DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250309

肥胖胰岛素抵抗肠道关键基因的筛选验证与中药活性小分子预测

梁国强[1]，宋秀道[2]*

（1.南京中医药大学附属苏州市中医医院中心实验室，江苏 苏州 215009；
2.南京中医药大学附属苏州市中医医院中医药科技转化中心，江苏 苏州 215009）

【摘要】目的 探索肠道胰岛素抵抗（IR）关键调控基因，并预测潜在中药活性小分子。**方法** 通过GEO数据库GSE63992筛选差异基因，通过富集分析、相关性分析及ROC评估确定关键靶点；采用Coremine Medical预测调控中药，通过分子对接和肥胖IR大鼠模型验证。**结果** *TRIM31*被鉴定为核心下调基因，与葡萄糖依赖性促胰岛素肽（GIP）呈强正相关关系（r=0.82）。ROC曲线显示TRIM31具有显著诊断价值（AUC=0.79）。Coremine Medical预测黄柏、茯神、生地黄、茯苓可调控TRIM31，分子对接显示黄连素、梓醇以及茯苓酸A与TRIM31有较强作用。动物实验表明IR大鼠十二指肠TRIM31表达显著降低。**结论** TRIM31可能参与肠道IR，为肠道IR的分子机制及中医药防治IR相关疾病研究提供基础。

【关键词】胰岛素抵抗；肠道；差异表达基因；生物信息学；中药预测
中图分类号：R587.1 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965（2025）03-0071-09

Screening and validation of key intestinal genes in obese insulin resistance and prediction of bioactive small molecules from traditional Chinese medicine

Liang Guoqiang[1], Song Xiudao[2]*

(1. Central Laboratory, Suzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu, China;
2. Centre for Translation of Traditional Chinese Medicine Science and Technology, Suzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective To explore key regulatory genes of intestinal insulin resistance (IR) and predict potential bioactive small molecules from traditional Chinese medicine (TCM). **Methods** Differentially expressed genes were screened using the GEO dataset GSE63992. Enrichment analysis, correlation analysis, and receiver operating characteristic (ROC) evaluation were employed to identify critical targets. Coremine Medical was utilized to predict regulatory TCM herbs, which were validated through molecular docking and obese IR rat models. **Results** TRIM31 was identified as a core downregulated gene, showing a strong positive correlation with

收稿日期：2024-12-26；**修回日期：**2025-03-15
基金项目：国家自然科学基金面上项目（82374546）；苏州市姑苏卫生人才计划人才科研项目（GSWS2021048）；苏州市科技发展计划（基础研究-医学应用基础研究）项目（SKY2023218）；江苏省中医药科技发展计划项目（MS2024079）
通信作者：宋秀道（1990-），男，安徽和县人，副主任药师，主要从事生物数据驱动的疾病靶点发现及中药干预研究，E-mail: fsyy00530@njucm.edu.cn。

glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) (r=0.82). ROC analysis demonstrated significant diagnostic value of TRIM31 (AUC=0.79). Coremine Medical predicted that Phellodendron chinense (Huangbai), Poria cocos (Fushen), Rehmannia glutinosa (Shengdihuang), and Wolfiporia extensa (Fuling) may regulate TRIM31. Molecular docking revealed strong interactions between TRIM31 and berberine, catalpol, and poricoic acid A. Animal experiments confirmed significantly reduced duodenal TRIM31 expression in IR rats. **Conclusion** TRIM31 may participate in intestinal IR, providing a theoretical foundation for further studies on its molecular mechanisms and TCM-based prevention and treatment of IR-related diseases.

【**Keywords**】Insulin resistance; Intestine; Differentially expressed genes; Bioinformatics; Prediction of traditional Chinese medicines

0 引言

全球代谢性疾病负担日益增加，其中2型糖尿病（Type 2 Diabetes Mellitus，T2DM）的年增长率已超过1.5%，高血压患病率每年提高0.2%，非酒精性脂肪肝患病率以每年0.83%的速度增长[1]。根据2025第11版的《全球糖尿病概览》数据显示，全球糖尿病患者达6.43亿，其中中国有1.5亿，居世界首位[2]。胰岛素抵抗（Insulin Resistance，IR）不仅是T2DM发生、发展的重要病理机制，也是其他相关代谢性疾病与心脑血管疾病发生的共同病理生理基础。因此，改善IR仍然是肥胖相关代谢性疾病与心脑血管疾病防治亟需解决的科学问题。

IR属于多器官、多靶点、多通路和多成分作用形成的复杂的内分泌系统疾病，其在肝脏、脂肪和肌肉等组织中已被广泛认可。近年来，肠道作为内分泌器官在调节糖脂代谢中的作用也得到关注[3]。已有研究[4]证实，肠道也是胰岛素作用的关键靶器官。在肠上皮吸收细胞中，胰岛素可结合小肠黏膜上皮细胞上的胰岛素受体，进而使葡萄糖转运蛋白2脱离刷状缘及基底膜，即胰岛素对小肠吸收细胞葡萄糖转运蛋白2具有“内化”作用，从而维持餐后血糖稳态。此外，胰岛素还调控小肠载脂蛋白B48的合成，参与脂代谢的平衡。然而，IR受试者的小肠组织显示出胰岛素信号传导缺陷，其具体机制研究仍较少[5]。因此，从肠道的角度研究IR的发生发展已成为学者研究的热点，阐明肠道IR的病机，寻找关键靶点进行干预，进而实现IR相关代谢性疾病的有效防治，仍然是迫切的现实需要，具有重大的社会意义。

IR在中医理论中虽然没有直接对应名称，但可根据症状表现归属于“消渴”的讨论范畴，多因脏腑功能失调导致的阴虚内热或燥热而成，主要与机体脾肾功能不足和痰浊、血瘀密切相关。中医药可通过多靶点、多通路和多选择复杂调控IR靶器官细胞的多个生理病理环节，从而对IR改善作用明显，且毒副作用少，具有温和持久的良好临床疗效[6]。虽然体现了整体调节，综合治疗的优势，但同时也提示其存在复杂性、未知性的“黑箱”特点，使得中医药防治IR的药理效应及机制的具体阐述仍有潜在的“空间”。基于当前生物信息学在中医药领域研究的应用趋势及关于肠道IR的最新进展，本研究利用生物信息学技术，分析基因表达综合数据库（Gene Expression Omnibus，GEO）中IR与胰岛素敏感肥胖患者十二指肠样本的mRNA表达谱，筛选出肠道IR相关差异表达基因。通过受试者操作特征（Receiver Operating Characteristic，ROC）曲线分析评价关键基因的诊断效能[7]，应用肥胖IR大鼠模型对筛选的关键基因进行验证，筛选具有改善IR作用的中草药，以期为揭示肠道IR机制和中医药干预提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 数据集获取

在美国国家生物技术信息中心的GEO数据库(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)中以“insulin resistance”与“intestinal”为关键词检索转录组数据，选择“Homo sapiens”人类样本，筛选出编号为GSE63992的数据集作为研究对象。GSE63992的平台为GPL10558，数据集包括20名严重肥胖（BMI≥40 kg/m^2）受试者十二指肠组织样本，且根据IR的稳态模型评估（Homeostatic Model Assessment of IR，HOMA-IR）指数，分为胰岛素敏感组（HOMA-IR<3，10个）和胰岛素抵抗组（HOMA-IR>7，10个）。

1.2 数据预处理及差异表达基因（Differentially Expressed Genes，DEGs）的筛选

使用GEOquery（2.54.1）从GEO数据库中下载GSE63992数据，去除一个对应多个分子的探针，当遇到对应同一个分子的探针时，仅保留信号

值最大的探针。通过limma包的normalizeBetweenArrays函数标准化数据；通过箱式图绘制样本标准化效果。利用limma（3.42.2）进行DEGs分析，以$|\log_2 FC|\geq 0.6$（*FC*表示差异倍数）且$P<0.05$为筛选条件[8]。ggplot2（3.3.3）和ComplexHeatmap（2.2.0）分别用于绘制热图和火山图，以显示重要DEGs的表达[9]。

1.3 肥胖IR大鼠模型建立

购自昭衍（苏州）新药研究中心有限公司的SPF级Sprague Dawley雄性大鼠（体质量180~220 g），实验动物生产许可证号为SCXK（苏）2018-0006，实验动物使用许可证为SYXK（苏）2017-0043。高脂饲料（60%脂肪，20%碳水化合物，20%蛋白质）购自Research Diets公司。模型组大鼠（6只）自由进食高脂饲料12周建立模型，正常对照组大鼠（6只）正常进食普通饲料12周。本实验通过南京中医药大学苏州附属医院伦理审查（伦理审查编号：2023伦动批009）。

1.4 实时定量聚合酶链式反应

将大鼠小肠组织加入Trizol裂解液，离心获取上清液并进行异丙醇沉淀。用乙醇洗涤沉淀物，并用DEPC水溶解处理。反转录后，按PCR反应体系加入试剂与样本cDNA，在LightCycler®96系统（Roche Diagnostics，Mannheim，德国）上进行实验。具体引物序列详见表1。

表1 *HBB*、*GIP*、*TRIM31*以及*GAPDH*实时定量PCR引物序列

Table 1 Primer sequences for *HBB, GIP, TRIM31*, and *GAPDH* real-time quantitative PCR

引物		序列
HBB	正义链引物	5′-CACAAACTCAGAAACAGACACCA-3′
	反义链引物	5′-GCCACCAACATCATCAGGGT-3′
GIP	正义链引物	5′-TAAGAAGAGCTGTTGGCTCGG-3′
	反义链引物	5′-AGCATGGGATCGGAACTCAA-3′
TRIM31	正义链引物	5'-AGTCACAGGCCCAGGATTTG-3'
	反义链引物	5'-ATGTCCAGATTGCCCCTTCG-3'
GAPDH	正义链引物	5'-TCTCTGCTCCTCCCTGTTCT-3'
	反义链引物	5'-GTTCACACCGACCTTCACCA-3'

1.5 蛋白质印迹分析

将小肠组织剪块称重后放入离心管中，加入RIPA裂解液，在4°C冰箱中裂解30 min，制成组织匀浆。随后以12 000 r/min离心10 min，取上清液测定总蛋白浓度。将上清液与上样缓冲液（5×）按比例混合，置于沸水中加热10 min以使蛋白质变性。进行电泳和转膜操作，用5%的脱脂奶粉在常温下封闭2 h，并在4°C冰箱中过夜孵育三基序的蛋白质31（Tripartite Motif-Containing Protein 31，TRIM31）抗体（12543-1-AP，Thermo Fisher，美国）。在常温下孵育二抗2 h，按照ECL试剂说明书显影并拍摄。使用AlphaImager 2200软件计算蛋白条带的灰度值。

1.6 潜在中药预测

参考石崄力等[9]，将肥胖IR相关差异表达基因导入Coremine Medical数据库（https://coremine.com）进行分析。以$P<0.05$为统计学显著性阈值筛选具有潜在效应机制的中药，作为防治肥胖IR的新策略。

1.7 分子对接

在PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）下载黄连素、梓醇及茯苓酸A的mol2格式文件，在RCSB PDB数据库（https://www.rcsb.org/）下载TRIM31蛋白的晶体结构（2ysj）。使用DOCK6.0[10]进行分子对接。首先准备配体文件，包括加氢、加电荷和在MMFF94力场中进行能量最小化，并保存为mol2格式。准备受体文件，选择模型构象并保存为pdb文件。识别活性位点文件，选择晶体结构中配体所在的位置作为结合位点，并在该位点半径内生成活性口袋。在活性口袋外生成对接盒子，除指定文件路径外，其余参数使用默认值。对接时，采用grid score评价小分子化合物与蛋白靶点的亲和力，得到对接打分值、结合构象及相互作用情况。

1.8 统计学分析

采用Wilcoxon秩和检验比较胰岛素敏感和IR肥胖患者之间差异表达基因的表达水平。基因相关性分析采用Spearman's法，可视化分析采用R软件中的ggplot2（v 3.3.3）软件包。关键基因mRNA表达水平以平均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用GraphPad Prism软件的student' *t*检验进行统计分析。$P<0.05$差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GSE63992标准化处理和差异表达基因分析

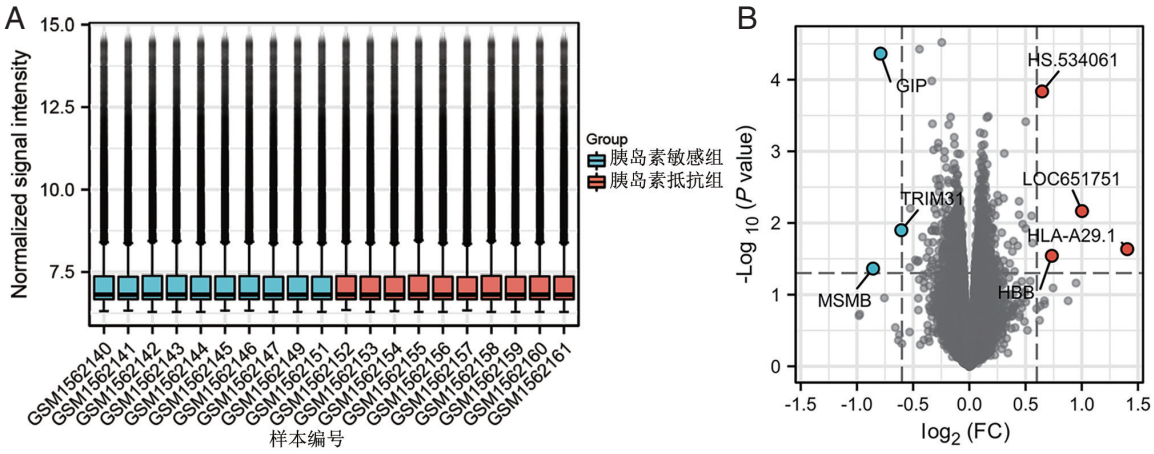
对GSE63992转录组测序数据进行去除批次效应等标准化处理后，进行数据分析，如图1A所示。对GSE63992芯片数据进行limma差异分析，筛选7个肥胖IR的十二指肠组织的差异表达基因，其中4个基因上调，3个基因下调。利用R绘制火山图展示这些差异基因（见图1B）。

2.2 IR差异表达基因的分析

通过检索Genecards、Ensembl等数据库，筛选4个可能与IR相关的差异基因（*HBB*，*MSMB*，*GIP*，*TRIM31*），热图显示其在胰岛素敏感组和胰岛素抵抗组的相对表达量（见图2A）。进一步采用Wilcoxon秩和检验比较*HBB*、*MSMB*、*GIP*和*TRIM31*在两组间的表达。结果显示，*HBB*在肥胖胰岛素抵抗组中显著增加，而*GIP*和*TRIM31*在肥胖胰岛素抵抗组中显著降低（见图2B）。

2.3 IR相关差异表达基因的相关性与ROC分析

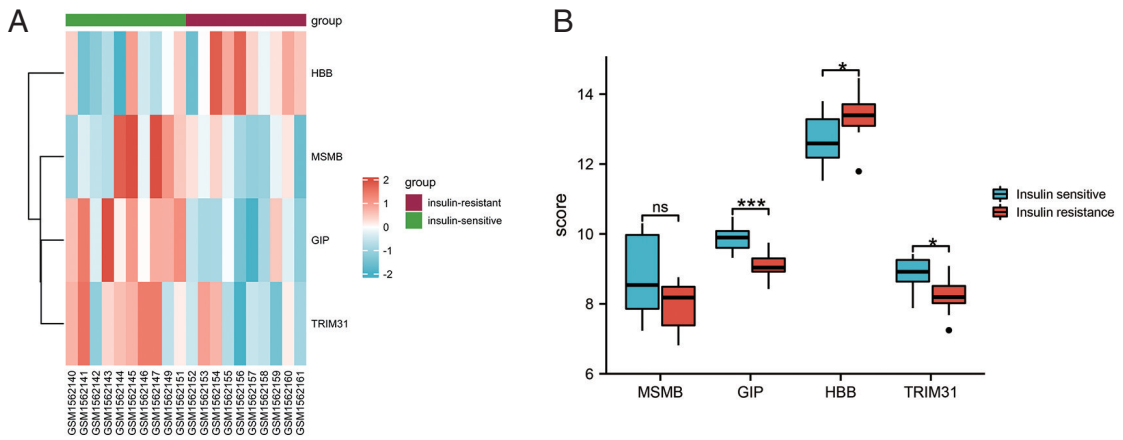
利用Spearman相关性热图进一步分析*HBB*、*MSMB*、*GIP*和*TRIM31*的相关性。结果显示，*TRIM31*与*GIP*之间存在显著的正相关性（r=0.48，P<0.05），如图3A所示。通过ROC分析，*HBB*、*MSMB*、*GIP*和*TRIM31*的AUC分别为0.75、0.69、0.95和0.79，表明这4个基因在IR的诊断中具有较好的效果，如图3B所示。



A：GSE63992标准化处理；B：GSE63992差异表达基因的火山图。红点代表显著上调基因，蓝点代表显著下调基因。

图1 与胰岛素敏感组相比，胰岛素抵抗组十二指肠组织7个差异表达基因

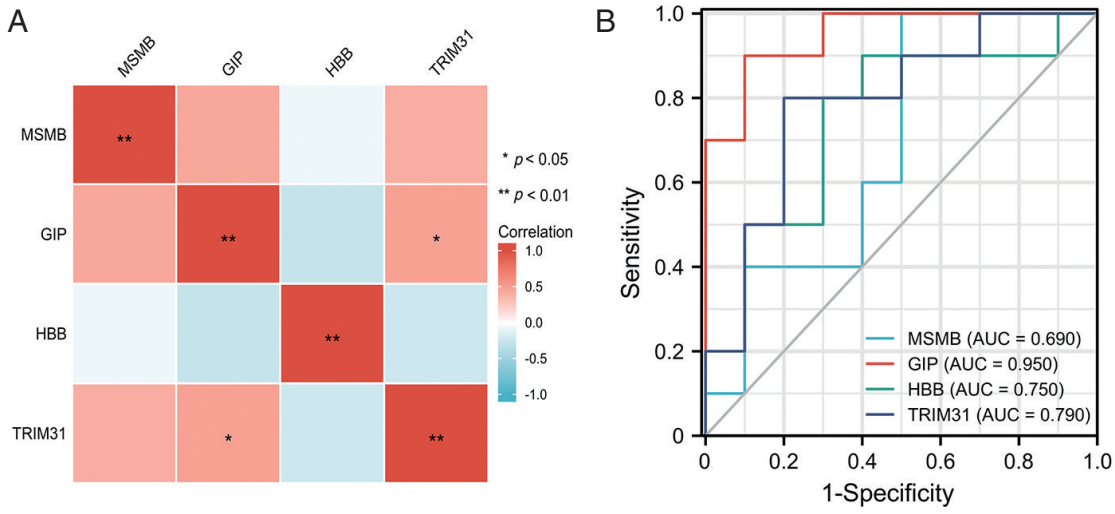
Figure 1 Seven differentially expressed genes in duodenal tissue of insulin-resistant group compared with insulin-sensitive group



A：*HBB*，*MSMB*，*GIP*，*TRIM31*在数据集GSE63992各样本表达的热图；B：*HBB*，*MSMB*，*GIP*，*TRIM31*在数据集GSE63992中表达的箱型图。与胰岛素敏感组对比，$^{*}P$ < 0.05。HBB：血红蛋白亚基β，Hemoglobin Subunit Beta；MSMB：微精蛋白β，Microseminoprotein Beta；GIP：抑制多肽，Glucose Inhibitory Peptide；TRIM31：含有三基序的蛋白质31，Tripartite Motif-Containing Protein 31。

图2 *HBB*，*MSMB*，*GIP*，*TRIM31*在胰岛素敏感组和胰岛素抵抗组的表达情况

Figure 2 Expression levels of *HBB*, *MSMB*, *GIP*, and *TRIM31* in insulin-sensitive group and insulin-resistant group



A：*HBB*，*MSMB*，*GIP*，*TRIM31*的Spearman相关性分析，红色代表正相关，蓝色代表负相关，颜色深浅代表相关性大小，颜色越深，相关性越大；B：GSE63992数据集中*HBB*，*MSMB*，*GIP*，*TRIM31*的ROC曲线。HBB：血红蛋白亚基β，Hemoglobin Subunit Beta；MSMB：微精蛋白β，Microseminoprotein Beta；GIP：抑制多肽，Glucose inhibitory peptide；TRIM31：含有三基序的蛋白质31，Tripartite Motif-Containing Protein 31；AUC：曲线下面积，Area Under the Curve；TPR：真阳性率，True Positive Rate。

图3　差异表达基因的Spearman相关性与ROC分析

Figure 3　Spearman correlation and ROC analysis of differentially expressed genes

2.4　肥胖大鼠小肠组织*HBB*、*GIP*以及*TRIM31*表达水平

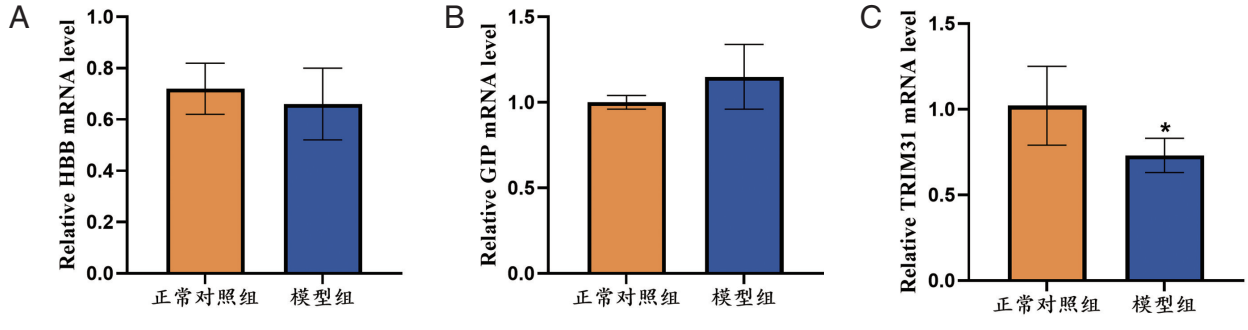
对于ROC曲线中AUC>0.7的基因（*HBB*、GIP和*TRIM31*），使用高脂诱导的肥胖大鼠IR模型，从动物实验层面验证其mRNA表达水平。与正常对照组相比，高脂组大鼠的体重（$P<0.01$）、空腹血糖（$P<0.001$）、空腹胰岛素（$P=0.001$）及IR指数（$P<0.001$）均显著升高，表明模型成功建立（见表2）。肥胖IR组中，*TRIM31* mRNA水平显著降低（$P<0.05$），而*GIP* mRNA水平在模型组中呈增加趋势，但差异无统计学意义（见图4）；*HBB* mRNA在两组间的表达水平未观察到显著性

表2　各组大鼠的体重空腹血糖、空腹胰岛素和IR指数（*n*=3）

Table 2　Body weight, fasting blood glucose, fasting insulin, and IR index in each group of rats (*n*=3)

组别	体重（g）	空腹血糖（mmol/L）	空腹胰岛素（μg/mL）	胰岛素抵抗指数（空腹血糖×空腹胰岛素/22.5）
正常组	491.57 ± 28.18	4.52 ± 0.44	4.79 ± 0.70	0.96 ± 0.12
高脂组	571.86 ± 45.27**	6.45 ± 0.51***	6.70 ± 0.75**	1.92 ± 0.25***
t	3.688	7.019	4.560	8.480
P	0.004 2	<0.000 1	0.001 0	<0.000 1

注：与正常组对比，**$P<0.01$，***$P<0.001$。



注：与正常对照组相比，*$P < 0.05$。

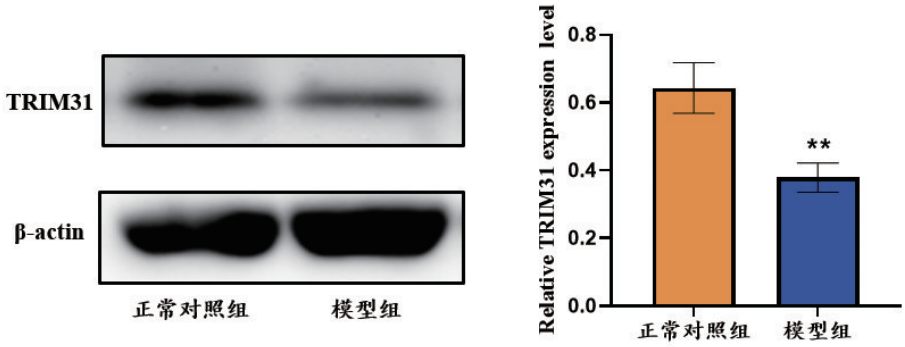
图4　肥胖胰岛素抵抗大鼠十二指肠组织中*HBB* (A)，*GIP* (B)及*TRIM31* (C)的mRNA表达水平

Figure 4　mRNA expression levels of *HBB* (A), *GIP* (B), and *TRIM31* (C) in duodenal tissue of obese insulin-resistant rats

差异（P>0.05）。Western Blotting结果进一步显示，肥胖IR组的TRIM31蛋白水平低于正常对照组（见图5）。

2.5 预测防治IR的中药

利用Coremine Medical在线数据库整合中药与基因的互作关系，以P<0.05为筛选条件，筛选出潜在调控TRIM31的中药，包括黄柏（P=0.001 6）、茯神（P=0.004 4）、生地黄（P=0.005 5）和茯苓（P=0.007 0）。进一步通过文献检索发现黄柏的活性成分黄连素[11]、生地黄的活性成分梓醇[12]以及茯苓的活性成茯苓酸A[13]具有改善糖尿病动物模型高血糖的作用。使用DOCK6进行分子对接，研究黄连素、梓醇以及茯苓酸A与TRIM31蛋白（PDB 2ysj）的结合能力。结果显示，黄连素与TRIM31蛋白的ILE22和HIS40形成氢键，对接分数为−38.77 kcal/mol；梓醇与TRIM31蛋白的ILE22和ASN41形成氢键，对接分数为−42.76 kcal/mol；茯苓酸A与TRIM31蛋白的ASN41形成氢键，与LEU62、HIS40、LEU27以及ILE22形成疏水相互作用，对接分数为−46.03 kcal/mol（见图6）。



注：与正常对照组相比，$^{**}P$ < 0.01。

图5 Western blotting检测肥胖IR模型大鼠十二指肠组织中TRIM31的蛋白表达水平

Figure 5 Western blotting analysis of TRIM31 protein expression levels in duodenal tissue of obese insulin-resistant model rats

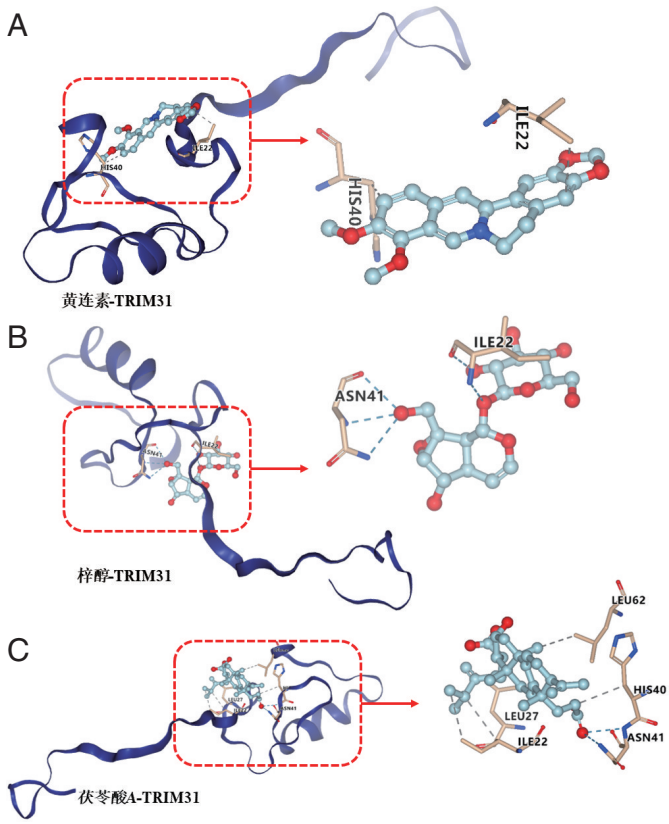


图6 DOCK6分子对接结合模式预测黄连素、梓醇及茯苓酸A与TRIM31蛋白（2ysj）的结合情况

Figure 6 Molecular docking binding mode of berberine, catalpol, and poricoic acid A with TRIM31 protein (2ysj) predicted by DOCK6

3 讨论

肠道作为抵御外来病原体的天然防线，其屏障功能紊乱与全身IR形成恶性循环，构成代谢性疾病的核心病理机制。病态肥胖症患者十二指肠的免疫反应减弱与IR的增加密切相关[14]。临床研究也显示，IR患者小肠的代谢功能异常[15]。肠道IR对肠道糖脂吸收产生不良影响，导致全身糖脂代谢紊乱，进而加剧机体全身IR，这是代谢性疾病与心脑血管疾病发生发展的重要病理生理机制。探寻影响肠道IR的关键基因，对在分子层面揭示IR的成因具有重要意义，同时也可为IR相关疾病的治疗提供理论基础。

已有研究[16]鉴定了非肥胖妇女和重度肥胖妇女与IR相关的十二指肠差异表达基因。本研究聚焦肠道IR的关键调控基因，通过分析GSE63992数据集，鉴定出4个与IR相关基因（*HBB*，*MSMB*，*GIP*，*TRIM31*）。尽管肥胖受试者肠道中的mRNA谱似乎相对稳定，但在IR条件下，少数特定基因的表达发生了变化。与胰岛素敏感受试者相比，IR受试者的十二指肠*MSMB*、*GIP*以及*TRIM31*表达下调，*HBB*表达上调。对这4个基因进行了ROC分析，结果表明它们均具有较好的诊断效能，进一步验证了关键基因的准确性。经动物模型验证，TRIM31在IR大鼠小肠组织呈一致性低表达，提示其可能在肠道IR的发展过程中发挥重要作用，值得深入研究。

含有TRIM31是三联体重复区家族的E3泛素连接酶的一员，可通过泛素蛋白酶途径调节多种靶蛋白的活性和稳定性，在免疫相关疾病中起关键作用。TRIM31在抑制NLRP3炎症体激活中扮演着重要角色，为治疗与炎症小体活化相关的疾病（如糖尿病）提供了潜在的治疗策略[17]。已有研究[18]显示，*TRIM31*$^{-/-}$小鼠表现出葡萄糖耐受不良和IR，肠道菌群失调及血清/盲肠TNF-α和IL-1β浓度升高其机制可能与NLRP3炎症小体活化相关，提示TRIM31在肠道炎症和肠道稳态中扮演着重要的角色。新近研究[19]显示，特异性敲除肝细胞*TRIM31*的小鼠可致高脂饮食诱导下的空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR指数均明显增加，且TRIM31可通过K48连接的多聚泛素化促进Rhbdf的降解进而减轻非酒精脂肪肝病。这表明，肝细胞TRIM31表达下调可致高脂饮食诱导的IR加重，进而在非酒精脂肪肝病的发生发展过程中发挥关键作用[19]。在外周IR研究方面，Jang等[20]报道，高体重组牛脂肪组织*TRIM31*表达显著降低，且*TRIM31*表达的减少有助于体重增加，提示TRIM31可能参与外周脂肪组织IR；Xu等[21]报道，肝细胞特异性*TRIM31*缺失会破坏肝脏代谢稳态，伴随出现葡萄糖代谢综合征、脂质积累、炎症上调，提示TRIM31可能参与外周肝脏IR。在糖尿病并发症研究方面，糖尿病并发症的标志物晚期糖基化终产物可通过抑制TRIM31途径促进牙周韧带细胞炎症因子的产生[22]，提示TRIM31可参与糖尿病牙周炎的炎症反应。本研究显示，系统性IR的肥胖受试者的十二指肠*TRIM31*水平显著降低，提示*TRIM31*下调可能参与了肠道IR的发生。然而，*TRIM31*如何参与这一过程，特别是与NLRP3的关系，仍有待进一步探究。

抑制多肽（Glucose Inhibitory Peptide，GIP）作为肠促胰岛素，通过作用于胰岛β细胞，促进胰岛素分泌和细胞增殖，还可调节葡萄糖吸收、抑制胃酸和胃排空。研究[23]显示，GIP能促进脂肪储存，降低甘油三酯和游离脂肪酸，有助于脂质平衡，减少异位脂肪沉积。T2DM患者GIP分泌水平轻微下降，且GIP刺激胰岛素的分泌作用明显减弱，β细胞对GIP反应性降低[24]。Rask等[25]的研究发现，非糖尿病患者的IR与混合餐后肠促胰岛素反应受损有关。本研究结果显示，尽管IR动物模型小肠*GIP*未发生显著改变，但生物信息学鉴定系统性IR肥胖受试者的十二指肠*GIP*水平降低，也提示IR和T2DM患者的GIP信号存在缺陷。本研究Spearman相关性分析显示TRIM31与GIP之间具有显著的正相关性。结合已有文献报道，LPS可通过NLRP3途径引起肠道内分泌细胞焦亡[26]，而*TRIM31*是NLPP3的生理抑制因子[17]，这引发思考*TRIM31*是否参与肠道内分泌细胞GIP分泌的调控？*HBB*和*MSMB*与肥胖、糖尿病关联的研究较少，Wu等[27]通过生物信息学发现*HBB*与糖尿病相关。因此，*HBB*和*MSMB*在IR和T2DM中的作用值得深入探讨。

现代药理学研究表明，黄连、黄柏和茯苓等中药对治疗糖尿病效果显著[28-29]。Yin等[30]报道黄柏中的有效成分小檗碱是一种口服降血糖药，可通过增强胰岛素敏感性降低血糖水平。Bao等[12]报道梓醇显著降低了糖尿病小鼠的空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素，并改善IR，其机制可能与p-AMPKα1/2表达的上调有关。Li等[31]的研究发现，茯苓提取物可通过增强胰岛素敏感性降低糖尿病模型小鼠餐后血糖水平。Wu等[13]报道茯苓的活性成分茯苓酸A显著降低了糖尿病肾病模型小鼠的血糖和尿蛋白水平。本研究的分子对接结果也显示黄连素、梓醇以及茯苓酸A与TRIM31有较好的结合活性，提

示这些成分可通过作用TRIM31改善胰岛素敏感性。Tousch等[32]研究发现牛蒡根干提取物具有降糖作用，与其改善IR有关。本研究利用Coremine Medical数据库预测，黄柏、生地黄和茯苓等中药可改善IR，其作用机制可能与TRIM31有关，值得深入探究。

综上所述，本研究利用生物信息学鉴定肠道IR关键调控基因，并通过肥胖IR动物模型验证，也预测调控关键基因的潜在中药活性小分子，具有一定的创新性。然而，该研究存在不足之处，如GSE63992单一数据集具有局限性，需扩大临床样本验证，后续拟通过构建肠道TRIM31条件敲除小鼠，深入探究TRIM3在肠道IR中的作用机制。

参考文献

[1] CHEW N W S, NG C H, TAN D J H, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019[J]. Cell Metabolism, 2023, 35(3): 414-428.e3.

[2] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 11th edn[M]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2025.

[3] BANY BAKAR R, REIMANN F, GRIBBLE F M. The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation[J]. Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology, 2023, 20(12): 784-796.

[4] TOBIN V, LE GALL M, FIORAMONTI X, et al. Insulin internalizes GLUT2 in the enterocytes of healthy but not insulin-resistant mice[J]. Diabetes, 2008, 57(3): 555-562.

[5] VEILLEUX A, GRENIER E, MARCEAU P, et al. Intestinal lipid handling: Evidence and implication of insulin signaling abnormalities in human obese subjects [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2014, 34(3): 644-653.

[6] HE J, WANG H, VIJG J. New insights into bioactive compounds of traditional Chinese medicines for insulin resistance based on signaling pathways[J]. Chemistry & Biodiversity, 2019, 16(9): e1900176.

[7] 姚松, 梁鹏, 涂清鲜, 等. 基于生物信息学方法分析急性心肌梗死机制中铁死亡关键基因[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(4): 357-364, 395.

[8] MALAAB M, RENAUD L, TAKAMURA N, et al. Antifibrotic factor KLF4 is repressed by the miR-10 / TFAP2A / TBX5 axis in dermal fibroblasts: insights from twins discordant for systemic sclerosis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2022, 81(2): 268-277.

[9] 石峄力, 王旭. 基于生物信息学的糖尿病脑病关键基因与通路筛选及中药预测的研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1057-1063.

[10] ALLEN W J, BALIUS T E, MUKHERJEE S, et al. DOCK 6: Impact of new features and current docking performance[J]. Journal of Computational Chemistry, 2015, 36(15): 1132-1156.

[11] ROY D, GHOSH M, RANGRA N K. Herbal approaches to diabetes management: Pharmacological mechanisms and omics-driven discoveries[J]. Phytotherapy Research: PTR, 2024.

[12] BAO Q W, SHEN X Z, QIAN L, et al. Anti-diabetic activities of catalpol in db / db mice[J]. The Korean Journal of Physiology and Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology, 2016, 20(2): 153-160.

[13] WU Y, DENG H, SUN J, et al. Poricoic acid A induces mitophagy to ameliorate podocyte injury in diabetic kidney disease via downregulating FUNDC1[J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2023, 37(12): e23503.

[14] HO-PLAGARO A, SANTIAGO-FERNANDEZ C, GARCÍA-SERRANO S, et al. A lower duodenal immune response is associated with an increase of insulin resistance in patients with morbid obesity[J]. International Journal of Obesity 2005, 2020, 44(2): 340-352.

[15] VEILLEUX A, MAYEUR S, BÉRUBÉ J C, et al. Altered intestinal functions and increased local inflammation in insulin-resistant obese subjects: A gene-expression profile analysis[J]. BMC Gastroenterology, 2015, 15(1): 119.

[16] HO - PLAGARO A, SANTIAGO - FERNANDEZ C, RODRÍGUEZ - DÍAZ C, et al. Different expression of duodenal genes related to insulin resistance between nonobese women and those with severe obesity[J]. Obesity, 2020, 28(9): 1708-1717.

[17] SONG H, LIU B Y, HUAI W W, et al. The E3 ubiquitin ligase TRIM31 attenuates NLRP3 inflammasome activation by promoting proteasomal degradation of NLRP3[J]. Nature Communications, 2016, 7(1): 13727.

[18] CHENG J, XUE F, ZHANG M, et al. TRIM31 deficiency is associated with impaired glucose metabolism and disrupted gut microbiota in mice[J]. Frontiers in Physiology, 2018, 9: 24.

[19] XU M X, TAN J, DONG W, et al. The E3 ubiquitin-protein ligase Trim31 alleviates non-alcoholic fatty liver disease by targeting Rhbdf2 in mouse hepatocytes[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 1052.

[20] JANG S, JANG S, KIM J, et al. Multi-tissue transcriptome analysis to identify candidate genes associated with weight regulation in Hanwoo cattle[J]. Frontiers in Genetics, 2023, 14: 1304638.

[21] XU M X, TAN J, GE C X, et al. Tripartite motif-containing protein 31 confers protection against nonalcoholic steato-hepatitis by deactivating mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7[J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2023, 77

(1): 124-143.

[22] YI X W, SONG Y, XU J L, et al. NLRP10 promotes AGEs -induced NLRP1 and NLRP3 inflammasome activation via ROS/MAPK/NF-κB signaling in human periodontal ligament cells[J]. Odontology, 2024, 112(1): 100-111.

[23] SAMMS R J, COGHLAN M P, SLOOP K W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1?[J]. Trends in endocrinology and metabolism: TEM, 2020, 31(6): 410-421.

[24] MEIER J J, HÜCKING K, HOLST J J, et al. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2001, 50(11): 2497-2504.

[25] RASK E, OLSSON T, SÖDERBERG S, et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men[J]. Diabetes Care, 2001, 24(9): 1640-1645.

[26] ZONG Y B, CHEN W J, ZHAO Y S, et al. Salmonella infection causes hyperglycemia for decreased GLP-1 content by enteroendocrine L cells pyroptosis in pigs[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3): 1272.

[27] WU M, ZHANG Y. Combining bioinformatics, network pharmacology and artificial intelligence to predict the mechanism of celastrol in the treatment of type 2 diabetes [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 1030278.

[28] LI X, GENG-JI J J, QUAN Y Y, et al. Role of potential bioactive metabolites from traditional Chinese medicine for type 2 diabetes mellitus: An overview[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 1023713.

[29] 温志歌, 张珊, 倪青 . 中药降糖机制研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(4): 594-599.

[30] YIN J, YE J P, JIA W P. Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2012, 2(4): 327-334.

[31] LI T H, HOU C C, CHANG C L T, et al. Anti-hyperglycemic properties of crude extract and triterpenes from *Poria cocos*[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2010: e128402.

[32] TOUSCH D, BIDEL L P R, CAZALS G, et al. Chemical analysis and antihyperglycemic activity of an original extract from burdock root (Arctium lappa)[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(31): 7738-7745.

（上接第70页）

VDAC3 regulates centriole assembly by targeting Mps1 to centrosomes[J]. Cell Cycle, 2012, 11(19): 3666-3678.

[28] MAJUMDER S, FISK H A. VDAC3 and Mps1 negatively regulate ciliogenesis[J]. Cell Cycle, 2013, 12 (5): 849-858.

[29] ROHATGI R, SNELL W J. The ciliary membrane[J]. Current Opinion in Cell Biology, 2010, 22(4): 541-546.

[30] IZAWA I, GOTO H, KASAHARA K, et al. Current topics of functional links between primary Cilia and cell cycle[J]. Cilia, 2015, 4: 12.

[31] JENKS A D, VYSE S, WONG J P, et al. Primary Cilia mediate diverse kinase inhibitor resistance mechanisms in cancer[J]. Cell Reports, 2018, 23(10): 3042-3055.

[32] ZINGG D, DEBBACHE J, PEÑA-HERNÁNDEZ R, et al. EZH2 -mediated primary Cilium deconstruction drives metastatic melanoma formation[J]. Cancer Cell, 2018, 34 (1): 69-84.e14.

[33] MENZL I, LEBEAU L, PANDEY R, et al. Loss of primary Cilia occurs early in breast cancer development [J]. Cilia, 2014, 3: 7.

[34] SEELEY E S, CARRIÈRE C, GOETZE T, et al. Pancreatic cancer and precursor pancreatic intraepithelial neoplasia lesions are devoid of primary Cilia[J]. Cancer Research, 2009, 69(2): 422-430.

[35] GRADILONE S A, RADTKE B N, BOGERT P S, et al. HDAC6 inhibition restores ciliary expression and decreases tumor growth[J]. Cancer Research, 2013, 73(7): 2259-2270.

[36] KIM J, DABIRI S, SEELEY E S. Primary Cilium depletion typifies cutaneous melanoma in situ and malignant melanoma[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27410.

[37] WONG S Y, SEOL A D, SO P L, et al. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis[J]. Nature Medicine, 2009, 15(9): 1055-1061.

[38] FISK H A, MATTISON C P, WINEY M. Human Mps1 protein kinase is required for centrosome duplication and normal mitotic progression[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100(25): 14875-14880.

[39] COCHRAN A G. Aurora A: Target invalidated? [J]. Chemistry and Biology, 2008, 15(6): 525-526.

[40] MACŮREK L, LINDQVIST A, LIM D, et al. Polo-like kinase-1 is activated by aurora A to promote checkpoint recovery[J]. Nature, 2008, 455(7209): 119-123.

[41] FANG Z, LI X, YOSHINO Y, et al. Aurora A polyubiquitinates the BRCA1-interacting protein OLA1 to promote centrosome maturation[J]. Cell Reports, 2023, 42(8): 112850.

[42] SITRY-SHEVAH D, MINIOWITZ-SHEMTOV S, LIBURKIN DAN T L, et al. The Mitotic Checkpoint Complex controls the association of Cdc20 regulatory protein with the ubiquitin ligase APC/C in mitosis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2024, 121(37): e2413089121.