

· 实验研究 ·

基于网络药理学和分子对接探究姜黄素治疗糖尿病视网膜病变的药效机制

杜媛媛¹ 王熠昀² 赵蓉² 张积¹ 季晓燕¹ 陆佳羽¹ 嵇芳芳¹ 娄慧¹ 江自远¹ 黄江^{1,3}

¹苏州大学附属第二医院眼科, 苏州 215004; ²苏州大学苏州医学院, 苏州 215123; ³苏州大学放射医学与辐射防护国家重点实验室, 苏州 215123

通信作者: 黄江, Email: huangjiangriver@163.com

【摘要】 目的 应用网络药理学及分子对接的相关理论方法探究姜黄素治疗糖尿病视网膜病变(DR)的作用机制。**方法** 利用 SEA 及 SwissTargetPrediction 数据库在线预测化合物作用的靶点;通过 CTD 数据库提供与疾病相关的各种靶点;运用 Venny 数据库映射匹配不同基因,并取二者交集;采用 GeneMANIA 数据库构造出交集基因的蛋白互作网络图,采用 Cytoscape 软件进行更精确的分析和可视化,借助 WebGestalt 数据库进行富集分析,最后利用 AutoDock Vina 对核心靶点进行分子对接。**结果** 得到姜黄素作用靶点 52 个,DR 对应的靶点 1 599 个,共同作用的靶点 48 个。核心靶点为丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 1(AKT1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、表皮生长因子受体(EGFR)、信号转导及转录激活因子 3(STAT3)以及热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1(HSP90AA1)。富集分析结果显示,这些靶点主要与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性信号通路、缺氧诱导因子 1(HIF-1)信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路以及晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)信号通路等有关。**结论** 姜黄素可能通过调控多条信号通路来抑制炎症反应和对抗氧化应激等过程,从而发挥治疗 DR 的作用。

【关键词】 姜黄素;糖尿病视网膜病变;网络药理学;基因

基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020060);放射医学与辐射防护国家重点实验室项目(GZK1202141);苏州市科技发展计划(医疗卫生科技创新)项目(SKY2022157);苏州大学附属第二医院博士、留学归国人员预研项目(SDFEYBS1903)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220314-00105

Mechanism of curcumin in the treatment of diabetic retinopathy based on network pharmacology and molecular docking

Du Yuanyuan¹, Wang Yiyun², Zhao Rong², Zhang Ji¹, Ji Xiaoyan¹, Lu Jiayu¹, Ji Fangfang¹, Lou Hui¹, Jiang Ziyuan¹, Huang Jiang^{1,3}

¹Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China; ²Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China; ³State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Huang Jiang, Email: huangjiangriver@163.com

[Abstract] Objective To investigate the mechanism of curcumin in the treatment of diabetic retinopathy (DR) by network pharmacology and molecular docking. **Methods** The compounds targets of curcumin were predicted by SEA and SwissTargetPrediction databases, and the DR target genes were obtained by CTD database. The different genes were mapped and matched by Venny database to screen their intersections. The intersecting genes were submitted to GeneMANIA database to construct a protein-protein interaction network. WebGestalt database was used to conduct enrichment analysis and AutoDock Vina was used to perform molecular docking of the core targets. **Results** A total of 52 targets of curcumin, 1 599 targets of DR and 48 intersecting targets were detected. The core targets were serine/threonine-protein kinase 1 (AKT1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), epidermal growth factor receptor (EGFR), signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3) and heat shock protein 90 alpha family class A member 1 (HSP90AA1). Enrichment analysis suggested that these targets were mainly associated with signaling

pathways, including the EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance signaling pathway, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway, interleukin (IL)-17 signaling pathway and advanced glycosylation end product-the receptor of advanced glycosylation end product (AGE-RAGE) signaling pathway. **Conclusions** Curcumin may play an important role in the treatment of DR by regulating multiple signaling pathways to inhibit the inflammatory response and combat oxidative stress.

[Key words] Curcumin; Diabetic retinopathy; Network pharmacology; Genes

Fund program: Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program Project (YB2020060); Project of State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection (GZK1202141); Suzhou Science and Technology Development Plan (Medical and Health Science and Technology Innovation) Project (SKY2022157); The Second Affiliated Hospital of Soochow University Research Fund Project (SDFEYBS1903)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220314-00105

研究表明,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种慢性炎症性疾病,主要表现为炎症因子的活化表达增加、视网膜血管内皮细胞(retinal vascular endothelial cell, RVEC)紧密连接消失、周细胞凋亡及毛细血管基底膜增厚,导致血管通透性增加、血-视网膜屏障功能受损,引起新生血管生成、视网膜出血及牵拉性脱离,最终造成患者视功能损害^[1-2]。寻找合适的药物对早期 DR 进行干预是临床研究的热点之一。研究发现,姜黄素可通过抗氧化和抗炎作用来改变胰岛素敏感性以及葡萄糖耐受性,抑制高糖环境下 RVEC 中活性氧的产生,在预防以及治疗 DR 中具有较好的药理作用^[3-8];其还能够显著减轻糖尿病大鼠视网膜组织水肿,抑制光感受器细胞凋亡和视网膜组织损伤,改善糖尿病引发的视网膜超微结构改变^[9-10]。临床研究发现,姜黄素干预后,不仅能降低血糖异常者的空腹血糖水平,而且能延缓 DR 的病理进展,甚至可以减轻黄斑水肿^[11-14]。目前,关于姜黄素治疗 DR 的分子机制仍不完全明确。网络药理学以系统生物学以及生物信息学为基础,通过分析药物成分、蛋白以及基因的关系网络,筛选出特定信号靶点进行药物分子设计以及药效学研究^[15]。分子对接技术是将药效成分分子与其作用靶点进行对接,预测分子间结合方式和结合力强弱的过程。本研究拟借助网络药理学及分子对接技术探讨姜黄素在治疗 DR 中的潜在作用靶点,为进一步分析其药效机制提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 姜黄素药效靶点的筛选

PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 是小分子生物活性数据的公共数据库^[16], Similarity ensemble approach (SEA) (<https://sea.bkslab.org/>) 可根据配体之间的化学相似性来联系蛋白质^[17]。SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)

数据库能基于已知配体相似结构的生物活性小分子来准确地预测相关靶点^[18]。在 PubChem 数据库输入检索词“姜黄素”,得到药物的 smiles 结构式,并将其输入 SEA 数据库,以 P 值越小,潜在靶标可靠性越大为标准筛选出相关靶点;上传至 SwissTargetPrediction 数据库后,以 $Probability > 0.15$ 为标准纳入靶点。

1.2 DR 致病基因的筛选

CTD 数据库 (<https://ctdbase.org/search/>) 收录关于化学物质、基因和疾病之间相互关系的关键信息^[19]。输入关键词“diabetic retinopathy”进行 DR 致病基因的筛选,并在线预测候选靶点。

1.3 姜黄素治疗 DR 目的基因的获取及蛋白互作网络的构建

通过 Venny 平台 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 输入姜黄素的靶点基因和 DR 的致病基因,取二者交集得到目的基因,并绘制维恩图。GeneMANIA 数据库 (<http://www.genemania.org>) 可生成关于基因功能的假设,分析基因列表,并对基因优先级进行功能分析^[20]。将目的基因列表上传至 GeneMANIA 数据库,得到蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络图,其可显示目的基因之间直接或间接调控关系,同时保存 PPI 网络数据为 tsv 格式,将其上传至 Cytoscape 3.8.2 软件进行进一步的可视化分析,依据 degree 算法得出排名靠前的核心靶点。

1.4 目的基因的基因本体论及通路分析

将目的基因列表输入 WebGestalt 数据库 (<http://www.webgestalt.org>)^[21], 采用 ORA 算法,进行基因本体论 (gene ontology, GO) 功能分析,包括生物过程、细胞组分和分子功能 3 个方面^[22];以 $P < 0.05$ 及错误发现率 ≤ 0.05 为限制条件进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析^[23], 筛选富集显著的通路。

1.5 核心靶点的分子对接

在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 输入关键词“姜黄素”获得化合物 3D 结构,在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 输入关键蛋白,筛选出合适的大分子蛋白。采用 PyMol 软件对靶蛋白结构去除水分子、提取配体、去除杂质,设置为受体;采用 AutoDock Vina 软件进行加氢加氧,计算电荷数,设定原子类型;运行 Autogrid4 程序,设置对接参数及运算方法,用 PyMol 软件进行受体和配体可视化处理。

2 结果

2.1 姜黄素药效靶点和 DR 的致病基因

借助 SEA、SwissTargetPrediction 数据库搜集得到姜黄素的潜在作用靶点,根据置信度得分筛选去重后共得出 52 个药效靶点,并从 CTD 数据库搜索得出 1 599 个 DR 的致病基因。

2.2 目的基因相互作用的 PPI 网络

利用 Venny 平台绘制维恩图,共获得 48 个交集基因。48 个靶点及其相互作用蛋白中,54.47% 蛋白有物理相互作用,29.85% 蛋白有共同表达,7.36% 蛋白有遗传相互作用,2.95% 蛋白有共定位,2.68% 蛋白有

共享结构域,2.44% 蛋白有可预测性,0.24% 蛋白与通路关联。47 个靶点蛋白共产生 213 条边,双功能类氧化物水解酶 2 (epoxide hydrolase 2, EPHX2) 靶点蛋白因与其他靶点蛋白之间无关联,故不显示 (图 1)。依据 degree 算法,前 5 位核心靶点分别是丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 1 (serine/threonine-protein kinase 1, AKT1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、信号转导及转录激活因子 3 (signal transduction and activator of transcription, STAT3) 以及热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90AA1) (表 1)。

2.3 目的基因的 GO 富集分析

与生物过程相关的基因多集中在代谢过程、应激反应及生物调节等方面;与细胞组分相关的基因多分布在膜封闭腔、细胞膜及细胞核等方面;与分子功能相关的基因多涉及到蛋白质结合、离子结合和核酸结合等 (图 2)。GO 生物功能分析结果显示,目的基因与活性氧代谢过程、凋亡过程调控、程序性细胞死亡调节以及对含氧化合物的反应有较强关联 (表 2)。

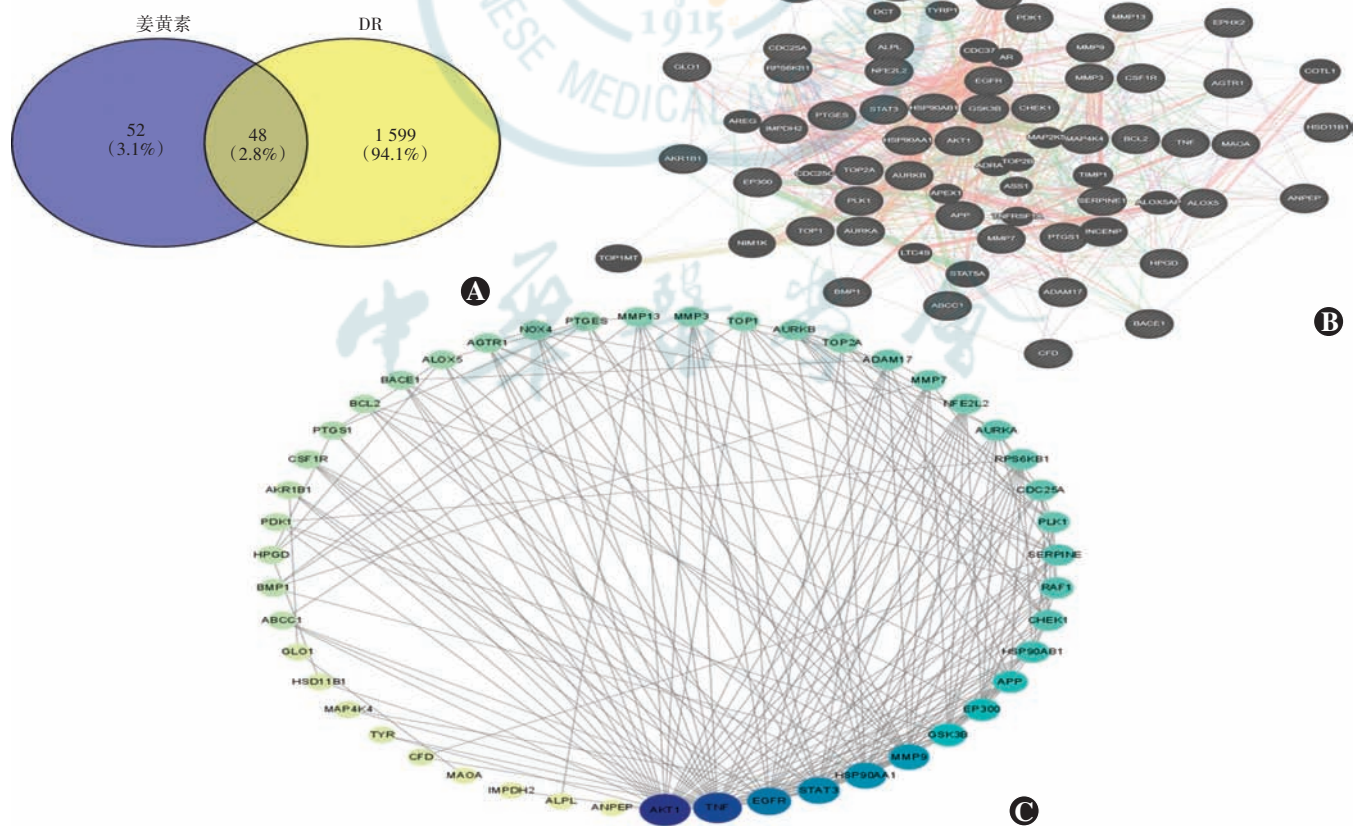


图 1 DR 致病基因与姜黄素药效靶点 A: DR 致病基因与姜黄素药效靶点的匹配图 B: 交集基因的 PPI 网络图 C: 经 Cytoscape 可视化处理的 PPI 网络图 DR: 糖尿病视网膜病变

Figure 1 DR pathogenic genes and target of curcumin A: Venn diagram intersection between DR pathogenic genes and target of curcumin B: PPI network of intersecting genes C: PPI diagram visualized by Cytoscape DR: diabetic retinopathy

表 1 前 10 位靶基因 degree 算法分析
Table 1 Degree algorithm analysis for the top 10 target genes

| 基因 ID | 度值 |
|----------|----|
| AKT1 | 33 |
| TNF | 30 |
| EGFR | 24 |
| STAT3 | 22 |
| HSP90AA1 | 21 |
| MMP9 | 20 |
| GSK-3β | 15 |
| EP300 | 14 |
| APP | 13 |
| HSP90AB1 | 12 |

注: AKT: 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶; TNF: 肿瘤坏死因子; EGFR: 表皮生长因子受体; STAT: 信号转导及转录激活因子; HSP90AA1: 热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1; MMP: 基质金属蛋白酶; GSK: 糖原合成酶激酶; EP300: E1A 结合蛋白 p300; APP: 淀粉样前体蛋白; HSP90AB1: 热休克蛋白 90α 家族 B 类成员 1

Note: AKT: serine/threonine-protein kinase; TNF: tumor necrosis factor; EGFR: epidermal growth factor receptor; STAT: signal transduction and activator of transcription; HSP90AA1: heat shock protein 90α family class A member 1; MMP: matrix metalloproteinase; GSK: Glycogen synthase kinase; EP300: E1A binding protein P300; APP: amyloid precursor protein; HSP90AB1: heat shock protein 90 alpha family class B member 1

2.4 目的基因的 KEGG 富集分析

KEGG 通路分析得到富集显著的 10 条信号通路 (图 3), 通路与各靶点对应关系见表 3, 将其上传至 Cytoscape 绘制靶点-通路网络图 (图 4), 结果显示有关姜黄素治疗 DR 的相关靶点主要集中在 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性信号通路、缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 信号通路、白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路以及晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体 (advanced glycosylation end product-the receptor of advanced glycosylation end product, AGE-RAGE) 信号通路。

2.5 核心靶点的分子对接

将 PPI 网络图中度值较高的核心靶点 AKT1 (PDB ID: 4ejn)、TNF (PDB ID: 1ext)、EGFR (PDB ID: 5yu9)、STAT3 (PDB ID: 5njx)、HSP90AA1 (PDB ID: 5h22) 作为受体, 以姜黄素作为配体进行分子对接, 结果显示姜黄素与各点对接能量均小于 -1 kcal/mol, 具有良好的对接活性 (图 5, 表 4)。

表 2 GO 富集分析
Table 2 GO enrichment analysis results

| 基因 ID | 通路 | P 值 | 比值 (%) |
|------------|------------|-------------------------|----------|
| GO:2000377 | 活性氧代谢过程的调节 | 1.465 8e ⁻¹² | 22.464 0 |
| GO:0018105 | 肽基丝氨酸磷酸化 | 3.297 4e ⁻¹⁴ | 17.235 0 |
| GO:0018209 | 肽基丝氨酸修饰 | 9.703 3e ⁻¹⁴ | 15.936 0 |
| GO:0009628 | 对非生物刺激的反应 | 5.551 1e ⁻¹⁵ | 7.110 3 |
| GO:0042981 | 凋亡过程的调节 | 3.259 6e ⁻¹³ | 5.496 0 |
| GO:0006952 | 防御反应 | 3.355 1e ⁻¹³ | 5.488 8 |
| GO:0043067 | 程序性细胞死亡的调节 | 3.986 8e ⁻¹³ | 5.445 8 |
| GO:1901700 | 对含氧化合物的反应 | 5.760 9e ⁻¹³ | 5.354 8 |
| GO:0010941 | 细胞死亡调节 | 2.069 5e ⁻¹³ | 5.266 5 |
| GO:0006915 | 凋亡过程 | 6.439 3e ⁻¹⁵ | 5.086 7 |

注: GO: 基因本体论
Note: GO: gene ontology

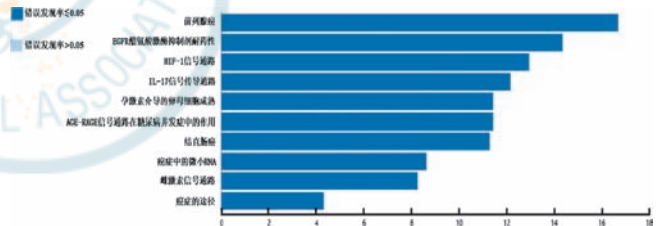


图 3 目的基因 KEGG 通路富集分析条形图 FDR: 错误发现率; EGFR: 表皮生长因子受体; HIF: 缺氧诱导因子 1; IL: 白细胞介素; AGE-RAGE: 晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体

Figure 3 Bar charts of KEGG enrichment analysis of target genes FDR: false discovery rate; EGFR: epidermal growth factor receptor; HIF: hypoxia-inducible factor-1; IL: interleukin; AGE-RAGE: advanced glycosylation end product-the receptor of advanced glycation end product

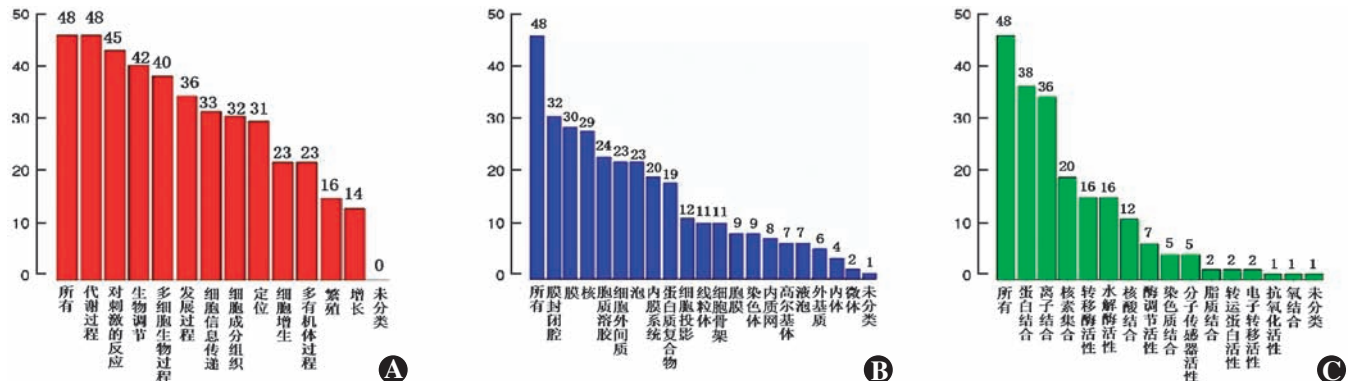


图 2 目的基因 GO 富集富集分析条形图 A: 生物过程 B: 细胞组分 C: 分子功能

Figure 2 Bar charts of GO enrichment analysis of target genes A: biological process B: cellular component C: molecular function

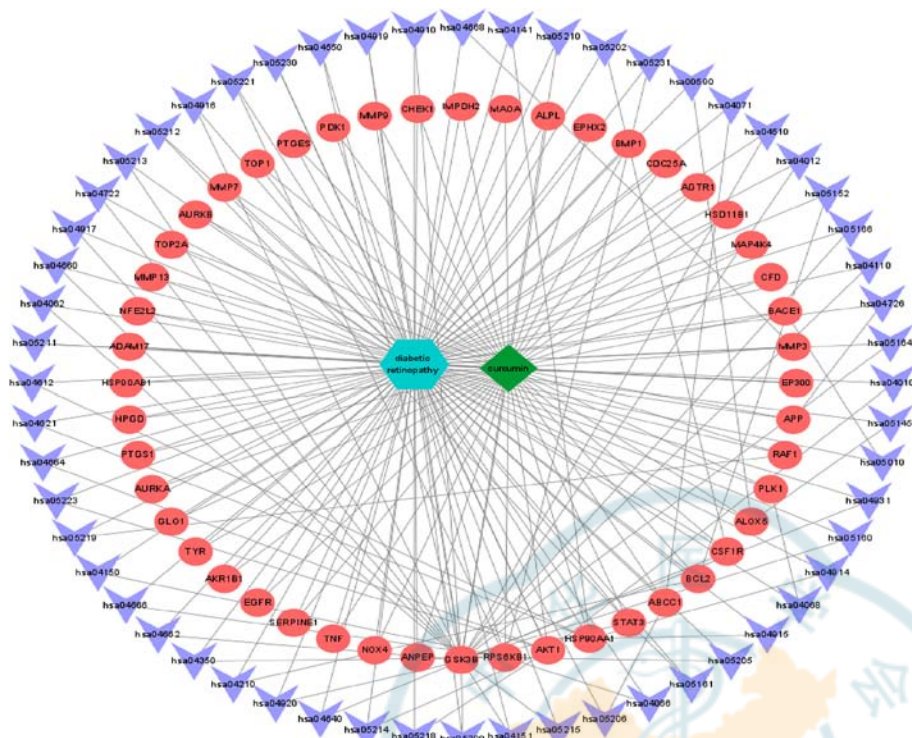


图 4 目的基因 KEGG 富集分析化合物-靶点-通路-疾病图
Figure 4 Compound-target-pathway-disease network of KEGG enrichment analysis

3 讨论

姜黄素是一种具有较强抗炎和抗氧化作用的酚类化合物^[24]。研究发现,在 DR 患者的血清中,TNF- α 、IL-17 等各类炎症因子的表达均明显升高^[25]。IL-17 是由 T 辅助细胞分泌的细胞因子,IL-17 与受体结合后,可激活核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和 CCAAT 增强子结合蛋白家

族等下游通路,促进炎症细胞的迁移、聚集及浸润,并损伤 RVEC^[26]。研究表明,在使用姜黄素进行干预后,视网膜损伤大鼠视网膜中的 IL-23 及 IL-17 等炎症因子的表达水平显著降低,视网膜神经节细胞凋亡明显减少,视网膜组织的水肿和病理损伤也得到明显改善,提示姜黄素可以通过抑制炎症因子的表达来促进视网膜组织的修复^[27]。

本研究中 GO 功能分析发现,姜黄素作用靶点参与各种生物调节过程,其中包括缺氧反应、应激反应以及代谢过程等。而缺氧、应激反应均能引起微血管基底膜增厚,在此环境下,HIF-1 表达水平升高,其下游基因表达也增强,眼内血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌增多,导致视网膜新生血管形成。既往研究表明,HIF-1 α 在整条通路中起着枢纽作用,HIF-1 通路活化后可诱发一系列代谢反应,包括提高 TNF- α 等炎症因子的表达水平及促进内皮细胞增生^[28]。不仅如此,VEGF 作为调控新生血管的重要因子,也受 HIF-1 调控,VEGF 表达水平的升高是造成微血管通透性改变及血-视网膜屏障受损的重要原因。HIF-1 α 不仅能增加 VEGF 信号转导通路中 mRNA 的稳定性,还能使其转录活性明显增加^[29]。相

表 3 KEGG 通路富集分析
Table 3 KEGG pathway enrichment analysis results

| 基因 ID | 通路 | 代表基因 |
|----------|------------------------|--|
| hsa05215 | 前列腺癌信号通路 | EP300, EGFR, AKT1, GSK3B, RAF1, MMP9, MMP3, BCL2, HSP90AB1, HSP90AA1 |
| hsa01521 | EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性信号通路 | AKT1, BCL2, EGFR, GSK3B, RAF1, RPS6KB1, STAT3 |
| hsa04066 | HIF-1 信号通路 | AKT1, BCL2, EGFR, EP300, PDK1, RPS6KB1, SERPINE1, STAT3 |
| hsa04657 | IL-17 信号通路 | GSK3B, HSP90AA1, HSP90AB1, MMP13, MMP3, MMP9, TNF |
| hsa04914 | 黄体酮介导的卵母细胞成熟信号通路 | AKT1, AURKA, CDC25A, HSP90AA1, HSP90AB1, PLK1, RAF1 |
| hsa04933 | 糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 | AGTR1, AKT1, BCL2, NOX4, SERPINE1, STAT3, TNF |
| hsa05210 | 结肠直肠癌信号通路 | AKT1, BCL2, EGFR, GSK3B, RAF1, RPS6KB1 |
| hsa05206 | 肿瘤中的微小 RNA | ABCC1, BCL2, CDC25A, EGFR, EP300, MMP9, RAF1, STAT3 |
| hsa04915 | 雌激素信号通路 | AKT1, BCL2, EGFR, HSP90AA1, HSP90AB1, MMP9, RAF1 |
| hsa05200 | 癌症途径信号通路 | AGTR1, AKT1, BCL2, CSF1R, EGFR, EP300, GSK3B, HSP90AA1 |

注:KEGG:京都基因与基因组百科全书;EGFR:表皮生长因子受体;HIF:缺氧诱导因子;IL:白细胞介素;AGE-RAGE:晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体

Note: KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes; EGFR: epidermal growth factor receptor; HIF: hypoxia-inducible factor; IL: interleukin; AGE-RAGE: advanced glycosylation end product-the receptor of advanced glycosylation end product

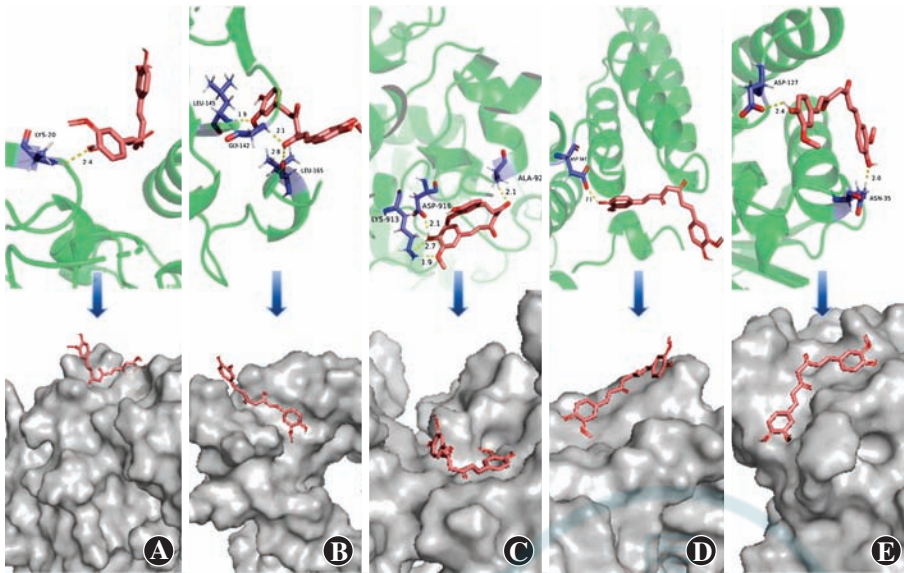


图 5 不同核心靶点与姜黄素的分子对接示意图 A: AKT1 B: TNF C: EGFR D: HSP90AA1 E: STAT3

Figure 5 Molecular docking diagram of the core target genes and curcumin A: AKT1 B: TNF C: EGFR D: HSP90AA1 E: STAT3

表 4 核心靶点的分子对接
Table 4 Molecular docking results of core targets

| 姜黄素靶点蛋白 | PDB 基因 ID | 对接能量 (kcal/mol) |
|----------|-----------|-----------------|
| AKT1 | 4ejn | -2.35 |
| TNF | 1ext | -3.98 |
| EGFR | 5yu9 | -2.03 |
| HSP90AA1 | 5njx | -2.14 |
| STAT3 | 5h22 | -1.43 |

注: AKT: 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶; TNF: 肿瘤坏死因子; EGFR: 表皮生长因子受体; HSP90AA1: 热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1; STAT: 信号转导及转录激活因子

Note: AKT: serine/threonine-protein kinase; TNF: tumor necrosis factor; EGFR: epidermal growth factor receptor; HSP90AA1: heat shock protein 90α family class A member 1; STAT: signal transduction and activator of transcription

关研究结果提示,在使用不同剂量姜黄素处理内皮细胞后,细胞的水平移动、垂直移动及细胞侵袭均减少,管腔结构的形成能力减弱,HIF-1α 和 VEGF 在视网膜组织中的表达水平也降低,提示姜黄素能减少相关蛋白表达、抑制血管内皮细胞增生及新生血管形成,对视网膜组织起到保护作用^[30]。

高糖环境可诱导体内脂质与蛋白质发生相应的非酶促糖基化反应,引起 AGE 的大量产生,后者可通过激活 RAGE,促进 NADPH、MAPK 以及蛋白激酶 C 等各种信号通路的活化来进一步激活 NF-κB 信号转导途径,造成血管内皮细胞的损害,大量低密度脂蛋白沉积于受损部位,导致微血管病变的发生^[31-32]。研究证

实,姜黄素能通过抑制细胞外调节蛋白激酶活性,有效减轻糖尿病大鼠脂质的糖基化反应,提高 AGE 的清除率,抑制 AEG-RAGE 复合物的产生^[33]。临床研究也发现,姜黄素可通过调节脂肪代谢和改善胰岛素敏感性,降低血糖水平,从而延缓 2 型糖尿病的进展,并减少微血管病变的发生^[34]。

EGFR 属于酪氨酸激酶型受体,可以通过调节下游的磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路来影响细胞生存代谢以及增生凋亡^[35]。AKT 与抑癌基因 p53 也能交互影响, p53 作为细胞周期调节蛋白,可大量累积在视网膜毛细血管中,诱发细胞凋亡,促进 DR 的发展^[36]。研究发现,使用姜黄素干预后的糖尿病大鼠较未干预组视网膜组织中 PI3K、Akt 等蛋白含量明显减少,视网膜结构更加完整,血管扩张及充血现象明显减轻,新生血管数量显著减少,表明姜黄素在体内可能通过阻止 PI3K/Akt 通路的磷酸化过程,减少 Akt 的活化等一系列下游反应发挥保护视网膜组织的作用^[37]。以上结果均提示,姜黄素可通过多条信号转导途径作用于相关的靶点蛋白,延缓 DR 进展。

综合以上并结合 KEGG 分析,姜黄素延缓 DR 与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性信号通路、HIF-1 信号通路、IL-17 信号通路以及 AGE-RAGE 信号通路有较强关联。本研究以网络药理学方法对姜黄素治疗 DR 的相关药效机制进行分析,结果表明姜黄素对 DR 的药理作用与抗氧化、缺氧应激反应以及代谢过程等密切相关。通过应用生物信息学的方法,对相关靶基因及通路的深入挖掘分析为进一步的实验研究提供了新的思路及方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

作者贡献声明 杜媛媛:数据采集及分析、论文撰写及修改;王熠鸣、赵蓉:数据采集及分析;张积、季晓燕、陆佳羽:数据整理及分析;嵇芳芳、姜慧、江自远:校对数据、文献整理;黄江:实验设计、研究指导及文章修改

参考文献

[1] 李秀,刘畅. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 国际眼科杂

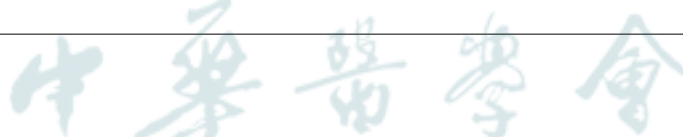
- 志, 2021, 21 (8) : 1368 - 1372. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2021. 8. 11.
- Li X, Liu C. The role of retinal microglia in diabetic retinopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2021, 21 (8) : 1368 - 1372. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2021. 8. 11.
- [2] 刘巨平, 李筱荣. 糖尿病视网膜病变: 一种非可控性炎症 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32 (1) : 94 - 96. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 01. 019.
- Liu JP, Li XR. Diabetic retinopathy: a nonresolving inflammation [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32 (1) : 94 - 96. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 01. 019.
- [3] 沈先月, 李阳, 张卓. 姜黄素治疗骨关节炎的研究进展 [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59 (6) : 554 - 557. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112139-20210127-00055.
- Shen XY, Li Y, Zhang Z. Research progress of curcumin in the treatment of osteoarthritis [J]. *Chin J Surg*, 2021, 59 (6) : 554 - 557. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112139-20210127-00055.
- [4] Yang J, Miao X, Yang FJ, et al. Therapeutic potential of curcumin in diabetic retinopathy (review) [J/OL]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (5) : 75 [2023 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33693955/>. DOI: 10. 3892/ijmm. 2021. 4908.
- [5] Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, et al. Phytosomal curcumin: a review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85 : 102 - 112. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2016. 11. 098.
- [6] Bateni Z, Rahimi HR, Hedayati M, et al. The effects of nano-curcumin supplementation on glycemic control, blood pressure, lipid profile, and insulin resistance in patients with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *Phytother Res*, 2021, 35 (7) : 3945 - 3953. DOI: 10. 1002/ptr. 7109.
- [7] 刘丽娅, 马景学, 刘丹岩, 等. 姜黄素对 IL-1 β 诱导的兔 RPE 细胞中核因子- κ B 相关炎症因子表达的抑制作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (9) : 804 - 812. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 09. 008.
- Liu LY, Ma JX, Liu DY, et al. Inhibition of curcumin on the expression of IL-1 β -induced nuclear factor- κ B-dependent inflammatory gene in rabbit RPE cells [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (9) : 804 - 812. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 09. 008.
- [8] 黄江, 李翔, 肖建江, 等. 姜黄素对高糖诱导的大鼠视网膜血管内皮细胞凋亡的影响 [J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33 (5) : 513 - 517. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 05. 017.
- Huang J, Li Y, Xiao JJ, et al. The effects of curcumin on the cellular apoptosis induced by high glucose in rat retinal vascular endothelial cells [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2017, 33 (5) : 513 - 517. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 05. 017.
- [9] Yang F, Yu J, Ke F, et al. Curcumin alleviates diabetic retinopathy in experimental diabetic rats [J]. *Ophthalmic Res*, 2018, 60 (1) : 43 - 54. DOI: 10. 1159/000486574.
- [10] Xie T, Chen X, Chen W, et al. Curcumin is a potential adjuvant to alleviate diabetic retinal injury via reducing oxidative stress and maintaining Nrf2 pathway homeostasis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 796565 [2023 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34955862/>. DOI: 10. 3389/fphar. 2021. 796565.
- [11] 杨敏, 翟光喜. 姜黄素对糖尿病及其并发症的作用及机制研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38 (2) : 65 - 70. DOI: 10. 14109/j. cnki. xyyle. 2019. 02. 001.
- Yang M, Zhai GX. Advances in research on effects and mechanisms of curcumin on diabetes and related complications [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*, 2019, 38 (2) : 65 - 70. DOI: 10. 14109/j. cnki. xyyle. 2019. 02. 001.
- [12] Mazzolani F, Togni S, Giacomelli L, et al. Oral administration of a curcumin-phospholipid formulation (Meriva[®]) for treatment of chronic diabetic macular edema: a pilot study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (11) : 3617 - 3625. DOI: 10. 26355/eurrev_201806_15189.
- [13] Oliveira S, Monteiro-Alfredo T, Silva S, et al. Curcumin derivatives for type 2 diabetes management and prevention of complications [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43 (6) : 567 - 581. DOI: 10. 1007/s12272-020-01240-3.
- [14] Kao YW, Hsu SK, Chen JY, et al. Curcumin metabolite tetrahydrocurcumin in the treatment of eye diseases [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22 (1) : 212 [2023 - 06 - 11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33379248/>. DOI: 10. 3390/ijms22010212.
- [15] Nogales C, Mamdouh ZM, List M, et al. Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43 (2) : 136 - 150. DOI: 10. 1016/j. tips. 2021. 11. 004.
- [16] Wang Y, Bryant SH, Cheng T, et al. PubChem BioAssay: 2017 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (D1) : D955 - D963. DOI: 10. 1093/nar/gkw1118.
- [17] Gu S, Lai LH. Associating 197 Chinese herbal medicine with drug targets and diseases using the similarity ensemble approach [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41 (3) : 432 - 438. DOI: 10. 1038/s41401-019-0306-9.
- [18] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47 (W1) : W357 - W364 [2023 - 06 - 11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC66024861/>. DOI: 10. 1093/nar/gkz382.
- [19] 闫小妮, 田国祥, 贺海蓉, 等. CTD 数据库架构及数据获取查询与提取方法 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11 (8) : 905 - 909. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2019. 08. 03.
- Yan XN, Tian GX, He HR, et al. CTD database architecture and data acquisition query and extraction method [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2019, 11 (8) : 905 - 909. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2019. 08. 03.
- [20] Franz M, Rodriguez H, Lopes C, et al. GeneMANIA update 2018 [J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46 (W1) : W60 - W64 [2023 - 06 - 12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6030815/>. DOI: 10. 1093/nar/gky311.
- [21] Liao Y, Wang J, Jaehnig EJ, et al. WebGestalt 2019: gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs [J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47 (W1) : W199 - W205 [2023 - 06 - 10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6602449/>. DOI: 10. 1093/nar/gkz401.
- [22] Inoue K, Araki H, Miura F, et al. Transcriptome dynamics during cholesterol-induced transdifferentiation of human coronary artery smooth muscle cells: a Gene Ontology-centric clustering approach [J/OL]. *Biochem Biophys Res*, 2021, 27 : 101061 [2023 - 06 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34258396/>. DOI: 10. 1016/j. bbrep. 2021. 101061.
- [23] Horinaka A, Kim YH, Kimura A, et al. Changes in the predicted function of the rumen bacterial community of Japanese Black beef cattle during the fattening stages according to Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses [J]. *J Vet Med Sci*, 2021, 83 (7) : 1098 - 1106. DOI: 10. 1292/jvms. 21-0121.
- [24] 史少阳, 宋海珊, 包娟. 姜黄素在眼底视网膜及视神经病变中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26 (20) : 4121 - 4126. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2020. 20. 032.
- Shi SY, Song HS, Bao J. Research progress in curcumin and fundus retinopathy and optic neuropathy [J]. *Med Recapitul*, 2020, 26 (20) : 4121 - 4126. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2020. 20. 032.
- [25] Ju HB, Zhang FX, Wang S, et al. Effects of fenofibrate on inflammatory cytokines in diabetic retinopathy patients [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (31) : e7671 [2023 - 06 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767589/>. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000007671.
- [26] 王静, 公慧敏, 梁玲. 新型炎症因子 IL-17 表达水平与糖尿病视网膜病变的相关性 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2017, 19 (7) : 428 - 432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-845X. 2017. 07. 008.



- Wang J, Gong HM, Liang L. Correlation analysis of new inflammatory factor interleukin-17 with diabetic retinopathy [J]. Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci, 2017, 19(7): 428-432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-845X. 2017. 07. 008.
- [27] 张海江, 梁亮. 姜黄素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜组织结构及 IL-23 和 IL-17 表达的影响[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(8): 1423-1426. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2017. 8. 08.
Zhang HJ, Liang L. Effects of curcumin on structure and the expression of interleukin-23 and interleukin-17 in rat retinal ischemia-reperfusion injury[J]. Int Eye Sci, 2017, 17(8): 1423-1426. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2017. 8. 08.
- [28] 蔡晖, 石华宗, 杨豫湘. 过表达低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 对体外培养人视网膜血管内皮细胞增殖、炎症反应及血管生成的影响[J]. 眼科新进展, 2019, 39(1): 32-35. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2019. 007.
Cai H, Shi HZ, Yang YX. The effects of over-expression of hypoxia inducible factor-1 α on cell proliferation, inflammatory response and angiogenesis *in vitro* cultured human retinal capillary endothelial cells [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2019, 39(1): 32-35. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2019. 007.
- [29] 田沫, 岳岩坤, 邓禹, 等. 血糖控制不佳 2 型糖尿病视网膜病变患者外周血 VEGF、HIF-1 α 和 ET-1 水平及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(5): 54-59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2020. 05. 010.
Tian M, Yue YK, Deng Y, et al. Expression of VEGF, HIF-1 α and ET-1 in peripheral blood of type 2 diabetic retinopathy patients with poorly controlled blood glucose[J]. Chin J Mod Med, 2020, 30(5): 54-59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2020. 05. 010.
- [30] 陈水龄, 亢泽峰, 褚文丽, 等. 姜黄素通过 AKT/HIF-1 α /VEGF 信号通路在体外抑制脉络膜新生血管的机制[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(4): 541-548. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2022. 4. 03.
Chen SL, Kang ZF, Chu WL, et al. Mechanism study of Curcumin on inhibiting experimental choroidal neovascularization *in vitro* by AKT/HIF-1 α /VEGF pathway [J]. Int Eye Sci, 2022, 22(4): 541-548. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2022. 4. 03.
- [31] Sahajpal NS, Goel RK, Chaubey A, et al. Pathological perturbations in diabetic retinopathy: hyperglycemia, AGEs, oxidative stress and inflammatory pathways [J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20(1): 92-110. DOI: 10. 2174/1389203719666180928123449.
- [32] 赵梦雅, 许迅. 伴脂代谢紊乱的糖尿病视网膜病变研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(7): 655-659. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 07. 017.
Zhao MY, Xu X. Research progress of diabetic retinopathy with dyslipidemia[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(7): 655-659. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 07. 017.
- [33] Ahmed O, El-Bassossy HM, Azhar AS, et al. Interference with AGEs formation and AGEs-induced vascular injury mediates curcumin vascular protection in metabolic syndrome [J/OL]. Sci Rep, 2020, 10(1): 315 [2023-06-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31941978/>. DOI: 10. 1038/s41598-019-57268-z.
- [34] 郑子恢, 潘慧杰, 赵紫楠, 等. 姜黄素治疗 2 型糖尿病并发症有效性的 Meta 分析[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(6): 489-496. DOI: 10. 11669/cpj. 2021. 06. 010.
Zheng ZH, Pan HJ, Zhao ZN, et al. Meta-analysis of efficacy of curcumin in the treatment of complications of type II diabetes mellitus [J]. Chin Pharm J, 2021, 56(6): 489-496. DOI: 10. 11669/cpj. 2021. 06. 010.
- [35] Ding X, Tong C, Chen R, et al. Systematic molecular profiling of inhibitor response to the clinical missense mutations of ErbB family kinases in human gastric cancer[J/OL]. J Mol Graph Model, 2020, 9: 107526 [2023-06-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901678/>. DOI: 10. 1016/j. jmgm. 2019. 107526.
- [36] Volpe C, Villar-Delfino PH, Dos Anjos P, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications[J/OL]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 119 [2023-06-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371661/>. DOI: 10. 1038/s41419-017-0135-z.
- [37] 陈洁, 刘一然. 姜黄素对 2 型糖尿病大鼠脂肪细胞葡萄糖转运及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 90-97. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7856. 2019. 05. 014.
Chen J, Liu YR. Effect of curcumin on glucose transport and PI3K/Akt signaling pathway in adipocytes of type 2 diabetes mellitus rats [J]. Chin J Comparat Med, 2019, 29(5): 90-97. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7856. 2019. 05. 014.

(收稿日期:2023-06-14 修回日期:2023-10-27)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)



读者·作者·编者

本刊对稿件的学术要求

文稿须有较高的学术价值,具有创新性、科学性、导向性和实用性。文稿要求资料翔实、实事求是、立论新颖、方法学正确、论据充分、图表恰当、结果客观、结论可靠、论述严谨、符合逻辑、层次清晰、数据准确、语句通顺。

(本刊编辑部)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

中华医学期刊 全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……封三

迈达科技 天津迈达医学科技股份有限公司……封底