

基于网络药理学、分子对接技术和分子动力学模拟分析 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症的作用机制

林婷婷¹, 谢海锚², 王环芬¹, 张胜靖¹

1. 浙江中医药大学附属温州市中医院, 浙江 温州 325000

2. 温州市瓯海区中西医结合医院全科医学, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 采用网络药理学与分子对接技术以及分子动力学模拟分析补中益气汤治疗2型糖尿病(T2DM)合并肌少症的潜在作用机制。方法: 通过TCMSP数据库筛选补中益气汤活性成分及其靶点。从GeneCards、OMIM数据库获取T2DM与肌少症疾病靶点。利用Jvenn工具获取药物-疾病交集靶点, 并通过STRING数据库和Cytoscape软件构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 进行拓扑分析。借助Metascape平台进行基因本体(GO)功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。利用AutoDock Vina对核心活性成分与关键靶点进行分子对接验证, 使用GROMACS 2025.2软件对分子对接所得的蛋白-小分子复合物进行100 ns的分子动力学模拟。结果: 共筛选到补中益气汤活性成分潜在靶点264个, 与疾病交集靶点26个。PPI网络分析揭示核心靶点为白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤蛋白p53(TP53)、IL-6、蛋白激酶B1(AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、雌激素受体1(ESR1)、IL-10、脂联素及胰岛素样生长因子2(IGF2)。核心活性成分包括槲皮素、山奈酚和柚皮素等。GO分析显示生物过程主要涉及细胞对含氮化合物的应答、细胞增殖与凋亡信号调控等。KEGG富集分析主要涉及TNF、IL-17、内分泌抵抗等信号通路。分子对接结果表明核心活性成分与核心靶点结合能均 ≤ -5 kcal/mol, 结合稳定性良好。分子动力学模拟显示槲皮素与核心靶点IL-1 β 能够形成构象稳定、结合紧密的复合物。结论: 补中益气汤可通过多种有效成分作用于多个潜在靶点, 调控多条途径发挥治疗T2DM合并肌少症的作用。

[关键词] 2型糖尿病; 肌少症; 补中益气汤; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学模拟; 作用机制

[中图分类号] R285

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2026) 11-0155-12

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.11.021

Analysis of the Mechanism of Buzhong Yiqi Decoction in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated by Sarcopenia Based on Network Pharmacology, Molecular Docking Technology, and Molecular Dynamics Simulation

LIN Tingting¹, XIE Haimao², WANG Huanfen¹, ZHANG Shengjing¹

1. Wenzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou Zhejiang 325000, China; 2. Department of General Medicine, Ouhai District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: **Objective:** To analyze the potential mechanism of Buzhong Yiqi Decoction in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated by sarcopenia using network pharmacology, molecular docking technology, and molecular dynamics simulation. **Methods:** Active components of Buzhong Yiqi Decoction and their corresponding targets were screened through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) database. Disease targets for T2DM and sarcopenia were obtained from the Human Gene

[收稿日期] 2025-09-17

[修回日期] 2026-03-23

[作者简介] 林婷婷 (1995-), 女, 住院医师。

[通信作者] 张胜靖 (1978-), 男, 主任医师。

Database (GeneCards) and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases. Drug-disease intersection targets were identified using the Jvenn tool. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) database and Cytoscape software, followed by topological analysis. Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed via the Metascape platform. Molecular docking verification between core active components and key targets was conducted using AutoDock Vina. The 100 ns molecular dynamics simulation was performed on the protein-ligand complexes obtained from molecular docking using GROMACS 2025.2 software. **Results:** A total of 264 potential targets for active components of Buzhong Yiqi Decoction were screened, with 26 drug-disease intersection targets. PPI network analysis revealed core targets including interleukin (IL)-1 β , tumor protein p53 (TP53), IL-6, AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), estrogen receptor 1 (ESR1), IL-10, adiponectin, and insulin-like growth factor 2 (IGF2). Core active components included quercetin, kaempferol, and naringenin, among others. GO analysis indicated that biological processes were primarily associated with cellular response to nitrogen-containing compounds, regulation of cell proliferation and apoptosis signaling pathways. KEGG enrichment analysis primarily involved signaling pathways such as TNF, IL-17, and endocrine resistance. Molecular docking results showed that the binding energies between core active components and core targets were all ≤ -5 kcal/mol, indicating favorable binding stability. Molecular dynamics simulation demonstrated that quercetin and the core target IL-1 β formed a complex with stable binding mode and tight binding. **Conclusion:** Buzhong Yiqi Decoction exerts its therapeutic effect on T2DM complicated by sarcopenia by acting on multiple potential targets through various active components and regulating multiple pathways.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Sarcopenia; Buzhong Yiqi Decoction; Network pharmacology; Molecular docking; Molecular dynamics simulation; Mechanism

肌少症作为2型糖尿病(T2DM)的重要共病,近年来备受关注。研究表明,糖尿病患者肌少症患病率是非糖尿病人群的2~3倍,随着全球T2DM患病率的上升,越来越多的老年患者可能会面临肌少症的风险^[1]。肌少症是与年龄相关的肌肉质量和肌肉功能丧失,是一种新被认可的老年综合征之一^[2],会显著增加老年人衰弱、跌倒、骨折的风险,也会有致死风险,使医疗成本增加^[3-5]。故该疾病的预防和治疗是非常必要的,然而当前针对T2DM肌少症的治疗方式仅有生活方式干预和药物治疗两种,生活方式干预如饮食控制、运动训练,但该方法依从性差,而药物治疗则是用改善胰岛素抵抗、抗炎抗氧化、调节激素和肌肉合成等

药物,若长期用药会出现如低血糖、肝肾功能损害、男性化等诸多不良反应,严重危害患者的身心健康^[6-9]。T2DM合并肌少症归属于中医学中消渴、痿证范畴。现代中医认为“脾虚-脾不散精”是消渴病发生发展的核心病机^[10]。《素问·痿论》提出:“脾主身之肌肉。”脾气盛则肌肉满壮,脾气衰则肌肉瘦削;《太平圣惠方》从生理角度出发阐释了“脾胃→水谷精微→气血→肌肉”这一转化链;因此从健脾出发论治消渴痿病具有扎实的理论基础。补中益气汤为“补土派”的代表方剂,其中黄芪、人参、白术、甘草等药物健脾益气,可增强脾胃运化功能,使水谷精微得以正常输布,为肌肉提供充足的营养支持;升麻、柴胡升阳

举陷,改善气虚下陷导致的肌肉无力状态,当归养血和营,陈皮理气和中,两者合用使气血调和,肌肉得以濡养。

网络药理学是一门融合系统生物学、信息网络学和药理学的综合学科,它强调整体性、系统性的研究思路,与中医复方“多成分-多靶点-多通路”的整体观不谋而合。它通过构建“药物-靶点-疾病”网络,探索网络各节点生物功能与疾病的互作关系,能够有效阐释中药复方协同治疗疾病的复杂机制,为中医药现代化研究提供重要的方法学支撑^[1]。基于此,本研究拟采用网络药理学方法,挖掘补中益气汤治疗 T2DM 合并肌少症的潜在作用机制。

1 资料与方法

1.1 补中益气汤活性成分筛选及相关靶点预测 补中益气汤由黄芪、人参、白术、甘草、当归、陈皮、升麻、柴胡等8味中药组成,在TCMSP数据库中以类药性(DL)≥0.18及口服生物利用度(OB)≥30%为筛选条件检索各味中药的活性成分。通过TCMSP数据库中的“Related targets”列表获取相关中药活性成分对应的作用靶点。在UniProt数据库中选择“Reviewed”“Human”,利用该数据库将药物的蛋白名转化为基因名。

1.2 疾病相关靶点预测及药物-疾病交集靶点获取 利用MeSH网站,输入疾病名称自动匹配出相应的MeSH术语,即“Diabetes Mellitus, Type 2”“Sarcopenia”,之后在GeneCards数据库和OMIM中利用该术语分别检索出疾病靶点,将上述数据汇总整理并去重后,最终获得T2DM合并肌少症的靶点。之后将药物靶点与疾病靶点共同导入jvenn在线工具,绘制韦恩图并获取药物-疾病交集靶点。

1.3 蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将获得的核心作用靶点导入STRING网址,选择

“Homo sapiens”,生成“.tsv”文件,在Cytoscape3.8.0软件中打开该文件后进行网络拓扑学分析,运用CytoNAC插件分析其介数中心性(BC)、接近中心性(CC)、度值(Degree)、特征向量中心性(Eigenvector)、局部平均连通性(LAC)、网络值(Networks),并根据Degree值进行排序,筛选出核心靶点。

1.4 “药物-疾病-交集靶点”网络构建 将药物靶点、疾病靶点、核心靶点导入到Cytoscape 3.8.0软件,可视化分析后构建“药物-疾病-交集靶点”网络图。

1.5 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 利用Metascape数据库对核心靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析,选择“Homo sapiens”,设置 $P < 0.01$,进行GO功能及KEGG通路富集分析,并通过微生信在线工具绘制生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)三合一条形图和通路富集气泡图,并作可视化分析。

1.6 分子对接验证 将“药物-疾病-交集靶点”网络图中度值最高的3个主要活性成分与PPI网络中度值最高的3个核心靶点蛋白进行分子对接。通过PubChem数据库获取化合物结构Mol2文件;通过PDB数据库获取蛋白质结构PDB文件,借助AutoDock Vina软件进行分子对接得到“.pdbqt”文件,并通过PyMOL软件对结果进行可视化处理。

1.7 分子动力学模拟 基于分子对接结果,本研究对IL-1 β -槲皮素复合物体系进行了100 ns的分子动力学模拟分析,蛋白质-配体复合物的分子动力学模拟在GROMACS 2025.2软件包中进行,体系置于周期性边界立方盒中,采用CHARMM36力场和TIP3P水模型进行溶剂化,并添加离子至生理浓度(150 mM NaCl)。经能量最小化和位置约束下的分步正

则系综/等温等压系综(NVT/NPT)平衡(各100 ps)后,进行100 ns的生产模拟(积分步长2 fs)。轨迹经处理去除周期性伪影并进行体系居中。分析包括:蛋白主链C α 原子均方根偏差(RMSD)与回旋半径(R_g)、残基均方根波动(RMSF)、溶剂可及表面积(SASA)以及蛋白-配体间氢键数目,基于RMSD与R_g,构建二维和三维自由能地貌图,从热力学角度直观展示体系的稳定构象集合及能垒高度。

2 结果

2.1 补中益气汤活性成分和潜在靶点 获得活性成分:黄芪16个,白术5个,陈皮3个,升麻9个,柴胡14个,人参17个,甘草89个,当归3个。共获得潜在靶点264个。

2.2 T2DM及肌少症相关靶点 见图1。通过检索GeneCards、OMIM数据库,数据汇总整理后最终获得T2DM、肌少症疾病靶点分别为1 813个和395个,通过绘制韦恩图获取药物治疗疾病的潜在靶点26个。

2.3 PPI网络图 见表1、图2。将26个交集靶点导入STRING后得到的“.tsv”文件,导入到Cytoscape 3.8.0进行网络拓扑学分析后得到PPI网络图。结果表明,该网络中包含26个相互关联的节点及197条边,平均节点度值为15.2,聚类系数为0.844,各靶点间连接较紧密,使用cytoNCA插件对BC、CC、Degree、

Eigenvector、LAC、Networks进行分析,根据Degree值排序,得出前10位核心靶点为:白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤蛋白p53(TP53)、白细胞介素-6(IL-6)、蛋白激酶B α (AKT1)、

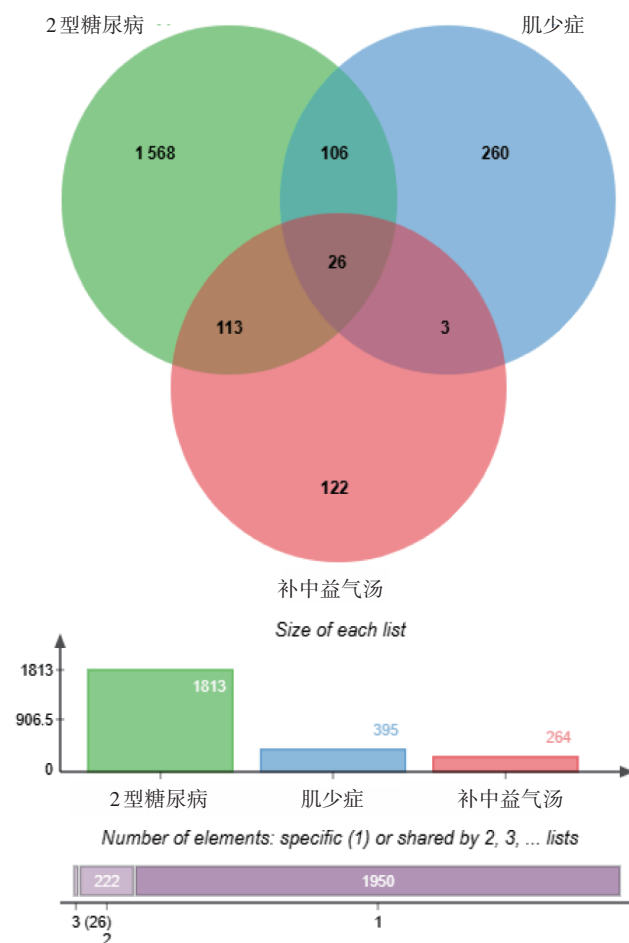


图1 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症的潜在靶点韦恩图

表1 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症的核心靶点信息表

核心靶点	Betweenness	Closeness	Degree	Eigenvector	LAC	Network
IL-1 β	25.085 425 69	0.925 925 926	23	0.259 330 034	14.956 521 74	22.822 222 22
TP53	25.085 425 69	0.925 925 926	23	0.259 330 034	14.956 521 74	22.822 222 22
IL-6	25.085 425 69	0.925 925 926	23	0.259 330 034	14.956 521 74	22.822 222 22
AKT1	18.485 425 69	0.892 857 143	22	0.254 577 667	15.181 818 18	21.766 666 67
TNF	18.485 425 69	0.892 857 143	22	0.254 577 637	15.181 818 18	21.766 666 67
MMP9	14.085 714 29	0.806 451 613	19	0.223 459 139	13.578 947 37	17.653 903 61
ESR1	5.363 636 36	0.735 294 118	18	0.220 827 878	13.888 888 89	16.755 613 01
IL-10	4.183 694 08	0.714 285 714	16	0.199 029 028	12.875 000 00	14.802 564 10
ADIPOQ	50.726 767 68	0.714 285 714	16	0.190 196 887	11.375 000 00	12.835 897 44
IGF2	2.547 330 44	0.694 444 444	15	0.191 115 141	12.533 333 33	13.860 805 86

肿瘤坏死因子(TNF)、基质金属蛋白酶-9(MMP9)、雌激素受体1(ESR1)、白细胞介素-10(IL-10)、脂联素(ADIPOQ)、胰岛素样生长因子2(IGF2)。

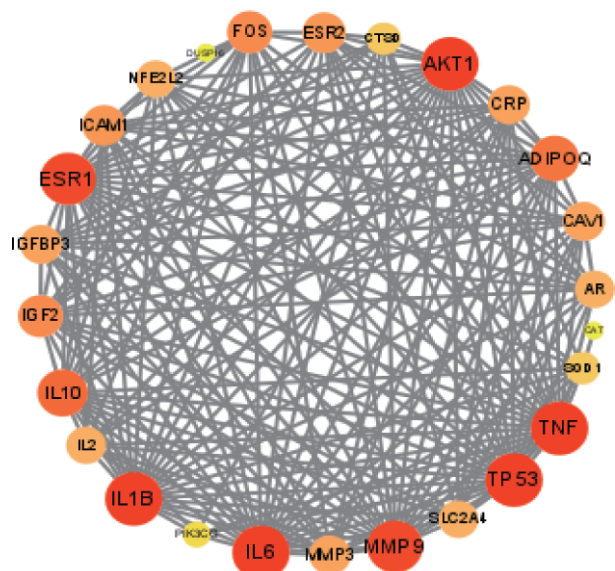


图2 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症的蛋白互作网络图

2.4 “药物-疾病-交集靶点”网络图 见图3。
网络拓扑结构分析及通过检索前期整合的数据

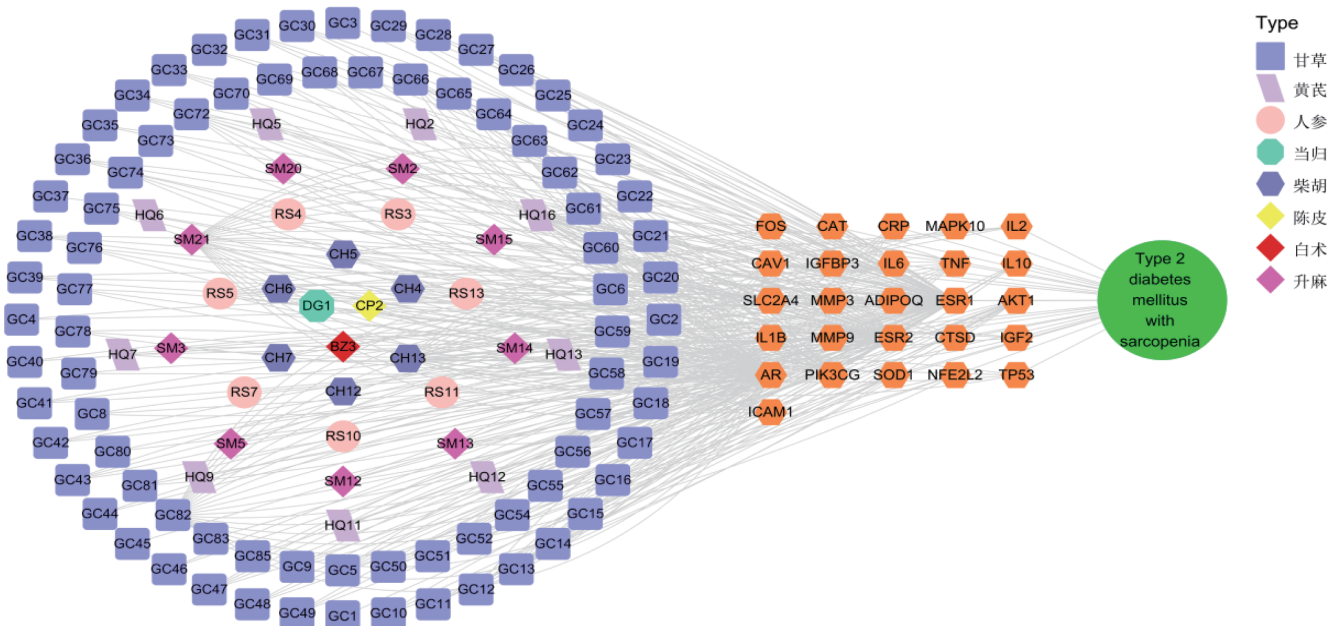


图3 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症的“药物-疾病-交集靶点”网络图

资料发现 Degree 值排名前5位的中药活性成分分别为槲皮素(Quercetin)、柚皮素(Naringenin)、山奈酚(Kaempferol)、甘卡宁G(Gancaonin G)、萘香豆素A(Naphthocoumarin A)。

2.5 GO和KEGG分析结果 GO功能注释结果包含573个BP、13个CC、41个MF。BP主要涉及细胞对含氮化合物的应答、细胞群体增殖、凋亡信号通路的调控等；CC主要涉及信号受体调节因子活性、细胞因子活性、一氧化氮合酶调节因子活性等；MF主要涉及膜筏、膜微区、细胞外基质等，每项取P值排序较小的前10个条目，借助微生信平台进行可视化分析见图4。KEGG通路富集分析得到48条通路，选取与T2DM合并肌少症治疗相关的前20条通路，主要涉及TNF信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路、内分泌抵抗通路、C型凝集素受体信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)信号通路、Toll样受体信号通路，见图5。

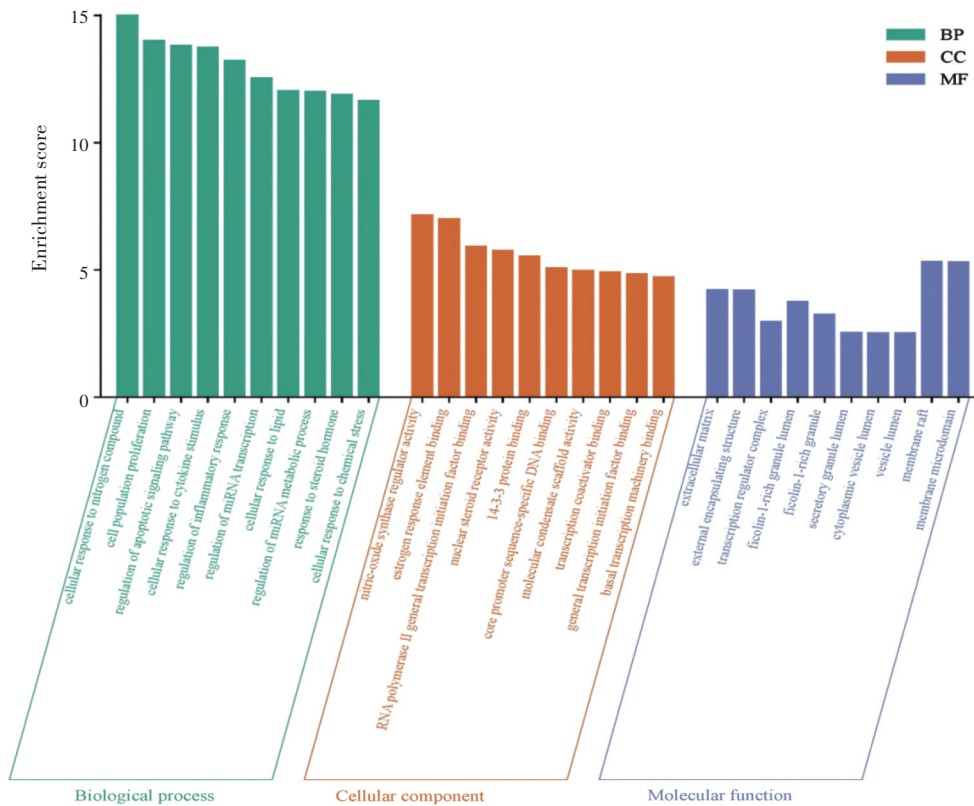


图4 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症的GO功能富集分析条形图

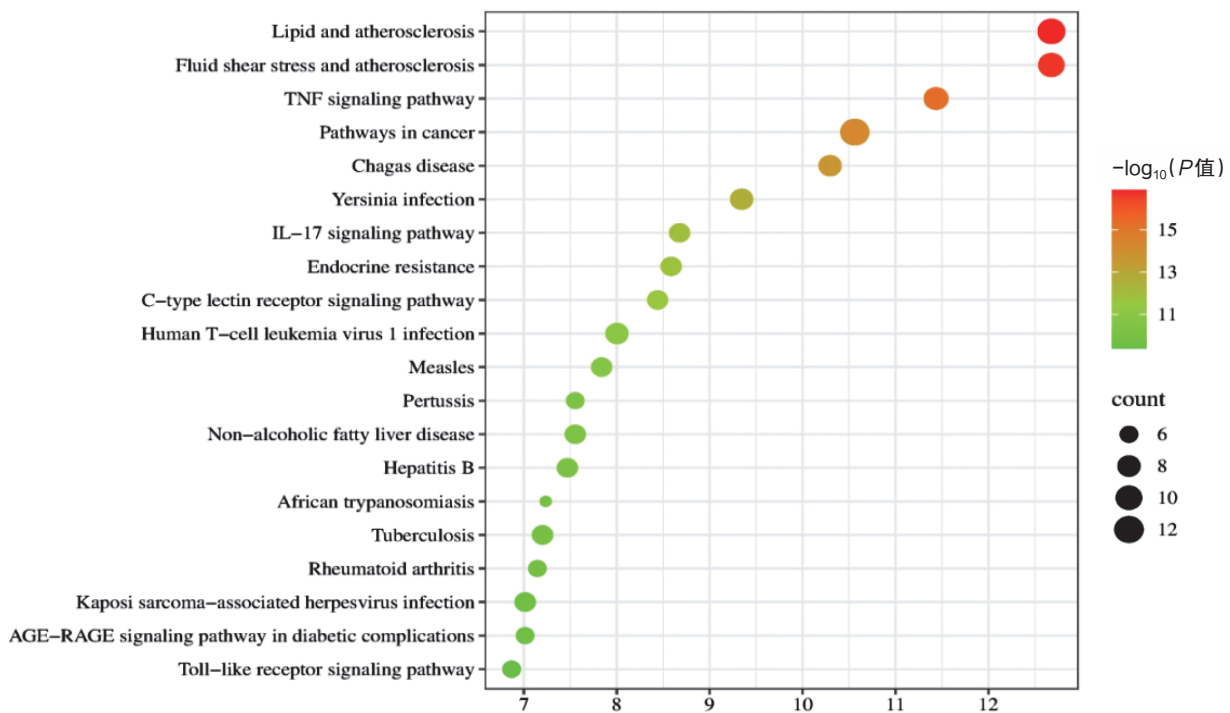


图5 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症的KEGG富集分析气泡图

2.6 分子对接 见表2。前3位主要活性成分槲皮素、柚皮素、山奈酚与前3位核心靶点IL-1 β 、TP53、IL-6分子对接结合能均 ≤ -5 kcal/mol, 有较好的结合能力, 其中IL-1 β 与槲皮素结合能最小, 结构稳定。部分分子对接构象见图6。

表2 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症主要活性

成分与核心靶点的分子对接结合能		kcal/mol	
核心靶点	槲皮素	柚皮素	山奈酚
IL-1 β	-7.5	-7.2	-7.3
IL-6	-7.1	-6.5	-6.5
TP53	-6.9	-6.4	-6.4

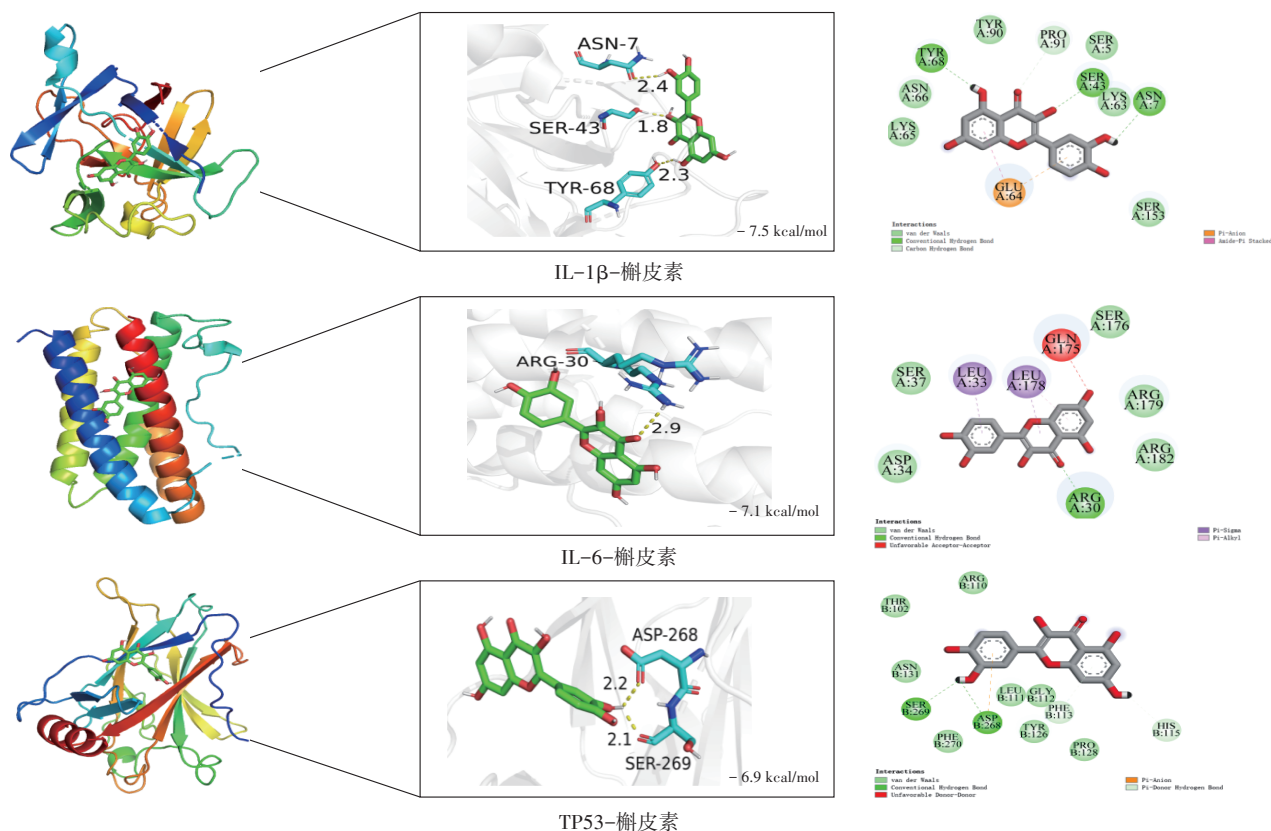
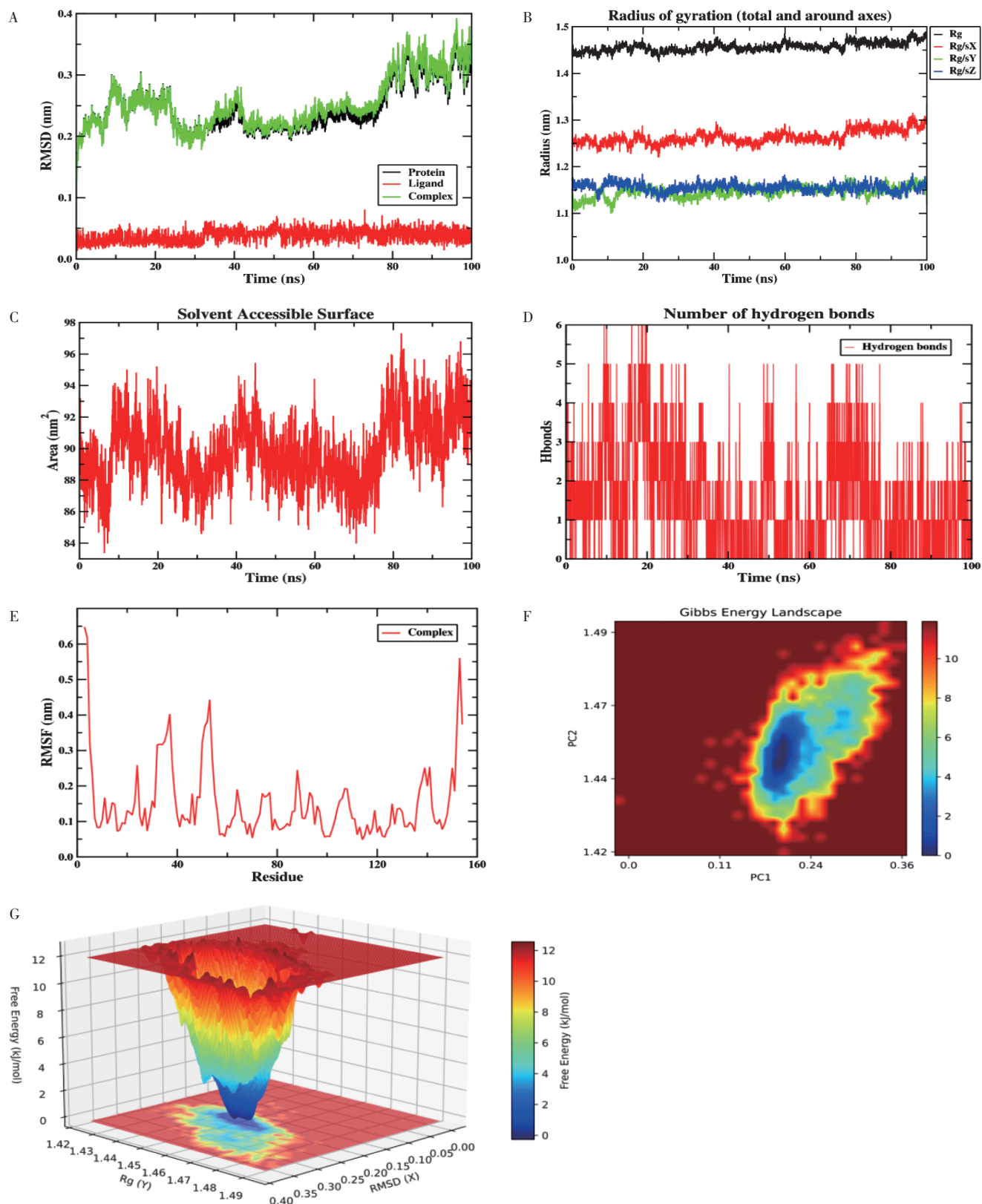


图6 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症主要活性成分与核心靶点的分子对接构象

2.7 分子动力学模拟 IL-1 β -槲皮素复合物在50 ns后达到平衡, 最终在0.20~0.35 nm波动, 表现出较高稳定性, 见图7A。整个模拟过程中, 体系的总R_g以及其在X、Y、Z三个方向上的分量都表现得极其稳定, 表明模拟的复合物在该模拟条件下结构非常刚性, 构象没有发生显著的膨胀、收缩或形变, 见图7B。受体与配体结合后, 复合物的SASA无明显变化, 表明配体的结合对蛋白结构影响较小, 见图7C。在100 ns的模拟过程中, 蛋白质与配体形成的氢键数量在1~5之间持续、频繁地

波动, 这表明两者之间存在动态、持续的氢键相互作用, 见图7D。图7E清晰地揭示了模拟的复合物同时具有高度刚性结构和高度柔性区域的典型特征, 整体结构核心非常稳定, 而特定的末端和环区(loop regions)则表现出显著的动态性。基于RMSD和R_g构建的自由能地貌图显示模拟的复合物体系拥有一个非常稳定、定义明确的单一低自由能基底态(全局能量最低点), 表明该构象状态下体系达到热力学最优稳定性, 见图7F、G。



注：A.均方根偏差（RMSD）图；B.回旋半径（Rg）图；C.溶剂可及表面积（SASA）图；D.氢键数量图；E.残基均方根波动（RMSF）图；F. 2D自由能地貌图；G. 3D自由能地貌图。

图7 补中益气汤治疗2型糖尿病合并肌少症的核心靶点IL-1 β 与主要活性成分槲皮素复合物的分子动力学模拟图

3 讨论

T2DM 合并肌少症可归属于中医学消渴、痿证范畴。二者病机存在高度关联性与叠加性,“脾虚-脾不散精”是 T2DM 的核心病机。脾胃虚弱则运化失司,水谷精微无法正常输布:一方面,精微不能上输心肺以化气血,反生痰湿浊毒,蕴结体内致血糖升高,形成消渴;另一方面,精微不能濡养肌肉,致肌肉失养而渐趋瘦削,发为痿证。《素问·痿论》明确指出“脾主身之肌肉”,脾气盛则气血充足,肌肉满壮有力;脾气衰则气血亏虚,肌肉瘦削无力。《太平圣惠方》也进一步阐释“脾胃→水谷精微→气血→肌肉”的生理转化链,说明脾胃功能健全是维持肌肉质量和力量的根本。补中益气汤的组方思路与该病“脾虚为本、气血不足、肌肉失养”的病机高度契合。方中黄芪补中益气、升阳固表,人参大补元气、健脾益肺,白术健脾燥湿、助脾运化,甘草调和诸药、益气和缓,四药合用可强效恢复脾胃运化功能,促进水谷精微化生;升麻、柴胡可升举下陷之气;当归养血和营,可补脾气所生之血,使气血同源互化,增强肌肉濡养效果;陈皮理气和中,能防补气药壅滞碍胃,保证脾胃运化通道通畅。全方通过“补气健脾、升阳举陷、养血濡肌”的协同作用,实现对 T2DM 合并肌少症的标本兼治,体现了中医复方整体调节的治疗优势。

本研究筛选出的槲皮素、山奈酚、柚皮素等主要活性成分,均是具有抗氧化、抗炎、改善胰岛素抵抗作用的黄酮类化合物。研究表明,槲皮素在 T2DM 小鼠模型中,通过调节氧化应激、改善胰岛素抵抗、调节脂代谢及保护肝脏,展现出良好的降糖效果^[12]。动物实验也验证了槲皮素通过抑制 AKT 磷酸化、上调 Parkin 蛋白表达、促进小鼠骨骼肌源成肌细

胞(C2C12)增殖与分化等发挥对抗肌少症的作用^[13]。山奈酚广泛存在于水果、蔬菜以及中草药等天然植物中,研究表明山奈酚能够通过调控 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/半胱天冬氨酸蛋白酶 1(NLRP3/caspase-1)信号通路抑制脂肪组织炎症反应发生从而改善肥胖小鼠脂肪组织炎症及胰岛素抵抗^[14],其还可通过激活环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP/PKA/CREB)信号通路,减轻链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠炎症反应和氧化应激,减少胰岛 β 细胞凋亡,改善血糖代谢及胰岛素抵抗^[15],既能保护胰岛功能以控制血糖,又能减轻炎症对肌肉的损伤,从而实现“降糖”与“护肌”的协同作用。柚皮素的作用机制集中于改善胰岛素抵抗、促进葡萄糖利用,它可通过抑制小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞中微小 RNA-29b(miR-29b)的过表达,调控磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT 信号通路中胰岛素受体底物 1(IRS-1)、AKT/磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)、葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)等关键蛋白的表达,IRS-1 与 AKT 是胰岛素信号传导的核心分子,其活性增强可改善胰岛素抵抗, GLUT4 是葡萄糖转运体,其表达上调可促进肌肉、脂肪细胞对葡萄糖的摄取与利用^[16]。

PPI 网络筛选出的 IL-6、TNF、IL-1 β (促炎因子)、AKT1(胰岛素信号通路关键分子)、TP53(细胞凋亡调控因子)等核心靶点,精准地聚焦于慢性炎症、胰岛素抵抗和肌肉蛋白质代谢紊乱这 3 个 T2DM 合并肌少症的核心病理环节。IL-1 β 、IL-6、TNF 是体内核心促炎因子,其高表达是 T2DM 合并肌少症炎症驱动损伤的直接体现。邓茂林等^[17]在机械通气患者研究中发现, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平与肌肉无力程度呈正相关,且这些炎症因子可通过激活肌肉组织中的泛素-蛋白酶体系统(上调

Fbxo32、Trim63 表达), 加速肌肉蛋白降解, 同时抑制胰岛素信号通路(下调 IRS-1 磷酸化), 加重胰岛素抵抗。研究证实, TNF- α 可通过结合肌肉细胞表面的 TNF- α 受体 1, 激活神经元型一氧化氮合酶(nNOS)生成过量一氧化氮, 增加细胞内氧化剂活性, 直接降低肌肉收缩力^[18]。AKT1、TP53 是调控血糖代谢与肌肉生长的“核心开关”。AKT1 作为 PI3K/AKT 经典胰岛素信号通路的关键分子, 其磷酸化(p-AKT)水平直接决定胰岛素敏感性与肌肉蛋白合成效率^[19], 宋予馨等在 5-氟尿嘧啶诱导的肌少症大鼠模型中发现, p-AKT 可激活下游雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路, 促进骨骼肌蛋白质合成, 同时抑制肌肉特异性泛素连接酶表达, 减少蛋白降解^[20]。TP53 则通过调控下游靶基因 TP53 诱导的糖酵解及凋亡调控因子(TIGAR), 影响肌肉细胞糖酵解与磷酸戊糖途径。魏文静^[21]在胰岛特异性 TIGAR 敲除小鼠模型中证实, TP53 功能异常会导致肌肉细胞氧化还原稳态失衡、凋亡增加。补中益气汤的核心成分(如槲皮素、山奈酚)可通过下调这些靶点的表达, 同时改善炎症、胰岛素抵抗与肌肉损伤, 改善肌肉微环境^[22]。

KEGG 富集分析得到的 48 条通路中, 与疾病密切相关的核心通路(TNF 信号通路、IL-17 信号通路、内分泌抵抗通路、AGE-RAGE 信号通路等)相互关联形成“代谢-炎症-肌肉损伤”的病理网络。TNF 信号通路与 IL-17 信号通路是 T2DM 合并肌少症慢性炎症的核心通路, T2DM 患者长期高血糖状态会激活 TNF 信号通路, 促进 TNF- α 等炎症因子释放, 一方面加重胰岛素抵抗(抑制胰岛素受体底物磷酸化), 另一方面激活肌肉生长抑制因子(如 myostatin), 减少肌肉蛋白合成^[23]; IL-17 信号通路则通过介导 MAPKs、NF- κ B 等下游通路,

进一步放大炎症效应。张笑蕊等^[24]在 2 型糖尿病小鼠模型中证实, IL-17 信号通路异常激活可导致机体处于慢性低度炎症状态, 且该状态与胰岛素抵抗程度呈正相关, 补中益气汤的核心成分可能通过抑制这些通路的过度激活, 阻断“炎症→胰岛素抵抗→血糖升高→肌肉损伤”的恶性循环。胰岛素抵抗是内分泌抵抗中最常见的一种类型, 其通过降低骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用、干扰骨骼肌蛋白质合成与分解, 促进肌少症的发生发展, 徐志凯^[25]在 ob/ob(肥胖、IR 模型)小鼠模型中发现, 胰岛素抵抗可通过抑制肌细胞中硒蛋白 S2/腺苷酸活化蛋白激酶(Sesn2/AMPK)/mTOR 信号通路, 减少自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3-II(LC3-II)、贝克林 1 蛋白(Beclin-1)表达, 加重肌肉损伤, 而补中益气汤中的柚皮素能够激活 PI3K/AKT 通路, 增强胰岛素信号传导, 恢复肌肉细胞对葡萄糖的利用能力, 同时又能激活 AMPK 通路, 促进肌肉自噬, 减少损伤蛋白蓄积^[26]。AGE-RAGE 信号通路的激活, 是 T2DM 患者肌肉损伤的“重要推手”, 长期高血糖导致晚期糖基化终产物(AGEs)蓄积, AGEs 与肌肉细胞表面的 RAGE 受体结合, 可诱导氧化应激与炎症反应, 损伤肌肉细胞结构与功能^[23]。槲皮素具有较强的抗氧化能力, 可通过抑制 AGEs 生成、阻断 AGE-RAGE 结合, 减少氧化应激损伤, 保护肌肉细胞完整性^[27]。分子对接结果为补中益气汤成分-靶点的作用关系提供了分子水平的证据支持, 核心活性成分(槲皮素、柚皮素、山奈酚)与核心靶点(IL-1 β 、IL-6、TP53)的结合能均 ≤ -5 kcal/mol, 意味着有效成分与靶蛋白充分嵌合, 结合性较好。本研究对结合能最优的槲皮素-IL-1 β 复合物体系进行了时长为 100 ns 的分子动力学模拟, 结果表明, 槲皮素与 IL-1 β 能够形成构象

稳定、结合紧密的复合物, 这为网络药理学预测的“槲皮素-IL-1 β ”作用关系提供了超越静态分子对接的更高级别证据, 从动态角度证实了补中益气汤活性成分可通过与核心靶点稳定结合来发挥调控作用。

综上, 网络药理学分析结果显示补中益气汤可通过槲皮素、柚皮素、山奈酚等主要活性成分, 作用于 IL-1 β 、TP53、IL-6、AKT1、TNF 等核心靶点, 抑制 TNF、IL-17 等炎症通路, 改善内分泌抵抗(胰岛素抵抗), 阻断 AGE-RAGE 介导的糖毒性损伤, 并且分子动力学模拟证实了槲皮素与 IL-1 β 能够形成稳定的复合物, 实现“多成分、多靶点、多通路”的协同治疗效果。

[参考文献]

- [1] FUNG F Y, KOH Y L E, MALHOTRA R, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting[J]. BMC Geriatrics, 2019, 19(1): 122.
- [2] CRUZ-JENTOFT A J, BAEYENS J P, BAUER J M, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2010, 39: 412-423.
- [3] JANSSEN I, SHEPARD D S, KATZMARZYK P T R R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States[J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52: 80-85.
- [4] RIZZOLI R, REGINSTER J, ARNAL J, et al. Europe PMC funders group quality of life in sarcopenia and frailty[J]. Calcif Tissue Int, 2014, 93: 101-120.
- [5] BEAUDART C, RIZZOLI R, BRUYERE O, et al. Sarcopenia: burden and challenges for public health[J]. Arch Public Health, 2014, 72(1): 45.
- [6] HOU Y, XIANG J, WANG B, et al. Pathogenesis and comprehensive treatment strategies of sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol, 2024, 14: 1263650.
- [7] HASHIMOTO Y, TAKAHASHI F, OKAMURA T, et al. Diet, exercise, and pharmacotherapy for sarcopenia in people with diabetes[J]. Metabolism, 2023, 144: 155585.
- [8] ARGYROPOULOU D, GELADAS N D, NOMIKOS T, et al. Exercise and nutrition strategies for combating sarcopenia and type 2 diabetes mellitus in older adults[J]. J Funct Morphol Kinesiol, 2022, 7(2): 48.
- [9] ROLLAND Y, DRAY C, VELLAS B, et al. Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia[J]. Metabolism, 2023, 149: 155597.
- [10] 王德惠, 吴贤顺, 李晋宏, 等. 从脾虚“脾不散精”或“散精障碍”探讨糖尿病的中医病机. 中医杂志, 2014, 55(22): 1906-1908.
- [11] 陈健, 陈启龙. 网络药理学在中医药研究中的现状及思考[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 35(5): 1-6, 13.
- [12] 陈敏, 窦志华. 槲皮素固体分散体的制备及其用于治疗2型糖尿病的研究[J]. 中南药学, 2024, 22(11): 2926-2932.
- [13] 吴建军. 槲皮素通过Parkin调控C2C12细胞成肌分化中线粒体自噬机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
- [14] 翟慧媛, 王东旭, 顾宏伟, 等. 山奈酚通过抑制NLRP3炎症小体介导的脂肪组织炎症改善db/db小鼠胰岛素抵抗发生[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(6): 497-501.
- [15] 马建娜, 曹桑博, 刘可柔, 等. 山奈酚调节cAMP/PKA/CREB信号通路对STZ诱导糖尿病大鼠胰岛 β 细胞凋亡的影响[J]. 河北医学, 2025, 31(1): 46-51.
- [16] 王元, 曾凯宏, 邓波, 等. 柚皮素通过抑制miR-29b的过表达对3T3-L1脂肪细胞胰岛素抵抗的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 60-66, 84.
- [17] 邓茂林, 杨卓, 邓湘辉. TNF- α 、IL-1 β 和IL-6对机械通气患者ICU获得性肌无力诊断和预后的意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(2): 157-161.
- [18] STASKO S A, HARDIN B J, SMITH J D, et al. TNF signals via neuronal type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle[J]. J Appl Physiol, 2013, 114(11): 1629-1636.
- [19] 张梓芑, 罗玉玟, 安冬, 等. 中医药调控PI3K/Akt信号通路防治糖尿病认知障碍作用机制研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2025, 46(7): 89-94.
- [20] 宋予馨, 王艺, 马贤德, 等. 基于IGF-1/PI3K/AKT/mTOR信号通路的归脾汤对化疗肌少症的调节作用探讨[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(10): 2337-2343.
- [21] 魏文静. 胰岛特异性TP53诱导的糖酵解和凋亡调节因子(TIGAR)基因敲除小鼠的代谢表型研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- [22] 翟慧媛, 王东旭, 顾宏伟, 等. 山奈酚通过抑制NLRP3炎症小体介导的脂肪组织炎症改善db/db小鼠胰岛素抵抗发生[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(6): 497-501.
- [23] CALVANI R, JOSEPH A M, ADHIHETTY P J, et al.

- Mitochondrial Pathways in Sarcopenia of Aging and Disuse Muscle Atrophy[J]. Biol Chem, 394(3): 393-414.
- [24] 张笑蕊, 于嘉祥, 程玥凤, 等. 基于IL-17信号通路研究益糖康对2型糖尿病糖脂紊乱的影响及作用机制[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(15): 2840-2846.
- [25] 徐志凯. 利拉鲁肽通过Sesn2/AMPK/mTOR途径调节自噬改善胰岛素抵抗相关肌少症的机制研究[D]. 承德: 承德医学院, 2025.
- [26] 徐晶, 申丽媛, 屈清华. 基于PI3K/AKT通路探究柚皮素改善多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的作用机制[J]. 天津医药, 2022, 50(3): 270-275.
- [27] 阿地里江·乌斯曼, 卞海涛, 沙吉代·库尔班. 槲皮素调控糖基化终产物反应对大鼠PCOS-IR的改善作用机制[J]. 河北医药, 2025, 47(8): 1237-1242.
- [责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]