

金荞麦中优效组分的网络药理学研究^Δ

颜学玲*, 时 政#, 张 云(成都大学四川抗生素工业研究所/医学院/农业农村部杂粮加工重点实验室, 成都 610106)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)05-0558-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.05.11

摘要 目的:研究金荞麦中优效组分的药理作用及可能的分子机制。方法:基于网络药理学,以类药性(DL)>0.18和生物利用度(OB)>30%为标准,借助中药整合药理学计算平台(TCMSP)筛选金荞麦中的优效组分;利用药效基因匹配与潜在靶点数据库(PharmMapper)获取金荞麦优效组分的潜在作用靶点;利用生物学信息注释数据库(DAVID)对获得的靶点蛋白进行京都基因与基因组数据库(KEGG)信号通路分析和基因本体(GO)生物过程(包括生物过程、分子功能及细胞组分)富集分析(均以 $P < 0.05$ 为标准)。结果:从金荞麦中共筛选出15种优效组分[如槲皮素、木犀草素、原矢车菊素B₁、(+)-儿茶素、 β -谷甾醇等]和114个潜在作用靶蛋白[如雌二醇17- β -脱氢酶1、环腺苷酸(cAMP)特异性3,5-环磷酸二酯酶4D、维生素D₃受体、尿苷胞苷激酶2、HRAS基因编码的三磷酸尿苷酶等];涉及34条重要通路,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路、趋化因子信号通路和胰岛素信号通路,其中与癌症相关的通路11条,与代谢相关的通路7条,与内分泌系统相关的通路4条;涉及的分子功能有类固醇激素受体活性、配体依赖的核受体活性、蛋白激酶活性等,细胞组分有细胞液、细胞碎片、可溶性部分等,生物过程有细胞凋亡的调节、有机物反应的过程、内源性刺激反应的过程等。结论:金荞麦可能通过MAPK信号通路、VEGF信号通路、趋化因子通路、胰岛素信号通路等发挥抗肿瘤、抗炎及调节糖脂代谢的作用。

关键词 金荞麦;优效组分;网络药理学;靶点蛋白;信号通路;分子机制

Study on Network Pharmacology of Superior Components of *Fagopyrum dibotrys*

YAN Xueling, SHI Zheng, ZHANG Yun(Sichuan Industrial Institute of Antibiotics & College of Medicine & Key Laboratory of Coarse Cereal Processing of Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Chengdu University, Chengdu 610106, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacological effects and possible molecular mechanism of the superior components in *Fagopyrum dibotrys*. METHODS: Based on network pharmacology, by selecting DL>0.18 and OB>30% as criteria, superior components of *F. dibotrys* were screened out, using the traditional Chinese medicine integrated pharmacology (TCMIP) platform. Pharm Mapper database was utilized to obtain the potential targets of each components; Kyoto gene and genome database (KEGG)

- 成分含量与颜色值的相关性[J].中国实验方剂学杂志, 2018,24(13):17-21.
- [8] 吉光见稚代,瞿显友,罗维早,等.基于色度对中药材品质评价研究: I :黄连粉末色度与化学成分含量之间的相关性[J].中药材,2014,37(5):785-789.
- [9] 何婉婉,张建逵,李云静,等.北豆根药材粉末色泽与有效成分的相关性[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):57-62.
- [10] 王智磊,伍清芳,刘素娟,等.基于色度分析原理的广陈皮贮藏年限判别[J].天然产物研究与开发,2017,29(8):1355-1361.
- [11] 陈昕,黄茂胜,孟江,等.牡丹皮炒炭前后颜色与有效成分含量的相关性分析[J].中国药房,2019,30(17):2360-2364.
- [12] 胡静,唐小慧,饶桦静,等.西红花色泽与化学成分含量的相关性分析[J].中药材,2018,41(8):1918-1922.
- [13] 刘伟,周冰谦,王晓,等.丹参药材粉末色泽与有效成分含量的相关性[J].中华中医药杂志,2019,34(4):1466-1470.
- [14] 李妍芃,刘曦,臧艺玫,等.桑白皮的颜色与1-脱氧野尻霉素含量的相关性研究[J].西部中医药,2016,29(7):26-30.
- [15] 全国高等医药教育教材工作专家委员会.中药商品学[M].北京:中国医药科技出版社,2014:210-211.
- [16] 任超翔,吴沂芸,唐小慧,等.红花的起源与产地变迁[J].中国中药杂志,2017,42(11):2219-2222.
- [17] 彭成.中华道地药材[M].北京:中国中医药出版社,2011:1732-1766.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81803561);四川省科技计划项目(No.2017JQ0060);2018年开放基金项目(No.2018CC13)

* 硕士研究生。研究方向:药理学。E-mail: 18228042342@163.com

通信作者:教授。研究方向:药物研发。E-mail: drshiz1002@hotmail.com

(收稿日期:2019-09-12 修回日期:2020-01-16)

(编辑:林 静)

signal pathway analysis and gene ontology (GO) bioprocess enrichment analysis were performed for target protein with DAVID database (all using $P < 0.05$ as criteria). RESULTS: 15 kinds of superior components [such as quercetin, luteolin, procyanidin B₁, (+) catechin and β -sitosterol, etc.] and 114 target proteins (such as estradiol 17- β -dehydrogenase 1, cAMP specific 3,5-cyclic phosphodiesterase 4D, vitamin D₃ receptor, uridine cytidine kinase 2, urokinase triphosphate encoded by HRAS gene, etc.) were screened out, involving 34 important pathways, like MAPK signaling pathway, VEGF signaling pathway, chemokine signaling pathway and insulin signaling pathway; among them, 11 were cancer-related pathways, 7 were metabolic-related pathways, 4 were endocrine-related pathways. The involved molecular functions included steroid receptor activity, ligand dependent nuclear receptor activity, protein kinase activity, etc.; cell components included cell fluid, cell fragment, soluble part, etc.; biological processes included the regulation of apoptosis, the process of organic response, the process of endogenous stimulation response, etc. CONCLUSIONS: *F. dibtorys* may play anti-tumor effects, anti-inflammatory effects, regulation of glycolipid metabolism by acting on MAPK signaling pathway, VEGF signaling pathway, chemokine signaling pathway and insulin signaling pathway.

KEYWORDS *Fagopyrum dibtorys*; Superior components; Network pharmacology; Target proteins; Signaling pathways; Molecular mechanism

金荞麦 [*Fagopyrum dibtorys* (D. Don) Hara] 为蓼科荞麦属多年生的宿根性植物, 主要分布在我国云南、贵州、四川等地^[1]。其根茎为常用中药材, 又名苦荞麦、金锁开银、荞麦三七等, 性凉, 味微辛, 归肺经, 具有清热解暑、排脓祛瘀等功效^[2]。现代研究表明, 其根茎提取物具有显著的抗肿瘤、降血压、抗菌、消炎等药理作用^[3]。金荞麦中所含的化学成分繁多, 包括黄酮类、鞣质类、甾体类和萜类化合物等^[4]。近年来, 金荞麦已成功提取出活性成分并且以此研制出了治疗肺癌的国家中药二类新药威麦宁^[5]。

中药的化学成分丰富, 药理作用复杂, 仅对中药中单个成分的单一靶点的研究模式并不能阐述中药防治疾病的物质基础及作用机制^[6]。网络药理学 (Network pharmacology) 是基于系统生物学和药理学的理论, 利用计算机方法来分析整合大量生物学信息进而对疾病的作用机制进行阐述。网络药理学的“多基因、多靶点、多环节”特点, 与中药的“多成分、多靶点、多环节”特点相契合^[7-8]。通过“疾病表型-基因-靶点-药物”的研究模式, 从网络获取数据进行分析, 进行新药研发和作用机制的研究, 在一定程度上弥补了中药有效成分多、药理作用复杂导致的作用靶点不够明确的缺点。故本文拟采用网络药理学研究技术, 分析金荞麦中活性较好并有效价值的组分 (即优效组分)^[9]的靶点蛋白及相应的信号通路, 为后续研究金荞麦中各组分的作用机制奠定基础。

1 资料和方法

1.1 数据库与软件

中药整合药理学计算平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>); 有机小分子生物活性库 (PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); 药效团匹配与潜在识别靶标数据库 (PharmMapper, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); 生物学信息注释库 (DAVID, <https://david.ncicrf.gov/>); 通用蛋白数据库 (Uniprot, <https://www.uniprot.org/>)。

1.2 金荞麦中优效组分的收集

利用 TCMSP 数据库, 以类药性 (DL) > 0.18 和口服生物利用度 (OB) > 30% 两个标准筛选出金荞麦的优效组分。其中, DL 是指化合物中包含的某些特定的功能基因与已知药效基因的相似性, OB 则表示药物被吸收后到达血液中的程度与速度, 两者均是筛选中药成分时的重要的药动学参数^[8]。在 TCMSP 数据库中得到优效组分的 PubChem ID 后利用 PubChem 数据库得到其相对分子质量、三维化学结构等信息, 下载其 3D 化学结构式, 保存为 MDLSDfile (.sdf) 文件格式, 备用。若化合物在 TCMSP 中无对应的 PubChem ID, 则采用 ChemDraw 18.0 软件绘制其结构式, 并保存为 MDLSDfile (.sdf) 文件格式, 备用。

1.3 金荞麦中优效组分的潜在作用靶点预测

将上述格式为 .sdf 的文件导入 PhamMapper 数据库, 预测其潜在的作用靶点。将选择靶点集 (Select target-set) 设置为“仅人类蛋白质靶点” [Human protein targets only (v2010, 2241)], 其余参数设置不变。下载结果, 得到靶点蛋白、靶点名称、匹配值等信息。其中匹配值为分子和靶点的匹配度, 取匹配值排名前 20 位的靶点蛋白为重要靶标蛋白用于后续研究。由于其在 PharMapper 数据库中靶点蛋白不够规范, 故将其输入 Uniprot 数据库进行更正, 得到其 Uniprot ID 和相应的基因名称。

1.4 KEGG 通路注释分析和 GO 生物富集

采用 DAVID 数据库中的功能注释工具对获得的靶点基因进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析, 以 $P < 0.05$ 为标准确定重要通路, 并对通路进行分类和注释。然后对基因本体 (GO) 生物过程进行富集分析, 以 $P < 0.05$ 为标准确定重要生物过程, 并分别取分子功能 (MF) 及细胞组分 (CC)、生物过程 (BP) 排名前 10 位的结果导入 Origin 2018 软件中, 绘制 GO 注释图。

1.5 构建金荞麦优效组分-靶点蛋白-信号通路网络图

将筛选出的金荞麦优效组分与靶点蛋白的对应关系, 靶点蛋白与 KEGG 信号通路的关系结果均导入 Cy-

toscape 3.5.1 软件,采用 Merge 工具构建出金荞麦优效组分-靶点蛋白-信号通路网络图;采用 Network Analysis 工具对网络图进行拓扑性质分析,筛选出连接度(Degree)排名前 10 位的靶点蛋白和信号通路进行分析。

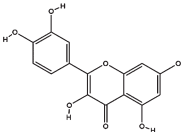
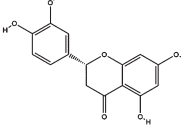
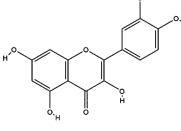
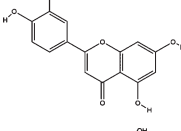
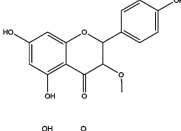
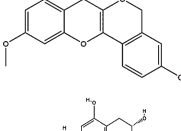
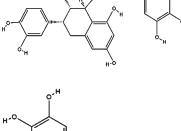
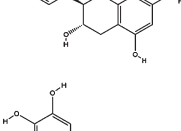
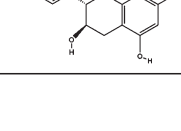
2 结果

2.1 金荞麦中优效组分的筛选结果

根据 $DL > 0.18$ 、 $OB > 30\%$ 的标准,在 TCMSP 数据库中筛选出 15 种金荞麦优效组分,如槲皮素、木犀草素、原矢车菊素 B₁、儿茶素、 β -谷甾醇等。金荞麦中 15 种优效组分的基本信息见表 1。

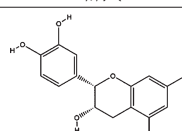
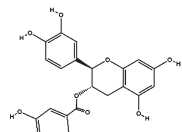
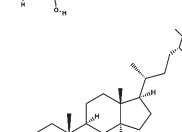
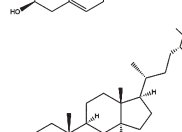
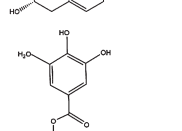
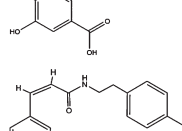
表 1 金荞麦中 15 种优效组分的基本信息

Tab 1 General information of 15 superior components in *F. dibotrys*

编号	化合物	中文名	分子式	结构式
1	Quercetin	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	
2	Eriodyctiol (flavanone)	(2R)-2-(3,4-二羟基苯基)-5,7-二羟基-2,3-二氢-4-酮	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	
3	Isorhamnetin	异鼠李素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	
4	Luteolin	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	
5	3-methylquercetin	3-甲基槲皮素	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	
6	3,8-dihydroxy-10-methoxy-5H-isochromeno[4,3-b]chromen-7-one	3,8-二羟基-10-甲基-5H-异色烯-[4,3-b]色烯-7-酮	C ₁₇ H ₁₂ O ₆	
7	Procyanidin B ₁	原矢车菊素 B ₁	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₂	
8	(+)-Catechin	(+)儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	
9	(-)-Catechin	(-)儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	

续表 1

Continued tab 1

编号	化合物	中文名	分子式	结构式
10	(+)-Epicatechin	(+)表儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	
11	(+)-Catechin gallate	(+)儿茶素没食子酸酯	C ₂₂ H ₁₈ O ₈	
12	β -sitosterol	β -谷甾醇	C ₂₇ H ₄₈ O	
13	Sitosterol	谷甾醇	C ₂₇ H ₄₈ O	
14	Digallic acid	没食子酸	C ₁₄ H ₁₀ O ₆	
15	N-trans-coumaroyl tyramine	N-反式香豆酰胺	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	

2.2 金荞麦中优效组分的潜在作用靶点预测结果

将 15 种优效组分导入 PharmMapper 数据库后各取前 20 位潜在靶蛋白的信息,共得 300 个靶点蛋白。经手动处理整理、去除重复的靶点蛋白信息后,共得到 114 个潜在的靶蛋白,如雌二醇 17- β -脱氢酶 1、环腺苷酸(cAMP)特异性 3,5-环磷酸二酯酶 4D、维生素 D₃受体、尿苷胞苷激酶 2、HRAS 基因编码的三磷酸尿苷(GTP)酶、性激素结合球蛋白、血管内皮生长因子受体 2、细胞分裂蛋白激酶 2 靶点等。金荞麦中优效组分的潜在作用靶点(部分)见表 2。

2.3 KEGG 通路分析结果

运用 DAVID 数据库分析得到金荞麦中 15 种优效组分的 114 个潜在靶蛋白所涉及的 KEGG 通路,进而获得重要通路 34 条($P < 0.05$)。其中,与癌症相关的通路有 11 条(如前列腺癌通路、黑色素瘤通路、非小细胞肺癌通路),与代谢相关的通路有 7 条(如药物代谢通路、谷胱甘肽代谢调节通路),与内分泌系统相关的通路有 4 条,与免疫系统相关的通路有 4 条,与信号转导相关的通路有 3 条,与细胞进程相关的通路有 2 条,与神经系统、排泄系统和细菌传染病相关的通路各有 1 条。金荞麦中优效组分的重要 KEGG 通路见表 3。

表2 金荞麦中优效组分的潜在作用靶点(部分)

Tab 2 Potential target of superior components in *F. dibotrys* (part)

靶点	基因名	Uniprot ID
雌二醇17-β-脱氢酶1	HSD17B1	P14061
cAMP特异性3,5-环磷酸二酯酶4D	PDE4D	Q08499
维生素D ₃ 受体	VDR	P11473
尿苷胞苷激酶2	UCK2	Q9BZX2
HRAS基因编码的GTP酶	HRAS	P01112
性激素结合球蛋白	SHBG	P04278
血管内皮生长因子受体2	KDR	P35968
细胞分裂蛋白激酶2	CA2	P24941
酪氨酸蛋白磷酸酶非受体1型	PTPNI	P18031
酪氨酸蛋白激酶Src	SRC	P12931
谷胱甘肽S转移酶P	GSTP1	P09211
细胞视黄酸结合蛋白2	CRABP2	P29373
白细胞弹性蛋白酶	ELANE	P08246
3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1	PDPK1	O15530
脑啡肽酶	MME	P08473
碱性成纤维细胞生长因子受体1	FGFR1	P11362
β-分泌酶1	BACE1	P56817
丝裂原激活蛋白激酶14	MAPK14	Q16539
苯乙醇胺-N-甲基转移酶	PNMT	P11086
Alcohol dehydrogenase class-3	ADH5	P11766
Trifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3	GART	P22102
肽基脯氨酸顺反异构酶	FKBP1A	P62942
Sulfotransferase family cytosolic 2B member 1	SULT2B1	O00204
热休克蛋白90α	HSP90AA1	P07900
丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶	AKT1	P31749
Ras相关的C3肉毒杆菌毒素底物1	RAC1	P63000
酪氨酸受体激酶	HCK	P08631
糖皮质激素受体	NR3C1	P04150
胸腺嘧啶盐激酶	DTYMK	P23919
双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAPK)1	MAP2K1	Q02750
谷胱甘肽S转移酶θ-2	GSTT2B	P0CG30
线粒体铁螯合酶	FECH	P22830
组织蛋白酶K	CTSK	P43235
脱氧胞苷激酶	DCK	P27707
胰岛素受体	INSR	P06213

注:表中无对应中文的靶点,采用原英文表示

Note: There are no corresponding Chinese targets in the table, which are expressed in English

2.4 GO生物过程的富集分析结果

采用DAVID数据库进行GO生物过程的富集分析,共得到286条富集分析结果。其中,在MF中主要涉及类固醇激素受体活性、配体依赖的核受体活性、蛋白激酶活性等;在CC中主要涉及细胞液、细胞碎片、可溶性部分等;在BP中主要涉及细胞凋亡的调节、有机物反应的过程、内源性刺激反应的过程。金荞麦优效组分的GO注释图见图1。

2.5 优效组分-靶点蛋白-信号通路网络图的构建结果

利用Cytoscape 3.5.1软件构建“金荞麦优效组分-靶点蛋白-信号通路”网络图,节点分别表示金荞麦优效组分、靶点蛋白编号以及信号通路,边分别表示金荞麦优效组分与靶点蛋白、信号通路与靶点蛋白之间的相互联系,结果见图2。

表3 金荞麦中优效组分的重要KEGG通路

Tab 3 Key KEGG pathway of superior components in *F. dibotrys*

通路编号	通路名称	通路分类
hsa05215	前列腺癌通路	癌症相关
hsa04910	胰岛素信号通路	内分泌系统
hsa05200	癌症通路	癌症相关
hsa05218	黑色素瘤通路	癌症相关
hsa04370	血管内皮生长因子(VEGF)信号通路	信号转导
hsa05223	非小细胞肺癌通路	癌症相关
hsa00980	细胞色素p450对外源物质的代谢调节通路	代谢相关
hsa00982	药物代谢通路	代谢相关
hsa04510	黏附斑激酶信号通路	细胞进程
hsa04664	免疫球蛋白的高亲和力受体(FcεRI)信号通路	免疫系统
hsa04914	孕酮介导的卵母细胞成熟的通路	内分泌系统
hsa05214	胶质瘤通路	癌症相关
hsa04960	醛固酮调节钠重吸的通路	排泄系统
hsa05211	肾细胞癌通路	癌症相关
hsa04662	B细胞受体信号通路	免疫系统
hsa05220	慢性粒细胞白血病通路	癌症相关
hsa04520	黏附连接调节通路	细胞进程
hsa00480	谷胱甘肽代谢调节通路	代谢相关
hsa05213	子宫内膜癌通路	癌症相关
hsa05210	结肠直肠癌通路	癌症相关
hsa00230	嘌呤代谢调节通路	代谢相关
hsa04012	酪氨酸激酶受体2(ErbB2)信号通路	信号转导
hsa04722	神经营养蛋白信号通路	神经系统
hsa00010	糖酵解/糖异生调节通路	代谢相关
hsa05120	上皮细胞信号转导通路	传染病
hsa03320	多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PPAR)信号通路	内分泌系统
hsa00620	丙酮酸代谢通路	代谢相关
hsa04010	MAPK信号通路	信号转导
hsa05212	胰腺癌通路	癌症相关
hsa04614	肾素-血管紧张素系统的相关通路	内分泌系统
hsa04660	T细胞受体信号通路	免疫系统
hsa04062	趋化因子信号通路	免疫系统
hsa00140	类固醇激素生物合成通路	代谢相关
hsa05222	小细胞肺癌通路	癌症相关

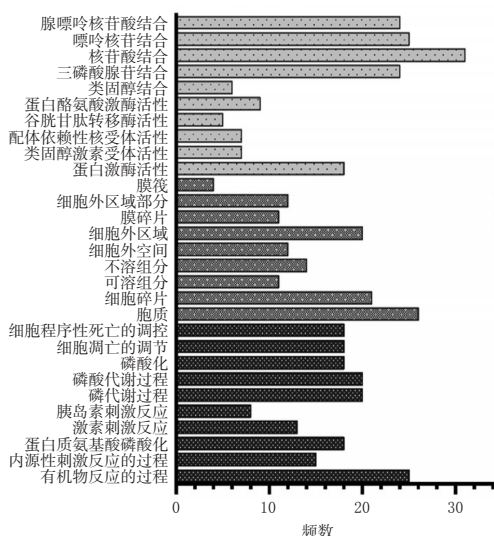


图1 金荞麦优效组分的GO注释图

Fig 1 GO annotation diagram of superior components of *F. dibotrys*

分,并分析得到丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶、HRAS基因编码的GTP酶、双特异性MAPK1等重要的靶点蛋白,其主要涉及的信号通路包括前列腺癌通路、黑色素瘤通路、非小细胞肺癌通路、胰岛素信号通路、MAPK信号通路、VEGF信号通路等。

抗肿瘤是金荞麦优效组分的重要药理作用,本研究发现,金荞麦优效组分如槲皮素、异鼠李素、木犀草素、儿茶素类以及 β -谷甾醇可能是其发挥抗肿瘤作用的关键成分。现代研究发现,槲皮素通过外部及内部2种途径激活胱天蛋白酶(Caspase)酶系、导致细胞色素C的释放、PARP的裂解,使肿瘤细胞如乳腺癌MCF-7细胞和鼻咽癌CNE2、HK1细胞发生凋亡^[10-11];且槲皮素作用于癌细胞后可抑制基质金属蛋白酶(MMPs)、VEGF、表皮生长因子(EGF)等的活性,从而抑制肿瘤细胞的血管生成和转移^[12]。异鼠李素通过活性氧(ROS)依赖性凋亡途径,呈剂量依赖性地抑制乳腺癌MCF-7细胞的活性^[13];也可以上调促凋亡蛋白B淋巴细胞瘤2相关的X蛋白(Bax)、Caspase-3的表达,下调抑凋亡蛋白B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)、G1/S-特异性周期蛋白D1(cyclinD1)和增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白的表达,诱导肺癌A549细胞凋亡^[14]。木犀草素可以通过激活氨基末端激酶(JNK)直接诱导细胞凋亡^[15]。儿茶素类通过抑制促血管生成因子,抑制肿瘤血管的生成,从而抑制癌细胞的侵袭^[16]。 β -谷甾醇也是一种有效的抗癌成分,在结直肠癌细胞和白血病细胞中能有效地诱导肿瘤细胞发生凋亡,产生良好的抗肿瘤效果^[17-18]。上述文献报道的结果与本文的网络药理学分析结果相同,并且其抗癌的分子机制可能是通过HRAS基因编码的GTP酶、Caspase-3酶、双特异性MAPK1等,作用于MAPK信号通路、VEGF信号通路,从而发挥其抗肿瘤作用。

抗炎作用是金荞麦表现出的另一个重要的药理作用。相关研究发现,金荞麦的提取物可降低干扰素 γ 、趋化因子受体3、降钙素、白细胞介素和白三烯的含量,从而减轻慢性阻塞性肺炎模型大鼠的炎症反应^[19];金荞麦的乙醇浸膏也可明显减轻关节炎模型大鼠的多发性关节炎症状^[20]。也有研究证明,原矢车菊素B₁可以调控MAPK信号,通过对蛋白的磷酸化调控,可显著抑制免疫细胞中细胞外调节蛋白激酶(ERK)、JNK和蛋白激酶p38的磷酸化,MAPK的活化导致转录激活因子(AP-1)活性的降低,从而抑制促炎因子的产生^[21]。本研究发现,金荞麦可能是通过趋化因子通路、Fc ϵ RI信号通路及MAPK信号通路抑制炎症介质的产生,从而发挥抗炎作用。

另外,抗氧化、调节糖脂代谢在预防心血管疾病中也至关重要。有相关研究表明,金荞麦茶可降低2型糖尿病模型小鼠的空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油,改善其糖脂代谢^[22]。据报道,槲皮素有抗糖尿病的潜力,其作

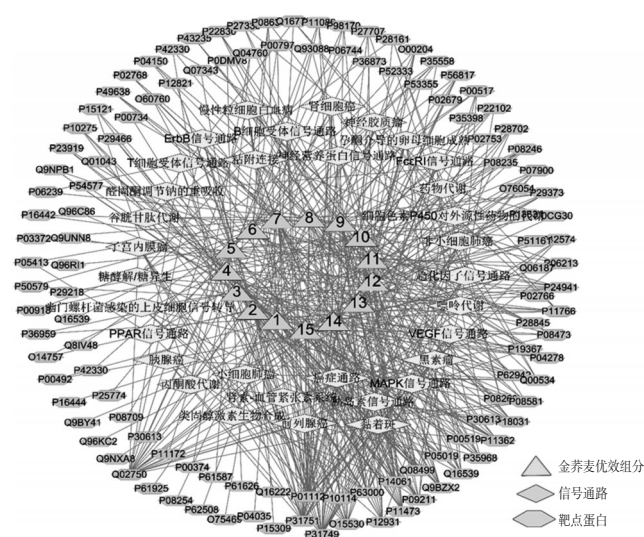


图2 优效组分-靶点蛋白-信号通路的网络图

Fig 2 Superior component target protein-signaling pathway network diagram

由图2可知,优效组分-靶点蛋白-信号通路网络图中共有163个节点、531条边。Degree值越大该节点在该网络图中发挥的作用越大,因此笔者取Degree值排前10位的靶点蛋白及信号通路进行分析,结果见表4。

表4 Degree值排前10位的靶点蛋白及信号通路

Tab 4 Top 10 target proteins and signaling pathways in the list of Degree value

靶点蛋白			信号通路		
编号	Uniprot ID	Degree值	编号	名称	Degree值
1	P01112	27	1	癌症相关通路	17
2	P31751	24	2	胰岛素信号通路	11
3	P31749	23	3	Fc ϵ RI信号通路	11
4	Q02750	23	4	前列腺癌通路	10
5	P63000	14	5	MAPK信号通路	10
6	P14061	14	6	黑色素瘤通路	8
7	O15530	13	7	VEGF信号通路	8
8	Q08499	13	8	嘌呤代谢调节通路	8
9	P11473	12	9	趋化因子信号通路	8
10	P12931	12	10	非小细胞肺癌通路	7

由表4可知,HRAS基因编码的GTP酶(P01112)、糖原合成酶激酶3(P31751)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(P31749)、雌二醇17- β -脱氢酶1(P14061)、双特异性MAPK1(Q02750)、Ras相关的C3肉毒杆菌毒素底物1(P63000)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(O15530)、cAMP特异性3,5-环磷酸二酯酶4D(Q08499)、维生素D₃受体(P11473)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src(P12931)等靶点蛋白可能是金荞麦优效组分发挥作用的潜在靶点;主要涉及前列腺癌通路、黑色素瘤通路、非小细胞肺癌通路、胰岛素信号通路、MAPK信号通路、VEGF信号通路等。

3 讨论

本研究运用网络药理学筛选出金荞麦中的优效组

用机制涉及抑制肠葡萄糖吸收、胰岛素分泌和胰岛素敏化活性以及改善外周组织中的葡萄糖利用等^[23]。由于儿茶素类化合物具有的特殊结构(邻苯二羟基或邻苯三羟基)可清除有害的自由基,或与金属离子发生螯合反应,因而具有极强的抗氧化特性^[24]。据报道,儿茶素类可直接消除细胞中的ROS或间接抑制促氧化酶的活性,并产生抗氧化酶,从而抑制氧化应激反应^[16]。通过本研究也发现,金荞麦可能通过胰岛素信号通路、PPAR信号通路调节糖脂代谢。

综上,本研究利用网络药理学对金荞麦优效组分及其信号通路、作用机制进行了初步的筛选和分析,可为后续金荞麦组分的作用机制研究提供依据,并对金荞麦的深入开发利用提供前期研究基础。

参考文献

[1] 刘光德,李名扬,祝钦泷,等.资源植物野生金荞麦的研究进展[J].中国农学通报,2006,22(10):380-389.

[2] 杨玺文,张燕,李隆云.药用植物金荞麦研究进展[J].中国现代中药,2019,21(6):837-846.

[3] 严晶,袁嘉嘉,刘丽娜,等.金荞麦药理作用及临床应用研究进展[J].山东中医杂志,2017,36(7):621-624.

[4] 盛华刚,朱立俏,林桂涛.金荞麦的化学成分与药理作用研究进展[J].西北药学杂志,2011,26(2):156-158.

[5] 娄金丽,邱全瑛,祁鑫.威麦宁抗小鼠Lewis肺癌转移作用及分子机制的研究[J].中国病理生理杂志,2004,20(4):134-138.

[6] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].药学学报,2012,47(6):696-703.

[7] SHI Z, SUN R, YU T, et al. Identification of novel pathways in plant lectin-induced cancer cell apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016. DOI: 10.3390/ijms17020228.

[8] 张霞,张芳,赵建军,等.甘草中黄酮类化合物的网络药理学研究[J].中国药房,2019,30(11):1529-1534.

[9] 张润桐,吴海宁,于桂红,等.基于网络药理学的淫羊藿防治疾病的优效组分及信号通路研究[J].中国中药杂志,2018,43(23):4709-4717.

[10] CHOU CC, YANG JS, LU HF, et al. Quercetin-mediated cell cycle arrest and apoptosis involving activation of a caspase cascade through the mitochondrial pathway in human breast cancer MCF-7 cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(8):1181-1191.

[11] NIU G, YIN S, XIE S, et al. Quercetin induces apoptosis by activating caspase-3 and regulating Bcl-2 and cyclooxygenase-2 pathways in human HL-60 cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin: Shanghai*, 2011, 43(1):30-37.

[12] IGURA K, OHTA T, KURODA Y, et al. Resveratrol and

quercetin inhibit angiogenesis in vitro[J]. *Cancer Lett*, 2001,171(1):11-16.

[13] WU Q, KROON PA, SHAO H, et al. Differential effects of quercetin and two of its derivatives, isorhamnetin and isorhamnetin-3-glucuronide, in inhibiting the proliferation of human breast-cancer MCF-7 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(27):7181-7189.

[14] LI Q, REN FQ, YANG CL, et al. Anti-proliferation effects of isorhamnetin on lung cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7):3035-3042.

[15] CAI X, YE T, LIU C, et al. Luteolin induced G₂ phase cell cycle arrest and apoptosis on non-small cell lung cancer cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(7):1385-1391.

[16] BERNATONIENE J, KOPUSTINSKIENE DM. The role of catechins in cellular responses to oxidative stress[J]. *Molecules*, 2018. DOI:10.3390/molecules23040965.

[17] CHOI YH, KONG KR, KIM YA, et al. Induction of Bax and activation of caspases during beta-sitosterol-mediated apoptosis in human colon cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(6):1657-1662.

[18] PARK C, MOON DO, RHU CH, et al. Beta-sitosterol induces anti-proliferation and apoptosis in human leukemic U937 cells through activation of caspase-3 and induction of Bax/Bcl-2 ratio[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(7):1317-1323.

[19] 范万里.金荞麦提取物干预后COPD大鼠模型血清指标及肺组织纤维化指标的检测[J].海南医学院学报,2015, 21(10):1312-1315.

[20] 申玲玲.金荞麦抗类风湿性关节炎药理作用研究[D].武汉:华中科技大学.2013.

[21] MARTINEZ-MICHAEL N, GONZÁLEZ-ABUÍN N, ARDÈVOL A, et al. Procyanidins and inflammation: molecular targets and health implications[J]. *Biofactors*, 2012, 38(4):257-265.

[22] 黄小燕,王建勇,陈庆富.金荞麦叶茶抗2型糖尿病的作用及机制研究[J].时珍国医国药,2014,25(6):1334-1337.

[23] EID HM, HADDAD PS. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(4):355-364.

[24] BOTTEN D, FUGALLO G, FRATERNALI F, et al. Structural properties of green tea catechins[J]. *J Phys Chem B*, 2015, 119(40):12860-12867.

(收稿日期:2019-08-19 修回日期:2019-12-12)

(编辑:唐晓莲)