

· 论著 · 一次研究 ·

基于数据挖掘及网络药理学分析新安医家治疗消渴的用药规律及作用机制



朱晋如^{1, 2}, 吴 晴¹, 胡可心¹, 王梦凡¹, 方朝晖^{2, 3, 4, 5}

1. 安徽中医药大学第一临床医学院 (合肥 230031)
2. 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所 (合肥 230012)
3. 安徽中医药大学第一附属医院内分泌科 (合肥 230031)
4. 安徽中医药大学新安医学教育部重点实验室 (合肥 230031)
5. 方朝晖安徽省名中医工作室 (合肥 230031)

【摘要】目的 挖掘新安医家治疗消渴的用药规律, 并分析核心处方中药物的作用机制。**方法** 收集新安医学著作中治疗消渴的处方, 使用 SPSS Modeler 18.0 软件进行配伍关联规则以及复杂网络分析, 获得核心药物处方, 并利用 SPSS Statistics 25.0 软件进行高频中药聚类分析。通过 BATMAN-TCM 数据库提取核心药物的有效活性成分及作用靶点; GeneCards 数据库检索糖尿病基因靶点, 获取交集靶点后, 导入 STRING 在线平台构建蛋白互作网络, 使用 Cytoscape 3.9.1 软件筛选核心基因; 并导入 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 功能及京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。**结果** 共收录有效处方 135 条, 涉及中药 184 味, 药性以寒、平为主; 药味以甘、苦、辛为主; 主归肺、脾、肾、胃、心经。关联规则挖掘常用药对 14 对。聚类分析将前 20 味中药聚为 5 个聚类组。复杂网络可视化分析形成了由炙甘草、人参、知母、麦冬、茯苓组成的核心处方。筛选出核心处方药物的有效活性成分 164 个, 作用靶点 1 498 个, 糖尿病基因靶点 1 995 个, 交集靶点 404 个, 提取核心靶点 10 个, GO 功能富集分析共得到涵盖生物过程 (BP) 1 363 条, 涉及细胞组分 (CC) 129 条, 包含分子功能 (MF) 264 条; 涉及 KEGG 信号通路 206 条。**结论** 新安医家治疗消渴的遣方用药体现了新安医家“标本兼治”的学术思想以及“善用甘寒、辛开苦降、培土生金、固本培元”的治疗思路, 为现代中医临床提供了新的糖尿病诊疗思路和启示。

【关键词】 新安医学; 消渴; 数据挖掘; 网络药理学; 用药规律; 作用机制

【中图分类号】 R 289 **【文献标识码】** A

Medication rules and mechanism of Xin'an physicians in the treatment of diabetes mellitus based on data mining and network pharmacology

ZHU Jinru^{1, 2}, WU Qing¹, HU Kexin¹, WANG Mengfan¹, FANG Zhaohui^{2, 3, 4, 5}

1. First Clinical College of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China
2. Center for Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine of Institute of Health and Medicine, Hefei 230012, China
3. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411086

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174153); 安徽高校协同创新项目 (GXXT-2020-025); 合肥综合性国家科学中心大健康研究院“揭榜挂帅”项目 (2023CXMMTCM003)

通信作者: 方朝晖, 博士, 教授, 主任医师, Email: fangzhaohui9097@163.com

4. Key Laboratory of the Ministry of Education of the Xin'an Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

5. Famous Fang Zhaohui Studio of Chinese Medicine in Anhui Province, Hefei 230031, China

Corresponding author: FANG Zhaohui, Email: fangzhaohui9097@163.com

【Abstract】Objective To explore the medication rules and mechanism of Xin'an physicians in the treatment of diabetes mellitus. **Methods** The prescriptions for the treatment of diabetes mellitus in Xin'an medical writings were collected. The core drug prescriptions were obtained by using IBM SPSS Modeler 18.0 for dispensing association rules as well as complex network analysis, and the cluster analysis of high-frequency traditional Chinese medicines was carried out by using IBM SPSS Statistics 25.0. The active ingredients and targets of the core drugs were extracted from the BATMAN-TCM database. The GeneCards database was used to search for diabetes gene targets, and after obtaining the intersecting targets, the STRING online platform was imported to construct the protein interactions network, and screened the core genes by using the Cytoscape 3.9.1 software, and imported into the DAVID database for GO function and KEGG pathway enrichment analysis. **Results** A total of 135 valid prescriptions were included, involving 184 flavors of traditional Chinese medicines, with cold and mild properties. Sweet, bitter and pungent flavors, and the main attributes of lung, spleen, kidney, stomach and heart meridians. The association rules mined 14 pairs of commonly used medicine pairs. Cluster analysis clustered the top 20 traditional Chinese medicines into five cluster groups. Complex network visualization analysis formed a core prescription consisting of honey-fried licorice root, ginseng, rhizoma anemarrhenae, ophiopogon japonicus, poria cocos. The core prescription drugs were screened for 164 effective active ingredients, 1,498 action targets, 1,995 diabetes gene targets, 404 intersecting targets, 10 core targets were extracted, and a total of 1,363 items covering BP were obtained from GO functional enrichment analysis, 129 items involving CC, 264 items containing MF, and 206 items of KEGG signaling pathway. **Conclusion** The prescriptions and medicines used by Xin'an doctors in the treatment of diabetes mellitus reflect the academic idea of "treating both the symptoms and the root cause" as well as the therapeutic thought of "using cold and warmth, supplementing with sweetness and warmth, opening up and lowering with bitterness, cultivating the earth and generating gold, and consolidating the root and cultivating the elements", which provide references for the treatment of diabetes mellitus in today's clinics.

【Keywords】 Xin'an medicine; Diabetes mellitus; Data mining; Network pharmacology; Medication rule; Mechanism of action

新安医学起源于徽州一府六县，肇始于晋唐，兴起于宋元，至明清时期达到全盛，儒医辈出、世医不绝，文献宏富、著述沛然，特色创新、学说纷呈，善于传承、交流、发展，作为中国传统医学史上一大著名的地方中医药流派，根植于徽文化沃土，获益于徽商的资助支持，先后涌现了具有文献资料记载的新安医家 1 000 余位，刊印了新安医籍 800 余部，为后世医家治疗各类专病提供了思路。

中国是世界上最早对糖尿病（diabetes mellitus，DM）这一慢性病有所认识的国家之一，在中医中属于“消渴”范畴，这一病名首见于《黄帝内经·素问·奇病论篇》。我国作为世

界上 DM 患者最多的国家之一，近年来成人 DM 患病率持续上升，高达 11.9%，且发病日趋年轻化^[1]。DM 可能导致血管、肾脏、视网膜等多种器官病变，导致高致残率和病死率。对于 DM 的管理，国际糖尿病联盟提倡教育先行、合理用药、适度运动、饮食控制和定期监测“五驾马车”综合配合。当单纯饮食和运动不能使血糖控制达标时，应及时根据患者病情及药物的适应证和禁忌证，单独或联合应用降糖药物进行治疗。目前，国内外治疗 DM 的西医药物，主要包括胰岛素及胰岛素类似物、双胍类、胰岛素促泌剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、胰高血糖素样肽-1

受体激动剂等类型^[2-3]。由于DM病因和发病机制极为复杂,至今尚未完全阐明,目前仍缺乏病因治疗。因此,中医治疗DM显示出显著优势。多项研究表明,基于祖国传统医学所研究创制的丹蛭降糖胶囊^[4-5]、参芪地黄汤^[6]、消渴丸^[7]等中药制剂治疗DM及其并发症具有确切疗效,对血糖具有明显的改善作用。

数据挖掘与网络药理学研究为后续研究及临床遣方用药提供了有力支持,在中医药研究中得到了广泛应用。王婷等^[8]对新安医籍进行数据挖掘,并运用网络药理学技术,预测了新安医家治疗哮喘的用药规律及作用机制。薛茜尹等^[9]基于数据挖掘和网络药理学,聚焦于核心中药的作用机制,探讨中药复方治疗抑郁症的用药规律与作用机制。任思思等^[10]利用网络药理学预测的马齿苋治疗结直肠癌作用机制及张艺凡等^[11]基于网络药理学对黄连解毒汤对直肠腺瘤作用机制的研究,均与体内实验验证结果相符,为探索潜在治疗作用途径提供了支持。

本文利用数据挖掘技术对众多古代新安医家著作中与消渴有关的处方进行挖掘,提炼出核心处方,并利用网络药理学,进一步详细剖析新安医家治疗消渴的用药规律、潜在药物靶点与作用机制,现对核心成果总结如下,旨在为现代中医临床提供新的DM诊疗思路和启示。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准

1.1.1 纳入标准

①符合《中医内科病证诊断疗效标准》中消渴的诊断标准^[12],治疗有效(未明确指出疾病恶化者,默认预后良好);②纳入处方中明确记载完整药物组成,使用中药内服法治疗,剂型不限;③药物组成重复的处方仅纳入一次;④内容可信,历代医家对其无明显分歧。

1.1.2 排除标准

①对历代医家所用方剂的总结;②医案中合并有心血管、肝、肾和造血系统等其他严重的原发性疾病。

1.2 方剂来源

选取由新安医家所著的11部新安医学著作,具体包括:《古今医统大全》《石山医案》《松崖医径》《程茂先医案》《名医类案》《赤水玄珠》

《孙文垣医案》《临证指南医案》《医学心悟》《医宗金鉴》《医述》,根据消渴的病因病机、病位、临床表现、并发症,确定以“消渴”“三消”“上消”“中消”“下消”“肾消”“痹瘴”“脾瘴”“消瘴”“消中”“膈消”等作为病名关键词,检索其中关于消渴的处方。

1.3 数据规范化处理与录入

由2位研究者按照纳入排除标准独立对上述11部新安医学著作中消渴相关处方进行收集,遇有分歧提交第3位研究者商讨后确定。对符合纳入标准的处方进行数据清洗:根据《中国药典》2020年版^[13]、《中药大辞典》^[14]、《中华本草》^[15]对录入中药的名称进行规范化处理,如“辰砂”更为“朱砂”,“官桂”更为“肉桂”,“浓朴”更为“厚朴”,“破故纸”更为“补骨脂”等。若药材炮制方法不同对药效影响较大,或炮制后药物的性味归经有所改变,则根据药物炮制方法分别录入药名,如以“地黄”和“熟地黄”、“甘草”和“炙甘草”分别录入;若药材炮制方法不同对药效无影响或影响较小,则不区分炮制方法,如“炙麻黄”与“麻黄”统一以“麻黄”录入。2位研究者双人核对双人录入,当录入结果不一致时,由第三名研究人员核对,作出最终判断,将经过规范化命名处理的处方录入Microsoft Excel 2016软件,建立新安医学消渴数据库。

1.4 数据挖掘

1.4.1 中药频次、性味归经分析

利用Microsoft Excel 2016软件,对录入处方中的中药通过使用频次、药性、药味、归经等进行分析。

1.4.2 中药配伍关联规则分析

利用Microsoft Excel 2016软件将中药整理为中药矩阵后,采用SPSS Modeler 18.0软件进行关联分析,设置支持度 $\geq 10\%$,置信度 $\geq 80\%$,收集治疗消渴核心药物配伍^[16]。在关联规则中,支持度表示药物组合在处方中出现的频次与整体处方频次的比例,置信度表示前项出现时后项出现的频率^[17]。

1.4.3 高频中药聚类分析

采用SPSS Statistics 25.0软件,以组间联接为聚类方法,选择杰卡德距离为距离类型对高频中药进行聚类分析,挖掘相关药物组合^[18]。

1.4.4 中药复杂网络可视化分析

采用 SPSS Modeler 18.0 软件, 将导入数据按照“Excel- 类型- 网络”连接各板块, 绘制消渴用药的复杂网络可视化分析图, 收集治疗消渴的核心药物^[19]。

1.5 网络药理学研究

1.5.1 药物有效成分及靶点获取

利用 BATMAN-TCM 在线数据库 (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>)^[20], 设置“药物-靶标”间相似性得分 (Score Cutoff) ≥ 20 , Benjamini-Hochberg 多元检测校正后的 P 值 < 0.05 为筛选条件, 检索核心药物所含的有效活性成分及作用靶点, 导入 Microsoft Excel 2016 软件进行标准化处理。

1.5.2 疾病靶点收集

利用 GeneCards 在线数据库 (<https://www.genecards.org/>)^[21], 键入“diabetes mellitus”作为关键词检索, 导入 Microsoft Excel 2016 软件, 按照 Relevance score ≥ 3 次中位数进行筛选, 获得 DM 相关靶点基因信息。

1.5.3 药物-疾病交集靶点

将核心药物有效成分中的作用靶点基因、DM 靶点基因分别导入 Venny 2.1.0 在线平台 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>), 获取交集靶点。

1.5.4 构建蛋白相互作用网络分析

利用 STRING 在线平台 (<https://string-db.org/>)^[22], 选择“Multiple protein”, 将获取的“核心药物-DM”交集靶点导入平台, 在“organism”栏中选择“homo sapiens”^[23], 选取最高置信度 > 0.9 的蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 关系, “network display options”选择“hide disconnected nodes in the network”, 构建核心药物治疗 DM 的相关靶点 PPI 网络, 使用 Cytoscape 3.9.1 软件插件 CytoHubba, 利用 MCC (modified clustering coefficient) 算法筛选核心基因。

1.5.5 富集分析

将“核心药物-DM”交集靶点导入 DAVID 在线数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>)^[24], “Select Identifier”选择“official-gene symbol”, “Select species”选择“homo sapiens”, “list type”选择“gene list”, 进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 的生

物通路富集分析, 并利用微生信在线平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>)^[25]将 GO 分析及 KEGG 富集分析数据导入后生成富集气泡图。

1.5.6 “药物-成分-靶点-通路-疾病”复杂网络可视化分析

将核心处方中药物的有效活性成分、作用基因靶点、排名前 20 位的 KEGG 富集分析通路以及消渴的作用基因靶点数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行“药物-成分-靶点-通路-疾病”复杂网络可视化分析, 生成网络图。

2 结果

2.1 数据挖掘

2.1.1 中药频次

本研究共纳入 11 部新安医籍中 135 条治疗消渴的中药处方, 涉及中药 184 味, 用药总频次为 1 071 次。按照用药频次从高到低顺序排列, 使用频次前 20 位中药依次为炙甘草、人参、茯苓、麦冬、知母、天花粉、黄连、地黄、石膏、黄芪、熟地黄、五味子、当归、泽泻、黄柏、黄芩、葛根、白术、白芍、大黄, 如表 1 所示。

2.1.2 中药性味归经分析

对新安医籍中治疗消渴使用的 184 味中药药性、药味、归经进行统计分析, 共涉及药性九种, 以寒 (24.17%)、平 (19.51%) 性药为主; 药味九种, 以甘 (39.35%)、苦 (22.09%)、辛 (16.34%) 为主; 归经十二条, 以肺 (19.84%)、脾 (15.84%)、肾 (14.31%)、胃 (14.11%)、心 (14.08%) 经为主。见表 2、表 3、图 1~图 3。

2.1.3 中药关联规则分析

对 135 条中药处方数据进行关联分析, 得出关联规则数据 14 条, 以石膏-知母、石膏-炙甘草为关联性最强的药物配伍。见表 4。

2.1.4 高频中药聚类分析

对方剂中使用频次前 20 位药物相关数据进行聚类分析并绘制谱系图, 以距离 19 为界限获得共 5 组聚类组, 如图 4 所示; 根据聚类图对药物进行归类, 可以得出以下药物组合, 组 1: 知母、石膏、炙甘草、人参、当归、黄柏、地黄; 组 2: 天花粉、葛根; 组 3: 麦冬、黄芪、五味子; 组 4: 茯苓、泽泻、熟地黄; 组 5: 黄芩、大黄。

2.1.5 中药复杂网络可视化分析

对方剂中的中药数据进行复杂网络可视化分

表1 治疗消渴中药处方中使用频次前20位高频药物统计
Table 1. Top 20 most frequently used drugs in the prescription of traditional Chinese medicine for the treatment of diabetes

序号	药物	使用频次（次）	使用频率（%）	序号	药物	使用频次（次）	使用频率（%）
1	炙甘草	61	5.70	11	熟地黄	22	2.05
2	人参	56	5.23	12	五味子	22	2.05
3	茯苓	41	3.83	13	当归	21	1.96
4	麦冬	41	3.83	14	泽泻	20	1.87
5	知母	40	3.73	15	黄柏	19	1.77
6	天花粉	33	3.08	16	黄芩	19	1.77
7	黄连	31	2.89	17	葛根	18	1.68
8	地黄	27	2.52	18	白术	16	1.49
9	石膏	27	2.52	19	白芍	15	1.40
10	黄芪	25	2.33	20	大黄	14	1.31

注：使用频率=中药使用频次/用药总频次×100%。

表2 184味治疗消渴中药药性药味统计
Table 2. 184 traditional Chinese medicines for the treatment of diabetes properties and taste

药性	使用频次	使用频率（%）	药味	使用频次	使用频率（%）
寒	239	24.17	甘	643	39.35
平	193	19.51	苦	361	22.09
微寒	173	17.49	辛	267	16.34
微温	161	16.28	微苦	133	8.14
温	150	15.17	酸	77	4.71
大寒	28	2.83	淡	77	4.71
凉	23	2.33	咸	37	2.26
大热	17	1.72	涩	25	1.53
热	5	0.51	微甘	14	0.86

表3 184味治疗消渴中药归经分布
Table 3. 184 traditional Chinese medicines for the treatment of diabetes meridian tropism distribution

归经	使用频次	使用频率（%）	归经	使用频次	使用频率（%）
肺	585	19.84	大肠	107	3.63
脾	467	15.84	膀胱	90	3.05
肾	422	14.31	胆	82	2.78
胃	416	14.11	小肠	37	1.26
心	415	14.08	心包	17	0.58
肝	294	9.97	三焦	16	0.54

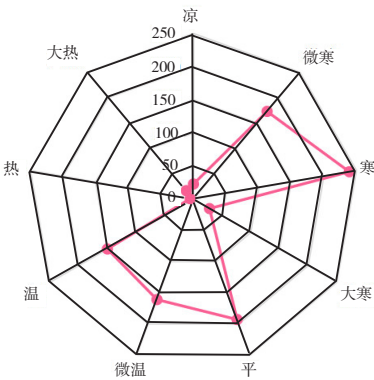


图1 184味治疗消渴中药药性分布雷达图
Figure 1. Radar map of 184 traditional Chinese medicines for the treatment of diabetes properties distribution

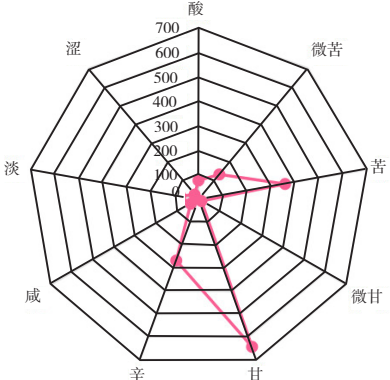


图2 184味治疗消渴中药药味分布雷达图
Figure 2. Radar map of 184 traditional Chinese medicines for the treatment of diabetes taste distribution

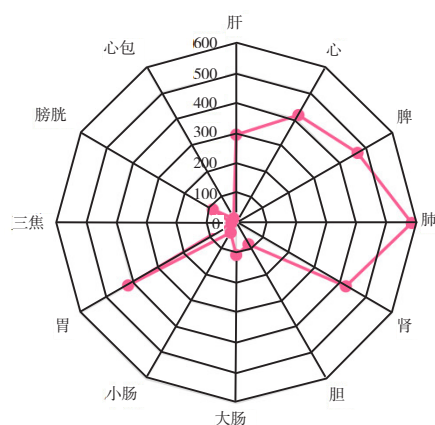


图3 184味治疗消渴中药归经分布雷达图
Figure 3. Radar map of 184 traditional Chinese medicines for the treatment of diabetes meridian tropism distribution

后项	前项	支持度百分比 (%)	置信度百分比 (%)
知母	石膏	20.00	85.19
炙甘草	石膏	20.00	88.89
知母	石膏、炙甘草	17.78	83.33
炙甘草	石膏、知母	17.04	86.96
炙甘草	当归	15.56	85.71
茯苓	泽泻	14.81	80.00
人参	白术	11.85	81.25
人参	茯苓、炙甘草	11.85	87.50
人参	黄芪、麦冬	11.11	80.00
知母	石膏、人参	11.11	80.00
炙甘草	石膏、人参	11.11	100.00
知母	升麻	10.37	92.86
炙甘草	升麻	10.37	100.00
知母	升麻、炙甘草	10.37	92.86

Figure 4. Top 20 most frequently used drugs in the prescription of traditional Chinese medicine for the treatment of diabetes clustering analysis diagram

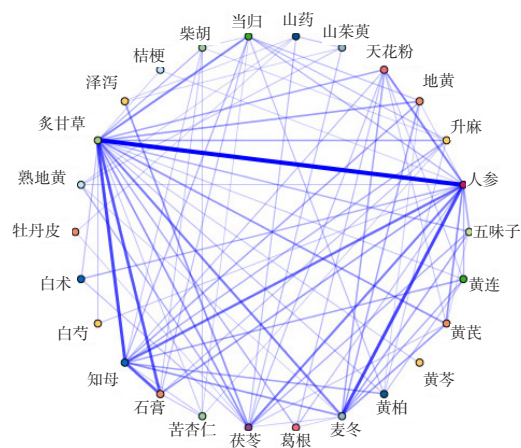


图5 消渴处方中药复杂网络可视化分析图
Figure 5. Visualization analysis diagram of complex network of traditional Chinese medicine in diabetes prescription

2.2 网络药理学

2.2.1 药物有效活性成分及靶点获取

通过利用 BATMAN-TCM 数据库进行检索, 获得核心处方中各药物的有效活性成分, 炙甘草含有有效成分 4 个, 作用靶点 127 个; 人参含有有效成分 112 个, 作用靶点 4 813 个; 知母含有有效成分 22 个, 作用靶点 574 个; 麦冬含有有

2.2.2 疾病靶点收集

通过 GeneCards 数据库检索到 DM 基因靶点共 15 924 个, 经过 Relevance score ≥ 3 次中位数

进行筛选后,共获得 DM 关键基因靶点 1 995 个。

2.2.3 药物-疾病交集靶点

利用 Veeny 2.1.0 在线网站共获得 404 个“核心药物-DM”交集靶点,并绘制 Veen 图,见图 6。

2.2.4 PPI网络分析

将“核心药物-DM”交集靶点信息导入 STRING 在线分析平台,设定参数选择为人类物种,获得网络结构数据图,见图 7。图中节点代表靶点蛋白,边描绘了靶点蛋白 PPI 关系,两节点间边的粗细和颜色的深浅代表其相互作用的强度和相关性大小,即边越粗、颜色越深,说明这两个靶点蛋白之间的相关性越大。其中共包括 403 个节点,1 031 条边,平均节点度值 5.12,平均局部聚类系数为 0.427。通

过 MCC 算法进行拓扑结构分析,筛选出与 DM 核心药物作用最为紧密的前十位靶点蛋白,在调控网络中占据核心地位,将其视为核心,分别为:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、干扰素-γ(interferon-gamma, IFNG)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 2(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 2, CSF2)、趋化因子配体 2(chemokine ligand 2, CCL2),见图 8。

2.2.5 富集分析

通过利用 DAVID 在线数据库键入“核心药物-DM”交集靶点,进行 GO 功能富集分析以及 KEGG 通路富集分析。其中,GO 功能分析共得到涵盖生物过程(biological process, BP) 1 363 条,例如基因表达的正调节、RNA 聚合酶 II 启动子的正调节、炎症反应等;涉及细胞组成(cellular component, CC) 129 条,例如细胞外间隙、细胞质膜、膜筏等;包含分子功能(molecular function, MF) 264 条,包括同一蛋白结合、酶结

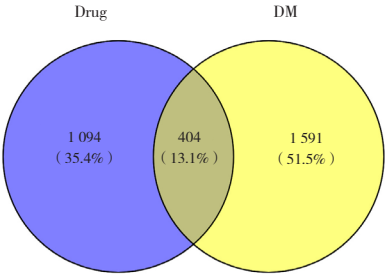


图6 核心药物与DM交集靶点基因Venn图
Figure 6. Venn diagram of diabetes mellitus-drug intersection gene

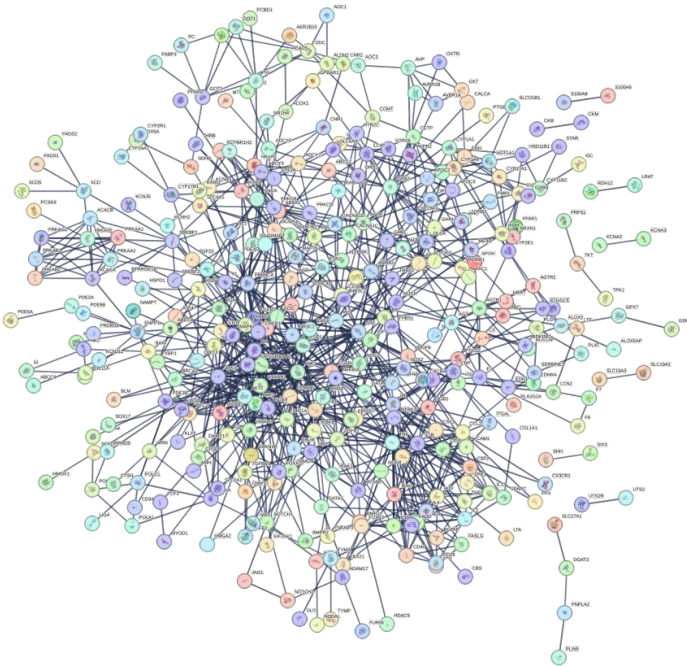


图7 核心药物治疗DM的相关靶点PPI网络图
Figure 7. Relevant targets for core drug therapy for diabetes mellitus PPI network diagram

合、受体结合等。以 P 值作为排列依据，分别选取 BP、CC、MF 条目前十，绘制三合一柱状图作为可视化展示，见图 9。

KEGG 途径分析中，节点大小表示汇聚到路径的目标数量，节点越大，富集目标数量越大，节点颜色从绿色到红色表示 P 值从大到小。因此，节点越大、越红表示信号通路意义越高、作用越重要。KEGG 通路富集分析共获得信号通路 206 条，包括胰岛素抵抗、TNF 信号通路、DM 并发症中的高级糖基化终末产物-受体（advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGEs-RAGE）信号通路等。以 P 值作为排列依据，选取前二十条信号通路，绘制气泡图，见图 10。

2.2.6 “药物-成分-靶点-通路-疾病”复杂网络可视化分析

将核心处方中的五味中药的有效活性成分、作用基因靶点、排名前 20 位的 KEGG 富集分析通路以及消渴的作用基因靶点数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件，绘制复杂网络可视化分析图，见图 11。复杂网络分析共得到 590 个节点，平均相邻节点数（average number of neighbors）为 9.393，网络密度（network density）为 0.016，网络异质性（network heterogeneity）为 1.413，网络中心度（network centralization）为 0.263。在中药的复杂作用机制中，各靶点相互交织、彼此影响，共同构成了中药多成分、多靶点、多途径的作用模式。这一模式凸显了中药在疾病治疗过程中，通过多个活性成分作用于不同

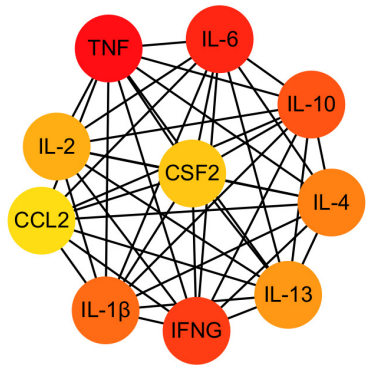


图8 与DM核心药物作用关联最大的前十位核心基因图
Figure 8. Top 10 core genomic maps that are most associated with the action of diabetes core drugs

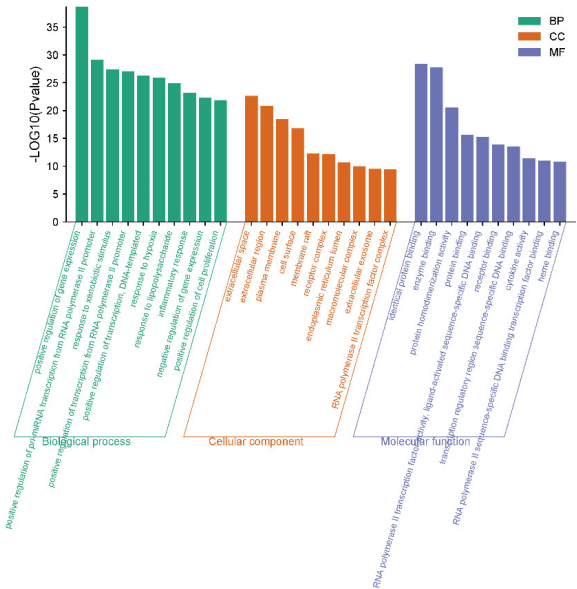


图9 GO功能富集分析三合一柱状图
Figure 9. GO functional enrichment analysis three-in-one column chart

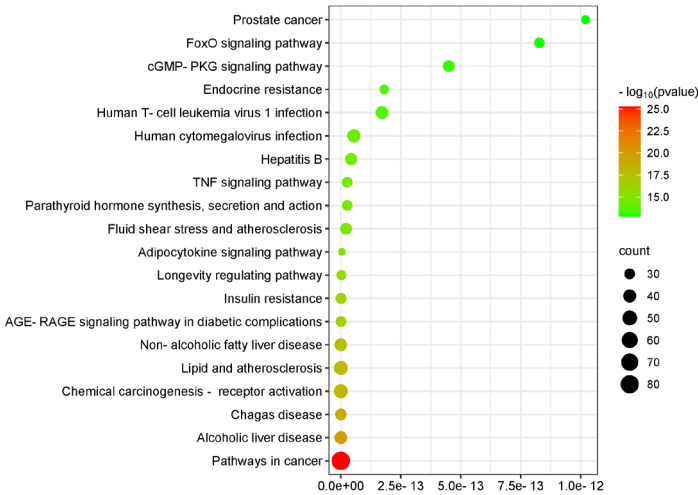


图10 KEGG通路富集分析气泡图
Figure 10. Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis

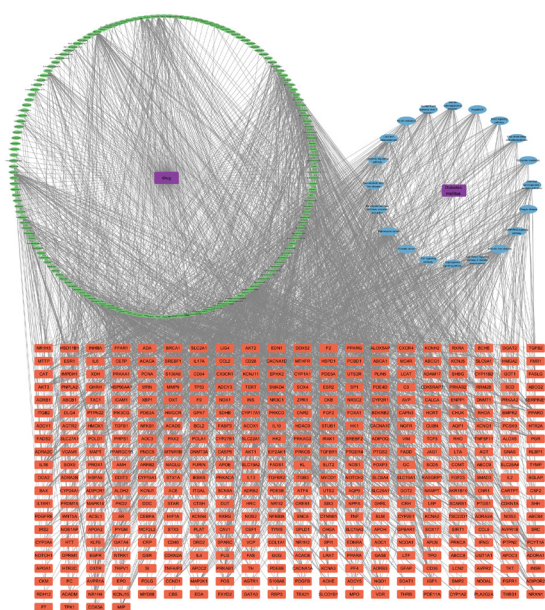


图11 “药物-成分-靶点-通路-疾病”网络图

Figure 11. Drug-Component-Target-Pathway-Disease network diagram

靶点,进而通过多条途径发挥治疗作用的复杂性与全面性。

3 讨论

中医学认为,消渴以肺燥、胃热、阴虚为主要病机,脾虚不能输布水谷精微为消渴发病的重要病机,主要病变脏腑为肺、胃、肾。本文对纳入研究中的新安医家医案进行分析,认为新安医家治疗消渴所用药物药性以寒、平为主;药味以甘、苦、辛为主;主归肺、脾、肾、胃、心经,与消渴的病机、病位相符,体现了新安医家注重“标本兼治”的学术思想和“寒温并用、甘温补益、辛开苦降、培土生金、固本培元”的治疗思路,为新安医家治疗消渴经验药物的后续实验研究与临床应用提供了新的理论依据。

3.1 新安医家治疗消渴核心药物

通过数据挖掘技术获得新安医家治疗消渴的核心处方中含有炙甘草、人参、知母、麦冬、茯苓等药物。炙甘草补脾和胃、益气复脉,性平,味甘,归心、肺、脾、胃经。甘草提取物中的甘草黄酮可以降低2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)大鼠模型的血糖水平^[26]。人参大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智,性微温,味甘、微苦,归脾、肺、心、肾经。

研究表明,人参提取物人参皂苷 Rg₁ 可显著降低 T2DM 小鼠脑组织中白细胞介素 IL-1 β 蛋白表达量^[27]; 人參多糖显著降低 DM 小鼠血清中 IL-6、TNF- α 表达水平^[28], 且小鼠血糖水平均得到有效降低。知母清热泻火、滋阴润燥,性寒,味苦、甘,归肺、胃、肾经。有研究显示知母皂苷 AIII 能够降低斑马鱼 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平,发挥抗炎作用,抑制 AGEs-RAGE 信号通路介导的氧化应激过程^[29],从而减少糖尿病相关并发症的发生与发展。麦冬养阴润肺、清心除烦、益胃生津,味甘、微苦,归心、肺、胃经。麦冬提取物可通过提高甘油酸、丙二酸半醛、4-羟基苯基丙酮酸 3 种潜在代谢物含量,回调泛醌和其他萜类醌生物合成,调节 β -丙氨酸代谢,甘油脂代谢,酪氨酸代谢,乙醛酸和二羧酸代谢,甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢,丙酸代谢等信号通路,降低 T2DM 小鼠血糖水平^[30]。茯苓利水渗湿、健脾宁心,性平,味甘、淡,归心、肺、脾、肾经。动物实验证明,茯苓多糖可显著降低 T2DM 大鼠肝脏组织 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p-p38MAPK)、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(phosphorylated c-Jun N-terminal kinase, p-JNK)蛋白水平,抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路激活,减轻氧化应激,改善胰岛素抵抗,降低大鼠血清空腹血糖^[31]。五味药物均具有明显的降血糖作用,配伍合用,效果尤甚。方中人参益不足之气,麦冬益不足之阴,两者合用,气阴得复;知母长于清热滋阴,人参补肺健脾,两者同用可治疗肺燥津伤;佐以茯苓健脾渗湿,促进水液代谢,治疗肾阴亏虚、失于固摄所致尿量频多;炙甘草应为佐使,补脾益气、调和诸药,共奏补气、养阴、润燥、利湿之功。

3.2 核心药物作用机制

由网络药理学结果可知,核心药物对消渴的作用是由多靶点、多途径产生的,且多与炎症反应相关。通过 PPI 网络及拓扑分析,筛选得到的核心药物治疗消渴的核心基因靶点,包括 TNF、IL-6、IFNG、IL-10、IL-1 β 、IL-4、IL-13、IL-2、CSF2、CCL2。全身性慢性低度炎症是 T2DM 的重要标志之一^[32],目前从炎症因子讨论 DM 的治疗已逐渐成为研究热点。TNF 是一种重要的促炎细胞因子,可阻碍胰岛素受体底

物 1 与胰岛素受体结合；抑制葡萄糖转运蛋白转录，使葡萄糖转运受阻，通过影响胰岛素信号通路，使胰岛 β 细胞功能减退，产生胰岛素抵抗，从而导致消渴的发生发展^[33]。IL 是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子，包括促炎因子及抗炎因子，在免疫调节和维持稳态中起着重要作用。IL-1 β 、IL-6 等 IL 家族的促炎细胞因子被视为 T2DM 的易感基因，可干预胰岛素信号传导，进而引起胰岛素抵抗，胰岛素分泌功能障碍^[34-35]，与消渴的严重程度呈正相关。IL-2 是一种重要的促炎因子，可诱导多种炎症因子生成^[36]。而 IL-4、IL-10、IL-13 等抗炎细胞因子可活化吞噬细胞，对消渴患者的炎症反应具有改善作用。其中，IL-4 具有显著的抗炎活性，其是由辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 分泌的细胞因子，是 B 淋巴细胞生长和分化因子，它可抑制 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子，减轻炎症^[37]。IL-10 可显著减少 IL-1 β 诱导的诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成，从而减弱 IL-1 β 对胰岛素分泌的抑制，并可以通过抑制 κ B 抑制因子激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK) 活性，抑制消渴经典通路核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化，上调细胞型含死亡域的 Fas 结合蛋白样白细胞介素-1 β 转换酶抑制蛋白 (cellular FADD-like interleukin-1 β converting enzyme inhibitory protein, c-FLIP) 水平及降低 caspase-8 活性，使 caspase-3 活性降低，从而抑制 β 细胞的凋亡，发挥保护胰岛 β 细胞的作用^[38]，在消渴的治疗中具有重要意义。IL-13 可诱导单核细胞多形性变化，抑制单核巨噬细胞分泌炎症细胞因子和趋化因子，从而发挥抗炎作用^[37]，参与消渴的治疗。IFNG 由 NK 细胞和自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cell, NKT) 产生，同时具有促炎和抗炎功能，可在靶细胞中引发抗病毒、免疫调节、抗血管生成、抗增殖和促凋亡等作用^[39]。CSF2 作为炎症细胞因子，由在炎症反应中受损的内皮细胞释放产生，其在免疫调控与造血调节过程中发挥重要作用^[40]，可能加速糖尿病相关疾病的发生发展。CCL2 由成纤维细胞、单核细胞和某些肿瘤细胞等多种细胞产生，是一种强免疫细胞趋化剂，属于促炎趋化因子^[41]，导致机体出现持续炎症反应以及氧化损伤，是糖尿病肾病炎症、

肾损伤和纤维化的主要促进剂。

KEGG 通路富集分析结果显示，该核心处方治疗糖尿病主要涉及胰岛素抵抗、TNF 信号通路、糖尿病并发症中的 AGEs-RAGE 等信号通路。胰岛素抵抗与 T2DM 的发生发展具有密切的关系，其可通过调节氧化应激、线粒体功能障碍、细胞内脂质衍生物的积累以及 IL-6、TNF- α 等促炎因子诱导的炎症反应等生物过程，缓解胰岛 β 细胞功能障碍，在消渴的治疗中具有重大的意义。TNF 信号通路涉及细胞凋亡、存活、转录调控等方面，可通过抑制 NF- κ B 与 MAPK 经典信号通路，减轻胰岛素抵抗与炎症反应的发生^[42]，在糖尿病治疗中发生重要作用。AGEs 是由还原糖的羰基和核酸、脂类及蛋白质中游离的氨基，经过相互作用而产生的一组具有稳定构象的终末产物，其积累被认为是糖尿病及其并发症发生的重要因素，RAGE 为免疫球蛋白超家族的多配体跨膜受体，两者结合后可活化 RAGE，同时通过级联反应激活相关信号通路，上调 NF- κ B 表达，放大炎症反应^[43]。减少糖尿病大鼠体内 AGEs-RAGE 的累积，可抑制其介导的 NF- κ B 激活，降低炎症因子的表达，继而控制糖尿病相关并发症的发生发展^[44]。

3.3 局限性及展望

本研究存在一些不足之处：①对新安医家治疗消渴处方进行挖掘，仅得出新安医家治疗消渴共性问题的核心用药，未能基于症状特点分结构、分层次地对“症-方”之间的关系进行深入探索。后期将对来源于不同新安医家的消渴相关医案、治法、处方进行更为全面、深入的探索研究，分析病症，挖掘不同辨证思维，完善消渴“病-症-方”诊疗规律；②通过网络药理学预测新安医家治疗消渴核心药物的作用靶点与通路，从理论角度为当今糖尿病临床诊疗与药物开发提供参考，未来仍需从现代医学角度，通过基础与临床实验对预测结果进行验证，以获得充分证据。

综上所述，新安医家治疗消渴的核心处方由炙甘草、人参、知母、麦冬、茯苓等药物组成，作用于 TNF、IL-6、IFNG、IL-10、IL-1 β 等靶点，通过胰岛素抵抗、TNF 信号通路、糖尿病并发症中的 AGEs-RAGE 等信号通路调控炎症反应、胰岛素抵抗等生物过程，发挥对消渴的治疗作用。新安医家对消渴的治疗多立足于炎症反应，依据病因病位针对性用药，体现了新安医家注重“标

本兼治”的学术思想和“寒温并用、甘温补益、辛开苦降、培土生金、固本培元”的治疗思路，对当今临床治疗糖尿病提供了参考。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3): 249–262. [Chinese Diabetes Society, National Office for Primary Diabetes Care. National guidelines for the prevention and control of diabetes in primary care (2022)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022, 61(3): 249–262.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20220120-000063](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20220120-000063).
- 2 刘洁. 糖尿病药物治疗的现状与进展研究[J]. 医学信息, 2022, 35(9): 69–72. [Liu J. Current situation and research progress of diabetic drug therapy[J]. Journal of Medical Information, 2022, 35(9): 69–72.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.017).
- 3 Teegene BA, Adugna A, Yeniet A, et al. A critical review on diabetes mellitus type 1 and type 2 management approaches: from lifestyle modification to current and novel targets and therapeutic agents[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1440456. DOI: [10.3389/fendo.2024.1440456](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1440456).
- 4 刘剑, 方朝晖, 倪英群, 等. 丹蛭降糖胶囊联合达格列净治疗2型糖尿病周围血管病变的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(8): 1119–1125. [Liu J, Fang ZH, Ni YQ, et al. Clinical study on the combination of the Danzhi Jiangtang capsule and dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus with peripheral vascular disease[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 47(8): 1119–1125.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2157.2024.08.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2157.2024.08.013).
- 5 吴吉萍, 赵进东, 陆瑞敏, 等. 丹蛭降糖胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(6): 74–78. [Wu JP, Zhao JD, Lu RM, et al. Clinical observation of Danzhi Jiangtang capsules in the treatment of early diabetic kidney disease[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2023, 37(6): 74–78.] DOI: [10.13728/j.1673-6427.2023.06.014](https://doi.org/10.13728/j.1673-6427.2023.06.014).
- 6 王彩霞. 参芪地黄汤加减治疗糖尿病的效果分析[J]. 中国民族医药杂志, 2024, 30(9): 14–16. [Wang CX. Analysis of the effect of the addition and subtraction of Shenqi Dihuang decoction in the treatment of diabetes[J]. Journal of Medicine & Pharmacy of Chinese Minorities, 2024, 30(9): 14–16.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-6810.2024.09.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6810.2024.09.006).
- 7 朱善勇. 消渴丸联合六味地黄丸治疗2型气阴两虚糖尿病的临床效果观察[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(5): 12–14. [Zhu SY. Observation of the clinical effect of thirst quenching pills combined with Liuwei Dihuang pills in the treatment of type 2 qi and yin deficiency diabetes mellitus[J]. Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 43(5): 12–14.] DOI: [10.16040/j.cnki.cn15-1101.2024.05.016](https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2024.05.016).
- 8 王婷, 汪洋, 董鹏, 等. 基于数据挖掘及网络药理学分析新安医家治疗哮喘的用药规律及作用机制[J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(5): 41–47. [Wang T, Wang Y, Dong P, et al. Medication rules and mechanism of Xin'an physicians in the treatment of asthma based on data mining and network pharmacology[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2023, 37(5): 41–47.] DOI: [10.13728/j.1673-6427.2023.05.008](https://doi.org/10.13728/j.1673-6427.2023.05.008).
- 9 薛茜尹, 张怡, 李国辉, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药复方治疗抑郁症的用药规律与作用机制[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(10): 2804–2814. [Xue QY, Zhang Y, Li GH, et al. Exploration on the medication rules and mechanism of chinese herbal compound in the treatment of depression based on data mining and network pharmacology[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 41(10): 2804–2814.] DOI: [10.13359/j.cnki.gzxbtem.2024.10.040](https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtem.2024.10.040).
- 10 任思思, 陆璐, 潘家姝, 等. 基于网络药理学与实验验证探究马齿苋治疗结直肠癌的作用机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(9): 2265–2277. [Ren SS, Lu L, Pan JS, et al. Network-Based pharmacology and experimental validation to explore the *Portulaca oleracea* L. mechanism of action in the treatment of colorectal cancer[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica—world Science and Technology, 2024, 26(9): 2265–2277.] DOI: [10.11842/wst.20231212002](https://doi.org/10.11842/wst.20231212002).
- 11 张艺凡, 贾苏杰, 刘静远, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨黄连解毒汤通过 Bel-2/Bax/Caspase-3 信号通路抗结直肠癌腺瘤作用机制[J]. 中医药导报, 2024, 30(11): 32–40, 47. [Zhang YF, Jia SJ, Liu JY, et al. The Mechanism of Huanglian Jiedu decoction against colorectal adenoma via Bel-2/Bax/Caspase-3 pathway based on network pharmacology and animal experiments[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2024, 30(11): 32–40, 47.] DOI: [10.13862/j.cn43-1446/r.2024.11.007](https://doi.org/10.13862/j.cn43-1446/r.2024.11.007).
- 12 消渴的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[S]. 2016.
- 13 中国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020: 52–455.
- 14 南京中医药大学, 编著. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科技出版社, 2013: 1–3874.
- 15 国家中医药管理局《中华本草》编委会, 编著. 中华本草[M]. 上海: 上海科技大学出版社, 1999: 1–533.
- 16 朱江, 张蔚钱, 庞祖才, 等. 基于数据挖掘、GEO 基因芯片及网络药理学探讨中医药治疗骨不连的用药规律及药理分析[J]. 中国医药导报, 2024, 21(33): 162–170, 179. [Zhu J, Zhang WQ, Pang ZC, et al. Exploring medication pattern and pharmacological analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of bone nonunion based on data mining, GEO gene chip, and network pharmacology[J]. China Medical Herald, 2024, 21(33): 162–170, 179.] DOI: [10.20047/j.issn1673-7210.2024.33.30](https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2024.33.30).
- 17 王玲玲, 付桃芳, 杜俊英, 等. 基于 SPSS Clementine 的关联规则分析在中医药数据挖掘中的应用优势和局限[J]. 云南

- 中医学院学报, 2016, 39(6): 98–102. [Wang LL, Fu TF, Du JY, et al. The Application advantages and limitations of association rules analysis based on SPSS clementine in traditional Chinese medicine data mining[J]. Journal of Yunnan University of Chinese Medicine, 2016, 39(6): 98–102.] DOI: [10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.06.024](https://doi.org/10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.06.024).
- 18 温莉珍, 肖婷, 沈燕珊, 等. 国家中药复方专利治疗高尿酸血症用药规律研究 [J]. 海峡药学, 2024, 36(6): 33–38. [Wen LZ, Xiao T, Shen YS, et al. Study on medication rules for treating hyperuricemia with Chinese herbal compounds based on the national patent database[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2024, 36(6): 33–38.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2024.06.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2024.06.007).
- 19 信立媛, 郑亮. 基于数据挖掘和网络药理学研究中药免疫增强剂的作用机制及用药规律 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2): 174–183. [Xin LY, Zheng L. Study on the medication rule and action mechanism of traditional Chinese medicine immune enhancer based on data mining and network pharmacology[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 40(2): 174–183.] DOI: [10.14148/j.issn.1672-0482.2024.0174](https://doi.org/10.14148/j.issn.1672-0482.2024.0174).
- 20 Kong X, Liu C, Zhang Z, et al. BATMAN-TCM 2.0: an enhanced integrative database for known and predicted interactions between traditional Chinese medicine ingredients and target proteins[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(D1): D1110–D1120. DOI: [10.1093/nar/gkad926](https://doi.org/10.1093/nar/gkad926).
- 21 Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54: 1.30.31–31.30.33. DOI: [10.1002/cpbi.5](https://doi.org/10.1002/cpbi.5).
- 22 Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1): D638–D646. DOI: [10.1093/nar/gkac1000](https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000).
- 23 袁明洋, 付锦洲, 黄中强, 等. 基于网络药理学和 UPLC-MS/MS 探讨消石利胆丸治疗胆石症的作用机制 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(9): 1006–1016. [Yuan MY, Fu JZ, Huang ZQ, et al. Exploring the mechanism of Xiaoshi Lidan pills in the treatment of cholelithiasis based on network pharmacology and UPLC-MS/MS[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(9): 1006–1016.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202403143](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202403143).
- 24 Sherman BT, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216–W221. DOI: [10.1093/nar/gkac194](https://doi.org/10.1093/nar/gkac194).
- 25 Tang D, Chen M, Huang X, et al. SRplot: a free online platform for data visualization and graphing[J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0294236. DOI: [10.1371/journal.pone.0294236](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294236).
- 26 冯亚娟, 胡滨青, 周建华. 甘草黄酮对糖尿病大鼠血糖、血脂水平及抗氧化能力的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(3): 23–25. [Feng YJ, Hu BQ, Zhou JH. Effects of licorice flavonoids on blood glucose, blood lipid levels and antioxidant capacity in diabetic rats[J]. Shandong Medical Journal, 2016, 56(3): 23–25.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2016.03.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2016.03.008).
- 27 黄蕾, 汪燕燕, 孙冉, 等. 人参皂苷 Rg₁ 通过抑制 MAPK–NLRP1 通路减轻 2 型糖尿病诱导的神经元损伤 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(11): 2034–2042. [Huang L, Wang YY, Sun R, et al. Ginsenoside Rg₁ attenuates type 2 diabetes-induced neuronal damage by inhibiting MAPK–NLRP1 pathway[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2023, 39(11): 2034–2042.] DOI: [10.12360/CPB202306009](https://doi.org/10.12360/CPB202306009).
- 28 洪凌, 杨振. 人参多糖对高脂饲料联合链脲菌素诱导糖尿病小鼠的影响 [J]. 人参研究, 2023, 35(4): 6–8. [Hong L, Yang Z. Effect of ginseng polysaccharides on high-fat diet combined with streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Ginseng Research, 2023, 35(4): 6–8.] DOI: [10.19403/j.cnki.1671-1521.2023.04.002](https://doi.org/10.19403/j.cnki.1671-1521.2023.04.002).
- 29 王芳, 邓雪慧, 许平翠, 等. 知母黄柏药对治疗糖尿病骨质疏松症的药效物质和作用机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(21): 3039–3046. [Wang F, Deng XH, Xu PC, et al. Research progress on pharmacodynamic substances and mechanism of Anemarrhenae Rhizoma–Phellodendri Chinensis cortex herb pair in the treatment of diabetic osteoporosis[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2023, 40(21): 3039–3046.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223030](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223030).
- 30 张杰, 林炳锋, 许平翠, 等. 麦冬提取物治疗 2 型糖尿病小鼠的血清代谢组学研究 [J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(11): 99–108. [Zhang J, Lin BF, Xu PC, et al. Serum metabolomics of Ophiopogon japonicus extract against type 2 diabetes in mice[J]. China Biotechnology, 2022, 42(11): 99–108.] DOI: [10.13523/j.cb.2209009](https://doi.org/10.13523/j.cb.2209009).
- 31 李乔, 张博. 茯苓多糖对 2 型糖尿病大鼠裂原激活的蛋白激酶通路及胰岛素抵抗的影响 [J]. 安徽医药, 2022, 26(12): 2379–2382. [Li Q, Zhang B. Effect of pachyman on mitogen-activated protein kinase pathway and insulin resistance in type 2 diabetic rats[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2022, 26(12): 2379–2382.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.010).
- 32 何晶晶, 庞书勤, 蔡秀群, 等. 山药对 2 型糖尿病慢性低度炎症影响的研究进展 [J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(17): 194–198. [He JJ, Pang SQ, Cai XQ, et al. Research progress of the effect of Chinese yam on chronic low-grade inflammation of type 2 diabetes[J]. Diabetes New World, 2021, 24(17): 194–198.] DOI: [10.16658/j.cnki.1672-4062.2021.17.194](https://doi.org/10.16658/j.cnki.1672-4062.2021.17.194).
- 33 李阳, 李静, 贺琼, 等. 艾塞那肽周制剂联合二甲双胍对 2 型糖尿病病人血糖变异及慢性低度炎症的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(4): 639–642. [Li Y, Li J, He Q, et al. Effect of exenatide weekly preparation combined with metformin on blood glucose variability and chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio–Cerebrovascular Disease, 2021, 19(4): 639–642.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2021.04.029](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2021.04.029).
- 34 刘佳, 李芳菲, 梁晓龙, 等. IL-1、IL-1β、IL-6、IL-10 基因多态性与糖尿病性牙周炎发生的关系分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(1): 55–58, 67. [Liu J, Li FF, Liang XL,

- et al. Relationship between IL-1, IL-1 β , IL-6 and IL-10 gene polymorphisms and the occurrence of diabetic periodontitis[J]. Journal of Molecular Diagnostics and Therapy, 2024, 16(1): 55-58, 67.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-6929.2024.01.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-6929.2024.01.013).
- 35 吴秀琴, 刘丽霞, 尹玉娇, 等. 有氧运动和茶多酚对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗和血清炎症因子的影响[J]. 福建师范大学学报(自然科学版), 2016, 32(5): 106-112. [Wu XQ, Liu LX, Ying YJ, et al. The Effect of aerobic exercise and tea polyphenols on insulin resistance and inflammation factors in rat with type 2 diabetes[J]. Journal of Fujian Normal University(Natural Science Edition), 2016, 32(5): 106-112.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/fjsfdxxb201605017>.
- 36 李子璇. 糖尿病合并抑郁患者 hs-CRP、IL-2、TNF- α 、HOMA-IR 变化及临床意义[J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(9): 1293-1297, 1301. [Li ZX. Changes and clinical significance of hs-CRP、IL-2、TNF- α 、HOMA-IR in T2DM patients with depression[J]. Chronic Pathematology Journal, 2023, 24(9): 1293-1297, 1301.] DOI: [10.16440/J.CNKI.1674-8166.2023.09.03](https://doi.org/10.16440/J.CNKI.1674-8166.2023.09.03).
- 37 常柏, 李巧芬, 李春深, 等. 抵挡汤早期干预对 2 型糖尿病大鼠血清 IL-4、IL-13 水平及主动脉 TNF- α mRNA 表达的影响[J]. 四川中医, 2013, 31(3): 48-50. [Chang B, Li QF, Li CS, et al. Effect of Didang decoction medicated early to type 2 diabetic rats on serum IL-4 and IL-13 level and aorta TNF- α mRNA expression[J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine 2013, 31(3): 48-50.] <https://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=45229841>.
- 38 吴坤荣, 李晓黎, 李妍. 白细胞介素-10 与 2 型糖尿病发病风险的关联性[J]. 卫生研究, 2020, 49(2): 331-335. [Wu KR, Li XL, Li Y. Association between interleukin-10 and the risk of developing type 2 diabetes[J]. Journal of Hygiene Research, 2020, 49(2): 331-335.] DOI: [10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2020.02.030](https://doi.org/10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2020.02.030).
- 39 Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, et al. Interferon gamma in successful pregnancies[J]. Biol Reprod, 2009, 80(5): 848-859. DOI: [10.1095/biolreprod.108.073353](https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.073353).
- 40 李莲花. 小剂量辛伐他汀对老年 2 型糖尿病患者血清 GM-CSF、hs-CRP 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(12): 1462-1464. [Li LH. Effect of low-dose simvastatin on serum levels of GM-CSF and hs-CRP in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2015, 13(12): 1462-1464.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZYYY201512043.htm>.
- 41 Cai J, Wang M, Zhu M, et al. *N*-methyl-*N*-nitro-*N'*-nitrosoguanidine induces the expression of CCR2 in human gastric epithelial cells promoting CCL2-mediated migration[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1083-1090. DOI: [10.3892/mmr.2015.4650](https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4650).
- 42 高德劭, 付钰涓, 蒲馨怡, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的灵芝改善 2 型糖尿病作用机制[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2024, 25(3): 339-345. [Gao DM, Fu YJ, Pu XY, et al. Ganoderma lucidum improving type 2 diabetes based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Journal of Beihua University (Natural Science), 2024, 25(3): 339-345.] DOI: [10.11713/j.issn.1009-4822.2024.03.010](https://doi.org/10.11713/j.issn.1009-4822.2024.03.010).
- 43 尹谢添, 赵诗超, 向楠, 等. 桂枝附子汤调控 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路对类风湿关节炎大鼠的影响[J]. 中成药, 2023, 45(6): 1809-1815. [Yin XT, Zhao SC, Xiang N, et al. Effects of Guizhi Fuzi decoction on rats with rheumatoid arthritis via AGEs/RAGE/NF- κ B signaling pathway[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2023, 45(6): 1809-1815.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2023.06.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2023.06.011).
- 44 李坤梦, 许泽鹏, 田妮, 等. 滋肾健脾化痰片通过抑制 AGEs/RAGE/NF- κ B 通路改善糖尿病大鼠的视网膜病变[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1147-1152. [Li KM, Xu ZP, Tian N, et al. Zishen Jianpi Huayu tablets improve retinopathy in diabetic rats by inhibiting AGEs/RAGE/NF- κ B pathway[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2020, 31(10): 1147-1152.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2020.10.003](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2020.10.003).

收稿日期: 2024 年 11 月 28 日 修回日期: 2025 年 01 月 13 日
本文编辑: 周璐敏 沈静怡