

· 方药研究 ·

# 基于网络药理学探讨二至丸治疗 糖尿病脱发的作用机制<sup>※</sup>

● 陈朝阳 冉俊宁 文启友 姚 婷 杨佳丽 邓奕辉<sup>▲</sup>

**摘 要** 目的:利用网络药理学探讨二至丸治疗糖尿病脱发的作用机制。方法:在TCMSP平台搜寻筛选二至丸的活性成分,利用Swiss Target Prediction预测药物活性成分靶点,通过Genecards、TTD、OMIM数据库预测疾病靶点,二者构建韦恩图获取共同靶点,运用String数据库、Cytoscape3.7.1软件构建PPI图,通过DAVID数据库进行GO生物注释和KEGG通路富集分析,并用Cytoscape3.7.1进行可视化,构建靶点-通路网络图。结果:收集并筛选到二至丸活性成分167个、靶点764个,糖尿病脱发相关靶点291个,共同靶点48个,其中AKT1、SRC、HRAS、EGFR的相互作用最明显,其参与了蛋白质磷酸化、RNA聚合酶II启动子调控、丝氨酸磷酸化、DNA复制等59个生物进程,并调节催乳素信号通路、HIF-1信号通路、Rap1信号通路、Ras信号通路等80条信号通路。结论:二至丸可以通过调节体内代谢、抑制炎症反应、保护血管通透性等机制发挥多成分、多靶点、多通路治疗糖尿病脱发的作用。

**关键词** 二至丸;糖尿病脱发;网络药理学

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以血糖增高伴脂肪、蛋白质代谢紊乱的慢性内分泌代谢性病群,可导致多器官系统受累并伴有大小血管及非血管的并发症<sup>[1]</sup>。糖尿病及其并发症(如糖尿病心血管病变、视网膜病变、肾病等)的存在导致患者生活质量下降,全球死亡率增加,已成为全球最大的公共卫生问题、十大死亡原因之一<sup>[2-6]</sup>。据国际糖尿病联合会(IDF)评估,若不采取有效的控制方法,至2045年受害患者将增加到6.93亿成年人<sup>[7]</sup>。

脱发不仅影响美观更损害心理健康,研究发现脱发增加了患者焦虑和抑郁的概率<sup>[8]</sup>。因此,糖尿病合并脱发严重危害患者身体、心理健康,必须引起重视。

关于糖尿病脱发的病因,相关研究认为:(1)血糖、血脂、血压升高是导致脱发的危险因素,同时亦可促进胰岛素抵抗(IR),而IR是造成上述因素的基本环节和病理基础,有研究表明IR与女性早发型脱发存在明显相关性,而血糖升高在男性脱发中尤为突出<sup>[9]</sup>;(2)DM人群毛发的生长速度较正常人减慢<sup>[10]</sup>;(3)部分降糖药如利拉鲁肽等可通过减少食欲、降低营养吸收或免疫相关反应等直接或间接性导致脱发<sup>[11]</sup>。

对于脱发的中医病因病机,赵晖<sup>[12]</sup>认为可从虚实两方面探讨,其一为虚,“发为血之余”,肾藏精,肝藏血,肝肾同源,精血互生,肝肾亏虚则发失所养;其二为实,嗜食肥甘厚味使脾失运化,水液运行受阻而停滞,郁而化热,湿热上蒸毛发使毛孔油腻堵塞可致脱发,气行则血行,气滞则血停,平素情志抑郁,气血运行受阻,气滞血瘀使血无法濡养发根,或血热之人外感风热,耗伤阴血则发根失去濡养。徐灿坤<sup>[13]</sup>也发现程益春教授多将脱发归因于血虚和湿热,治应活血凉血养血及祛湿除热和疏散风邪为主。而崔伟霞<sup>[14]</sup>亦发现大多数学者认为脱发的病因病机主要有以下3个方面:湿热、血虚风燥及肝肾亏虚。

※基金项目 国家自然科学基金(No.1874416);湖南中医药大学研究生创新课题资助项目(No.2019CX02);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金(No.2018ZXYJH01)

▲通讯作者 邓奕辉,女,教授,博士研究生导师。E-mail: 644138330@qq.com

• 作者单位 湖南中医药大学(湖南长沙 410208)

二至丸由滋补肝肾的女贞子、墨旱莲组成,后者兼凉血止血之功,二者性平和、偏寒,等量(1:1)配伍,既滋阴补血,又不滋腻碍脾、阻滞气机,具有补肾养肝、乌须发之功,为经典的平补肝肾之方<sup>[15-17]</sup>。近几年研究结果发现,二至丸除具有降糖活性外,还具备改善血液流变性、调节免疫功能等功效,在治疗糖尿病及其并发症和相关代谢综合征方面具有良好的疗效<sup>[18-22]</sup>。本研究通过网络药理学多靶点、多通路的研究,进一步探讨二至丸治疗糖尿病脱发的作用机制,为临床治疗糖尿病脱发提供用药依据。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** TCMSp 中药系统药理学数据库与分析平台 (<https://tcmsp.com/tcmsp.php>), Pubchem 分子库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Chempid 化学结构与文献数据库 (<http://www.chemspider.com/>), Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), Genecards、TTD、OMIM 数据库, Draw Venn Diagram 数据库 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>), String 数据库 (<https://string-db.org/>), DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), imageGP (<http://www.Ehbio.com>), Cytoscape3.7.1 软件, Uniprot 数据库<sup>[23-25]</sup>。

### 1.2 方法

**1.2.1 二至丸活性成分筛选及相关靶点预测** 将二至丸的墨旱莲、女贞子两味药物在 TCMSp 平台上分别检索并收集活性成分,筛选条件为:口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18<sup>[26]</sup>。将筛选后的具有较高活性的药物输入 PubChem 及 ChemSpider 数据库进行检索、获取相应的化学结构式,不能获取相应化学结构式的药物予以剔除。将筛选后的化合物在 Swiss Target Prediction 数据库进行靶点预测,物种设置为“Homo sapiens”,剔除无靶点者,并通过 Uniprot 数据库使靶点名称规范化。

**1.2.2 糖尿病脱发靶点预测** 采用 Genecards、TTD、OMIM 数据库,以“Diabetic hair loss”为检索词,收集并筛选糖尿病脱发的作用靶点,Genecards 数据库筛选条件为:Score>30<sup>[25]</sup>。

**1.2.3 疾病与二至丸共同靶点的收集** 通过 Draw Venn Diagram 平台,将墨旱莲、女贞子与糖尿病脱发的靶点输入,分别以 MHL、NZZ、Diabetic hair loss 代表,构建韦恩图,得到疾病与二至丸共同靶点。

**1.2.4 构建共同靶点蛋白互作网络** 将共同靶点导入 String 数据库,选定 Multiple protein,物种选择 Homo

sapiens,最低互动分数为默认值(0.400),得到蛋白互作网络 PPI 信息,将从 PPI 获得的信息 node1、node2、combined-score 值导出至 Excel2016,通过 Cytoscape3.7.1 进行可视化,利用 Network analyzer 进行 PPI 的拓扑分析,得到 Degree 值<sup>[23]</sup>。

**1.2.5 共同靶点 GO 生物注释和 KEGG 通路富集分析** 利用 DAVID 数据库将共同靶点进行 GO 生物注释和 KEGG 通路富集分析。设定靶点为“OFFICIAL-GENE-SYMBOL”格式,Background 选择“Homo sapiens”,筛选标准为: $P<0.05$ ,Count=2<sup>[23]</sup>。分别导出基因功能的三个部分细胞组分 CC、分子功能 MF、生物过程 BP,进行 GO 分析。取 P 值的负对数,-lgP 越大,说明富集程度越高,根据 -lgP 值取 CC、MF、BP 前 10 位的相关信息在 imageGP 平台构建气泡图<sup>[23]</sup>。同时,将排名前 20 通路的 Term、Genes、-lgP 值导入至 Cytoscape3.7.1 进行可视化,构建靶点-通路网络图。

## 2 结果

**2.1 二至丸活性成分信息及药物相关靶点汇总** 利用 TCMSp 共收集到二至丸的活性成分 167 个,其中墨旱莲 48 个,女贞子 119 个,筛选后的候选化合物有 23 个,其中墨旱莲 10 个,女贞子 13 个,其中墨旱莲、女贞子共同活性成分 2 个(luteolin/木犀草素、quercetin/槲皮素),见表 1。剔除无化学结构、靶点的化合物:墨旱莲(MOL003378),女贞子(MOL005169、MOL005195、MOL005212、MOL005147、MOL004576)。得到二至丸相关靶点 764 个,其中墨旱莲 326 个,女贞子 438 个。

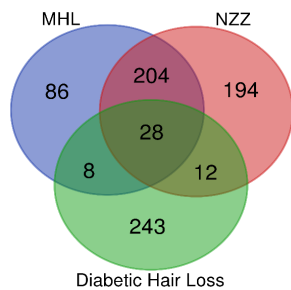
**2.2 疾病相关靶点信息** 利用 Genecards、TTD、OMIM 数据库收集并筛选得到糖尿病脱发相关靶点 291 个。

**2.3 共同靶点信息** 将糖尿病脱发相关靶点 291 个与二至丸相关靶点 764 个通过 Draw Venn Diagram 平台取交集并绘制韦恩图,得到共同靶点 48 个,韦恩图见图 1,具体共同靶点见表 2。

**2.4 共同靶点 PPI 分析及核心靶点筛选** 共同靶点的 Degree 值见表 3,其中根据 Degree 值设定节点大小, Degree 值越大,节点越大;根据 Combine score 值设定边线粗细,值越大,边线越粗;设定  $1\leq\text{Degree}\leq 10$  为绿色,  $10<\text{Degree}\leq 20$  为蓝色,  $20<\text{Degree}\leq 30$  为紫色,  $30<\text{Degree}\leq 40$  为红色。利用 Cytoscape3.7.1 构建共同靶点蛋白 PPI 网络图,该图共有 48 个靶点,包含 48 个节点,394 条边,见图 2。由图及表可知,二至丸治疗糖尿病脱发的重要靶标分别为:AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、非受体酪氨酸激酶 C (SRC)、V-Ha-Ras 肉瘤

表 1 二至丸候选化合物基本信息

药物	Mol ID	活性成分	OB(%)	DL	
墨早莲	MOL003378	1,3,8,9-tetrahydroxybenzofurano[3,2-c]chromen-6-one	33.94	0.43	
	MOL001689	acacetin	34.97	0.24	
	MOL000006	luteolin	36.16	0.25	
	MOL003398	Pratensein	39.06	0.28	
	MOL001790	Linarin	39.84	0.71	
	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	
	MOL003404	wedelolactone	49.6	0.48	
	MOL003389	3'-O-Methylorobol	57.41	0.27	
	MOL002975	butin	69.94	0.21	
	MOL003402	demethylwedelolactone	72.13	0.43	
	女贞子	MOL005169	(20S)-24-ene-3β,20-diol-3-acetate	40.23	0.82
		MOL005195	syringaresinol diglucoside_qt	83.12	0.8
		MOL005212	Olitoriside_qt	103.23	0.78
		MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL005209		Lucidusculine	30.11	0.75	
MOL005146		Lucidumoside D	48.87	0.71	
MOL005147		Lucidumoside D_qt	54.41	0.47	
MOL000098		quercetin	46.43	0.28	
MOL004576		taxifolin	57.84	0.27	
MOL000006		luteolin	36.16	0.25	
MOL005190		eriodictyol	71.79	0.24	
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24		
MOL005211	Olitoriside	65.45	0.23		



注: Diabetic hair loss: 糖尿病脱发; MHL: 墨早莲; NZZ: 女贞子  
图 1 二至丸活性成分化合物与糖尿病脱发靶点韦恩图

病毒癌基因同源物(HRAS)、表皮生长因子受体(EGFR)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、肿瘤坏死因子(TNF)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PIK3CA)、纤连蛋白 1(FN1)等。

### 2.5 共同靶点 GO、KEGG 注释信息及富集通路结果

48 个共同靶点 GO 富集分析得到 CC14 个、BP59 个、MF13 个,取  $P$  Value 值的负对数( $-\lg P$ ),  $-\lg P$  值越大表示富集程度越高,依据  $-\lg P$  值对 CC、BP、MF 分别取前 10 位构建气泡图,其中气泡的大小取决于 Count 值, X 轴为关联基因数与 GO 富集分析上总基因数的比值(Gene Ratio), Y 轴为 CC、BP、MF 的  $-\lg P$  前 10 的靶点名称,见图 3。结果发现:共同靶点主要分布于质膜、细胞外基质、细胞质核周区域等细胞成分中,通过类固醇结合、配体激活的序列特异性 DNA 结合、ATP 结合、雌激素激活的序列特异性 DNA 结合、去甲肾上腺素结合、肾上腺素结合等方式,参与蛋白质磷酸化、RNA 聚合酶 II 启动子调控、丝氨酸磷酸化、DNA 复制、MAP 激酶反馈机制调控、神经元的凋亡过程、基因表达调控等生物进程,从而发挥治疗糖尿病脱发的作用。

48 个共同靶点 KEGG 富集分析得到 80 个信号通路,根据  $-\lg P$  值取富集程度前 20 的信号通路<sup>[25]</sup>,见表 4。同时将富集程度排名前 20 位的通路相关信息导入 Cytoscape3.7.1 构建共同靶点-通路网络图,其中红色菱形代表信号通路,绿色长方形代表共同靶点,见图 4。结果发现:共同靶点参与的通路以癌症途径(包括蛋白聚糖、碳代谢)、催乳素信号通路、HIF-1 信号通路、Rap1 信号通路、Ras 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等为主。由此表明,二至丸主要通过以上通路发挥治疗糖尿病脱发的作用。

## 3 讨论

二至丸具有滋肾养肝、乌须发的功效,是传统的平补肝肾之良方。本研究通过对二至丸中墨早莲、女贞子的活性成分的收集和筛选,得到具有较高活性的候选化合物 23 个,部分活性成分已被证实具有调节糖类和脂肪代谢等功能,如亚麻酸(Linarin)可降低血

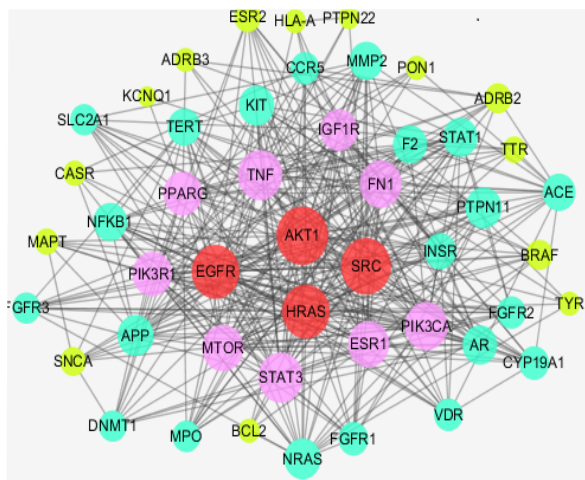
表 2 二至丸活性成分化合物与糖尿病脱发共同靶点

项目	数量	共同靶点
Diabetic Hair Loss AND MHL NZZ	28	MMP2、FGFR1、TTR、EGFR、BCL2、IGF1R、PPARG、TERT、MAPT、NRAS、SRC、TYR、CYP19A1、TNF、INSR、MPO、KIT、AKT1、PIK3R1、F2、ESR1、SNCA、HRAS、ADRB2、AR、ESR2、APP、SLC2A1
Diabetic Hair Loss AND MHL	8	ACE、DNMT1、PIK3CA、PON1、FN1、NFKB1、BRAF、STAT1
Diabetic Hair Loss AND NZZ	12	VDR、PTPN22、PTPN11、FGFR3、CASR、MTOR、FGFR2、HLA-A、ADRB3、STAT3、CCR5、KCNQ1

注: Diabetic hair loss: 糖尿病脱发; MHL: 墨早莲; NZZ: 女贞子

表3 二至丸候选化合物与糖尿病脱发共同靶点蛋白Degree值

靶点	Degree	靶点	Degree	靶点	Degree
AKT1	39	KIT	19	DNMT1	11
SRC	37	AR	18	SLC2A1	11
HRAS	34	STAT1	18	BRAF	10
EGFR	34	MMP2	17	ESR2	10
STAT3	30	NFKB1	17	ADRB2	10
TNF	30	F2	17	SNCA	9
PIK3CA	28	TERT	16	TTR	7
FN1	27	ACE	16	MAPT	7
MTOR	26	INSR	15	CASR	6
ESR1	26	FGFR1	13	BCL2	5
PIK3R1	24	CYP19A1	13	ADRB3	5
PPARG	23	FGFR2	12	HLA-A	5
IGF1R	21	CCR5	12	PON1	5
PTPN11	20	VDR	12	TYR	5
NRAS	20	FGFR3	11	PTPN22	4
APP	20	MPO	11	KCNQ1	2



注: 设定 1≤Degree≤10 为绿色, 10<Degree≤20 为蓝色, 20<Degree≤30 为紫色, 30<Degree≤40 为红色

图2 二至丸候选化合物与糖尿病脱发共同靶点PPI网络图

清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST),减轻肝损伤,从而降低血脂,韦地内酯(wedolactone)亦通过ERK(细胞外调节蛋白激酶)途径抑制人脂肪组织来源的间充质干细胞(hAMSCs)的脂肪形成分化,有利于血液的流通,促进血液循环,利于头部供血提供营养<sup>[27-28]</sup>,槲皮素(quercetin)可减少脂质过氧化,抗血小板聚集和提高毛细血管通透性,滑石粉(Taxifolin)通过体外抑制Aβ纤维的形成,改善脑血流量,同时具有抗氧化和抗糖化活性的功能<sup>[2,29-31]</sup>。

通过Degree值预测出二至丸改善糖尿病脱发作用的前10位的重要靶点分别为:AKT1、SRC、HRAS、

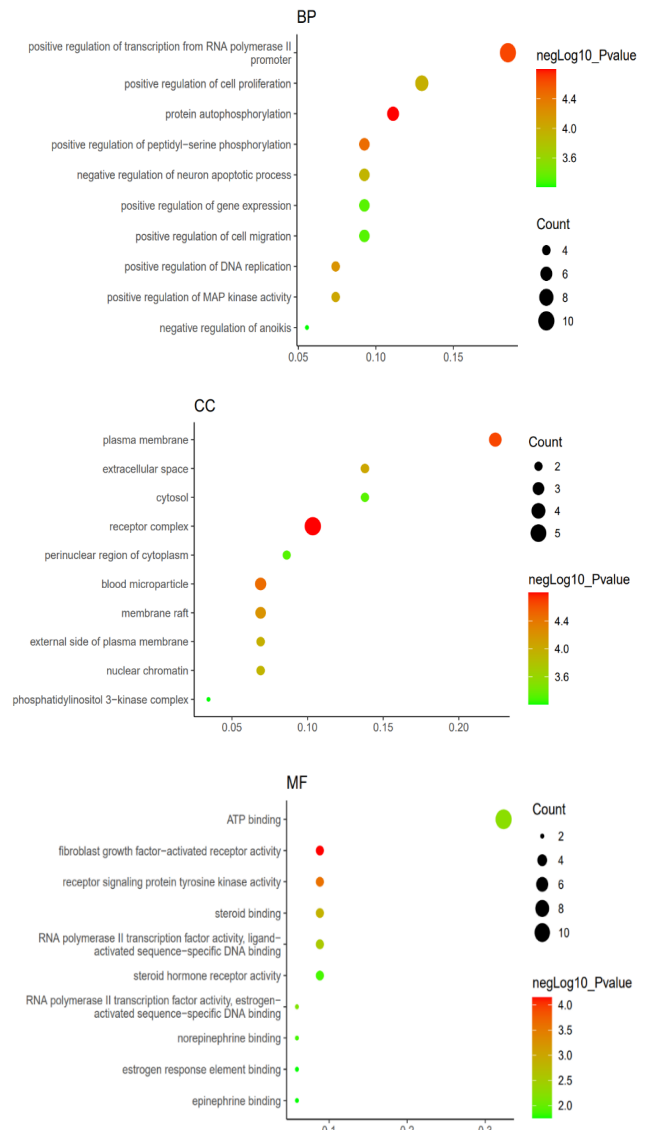


图3 二至丸候选化合物与糖尿病脱发共同靶点GO富集分析

EGFR、STAT3、TNF、PIK3CA、FN1、MTOR、ESR1, PPI网络图显示二至丸靶标与糖尿病脱发靶标之间存在着复杂网络关系。AKT1参与胰岛素信号传导,内皮功能和代谢调节,通过调控细胞增殖和生长,参与葡萄糖代谢的细胞过程,保护内皮细胞和预防异常的血管通透性<sup>[32]</sup>;SRC通过调节RAS/ERK途径的活性<sup>[33]</sup>,HRAS通过调控RAS/MAPK信号通路途径<sup>[34]</sup>,EGFR激活导致受体酪氨酸激酶的自磷酸化启动下游信号通路<sup>[35]</sup>,影响细胞的增殖从而在糖尿病脱发的病理过程中发挥作用;PIK3CA的突变可提高PI3Ks活性,从而使细胞内含有PH结构域的信号蛋白AKT和PDK1(phosphoinositide dependent kinase-1)结合,促使PDK1

表4 二至丸候选化合物与糖尿病脱发共同靶点KEGG通路富集分析结果

信号通路	-lgP	信号通路	-lgP
Pathways in cancer	15.21	Glioma	8.46
Prostate cancer	14.73	Estrogen signaling pathway	8.46
Proteoglycans in cancer	13.91	Hepatitis C	8.38
Central carbon metabolism in cancer	13.25	Melanoma	8.20
Prolactin signaling pathway	11.20	Insulin resistance	7.89
Acute myeloid leukemia	10.50	Hepatitis B	7.88
HIF-1 signaling pathway	9.98	Thyroid hormone signaling pathway	7.72
Rap1 signaling pathway	9.74	ErbB signaling pathway	7.48
Ras signaling pathway	9.33	Regulation of actin cytoskeleton	7.43
PI3K-Akt signaling pathway	9.30	FoxO signaling pathway	7.25

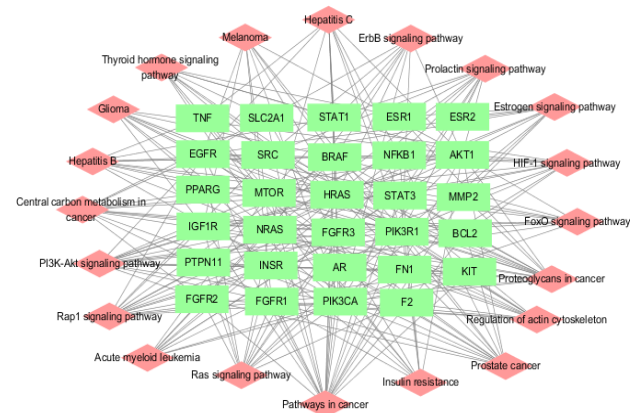


图4 二至丸候选化合物与糖尿病脱发共同靶点-通路网络图

磷酸化 AKT 蛋白的 Ser308 导致 AKT 活化,调节细胞的功能,减少细胞凋亡<sup>[36]</sup>。此外,二至丸还可以通过 STAT3、TNF 发挥抗炎作用保护血管的通透性,维持血液循环的畅通,炎症是使血管粥样硬化的重要驱动力,STAT3 通过促进白细胞介素-6(IL-6)分泌<sup>[37]</sup>,TNF 促进 T 细胞的活化和增殖<sup>[38]</sup>,调节免疫应答,发挥抗炎的作用。因此,二至丸可通过调节上述靶蛋白发挥调节胰岛素代谢、抗炎、调节细胞增殖,保护血管通透性等作用防治糖尿病脱发。

GO 富集分析表明,二至丸防治糖尿病脱发的靶点存在于多种细胞成分,通过多种方式参与蛋白质磷酸化、DNA 复制、基因表达调控等生物过程,从而调节体内代谢<sup>[39]</sup>,调节细胞生长、分化、凋亡,通过改善内分泌代谢紊乱、血液循环等在防治糖尿病脱发的过程中发挥重要作用。

KEGG 富集通路分析显示,共同靶点可通过催乳素信号通路、HIF-1 信号通路、Rap1 信号通路、Ras 信号通路等方式改善糖尿病脱发。已有研究发现:催乳素(PRL)作为激素和细胞因子在垂体、免疫系统等组

织合成,其信号通路通过跨膜催乳素受体(PRL-R)发生,参与体内代谢,影响繁殖、控制营养细胞的动态平衡、调节免疫系统<sup>[40-42]</sup>;HIF-1 可参与体内糖代谢和影响血管生成的蛋白(如血管内皮生长因子和促红细胞生成素)的表达<sup>[43]</sup>;血小板是发挥止血功效的重要成分,RAP1 是影响血小板粘附的关键,能通过感应细胞质的微小钙浓度变化,发挥调节血小板的粘附性的作用,从而保持血管的通透性,调节血液循环<sup>[44]</sup>;RAS 通过参与控制细胞的过程,影响细胞的增殖、迁移<sup>[45]</sup>,从而发挥改善糖尿病脱发的作用。李春梦<sup>[46]</sup>等网络药理学研究还发现二至丸可通过调节 Regulation of actin cytoskeleton、Insulin signaling pathway 等信号通路,影响细胞迁移、改善胰岛素抵抗而发挥治疗糖尿病肾病的作用,与本研究预测靶点契合。

网络药理学的多靶点、多通路的药物分子设计模式,其整体性、系统性的特点与中医药提倡的整体观、辨证论治原则相统一。本研究通过网络药理学方法得到了二至丸改善糖尿病脱发的作用靶点及其通路,初步揭示了二至丸治疗糖尿病脱发的作用机制,为临床及相关实验研究提供了依据。

参考文献

[1]王 辰,王建安.内科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:1074-1075.  
 [2]LIN X, XU Y, PAN X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14790.  
 [3]WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.  
 [4]BRAGG F, HOLMES M V, IONA A, et al. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China[J]. JAMA, 2017, 317(3): 280-289.  
 [5]POLICARDO L, SEGHERI G, ANICHINI R, et al. Effect of diabetes

- on hospitalization for ischemic stroke and related in-hospital mortality: a study in Tuscany, Italy, over years 2004–2011[J]. *Diabetes Metab Res Rev.*, 2015, 31(3): 280–286.
- [6] COLE J B, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377–390.
- [7] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018(138): 271–281.
- [8] SELAMI R, MASMOUDI J, OUALI U, et al. The relationship between alopecia areata and alexithymia, anxiety and depression: A case-control study[J]. *Indian J Dermatol*, 2014, 59(4): 421–421.
- [9] 宋怀方, 宋玉辉, 刘源, 等. 中年男性秃顶人群代谢综合征发生率与心血管病及糖尿病危险因素的相关性[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(11): 56–59.
- [10] XINGQI Z, MEI Y, WAYNE Y, et al. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic–pituitary–adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(6): 1527–1538.
- [11] 陈晨, 林忆阳, 徐向进, 等. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病引起脱发二例[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(9): 815–816.
- [12] 赵晖. 脂溢性脱发中医证候规范化与客观指标的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [13] 徐灿坤. 程益春教授治疗脱发的经验[J]. *国医论坛*, 2002, 17(3): 9–10.
- [14] 崔伟霞. 脂溢性脱发与代谢综合征的相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [15] 钟询龙, 徐玮, 梁文意, 等. 二至丸对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 INS-1 胰岛 β 细胞氧化应激损伤的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(9): 1008–1014.
- [16] ZHOU B, ZHAO H, LU X, et al. Erzhi Pill Repairs Experimental Liver Injury via TSC/mTOR Signaling Pathway Inhibiting Excessive Apoptosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 1–15.
- [17] 欧阳效强, 饶炼, 雷敏, 等. 基于网络药理学探讨加味二至丸治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(3): 175–182.
- [18] 蔡秀江, 黄美艳, 丁安伟, 等. 二至丸考源及药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(23): 272–275.
- [19] 袁毅, 沈丽新, 潘燕. 女贞子对 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的作用及机制[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1): 206–208, 264.
- [20] 程敏, 胡选生, 程楠, 等. 墨旱莲石油醚提取物对 STZ 糖尿病大鼠生化指标及肾组织病理学的影响[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(3): 407–411.
- [21] 尹江宁, 卢国元. 二至丸提取物对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的保护作用研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(4): 386–390.
- [22] HUANG S, MU F, LI F, et al. A Network-Based Approach to Explore the Mechanism and Bioactive Compounds of Erzhi Pill against Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 1–15.
- [23] 冉俊宁, 冯君, 黄巍, 等. 基于网络药理学探讨柴胡三参汤治疗缺血性心律失常的作用机制[J]. *中医药学报*, 2020, 48(3): 32–37.
- [24] 陈纪烨, 张永健, 周国锋, 等. 基于网络药理学的五苓散治疗慢性心力衰竭的机制研究[J]. *中草药*, 51(20): 1–8.
- [25] 杨仁义, 刘利娟, 康蕾, 等. 基于网络药理学的活血荣络方对脑梗死血管新生作用机制研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(8): 98–105.
- [26] 黎彩凤, 张丰荣, 祝娜, 等. 彝族药金胃泰胶囊治疗胃肠疾病的网络药理学研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(4): 865–876.
- [27] LIM S, JANG H J, PARK E H, et al. Wedelolactone inhibits adipogenesis through the ERK pathway in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3436–3445.
- [28] ZHUANG Z J, SHAN C W, LI B, et al. Linarin Enriched Extract Attenuates Liver Injury and Inflammation Induced by High-Fat High-Cholesterol Diet in Rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017(2017): 1–9.
- [29] CHEN S, JIANG H, WU X, et al. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016(3): 1–5.
- [30] SUNIL C, XU B. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin)[J]. *Phytochemistry*, 2019, 2019(166): 112066.
- [31] TANAKA M, SAITO S, INOUE T, et al. Novel Therapeutic Potentials of Taxifolin for Amyloid-β-associated Neurodegenerative Diseases and Other Diseases: Recent Advances and Future Perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2139.
- [32] ALWHAIBI A, VERMA A, ADIL M S, et al. The unconventional role of Akt1 in the advanced cancers and in diabetes-promoted carcinogenesis[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 2019(145): 104270.
- [33] KAZI J U, RÖNNSTRAND L. The role of SRC family kinases in FLT3 signaling[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 2018(107): 32–37.
- [34] BALDASSARRE G, BELLETTI B. Meet me in the cytoplasm: A role for p27(Kip1) in the control of H-Ras[J]. *Small GTPases*, 2016, 7(2): 71–75.
- [35] SINGH D, ATTRI B K, GILL R K, et al. Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(14): 1134–1166.
- [36] VENOT Q, CANAUD G. [PIK3CA-related overgrowth syndrome (PROS)][J]. *Nephrol Ther*, 2017, 2017(13): S155–S156.
- [37] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11): 798–809.
- [38] MEHTA A K, GRACIAS D T, CROFT M. TNF activity and T cells[J]. *Cytokine*, 2018, 2018(101): 14–18.
- [39] HUMPHREY S J, JAMES D E, MANN M. Protein Phosphorylation: A Major Switch Mechanism for Metabolic Regulation[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(12): 676–687.
- [40] FREEMAN M E, KANYICKA B, LERANT A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion[J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1523–1631.
- [41] BORBA V V, ZANDMAN-GODDARD G, SHOENFELD Y. Prolactin and Autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(73): 1–8.
- [42] BERNARD V, YOUNG J, BINART N. Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(6): 356–365.
- [43] ZHEN Z, LI Y, JINHUA Y, et al. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3547–3554.
- [44] STEFANINI L, BERGMEIER W. RAPI-GTPase signaling and platelet function[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(1): 13–19.
- [45] TEBAR F, ENRICH C, RENTERO C, et al. GTPases Rac1 and Ras Signaling from Endosomes[J]. *Prog Mol Subcell Biol*, 2018, 2018(57): 65–105.
- [46] 李春梦, 孙婷婷, 刘洋, 等. 经典方二至丸基于网络药理学治疗糖尿病肾病机制探讨[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(5): 419–421.

(收稿日期: 2020–10–16)

(本文编辑: 蒋芬芬)