

# 基于网络药理学和分子对接研究绞股蓝防治糖尿病的作用机制

郑志忠<sup>1,2\*</sup>, 黄飞<sup>2</sup>, 明艳林<sup>1</sup>, 陈菲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福建省亚热带植物研究所 福建省亚热带植物生理生化重点实验室, 厦门 361006;

<sup>2</sup>福州理工学院 生命科学与健康学院, 福州 350506

**摘要:**为了探讨绞股蓝防治糖尿病的作用机制,本研究利用网络药理学和分子对接方法,对绞股蓝的有效成分及药理作用进行研究。本研究通过 TC MSP、SwissTargetPrediction 和 GeneCards 等数据库,分别检索并筛选得到 20 个绞股蓝有效成分和 155 个绞股蓝防治糖尿病的潜在作用靶点,再经 STRING 数据库进行蛋白-蛋白互作筛选,得 57 个关键靶点。通过 GO 富集和 KEGG 通路分析,得到 20 个生物过程、20 个分子功能、17 个细胞组分,以及 20 条主要的信号通路,涉及到 12 个绞股蓝有效成分和 53 个关键靶点。分子对接结果表明高圣草酚、鼠李秦素与 MAPK8、PIK3CA 等关键靶点结合自由能较低。总之,绞股蓝防治糖尿病的主要机制可能通过 PI3K-Akt 以及胰岛素抵抗等信号通路来调控胰岛素以及相关细胞增殖、凋亡和迁移等生物学过程进而达到防治糖尿病的目的。

**关键词:**绞股蓝,糖尿病,网络药理学,分子对接,血糖

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)Suppl-0147-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.S.017

## Mechanism of *Gynostemma pentaphyllum* in the prevention and treatment of diabetes based on network pharmacology and molecular docking

ZHENG Zhi-zhong<sup>1,2\*</sup>, HUANG Fei<sup>2</sup>, MING Yan-lin<sup>1</sup>, CHEN Fei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Fujian Province for Physiology and Biochemistry of Subtropical Plant, Fujian Institute of Subtropical Botany, Xiamen 361006, China; <sup>2</sup>College of Life and Health Sciences, Fuzhou Institute of Technology, Fuzhou 350506, China

**Abstract:**To explore the mechanism of *G. pentaphyllum* in the prevention and treatment of diabetes, this study employed network pharmacology and molecular docking methods to investigate the effective ingredients and pharmacological effects of *G. pentaphyllum*. Through databases such as TC MSP, SwissTargetPrediction, and GeneCards, 20 active ingredients of *G. pentaphyllum* and 155 potential targets in the prevention and treatment of diabetes were retrieved and screened. Subsequently, using the STRING database, 57 key targets were obtained through protein-protein interaction screening. GO enrichment and KEGG pathway analysis identified 20 biological processes, 20 molecular functions, 17 cell ingredients, and 20 major signaling pathways involving 12 active ingredients of *G. pentaphyllum* and 53 key targets. Molecular docking results indicated that 3'-methylesteriodictyol and Rhamnazin exhibited lower binding free energy with key targets such as MAPK8 and PIK3CA. In conclusion, the main mechanism of *G. pentaphyllum* in the prevention and treatment of diabetes may involve regulating insulin and related cellular proliferation, apoptosis, and migration processes through signaling pathways such as PI3K-Akt and insulin resistance.

**Key words:** *Gynostemma pentaphyllum*; diabetes; network pharmacology; molecular docking; blood glucose

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以血糖升高为主要特征的代谢紊乱综合征。该病的发生与遗传因素、环境因素和免疫因素等多种因素密切相关。

由于机体胰岛功能的受损和减退,胰岛素分泌减少或出现胰岛素抵抗现象,导致血糖升高,引发糖尿病。截至 2021 年底,全球糖尿病患者数量高达 5.4 亿人,糖尿病已成为世界第一大慢性疾病。长期的高血糖状态会对肾、心脏、神经等组织器官造成慢性

收稿日期:2023-08-28

接受日期:2024-04-12

基金项目:厦门重大科技计划(3502Z20211006);福州理工学院科研基金(FTKY2023019)

\*通信作者 Tel:86-592-2063336;E-mail:zhizhong29@163.com

损伤,严重影响患者的生活质量,目前糖尿病及其并发症造成的死亡率占总死亡率的12%。

中药在防治糖尿病方面具有多靶点、多环节、多方式的治疗措施,显示出较好的效果<sup>[1]</sup>。中药治疗不仅可以调节机体内环境的代谢紊乱,改善胰岛功能,促进胰岛素分泌,降低血糖水平,而且还可以改善胰岛素抵抗现象,提高机体对胰岛素的敏感性,进一步控制血糖水平。绞股蓝(*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino, *G. pentaphyllum*)是一种常见的中药,属于葫芦科绞股蓝属,其性寒,味苦、甘,归肺、脾、肾经,在中医中被广泛使用。绞股蓝富含多糖和黄酮等多种化合物,但其最主要的活性成分是绞股蓝皂苷,化学结构与人参皂苷极其相似。1986年,国家科教委提出的“星火计划”中,绞股蓝被列为待开发的名贵中草药之首。经过大量的临床药理学研究,绞股蓝被证实了具有治疗多种疾病的药用价值,包括抗肿瘤、免疫调节、降血糖和调脂等,且其药物不良反应少,因此被誉为“南方人参”<sup>[2]</sup>。

网络药理学是一种利用高通量筛选、网络可视化以及分析技术来揭示药物、靶点、疾病之间复杂的生物网络关系的研究方法。其核心思想是通过分析药物对生物网络的影响,预测药物的药理学机制,为药物研发提供新的思路。网络药理学,因其整体性、系统性的特点与中医药整体观、辨证论治原则一致,被广泛应用于中药研究<sup>[3]</sup>。通过运用网络药理学方法,可以更准确地阐明中药的作用机制和作用靶点,进而提高药物的疗效并降低不良反应的发生率。

本研究以网络药理学为指导,深入探讨了绞股蓝对糖尿病的防治作用机制,对其作用靶点及作用通路进行了系统研究,旨在为有效控制血糖、改善糖尿病患者的临床症状提供理论基础,同时也为降糖药物的研发提供新的方向。

## 1 软件与方法

### 1.1 绞股蓝活性成分的潜在靶点预测

活性成分筛选:通过 TCMSp 数据库(<https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)<sup>[4]</sup>,筛选绞股蓝活性成分信息,获得20个活性成分。筛选条件:口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ ,类药性(drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$ 。

靶点筛选:将活性成分的 SMILES 输入到 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)<sup>[5]</sup>进行筛选潜在靶点。筛选条件:可能

性值 Probability  $\geq 0.05$ 。

规范化:将潜在靶点输入到 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)<sup>[6]</sup>,用以标准化基因名,删去重复靶点信息,获得靶点库。筛选条件:“homo sapiens”和“reviewed”UniProtID。

### 1.2 糖尿病相关靶点的收集及共同靶点的筛选

通过在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)<sup>[7]</sup>中搜索关键词“diabetes”,并筛选出2000个糖尿病相关靶点,并按“1.1”的方法标准化基因名。将绞股蓝活性成分潜在靶点和糖尿病相关靶点输入到韦恩图绘制平台中,交集部分即为两者的共同靶点。

### 1.3 共同靶点的 PPI 网络构建

首先,将共同靶点导入到 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),选择物种为 Homo sapiens,并选择导出 tsv 文件,获得所有共同靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)数据。其次,采用 Cytoscape 3.8 软件构建绘制共同靶点 PPI 网络图。最后,再利用 Cytoscape 软件内置插件 NodeTable 工具导出文件,计算靶点相应属性信息,自由度(degree)、介数中心度(betweenness centrality, BC)和邻里连通性(closeness centrality, CC)。

### 1.4 GO 分析和 KEGG 通路分析

将“1.3”的重要靶点导入 Metascape 数据平台(<https://metascape.org/>)<sup>[8]</sup>,以种族“H. sapiens”、 $P < 0.01$ 为筛选条件,进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。然后,使用微生信在线平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)以靶点富集数目为纵坐标,生物过程、细胞组分以及分子功能为横坐标进行可视化绘制 GO 分析条状图。最后,根据 KEGG 通路分析结果,选择  $P$  值较小的前20个关键靶点绘制 KEGG 富集气泡图。

### 1.5 “药物-成分-靶点-通路”网络构建与分析

将绞股蓝活性成分和20个关键靶点导入 Cytoscape 3.8 软件,构建“活性成分-靶点-通路”网络图。然后利用 network analyzer 进行拓扑参数分析,最后,在 KEGG 数据库(<https://www.kegg.jp/>)中分析主要通路信息,整理出绞股蓝与调节血糖相关性最高的通路。

### 1.6 分子对接

利用 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)

org/)<sup>[9]</sup>,获取4个关键靶点对应的蛋白质的PDB文件;利用PubChem数据库(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),获取绞股蓝4个关键活性成分的sdf文件;再利用PyMOL和AutodDockTools软件对关键靶点进行加氢、计算电荷数、确定原子刚性性质等预处理。

以AutoGrid4软件和AutodDock4软件进行关键活性成分和关键靶点的对接,模拟核心活性成分与靶点作用的过程,从而获得两者之间的最低结合自由能;同时,借助PyMOL软件对关键靶点和活性成

分的最低结合自由能数据进行可视化处理,获得含有对接基团名称、氢键距离等信息的靶点与活性成分对接可视化结果图。

## 2 结果与分析

### 2.1 绞股蓝活性成分以及有效靶点

在TCMSP数据库中,共检索到202个绞股蓝化学成分,筛选保留了20个绞股蓝有效成分,编号为JGL1~JGL20(见表1)。20个绞股蓝有效成分经SwissTargetPrediction数据库筛选去重后,获得333个绞股蓝的潜在靶点。

表1 20个绞股蓝有效成分  
Table 1 Twenty activity ingredients of *G. pentaphyllum*

| 编号<br>ID | 成分<br>Ingredient   | 度值<br>Degree | 口服生物<br>利用度<br>OB(%) | 类药性<br>DL |
|----------|--|--------------|----------------------|-----------|
| JGL1     | 环黄杨碱 Cyclobuxine   | 2            | 84.48                | 0.7       |
| JGL2     | 高圣草酚 3'-Methyleriodytyol   | 81           | 51.61                | 0.27      |
| JGL3     | 鼠李秦素 Rhamnazin   | 104          | 47.14                | 0.34      |
| JGL4     | (24S)-Ethylcholesta-5,22,25-trans-3 $\beta$ -ol  | 3            | 46.91                | 0.76      |
| JGL5     | 槲皮素 Quercetin  | 104          | 46.43                | 0.28      |
| JGL6     | 4 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -Dimethyl-5 $\alpha$ -ergosta-7,9(11),24(28)-trien-3 $\beta$ -ol | 4            | 46.29                | 0.76      |
| JGL7     | Cucurbita-5,24-dienol  | 3            | 44.02                | 0.74      |
| JGL8     | 异岩藻甾醇 Isofucosterol  | 43           | 43.78                | 0.76      |
| JGL9     | 菠菜甾醇 Spinasterol   | 58           | 42.98                | 0.76      |
| JGL10    | 胆固醇 Cholesterol  | 47           | 37.87                | 0.68      |
| JGL11    | Gypenoside XXXVI_qt  | 109          | 37.85                | 0.78      |
| JGL12    | Gypenoside XXXV_qt   | 83           | 37.75                | 0.25      |
| JGL13    | 菜油甾醇 Campesterol   | 20           | 37.73                | 0.78      |
| JGL14    | 谷甾醇 Sitosterol   | 45           | 37.58                | 0.71      |
| JGL15    | Ginsenoside f2   | 22           | 36.91                | 0.75      |
| JGL16    | Gypenoside XII   | 21           | 36.43                | 0.25      |
| JGL17    | Gypentonoside A_qt   | 109          | 36.43                | 0.25      |
| JGL18    | Ruvoside_qt  | 84           | 36.13                | 0.8       |
| JGL19    | Gypenoside XXVIII_qt   | 94           | 36.12                | 0.76      |
| JGL20    | Gypenoside XXVII_qt  | 34           | 34.24                | 0.25      |

### 2.2 绞股蓝活性成分-靶点网络分析

将绞股蓝活性成分及其潜在靶点等相关数据,导入Cytoscape 3.8软件中,生成绞股蓝活性成分-靶点网络图,如图1所示。图中六边形代表20个绞股蓝活性成分,方块代表333个潜在靶点。形状大小则是根据自由度进行设置,自由度越高则形状越大,相应的活性成分也越关键,前5分别是gypenoside

XXXVI\_qt、gypentonoside A\_qt、鼠李秦素、槲皮素、gypenoside XXVIII\_qt。

### 2.3 共同靶点的筛选

将绞股蓝活性成分潜在靶点和糖尿病相关靶点,做交集,共得到155个共同靶点,占总靶点7.1%,并绘制成韦恩图(见图2)。

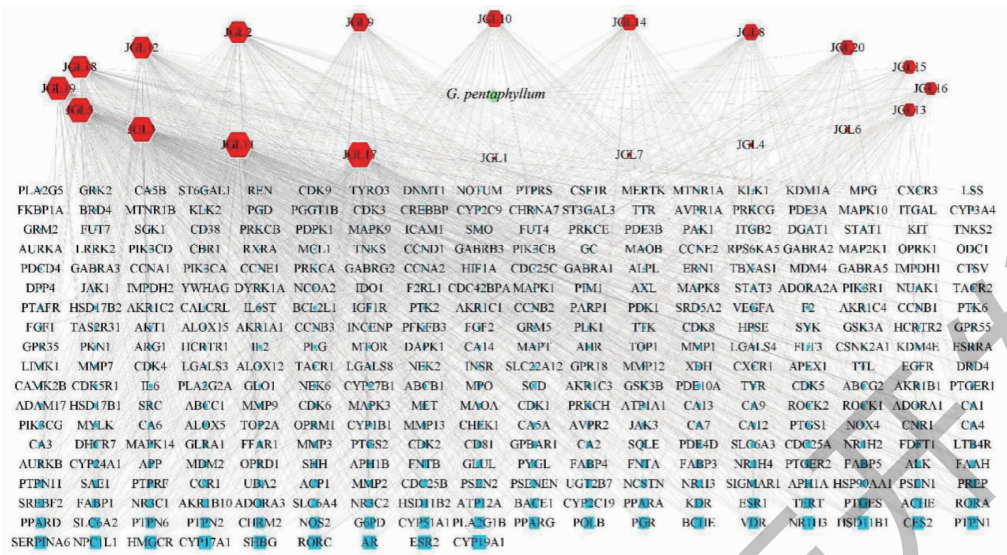


图 1 绞股蓝活性成分-靶点网络

Fig. 1 The ingredients-target network of *G. pentaphyllum*

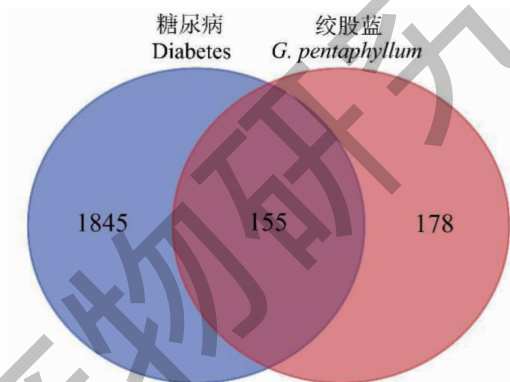


图 2 共同靶点的韦恩图

Fig. 2 Venn plot of common targets

### 2.4 关键靶点的 PPI 筛选

通过 Cytoscape 3.8 软件对 PPI 网络进行筛选并可视化处理,通过计算靶点相应的属性信息,并获得对应的自由度 degree、BC 和 CC,将中位数作为评定基础,筛选大于中位数的相关数据,即  $degree >$

$20$ 、 $BC > 0.002$ 、 $CC > 0.502$ ,最终获得 57 个关键靶点(见图 3)。图中形状大小则是根据自由度进行设置,自由度越高则形状越大,相应的靶点也越关键,前 10 关键靶点分别是 IL6、VEGFA、SRC、EGFR、MAPK3、PPARG、STAT3、PTGS2、HIF1A、MTOR。

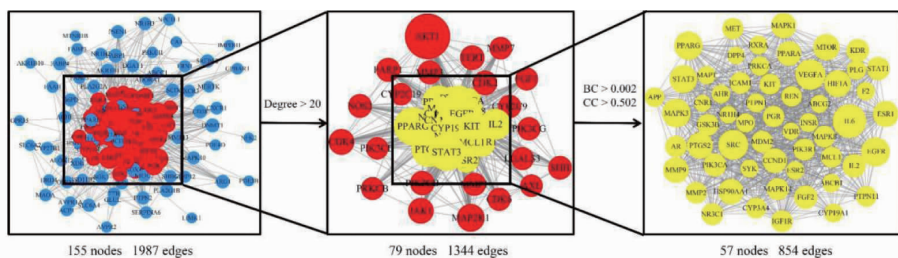


图 3 关键靶点筛选

Fig. 3 Screening of key target

### 2.5 GO 分析和 KEGG 通路分析

将 57 个关键靶点导入 Metascape 数据库中,进行 GO 富集分析以及 KEGG 通路分析,并对获得的信息条目进行详细分类,采用相似度量,相似度大于 0.3 的子树被认为是聚类。生物过程、分子功能各有 20 个条目,细胞组分则有 17 个较有意义的条目,见图 4。主要涉及的生物过程有激素反应(response to hormone, GO:0009725)、细胞迁移的正向调控(positive regulation of cell migration, GO:

0030335)、生殖结构发育(reproductive structure development, GO:0048608)等;细胞组分有膜筏(membrane raft, GO:0045121)、受体复合物(receptor complex, GO:0043235)、膜侧(side of membrane, GO:0098552)等;分子功能有激酶结合(kinase binding, GO:0019900)、蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性(protein serine/threonine/tyrosine kinase activity, GO:0004712)、蛋白质结构域特异性结合(protein domain specific binding, GO:0019904)等。

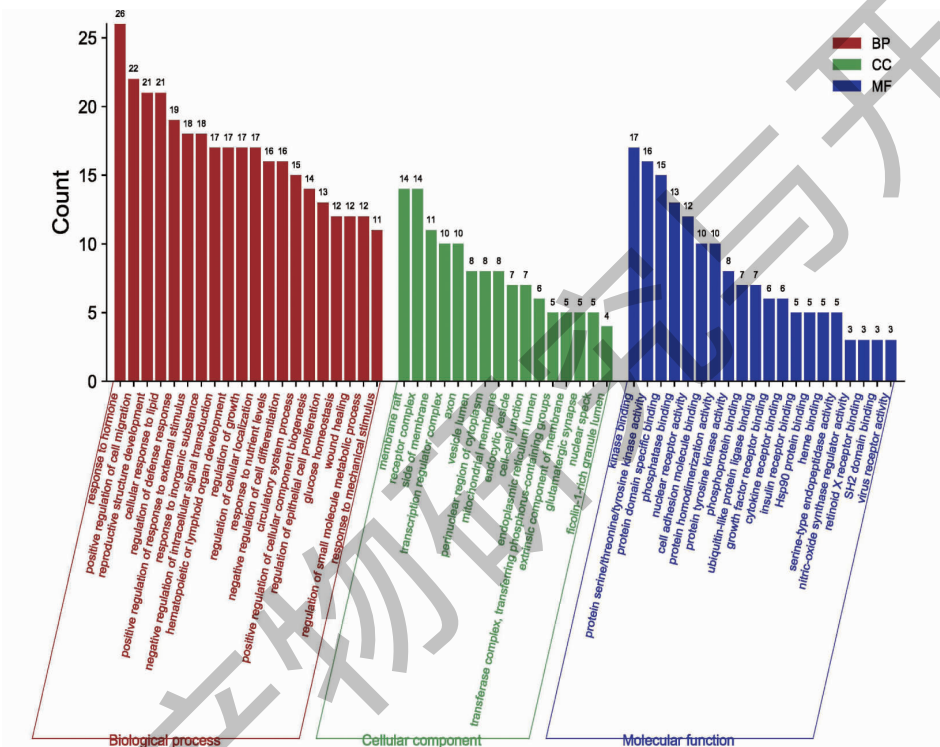


图 4 GO 功能富集分析

Fig. 4 The analysis of the enrichment of the GO function

KEGG 通路分析共获 216 条信号通路,选取 *P* 值最小的前 20 条进行可视化分析(见图 5 和表 2)。靶点集合数量越大,对应的气泡值越大,颜色越黑。主要涉及的途径有癌症途径(hsa05200, Pathways in cancer)、癌症中蛋白多糖(hsa05205, proteoglycans in cancer)、化学致癌作用-受体激活(hsa05207, chemical carcinogenesis-receptor activation)、PI3K-Akt 信号通路(hsa04151, PI3K-Akt signaling pathway)、胰岛素抵抗(hsa04931, insulin resistance)等。

### 2.6 “活性成分-靶点-通路”网络图与分析

将 KEGG 分析中 *P* 值较小的相关成分、靶点、通路等信息,导入 Cytoscape3.8 中,构建“活性成分-

靶点-通路”网络(见图 6、表 3 和表 4)。图中共有 86 个节点,268 条相互作用的边,12 个活性成分,53 个关键靶点。六边形代表活性成分,方块代表调节血糖的关键靶点,菱形则代表通路。图中形状大小则是根据自由度进行设置,自由度越高则形状越大,相应的活性成分、靶点、信号通路也越关键。经过 KEGG 数据库查询,胰岛素抵抗(hsa04931)是与糖尿病相关性最高的通路,结合上述关键的活性成分、靶点,筛选出自由度最高的前 4 个有效成分高圣草酚、鼠李素、gypenoside XXXVI\_qt、ginsenoside f2 和前 4 个关键靶点 MTOR、MAPK8、IL6、PIK3CA,进行下一步分子对接。

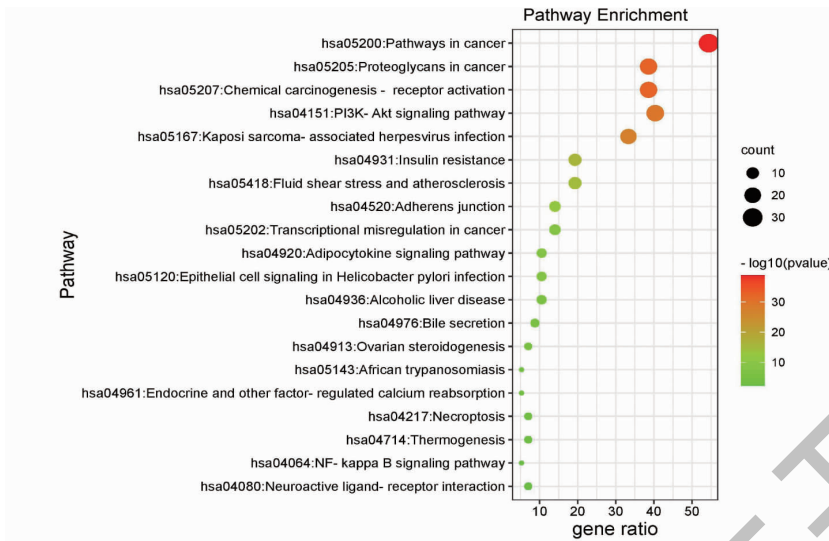


图 5 信号通路条目富集气泡图

Fig. 5 Bubble diagram of signal pathway entries enrichment

表 2 KEGG 富集分析结果

Table 2 The KEGG enrichment analysis results

| KEGG 编号<br>KEGG ID | KEGG 通路<br>KEGG Pathway                                       | 数量<br>Count | $-\log(P)$ |
|--------------------|---|-------------|------------|
| hsa05200           | 癌症通路 Pathways in cancer                                       | 31          | 38.88      |
| hsa05205           | 癌症蛋白多糖 Proteoglycans in cancer                                | 22          | 32.75      |
| hsa05207           | 化学致癌-受体激活 Chemical carcinogenesis-receptor activation         | 22          | 32.42      |
| hsa04151           | PI3K-Akt 信号通路 PI3K-Akt signaling pathway                      | 23          | 29.16      |
| hsa05167           | 卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染 Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection | 19          | 27.34      |
| hsa04931           | 胰岛素抵抗 Insulin resistance                                      | 11          | 15.93      |
| hsa05418           | 流体剪应力与动脉粥样硬化 Fluid shear stress and atherosclerosis           | 11          | 14.7       |

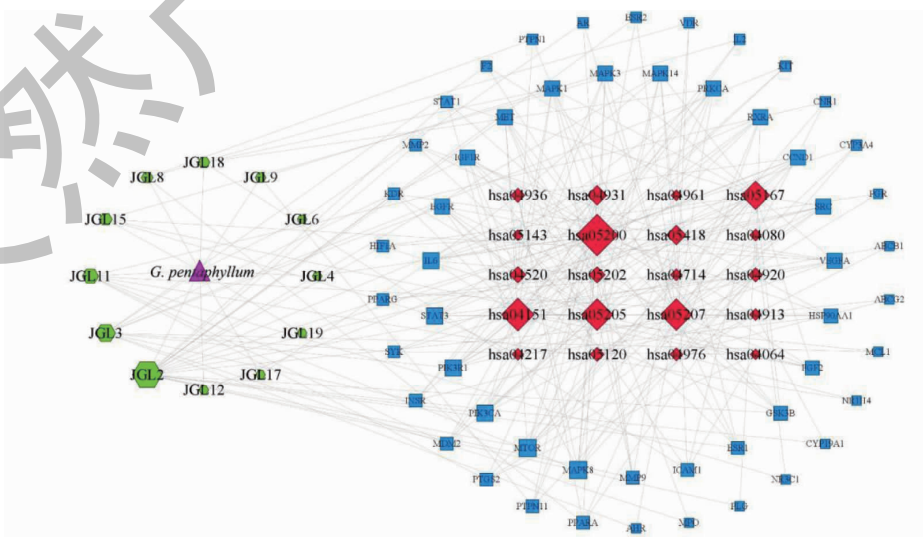


图 6 “活性成分-靶点-通路”网络

Fig. 6 Active ingredients-target-pathway network

表 3 关键活性成分分析表

Table 3 Analysis of key active ingredients

| 成分<br>Ingredient   | 度值<br>Degree |
|--|--------------|
| 高圣草酚 3'-Methyleriodietylol   | 20           |
| 鼠李素 Rhamnazin  | 11           |
| Gypenoside XXXVI_qt  | 8            |
| Ginsenoside f2   | 5            |
| 异岩藻甾醇 Isofucosterol  | 4            |
| Ruvoside_qt  | 4            |
| 菠菜甾醇 Spinasterol   | 3            |
| (24S)-ethylcholesta-5,22,25-trans-3 $\beta$ -ol  | 2            |
| 4 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -Dimethyl-5 $\alpha$ -ergosta-7,9(11),24(28)-trien-3 $\beta$ -ol | 2            |
| Gypenoside XXXV_qt   | 2            |
| Gypentonoside A_qt   | 2            |
| Gypenoside XXVIII_qt   | 2            |

表 4 关键靶点分析表

Table 4 Key target analysis

| 靶点<br>Target | 度值<br>Degree | 靶点<br>Target | 度值<br>Degree | 靶点<br>Target | 度值<br>Degree | 靶点<br>Target | 度值<br>Degree | 靶点<br>Target | 度值<br>Degree |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| MTOR         | 9            | MET          | 7            | PTPN11       | 5            | HIF1A        | 4            | ABCB1        | 2            |
| MAPK8        | 9            | MAPK1        | 7            | ICAM1        | 5            | PTPN1        | 3            | ABCG2        | 2            |
| IL6          | 8            | MAPK3        | 7            | MMP9         | 5            | CYP3A4       | 3            | NR1H4        | 2            |
| PIK3CA       | 8            | RXRA         | 7            | MDM2         | 5            | VDR          | 3            | CYP19A1      | 2            |
| PIK3R1       | 8            | CCND1        | 7            | PTGS2        | 5            | CNR1         | 3            | NR3C1        | 2            |
| STAT3        | 8            | PRKCA        | 7            | ESR1         | 5            | F2           | 3            | PLG          | 2            |
| MAPK14       | 7            | GSK3B        | 6            | KDR          | 4            | AR           | 3            | AHR          | 2            |
| SRC          | 7            | HSP90AA1     | 6            | MMP2         | 4            | ESR2         | 3            | PGR          | 2            |
| VEGFA        | 7            | FGF2         | 6            | PPARG        | 4            | IL2          | 3            | MCL1         | 2            |
| EGFR         | 7            | INSR         | 5            | STAT1        | 4            | KIT          | 3            |              |              |
| IGF1R        | 7            | PPARA        | 5            | SYK          | 4            | MPO          | 2            |              |              |

## 2.7 分子对接结果

分子对接时,一般认为蛋白与配体之间的联系紧密度可以用结合自由能来表示,结合自由能越低表示化合物与蛋白更易结合,作用效果也更强。在绞股蓝有效成分和关键靶点进行分子对接的同时,选择二甲双胍为分子对接的阳性对照,主要由于二甲双胍能够通过减少肝脏内葡萄糖生成、抑制肠道内葡萄糖吸收,并增加肌肉组织对葡萄糖摄取和改善胰岛素敏感性,从而达到控制血糖的效果<sup>[10]</sup>,是

临床降糖首选药。结果如表 5 和图 7 所示,各个有效成分与 4 个关键靶点的结合自由能总和从低到高分别为:高圣草酚(-16.58 kcal/mol)、鼠李素(-13.38 kcal/mol)、ginsenoside f2(-11.74 kcal/mol)、gypenoside XXXVI\_qt(-6.95 kcal/mol)。此外,高圣草酚比阳性对照二甲双胍的-15.11 kcal/mol 还要低 1.47 kcal/mol,且与 MAPK8 和 PIK3CA 的结合自由能最低,为-6.32 kcal/mol 和-3.65 kcal/mol。由此可见,高圣草酚可能成为一种新型的防治糖尿病药物。

表 5 有效成分与关键靶点的结合自由能

Table 5 Binding free energy between active constituents and key targets

| 成分<br>Constituent         | 结合自由能 Binding free energy (kcal/mol) |       |       |        | 总和 Sum<br>(kcal/mol) |
|---------------------------|--------------------------------------|-------|-------|--------|----------------------|
|                           | MTOR                                 | MAPK8 | IL6   | PIK3CA |                      |
| 二甲双胍 Metformin            | -4.21                                | -3.76 | -3.51 | -3.63  | -15.11               |
| 高圣草酚 3'-Methyleriodictyol | -3.89                                | -6.32 | -2.72 | -3.65  | -16.58               |
| 鼠李素 Rhamnazin             | -3.5                                 | -3.74 | -3.42 | -2.72  | -13.38               |
| Ginsenoside 12            | -0.74                                | -3.48 | -4.52 | -3.00  | -11.74               |
| Gypenoside XXXVI Qt       | -1.41                                | -1.73 | -1.69 | -2.12  | -6.95                |

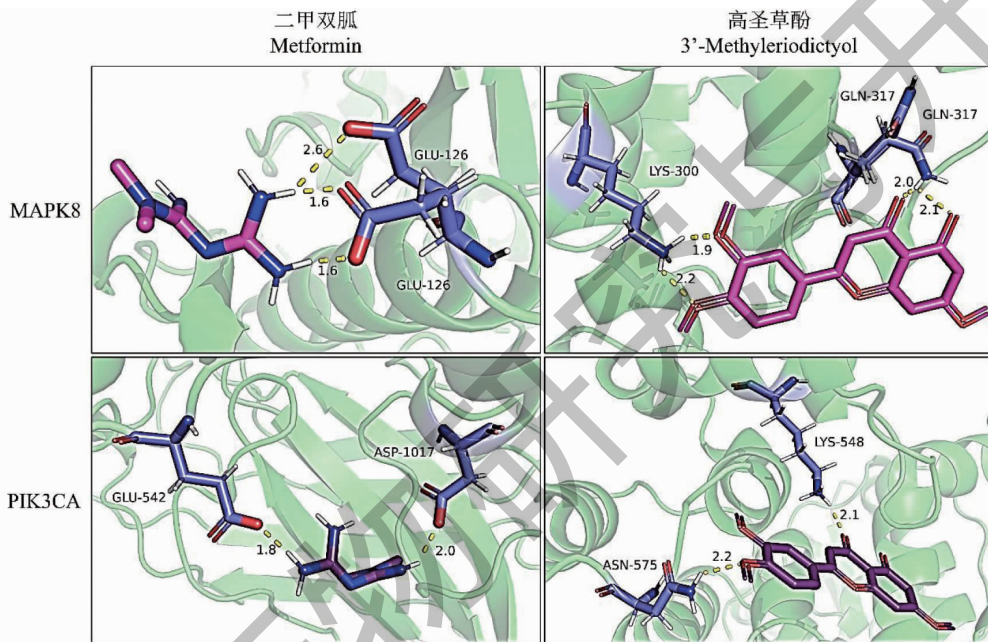


图 7 药物与关键靶点的分子对接图

Fig. 7 Molecular docking diagram of drugs with key targets

### 3 讨论和结论

据大量国内外研究证实,绞股蓝具有显著的调节血糖作用。绞股蓝中的皂苷类物质能够促进胰岛细胞的分泌,降低机体内血糖浓度,但一般认为多糖才是绞股蓝防治糖尿病的主要有效成分<sup>[11]</sup>。同时其含有其他生物活性物质,如黄酮类物质,能有效抑制 $\alpha$ -淀粉酶活性,减缓淀粉酶的水解过程,降低消化道中单糖的含量,达到降血糖的目的<sup>[12]</sup>。

本研究通过“活性成分-靶点-通路”网络进行分析,绞股蓝防治糖尿病的有效成分除了绞股蓝多糖之外,可能是以黄酮类为主,绞股蓝皂苷为辅,共同达到防治糖尿病的目的。根据关键靶点的 GO 富集分析发现,主要涉及的生物过程有激素反应等,细胞组分有膜筏、受体复合物等,分子功能有激酶结合、

蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性等。KEGG 通路分析显示,癌症相关通路,胰岛素抵抗等糖尿病相关通路高度相关,糖尿病被认为是癌症的危险因素之一<sup>[13]</sup>。除了癌症相关通路之外,PI3K-Akt 信号通路、胰岛素抵抗是与绞股蓝防治糖尿病相关性最大的两个通路。PI3K-Akt 信号通路在脂肪形成中影响脂肪细胞增殖,并且是调控血糖平衡的重要通路<sup>[14]</sup>。胰岛素抵抗是指各种原因引起的胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体代偿性地分泌过多胰岛素以维持血糖稳定的现象<sup>[15]</sup>。绞股蓝则可能通过 PI3K-Akt 信号通路来促进细胞对血糖的摄取和利用以及调节葡萄糖激酶的活性来维持血糖水平的稳定以及提高胰岛素敏感性来改善胰岛素抵抗情况<sup>[16]</sup>。分子对接结果则显示,绞股蓝有效成



分中的黄酮类化合物,如高圣草酚、鼠李秦素等与PI3K-Akt、胰岛素抵抗等信号通路中的一些关键靶点,如MAPK8和PIK3CA具有较强的结合活性,效果甚至比阳性对照药物二甲双胍更强,皂苷类化合物次之。

综上所述,本研究结合网络药理学基本原理对绞股蓝防治糖尿病的作用机制进行了详细分析,推测绞股蓝防治糖尿病的主要机制,是通过高圣草酚、鼠李秦素等成分作用于MAPK8、PIK3CA等靶点,通过以PI3K-Akt及胰岛素抵抗通路等信号通路来调控胰岛素以及相关细胞增殖、凋亡和迁移等生物学过程进而达到防治糖尿病的目的;同时鼠李秦素也具有抗癌作用<sup>[17]</sup>;共同体现了绞股蓝多成分,多靶点,多通路共同防治糖尿病的特点,为之后深入研究其药理作用机制提供新的思路。然而,本研究还存在一定的不足,仅借助数据库现有已验证数据对绞股蓝防治糖尿病的作用机制进行预测,还需要通过进一步的基础研究和临床研究进行验证,如高圣草酚、鼠李秦素等在绞股蓝中的含量,以及用药方式<sup>[18]</sup>等。

#### 参考文献

- 1 Wang TZ, Wang S, Ma P, et al. Study on anti-hyperglycemia effect of aqueous extract from *Gynostemma pentaphyllum* leaves on diabetes rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2020, 51: 2828-2834.
- 2 Zheng Y, Li N, Zheng ZZ, et al. Advances in research on bioactivity and biotransformation of gypenoside [J]. *Food Sci* (食品科学), 2018, 39: 324-333.
- 3 Zou K, Guo WS, Deng YW, et al. Molecular mechanism of curcumin in the treatment of knee osteoarthritis based on bioinformatics and network pharmacology [J]. *Chin J Tissue Eng Res* (中国组织工程研究), 2021, 25: 5132-5140.
- 4 Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- 5 Antoine D, Olivier M, Vincent Z. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: W357-W364.
- 6 Alex B, Maria-Jesus M, Sandra O, et al. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 51: D523-D531.

- 7 Poe M, Williams MN, Greenfield NJ, et al. Dihydrofolate reductase from a methotrexate-resistant *Escherichia coli*: proton magnetic resonance studies of complexes with folate and methotrexate. [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1975, 67: 240-247.
- 8 Zhou Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 1523.
- 9 Berman HM. The protein data bank [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28: 235-242.
- 10 Yang SR, Ma YF, Song X. Study on the mechanism of metformin in reducing blood sugar [J]. *Chin Remedies Clin* (中国药物与临床), 2018, 18: 2033-2034.
- 11 Wang Z, Zhao X, Liu X, et al. Anti-diabetic activity evaluation of a polysaccharide extracted from *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018: 209-214.
- 12 Liu HX. Studies on fractions of *Gynostemma pentaphyllum* with antihyperglycemic bioactivity in diabetes model mice [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine (湖北中医药大学), 2012.
- 13 Xu Y, Li ZX, Ma Y, et al. Cancer disease burden attributable to type 2 diabetes mellitus among adults in China, 1990-2019 [J]. *China Cancer* (中国肿瘤), 2022, 31: 959-966.
- 14 Su Y, Wang L, Chang XN, et al. Mechanism of *Gynostemma pentaphyllum* on prevention and treatment of obesity based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Sci Tech Food Ind* (食品工业科技), 2022, 43: 12-23.
- 15 Yu JX, Zhang HW, Wang L, et al. Research progress in the treatment mechanism of traditional Chinese medicine for ameliorating insulin resistance [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med* (辽宁中医药大学学报), 2024, 26: 157-164.
- 16 Zhu K, Tian S, Wang H, et al. Study on effect of gypenosides on insulin sensitivity of rats with diabetes mellitus via regulating NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2021, 46: 4488-4496.
- 17 Wang SS, Liu Y, Zhang XT, et al. Rhamnazin enhanced anti-tumor efficacy of anti-PD-1 therapy for lung cancer in mice through inhibition of PD-L1 expression [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2023, 60: 63-73.
- 18 Xie Y, Zhou N, Sun ZW, et al. Comparative pharmacokinetics of homoeriodictyol in rats after intraperitoneal and intravenous administration of *Ficus sarmentosa* var. *henryi* extracts [J]. *J Shenyang Med Coll* (沈阳医学院学报), 2018, 20: 332-335.