

DOI: 10.16210/j.cnki.1007-7561.2021.04.020

郭琰, 马雅鸽, 张希, 等. 基于网络药理学研究核桃粕的降脂机理[J]. 粮油食品科技, 2021, 29(4): 144-152.

GUO Y, MA Y G, ZHANG X, et al. Network pharmacology-based research on lipid lowering mechanism of walnut cold-press meal [J]. Science and Technology of Cereals, Oils and Foods, 2021, 29(4): 144-152.

基于网络药理学研究核桃粕的降脂机理

郭琰¹, 马雅鸽¹, 张希¹, 陈朝银², 赵声兰¹✉

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500;
2. 昆明理工大学, 云南 昆明 650500)

摘要: 基于网络药理学方法探究核桃粕降脂的作用机理。通过 TCMSP 数据库和文献挖掘获得核桃粕的活性成分及相应潜在靶点; 使用 GeneCards 等数据库进行高脂血症 (HLP) 相关基因预测和筛选; 采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物-活性成分-疾病-靶点”网络以形成核桃粕防治 HLP 的成分及靶点相互作用关系, 并进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。结果表明, 筛选获得 14 种核桃粕活性成分, 其中 7 种成分具有 HLP 相关靶点 59 个, HAS2、NCOA2、ESR1、CAT、AR、VEGFA 和 POR 可能是 HLP 的关键靶点, 主要信号通路为 HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、南美锥虫病、疟疾信号通路。核桃粕通过多成分、多靶点、多途径防治 HLP, 其中作用靶点最多的成分为槲皮素、芦丁、儿茶素、芥子酸和鞣花酸; 受最多化合物作用的靶点为透明质酸合酶 2、核受体辅活化因子 2、雌激素受体、过氧化氢酶、雄激素受体、血管内皮生长因子 A 和 NHLPPH-细胞色素 P450 还原酶。

关键词: 核桃粕; 高脂血症; 网络药理学; 作用机理

中图分类号: TS201.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7561(2021)04-0144-09

网络首发时间: 2021-07-02 15:06:30

网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3863.TS.20210702.1337.029.html>

Network Pharmacology-based Research on Lipid Lowering Mechanism of Walnut Cold-press Meal

GUO Yan¹, MA Ya-ge¹, ZHANG Xi¹, CHEN Chao-yin², ZHAO Sheng-lan¹✉

(1. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650500, China;
2. Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China)

Abstract: This paper explores the action mechanism of walnut cold-press meal in reducing fat from the

收稿日期: 2021-03-09

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81760735); 云南省重大科技专项计划 (202002AA1000055); 云南省科技厅-云南中医药大学联合专项重点项目 (2019FF002-006); 云南省科技厅-生物资源数字化开发应用项目 (202002AA100007)

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 81760735); Major Science and Technology Special Program of Yunnan Province (No. 202002AA1000055); Yunnan Provincial Department of Science and Technology-Yunnan University of Traditional Chinese Medicine Joint Special Key Project (No. 2019FF002-006); Yunnan Provincial Department of Science and Technology-Biological Resources Digital Development and Application Project (No. 202002AA100007)

作者简介: 郭琰, 女, 1997 年出生, 在读研究生, 研究方向为中药质量控制与评价。E-mail: 1098023546@qq.com.

通讯作者: 赵声兰, 女, 1962 年出生, 教授, 研究方向为药食资源研究与开发利用。E-mail: 13330431529@163.com.

perspective of network pharmacology. Active components and potential targets of walnut cold-press meal were obtained through TCMSP database and literature mining. GeneCards and other databases were used to predict and screen Hyperlipidemia (HLP) related genes, while Cytoscape 3.7.2 software was applied to construct a “drug-active component-disease-target” network to the formation of walnuts to prevent HLP components and target interactions, and analysis of GO function and KEGG pathway enrichment. Results show that 14 active components of Walnut cold-press meal were identified, among which 7 components have 59 HLP-related targets. HAS2, NCOA2, ESR1, CAT, AR, VEGFA and POR may be the key targets of HLP, with the main signaling pathways being HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway, Chagas disease, and malaria signaling pathway. HLP is prevented by multi-component, multi-target and multi-pathway, among which the most targeted components are quercetin, rutin, catechin, erucic acid and ellagic acid. Targets most affected by the compounds are hyaluronate synthase 2, nuclear receptor coactivator factor 2, estrogen receptor, catalase, androgen receptor, vascular endothelial growth factor A and NHLPPH--cytochrome P450 reductase.

Key words: walnut cold-press meal; hyperlipidemia; network pharmacology; mechanism

高脂血症 (HLP) 是指血浆中的脂蛋白谱异常, 一般特指总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)升高, 伴或不伴高密度脂蛋白(HDL-C)降低和(或)低密度脂蛋白(LDL-C)升高^[1], 是脑卒中、心脏猝死、高血压、糖尿病、脂肪肝及肥胖的重要因素。研究表明核桃粕提取物对谷氨酸钠诱导的肥胖小鼠和 3T3-L1 脂肪细胞具有较强的降脂作用^[2], 能显著调节肝脏和血清中脂质水平以及下调参与胆固醇吸收的蛋白质(ABCG5/8 和 NPC1L1)表达^[3]。

核桃又名胡桃、弟桃, 系胡桃科胡桃属植物, 位居“四大干果”之首, 是一种药食兼备的优良经济作物^[4]。不仅味道鲜美, 而且营养价值丰富, 古书记载其有补肾、温肺、润肠之功, 又有强身健脑、驻颜延年之用故又有“万岁子、长寿果”、“益智果”、“美容果”的美誉^[5]。核桃经榨油后得到的副产物——核桃粕, 呈片状或粉末状^[6]。由于核桃粕成分复杂多样, 本研究通过网络药理学方法分析核桃粕降脂的作用成分及其靶点和机理, 为核桃粕用于高脂血症提供更多的科学依据。

1 材料和方法

1.1 核桃粕活性成分及潜在靶点的筛选

通过 TCMSP (Traditional Chinese Medicine Systems pharmacology) (<http://tcmssp.com/tcmssp.php>) 数据库^[7]和相关文献获得核桃粕的化学成分及相应潜在靶点。口服生物利用度 (OB) 反映药

物口服进入体循环的比例^[8], 类药性 (DL) 是根据混合物的结构和性质表征成药特性, 用于药物发现早期的初筛^[9]。通常以 $OB \geq 15\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 作为筛选标准。

1.2 HLP 靶点搜集

使用 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM (<https://omim.org/>) 两个数据库^[10], 以 “hyperlipidemia”、“hypercholesterolemia”、“hypertriglyceridemia” 为关键词搜索 HLP 相关靶点, 将两个数据库的靶点进行归并得到 HLP 的靶点, 以评分 ≥ 3 为筛选条件, 搜集 HLP 相关靶点。

1.3 药物-活性成分-疾病-靶点

将核桃粕的潜在靶点与 HLP 相关的靶蛋白使用 Draw Venn Diagram (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 取交集, 即为核桃粕作用于 HLP 的潜在靶标。

1.4 网络构建

将交集靶点信息整理成 Excel 格式导入网络可视化软件 Cytoscape3.7.2 (<http://cytoscape.org/>, v3.7.2) 构建核桃粕“活性成分-药物-疾病-靶点”网络图, 并运用 Meta-analysis 和 Network Analyzer 插件分析网络拓扑参数: 选取节点度(Degree)前三位的活性成分为主要活性成分^[11], 进一步了解核桃粕活性成分与 HLP 相关靶点的相互作用关系。目前 STRING (search tool for recurring instances of neighbouring genes) 是蛋白质相互作用覆盖种类

最多的数据库^[12], 将交集靶点导入 STRING(<https://string-db.org/>) 在线分析平台以获得蛋白质-蛋白质相互作用网络(protein protein interaction network, PPI)。蛋白质-蛋白质相互作用评分的置信度设置为 0.900, 并隐藏无相互作用的蛋白。将获得的 PPI 数据导出为 TSV 文件格式并导入到 Cytoscape 3.7.2 软件绘制网络图, 利用 Network Analyzer 插件分析网络拓扑参数, Degree 值越大代表了该点在网络图中越重要, 进行关键靶点筛选。

1.5 GO 功能富集和 KEGG 信号通路分析

使用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库进行 GO 功能富集和 KEGG 信号通路分析。主要进行细胞、分子和生物三方面功能富集分析, 以统计学超几何分布定量 (P 值) 评估相关性, 设置 $P < 0.01$ 。

2 结果与分析

2.1 核桃粕活性成分筛选结果

综合数据库搜索和文献报道, 以 $OB \geq 15\%$, $DL \geq 0.18$ 为筛选标准, 从 TCMSP 数据库获得核桃粕活性成分 14 种 (见表 1)^[13-21]。其中有 12 个成分口服生物利用度 $OB \geq 30\%$, 如芥子酸 (Sinapic acid, 64.15)、咖啡酸 (Caffeic acid, 54.97)、儿茶素 (Catechin, 54.83)、褪黑素 (Melatonin, 52.96)、丁香酸 (Syringic acid, 47.78)、槲皮素 (Quercetin, 46.43)、香豆酸 (Coumaric acid, 43.29)、鞣花酸 (Ellagic acid, 43.06)、Glansreginin B (41.37)、阿魏酸 (Ferulic acid, 39.56)、Glansreginin A (35.16)、没食子酸 (Gallic acid, 31.69), 但绿原酸 (Chlorogenic acid, 13.61) 和芦丁 (Rutin, 3.2) 较低。而类药性 DL 满足筛选要求的则依次为芦丁 (0.68)、Glansreginin A

(0.64)、Glansreginin B (0.63)、鞣花酸 (0.43)、绿原酸 (0.31)、儿茶素 (0.24)、槲皮素 (0.28) 共 7 个。但从临床来看无论是口服生物利用度较低的绿原酸 (Chlorogenic acid, 13.61)、芦丁 (Rutin, 3.2) 或类药性较低的褪黑素等有口服制剂的报道。

表 1 核桃粕潜在活性成分

Table 1 Potential active ingredients of walnut cold-press meal

分子编码	分子名称	OB/%	DL
MOL002152	Sinapic acid 芥子酸	64.15	0.08
MOL000414	Caffeic acid 咖啡酸	54.97	0.05
MOL000492	Catechin 儿茶素	54.83	0.24
MOL001431	Melatonin 褪黑素	52.96	0.11
MOL001807	Syringic acid 丁香酸	47.78	0.06
MOL000098	Quercetin 槲皮素	46.43	0.28
MOL000771	Coumaric acid 香豆酸	43.29	0.04
MOL001002	Ellagic acid 鞣花酸	43.06	0.43
MOL000131	Linoleic acid 亚油酸	41.90	0.14
MOL009105	Glansreginin B	41.37	0.63
MOL000360	Ferulic acid 阿魏酸	39.56	0.06
MOL009104	Glansreginin A	35.16	0.64
MOL000513	Gallic acid 没食子酸	31.69	0.04
MOL003871	Chlorogenic acid 绿原酸	13.61	0.31
MOL000415	Rutin 芦丁	3.20	0.68

2.2 核桃粕作用于 HLP 的潜在靶点

基于所获得的 14 种化合物进行搜索, 仅芥子酸; 咖啡酸; 儿茶素; 褪黑素; 丁香酸; 槲皮素; 香豆酸; 鞣花酸; 阿魏酸; 没食子酸; 绿原酸; 芦丁共 12 种化合物具有 256 个潜在靶点。从 GeneCards 和 OMIM 数据库获得 1 236 个 HLP 的潜在靶点 (评分 ≥ 25)。通过 Draw Venn Diagram 将 HLP 相关基因和核桃粕的潜在靶点相交, 结果显示只有 7 个成分的 59 个潜在靶标与 HLP 相关 (见表 2 和图 1)。

表 2 核桃粕成分中与 HLP 相关的潜在靶点

Table 2 Potential targets related to HLP in walnut cold-press meal

预测靶点	中文名	GC Id	预测靶点	中文名	GC Id
ACACA	乙酰辅酶 a 羧化酶 α	GC17M037084	INS	胰岛素	GC11M002159
ACHE	乙酰胆碱酯酶	GC07M100889	MAPK1	丝裂原激活的蛋白激酶 1	GC22M021754
AKT1	RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶	GC14M104769	MGAM	麦芽糖酶	GC07P144806
ALOX5	花生四烯酸 5-脂氧合酶	GC10P045374	MMP9	基质金属蛋白酶 9	GC20P046008
AR	雄激素受体	GC0XP067544	MPO	髓过氧化物酶	GC17M058269
C5AR2	补体成分 5a 受体 2	GC19P047333	NCOA2	核受体辅活化因子 2	GC08M070109
CAT	过氧化氢酶	GC11P034460	NOS2	一氧化氮合酶, 可诱导	GC17M027756

续表

预测靶点	中文名	GC Id	预测靶点	中文名	GC Id
CAV1	小窝蛋白 1	GC07P116524	NOS3	一氧化氮合酶, 内皮	GC07P150990
CCL2	C-C 基序趋化因子 2	GC17P034255	NR1I2	核受体亚家族 1 第一类成员 2	GC03P119780
CD40LG	CD40 配体	GC0XP136649	PLAT	组织型纤溶酶原激活剂	GC08M042174
CRP	C 反应蛋白	GC01M159715	PON1	血清对氧磷酶/芳基酯酶 1	GC07M095297
CXCL10	C-X-C 基序趋化因子 10	GC04M076021	POR	NHLPPH——细胞色素 P450 还原酶	GC07P075899
CXCL8	白介素 8	GC04P073740	PPARA	过氧化物酶体增殖物激活受体 α	GC22P046150
CYP3A4	细胞色素 P450 3A4	GC07M099759	PPARD	过氧化物酶体增殖物激活受体 δ	GC06P046031
EGF	前表皮生长因子	GC04P109912	PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	GC03P012287
EGFR	表皮生长因子受体	GC07P055019	PRSS1	胰蛋白酶 1	GC07P144706
ESR1	雌激素受体	GC06P151656	PTGS2	前列腺素合成酶 2	GC01M186640
F3	组织因子	GC01M094530	PTPN1	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 1 型	GC20P050510
F7	凝血因子 VII	GC13P113105	SELE	E 选择素	GC01M169722
FASN	脂肪酸合酶	GC17M082078	SERPINE1	纤溶酶原激活物抑制剂 1	GC07P101127
FOS	原癌基因 c-Fos	GC14P075278	SLC2A4	溶质载体家族 2, 促葡萄糖转运蛋白 4	GC17P007282
HAS2	透明质酸合酶 2	GC08M121594	SOD1	超氧化物脱氢酶 1	GC21P031659
HLPRB2	β -2 肾上腺素受体	GC05P148825	SPP1	骨桥蛋白	GC04P087975
HMGR	3-羟-3-甲戊二酰辅酶 A 还原酶	GC05P075336	THBD	血栓调节蛋白	GC20M023026
HMOX1	血红素加氧酶 1	GC22P035380	TNF	肿瘤坏死因子	GC06P033397
ICAM1	细胞间粘附分子 1	GC19P010270	TOP1	DNA 拓扑异构酶 1	GC20P041028
IGF2	胰岛素样生长因子 II	GC11M002130	TP53	肿瘤蛋白 P53	GC17M007661
IGFBP3	胰岛素样生长因子结合蛋白 3	GC07M045912	VEGFA	血管内皮生长因子 A	GC06P043770
IL10	白介素 10	GC01M206767	XDH	黄嘌呤脱氢酶/氧化酶	GC02M031294
IL6	白介素 6	GC07P022765			

2.3 网络构建

通过 Cytoscape3.7.2 软件构建核桃粕“活性成分-药物-疾病-靶点”网络图 (见图 1)。网络图包含 68 个节点, 核桃粕活性成分 7 个, 作用靶点 59 个, 144 条相互作用的边。作用靶点最多的成分为槲皮素、芦丁、儿茶素、芥子酸和鞣花酸; 受最多化合物作用的靶点为透明质酸合酶 2 (HAS2)、核受体辅活化因子 2 (NCOA2)、雌激素受体 (ESR1)、过氧化氢酶 (CAT)、雄激素受体 (AR)、血管内皮生长因子 A (VEGFA) 和 NHLPPH——细胞色素 P450 还原酶 (POR)。

将 59 个靶基因输入 STRING 数据库进行分析, 获得靶点蛋白相互作用关系网络图 (见图 2 左)。关键蛋白为白介素-6 (IL6)、胰岛素 (INS)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、肿瘤蛋白 P53 (TP53) 等 (见图 2 右)。这些蛋白可能在核桃粕降脂中起关键作用。

2.4 GO 功能富集分析

采用 DAVID 数据库, 对核桃粕的 59 个 HLP

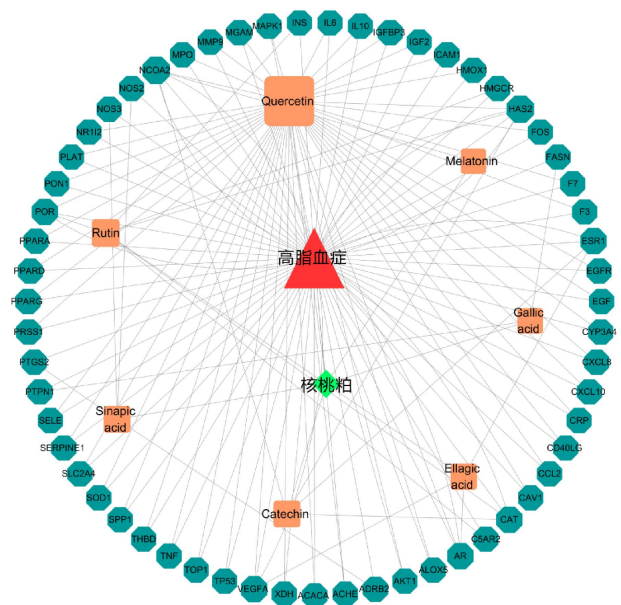


图 1 核桃粕活性成分-靶点网络图
Fig.1 Active ingredient of walnut cold-press meal-target network diagram

相关靶点进行细胞、分子和生物三方面功能富集分析 ($P < 0.01$) (见图 3)。其中生物过程主要包括对一氧化氮生物合成过程的正调控 (positive regulation of nitric oxide biosynthetic, $P = 1.18E-$

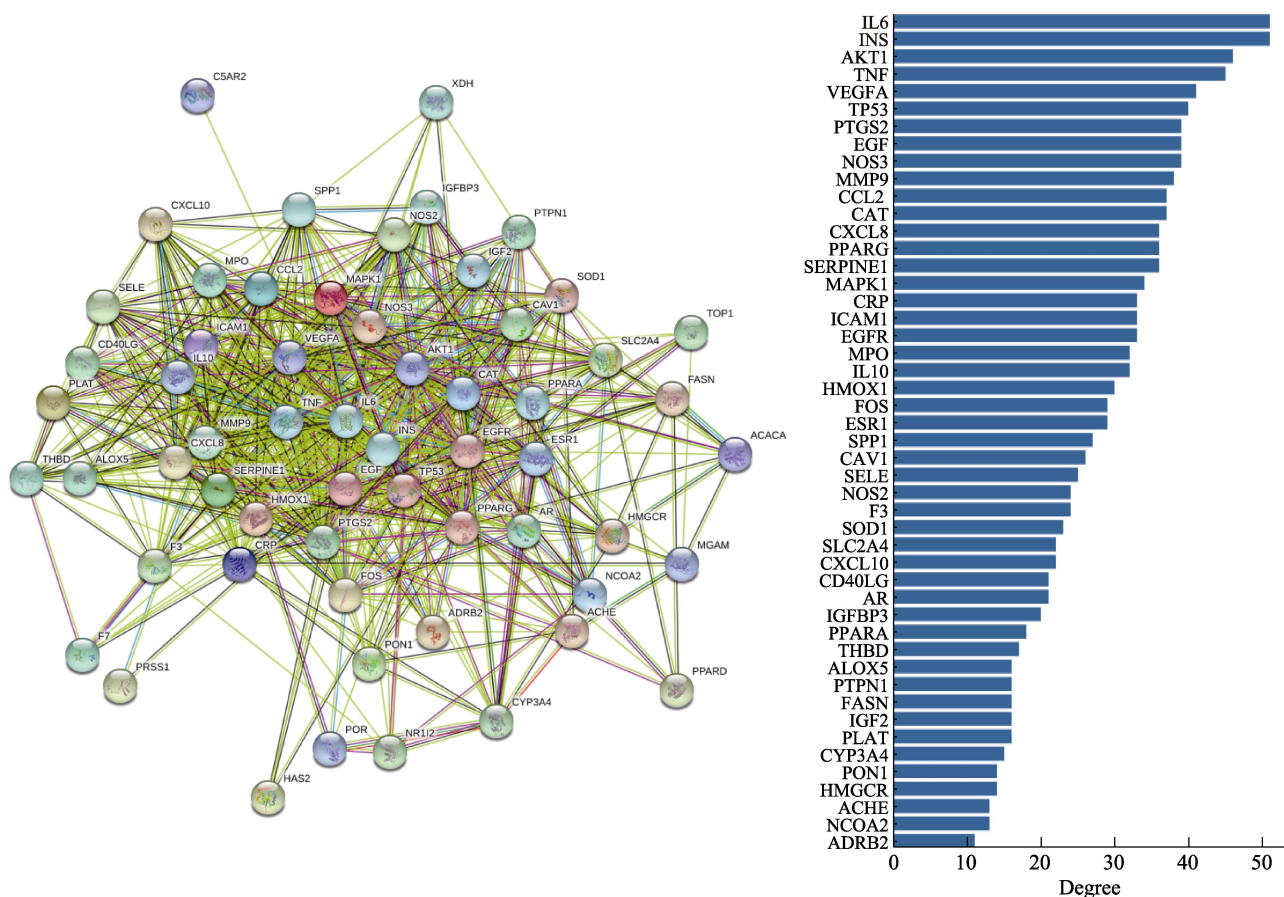


图 2 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图 (左) 和关键蛋白排序 (右)

Fig.2 Protein-protein interaction (PPI) network diagram (left) and key protein sequencing (right)

10)、细胞对脂多糖的反应 (cellular response to lipopolysaccharide, $P=1.66E-10$)、炎症反应 (inflammatory response, $P=4.05E-10$)、细胞对缺氧的反应 (cellular response to hypoxia, $P=3.79E-08$) 和血管舒张的积极调节 (positive regulation of vasodilation, $P=4.59E-08$) 等; 细胞成分主要涉及细胞外空间 (extracellular space, $P=3.02E-19$)、细胞外区域 (extracellular region, $P=5.19E-08$)、小窝 (caveola, $P=1.95E-06$)、细胞质核周区 (perinuclear region of cytoplasm, $P=1.40E-04$) 和细胞表面 (cell surface, $P=3.01E-04$) 等; 分子功能主要涉及酶结合 (enzyme binding, $P=1.13E-09$)、RNA 聚合酶 II 转录因子活性, 配体激活序列特异性 DNA 结合 (RNA polymerase II transcription factor activity, ligand-activated sequence-specific DNA binding, $P=1.40E-07$)、蛋白质结合 (protein binding, $P=2.13E-07$)、类固醇激素受体活性 (steroid hormone receptor activity, $P=1.34E-06$) 和转录因子结合 (transcription factor binding, $P=5.38E-06$) 等。表明相关靶点通过调控

不同生物学功能作用于 HLP。

2.5 KEGG 通路分析

对核桃粕的 59 个 HLP 相关靶点进行 KEGG 通路富集分析得到 86 条通路, 筛选 ($P<0.01$) 得到 46 条相关通路, 前 20 条重要通路 (见图 4)。其中, HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway, $P=1.39E-09$), TNF 信号通路 (TNF signaling pathway, $P=4.07E-09$), 南美锥虫病 (美洲锥虫病) (Chagas disease (American trypanosomiasis), $P=5.22E-08$), 疟疾 (Malaria, $P=5.45E-08$) 可能为核桃粕不同成分作用于 HLP 的关键通路。

3 讨论

中医理论认为高脂血症的发生与脏腑功能失调有密切的联系, 外多为嗜食肥甘厚味, 内与脾肾运化失职, 肝胆疏泄失调相关, 二者终致气机阻滞, 痰瘀内聚, 膏脂不归正化^[22]。核桃粕为核桃取油后的副产物, 课题组的前期研究表明核桃粕乙醇提取物具有显著降脂作用^[13], 可改善 II 型糖尿病模型大鼠肝脏脂肪变性, 改善肝脏脂积

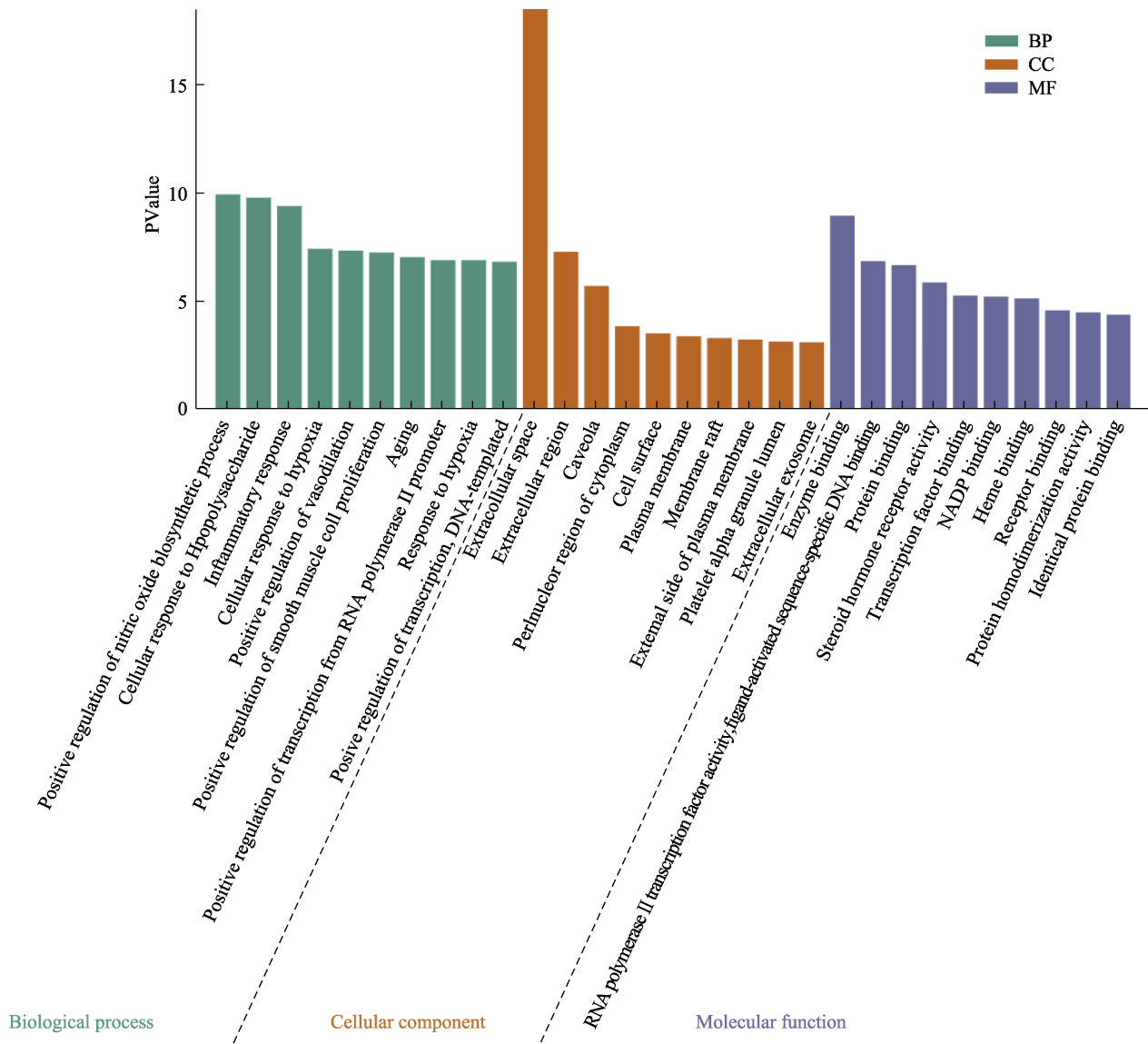


图 3 GO 功能富集图 (左: 前 10 个生物进程; 中: 前 10 个细胞成分; 右: 前 10 个分子功能)
Fig.3 GO functional enrichment diagram (left: top 10 biological processes; middle: top 10 cell components; right: top 10 molecular functions)

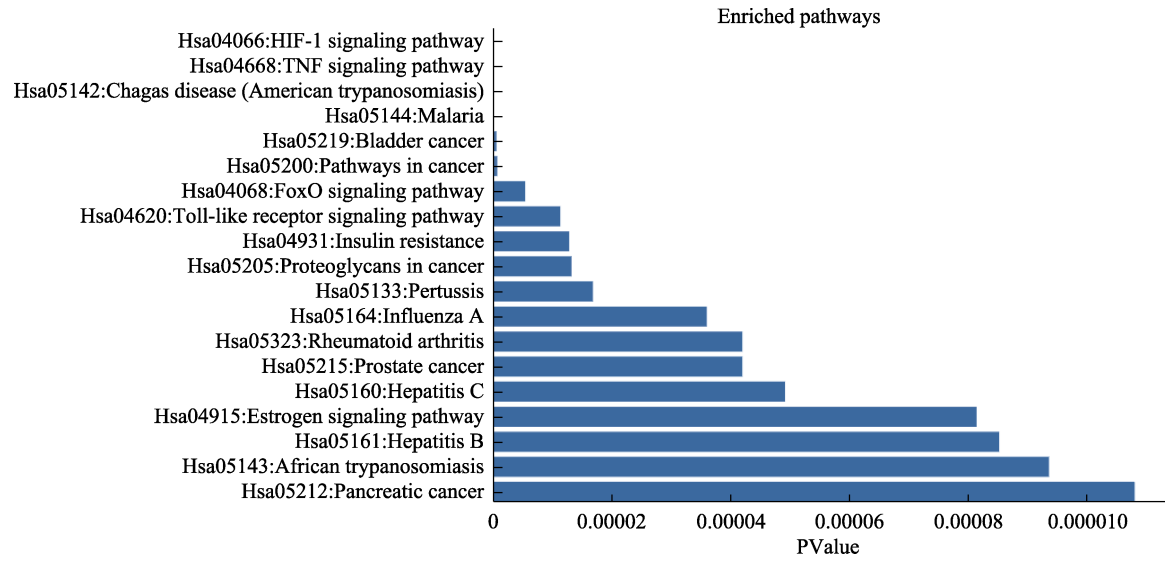


图 4 KEGG 通路分析图
Fig.4 KEGG pathway analysis diagram

累并提高肝脏抗氧化能力,可极显著地降低大鼠血清和肝脏中 TG、TC 蓄积,改善肝脏和胰腺的病理损伤,对高脂高糖高胆固醇诱导的 II 型糖尿病大鼠有良好的预防作用^[13]。除此之外其他文献中也阐明了核桃粕有降脂作用^[23]。网络药理学以系统生物学为基础,系统阐述药物成分与机体相互作用的原理与规律,可用来预测中药单体^[24]或复方^[25]的各有效成分及其作用靶点和参与的相关通路,探索药物与疾病间的关联性,解释中药治疗疾病的作用机理。本研究应用网络药理学方法筛选得到核桃粕 12 种活性成分具有 HLP 相关的潜在靶点 59 个,主要为酚类、黄酮类化合物。槲皮素、芦丁、儿茶素、芥子酸和鞣花酸等显示出较强的靶向作用,均可调节脂质代谢,降血脂。黄酮类化合物和多酚类化合物被认为是脂肪组织和肝脏中脂质稳态的调节因子。黄酮类化合物能抑制磷酸二酯酶^[26],化合物中的多酚降脂归因于它们的抗氧化作用,从而抑制 LDL 氧化,改变肝脏胆固醇吸收、三酰基甘油组装和分泌^[27]。肥胖是一种慢性低度炎症状态,在肥胖状态下,肥大、增生的脂肪细胞会分泌大量的促炎症因子如白细胞介素 6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(Mcp-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,进而诱发各种疾病,槲皮素能够有效改善高脂引起的炎症因子的表达异常,所涉及的靶点均为本研究中发现的 HLP 相关重要靶点^[28-29]。IL-6、TNF 在炎症和 B 细胞成熟中起作用,并具有多种生物学功能,如参与淋巴细胞和单核细胞分化,对肝细胞发挥作用,且上述蛋白已成为高血压高脂血症发展的重要指标^[30-31]。鞣花酸物具有清除自由基的能力,对低密度脂蛋白胆固醇体外氧化改性的敏感性具有保护作用^[2]。本研究获得的透明质酸合酶 2 (HAS2)、核受体辅活化因子 2 (NCOA2)、雌激素受体 (ESR1)、过氧化氢酶 (CAT)、雄激素受体 (AR)、血管内皮生长因子 A (VEGFA) 和 NHLPPH-细胞色素 P450 还原酶 (POR),可能是 HLP 的关键靶点。研究发现,VEGFA 具有调节细胞增殖,促进细胞迁移,抑制细胞并调节血管通透性的作用^[32]。高脂血症在诱发动脉粥样硬化的过程中,炎症细胞因子,如 VEGF 和 TNF- α 会诱发血管血栓的形成,同时导致大量正常的细胞凋亡,加剧病情的发展^[33]。

核桃粕可以通过提高机体主要的过氧化氢酶 (CAT) 活性,调节体内抗氧化酶活性降低脂质过氧化程度,从而促进降脂效果。

KEGG 通路分析获得的一条重要通路为 HIF-1 信号通路,高脂血症的发生,发展以及并发症常伴有炎症^[34]和内皮功能障碍^[35],炎症组织的特征在于低氧状况和免疫细胞浸润,TNF 信号通路和 HIF-1 信号通路主要涉及炎症反应和缺氧^[36]。Mylonis 等^[37]研究发现,在缺氧条件下,HIF 对维持细胞代谢平衡起重要作用,因为 HIF 可以上调糖酵解通路以及降低线粒体功能,同时缺氧也可以增强脂肪生成,主要是因为涉及脂肪酸 (FA) 摄取,合成和储存的基因由 HIF 依赖性诱导,所以 HIF 参与糖代谢与脂质代谢的调节。HIF-1 信号通路中的低氧诱导因子 1 (HIF-1),是一种转录因子,调节细胞在低氧环境下的反应,在过氧化物酶体脂质代谢的调节中起着关键作用^[38],HIF-1 通过激活肝组织中脂素 lipin 1 的表达,从而导致活性氧的减少和防止肝脂质沉积^[39]。胰岛素信号通路主要调节脂肪细胞中葡萄糖转运和脂肪分解,与胰岛素抵抗密切相关^[40]。核桃粕在脂肪细胞的分化和减少三酰基甘油的积累中起重要作用。因此,核桃粕能够减少或抑制脂肪的形成,使其成为预防和治疗肥胖的潜在治疗剂^[29]。

综上所述,核桃粕中的多个有效成分能同时作用于 2 个以上的靶点,并对多条信号通路,在抗炎、抗氧化、诱导细胞凋亡等方面发挥作用,表明核桃粕通过多途径多靶点干预高脂血症的分子机制,主要作用为改善肝脏脂质积累、抗氧化、调节细胞代谢、调节脂质代谢、调节糖代谢等多个方面,同时对糖尿病、胰岛素抵抗等内分泌系统疾病起着多重协同效应。尽管目前 HLP 的发病机理尚不明确,核桃粕的降脂功能也有待开发,但借助网络药理学研究显示核桃粕可从多成分、多靶点、多途径协同干预 HLP 的发生和发展,为核桃粕防治 HLP 的功能成分和靶点机理提供数据和理论支持。

参考文献:

- [1] EL-TANTAWY W H, TEMRAZ A. Natural products for controlling hyperlipidemia: Review[J]. Arch Physiol Biochem,

- 2019, 125(2): 128-135.
- [2] LIANG X, CHEN D, CAO L, et al. Effects of pressed degreased walnut meal extracts on lipid metabolism in postnatally monosodium glutamate-induced mice and 3T3-L1 preadipocytes[J]. *J Funct Foods*, 2017, 31: 89-96.
- [3] REN S, YAN X, MA J, et al. Defatted walnut powder extract reduces cholesterol gallstones formation in C57BL/6 mice by downregulating the levels of ABCG5/8 in the liver and NPC1L1 in the intestine[J]. *J Funct Foods*, 2018, 48: 85-91.
- [4] 刘玲, 韩本勇, 陈朝银. 核桃蛋白研究进展[J]. *食品与发酵工业*, 2009, 35(9): 116-118.
LIU L, HAN B Y, CHEN C Y. Research progress of walnut protein[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2009, 35(9): 116-118.
- [5] 陈勤, 李磊珂, 吴耀核. 桃仁的成分与药理研究进展[J]. *安徽大学学报:自然科学版*, 2005, 29(1): 86-89.
CHEN Q, LI L K, WU Y H. Research progress on components and pharmacology of peach kernel[J]. *Anhui University: Natural Science Edition*, 2005, 29(1): 86-89.
- [6] 武万兴, 陈朝银, 赵声兰, 等. 固态发酵核桃粕制备活性肽及其抗氧化活性的研究[J]. *食品工业科技*, 2013, 34(16): 266-271.
WU W X, CHEN C Y, ZHAO S L, et al. Preparation of active peptides from walnut cold-press meal by solid state fermentation and their antioxidant activity[J]. *Food Industry Science and Technology*, 2013, 34(16): 266-271.
- [7] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Chem Inform*, 2014, 6(1): 13.
- [8] WANG J, HOU T. Advances in computationally modeling human oral bioavailability[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 86: 11-16.
- [9] HU Q, FENG M, LAI L, et al. Prediction of drug-Likeness using deep autoencoder neural networks[J]. *Front Gene*, 2018, 9: 585.
- [10] WANG Y, ZHANG S, LI F, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. *Nucl Acids Res*, 2020, 48(D1): D1031-41.
- [11] 张晶, 李冰冰, 黄敏仪, 等. 基于网络药理学的参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病机制探讨[J]. *中草药*, 2020, 51(19): 4873-4883.
ZHANG J, LI B B, HUANG M Y, et al. Study on the mechanism of Shenqi Jiangtang granules in the treatment of type 2 diabetes based on network pharmacology[J]. *Chinese Journal of Chinese Herbal Medicine*, 2020, 51(19): 4873-4883.
- [12] ZINSMAIER K E. Cysteine-string protein's neuroprotective role[J]. *J Neurogenet*, 2010, 24(3): 120-132.
- [13] 王祖坤, 马雅鸽, 杨婧娟, 等. 核桃粕乙醇提取物降脂活性的谱效关系[J]. *现代食品科技*, 2020, 36(7): 105-112.
WANG Z K, MA Y G, YANG J J, et al. Relationship between spectral effect and lipid-lowering activity of ethanol extract from walnut cold-press meal[J]. *Modern Food Technology*, 2020, 36(7): 105-112.
- [14] SALEHI A, RABIEI Z, SETORKI M. Effect of gallic acid on chronic restraint stress-induced anxiety and memory loss in male BALB/c mice[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(12): 1232-1237.
- [15] OGUT E, SEKERCİ R, AKCAY G, et al. Protective effects of syringic acid on neurobehavioral deficits and hippocampal tissue damages induced by sub-chronic deltamethrin exposure[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2019, 76: 106839.
- [16] MHILLAJ E, CATINO S, MICELI F M, et al. Ferulic acid improves cognitive skills through the activation of the heme oxygenase system in the rat[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 905-916.
- [17] SHAHMOHAMMAD P, EIDI A, MORTAZAVI P, et al. Effect of sinapic acid on memory deficits and neuronal degeneration induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin in rats[J]. *Pol J Pathol*, 2018, 69(3): 266-277.
- [18] ZHONG L, LIU H, ZHANG W, et al. Ellagic acid ameliorates learning and memory impairment in APP/PS1 transgenic mice via inhibition of β -amyloid production and tau hyperphosphorylation[J]. *Exper Therap Med*, 2018, 16(6): 4951-4958.
- [19] HERMAWATI E, ARFIAN N, MUSTOFA M, et al. Chlorogenic acid ameliorates memory loss and hippocampal cell death after transient global ischemia[J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 51(2): 651-669.
- [20] RAMALINGAYYA G V, CHERUKU S P, NAYAK P G, et al. Rutin protects against neuronal damage in vitro and ameliorates doxorubicin-induced memory deficits in vivo in Wistar rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1011-1026.
- [21] KE F, LI H R, CHEN X X, et al. Quercetin alleviates LPS-induced depression-like behavior in rats via regulating BDNF-related imbalance of copine 6 and TREM1/2 in the hippocampus and PFC[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1544.
- [22] 邵明义, 施斌, 魏明. 中医药治疗高血脂血症临床研究概况[J]. *中医杂志*, 2005, 4(46): 311-312.
SHAO M Y, SHI B, WEI M. Clinical study on the treatment of hyperlipidemia with traditional Chinese medicine[J]. *Journal of traditional Chinese medicine*, 2005, 4(46): 311-312.
- [23] GU M, CHEN H, ZHAO M, et al. Identification of antioxidant peptides released from defatted walnut (*Juglans sigillata* Dode) meal proteins with pancreatin[J]. *LWT-Food Sci Tech*, 2015, 60(1): 213-220.
- [24] YANG S, ZHANG J, YAN Y, et al. Network pharmacology-based strategy to investigate the pharmacologic mechanisms of *Atractylodes macrocephala* Koidz. for the treatment of chronic gastritis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1629.
- [25] HE D, HUANG J H, ZHANG Z Y, et al. A Network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of LiuWei DiHuang Pill in treating type 2 diabetes mellitus[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3989-4005.
- [26] LI L, TSAO R, YANG R, et al. Polyphenolic profiles and

- antioxidant activities of heartnut (*Juglans ailanthifolia* Var. cordiformis) and Persian walnut (*Juglans regia* L.)[J]. *J Agri Food Chem*, 2006, 54(21): 8033-8040.
- [27] RIVERA L, MORÓN R, SÁNCHEZ M, et al. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats[J]. *Obesity*, 2012, 16(9): 2081-2087.
- [28] DANDONA P, ALJADA A, BANDYOPADHYAY A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes[J]. *Trends in Immunology*, 2004, 25(1): 4-7.
- [29] SUN S, JI Y, KERSTEN S, et al. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2012, 32(1): 261-286.
- [30] ZHOU J, XU G, YAN J, et al. Rehmannia glutinosa (Gaertn) DC. polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Journal of Ethnopharmacol*, 2015, 164(10): 229-238.
- [31] 黄帅, 成鹏, 杨宇, 等. 基于网络药理学探究蒲参胶囊治疗高脂血症的作用机制[J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(3): 290-296.
- HUANG S, CHENG P, YANG Y, et al. To explore the mechanism of action of Pushen Capsule in treating hyperlipidemia based on network pharmacology[J]. *Journal of Nanjing University of Chinese Medicine*, 2019, 35(3): 290-296.
- [32] ABBASALIZAD FARHANGI M, VAJDI M, NIKNIAZ L, et al. Interaction between vascular endothelial growth factor-a (rs2010963) gene polymorphisms and dietary diversity score on cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome[J]. *Lifestyle Genom*, 2020, 13(1): 1-10.
- [33] AN H J, KIM J Y, GWON M G, et al. Beneficial effects of SREBP decoy oligodeoxynucleotide in an animal model of hyperlipidemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 552.
- [34] PAPAPANAGIOTOU A, SIASOS G, KASSI E, et al. Novel inflammatory markers in hyperlipidemia: clinical implications[J]. *Current Med Chem*, 2015, 22(23): 2727-2743.
- [35] AGATA S, ANNA G, URSZULA F, et al. Cellular and molecular mechanisms of inflammation-induced angiogenesis[J]. *IUBMB life*, 2015, 67(3): 145-159.
- [36] IAN W, RABKIN S W. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(5): 701-712.
- [37] ILIAS M, GEORGE S, EFROSYNI P. Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid metabolism[J]. *Cells*, 2019, 214(8): 1-16.
- [38] SHI X J, SUNG S H P, LEE M M S, et al. A lipophilic AIE gen for lipid droplet imaging and evaluation of the efficacy of HIF-1 targeting drugs[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(7): 1516-1523.
- [39] TAKATOMO A, MASAKO T, NOBUHITO G. HIF-1-dependent lipin1 induction prevents excessive lipid accumulation in choline-deficient diet-induced fatty liver[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14230.
- [40] CHAN H, BHIDE K P, VAIDYAM A, et al. Proteomic analysis of 3T3-L1 adipocytes treated with insulin and TNF- α [J]. *Proteomes*, 2019, 7(4): 35.
- 备注: 本文的彩色图表可从本刊官网 (<http://llyspkj.ijournal.cn>)、中国知网、万方、维普、超星等数据库下载获取。完