二氢丹参内脂	7
MOL000098	quercetin	槲皮素	6
MOL000422	Kaempferol	山奈酚	6
MOL000785	palmatine	黄藤素	5
MOL001454	Berberine	小檗碱	5
MOL000286	β -amyrin acetate	香树脂醇乙酸酯	5
MOL002903	(R)-Canadine	四氢小檗碱	5
MOL007041	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮	5
MOL007049	4-methylenemiltirone	4-亚甲丹参新酮	5
MOL007094	danshenspiroketalactone	丹参螺缩酮内脂	5
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷固醇	5
MOL000354	Isorhamnetin	异鼠李素	4
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇	4
MOL000392	Formononetin	芒柄黄花素	4
MOL000417	Calycosin	毛蕊异黄酮	4
MOL007069	przewaquinone c	紫丹参素 C	4
MOL007079	Tanshinaldehyde	拟丹参醛	4
MOL007093	dan-sheXinkun d	丹参新醌 D	4
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	美迪紫檀素	4
MOL000073	ent-Epicatechin	儿茶素	4
MOL005384	Suchilactone	苏奇内脂	4
MOL007061	Methylenetanshinquinone	亚甲基丹参醌	4
MOL007098	deoxyneocryptotanshinone	脱氧基新隐丹参酮	4
MOL007124	neocryptotanshinone ii	新隐丹参酮 II	4
MOL005928	isoferulic acid	异阿魏酸	4

表5 KEGG 通路富集结果

Pathway ID	Pathway description	Gene count	与 MS 相关性
3320	PPAR signaling pathway	4	调节脂质及糖代谢
4915	Estrogen signaling pathway	4	调节脂质及骨代谢
4668	TNF signaling pathway	5	抗炎
4080	Arachidonic acid metabolism	3	调节糖脂代谢, 抗炎
4923	Regulation of lipolysis in adipocytes	3	调节脂肪代谢
4931	Insulin resistance	3	调节脂质及糖代谢
4932	Non-alcoholic fatty liver	3	调节脂质及糖代谢

糖尿病患者的血压、血糖水平^[21-23]。研究发现当阻断大鼠脑内 eNOS 的活性时,大鼠的平均动脉压会升高,在高血压发病前期,大鼠脑内的 eNOS 的活性降低,参与了高血压的生成,在形成稳定性高血压时,eNOS 的活性会出现升高以代偿性地降低血压,因此,eNOS 在血压变化的过程中起着重要的作用^[24]。 β 2 肾上腺素能受体是交感神经的重要组成部分之一,若其功能障碍,可导致高血压(主要为原发性高血压)的发生,当 β 2 上

肾上腺素能受体功能的基因表型(如 Arg16Gly、Thr164Ile、Gln27Glu 等)发生改变时,患者的血压会发生明显的变化^[25-27]。前列腺素 G/H 合酶(PTGS)内皮源性血管舒张因子可以前列环素受体 G 蛋白耦联受体结合,激活 G 蛋白,引起细胞内 cAMP 水平升高,cAMP 激活蛋白激酶 A,引起血小板聚集性抑制,血管平滑肌松弛 因此前列环素及其类似物可产生对抗血管收缩介质的作用,引起血压的降低^[28,29]。因此,高频中药

可能作用于eNOS、ADRB2、PTGS1、PTGS2参与调节代谢综合征患者的血压水平。

此外,肥胖、糖尿病、高脂血症、高血压等与代谢相关的疾病逐年增多,而胰岛素抵抗是上述疾病共同的危险因素及病理基础,胰岛素信号通路任何一位点的异常都可导致胰岛素抵抗^[30]。肥胖是发生在脂肪组织中的炎症状态,肥胖引起的胰岛素抵抗可能与炎症细胞因子(如TNF- α)的表达增加有关^[31],研究发现TNF- α 处理脂肪细胞表现出胰岛素信号和糖摄取降低,TNF- $\alpha^{-/-}$ 小鼠高脂饮食诱导肥胖后与对照组相比,血糖和胰岛素水平明显降低,葡萄糖和胰岛素敏感性得到改善^[32]。雄激素受体介导雄激素发挥作用,雄激素的水平与肥胖、糖脂代谢相关。雄激素受体介导雄激素发挥作用,雄激素水平过高的女性,如多囊卵巢综合征患者,可出现肥胖、糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗以及糖尿病等肥胖相关疾病^[33,34]。本研究发现高频中药可以作用于雄激素及胰岛素抵抗信号通路达到减轻代谢综合征患者肥胖及胰岛素抵抗的问题。

26个中药活性成分中含有较多的黄酮类化合物(山奈酚、槲皮素、儿茶素等)、醌类化合物(丹参酮、丹参内脂类等)。文献研究显示,黄酮类化合物如儿茶素、槲皮素等均对动物实验性脂质代谢异常、动脉粥样硬化具有较好的防治作用^[35-37]。于春刚等^[38]建立鹌鹑高脂食饵性动脉粥样硬化模型后,将其随机分为空白对照组、洛伐他汀组(79.5 mg·kg⁻¹)及儿茶素低剂量组(20 mg·kg⁻¹)、中剂量组(40 mg·kg⁻¹)、高剂量组(80 mg·kg⁻¹),结果显示与模型组相比,儿茶素中剂量组血清高密度脂蛋白胆固醇含量明显升高,各剂量组肝脏脂肪变分级明显低于模型组,研究表明儿茶素具

有调节血脂和预防动脉粥样硬化的作用。吕丽等^[39]将动脉粥样硬化模型大鼠分为空白对照组、辛伐他汀组(4 mg/kg/d)、槲皮素高剂量组(50 mg/kg/d)及低剂量组(25 mg/kg/d),实验结果表明槲皮素可降低动脉粥样硬化大鼠血脂甘油三酯及总胆固醇水平,实现其抗动脉粥样硬化的作用,其作用机制可能与激活PI3K/Akt/NF- κ b通路有关。醌类化合物如丹参酮联合西药可明显降低高血压患者的血压和血脂水平^[40,41]。杨文聪等^[40]将80例原发性高血压患者随机分为卡托普利对照组,丹参酮II A联合卡托普利的治疗组,予以药物治疗8周后结果显示两组的血压均有下降;与对照组相比,治疗组患者的血压水平明显降低,血管内皮一氧化氮含量明显增加、内皮素-1含量明显降低,结果提示丹参酮II A联合卡托普利可以显著降低原发性高血压患者的血压水平,其作用机制可能与调控血管内皮功能有关。以上提示黄酮类化合物和醌类化合物具有抗代谢综合征危险组分的作用,其可能是治疗MS的重要成分群组,在后续药效物质基础及分子机制的研究中可加以关注。

高频中药治疗代谢综合征呈现出多成分、多靶点、多通路的作用特点,其主要活性成分可通过调节脂质代谢(如PPARG、ESR等)、调节血压水平(如eNOS、ADRB2、PTGS1、PTGS2等)、减轻胰岛素抵抗等作用参与对代谢综合征不同危险因素的调控,进而影响代谢综合征的发展。本研究为后续系统开展中药治疗代谢综合征的药效物质基础及分子作用机制提供了一定的理论依据。

参考文献

- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*, 2011, 9: 48.
- Lu J, Wang L, Li M, et al. Metabolic Syndrome among Adults in China-The 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*.2016;jc20162477.
- 智明, 杨华. 代谢综合征与心血管疾病. 人民军医, 2008, 51(11): 715.
- 刘艳飞. 中药治疗MS的药物筛选及分子作用机制研究. 北京中医药大学硕士研究生学位论文, 2018.
- Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *J Cheminformatics*, 2014, 6(1): 13.
- Missiuro P V, Liu K, Zou L, et al. Information flow analysis of interactome networks. *Plos Comput Biol*, 2009, 5(4): e1000350.
- Carmen G, Victor S. Signalling mechanisms regulating lipolysis. *Cell Signal*, 2006, 18: 401-408.
- Ouchi N, Parker J L, Lugus J J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 85-97.
- Flier A S, Limerick J S. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*, 2010, 31: 228-235.
- 唐新, 林婴, 黄文芳, 等. PPARG基因单核苷酸多态性与2型糖尿病血脂异常的相关性研究. 检验医学, 2009, 24(3): 190-193.

- 11 Karen L H, Bridget M C, Pamela J S. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and its ligands: A review. *Domest Anim Endocrine*, 2002, 22: 21-23.
- 12 Adams M, Reginato M J, Shao D, *et al.* Transcriptional activation by peroxisome proliferator activated receptor is inhibited by phosphorylation at a consensus mitogen-activated protein kinase site. *J Bio l Chem*, 1997, 272: 5128-5132.
- 13 高倩. PPAR α 信号通路在小鼠脂肪肝形成过程中的作用研究. 西北农林科技大学博士研究生学位论文, 2016.
- 14 Monjo M, Pujol E. $\alpha 2$ -to $\beta 3$ -Adrenoceptor switch in 3T3-L1preadipocytes and adipocytes: modulation by testosterone 17 β -estradiol, and progesterone. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*, 2005, 289(1): E145-E150.
- 15 Zengin A, Nguyen A D, Wong I P, *et al.* Neuropeptide Y mediates the short-term hypometabolic effect of estrogen deficiency in mice. *Inter J Obesity*, 2013, 37(3): 390-398.
- 16 Hiroyuki N, toshihiko M. The role of sphingolipids in arachidonic acid metabolism. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124: 307-312.
- 17 陶迎秋, 梁统, 周克元. 花生四烯酸三条代谢通路在炎症反应中的作用. 国际免疫学杂志, 2010(4): 303-306.
- 18 吴勉云. 高脂诱导胰岛素抵抗机理及花生四烯酸对胰岛素抵抗预防作用研究. 华中科技大学博士学位论文, 2007.
- 19 李惠侠, 杨公社, 卢建雄, 等. 花生四烯酸对大鼠前体脂肪细胞生长与分化的影响. 中国生物化学与分子生物学, 2005, 21(6): 743-747.
- 20 李海明, 张源波, 和渝斌. 一氧化氮及相关特殊体液因子与高血压的相关性. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(12): 1544-1548+1551.
- 21 宋静, 姜荣艳, 柴国禄, 等. 糖尿病合并高血压患者血清脂联素与一氧化氮、一氧化氮合酶的关系. 黑龙江医药科学, 2009, 32(6): 54-55.
- 22 刘录山, 危当恒, 杨永宗. 高密度脂蛋白和氧化型高密度脂蛋白对 ECV-304 分泌一氧化氮、一氧化氮合酶和内皮素的影响. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(5): 421-423.
- 23 阿立翔. microRNA-27a 通过抑制 PPAR γ 调控肥胖大鼠血管内皮一氧化氮释放的机制研究. 吉林大学硕士学位论文, 2016.
- 24 Qadri F, Arens T, Schwarz E C, *et al.* Brain nitric oxid esynthase activity in spontaneously hypertensive rats during the development of hypertension. *Hypertens*, 2003, 21(9): 1687-1694.
- 25 Pereira A C, Floriano M S, Mota G F, *et al.* Beta2-adrenoceptor functional gene variants, obesity and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension*, 2003, 42(2): 685-692.
- 26 Herrmann S M, Nicaud V, Tired L, *et al.* Polymorphism of the beta(2)-adrenergic receptor gene and essential hypertension: the ECTIM and PEGASE studies. *Hypertension*, 2002, 20(2): 229-235.
- 27 吴弘, 蔡刚明, 陈华, 等. 高血压患者 $\beta 2$ -肾上腺能受体基因编码区三个单核苷酸多态性研究. 中华心血管病杂志, 2001, 29(4): 198-202.
- 28 Gombert-Maitland M, Preston I R. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension: new directions. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005, 26(4): 394.
- 29 杨军录, 张爱荣. 长期环前列腺素的治疗对原发性肺动脉高血压和心输出量的影响. 山西医药杂志, 2018, 47(13): 1558-1561.
- 30 Nakamura A, Sato K, Kanazawa M, *et al.* Impact of decreased insulin resistance by ezetimibe on postprandial lipid profiles and endothelial functions in obese, non-diabetic-metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*, 2019, 34(6): 916-925.
- 31 Karczewski J, Śledziwski E, Baturo A, *et al.* Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*, 2018, 29: 83-94.
- 32 Lu J C, Chang Y T, Wang C T, *et al.* Trichostatin A modulates thiazolidinedione mediated suppression of tumor necrosis factor α -induced lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71517.
- 33 尹利军, 王晓慧. 雄激素及其受体在肥胖、肥胖相关疾病及糖脂代谢紊乱中的作用. 生理学报, 2018, 3(18): 1-20
- 34 Moretti C, Lanzolla G, Moretti M, *et al.* Androgens and hypertension in men and women: a unifying view. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(5): 44.
- 35 夏国斌. 典型儿茶素和茶黄素分离分析及其缓解雌性 db/db 小鼠 MS 的研究. 浙江大学博士学位论文, 2016.
- 36 高远. 乌龙茶多酚及其儿茶素单体的降脂减肥作用研究. 南京农业大学硕士学位论文, 2012.
- 37 张敏. 槲皮素调节胆固醇代谢作用的途径分析. 中国人民解放军军事医学科学院博士学位论文, 2016.
- 38 于春刚, 李荣运, 刘占涛, 等. 儿茶素对实验性动脉粥样硬化模型血脂水平影响. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(4): 324-326.
- 39 吕丽. 基于 PI3K/Akt/NF- κ b 信号通路槲皮素抗动脉粥样硬化作用研究. 吉林大学博士学位论文, 2017.
- 40 杨文聪, 黄芳, 席洋波, 等. 丹参酮 II A 联合卡托普利对原发性高血压作用及血管内皮功能的影响. 中国临床医生杂志, 2018, 46(7): 785-786.
- 41 朱杰. 丹参酮 II _A 磺酸钠注射液联合贝那普利治疗原发性高血压的疗效观察. 现代药物与临床, 2015, 30(4): 409-412.

A Network Pharmacology Approach to Explore the Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in Metabolic Syndrome

Liu Yanfei^{1,2}, Sun Mingyue², Yao Hezhi², Chai Lulu², Gao Rui²

(1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Institute of Clinical

Pharmacology of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: Objective To explore the core target, main active components and mechanism of high frequency traditional Chinese medicine in the treatment of metabolic syndrome. Methods TCMSD databases were retrieved using *Radix Astragali seu Hedysari*, *Poria*, *Radix Salviae Miltiorrhizae*, *Rhizoma Alismatis*, *Fructus Crataegi*, *Rhizoma Pinelliae*, *Radix et Rhizoma Rhei*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Rhizoma Coptidis*, *Rhizoma Ligustici Chuanxiong* as keywords. According to the condition that OB is greater than 30% and DL is greater than 0.18, the chemical components and action targets of high-frequency traditional Chinese medicine were obtained. Then the disease target of metabolic syndrome was retrieved by DrugBank Pharmgkb, CTD, and TTD database. The predicted components and the disease targets of metabolic syndrome were constructed into component-target network by using Cytoscape software to screen the core target and its main active components and the relevant pathways were set up by using BinGO and DAVID. The potential active components and their mechanisms are explored by means of network and pathway. Results ① The components of high-frequency traditional Chinese medicine may act on 7 core target proteins, such as PPARG, ESR, eNOS, ADRB2, PTGS1, PTGS2, AR, etc. to regulate lipid metabolism, regulate blood pressure level, reduce insulin resistance to achieve the effect of the treatment of metabolic syndrome. ② The main active components of TCM treatment of metabolic syndrome are flavonoids and quinines. ③ The main pathway of TCM treatment of metabolic syndrome is PPAR signaling pathway, Estrogen signaling pathway, TNF signaling pathway, arachidonic acid metabolism, regulation of lipolysis in adipocytes, insulin resistance. Conclusion High frequency traditional Chinese medicine for metabolic syndrome is characterized by multiple components, multiple targets and multiple pathways. Its main active components can participate in the regulation of different risk factors of metabolic syndrome by regulating lipid metabolism, blood pressure level, weight loss and insulin resistance. Thus, it can affect the development of metabolic syndrome.

Keywords: Target, Metabolic syndrome, Active ingredients, Network pharmacology, Mechanism of action.

(责任编辑:周阿剑, 责任译审:邹建华)