

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.16.019

网络药理学在中药治疗糖尿病作用机制研究中的应用

闫斌, 田国庆*

中国医学科学院北京协和医院, 北京市东城区帅府园一号, 100730

摘要 网络药理学是一种基于多学科对生物系统进行整体分析的研究方法, 其与中医学整体观思想有许多相似之处。基于目前网络药理学在中药研究中的应用, 包括重要作用机制的预测及验证、中药组方规律的探索、新适应症的发现, 总结网络药理学在中药包括单方与复方治疗糖尿病研究中的应用, 并认为相关研究已充分展示了中药多靶点、多途径的作用特点, 同时也可以诠释中医药“同病异治, 异病同治”的内涵, 但仍存在是否全面准确检索出当前已知的信息、中药药理学网络的定期升级、预测多而验证少等问题。

关键词 网络药理学; 糖尿病; 作用机制; 中药药理

在我国应用中药治疗糖尿病有着悠久的历史。随着文明的进步和科技的发展, 人们对中药治病不再满足于“知其然”, 更要“知其所以然”, 因此, 应用现代科技手段阐释中药对疾病作用机制的要求便应运而生。受现代医学影响, 传统的中药研究思路多采用拆解复方、分离化学组分、研究组分活性的方法, 即“单药-单组分-单疾病靶点”的线性模式, 尽管在一定程度上解释了中药疗效所依赖的物质基础及可能的作用机制, 但中药之所以能够发挥治疗疾病的功效, 更多凭借的是“君、臣、佐、使”的严谨配伍, 其实际组分的多样性十分复杂。同时随着医学研究的不断深入, 更多的研究认为多数疾病往往不能通过干预单一靶点而奏效。因此, 采用线性模式研究中药已经出现了极大的局限性。

“网络药理学”在 2007 年由英国邓迪大学药理学家 Hopkins 首次系统阐述^[1], 是基于高通量组学数据分析、生物信息学、在线数据库及计算机技术等多种技术, 从生物网络的角度研究疾病的发生、发展过程, 探索药物与机体的相互作用, 并指导新药发现的一门学科。其基本思想是通过干预疾病的病理网络, 而不局限于与疾病相关的单一基因, 由此产生综合的防治效应^[2]。网络药理学对生物系统进行整体分析及“药物-靶点-基因-疾病”的网络理论^[3], 与中医学整体观有许多相似之处。

本文就目前基于网络药理学探索中药治疗糖尿病作用机制的研究进行综述, 以期发现相关研究领域存在的问题并为未来进一步的研究拓展思路。

1 网络药理学在中药研究中的应用

1.1 生物网络的构建

应用网络药理学研究方法, 其核心是构建“药物-靶点-基因-疾病”的关系网络, 进而通过网络关系预测或揭示药物对机体的作用机制。在线数据库拥有大量以生物实体为中心的各类信息, 它的运用贯穿生物网络构建的全部过程。首先, 通过对数据库的检索及文献的查阅, 全面地获取所要研究中药或复方的化学组分是开展网络药理学研究的开始(药物); 其次, 通过查询数据库、检索文献、反向分子对接技术等获取化学组分对应的作用靶点(药物-靶点); 再次, 通过对数据库、文献的检索, 获取所研究疾病的靶点和基因, 并与上步所得信息进行整合分析, 最终得到“药物-靶点-基因-疾病”的关系网络(药物-靶点-基因-疾病)。此外, 在研究过程中, 药物与药物、靶点与靶点之间的相互作用关系同样重要, “药物-药物”和“靶点-靶点”关系的构建, 进一步丰富了生物网络的意义和内涵。

1.2 网络药理学研究技术

网络药理学的兴起得益于众多技术手段的创新和发展, 其中主要的技术手段有以下几种: 高通

* 通讯作者: gq-tian@163.com

量/高内涵技术以自动化操作完成实验流程, 批量、灵敏、快速处理试验样品, 在单一实验中即可获取大量信息; 组学技术主要包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学等, 能够直观地观察药物在各水平上所起到的调控作用; 分子互作技术主要包括等离子共振技术^[8]、生物薄膜干涉技术^[9]和纳米液相层析-质谱分析技术^[10], 可直接反映药物分子与机体蛋白之间的相互作用。这些技术的应用, 有助于提高预测模型的准确性, 并进一步验证和完善所构建的生物网络。网络可视化技术将生物网络中“药物-靶点-基因-疾病”间的庞大信息及复杂联系转化为更为直观、更易辨识的可视网络, 降低了解读文本信息的难度, 方便进行进一步的研究。

1.3 网络药理学应用于中药研究

1.3.1 中药作用机制的预测及验证 生物网络构建的过程也是对中药作用靶点及其机制的预测过程。通过构建“药物-靶点-基因-疾病”的网络模型, 从而预测中药中发挥治疗作用的活性成分及其作用靶点和信号通路。但是由计算机技术分析所得的结果, 其准确性仍然停留于理论层面, 因此需要进行相应的动物实验或细胞实验对该预测结果加以验证, 由此便形成一套完整的“预测-验证”模式。“预测-验证”模式不仅可用于探索中药的作用机制, 同时也为中药毒理学的研究提供了新的方法。若两个研究方向能够合理开展, 将为中药配伍的减毒增效提供重要的理论依据。

1.3.2 中药组方规律的探索 中药发挥功效凭借的是严谨、准确的配伍, 网络药理学为科学阐释中药组方规律提供了一种可能, 即根据复方中每味中药活性成分和作用靶点数量来界定其在复方中的重要性, 再按照重要性的不同来划分“君、臣、佐、使”。

1.3.3 新适应症的发现 “同病异治, 异病同治”是中医基于辨证论治所形成的独有特点, 其看似矛盾的治疗方法却有着不亚于现代医学“精准治疗”的合理内涵。网络药理学通过构建生物网络, 在获取中药活性成分及其作用靶点和信号通路时, 可基于“陌生”的信号通路对中药可能的新的适应症进行推测。这将进一步丰富中医“同病异治, 异病同治”理论, 并符合中医“辨证-辨病”相结合的现代化发展^[11]。

2 网络药理学在中药治疗糖尿病研究中的应用

中医在临床上治疗糖尿病时同样遵循辨证论治

的原则, 但不同的临床医生在开具中药处方时往往会有首或几首体现自己对糖尿病整体认识的主方^[8-10], 并在此基础上进行加减。其中部分方剂的疗效已经被临床研究所证实^[11-12], 但是鲜有研究者能全面透彻地诠释其作用机制。整体观念是中医学的重要思想, 而网络药理学同样从整体出发, 通过构建“药物-靶点-基因-疾病”的网络模型, 诠释药物对疾病的治疗机制。目前, 应用网络药理学探索中药对糖尿病作用机制的研究已大量开展, 现基于以上网络药理学在中药研究中的应用, 根据其研究药物数量的异同, 分为单药研究和复方研究两部分综述如下。

2.1 单药研究

有研究应用网络药理学研究桑叶的降血糖功效^[13]时发现, 有 22 种活性成分发挥了显著的作用, 通过影响肿瘤坏死因子 (TNF)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、胰岛素受体底物-1 (IRS1) 等蛋白的表达来调节代谢通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt)、TNF- α 、正核因子 κ B (NF- κ B)、Toll 样受体等 32 条信号通路, 以此发挥对糖尿病的治疗作用。在葛根对糖尿病治疗作用的分子机制研究^[14]中, 通过检索数据库筛选出 70 个活性成分, 可作用于 13 个相关靶点, 通过调节脂肪摄取及消化、PPAR 信号、甘油三酯催化及代谢通路等 14 条发挥其治疗作用。另有研究^[15]通过查阅文献确定葛根中可能具有降血糖作用的 18 个活性成分, 筛选出其可能发挥作用的 9 个靶点和 25 条代谢通路, 但该结果与前项研究结果却不尽相同。海蓬子具有一定的降糖效果^[16], 有研究^[17]建立海蓬子成分-靶点-信号通路网络模型, 纳入 15 种组分、30 个靶点和 72 条通路, 结果显示海蓬子可能通过调节免疫、炎症反应、脂质代谢、细胞凋亡等过程来治疗糖尿病。黄精作为药食同源类中药, 有研究^[18]筛选出其 6 种活性成分, 发现其可作用于白细胞介素 10 (IL-10)、PPAR 等 10 个作用靶点, 通过调节炎症及免疫应答、细胞周期和癌症等相关通路进而治疗糖尿病。

单味药在治疗糖尿病肾病时同样可发挥一定的疗效, 如通过网络药理学研究丹参治疗糖尿病肾病的作用机制^[19], 筛选出 65 种活性成分、103 个可能靶点、26 条核心非广泛意义的信号通路, 证实丹参治疗糖尿病肾病与细胞增殖、分化及凋亡相关, 可能是通过调节糖脂代谢、炎症反应及氧化应

激等途径减轻肾脏损伤; 另有研究^[2]发现, 赤芍中具有 27 种可入血成分, 可能作用于 79 个靶点, 通过 94 条信号通路的介导疾病炎症、纤维化过程、调节细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程减轻糖尿病中肾脏的损伤。

2.2 复方研究

有研究^[1]显示, 半夏泻心汤复方中共含有 144 种活性成分, 可作用于 140 种蛋白靶点和 22 条信号通路, 其中与治疗糖尿病相关的有胰岛素、脂肪细胞因子、脂肪细胞脂解调控、PI3K-Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、催乳素等信号通路。对金津玉液汤进行的网络药理学分析^[2]发现, 所筛选出的 169 个活性成分, 主要作用于炎症和胰岛素信号转导等相关靶点, 如前列素内环氧合酶 2 (PTGS2)、雄激素受体 (AR)、胰岛素受体 (INSR) 等, 通过干预炎症的发生发展及胰岛素信号转导来治疗糖尿病, 同时可能对阿尔茨海默病具有潜在治疗作用。另有研究证实, 交泰丸具有降血糖的功效^[3], 而基于网络药理学的方法^[4]得到 16 个活性成分, 白细胞介素 4 (IL-4)、IL-10、INSR 等 61 个糖尿病靶点, 通过调节 PI3K-Akt、谷胱甘肽代谢通路、Janus 激酶-信号转导子及转录激活因子信号通路等 25 条信号通路实现治疗糖尿病的作用。葛根芩连汤在糖尿病的临床治疗中取得了良好疗效^[5], 而研究^[6]发现其中的 68 个活性成分, 可以作用于内分泌系统、细胞生命历程、叉头框蛋白 O (FoxO) 转录因子信号通路等多条通路来发挥作用。

中药复方在治疗糖尿病并发症和合并症时具有广泛的应用, 并且取得了肯定的疗效。丹参饮作为治疗胸痛、胃脘疼痛的传统方剂, 在探索其对糖尿病心肌病的研究^[7]中发现, 筛选出的 78 个活性成分涉及到 506 个可能的作用靶点, 通过 PI3K-Akt、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路减轻心脏损伤。有报道^[8]显示, 黄芪桂枝五物汤中起核心作用的化合物有槲皮素、山奈酚、 β -谷甾醇、甲基异丙醇胺、异鼠李素等 57 种活性成分, 通过作用于 TNF、Toll 样受体、c-Jun 氨基端激酶 (JNK)、肿瘤蛋白 53 (TP53) 等信号通路, 从而改善糖尿病周围神经病变。有研究^[9]首先运用网络药理学方法分析生脉饮和甘麦大枣汤合方对糖尿病和非酒精性脂肪肝肝病的可能作用靶点及信号通路, 筛选出 55 个关键作用靶点及 PI3K-Akt、PPAR 等信号通路, 其次开展动物实验确证了该合方的作

用机制。糖尿病患者抑郁的风险是非糖尿病患者的两倍^[10], 逍遥散作为常用调和肝脾、疏肝解郁的方剂, 研究^[11]发现其含有的 347 个活性成分, 可作用于 247 个糖尿病和抑郁症的共有靶点, 其中关键靶点 20 个, 可通过调节钙离子、环磷酸腺苷、PI3K-Akt、INSR 等信号通路发挥治疗糖尿病和抑郁症共病的作用。

此外, 有大量集中于降血糖对药的研究, 如柴胡-黄芩^[12]、葛根-黄芩^[13]、杜仲-山茱萸^[14]等, 对诠释中药降血糖作用机制同样发挥了重要作用。

3 小结

网络药理学的发展与应用为研究中药的作用机制开启了新的思路, 其不同于以往“单药-单组分-单疾病靶点”的线性模式, 将与疾病相关的药物、靶点、基因等全部因素纳入进行综合分析, 其整体观念更符合中医学的思维方式。而在应用网络药理学的方法研究中药对糖尿病的作用机制时, 我们不难看出, 无论是单药还是复方, 中药多靶点、多途径的作用特点均被充分展示。在这些研究中, 不乏出现频次较高的“明星靶点”和“明星通路”, 如 INSR、TNF- α 、PPAR、PI3K-Akt 信号通路、JNK 信号通路、Toll 样受体信号通路等, 提示中药可能通过改善机体对胰岛素的敏感性, 调节糖脂代谢、炎症反应、免疫应答等多种途径, 达到对糖尿病的综合治疗作用。同时我们通过应用网络药理学的发掘发现, 诸多经典古方如葛根芩连汤、黄芪桂枝五物汤、甘麦大枣汤、逍遥散等对糖尿病亦存在潜在的治疗作用, 这在诠释中医“同病异治, 异病同治”特点的同时, 也将拓展中药方剂的应用范围, 推进中医学现代化发展, 亦符合辨证论治与辨病论治相结合的发展趋势。

由于网络药理学是结合当前已知的药物、靶点、信号通路等信息去推测中药可能作用机制的一种方法, 因此能否全面准确地检索出当前已知的信息成为应用该方法的关键。在上述研究中, 不同研究者对葛根抗糖尿病机制的预测出现了不一致的结果, 其原因就在于两者在开展研究时选取的数据收集方式不同, 采用的在线数据库不同等。同时, 随着各种数据库内容的更新, 对已完成的中药药理学网络进行定期的升级也成为研究者工作的重要内容。可以肯定的是, 网络药理学“预测-验证”模式为探索中药作用机制开拓了新的思路, 但目前尚处于“预测”多而“验证”少的阶段, 因此, 两

者的结合将成为提高中药药理学研究质量的重要手段。同时,基于网络药理学的原理——由已知推及未知,也就暗示着中药研究在应用此法时,必然出现滞后于现代药理、生物信息等最新科研成果的情况,既无法充分发挥自身的独特性和创造性,也将无法再次出现青蒿素这样划时代的伟大发现。因此,在应用网络药理学研究中药的同时,我们仍需努力探索更适用于中药研究的方法。

参考文献

- [1] HOPKINS AL. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [2] 王永华,李燕. 系统药理学原理、方法及应用 [M]. 大连: 大连理工大学出版社, 2016.
- [3] HOPKINS AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [4] GUO X. Surface plasmon resonance based biosensor technique: a review [J]. J Biophotonics, 2012, 5(7): 483-501.
- [5] WARTCHOW CA, PODLASKI F, LI S, et al. Biosensor-based small molecule fragment screening with bilayer interferometry [J]. J Comput Aided Mol Des, 2011, 25(7): 669-676.
- [6] HSIEH Y, KORFMACHER WA. Increasing speed and throughput when using HPLC-MS/MS systems for drug metabolism and pharmacokinetic screening [J]. Curr Drug Metab, 2006, 7(5): 479-489.
- [7] 王振宇,姚海强,王琦. 辨体-辨病-辨证诊疗模式的临床运用 [J]. 中医杂志, 2016, 57(22): 1921-1924.
- [8] 祝湛予,郭赛珊,梁晓春. 对糖尿病中医辨证指标及施治方药的探讨 [J]. 上海中医药杂志, 1982(6): 5-6.
- [9] 梁光宇. 冯明清教授治疗糖尿病学术思想简介 [J]. 河南中医, 2000, 25(1): 15.
- [10] 唐路军,陆朵梅,张稳,等. 王行宽教授论糖尿病的学术观点及临证经验 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(1): 50-52.
- [11] YOU WH, WANG P, LI MQ, et al. Therapeutic effects of modified Danggui Sini Decoction on plasma level of advanced glycation end products in patients with Wagner grade 0 diabetic foot: a randomized controlled trial [J]. JIM, 2009, 7(7): 622-628.
- [12] 耿丽苹,赵志英. 六味地黄丸治疗气阴两虚型 2 型糖尿病临床观察 [J]. 山西中医, 2015, 31(6): 28-29.
- [13] GE Q, CHEN L, TANG M, et al. Analysis of mulberry leaf components in the treatment of diabetes using network pharmacology [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833: 50-62. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.05.021.
- [14] 李冰涛,翟兴英,涂珺,等. 基于网络药理学葛根治疗 2 型糖尿病分子机制研究 [J]. 江西中医药, 2018, 49(11): 59-63.
- [15] 薛金涛,黄宁,孔文艳,等. 基于网络药理学探讨葛根降糖活性成分及作用机制的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(20): 1748-1754.
- [16] LEE SS, SEO H, RYU S, et al. The effect of swimming exercise and powdered-Salicornia herbacea L. ingestion on glucose metabolism in STZ-induced diabetic rats [J]. J Exe Nut Biochem, 2015, 19(3): 235-245.
- [17] 王冉冉,李韶勇,乔卫,等. 基于网络药理学的海蓬子活性成分抗糖尿病作用机制 [J]. 中成药, 2018, 40(4): 802-809.
- [18] 何卫波,曾梅艳,宋厚盼,等. 黄精治疗糖尿病的分子机制 [J]. 中医学报, 2019, 34(10): 2186-2193.
- [19] 吴芳,李克明,隆毅,等. 丹参治疗糖尿病肾病的网络药理学研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(3): 402-409.
- [20] 郭丛丛,姚金铭,孙洁,等. 赤芍治疗糖尿病肾病的网络药理学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2420-2423.
- [21] YANG M, CHEN J, XU L, et al. A network pharmacology approach to uncover the molecular mechanisms of herbal formula Ban-Xia-Xie-Xin-Tang [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 4050714. doi: 10.1155/2018/4050714.
- [22] 孟贺,宫世强,刘明妍,等. 基于网络药理学方法分析金津玉液汤治疗 2 型糖尿病的机制及其治疗阿尔茨海默病的潜在性 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(1): 26-33.
- [23] 南晓强,李娟娥,姜小帆,等. 交泰丸治疗 2 型糖尿病合并失眠的疗效观察 [J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(2): 43-46.
- [24] 杨释岑,刘志强,刘和波,等. 利用网络药理学方法研究交泰丸治疗糖尿病的作用机制 [J]. 中国药房, 2018, 29(19): 2656-2661.
- [25] 赵林华,连凤梅,姬航宇,等. 全小林教授运用不同剂量葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病验案 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 249-251.
- [26] 张昌林,吴荣焕,盛泓沁,等. 基于网络药理学的葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病的效应机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 179-188.
- [27] 陈亚红,刘传鑫,何涛,等. 丹参饮治疗糖尿病心脏病的网络药理学研究 [J]. 中草药, 2019, 49(5): 1164-1174.
- [28] 陈国铭,钟晓莹,赵金龙,等. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变靶点预测与机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 214-222.

(下转第 1465 页)

祛除壅塞之物，脾升胃降，使精气宣散，中轴转动，精微四布，游溢四末，濡养机体，平稳血糖。若以脾虚失运为主，可用茯苓、薏苡仁、白术等健运脾气；若以湿浊中阻为主，可用枳实、大腹皮等泻满除湿、消腐还清；若以中焦气滞为主，可用陈皮、佛手等行气除满；若以脾阳亏虚为主，可用桂枝、干姜等温补脾阳。

3.2 舒达肝木之气

肝失条达，肝木之气郁滞于下，不得升发，使轴轮不能运转，脾中清阳不得上升以推动精微输布，故病乃生，治疗上应舒达肝木，养血柔肝，条达气机，肝木左升推动轴轮转动，肝木生发，气机升降之道通畅，精微输布，濡养各脏腑器官，各脏腑气化功能正常，使血糖平稳。若以肝郁气滞为主，可用香附、木香、川楝子等疏肝行气；若以肝阴不足为主，可用白芍、沙参、当归等养血柔肝。

3.3 滋养肾中水气

肾气不足，不得蒸化精微以输布，肾不纳气，肾水不得敛降，浊阴不得下沉，左升乏源，气机轴轮不转，肾水不得润养心火，耗损阴津，肾阳不足，失于温煦，推动无力，病气乃生。治疗应补益肾气，敛降浊阴，填补肾精，上润而清火，藏精微而不泄，左路肝木升发有源，一气得畅，从而血糖趋于平稳。若以肾气亏虚为主，可用人参、黄芪、山药等补肾益气；若以肾精不足为主，可用沙苑子、菟丝子等补肾益精；若以肾阳不足为主，可用杜仲、巴戟天、肉苁蓉等温补肾阳。

4 小结

“一气周流”理论阐述了人体内气机运转机制，环环相扣，终而不止，周而复始，各脏腑的正常生理功能赖于气机的正常运转，强调气化作用的

重要性。通过“一气周流”理论来指导临床用药以改善血糖波动，恢复机体稳态，减少糖尿病慢性并发症的发生发展，值得进一步深入探索与研究。

参考文献

- [1] BBOWNLEE M, HIRSCH IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications [J]. JAMA, 2006, 295(14): 1707-1708.
- [2] HIRSCH IB, BROWNLEE M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? [J]. J Diabetes Complications, 2005, 19(3): 178-181.
- [3] ESPOSITO K, GIUGLIANO D, NAPPO F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [J]. Circulation, 2004, 110(2): 214-219.
- [4] 王继政, 刘尚全, 江旭, 等. 血糖波动对糖尿病患者大血管病变的影响与机制 [J]. 医学综述, 2019, 25(22): 4493-4497.
- [5] 贾娟, 叶志亮, 陈秋. 陈秋教授从“肝”辨治血糖波动 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(82): 270, 272.
- [6] 刘桢, 康健, 高泓. 从“脾胰同源”论血糖波动的中医辨治思路 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(7): 1246-1247.
- [7] 廖婷婷, 黄群, 林垦, 等. 张发荣教授从“阴火”论治糖尿病血糖波动经验 [J]. 四川中医, 2019, 37(9): 4-5.
- [8] 毛文艳, 杜武勋. 黄元御一气周流理论探析 [J]. 江苏中医药, 2016, 48(3): 6-8.
- [9] 刘志梅, 肖长国. 《四圣心源》“一气周流”理论探讨 [J]. 山东中医杂志, 2011, 30(6): 365-366.
- [10] 周秀娟, 张攀, 朱建伟, 等. 基于“脾气散精”理论探讨调节胰岛微循环及血糖波动的方法 [J]. 中医杂志, 2018, 59(17): 1470-1473.

(收稿日期: 2020-02-11; 修回日期: 2020-03-01)

编辑: 黄 健

(上接第 1459 页)

- [9] LI S, QIAN Y, XIE R, et al. Exploring the protective effect of ShengMai-Yin and Ganmaidazao decoction combination against type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease by network pharmacology and validation in KKAY mice [J]. J Ethnopharm, 2019, 242: 112029. doi: 10.1016/j.jep.2019.112029.
- [10] SARTORIUS N. Depression and diabetes [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2018, 20(1): 47-52.
- [11] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 逍遥散“异病同治”抑郁症和糖尿病的网络药理学作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1818-1827.

- [2] 许海燕, 彭修娟, 陈衍斌, 等. 基于网络药理学的“柴胡-黄芩”药对治疗糖尿病的“理法-方药-成分-靶标-活性”关联研究 [J]. 药学学报, 2018, 53(9): 1414-1421.
- [3] 严谨, 王芙蓉, 史海龙. 基于网络药理学探讨“葛根-黄芩”药对治疗糖尿病作用机制分析 [J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(5): 173-177.
- [4] 韩立柱, 胡坤霞, 巨红叶, 等. 基于网络药理学的杜仲-山茱萸配伍治疗糖尿病的作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(7): 1130-1137.

(收稿日期: 2019-12-12; 修回日期: 2020-02-19)

编辑: 崔京艳