



Ứng dụng phương pháp dược lý mạng và gắn kết phân tử trong nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường của Kỳ cúc Địa hoàng hoàn

INVESTIGATING THE THERAPEUTIC MECHANISMS OF QIJU-DIHUANG WAN IN DIABETIC RETINOPATHY BY USING NETWORK PHARMACOLOGY AND MOLECULAR DOCKING

Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Gia Bảo, Trần Hữu Thắng,
Nguyễn Ngọc Diện, Nguyễn Thị Kim Nhung,
Phạm Thị Thắng Linh, Nguyễn Minh Nam

Trường Đại học Khoa học Sức khỏe, Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Mục tiêu: Giải mã cơ chế phân tử của Kỳ Cúc Địa Hoàng Hoàn (KCĐHH) trong hỗ trợ điều trị bệnh Võng mạc đái tháo đường (VMĐTĐ).

Đối tượng và phương pháp: Phân tích các hợp chất từ KCĐHH và mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ từ các cơ sở dữ liệu mở. Xây dựng mạng lưới tương tác protein-protein và hợp chất-mục tiêu bằng STRING và Cytoscape. Xác định các con đường sinh hóa liên quan thông qua làm giàu GO và KEGG bằng DAVID. Đánh giá tương tác phân tử bằng Autodock Vina và BIOVIA Discovery Studio 2021.

Kết quả: Xác định 10 hợp chất từ KCĐHH tương tác với 10 mục tiêu quan trọng, liên quan đến các con đường sinh hóa quan trọng trong điều trị VMĐTĐ. Gắn kết phân tử cho thấy ái lực mạnh giữa các hợp chất và mục tiêu.

Kết luận: Nghiên cứu cung cấp cơ sở lý luận cho tác dụng của KCĐHH trong hỗ trợ điều trị VMĐTĐ và xác định các mục tiêu tiềm năng, thúc đẩy sự phát triển của các bài thuốc y học cổ truyền trong điều trị bệnh này.

Từ khóa: Kỳ Cúc Địa Hoàng Hoàn, Võng mạc đái tháo đường, Dược lý mạng, Gắn kết phân tử.

SUMMARY

Objective: To explore the molecular mechanism of the drug QiJu-DiHuang Wan (QJDHW) in the adjunctive treatment of Diabetic Retinopathy (DR).

Subjects and methods: Compounds from QJDHW and DR treatment targets were analyzed from open-access databases. A protein-protein interaction and a compound-target network were constructed using STRING and Cytoscape. Relevant signaling pathways were identified through GO and KEGG enrichment analysis using DAVIDs. Molecular interactions were evaluated using Autodock Vina and BIOVIA Discovery Studio 2021.

Results: The study identified 10 bioactive compounds from QJDHW interacting with 10 key target proteins, which are involved in crucial signaling pathways for DR treatment. Molecular docking showed strong binding affinities between the compounds and their targets.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Minh Nam

Số điện thoại: 0904972804

Email: nmnam@uhs.vnu.edu.vn

Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v58iĐặc biệt 01.344>

Ngày nhận bài: 25/09/2024

Ngày phản biện: 03/10/2024

Ngày chấp nhận đăng: 06/01/2025



Conclusions: This research provides a theoretical basis for the effects of QJDHW in the adjunctive treatment of DR and identified and identifies potential therapeutic targets, thereby promoting the development of traditional medicine formulas for DR treatment.

Keywords: QiJu-DiHuang Wan (QJDHW), Diabetic retinopathy, Network pharmacology, Molecular docking.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Võng mạc đái tháo đường (VMĐTĐ) đang trở thành một trong những nguyên nhân hàng đầu gây mù lòa trên toàn cầu, với khoảng 103 triệu người trưởng thành mắc bệnh năm 2020 và ngày càng gia tăng theo Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF, 2023). Các phương pháp can thiệp laser, phẫu thuật có thể gây tổn thương và để lại sẹo, việc ứng dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ một cách an toàn và hiệu quả đang trở nên cấp thiết hơn bao giờ hết [1]. Kỷ Cúc Địa Hoàng Hoàn (KCĐHH), bài thuốc cổ phương, xuất phát từ bài Lục Vị Địa hoàng hoàn, thêm Kỷ tử và Cúc hoa, được trích từ “Tiểu Nhi Dược Chứng Trực Quyết”. Bài thuốc gồm tám dược liệu: Thục địa (*Rehmanniae Radix Praeparata*), Sơn thù (*Corni Fructus*), Hoài Sơn (*Dioscoreae Rhizoma*), Phục linh (*Poria*), Trạch tả (*Alismatis Rhizoma*), Đơn bì (*Moutan Cortex*), Cúc hoa (*Chrysanthemi Flos*) và Kỷ tử (*Lycium barbarum*). KCĐHH được sử dụng trên lâm sàng để điều trị các bệnh mạn tính như viêm thận mạn tính, đái tháo đường, cao huyết áp, và xơ vữa mạch máu. Đặc biệt, bài thuốc có tiềm năng điều trị VMĐTĐ đã được sử dụng trên lâm sàng [2]. Trên thực tế lâm sàng, y học cổ truyền đã sử dụng KCĐHH để điều trị trong các trường hợp âm hư, can hỏa bốc lên gây ra các triệu chứng như hoa mắt, mờ mắt, đau đầu, chóng mặt, suy nhược thần kinh, tăng huyết áp và đã cho thấy hiệu quả lâm sàng rõ rệt [3]. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có những bằng chứng khoa học đầy đủ để chứng minh hiệu quả của bài thuốc cổ phương này. Trong khi đó, dược lý mạng (DLM), một công cụ dựa trên sinh học hệ thống, giúp phân tích mối quan hệ giữa các phân tử nhỏ đa mục tiêu và các mục tiêu tiềm năng của chúng trong con đường sinh học [4].

Do đó, nghiên cứu này nhằm ứng dụng DLM để giải thích tác dụng của KCĐHH trong điều trị VMĐTĐ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm các hợp chất có hoạt tính trong KCĐHH (HCQT) và mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ. Trong đó:

- Các hợp chất từ được thu thập từ bốn cơ sở dữ liệu (TCMSP, ETCM, TM-MC, IMPPAT) sau đó sàng lọc khả năng hấp thụ, phân phối, chuyển hoá, bài tiết và có đặc tính sinh khả dụng qua đường uống cao hơn (HCQT). Mục tiêu liên quan đến HCQT được dự đoán thông qua SwissTargetPrediction và SuperPred.
- Các mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ được thu thập từ GeneCards bằng từ khóa "Diabetic Retinopathy" và chuẩn hóa tên mục tiêu bằng UniProtKB.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe sinh sản, Trường ĐH Khoa học Sức khỏe, ĐHQG-TP.HCM.
- Thời gian thực hiện: Từ ngày 30/5/2024 đến ngày 02/11/2024.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu này sử dụng phương pháp dược lý mạng và gắn kết phân tử để giải mã cơ chế phân tử của bài thuốc KCĐHH trong hỗ trợ điều trị bệnh VMĐTĐ.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Tất cả các hợp chất và mục tiêu đáp ứng theo tiêu chuẩn lựa chọn của đối tượng nghiên cứu.



Các bước tiến hành:

Thu thập các hợp chất có hoạt tính sinh học trong bài thuốc KCĐHH và các mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ.

- Định dạng Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) của mỗi hợp chất được thu thập từ PubChem. Để xác định các HCQT, cấu trúc SMILES được tải lên SwissADME. Kết quả dự đoán được lưu lại dưới dạng tệp csv và sàng lọc theo tiêu chí chọn lọc.

Dự đoán các mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ trong KCĐHH.

- Cấu trúc SMILES của các hợp chất trong KCĐHH được tải lên SwissTargetPrediction và SuperPred để dự đoán mục tiêu. Kết quả (dạng csv) được gộp, loại trùng, lọc và giao với mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ từ Genecard bằng UniProt ID. Quá trình này được thực hiện bằng Python trên nền tảng Kaggle.

Xây dựng và phân tích tương tác HCQT, MTQT và con đường quan trọng (CĐQT).

- Các mục tiêu liên quan đến KCĐHH và VMĐTĐ được nhập vào công cụ tìm kiếm truy xuất các gen/protein (STRING) để tìm mục tiêu tiềm năng.

- Các HCQT và mục tiêu tiềm năng được đưa vào Cytoscape để trực quan hóa dưới dạng mạng lưới tương tác hợp chất - mục tiêu. Công cụ trong CytoHubba trong Cytoscape được sử dụng để xếp hạng các nút theo độ. Giá trị của độ của một nút càng cao thì liên kết trong mạng càng chặt chẽ.

- Các mục tiêu tiềm năng của KCĐHH được phân tích làm giàu GO và KEGG bằng công cụ DAVID (2021).

- Kết quả mạng lưới ĐĐQT, mục tiêu tiềm năng và con đường quan trọng được áp dụng để xác định MTQT cho gắn kết phân tử.

Gắn kết phân tử giữa HCQT và MTQT.

- Cấu trúc 3D của các MTQT được thu thập và tải về từ Ngân hàng dữ liệu Protein.

- AutodockTools được dùng để loại bỏ chuỗi

dư thừa, phối tử, nước và hydro hóa của cấu trúc 3D.

- BIOVIA Discovery Studio 2021 được sử dụng để trực quan hóa MTQT, mô phỏng trạng thái gắn kết giữa MTQT và phối tử.

- Quá trình gắn kết được thực hiện bằng Autodock Vina trên nền tảng Ubuntu, cho phép chuyển đổi cấu trúc 3D và gắn kết hàng loạt HCQT vào cùng một MTQT.

- Tất cả các cấu trúc MTQT đều được thực hiện gắn kết với chính phối tử tự nhiên, từ đó xác định được khả năng tái lập các liên kết thực nghiệm của phần mềm trên cấu trúc MTQT đã chọn.

Đánh giá kết quả:

- Các hợp chất trong KCĐHH được sàng lọc thông qua các tiêu chí độ ưa mỡ (XLOGP3 từ -0,7 đến +5,0), kích thước (MW 150–500 g/mol), độ phân cực (TPSA 20–130 Å²), độ hòa tan (log S ≤ 6) và độ bão hòa (sp³ C ≥ 0,25), tính linh hoạt (≤ 9 liên kết xoay).

- Các mục tiêu được dự đoán liên quan đến KCĐHH với xác suất lớn hơn 0,7 được chọn.

- Các mục tiêu tiềm năng được chọn với độ tin cậy (Confidence Score) ≥ 0,7

- Tốp 20 con đường KEGG có số lượng protein (Counts) tham gia vào cao nhất với chỉ số P-value < 0,05 được xác định là những CĐQT.

- Cytohubba được dùng để xếp hạng mục tiêu tiềm năng theo độ, tốp 10 mục tiêu cao nhất được xác định là MTQT của các HCTN.

- Tất cả các cấu trúc mục tiêu đều được thực hiện gắn kết với chính phối tử tự nhiên với giá trị Độ lệch chuẩn - Root-mean-square deviation (RMSD) nhỏ hơn 3Å.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Ngôn ngữ lập trình Python trên nền tảng Kaggle; công cụ CytoHubb trên Cytoscape (3.0); Excel (2016).

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng dữ liệu công khai từ các cơ sở dữ liệu mở, được trích dẫn đầy đủ và tuân thủ điều khoản sử dụng.



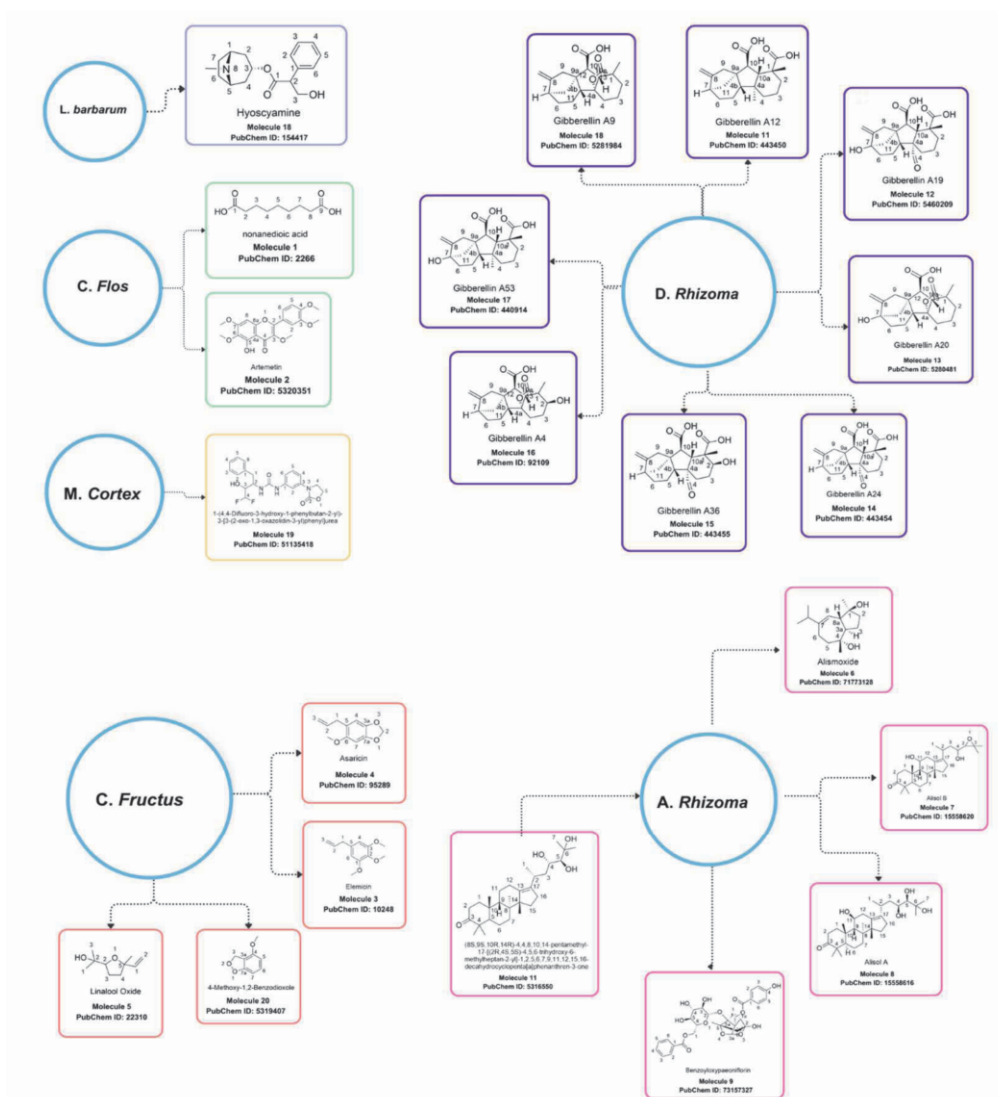
Chúng tôi cam kết tính minh bạch, trung thực và khách quan trong quá trình phân tích và báo cáo kết quả.

KẾT QUẢ

Các hợp chất có hoạt tính sinh học trong bài thuốc KCĐHH và các mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ

Tổng cộng có 124 hợp chất trong KCĐHH đáp ứng tiêu chí sàng lọc tính giống thuốc, phân bố không đều giữa các vị thuốc: Sơn

thù du (36 hợp chất), Hoài sơn (24 hợp chất) và Cúc hoa (19 hợp chất), Mẫu đơn (14 hợp chất), Phục linh (12 hợp chất), Trạch tả (9 hợp chất), Kỳ tử (9 hợp chất), Thục địa (1 hợp chất). Kết quả sàng lọc từ SwissADME theo các tiêu chí giống thuốc và sinh khả dụng thu được 21 hợp chất. Cơ sở dữ liệu GeneCards thu thập được 5821 gen mục tiêu, trong đó có 4980 mục tiêu được mã hoá protein.



Hình 1. Các hợp chất có hoạt tính trong KCĐHH



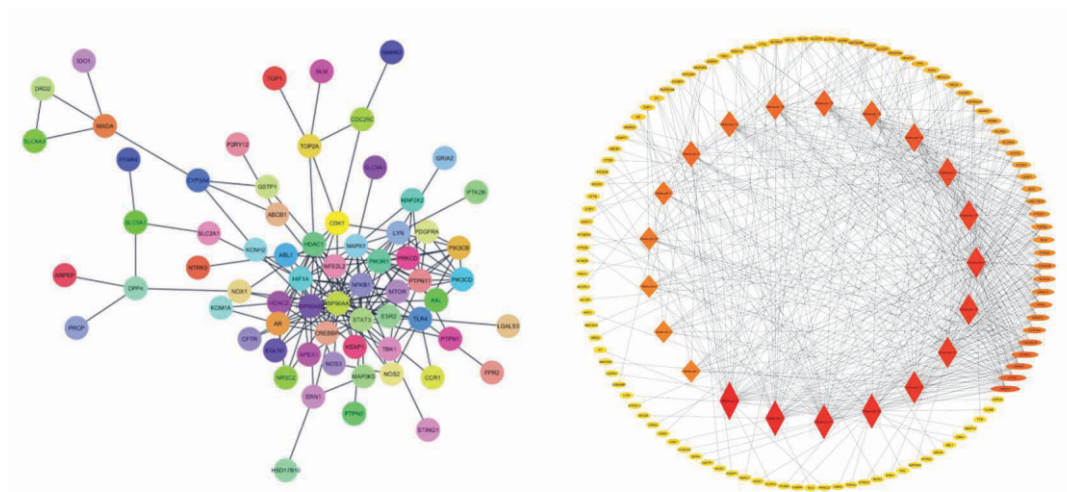
Hình 1 thể hiện thông tin các hợp chất có hoạt tính (mã PubChem, cấu trúc 2D) và được liệu tương ứng trong KCĐHH được sàng lọc từ SwissADME theo các tiêu chí giống thuốc và sinh khả dụng.

Các mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ trong KCĐHH

Kết quả dự đoán từ SuperPred và SwissTarget Prediction thu được 1438 mục tiêu liên quan đến

HCQT. Sau khi được gộp, loại bỏ trùng lặp và giao với 4980 mục tiêu liên quan đến VMĐTĐ, kết quả thu được 108 mục tiêu duy nhất được có liên quan đến VMĐTĐ từ 21 HCQT trong 8 dược liệu của bài thuốc KCĐHH.

Xây dựng và phân tích mạng tương tác giữa HCQT, mục tiêu tiềm năng và con đường quan trọng

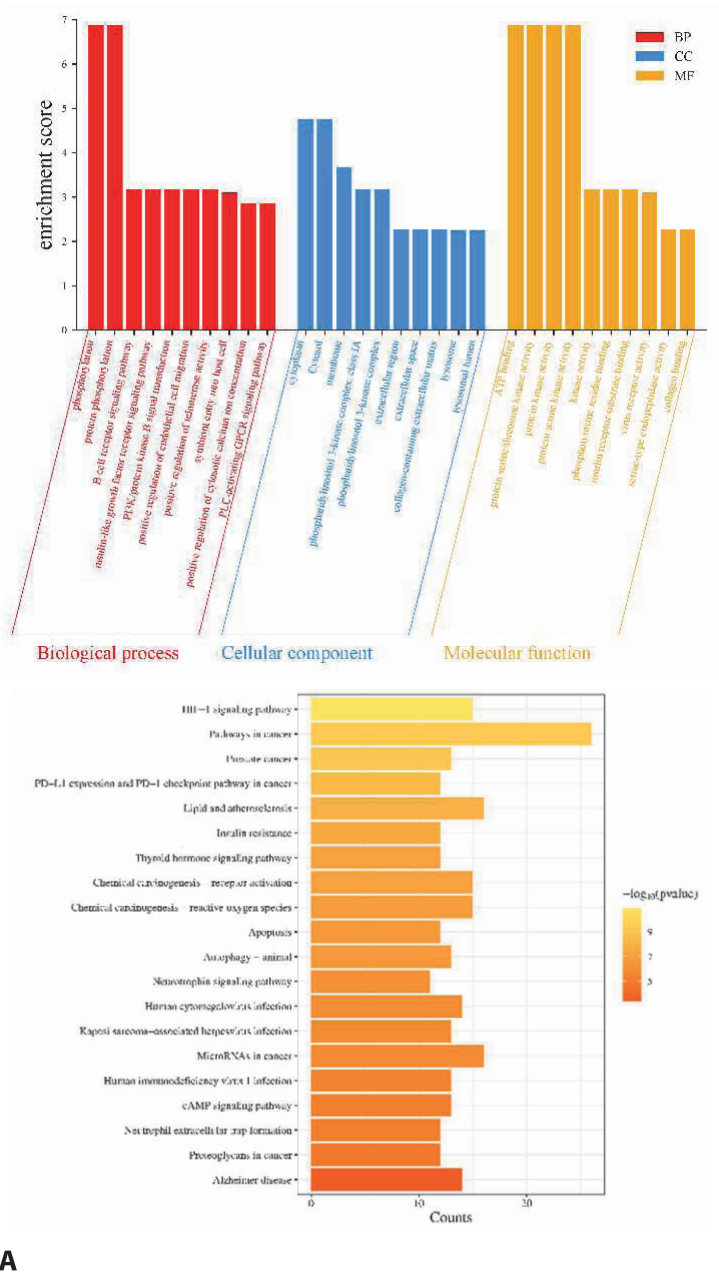


Hình 2. Mạng lưới tương tác PPI và mục tiêu - hợp chất tiềm năng

(A) Mạng PPI: nút tròn là protein, đường nối biểu thị tương tác. (B) Mạng hợp chất-mục tiêu VMĐTĐ: hình elip là protein (màu đậm tỉ lệ thuận với giá trị độ), hình thoi là hợp chất trong KCĐHH (kích thước và màu tỉ lệ thuận với giá trị độ)

Mạng lưới PPI và hợp chất-mục tiêu gồm 21 hợp chất và 108 mục tiêu tiềm năng được xây dựng bằng Cytoscape, với mạng PPI gồm 108 nút và 606 liên kết (Hình 2.A). Phân tích CytoHubba trên mạng hợp chất-protein (Hình 2.B) xác định 10 hợp chất trung tâm (Độ > 23), gồm các Molecule từ *Alismatis* (8, 7, 9, 21), *Dioscoreae Rhizoma* (10, 12, 15, 17), *Chrysanthemi Flos* (2) và *Moutan Cortex* (19).

Dựa trên các thông tin đã thu được về hợp chất trung tâm và con đường trung tâm, mạng lưới hợp chất trung tâm - mục tiêu - con đường trung tâm được xây dựng (Hình 2). Phân tích bằng CytoHubba cho ra 10 protein trung tâm xếp hạng từ cao đến thấp theo độ, lần lượt là: NFKB1, PIK3CD, PIK3R1, PIK3CB, MAPK1, MAP2K2, MTOR, STAT3, CTSD và HIF1A.

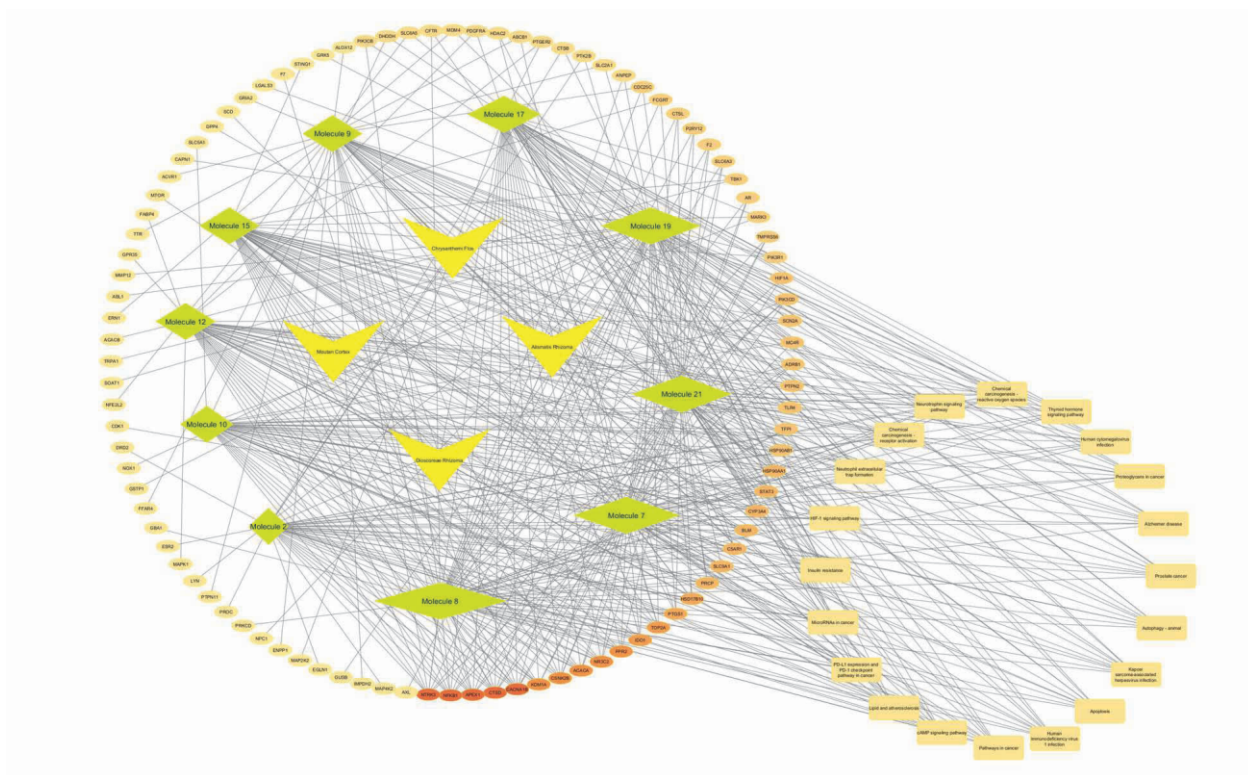


A

B

Hình 3. Làm giàu GO và KEGG của các mục tiêu tiềm năng
(A) 10 GO (BP, CC, MF) đầu tiên với màu đỏ, xanh, cam; trục tung biểu thị enrichment score- càng cao, mức độ tập trung gen càng lớn. (B) 20 con đường KEGG đầu tiên liên quan VMĐTĐ; "Counts" là số protein, sắc độ cam thể hiện giá trị P.

Kết quả phân tích từ DAVID của 108 protein mục tiêu trong KCĐHH liên quan đến VMĐTĐ thu được 122 kết quả GO và 149 kết quả KEGG.



Hình 4. Mạng lưới mục tiêu - HCQT - CĐQT

Nút elip là mục tiêu, màu đậm hơn ứng với độ (degree) lớn hơn. Dược liệu là mũi tên vàng, hợp chất là nút thoi xanh lá, kích thước ứng với độ. Nút chữ nhật là CĐQT.

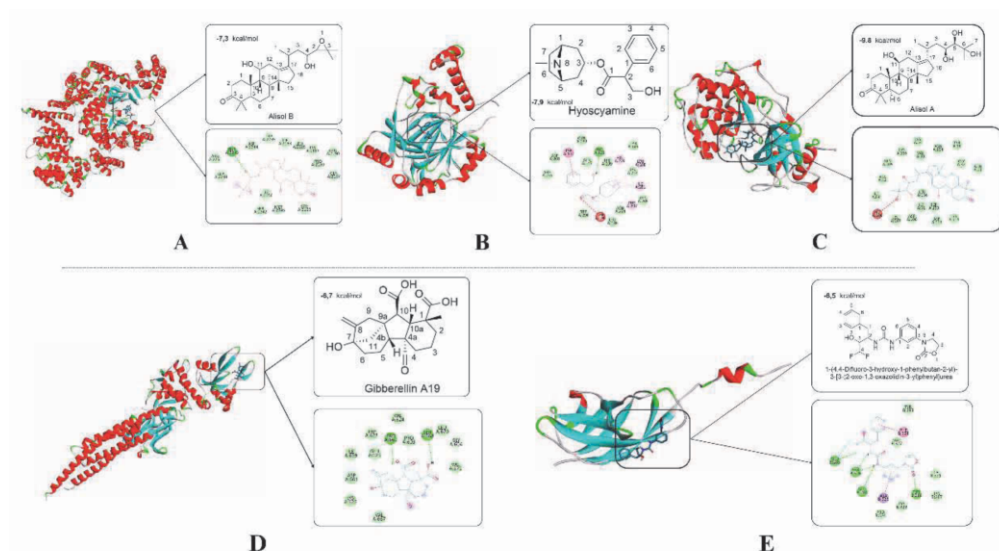
Gắn kết phân tử giữa HCTN và MTQT

Bảng 1. Thông tin cấu trúc 3D của MTQT và kết quả gắn kết giữa MTQT và phối tử tự nhiên

Protein	Mã PDB	Phối tử tự nhiên	Tọa độ gắn kết						RMSD
			size x	size y	size z	center x	center y	center z	
STAT3	6NUQ	KQV	36	60	48	15,330	54,058	0,255	2,205
mTOR	4JSV	ADP	24	20	34	51,056	-1,713	-45,430	1,379
HIF1A	1H2M	OGA	22	18	16	20,557	27,485	28,124	1,144
CTSD	4OBZ	NAG	24	14	14	-24,934	18,089	-33,972	6,536
MAP2K	1S9I	5EA	42	16	39	37,387	97,423	49,903	3,960
NFKB1	9BOR	HT3	12	16	24	-30,482	38,729	73,143	4,523
MAPK1	3W55	1FM	34	20	22	16,359	37,345	44,407	0,971
PIK3R1	4JPS	1LT	24	22	38	-1,983	-9,110	17,079	0,862
PIK3CD	7R2B	H5I	28	22	22	10,493	-32,364	-23,493	0,372

Bảng 1 thể hiện quá trình gắn kết giữa các MTQT với phối tử đồng kết tinh tương ứng, cho

thấy hầu hết các phối tử sau khi gắn kết thu được đều cho giá trị RMSD thấp.



Hình 5. Tương tác giữa một số MTQT và HCQT

((A) mTOR và Alisol B; (B) MAPK1 và Alisol A; (C) STAT3 và gibberellin A19; (D) HIF1A và Hyoscyamine; (E) NFKB1 và 1-(4,4-Difluoro-3-hydroxy-1-phenylbutan-2-yl)-3-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3 yl) phenyl] urea)

Hình 5 cho thấy kết các hợp chất đều có ái lực liên kết tốt với các MTQT, thể hiện qua giá trị dao động từ $-6,5$ đến $-9,8$ kcal/mol. Alisol A thể hiện ái lực mạnh nhất với MAPK1 với năng lượng $-9,8$ kcal/mol (Hình 5B), cho thấy khả năng tương tác bền vững giữa hợp chất này và vùng hoạt động của protein. Alisol B cũng tương tác tốt với mTOR, với năng lượng $-7,3$ kcal/mol (Hình 5A). Hyoscyamine-HIF1A ($-7,9$ kcal/mol) và Gibberellin A19-STAT3 ($-6,7$ kcal/mol) tạo nhiều liên kết hydro ổn định tại vị trí hoạt động. Hợp chất 1-(4,4-Difluoro-3-hydroxy-1-phenylbutan-2-yl)-3-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3 yl) phenyl] urea cũng tương tác tốt với NFKB1 ($-6,5$ kcal/mol), với nhiều tương tác π - π và liên kết hydro quan trọng.

BÀN LUẬN

Các hợp chất có hoạt tính sinh học trong bài thuốc KCĐHH và các mục tiêu tiềm năng liên quan đến VMĐTĐ

Trong nghiên cứu này, một số hợp chất của KCĐHH như Elemicin, Alisol A, Alisol B,

Gibberellin và Hyoscyamine đã được xác định có tiềm năng điều hòa các mục tiêu liên quan đến cơ chế VMĐTĐ. Theo cơ sở dữ liệu GeneCards, những MTQT như MAPK1, mTOR, STAT3 và HIF1A đều đóng vai trò thiết yếu trong các con đường truyền tín hiệu liên quan đến sinh lý bệnh của VMĐTĐ. Mặc dù chưa có nghiên cứu trực tiếp chứng minh tác động của Elemicin lên mục tiêu MAPK1, nhưng một nghiên cứu đã chỉ ra các thành phần trong tinh dầu, bao gồm cả Elemicin, có thể ảnh hưởng đến các con đường tín hiệu như PPAR, PI3K-Akt và MAPK, từ đó điều hòa phản ứng viêm, có thể ức chế sự phosphoryl hóa của các kinase trong con đường MAPK, bao gồm cả MAPK1 (ERK2). Từ đó làm giảm biểu hiện của các cytokine tiền viêm như IL-6 và TNF- α [5]. Một nghiên cứu khác cho thấy Alisol B 23-acetate có thể ức chế con đường PI3K/Akt/mTOR, từ đó kích hoạt quá trình autophagy và giảm stress oxy hóa trong các tế bào podocyte dưới điều kiện glucose cao [6]. Điều này cho thấy Alisol B có thể điều hòa mTOR, góp phần cải thiện tình trạng viêm và



tổn thương tế bào trong VMĐTĐ. Nghiên cứu trực tiếp về ảnh hưởng Gibberellic acid (GA3) lên hoạt động của STAT3, GA3 có thể cảm ứng biểu hiện của A20, một chất ức chế con đường NF- κ B, từ đó làm giảm viêm.

Đích tác động của các hợp chất trong KCĐHH

Kết quả nghiên cứu cho thấy các HCQT có ái lực liên kết với MTQT trong khoảng từ -4,2 đến -9,8 kJ/mol. Sự gắn kết giữa các HCQT và ĐTĐQT được giữ bền vững thông qua các liên kết hydro và lực tương tác Van der Waals (Hình 5). Điều này chứng minh các HCQT có khả năng gắn kết và tương tác tốt với các MTQT, thể hiện tiềm năng của HCQT trong việc tác động lên các mục tiêu trong cơ chế sinh bệnh học của bệnh VMĐTĐ. Các hợp chất như Elemicin, Alisol A, Alisol B, gibberellin (A12, A19, A20...), Hyoscyamine có tiềm năng tác động đến VMĐTĐ thông qua các mục tiêu sinh học như MAPK1, MTOR, STAT3 và HIF1A. Trong đó, STAT3 đóng vai trò quan trọng xuyên suốt tiến trình bệnh và việc ức chế STAT3 đã cho thấy hiệu quả rõ rệt trong giảm tổn thương bệnh lý VMĐTĐ [7]. Một đích tiềm năng khác là quá trình tự thực bào, với sự tham gia của MTOR và HIF1A; trong điều kiện glucose cao, MTOR được kích hoạt và ức chế tự thực bào, từ đó giúp tế bào sống sót và hạn chế tăng sinh mạch máu bất thường [8]. So với liệu pháp đơn mục tiêu, điều trị đa mục tiêu nhắm vào các con đường chuyển hóa như PI3K/Akt là hướng tiếp cận hợp lý. Nghiên cứu *in vivo* cho thấy KCĐHH giúp hạ đường huyết, cải thiện triệu chứng VMĐTĐ và làm chậm tổn thương đáy mắt thông qua giảm viêm và ức chế apoptosis qua PI3K/Akt cơ chế tương tự vai trò của mTOR trong tế bào. Trong *in vitro*, KCĐHH còn bảo vệ tế bào RPE khỏi tổn thương do glucose cao [9,10]. Do đó, cần thêm nghiên cứu thực nghiệm để làm rõ hệ thống protein liên quan trong VMĐTĐ.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy tác dụng của KCĐHH đối với VMĐTĐ là kết quả của sự phối hợp giữa nhiều hợp chất hoạt tính như Elemicin, Alisol A, Alisol B, gibberellin và Hyoscyamine, thông qua tác động lên các MTQT (MAPK1, MTOR, STAT3 và HIF1A). Những mục tiêu này có liên quan chặt chẽ đến cơ chế bệnh sinh của VMĐTĐ. Kết quả góp phần làm rõ cơ chế phân tử của KCĐHH, cung cấp cơ sở khoa học cho việc ứng dụng bài thuốc y học cổ truyền trong điều trị VMĐTĐ. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng còn một số hạn chế, chủ yếu liên quan đến việc thiếu các thử nghiệm thực nghiệm và lâm sàng để kiểm chứng hiệu quả thực sự của các hợp chất trong KCĐHH. Do đó, các nghiên cứu tiếp theo cần tập trung vào thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* để xác nhận tác dụng điều trị của từng hợp chất và khám phá sự tương tác giữa chúng. Tóm lại, nghiên cứu này mang đến những phát hiện đầy hứa hẹn, mở ra tiềm năng ứng dụng bài thuốc KCĐHH như một liệu pháp hiệu quả trong điều trị VMĐTĐ.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi trường Đại học khoa học Sức khỏe (UHS), Đại học Quốc gia TP.HCM (VNU-HCM).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ansari, P., Tabasumma, N., Snigdha, N. N., Siam, N. H., Panduru, R. V. N. R. S., Azam, S., Hannan, J. M. A., & Abdel-Wahab, Y. H. A. Diabetic Retinopathy: An Overview on Mechanisms, Pathophysiology and Pharmacotherapy. *Diabetology*, 2022, 3(1), pp.159-175. <https://doi.org/10.3390/diabetology3010011>.
2. Li, H. D., Li, M. X., Zhang, W. H., Zhang, S. W., & Gong, Y. B., Effectiveness and safety

- of traditional Chinese medicine for diabetic retinopathy: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *World journal of diabetes*, 2023, 14(9), pp.1422–1449. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i9.1422>.
3. **Hoàng, D. T. (n.d.).** *Phương tế học*, Nhà xuất bản Y học, chương 15, tr.647. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801814-9.00005-2>.
 4. **Chandran, U., Mehendale, N., Patil, S., Chaguturu, R., & Patwardhan, B.** Network Pharmacology. *Innovative Approaches in Drug Discovery*, 2017, pp.127–164.
 5. **Stojanović, N. M., Ranđelović, P. J., Simonović, M., Radić, M., Todorović, S., Corrigan, M., Harkin, A., & Boylan, F.** Essential Oil Constituents as Anti-Inflammatory and Neuroprotective Agents: An Insight through Microglia Modulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(10), 5168, <https://doi.org/10.3390/ijms25105168>.
 6. **Huang, Z., Xie, M., Wei, Y. et al.** Alisol B 23-Acetate Affects a Podocyte Injury Model by Inhibiting PI3K/AKT/mTOR Signaling. *Rev. Bras. Farmacogn*, 2024, 34, pp.991–1000, <https://doi.org/10.1007/s43450-024-00534-7>.
 7. **Hong, L., Lin, Y., Yang, X. et al.** A Narrative Review of STAT Proteins in Diabetic Retinopathy: From Mechanisms to Therapeutic Prospects. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11, pp.2005–2026, <https://doi.org/10.1007/s40123-022-00581-0>.
 8. **Casciano, F., Zauli, E., Rimondi, E., Mura, M., Previati, M., Busin, M., & Zauli, G.** The role of the mTOR pathway in diabetic retinopathy. *Frontiers in medicine*, 2023, 9, 973856, <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.973856>.
 9. **Zhao, C., Ma, G., Tao, S., Wang, M., Chen, Z., Fang, Y., & Shi, W.** Qi-Ju-Di-Huang-Pill delays the progression of diabetic retinopathy. *Journal of ethnopharmacology*, 323, 117751. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117>.
 10. **Owonikoko, T. K., & Khuri, F. R.** Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway: Biomarkers of success and tribulation. *American Society of Clinical Oncology educational book*. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 2013, 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e395. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e395.