

基于网络药理学和分子对接探究广佛手成分的降血糖作用机制

马文聪 吴宇箫 钟 诚 周爱梅

(华南农业大学食品学院, 广东 广州 510642)

摘要: [目的] 基于网络药理学研究广佛手成分降血糖的潜在作用靶点。[方法] 采用 TTD 数据库、Drugbank 数据库、OMIM 数据库和 DisGeNET 数据库筛选 2 型糖尿病 (T2DM) 和高血糖相关基因, 借助文献收集广佛手成分, 结合 Swiss 数据库预测其潜在作用靶点。在此基础上, 结合 STRING 数据库筛选关键蛋白, 运用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“疾病—活性成分—靶点—通路”关系网络。功能注释方面, 进一步通过 DAVID 6.8 数据库开展基因本体论 (GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。最终, 通过 AutoDock Vina 将广佛手成分活性靶点与关键靶点进行分子对接。[结果] 通过网络药理学筛选得到广佛手成分与疾病靶点交集后得到 551 个相关靶点, 构建“成分—靶点—疾病”网络关系图和疾病蛋白质与蛋白质之间的相互作用网络图得到 Degree 值排名前 10 的成分和靶点, 通过 KEGG 富集通路筛选出 3 条与降血糖相关的信号通路。得到广佛手 2 个主要与降血糖相关的成分 (白当归脑和 6', 6', 7', 7'-四甲氧基-3, 3'双香豆素), 3 个相关的靶点 (*HSP90AA1*、*PIK3CA*、*PIK3CD*) 及相关通路 (PI3K-Akt 信号通路、胰岛素抵抗和 HIF-1 信号通路), 将得到的靶点与通路进行分子对接, 得到白当归脑对接 *HSP90AA1* 和 *PIK3CA* 的结合能分别为 -32.6 , -34.7 kJ/mol, 6', 6', 7', 7'-四甲氧基-3, 3'双香豆素对接 *PIK3CD* 和 *PIK3CA* 的结合能分别为 -35.1 , -37.6 kJ/mol。[结论] 推测白当归脑和 6', 6', 7', 7'-四甲氧基-3, 3'双香豆素为广佛手降血糖的主要成分, 其可能通过 *HSP90AA1*、*PIK3CA*、*PIK3CD* 等靶点作用于 PI3K-Akt 信号通路、胰岛素抵抗和 HIF-1 信号通路等生物过程来降低血糖。

关键词: 网络药理学; 分子对接; 广佛手; 降血糖; T2DM

Exploration on hypoglycemic mechanism of components in Guangdong finger citron based on network pharmacology and molecular docking

MA Wencong WU Yuxiao ZHONG Cheng ZHOU Aimei

(College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou, Guangdong 510642, China)

Abstract: [Objective] To study the potential targets of hypoglycemic effects of components in Guangdong Finger Citron (GFC) based on network pharmacology. [Methods] Genes associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hyperglycemia are screened using the TTD, DrugBank, OMIM, and DisGeNET databases. Active components of GFC are collected from literature, and potential targets are predicted using the Swiss database. Based on this, key proteins are then identified through the STRING database, and a "disease-active-component-target-pathway" network was constructed using Cytoscape 3.7.1. Functional annotation is further carried out by performing gene ontology (GO) enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses through the DAVID 6.8 database. Finally, molecular docking of the active components of GFC with key targets was performed using AutoDock Vina. [Results] Through network pharmacology, a total of 551 relevant targets were identified by intersecting the GFC components with disease targets. A "component-target-disease" network is constructed, and the interactions between disease-related proteins are analyzed. The top 10

基金项目: 广东省自然科学基金 (编号: 2023A1515011068); 广东省省级科技计划项目 (编号: 2023B0202010022)

通信作者: 周爱梅 (1971—), 女, 华南农业大学教授, 博士。E-mail: zhouam@scau.edu.cn

收稿日期: 2024-08-28 改回日期: 2025-04-15

引用格式: 马文聪, 吴宇箫, 钟诚, 等. 基于网络药理学和分子对接探究广佛手成分的降血糖作用机制[J]. 食品与机械, 2025, 41(5): 10-18.

Citation: MA Wencong, WU Yuxiao, ZHONG Cheng, et al. Exploration on hypoglycemic mechanism of components in Guangdong finger citron based on network pharmacology and molecular docking[J]. Food & Machinery, 2025, 41(5): 10-18.

components and targets are ranked based on their Degree values. KEGG pathway enrichment analysis reveals three signaling pathways related to hypoglycemic effects. Two main GFC components associated with hypoglycemic effects are identified: byakangelicol and 6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3'-biscoumarin. Three related targets (*HSP90AA1*, *PIK3CA*, and *PIK3CD*) and associated pathways (PI3K-Akt signaling pathway, insulin resistance, and HIF-1 signaling pathway) are also identified. Molecular docking of the obtained targets with pathways show that byakangelicol has binding energies of -32.6 and -34.7 kJ/mol with *HSP90AA1* and *PIK3CA*, respectively, while 6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3'-biscoumarin has binding energies of -35.1 and -37.6 kJ/mol with *PIK3CD* and *PIK3CA*, respectively. [Conclusion] It is speculated that byakangelicol and 6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3'-biscoumarin are the main components of GFC for hypoglycemic effects. These components may act by targeting *HSP90AA1*, *PIK3CA*, *PIK3CD*, and other targets to regulate biological processes such as the PI3K-Akt signaling pathway, insulin resistance, and HIF-1 signaling pathway.

Keywords: network pharmacology; molecular docking; Guangdong finger citron; hypoglycemic effect; T2DM

糖尿病是世界最流行的慢性疾病之一,已经发展为影响人类健康的第三大威胁,根据不同的发病机制,可分为1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM)^[1-2]。据调查^[3-5],2019年全球糖尿病成人患者达到4.63亿,较2000年增长近2倍,其中中国糖尿病成人患者达1.1亿,为全球首位,预计到2035年全球糖尿病成人患者将增长至5.92亿。全球糖尿病成人患者中,T2DM患者占90%以上,是全球公共卫生领域面临的一大挑战^[6]。T2DM为遗传、生活、饮食等主要外界因素共同诱发的内分泌问题,患者发病期间,将面临诱发肺结核^[7]、心血管疾病^[8]、糖尿病肾病^[9]等其他慢性疾病的风险。

佛手(FC)系芸香科柑橘属植物佛手干燥果实,是中国传统的药食两用植物。研究表明,佛手具有较好的降低血糖^[10]、调节血脂^[11]、改善胰岛素抵抗^[12]等调节脂代谢紊乱的生物活性,其主要组成成分有:香豆素类、多糖、挥发油类、黄酮类、氨基酸和无机盐等^[13]。在中国最具代表性的佛手有广佛手(广东、广西)、川佛手(四川、云南)、金佛手(浙江金华)和闽佛手(福建)等,但不同产地的佛手存在地域性差异^[14],与其他产地的佛手相比,广佛手具有生长周期短、果品优良、果实硕大和高产等特点^[15-17]。王淑惠^[18]采用连续相变萃法提取广佛手多糖,得到的多糖含量显著高于其他传统提取方法;杨玉洁等^[19]发现广佛手多糖具有降血糖作用。近年来,利用广佛手原料提取出活性成分,开发新型、高效、低毒降糖药物成为生物医药领域的研究热点^[20]。然而,广佛手中非多糖类活性成分降血糖机制尚未阐明。

早在2007年,Hopkins等^[21-23]就提出了网络信息与生物相结合的应用,利用大数据分析研究疾病、靶点、药物信息之间的相互作用,通过分子间受体和配体在空间和能量上的匹配数据,预测两者之间的相互作用,筛选出最优方案。例如,朱菲等^[24]利用网络药理学研究发现金线莲治疗2型糖尿病的关键活性成分有槲皮素、异鼠李素、金线莲苷、齐墩果酸和熊果酸,主要调控靶标包括白细胞介素-2、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B、花生四烯酸-5-脂加氧酶、环氧化酶-2、醛糖还原酶、细胞色素P4501B1、细胞色素P45019A1及乙酰胆碱酯酶,为后续的动物试验提供

前期的科学方向。研究拟运用网络药理学和分子对接方法,探究广佛手(GFC)成分与降血糖的作用机制,为后续研究提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 佛手化学成分收集及靶点信息预测

通过中国知网(<https://www.cnki.net>)获取GFC相关化学成分信息。采用Swiss target(<http://www.swisstargetprediction.ch>)和TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)平台检索出有效成分的靶点信息及对应蛋白质信息。

1.2 高血糖、T2DM的相关靶点检索

基于GeneCards(<https://www.genecards.org>)、OMIM(<http://omim.org>)、DrugBank(<https://go.drugbank.com>)、TTD(<http://db.idrblab.net/ttd>)和DisGeNET(<https://www.disgenet.org>)疾病靶点数据库,以“diabetic type II”“type 2 diabetes”“high blood sugar”“hyperglycemia”作为检索词获取高血糖及T2DM相关靶点,并用Uniprot(<https://www.uniprot.org>)数据库对其基因名进行标准化,去除重复靶点。

1.3 GFC与T2DM疾病交集靶点筛选及“成分—靶点—疾病”网络构建

利用微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)中的韦恩图将获得的GFC作用靶点与T2DM相关靶点进行交集分析,获取其潜在的作用靶点。以GFC活性成分靶点与T2DM靶点建立“成分—靶点—疾病”Excel文件,并导入Cytoscape 3.9.0^[25]构建“成分—靶点—疾病”网络图,以展示其交互作用关系。

1.4 GFC与T2DM交集靶点的蛋白质—蛋白质相互作用网络构建

将上述获得的交集靶点导入STRING 11.0数据库(<https://www.string-db.org/>)^[26]平台,将物种限定为“Homo sapiens”,在设置中选择隐藏网络中断开的节点,导出构建GFC-COPD交集靶点的蛋白质—蛋白质相互作用网络图(PPI),并下载tsv文件,导入Cytoscape 3.9.0软件,根据度值筛选,排名居前10位的靶点即为关键靶点。

1.5 GO 与 KEGG 通路富集分析

将上述交集靶点导入 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.nciGfcrf.gov/>), 设定物种为“homo sapiens”, 进行基因本体论(GO)中的生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、细胞组分(cellular component, CC)分析, 以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 挖掘关键生物学功能与调控通路。富集结果经微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 可视化处理。

1.6 核心靶点分子对接验证

选取 PPI 网络中度值排名前 10 的核心靶点, 结合 GFC 代表性活性成分开展分子对接分析。靶点蛋白结构来源于 PDB 数据库, GFC 活性成分结构由 PubChem 平台获取。对接过程通过 AutoDock Vina 1.2 软件完成, 并借助 PyMOL 软件对对接构象进行三维可视化展示。

2 结果与分析

2.1 GFC 化学成分收集及靶点信息预测

如表 1 所示, 根据所查阅的文献信息共得到 39 种不同的 GFC 活性成分。通过 Swiss target 数据库筛选出

Probability>0 得到 39 个活性成分及其对应的 1 911 个靶点, 去除重靶点后, 最终确定 615 个 GFC 活性成分对应的靶点。

2.2 GFC 降血糖靶点筛选

以“diabetic type II”“type 2 diabetes”“high blood sugar”“hyperglycemia”为检索词, 在 Drugbank 数据库中检索到 55 个疾病靶点信息, 去重后得到 32 个; 在 OMIM 数据库中检索到 496 个疾病靶点信息, 去重后得到 299 个; 在 GeneCards 数据库中检索到 15 565 个疾病靶点信息, 取中值去重后得到 6 321 个; 在 DisGeNET 数据库中检索到 1 098 个疾病靶点信息, 无重复值; 在 TTD 数据库中检索到 82 个疾病靶点信息, 去重后得到 68 个疾病靶点信息。综合各数据库共得到 6 695 个疾病靶点。通过在线 Venn (韦恩) 工具构建 GFC (604 个靶点) 与 T2DM 和高血糖疾病靶点 (6 695 个靶点) 的交集韦恩图, 得到 551 个可能作用于疾病的交集靶点 (图 1)。

2.3 “成分—靶点—疾病”网络建立

将 GFC 成分、靶点、疾病信息导入 Cytoscape3.9.0 软件构建“成分—靶点—疾病”网络。如图 2 所示, 网络图有

表 1 广佛手的化学成分^[27-32]及缩写名称

Table 1 Chemical components of GFC and their abbreviated names

成分	分子式	缩写名称	成分	分子式	缩写名称
L-鼠李糖	C ₆ H ₁₂ O ₅	GFC1	5,7,8-三甲氧基香豆素	C ₁₂ H ₁₂ O ₅	GFC19
D-木糖	C ₅ H ₁₀ O ₅	GFC2	5,6,7-三甲氧基香豆素	C ₁₂ H ₁₂ O ₅	GFC20
D-甘露糖	C ₆ H ₁₂ O ₆	GFC3	白当归脑	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	GFC21
D-葡萄糖	C ₆ H ₁₂ O ₆	GFC4	6,7-二甲氧基香豆素	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	GFC22
D-半乳糖	C ₆ H ₁₀ O ₇	GFC5	3',5',7-三羟基-4'-甲氧基黄酮	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	GFC23
1-O-(3-丁烯基)-6-O-α-L-阿拉伯糖基-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₁₅ H ₂₆ O ₁₀	GFC6	佛手内酯	C ₁₂ H ₈ O ₄	GFC24
香叶木素-6,8-二-C-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	GFC7	3,5,6-三羟基-3',4',7-三甲氧基黄酮	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	GFC25
1-O-苄基-3,4,6-三-(3',4',5'-三羟基苯甲酸)-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₃₄ H ₃₀ O ₁₈	GFC8	柠檬苦素	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	GFC26
白花丹素-5-O-葡萄糖	C ₁₇ H ₁₈ O ₈	GFC9	氧化前胡素	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	GFC27
1-O-乙酰基-3-O-[-1-氧代-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-丙烯]-β-D-呋喃果糖基-2,3,6-三乙酸酯-α-D-吡喃葡萄糖苷	C ₃₀ H ₃₈ O ₁₈	GFC10	3,5,6-三羟基-4',7-二甲氧基黄酮	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	GFC28
金圣草素-6,8-葡萄糖苷	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	GFC11	诺米林	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	GFC29
3-甲氧基-4-O-β-D-葡萄糖基苯甲酸乙酯	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	GFC12	6,6',7,7'-四甲氧基-3,3'双香豆素	C ₂₂ H ₁₈ O ₈	GFC30
Cnidioside B	C ₁₈ H ₂₂ O ₁₀	GFC13	5-甲氧基-8-羟基补骨脂素	C ₁₂ H ₈ O ₅	GFC31
3-羟基-2-甲氧基-5,6-二甲基-苯甲酸	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	GFC14	佛手酚	C ₁₁ H ₆ O ₄	GFC32
香叶木苷	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	GFC15	5-异戊烯氧基-7-甲氧基香豆素	C ₁₅ H ₁₆ O ₄	GFC33
橙皮苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	GFC16	甲氧基-十七烷酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	GFC34
4-羟基-7-甲氧基香豆素	C ₁₀ H ₈ O ₄	GFC17	甲氧基-十五烷酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₃	GFC35
7-羟基-8-甲氧基香豆素	C ₁₀ H ₈ O ₄	GFC18	十八烷酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	GFC36
			棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	GFC37
			β-D-葡萄糖	C ₆ H ₁₂ O ₆	GFC38
			β-谷甾醇-β-D-葡萄糖苷(胡萝卜苷)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	GFC39

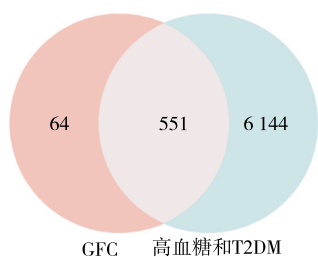


图1 GFC与高血糖和T2DM相关靶点韦恩图

Figure 1 Venn diagram of targets associated with GFC and hyperglycemia/T2DM

632个节点,1926条边,平均度值为6.04,根据度中心性(Degree)值排序前10的有:GFC30(6,6',7,7'-四甲氧基-3,3'双香豆素)、GFC21(白当归脑)、GFC33(5-异戊烯氧基-7-甲氧基香豆素)、GFC19(5,7,8-三甲氧基香豆素)、GFC20(5,6,7-三甲氧基香豆素)、GFC27(氧化前胡素)、GFC22(6,7-二甲氧基香豆素)、GFC23(3',5,7-三羟基-4'-甲氧基黄酮)、GFC29(诺米林)、GFC36(十八烷酸),上述GFC成分可能是参与改善高血糖和T2DM的核心活性成分。

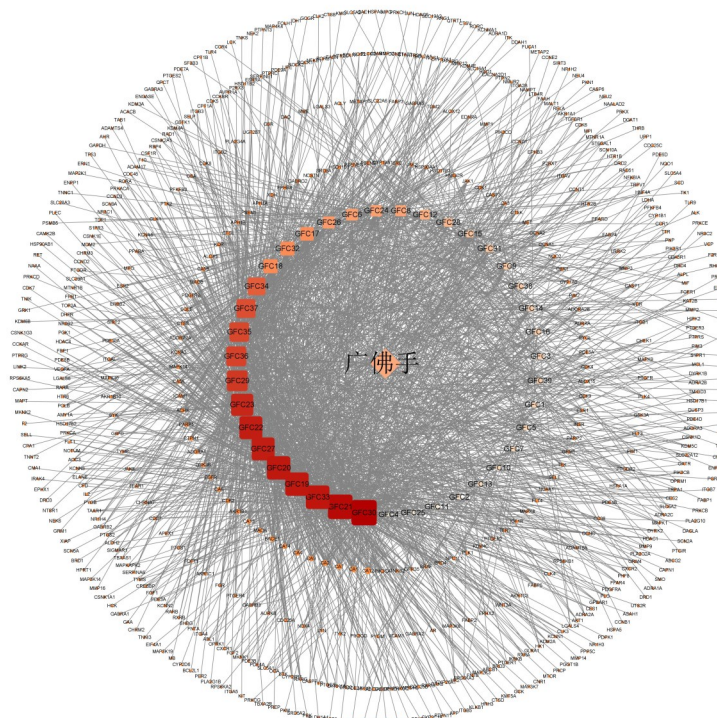
2.4 “交集靶点”蛋白质-蛋白质相互作用网络图分析

将551个交集靶点导入STRING数据库,得到靶点PPI网络(图3)。利用Cytoscape3.9.0软件对PPI网络进行

可视化,剔除无连接的游离蛋白质后,最终保留477个节点与3376条边,平均节点度为7.62。节点的大小和颜色亮度与其度值呈正相关,度值越高者节点颜色显示越亮,表示其在网络中的重要性越强。边线条颜色的明暗则与CombinedScore值呈正相关,得分越高者连接线越粗、颜色越明亮(图4)。根据Degree值排序,筛选出前10个关键靶点,分别为:细胞肿瘤抗原p53(*TP53*)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src(*SRC*)、磷脂酰肌醇3-激酶调节亚基 α (*PIK3R1*)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α 型(*PIK3CA*)、信号转导和转录激活因子3(*STAT3*)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 β 亚型(*PIK3CB*)、热休克蛋白90 α 家族A类成员1(*HSP90AA1*)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 δ 亚型(*PIK3CD*)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(*AKT1*)、 α -蛋白激酶C(*PRKCA*)。结果表明,上述10个交集靶点可能是GFC降血糖的核心作用靶点。

2.5 靶点富集生物分析

运用DAVID数据库对GFC与高血糖和T2DM交集靶点进行GO富集分析,通过P值由高到低排序,筛选出前10位进行分析,最终得到BP主要有:磷酸化、蛋白质磷酸化、肽酰丝氨酸磷酸化、蛋白质自磷酸化、对外源性物质刺激的反应、炎症调节等;CC主要有:质膜、细胞质基



杏色圆形的图标代表交集靶点,方框图标代表GFC成分,菱形图标代表GFC

图2 GFC成分—高血糖和T2DM靶点蛋白相互作用网络图

Figure 2 Interaction network of GFC component-hyperglycemia and T2DM target protein

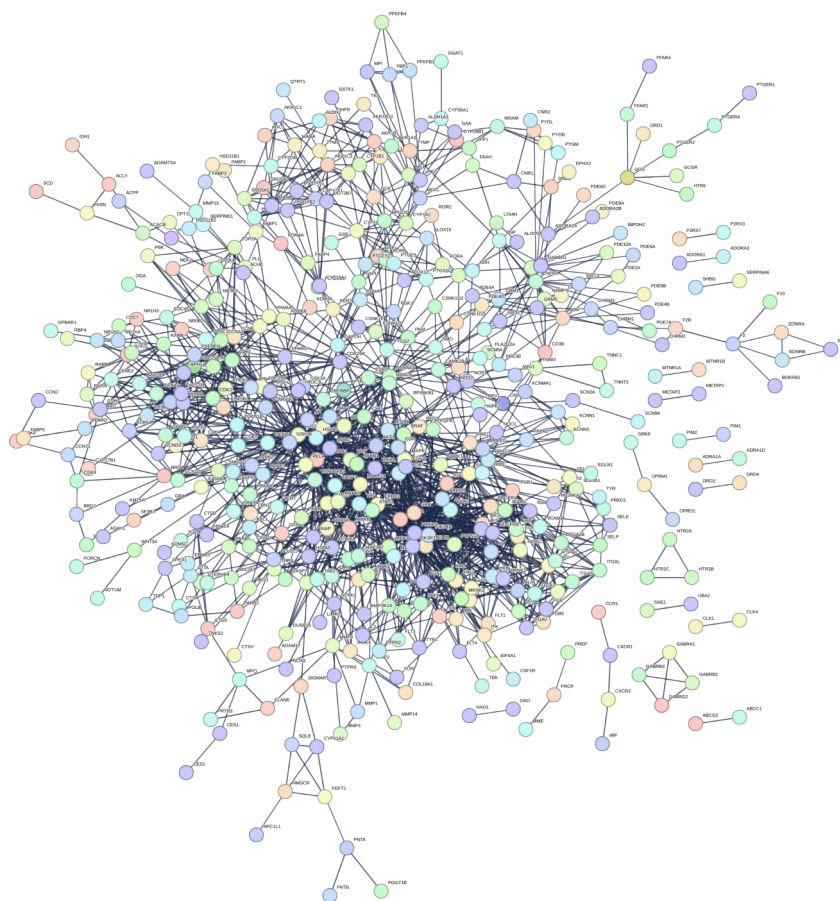


图 3 GFC 靶点与高血糖和 T2DM 靶点交集靶点 PPI 网络图

Figure 3 PPI network of intersection targets between GFC targets and hyperglycemia/T2DM targets

质、受体复合物、细胞质、细胞质核周区等;MF主要有:蛋白丝氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、ATP结合、蛋白激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、核受体活性等。运用微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)将 P 值排名前 10 的 BP、CC、MF 进行气泡图可视化分析(图 5)。

2.6 靶点富集通路分析

基于 DAVID 数据库对 GFC 与高血糖和 T2DM 交集靶点进行 KEGG 通路富集分析,共得到 179 条富集信号通路($P < 0.05$)。根据 P 值矫正筛选后得到排名前 10 条信号通路,并借助微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制富集分析气泡图(图 6)。KEGG 富集分析中与高血糖和 T2DM 相关的通路有 3 条,分别为 PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、胰岛素抵抗(insulin resistance)和 HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)。通过 KEGG 富集通路和 GFC 成分靶点的交集,发现 PIK3CA 和 PIK3CD 靶点富集在胰岛素抵抗、PI3K-Akt 信号通路和 HIF-1 信号通路共 3 条通路,在 GFC 改善糖尿病中可能起到关键作用。有研究^[33]显示,调控

PIK3CA 等核心靶点可以干预 PI3K-AKT 信号通路,从而调节 2 型糖尿病。通过调控 PI3K-Akt 信号通路也可以改善胰岛素抵抗^[34],所以不排除两条通路的相互相通情况,但仍需通过试验验证 GFC 对这两条通路的影响。此外, HIF-1 信号通路不会直接对血糖起调控作用, HIF-1 是一种在低氧条件下广泛存在于机体内的转录因子,由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚基组成,需通过促进 PI3K-Akt 信号通路才可上调 HIF-1 α ,从而调控糖代谢^[35]。

2.7 分子对接

将 KEGG 富集通路中 PI3K-Akt 信号通路、胰岛素抵抗、HIF-1 信号通路和 MAPK 信号通路途径的靶点蛋白与 GFC 的核心成分筛选得到 GFC21、GFC30 对应的核心靶点蛋白(PIK3R1、PIK3CA、PIK3CB、HSP90AA1、PIK3CD),进行分子对接,然后计算核心化合物和核心靶点之间结合能以预测结合活性。研究^[36]表明,结合能低于 0 kJ/mol 表明两个分子能够自发结合,结合能负值越高提示构象越稳定。其中 GFC30 中与 PIK3CA 对接的结合能最低,为 -37.6 kJ/mol。

从中筛选出前 2 个最佳的结合能,分别为 GFC21 与

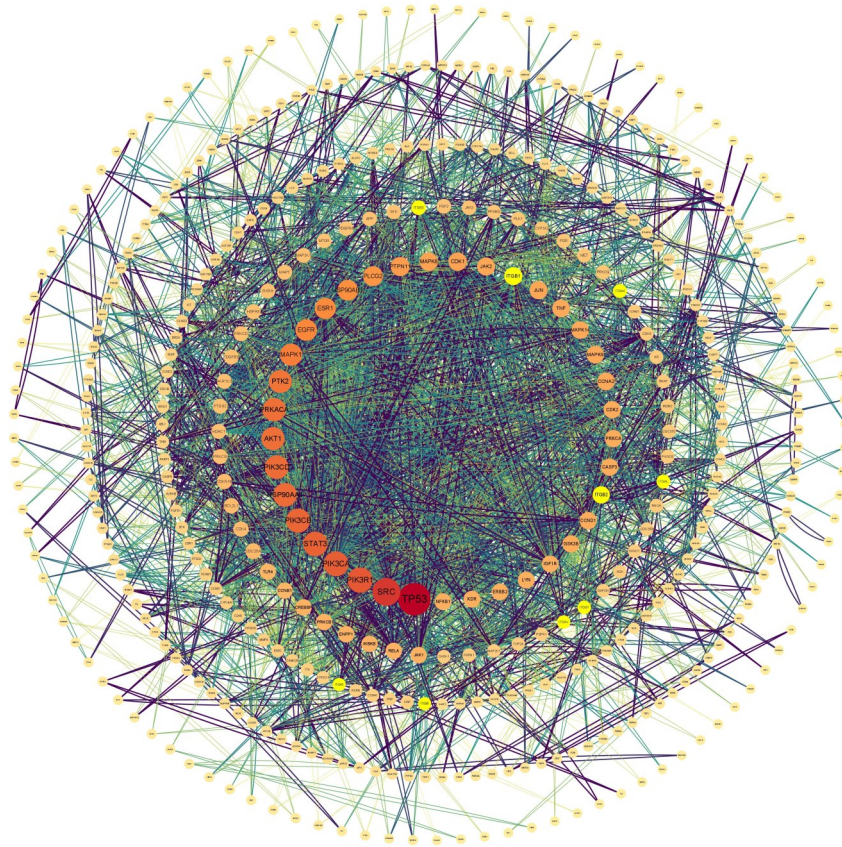


图4 GFC与高血糖和T2DM靶点蛋白质—蛋白质相互作用网络图

Figure 4 GFC with hyperglycemia and T2DM target protein-protein interaction network

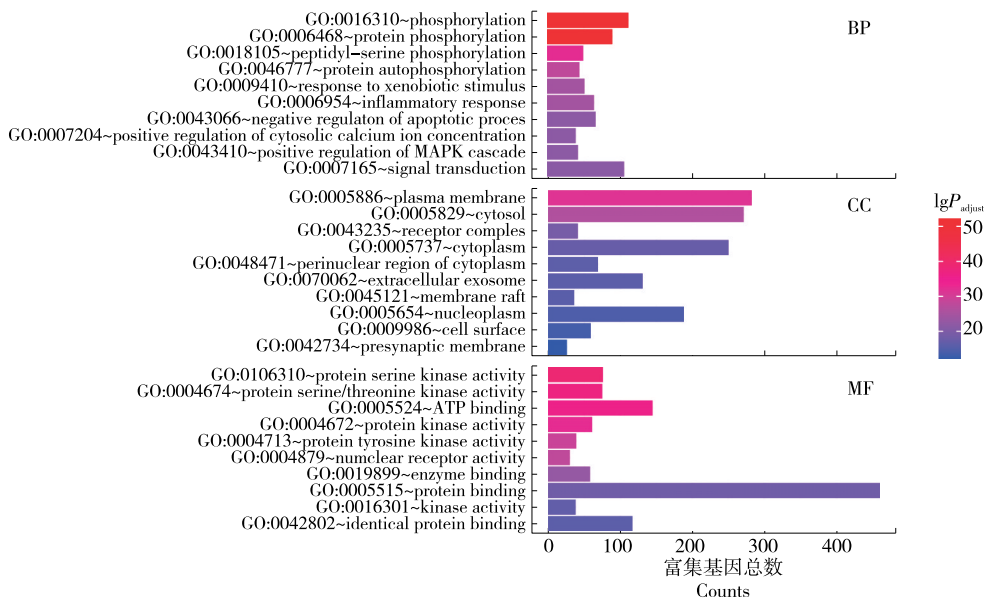


图5 GFC与高血糖和T2DM交集靶点的基因本体论富集分析

Figure 5 Gene ontology enrichment analysis of intersection targets between GFC and hyperglycemia/T2DM

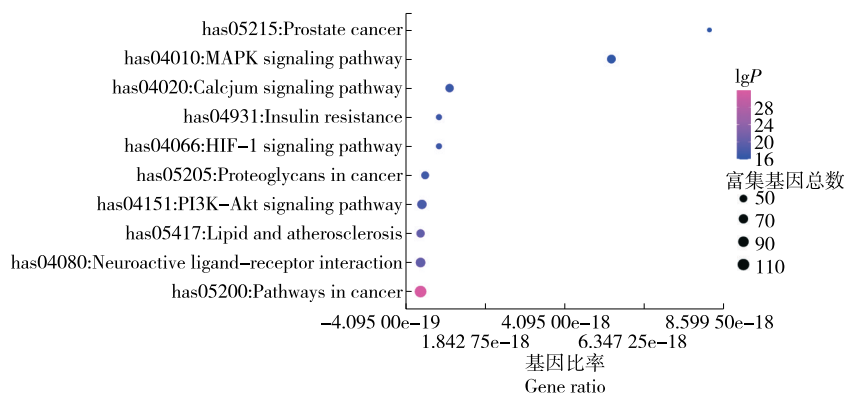


图 6 GFC 与高血糖和 T2DM 交集靶点的 KEGG 分析的气泡图

Figure 6 Bubble diagram of KEGG analysis for intersection targets between GFC and hyperglycemia/T2DM

HSP90AA1 对接、GFC30 与 *PIK3CA* 对接, 得到如图 7 和表 2 所示。

对 GFC 成分与 GFC 核心靶点蛋白的结合能力进行分析得到, *PIK3CA*、*HSP90AA1* 和 *PIK3CD* 靶点即是 GFC 成分中白当归脑和 6, 6', 7, 7'-四甲氧基-3, 3'双香豆素的靶点, 三者也是 PI3K-Akt 信号通路、胰岛素抵抗和 HIF-1 信号通路涉及的靶点信息, 因此推测白当归脑和 6, 6', 7, 7'-四甲氧基-3, 3'双香豆素可能对血糖起调节作用。

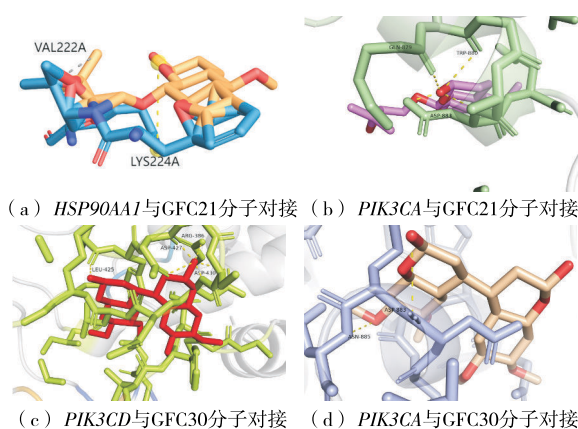


图 7 GFC 与高血糖和 T2DM 部分分子对接可视化图

Figure 7 Visualization of partial molecular docking between GFC and hyperglycemia/T2DM

表 2 GFC 与高血糖和 T2DM 部分分子对接结果

Table 2 Molecular docking results of GFC with hyperglycemia and T2DM

化合物名称	靶点名称	PDB 号	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
白当归脑	<i>HSP90AA1</i>	3tuh	-32.6
	<i>PIK3CA</i>	7pg6	-34.7
6, 6', 7, 7'-四甲氧基-3, 3'双香豆素	<i>PIK3CD</i>	6pyr	-35.1
	<i>PIK3CA</i>	7pg5	-37.6

通过模拟预测得到, GFC 成分中白当归脑和 6, 6', 7, 7'-四甲氧基-3, 3'双香豆素为香豆素类化合物, 而姚元发^[37]曾证实香豆素类化合物具有干预 2 型糖尿病的作用。因此进一步通过 GFC 成分下的 3 个靶点: *HSP90AA1*、*PIK3CA* 和 *PIK3CD*, 探究 GFC 对血糖的调节作用。潘琳琳等^[38]基于网络药理学与蛋白代谢组学进一步分析了 *HSP90AA1* 作用在 PI3K-Akt 信号通路上起积极调节的作用。而 Liu 等^[39]研究发现, 在 3-羟基白藜芦醇中与糖尿病交集核心靶点包括 *HSP90AA1* 等, 通过 HepG2 细胞和 C2C12 细胞验证其通过调节 PI3K-Akt 通路增强了葡萄糖摄取并抑制了糖异生, 从而改善葡萄糖代谢。由此预测 GFC 成分中的 *HSP90AA1* 也可作用于 PI3K-Akt 信号通路调节胰岛从而降低血糖。

3 结论

广佛手成分中的 6, 6', 7, 7'-四甲氧基-3, 3'双香豆素和白当归脑可能通过 PI3K-Akt 信号通路调节 *PIK3CA*、*PIK3CD* 和 *HSP90AA1* 来阻止胰岛素敏感性的降低。另外, 其还可能通过 HIF-1 信号通路的辅助调节, 达到改善血糖的作用。

参考文献

[1] 武建平, 李文兰, 曲中原, 等. 基于网络药理学探讨桦褐孔菌降血糖功效成分及作用机制[J]. 食品工业科技, 2021, 42(22): 18-29.
WU J P, LI W L, QU Z Y, et al. Action mechanism of *Inonotus obliquus* in the treatment of diabetes and the material basis of pharmacodynamics based on network pharmacology[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(22): 18-29.

[2] WANG S N, ZHU F. Antidiabetic dietary materials and animal models[J]. Food Research International, 2016, 85: 315-331.

[3] 王贺, 王镁. 基于调节肠道菌群探讨清热类方治疗糖尿病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 238-244.
WANG H, WANG M. Research progress on heat-clearing Chinese herbal compounds against diabetes based on regulating

- intestinal flora[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2021, 27(3): 238-244.
- [4] 林俊, 李萍, 陈靠山. 近5年多糖抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1 116-1 125.
LIN J, LI P, CHEN K S. Advance in studies on anti-tumor activity of polysaccharides in latest five years[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(8): 1 116-1 125.
- [5] GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2014, 103(2): 137-149.
- [6] CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES M J. Type 2 diabetes [J]. American Journal of Plant Sciences, 2017, 389: 2 239-2 251.
- [7] 杨柳, 郭晋平, 吴金华, 等. 二甲双胍治疗2型糖尿病合并肺结核的临床效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(17): 2 626-2 630.
YANG L, GUO J P, WU J H, et al. Clinical effect of metformin on treatment of type 2 diabetes mellitus patients complicated with tuberculosis[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2024, 34(17): 2 626-2 630.
- [8] 北京高血压防治协会, 中国老年学和老年医学学会, 北京市社区卫生协会, 等. 成人高血压合并2型糖尿病和血脂异常基层防治中国专家共识(2024年版)[J]. 中国全科医学, 2024, 27(10): 3 453-3 474.
Beijing Hypertension Association, China Association of Gerontology and Geriatrics, Beijing Community Health Service Association, et al. Chinese expert consensus on grassroots prevention and treatment of hypertension combined with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia in adults 2024[J]. Chinese General Practice, 2024, 27(10): 3 453-3 474.
- [9] 姜健, 冯珍凤, 胡春平, 等. 滋脾益肾方治疗2型糖尿病肾病IV期患者蛋白尿的随机对照研究及机制探讨[J]. 中医药学报, 2023, 51(11): 75-85.
JIANG J, FENG Z F, HU C P, et al. Randomized controlled trial and mechanism study of Zicui Yishen formula in the treatment of proteinuria in patients with stage IV type 2 diabetic nephropathy[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2023, 51(11): 75-85.
- [10] ZHANG J K, SUN C D, YAN Y Y, et al. Purification of naringin and neohesperidin from Huyou (*Citrus changshanensis*) fruit and their effects on glucose consumption in human HepG2 cells[J]. Food Chemistry, 2012, 135(3): 1 471-1 478.
- [11] KIM K N, KO Y J, YANG H M, et al. Anti-inflammatory effect of essential oil and its constituents from fingered citron (*Citrus medica* L. var. *sarcodactylis*) through blocking JNK, ERK and NF- κ B signaling pathways in LPS-activated RAW 264.7 cells[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 57: 126-131.
- [12] BERLIOCCI L, CIOCIARO A, RUSSO R, et al. Toxic profile of bergamot essential oil on survival and proliferation of SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. Food and Chemical Toxicology, 2011, 49(11): 2 780-2 792.
- [13] 董文南, 李克招, 张文婷, 等. 多糖降血糖作用及其机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 219-225.
DONG W N, LI K Z, ZHANG W T, et al. Progress in hypoglycemic effect and mechanism of polysaccharides[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 25(19): 219-225.
- [14] 钟艳梅, 田庆龙, 肖海文, 等. 不同产地佛手药材的化学成分比较研究[J]. 中南药学, 2014, 12(1): 63-66.
ZHONG Y M, TIAN Q L, XIAO H W, et al. Chemical constituents of *Fructus citri sarcodactylis* from different places [J]. Central South Pharmacy, 2014, 12(1): 63-66.
- [15] 肖培根. 新编中药志[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 10-55.
XIAO P G. Modern Chinese materia medica[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2007: 10-55.
- [16] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草: 第4册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 911.
The Editorial Board of Compendium of Materia Medica (Chinese) under the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Compendium of materia medica (Chinese): volume 4[M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 1999: 911.
- [17] 张爵玉, 蒋林, 王琴. 广佛手的研究现状及进展[J]. 中国调味品, 2008(3): 34-36.
ZHANG J Y, JIANG L, WANG Q. Advances in studies on bergamot[J]. China Condiment, 2008(3): 34-36.
- [18] 王淑惠. 佛手多糖分离纯化与结构鉴定及体外免疫活性和产品开发研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2020: 67-69.
WANG S F. Isolation, purification, structural characterization, in vitro immunostimulatory activity and product development of polysaccharide from bergamot (*Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* Swingle) [D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2022: 67-69.
- [19] 杨玉洁, 刘焕, 王淑惠, 等. 基于酶活力和细胞模型分析广佛手多糖降血糖活性及作用机制[J]. 食品科学, 2022, 43(23): 149-157.
YANG Y J, LIU H, WANG S H, et al. Hypoglycemic effect and mechanism of polysaccharides from finger citron from Guangdong province based on enzyme activities and cell model[J]. Food Science, 2022, 43(23): 149-157.
- [20] 周龙艳, 田奥飞, 胡旭光. 佛手化学成分及调节糖脂代谢紊乱药理作用研究进展[J]. 广东化工, 2017, 44(7): 146-148.
ZHOU L Y, TIAN A F, HU X G. Pharmacological study on glucose and lipid metabolism and regulation of the chemical composition of bergamot[J]. Guangdong Chemical Industry, 2017, 44(7): 146-148.
- [21] HOPKINS A L. Network pharmacology[J]. Nat Biotech, 2007, 25(10): 1 110-1 111.
- [22] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nature Biotechnology, 2008, 4(11): 682-690.

- [23] PEREIRA F, AIRES-DE-SOUSA J. Computational methodologies in the exploration of marine natural product leads[J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(7): e373.
- [24] 朱菲, 吴梅, 孔向军, 等. 金线莲干预 2 型糖尿病的“关键成分—潜在靶标—核心通路”网络挖掘及实验验证[J]. *中草药*, 2022, 53(12): 3 720-3 729.
- ZHU F, WU M, KONG X J, et al. Network mining and experimental verification of "key components-potential targets-core pathways" of *Anoectochilus roxburghii* in intervention of type 2 diabetic mellitus[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2022, 53(12): 3 720-3 729.
- [25] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Research*, 2003, 13(11): 2 498-2 504.
- [26] SZKLARCZYK D, MORRIS J H, COOK H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45: D362-D368.
- [27] 李小凤, 蔡春, 程荷凤, 等. 广佛手多糖的分离纯化与相关成分的气相色谱分析[J]. *广东医学院学报*, 2005(3): 240-241, 259.
- LI X F, CAI C, CHENG H F, et al. Isolation and purification of polysaccharide from fructus of *Citri medica* and analysis of its chemical composition by gas chromatography[J]. *Journal of Guangdong Medical College*, 2005(3): 240-241, 259.
- [28] 何海音, 凌罗庆, 史国萍, 等. 中药广佛手的化学成分研究[J]. *中药通报*, 1988(6): 32-34.
- HE H Y, LING L Q, SHI G P, et al. Study on the chemical constituents of Guangfoshou (*Citrus medica* var. *sarcodactylis*), a traditional Chinese medicine[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 1988(6): 32-34.
- [29] 钟艳梅, 冯毅凡, 郭姣. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的广佛手化学成分快速鉴定研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(12): 1 965-1 970, 2 040.
- ZHONG Y M, FENG Y F, GUO J. Rapid identification of components from fructus citri sarcodactylis based on ultra-high performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry[J]. *Natural Product Research and Development*, 2014, 26(12): 1 965-1 970, 2 040.
- [30] 吴学峰, 周熙, 黄晓兰, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的广佛手指纹图谱建立及炮制前后成分差异分析[J]. *分析测试学报*, 2022, 41(3): 299-308.
- WU X F, ZHOU X, HUANG X L, et al. Construction of UPLC-Q-TOF-MS fingerprints for fingered citron and its ingredient differences analysis before and after processing[J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2022, 41(3): 299-308.
- [31] 尹锋, 楼凤昌. 佛手化学成分的研究[J]. *中国药学杂志*, 2004(1): 20-21.
- YIN F, LOU F C. Studies on the constituents of *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis*[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2004(1): 20-21.
- [32] 尹锋, 成亮, 楼凤昌. 佛手化学成分的研究[J]. *中国天然药物*, 2004(3): 149-151.
- YIN F, CHENG L, LOU F C. Studies on the constituents of *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* (Noot.) swingle[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2004(3): 149-151.
- [33] 曾美玲, 李朝阳, 胡乔, 等. 基于生物信息学和体外实验探讨金钗石斛治疗 2 型糖尿病的药理机制[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(14): 1 627-1 634.
- ZENG M L, LI C Y, HU Q, et al. Pharmacological mechanism of *Dendrobium nobile* for type 2 diabetes mellitus by bioinformatics and *in vitro* experiment[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2024, 44(14): 1 627-1 634.
- [34] 林玉玲, 李玉杰, 李增一, 等. 柴胡皂苷 A 调控 PI3K/Akt 通路对 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(4): 928-931.
- LIN Y L, LI Y J, LI Z Y, et al. The effect of saikosaponin A in regulating the PI3K/Akt pathway on insulin resistance in type 2 diabetic mice[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2024, 44(4): 928-931.
- [35] 卢韵宇. PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控 HIF-1 α 参与弓形虫感染小鼠脾脏糖代谢的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021: 50-62.
- LU Y Y. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway regulates HIF-1 α to participate in the glucose metabolism in the spleen of mice infected with *Toxoplasma gondii*[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2021: 50-62.
- [36] 王琨, 杨传华, 杨洁. 基于网络药理学及分子对接探讨益气活血方治疗冠心病的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(13): 2 312-2 321.
- WANG K, YANG C Y, YANG J. The mechanism of Yiqi huoxue formula for treating coronary heart disease based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2024, 22(13): 2 312-2 321.
- [37] 姚元发. 香豆素类化合物对小鼠 2 型糖尿病的干预作用及机制研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2017: 44-45.
- YAO Y F. Study on intervention effects and mechanisms of coumarins on type 2 diabetes in mice[D]. Hangzhou: College of Pharmaceutical Sciences Zhejiang University of Technology, 2017: 44-45.
- [38] 潘琳琳, 相宏杰, 逯艳婷, 等. 理脾降浊方治疗 2 型糖尿病的网络药理学和蛋白质组学研究[J]. *世界中医药*, 2024, 19(12): 1 708-1 719.
- PAN L L, XIANG H J, LU Y T, et al. Network pharmacology and proteomics reveal the mechanism of Lipi Jiangzhuo formula in treating type 2 diabetes mellitus[J]. *World Chinese Medicine*, 2024, 19(12): 1 708-1 719.
- [39] LIU M, WANG X Y, YANG J S, et al. Integrated investigation and discovery of therapeutic targets for 3-hydroxybakuchiol against diabetes based on molecular docking studies and cell experiments[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2023, 23(1): 431.