

李风雷<sup>1,2</sup>, 韩紫阳<sup>3</sup>, 朱杰<sup>4</sup>

(1.南京中医药大学翰林学院,江苏 泰州 225300;

2.泰州市城西街道卫生服务中心,江苏 泰州 225300;

3.南京中医药大学中医学院,江苏 南京 210046;

4.江苏卫生健康职业技术学院,江苏 南京 210029)

**摘要:**目的 基于数据挖掘获得中药治疗胰岛素抵抗的核心药对,利用网络药理学及分子对接技术探讨该核心药对治疗胰岛素抵抗的作用机制。方法 计算机检索中国知网、万方、维普数据库筛选中药治疗胰岛素抵抗的方药并进行数据分析,将文献数据挖掘获得的中药治疗胰岛素抵抗的核心药对成分导入 TCMSP,筛选后得到核心药对的中药成份靶点及目标靶点;采用关键词“insulin resistance”检索 GeneCards、OMIM、Pharmgkb、DisGeNET 数据库得到胰岛素抵抗的作用靶点,绘制疾病与药物相关的靶基因的 Venn 图,将疾病与药物相关靶基因导入 Cytoscape 构建中药调控网络;将药对与疾病相关靶点导入 String,选择“Homo Sapiens”,构建蛋白互作网络;利用 Metascape,选择“H.sapiens”对核心药对进行个性化的 GO 和 KEGG 富集分析,利用 KEGG 网站获取 KEGG 通路图,利用 PyMoL 及 AutoDock Vina 软件进行分子对接。结果 数据挖掘显示,单味中药治疗胰岛素抵抗按疗效可分为补肾益气、活血化痰、补气健脾和清热补阴药,其中黄芪(163 次)、丹参(127 次)、茯苓(116 次)在治疗胰岛素抵抗中出现频率较高;两药组合药对治疗胰岛素抵抗中黄芪-丹参药对链接性最强;黄芪-山药-丹参作为中药复方治疗胰岛素抵抗置信度关联性最强的药对与疾病共有 203 个治疗核心靶点;黄芪-山药-丹参药对的核心成分有槲皮素、木犀草素、山奈酚,这些成分主要通过对无机物、有毒物质、脂多糖反应,与转录因子、蛋白激酶结合等生物学过程,作用于 STAT3、TP53 和 MAPK1 来治疗胰岛素抵抗,其富集程度最高的通路为 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications。结论 胰岛素抵抗是全球常见疾病,其中医治疗以活血化痰、补益脾肾为主;黄芪-山药-丹参药对可以通过潜在作用靶点,如 STAT3、TP53 和 MAPK1 等多途径通路治疗胰岛素抵抗,可能成为中药治疗胰岛素抵抗的潜在方向之一。

**关键词:**胰岛素抵抗;黄芪;山药;丹参;分子对接;数据挖掘

中图分类号:R259

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.20.002

文章编号:1006-1959(2022)20-0005-07

## Study on Mechanism of Chinese Medicine in Treating Insulin Resistance Based on Literature Data Mining and Network Pharmacology

Li Feng-lei<sup>1,2</sup>, HAN Zi-yang<sup>3</sup>, ZHU Jie<sup>4</sup>

(1.Nanjing University of Chinese Medicine Hanlin College,Taizhou 225300,Jiangsu,China;

2.Taizhou Chengxi Street Health Service Center,Taizhou 225300,Jiangsu,China;

3.College of Traditional Chinese Medicine,Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210046,Jiangsu,China;

4.Jiangsu Vocational and Technical College of Health,Nanjing 210029,Jiangsu,China)

**Abstract: Objective** To obtain the core drug pairs of traditional Chinese medicine for insulin resistance in the database based on data mining and explore the mechanism of the core drug pair of traditional Chinese medicine for insulin resistance by using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The prescriptions of traditional Chinese medicine in the treatment of insulin resistance were screened by computer retrieval of CNKI, Wanfang and VIP databases, and the data were analyzed. The core drug pairs of traditional Chinese medicine in the treatment of insulin resistance obtained by literature data mining were imported into TCMSP, and the traditional Chinese medicine component targets and target targets of core drug pairs were obtained after screening. The key words "insulin resistance" were used to search GeneCards, OMIM, Pharmgkb and DisGeNET databases to obtain the targets of insulin resistance, and the Venn diagram of target genes related to diseases and drugs was drawn. The target genes related to diseases and drugs were introduced into Cytoscape to construct the regulatory network of traditional Chinese medicine. The drug pair and disease-related targets were imported into String, and "Homo Sapiens" was selected to construct a protein interaction network. Using Metascape, "H. sapiens" was selected for personalized GO and KEGG enrichment analysis of the core drug pair. The KEGG pathway map was obtained using the KEGG website, and molecular docking was performed using PyMoL and AutoDock Vina software. **Results** Data mining showed that according to the curative effect of single Chinese medicine in the treatment of insulin resistance, it could be divided into tonifying kidney and replenishing qi, promoting blood circulation and removing blood stasis, tonifying qi and invigorating spleen, clearing heat and nourishing yin drugs. Among them, Astragalus membranaceus (163 times), Salvia miltiorrhiza (127 times) and Poria cocos (116 times) had higher frequency in the treatment of insulin resistance. In the treatment of insulin resistance, Astragalus membranaceus-Salvia miltiorrhiza herb pair had the strongest linkability; there were 203 core therapeutic targets in the drug pair and disease with the strongest confidence correlation in the treatment of insulin resistance with traditional Chinese medicine compound. Quercetin, luteolin and kaempferol were the core components of Astragalus membranaceus-Common yam

基金项目:泰州市科技支撑计划(社会发展)项目(编号:TS202023)

作者简介:李风雷(1983.10-),男,江苏丰县人,硕士,讲师,主治中医师,主要从事老年疾病的中医康复研究

通讯作者:朱杰(1982.2-),男,江苏丹阳人,博士,讲师,主要从事中医药在慢性代谢性疾病中的应用研究

rhizome-Salvia miltiorrhiza herb pair. These components mainly act on STAT3, TP53 and MAPK1 to treat insulin resistance by reacting with inorganic substances, toxic substances, lipopolysaccharide, transcription factors, protein kinases and other biological processes. The most enriched pathway was AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications. **Conclusion** Insulin resistance is a common disease in the world, the treatment of traditional Chinese medicine to promote blood circulation, tonifying spleen and kidney; Astragalus membranaceus-Common yam rhizome-Salvia miltiorrhiza herb pair can treat insulin resistance through potential targets, such as STAT3, TP53 and MAPK1, which may become one of the potential directions of traditional Chinese medicine in the treatment of insulin resistance.

**Key words:** Insulin resistance; Astragalus membranaceus; Common yam rhizome; Salvia miltiorrhiza; Molecular docking; Data mining

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 作为代谢功能紊乱的表现之一<sup>[1]</sup>, 在早期糖尿病<sup>[2]</sup>、多囊卵巢综合征<sup>[3]</sup>、非酒精性脂肪肝<sup>[4]</sup>等多种代谢性疾病中有重要作用, 同时也与神经功能受损等问题密切相关<sup>[5,6]</sup>。近年来, 胰岛素抵抗患者人数在世界范围内迅速增加<sup>[7]</sup>, 但胰岛素抵抗具体的作用机制尚不明确。Onyango AN<sup>[8]</sup>将胰岛素抵抗潜在的机制归结为在多种因素诱导下的细胞应激(氧化应激、内质网应激、遗传毒性应激等)、应激反应(蛋白质反应、DNA 损伤反应、细胞凋亡、炎症反应等)和应激反应网络(自噬、抗氧化等)共同作用于肝脏、骨骼肌、脂肪等胰岛素靶细胞从而达到抑制胰岛素信号传导的作用。目前, 西医对于胰岛素抵抗的治疗以二甲双胍、噻唑烷二酮类药物为主, 但易出现不耐受、水钠潴留与体重增加等副作用<sup>[9]</sup>。而中医药具有多角度、多靶点、副作用较小等优势, 对胰岛素抵抗的治疗具有明显的优势<sup>[10]</sup>, 因此, 从中医药的角度寻找潜在的高效治疗胰岛素抵抗的作用机制成为迫在眉睫的问题。网络药理学可通过构建药物-靶点-疾病调控网络探究疾病潜在的作用机制<sup>[11]</sup>。本研究通过数据挖掘的方式, 统计整理中国知网、万方和维普数据库内中医治疗胰岛素抵抗的方药, 获得中药治疗胰岛素抵抗用药规律与常用药对, 并研究中药治疗胰岛素抵抗核心药对的成分和靶点, 探讨其治疗胰岛素抵抗的作用机制, 为中医治疗胰岛素抵抗提供更多的理论基础和依据。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 以“中药”“胰岛素抵抗”为关键词, 检索中国知网(CNKI)、万方数据(Wanfang Database)、维普数据库(CSTJ)内中药治疗胰岛素抵抗的相关文献。检索时间为 1990 年 1 月 1 日-2022 年 3 月 29 日, 对文献进行整理归纳。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: ①样本量 $\geq 10$ ; ②中药复方治疗胰岛素抵抗的临床研究文献; ③文献中胰岛素抵抗患者的诊断标准明确; ④文献中有完整的方药; ⑤胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=患者空腹血糖(FPG) $\times$ 空腹血浆胰岛素(FINS)/22.5 $\geq 2.8$ <sup>[14]</sup>。排除标准: ①中药复方治疗胰岛素抵抗的临床疗效不明确; ②重复方药; ③综述与基础实验类文献; ④文献中无治疗胰岛素抵抗的完整方药。

## 1.3 方法

1.3.1 数据库的建立 通过在中国知网数据库、万方数据库、维普数据库数据库筛选后共获得 307 篇中药治疗胰岛素抵抗相关文献, 共涉及 270 种中药。将纳入文献中涉及中药复方的具体中药名称录入 Excel 并构建有效数据库。

1.3.2 数据库的规范 按照纳入及排除标准对数据库进行整理筛选, 并参照《中华人民共和国药典》(2020 年版)对文献中的中药名进行统一规范, 如“山萸肉”改为“山茱萸”“炒白芍”改为“麸炒白芍”等。

1.4 数据分析 将获取的 307 个方药中的中药进行频次统计并构建关联矩阵, 通过 SPSS Molder 18.0 软件, 设置最大链接数为 80, 强链接下限为 35, 构建关联矩阵网络, 再选取两药组合药对链接 $\geq 6$ 的药物, 导入 cytoscape 进行可视化分析。采用 Apriori 进行建模, 设置最小规则置信度为 70%, 最小条件支持度为 10, 最大前项数为 2。最后, 运用 SPSS 软件对频数 $>30$ 的中药进行聚类分析, 度量标准为 Pearson 相关性。

1.5 中药核心药对的网络药理学分析 将文献数据挖掘获得的中药治疗胰岛素抵抗的核心药对成分分别导入 TCMSP, 设置口服利用度(OB) $\geq 30\%$ , 类药性(DL) $\geq 0.18$ , 筛选后得到核心药对的中药成份靶点及目标靶点。通过关键词“insulin resistance”检索 GeneCards、OMIM、Pharmgkb、DisGeNET 数据库得到疾病作用的靶点, 并绘制疾病与药物相关的靶基因的 Venn 图。然后, 将疾病与药物相关靶基因导入 Cytoscapes 并构建中药调控网络; 将药对与疾病相关靶点导入 String, 选择“Homo Sapiens”, 构建蛋白互作网络。最后, 利用 Metascape, 选择“H.sapiens”并进行个性化分析可获得核心药对的 GO 和 KEGG 富集分析并利用 KEGG 网站获取 KEGG 通路图。

## 2 结果

2.1 单味中药使用频数统计 共获取文献 307 篇(知网 230 篇, 维普 19 篇, 万方 58 篇), 涉及 270 种不同中药, 中药总频次为 3095 次。其中频次 $>30$ 的单位中药共有 27 种, 见表 1。其中频数较高的有黄芪(163 次)、丹参(127 次)、茯苓(116 次)和黄连(101 次)。

表 1 高频单味中药治疗胰岛素抵抗的频数分布(频数>30)

中药	频数(次)	频率	中药	频数(次)	频率
黄芪	163	5.27%	赤芍	52	1.68%
丹参	127	4.10%	山茱萸	51	1.65%
茯苓	116	3.75%	麦冬	48	1.55%
黄连	101	3.26%	山楂	47	1.52%
白术	86	2.78%	党参	43	1.39%
山药	78	2.52%	熟地黄	42	1.36%
苍术	77	2.49%	枸杞子	41	1.32%
甘草	74	2.39%	白芍	38	1.23%
地黄	73	2.36%	川芎	37	1.20%
葛根	73	2.36%	淫羊藿	35	1.13%
泽泻	59	1.91%	知母	35	1.13%
当归	57	1.84%	菟丝子	34	1.10%
柴胡	52	1.68%	桃仁	31	1.00%
陈皮	52	1.68%			

2.2 单味中药使用情况的聚类分析 利用 SPSS 软件对数据进行聚类分析,见图 1。高频药物主要可分为 4 大类。第一类中药的主要作用为补肾益气,组成包括山茱萸、熟地黄、山药、枸杞子、丹参、葛根、黄芪、淫羊藿和菟丝子,第二类中药主要具有活血化瘀、补益气血的功效,组成包括当归、川芎、赤芍、桃仁和甘草,其组合与中医养血祛瘀复方“生化汤”加减方关系密切,第三类中药主要具有补气健脾的功效,其组成有柴胡、白芍、泽泻、山楂、苍术、陈皮、白术、党参和茯苓,第四类为清热补阴药,中药主要有黄连、知母、地黄和麦冬。

2.3 两药组合关联共现网络可视化 两药组合药对(链接≥6)共 602 组,涉及 85 种不同的中药,通过

cytoscape 软件进行可视化网络,见图 2。其中颜色越深表示链接越多,颜色越浅表示链接越少。链接较强的药对有黄芪-丹参(76 条)、黄芪-山药(56 条)、黄芪-茯苓(55 条)、黄芪-葛根(51 条)、丹参-茯苓(51 条)和茯苓-白术(57 条)。

2.4 中药复方治疗胰岛素抵抗关联规则分析 运用 SPSS Modeler 18.0 软件和 Apriori 算法进行关联规则分析,选择最小规则置信度为 70%,最低条件支持度≥10%,最大前项数为 2,提升度≥1,按置信度的大小,共获得 8 个药对,其中黄芪-山药-丹参药对为置信度关联性最强的药对,为网络药理学和分子对接做准备,见表 2。

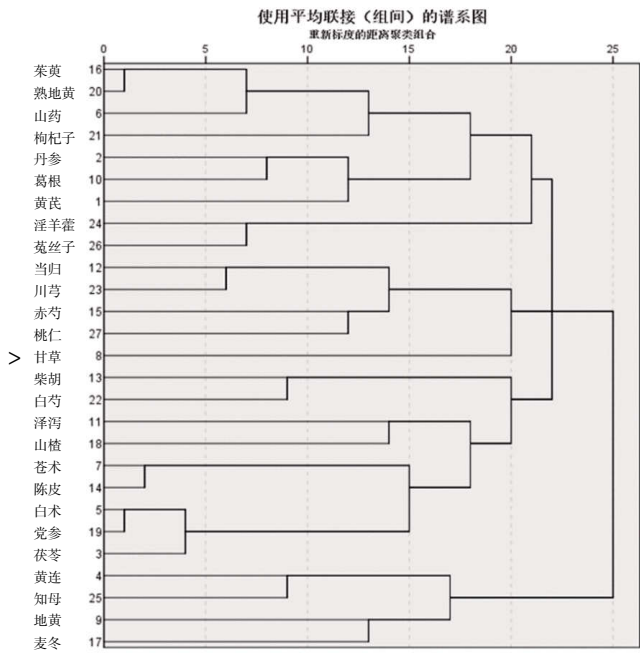


图 1 单味中药使用情况的聚类分析

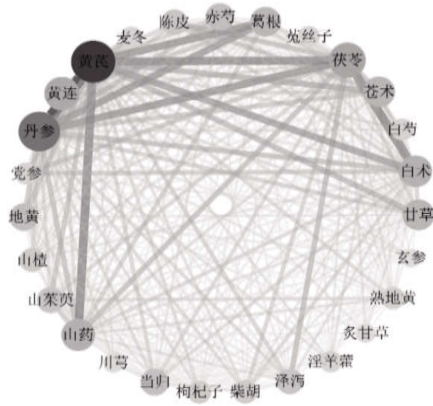


图 2 两药组合关联共现网络可视化

2.5 基于网络药理学分析黄芪-山药-丹参药对治疗胰岛素抵抗的作用机制 黄芪-山药-丹参药对为置信度关联性最强药对且提升度>1,可以作为治疗胰岛素抵抗的核心药对。通过 TCMSP 网站筛选并获取黄芪、山药、丹参的有效活性成份 101 个,并进一步获取其目标靶点。

2.5.1 黄芪-山药-丹参药对治疗胰岛素抵抗的相关作用靶点 黄芪-山药-丹参药对治疗胰岛素抵抗的相关作用靶点见图 3,左侧为药对相关靶点,共有 226 个,右侧为疾病相关靶点,共有 5029 个,取两者交集共获得 203 个黄芪-山药-丹参药对治疗胰岛素抵抗的相关作用靶点。

2.5.2 GO 与 KEGG 富集分析 通过 Metascape 和 KEGG 网站对目标蛋白进行 GO 与 KEGG 富集分析,见图 4、图 5。GO 富集分析显示,生物学过程 (BP) 中富集度较高的有对无机物的反应(response to inorganic substance) 为 47.6,对有毒物质的反应(response to toxic substance)为 44.0,对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)为 39.4。细胞成分 (CC) 中富集度较高的有膜筏 (membrane raft) 为

表 2 中药复方治疗胰岛素抵抗的关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比
黄芪	山药 and 丹参	10.96774194	82.35294118
黄芪	苍术 and 丹参	10.32258065	78.12500000
茯苓	党参	13.87096774	74.41860465
茯苓	党参 and 白术	10.00000000	74.19354839
白术	党参	13.87096774	72.09302326
白术	党参 and 茯苓	10.32258065	71.87500000
黄芪	山药	25.16129032	71.79487179
黄芪	葛根 and 丹参	15.48387097	70.83333333

黄芪-山药-丹参药对对相关靶点 胰岛素抵抗相关靶点

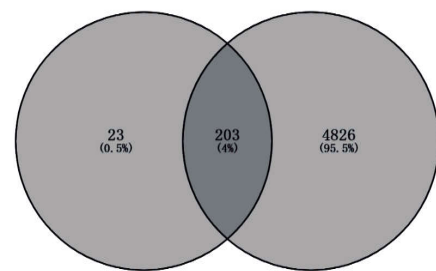


图 3 黄芪-山药-丹参药对与胰岛素抵抗共同作用相关靶点

22.5,受体复合体(receptor complex)为 11;分子功能 (MF)中富集度较高的有转录因子结合(transcription factor binding)为 21.4,核受体活性(nuclear receptor activity) 为 19.8,蛋白激酶结合 (protein kinase binding)为 17.8。KEGG 富集分析结果显示,X 轴为 rich factor 即富集到目标通路基因数占比 rich factor 越大,表示富集的程度越大,Y 轴为富集程度较高的通路,P-value 越大则富集越明显,rich factor 最高的通路为 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 信号通路。

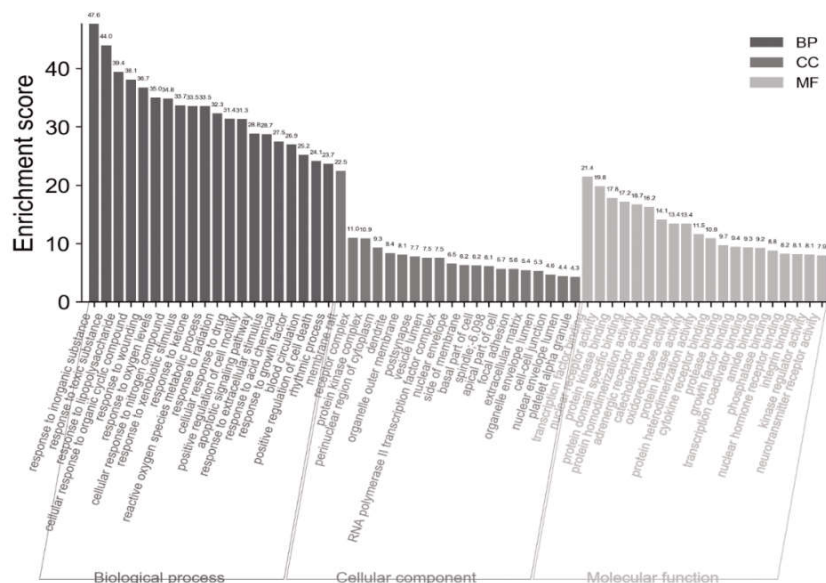


图 4 GO 富集分析图

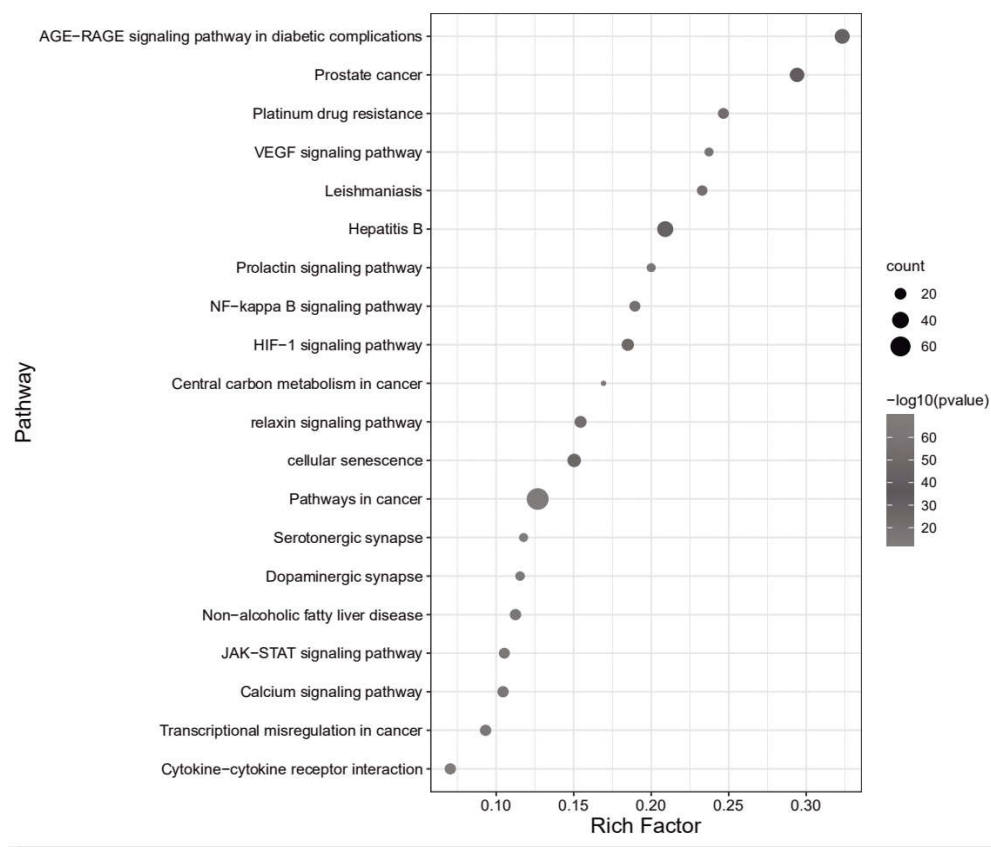


图 5 KEGG 富集分析图

2.5.3 分子对接 基于 PPI 网络分析获得黄芪-山药-丹参的核心成分为木犀草素、槲皮素、山奈酚,其分别与治疗的核心靶点 JUN、STAT3、MAPK1 进行分子对接,见表 3。其中分别与槲皮素、木犀草素、山奈酚、结合最稳定的靶点为 JUN、MAPK1、JUN。STAT3 与、槲皮素结合最稳定,结合能为-8.2 kcal/mol,见图 6~图 9。

表 3 黄芪-山药-丹参主要成分与治疗胰岛素抵抗核心药对的分子对接最低结合能 (kcal/mol)

活性成分	核心靶点		
	JUN	STAT3	MAPK1
木犀草素(luteolin)	-8.1	-7.9	-8.2
槲皮素(queracetin)	-9.5	-8.2	-8.1
山奈酚(kaempferol)	-9.2	-8.0	-8.0



图 6 槲皮素与 JUN



图 7 木犀草素与 MAPK1

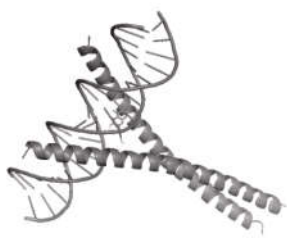


图 8 山奈酚与 JUN

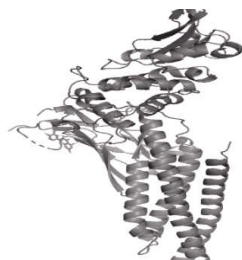


图 9 槲皮素与 STAT3



### 3 讨论

胰岛素抵抗在中医并无明确的病名,目前中医对胰岛素抵抗的治疗主要是根据其伴随病证进行辨证论治。治疗胰岛素抵抗以补益脾肾,活血化瘀为主。国医大师周仲瑛教授基于多年临床经验提出“瘀热论”的学术思想<sup>[3]</sup>,胰岛素抵抗为气虚血瘀日久,郁而化热,瘀热搏结,故治疗胰岛素抵抗也可以兼以清热活血。本文通过数据挖掘,获得四大类(补肾益气、活血化瘀、补气健脾及补阴清热)治疗胰岛素抵抗的高频中药以补为主,疾病以虚为本与上述临床观察结果较为一致。

黄芪-山药-丹参作为治疗胰岛素抵抗的核心药对,其相关靶点共有 226 种。黄芪,性味甘,微温,具有补气、抗炎、调节糖脂代谢的功效<sup>[14]</sup>;山药,性味甘,具有健脾化湿,培补脾肾,降血糖,调节胰岛功能的作用<sup>[15]</sup>;丹参,性味苦,微寒,基于“瘀热论”的学术思想,活血化瘀,清热除烦<sup>[16]</sup>。黄芪-山药-丹参药对主要通过补气健脾,祛湿活血,标本兼治,达到治疗胰岛素抵抗的功效。本研究通过 TCMSP 网站和中药调控网络获得黄芪-山药-丹参治疗胰岛素抵抗关联性较强的药物活性成份有槲皮素、木犀草素、山奈酚。槲皮素、木犀草素、山奈酚都属于黄酮类化合物,是具有抗氧化特性的重要化合物群,可以清除 ROS、诱导抗致病性活动,抑制脂质过氧化<sup>[17]</sup>。此外,实验研究表明<sup>[18]</sup>,槲皮素通过增加 SIRT1 的表达,激活 AKT 信号通路,从而调节脂代谢和葡萄糖水平。Wang S 等<sup>[19]</sup>通过测量实验小鼠的炎症细胞,证实了木犀草素具有抗炎、抗过敏、调节细胞自噬与免疫力的功效。现代研究表明<sup>[20]</sup>,木犀草素具有双向调节的功效,既可以抗细胞的凋亡<sup>[21]</sup>,也可以促进细胞的凋亡<sup>[12]</sup>,从而达到治疗疾病的作用。山奈酚除了可以抗炎外<sup>[22]</sup>,与木犀草素共同使用还可以增强对药物代谢酶表达<sup>[23]</sup>。总之,黄芪-山药-丹参药对是高效防治胰岛素抵抗及其伴随病症的潜在核心组成并通过相关现代研究进一步得到证实。

基于 PPI 蛋白互作网络可以获得治疗胰岛素抵抗的核心基因共有 203 个,筛选后 degree 分数较高的基因有 STAT3 (degree27)、JUN (degree27)、MAPK1 (degree26)、TP53 (degree25)。STAT3 作为一种信号传导和转录激活因子,是炎症细胞的 IL-6 的下游效应子,与炎症反应关系密切<sup>[24]</sup>。实验研究表明<sup>[25]</sup>,在 T 细胞中 STAT3 促进脂肪组织炎症,进而调节由慢性炎症引起的胰岛素抵抗。Li H 等<sup>[26]</sup>证实了抑制 STAT3 可以有效防止过量氨基酸引起的肝胰岛素抵抗。此外,研究进一步证实 STAT3 受槲皮素调控促进自噬、改善了炎症反应<sup>[27,28]</sup>。MAPK1 (ERK1)一种细胞外信号调节激酶,受木犀草素调控

不仅参与抗炎、抗肿瘤和软骨细胞受体<sup>[29]</sup>,而且与胰岛素的敏感性和抵抗力相关<sup>[30,31]</sup>。JUN (AP-1)作为一种转录因子,参与了细胞增殖、凋亡等多种细胞过程<sup>[32]</sup>。实验结果显示<sup>[33]</sup>,槲皮素通过调控 JUN 蛋白还可以促进脂质抗氧化能力。Higa JK 等<sup>[34]</sup>研究结果显示,抑制 AP-1 的活化有助于缓解由脂毒性引起的 IL-6 过度生产,减轻炎症反应。肿瘤蛋白 TP53 调控的代谢性活动可分为抑制肿瘤和中和胰岛素,是代谢平衡的重要调节器<sup>[35]</sup>。TP53 在肝脏、脂肪组织、骨骼肌肉等多种组织中参与胰岛素抵抗的形成。基于 GO 和 KEGG 富集分析,筛选出黄芪-山药-丹参药对治疗胰岛素抵抗富集程度前 20 条通路,其中富集程度最大的通路为糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路,其次为前列腺癌信号通路、铂耐药信号通路、血管内皮生长因子信号通路、利什曼病信号通路、乙型肝炎信号通路、催乳素信号通路等,可大致分为疾病相关通路(内分泌代谢、癌症相关通路)、细胞与环境处理相关通路(细胞衰老与信息传导通路),富集显著性最高的通路为癌症通路。此外,在 ACE-RAGE 信号通路中可以同时富集到 JUN、MAPK1、STAT3、AP-1 这四个核心基因,主要涉及 MAPK 信号通路结合转录因子调控炎症导致的胰岛素抵抗。

综上所述,中药治疗胰岛素抵抗可分为补肾益气、活血化瘀、补气健脾、补阴清热药四大类。中医治疗的核心药对有黄芪-山药-丹参,其主要成分有槲皮素、木犀草素、山奈酚,可以从抗氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡和促进细胞自噬等细胞应激、应激反应、应激反应网络多较角度治疗胰岛素抵抗,相较于西药的单一角度治疗更具有全面性。其中,槲皮素主要作用于靶点 JUN、STAT3,木犀草素作用于 MAPK2 靶点,通过对无机物、有毒物质、脂多糖反应等生物学过程,与转录因子、蛋白激酶结合达到抑制胰岛素抵抗的作用是槲皮素治疗胰岛素抵抗的潜在作用机制之一,后续可以通过结合临床与科研实践对研究结果加以验证,为今后中医高效地治疗胰岛素抵抗提供更多的理论基础和依据。

### 参考文献:

- [1]Adany R,Piko P,Fiala S,et al.Prevalence of Insulin Resistance in the Hungarian General and Roma Populations as Defined by Using Data Generated in a Complex Health (Interview and Examination) Survey [J].Int J Environ Res Public Health,2020,17(13):354-359.
- [2]Zhang M,Liu D,Qin P,et al.Association of metabolic score for insulin resistance and its 6-year change with incident type 2 diabetes mellitus[J].J Diabetes,2021,13(9):725-734.
- [3]Moggetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome[J].Curr Pharm Des,2016,22(36):5526-5534.
- [4]Rinaldi L,Pafundi PC,Galiero R,et al.Mechanisms of Non-

Alcoholic Fatty Liver Disease in the Metabolic Syndrome. A Narrative Review[J].Antioxidants (Basel),2021,10(2):413.

[5]Femminella GD,Livingston NR,Raza S,et al.Does insulin resistance influence neurodegeneration in non-diabetic Alzheimer's subjects?[J].Alzheimers Res Ther,2021,13(1):47.

[6]Tyagi A,Pugazhenth S.Targeting Insulin Resistance to Treat Cognitive Dysfunction[J].Mol Neurobiol,2021,58(6):2672-2691.

[7]Izquierdo AG,Crujeiras AB.Role of epigenomic mechanisms in the onset and management of insulin resistance[J].Rev Endocr Metab Disord,2019,20(1):89-102.

[8]Onyango AN.Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance [J].Oxid Med Cell Longev,2018,2018:4321714.

[9]刘树林.卫郁营涩与胰岛素抵抗相关性探讨与研究[D].广州:广州中医药大学,2007.

[10]黄洪,田成功.胰岛素临床应用与胰岛素抵抗及其临床处理[J].实用糖尿病杂志,2014,10(3):8-9.

[11]Li S,Zhang B.Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J].Chin J Nat Med,2013,11(2):110-120.

[12]刘洪兴.基于数据挖掘的全小林教授辨治胰岛素抵抗经验初探[D].北京:北京中医药大学,2014.

[13]吴勉华,过伟峰,周学平,等.研究周仲瑛“瘀热”学说的思路与方法[J].中华中医药杂志,2009,24(10):1319-1321.

[14]倪慧明,董哲毅,陈香美.黄芪主要活性成分对糖尿病肾病的疗效机制研究进展[J].解放军医学杂志,2021,46(3):294-299.

[15]陈丽叶,常希光,冯晓光,等.山药多糖的体外抗氧化活性[J].食品科学,2021,42(19):122-128.

[16]王妙然,李秋艳,马学竹,等.基于网络药理学的复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变的作用机制研究[J].中国中医眼科杂志,2020,30(4):293-302.

[17]Perez-Torres I,Castrejon-Tellez V,Soto M E,et al.Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity [J].Int J Mol Sci,2021,22(4):1786.

[18]Peng J,Li Q,Li K,et al.Quercetin Improves Glucose and Lipid Metabolism of Diabetic Rats: Involvement of Akt Signaling and SIRT1[J].J Diabetes Res,2017,2017:3417306.

[19]Wang S,Wuniquemu T,Tang W,et al.Luteolin inhibits autophagy in allergic asthma by activating PI3K/Akt/mTOR signaling and inhibiting Beclin-1-PI3KC3 complex [J].Int Immunopharmacol,2021,94:107460.

[20]Zhang KK,Wang H,Qu D,et al.Luteolin Alleviates Methamphetamine-Induced Hepatotoxicity by Suppressing the p53 Pathway-Mediated Apoptosis, Autophagy, and Inflammation in Rats[J].Front Pharmacol,2021,12:641917.

[21]Dar AA,Fehaid A,Alkhatani S,et al.The protective role of luteolin against the methotrexate-induced hepato-renal toxicity via its antioxidative, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects in rats[J].Hum Exp Toxicol,2021,40(7):1194-1207.

[22]Zhou YP,Li GC.Kaempferol Protects Cell Damage in In Vitro Ischemia Reperfusion Model in Rat Neuronal PC12 Cells [J].Biomed Res Int,2020,2020:2461079.

[23]Kitakaze T,Makiyama A,Nakai R,et al.Kaempferol modu-

lates TCDD- and t-BHQ-induced drug-metabolizing enzymes and luteolin enhances this effect [J].Food Funct,2020,11(4):3668-3680.

[24]Petrenko O,Li J,Cimica V,et al.IL-6 promotes MYC-induced B cell lymphomagenesis independent of STAT3[J].PLoS One,2021,16(3):e247394.

[25]Priceman SJ,Kujawski M,Shen S,et al.Regulation of adipose tissue T cell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2013,110(32):13079-13084.

[26]Li H,Lee J,He C,et al.Suppression of the mTORC1/STAT3/Notch1 pathway by activated AMPK prevents hepatic insulin resistance induced by excess amino acids [J].Am J Physiol Endocrinol Metab,2014,306(2):E197-E209.

[27]Granato M,Rizzello C,Gilardini MM,et al.Quercetin induces apoptosis and autophagy in primary effusion lymphoma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 signaling pathways [J].J Nutr Biochem,2017,41:124-136.

[28]Júlio de Souza AL,Beatriz Mahler Pereira A,Robison de Oliveira J,et al.Dermatophagoides pteronyssinus-induced pro-inflammatory responses mediated via STAT3 and NF-kappaB signaling pathways in human bronchial epithelial cells - Inhibitory effects of Lafaensia pacari and ellagic acid [J].J Pharmacol Sci,2020,142(4):157-164.

[29]Lu N,Malemud CJ.Extracellular Signal-Regulated Kinase: A Regulator of Cell Growth, Inflammation, Chondrocyte and Bone Cell Receptor-Mediated Gene Expression [J].Int J Mol Sci,2019,20(15):3792.

[30]Nandipati KC,Subramanian S,Agrawal DK.Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance[J].Mol Cell Biochem,2017,426(1-2):27-45.

[31]Huang XF,Zhang JL,Huang DP,et al.A network pharmacology strategy to investigate the anti-inflammatory mechanism of luteolin combined with in vitro transcriptomics and proteomics [J].Int Immunopharmacol,2020,86:106727.

[32]Kim E,Ahuja A,Kim MY,et al.DNA or Protein Methylation-Dependent Regulation of Activator Protein-1 Function[J].Cells,2021,10(2):461.

[33]Lee YJ,Beak SY,Choi I,et al.Quercetin and its metabolites protect hepatocytes against ethanol-induced oxidative stress by activation of Nrf2 and AP-1[J].Food Sci Biotechnol,2018,27(3):809-817.

[34]Higa JK,Panee J.Bamboo extract reduces interleukin 6 (IL-6) overproduction under lipotoxic conditions through inhibiting the activation of NF-kappaB and AP-1 pathways[J].Cytokine,2011,55(1):18-23.

[35]Strycharz J,Drzewoski J,Szemraj J,et al.Is p53 Involved in Tissue-Specific Insulin Resistance Formation?[J].Oxid Med Cell Longev,2017,2017:9270549.

收稿日期:2022-09-24;修回日期:2022-10-01

编辑/成森