

A Network Pharmacology Paradigm to Decipher the Mode of Action of Tangshen Formula in Diabetic Cardiomyopathy

Xiaoshuang YIN^{1,*}, Xiuming MIAO², Sara A. ALDOSSARY³, Ghulam MURTAZA⁴ & Xiaoli ZHANG^{5,*}

¹ Department of Nephrology, ²Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, No. 42, Cultural West Road, Jinan 250011, Shandong Province, China

³ Department of Pharmaceutical Sciences, College of Clinical Pharmacy, King Faisal University, Al-Ahsa 31982, Saudi Arabia

⁴ Department of Pharmacy, COMSATS University Islamabad, Lahore Campus 54000, Pakistan

⁵ Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, No. 42, Cultural West Road, Jinan 250011, Shandong Province, China

SUMMARY. Tangshen Formula (TSF) is a traditional Chinese medicine. Several studies have reported its effectiveness in diabetes mellitus (DM) and its complication, diabetic nephropathy. Since TSF is a mixture of seven herbs containing a large number of active ingredients, thus it is hypothesized that TSF could be effective for other DM complications, such as cardiovascular (CV) diseases. Thus, the aim of this study was to assess the possible interaction mechanism of TSF with CV functions by using network pharmacology paradigm. This systematic study involved the development of a chemical-target database by retrieving the chemical constituents of TSF and their molecular targets in *Homo sapiens*. From this database, CV system-related targets (CVSTs) were identified and evolved into an interaction network. This network was developed by STITCH 5.0 database and analyzed through gene ontology (GO) enrichment analysis using the ClueGO plugin. The number of retrieved TSF chemicals and their molecular targets was 611 and 631, respectively. Besides, the identified number of CVSTs was 39. The interaction network proposed several protein targets, such as SRC, JUN and STAT3, associated with CV functioning. GO enrichment analysis evolved to 67 GO terms. Most of these terms were found to have a close link with CV diseases. It is concluded that TSF interacts with CV functions through a number of pathways, such as temperature homeostasis, collagen catabolic process, and toll-like receptor signaling pathway, which argue that TSF could be effective for CV complications.

RESUMEN. La Fórmula Tangshen (TSF) es una medicina tradicional china. Varios estudios han informado su efectividad en la diabetes mellitus (DM) y su complicación, la nefropatía diabética. Dado que la TSF es una mezcla de siete hierbas que contienen una gran cantidad de ingredientes activos, se supone que la TSF podría ser efectiva para otras complicaciones de la DM, como las enfermedades cardiovasculares (CV). Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar el posible mecanismo de interacción de TSF con funciones CV mediante el paradigma de farmacología de red. Este estudio sistemático involucró el desarrollo de una base de datos de objetivos químicos mediante la recuperación de los componentes químicos de TSF y sus objetivos moleculares en el *Homo sapiens*. A partir de esta base de datos, los objetivos relacionados con el sistema CV (CVST) se identificaron y evolucionaron en una red de interacción. Esta red fue desarrollada por la base de datos STITCH 5.0 y analizada a través del análisis de enriquecimiento de ontología génica (GO) utilizando el complemento ClueGO. El número de químicos TSF recuperados y sus objetivos moleculares fue de 611 y 631, respectivamente. Además, el número identificado de CVST fue de 39. La red de interacción propuso varios objetivos de proteínas, como SRC, JUN y STAT3, asociados con el funcionamiento de CV. El análisis de enriquecimiento de GO evolucionó a 67 términos de GO. Se descubrió que la mayoría de estos términos tienen un vínculo estrecho con las enfermedades CV. Se concluye que la TSF interactúa con las funciones CV a través de una serie de vías, como la homeostasis de la temperatura, el proceso catabólico de colágeno y la vía de señalización del receptor tipo Toll, que argumentan que la TSF podría ser efectiva para las complicaciones CV.

KEY WORDS: cardiovascular diseases, ClueGO, molecular targets, STITCH, Tangshen Formula.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: zhangxl_2019@sina.com (X. Zhang); yinxsh2019@sina.com (X. Yin).