

马齿苋降糖作用的多靶点机制：网络药理学预测与分子对接分析



胡萍萍^{1, 2}, 夏伟², 李颜鹏^{1, 2}, 陈婷², 贺娟²

1. 大理大学药学院 (云南大理 671000)

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院药剂科 (昆明 650032)

【摘要】目的 基于网络药理学和分子对接技术, 探讨马齿苋降低血糖作用的有效活性成分及分子机制。**方法** 通过 TCMSP 数据库检索马齿苋的活性成分及其对应作用靶点, 同时在 GeneCards 和 OMIM 数据库中检索糖尿病相关疾病靶点。将马齿苋活性成分靶点与糖尿病疾病靶点进行映射, 取两者交集基因, 并利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“药物-成分-靶点”网络关系图。通过 STRING 在线平台构建靶点的蛋白质-蛋白质互作 (PPI) 网络, 利用 BisoGenet 与 CytoNCA 插件分析判断出该网络的核心靶点。采用 DAVID 对潜在靶点信息进行 GO 与 KEGG 富集分析, 所得结果利用 R 语言进行可视化分析。使用 AutoDock Vina 1.1.2 软件完成分子对接后, 结合 PyMOL 和 Discovery Studio 2019 软件对结果进行可视化分析。**结果** 在 TCMSP 数据库中共筛选出 10 种有效成分, 对应成分靶点共 394 个, 与糖尿病的 8 972 个相关靶点进行映射后, 得到 191 个潜在的治疗靶点。分子对接结果显示, 化合物 (槲皮素、山柰酚等) 与核心靶点蛋白 [白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF)、蛋白激酶 B1 (AKT1)] 的结合能低于 -5 kcal/mol, 表明有效成分与核心靶点具有良好的结合能力。**结论** 马齿苋中槲皮素、山柰酚等有效成分可通过与 IL-6、TNF、AKT1 等核心靶点结合, 发挥降低血糖的作用。

【关键词】 马齿苋; 降糖; 网络药理学; 分子对接; 槲皮素、山柰酚; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子; 蛋白激酶 B1

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

The multi-target mechanism of *Portulaca oleracea*'s hypoglycemic effect: network pharmacology prediction and molecular docking analysis

HU Pingping^{1,2}, XIA Wei², LI Yanpeng^{1,2}, CHEN Ting², HE Juan²

1. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

2. Department of Pharmacy, The 920th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Kunming 650032, China

Corresponding author: HE Juan, Email: hhejuan@126.com

【Abstract】Objective To explore the effective active ingredients and molecular mechanism of the blood glucose-lowering effect of *Portulaca oleracea* based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredient targets of *Portulaca oleracea* were mapped to the disease targets of diabetes to obtain the intersection genes, and the "drug-ingredient-target" network diagram was constructed using Cytoscape 3.7.1 software. The protein-protein

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202507072

基金项目: 院管课题科研项目 (2023YGJ05)

通信作者: 贺娟, 硕士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: hhejuan@126.com

interaction (PPI) network of targets was constructed through the STRING online platform, and the core targets of the network were identified and analyzed using the BisoGenet and CytoNCA plugins. The GO and KEGG enrichment analyses were performed on potential target information using DAVID, and the obtained results were visualized using R language. The molecular docking was completed using AutoDock Vina 1.1.2 software, and the results were visually analyzed with PyMOL and Discovery Studio 2019 software. **Results** A total of 394 component targets corresponding to the 10 active ingredients were screened in the TCMSP database, and 191 potential therapeutic targets were obtained after mapping with 8 972 relevant targets for diabetes. The molecular docking results showed that the binding energies of the compounds (quercetin and kaempferol) to the core target proteins (IL-6, TNF and AKT1) were lower than -5 kcal/mol, indicating that the active ingredients had a better binding ability to the core targets. **Conclusion** Quercetin, kaempferol and other active ingredients in *Portulaca oleracea* can bind to core targets such as IL-6, TNF, AKT1 and other core targets to play a role in lowering blood glucose.

【Keywords】 *Portulaca oleracea*; Hypoglycaemia; Network pharmacology; Molecular docking; Quercetin; Kaempferol; IL-6; TNF; AKT1

糖尿病是以慢性高血糖为本质特征的代谢性疾病,其病理基础在于胰岛素分泌绝对或相对不足(包括分泌缺陷及作用障碍)与靶组织敏感性下降,临床以“三多一少”为典型症状群,即多饮、多食、多尿伴体重下降为主要表现。糖尿病可引发失明^[1]、下肢截肢、足溃疡^[2]、肾衰竭^[3]、心血管疾病^[4]等严重并发症。根据世界卫生组织最新统计,全球现存糖尿病患者达 4.22 亿人,年度糖尿病相关死亡人数为 150 万^[5]。据《中国糖尿病流行病学调查报告》,中国糖尿病患者人数现居全球首位,超过 1.18 亿人患有糖尿病,约占全球糖尿病患者的 22%^[6]。当前糖尿病治疗采用药物与生活干预相结合的策略,以控制血糖水平、体重、心血管危险因素及相关并发症,但面临病情控制不稳定、不良反应较多等问题^[7]。因此,从传统药用植物中寻找高效低毒的降糖先导化合物或辅助治疗策略,已成为该领域的重要研究方向之一。

本研究选择马齿苋(*Portulaca oleracea* L.)作为研究对象,正是基于其深厚的传统应用基础和潜在的现代科学价值。在传统医学中,马齿苋常被用于治疗消渴等相关证候。例如,《本草纲目》^[8]记载其能“散血消肿,利肠滑胎”,而消渴病的病机与血瘀、内热等因素密切相关,这为探索其降糖功效提供了传统理论依据。现代药理研究初步证实,马齿苋提取物在糖尿病动物模型中显示出显著的降血糖、改善胰岛素抵抗活性^[9]。然而,其发挥作用的具体药效物质基础与系统的分子作用机制仍未

得到清晰阐释。马齿苋为一年生或热带亚热带地区多年生肉质草本植物,具有药食两用价值。其性味酸,针对“消渴病”阴虚燥热的病机特征,能发挥清热解渴、凉血止血、止痢的功效^[10]。马齿苋的主要活性成分包括有机酸、黄酮类、生物碱、萜类等次生代谢物。研究发现,马齿苋具有降糖降脂^[11]、抗氧化抗炎^[12-13]等功效,应用于代谢综合征^[14]、高血糖症^[15]、胃肠道疾病^[16]等。马齿苋中黄酮类化合物可通过单磷酸腺苷(adenosine 5'-monophosphate, AMP)依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)等关键靶点激活胰岛素信号通路,增强葡萄糖摄取,发挥降糖作用。在临床医疗中,含马齿苋的降糖颗粒为改善胰岛素抵抗的有效方剂^[17]。然而,马齿苋潜在发挥降糖的具体作用机制尚未见相关报道。基于此,本研究整合网络药理学策略,系统解析马齿苋干预糖尿病的多靶点调控机制,通过构建“成分-靶点-通路”多维互作网络,阐明其降糖作用的科学基础,为临床应用提供理论依据并指导实践。

1 数据库与方法

1.1 马齿苋有效成分与作用靶点收集

马齿苋发挥降糖作用的网络药理学研究的基本流程见图 1。基于中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform,

TCMSP) 数据库 (<https://tcmspw.com/tcmspw.Php>), 以马齿苋为研究对象, 依据口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 及类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 两项既定标准^[18], 系统筛选其活性化合物及其潜在作用靶点。利用 UniProt (Universal Protein) 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对识别出的靶点蛋白实施基因名称标准化校准。

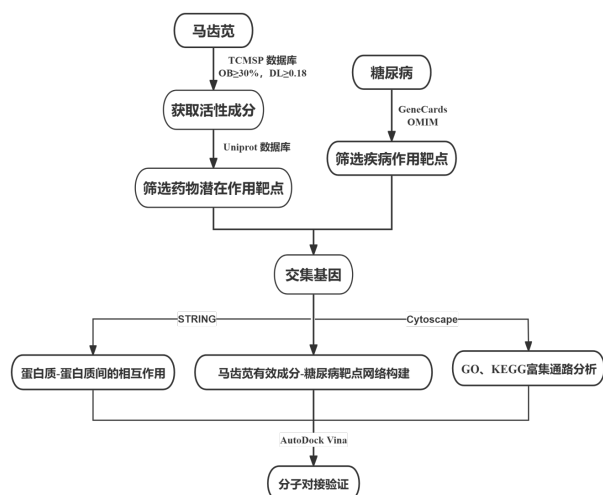


图1 马齿苋发挥降糖作用的网络药理学研究基本流程图
Figure 1. Basic flowchart of network pharmacology research on the hypoglycemic effects of *Portulaca oleracea*

1.2 糖尿病相关靶标网络图构建

基于 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 与 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://www.omim.org/>) 数据库, 以“Diabetes Mellitus”为检索词系统筛选疾病关联靶标, 构建糖尿病靶标数据集。将 TCMSP 来源的马齿苋活性成分作用靶点与疾病靶标进行映射分析, 所得的交集靶标即为潜在治疗靶点。利用在线平台生成韦恩图示, 并通过 Cytoscape 3.7.1 构建“药物-活性成分-靶标”多维互作网络。

1.3 糖尿病靶标蛋白质-蛋白质互作网络拓扑学构建

将筛选所得交集靶标点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org>), 设定物种为“Homo sapiens”, 置信阈值 >0.4 , 重构蛋白质互作用网络。导入数据至 Cytoscape 3.7.2, 借助 BisoGenet 与 CytoNCA 插件实施拓扑参数分析。基于度值、介度中心性及紧密度中心性筛选核心靶标, 并以度值映射节点尺寸可视化网络。

1.4 GO注释与KEGG通路富集分析

利用 DAVID (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) 生物信息平台 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 GO 注释及 KEGG 通路富集分析。设定基因标识符为“OFFICIAL-GENE-SYMBOL”, 物种参数限定为“Homo sapiens”。富集结果的可视化采用 R 语言中的 ggplot2 包完成。

1.5 分子对接验证

通过 PubChem 数据库 (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取配体的二维结构, 经 Chem3D (ChemOffice Suite) 进行三维构象优化并导出 mol2 格式文件。受体蛋白通过结构生物信息学合作组织 (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics, RCSB) 蛋白质结构 (Protein Data Bank, PDB) 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 筛选高分辨率晶体结构, 采用 PyMOL 移除结晶水分子及磷酸根基团后输出为 PDB 格式文件。使用 AutoDock 处理蛋白以及小分子的结构, 对蛋白质进行加氢、去水, 对小分子配体进行加氢、确定扭转力等, 确定对接盒子坐标为 $20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA}$ 。采用 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行分子对接, 设置能量范围为 3 kcal/mol , 排气数为 32, 活性口袋周围 5 个关键残基, 保留结合能排名前 10 的最优构象, AutoDock Vina 默认评分函数, 以探索蛋白配体的相互作用。通过比较对接结果的得分大小, 最终得出分子模拟的最优构象。利用 PyMOL 及 Discovery Studio 2019 软件对结果进行可视化分析, 展示出化合物和关键残基之间相互作用分析图。

2 结果

2.1 马齿苋活性成分的收集及靶点预测

通过 TCMSP 数据库检索马齿苋的有效成分, 共得到 10 种有效成分, 具体见表 1 和图 2。从疾病数据库中获取糖尿病相关靶点共 8 972 个, 将其与马齿苋活性成分靶点进行映射, 取两者交集后得到 191 个共同靶点, 作为马齿苋治疗糖尿病的潜在作用靶点, 具体见图 3。

2.2 马齿苋多组分互作网络拓扑分析

整合 TCMSP 筛选的活性化合物、潜在靶标及 GeneCards 来源的疾病相关基因, 构建马齿苋“药物-活性成分-靶标”多维互作网络。该网络

表1 马齿苋有效活性成分信息

Table 1. Information of effective active ingredients in *Portulaca oleracea*

MOLID	成分名称	OB (%)	DL
MOL001439	花生四烯酸 (arachidonic acid)	45.57	0.20
MOL003578	环阿屯醇 (cycloartenol)	38.69	0.78
MOL002773	β -胡萝卜素 (beta-carotene)	37.18	0.58
MOL000358	β -谷甾醇 (beta-sitosterol)	36.91	0.75
MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	41.88	0.24
MOL005100	5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 色烯-4-酮 [5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one]	47.74	0.27
MOL000006	木犀草素 (luteolin)	36.16	0.25
MOL006657	甜菜苷 (isobetanidin)	59.73	0.52
MOL006662	异甜菜苷 (isobetanin_qt)	30.16	0.52
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28

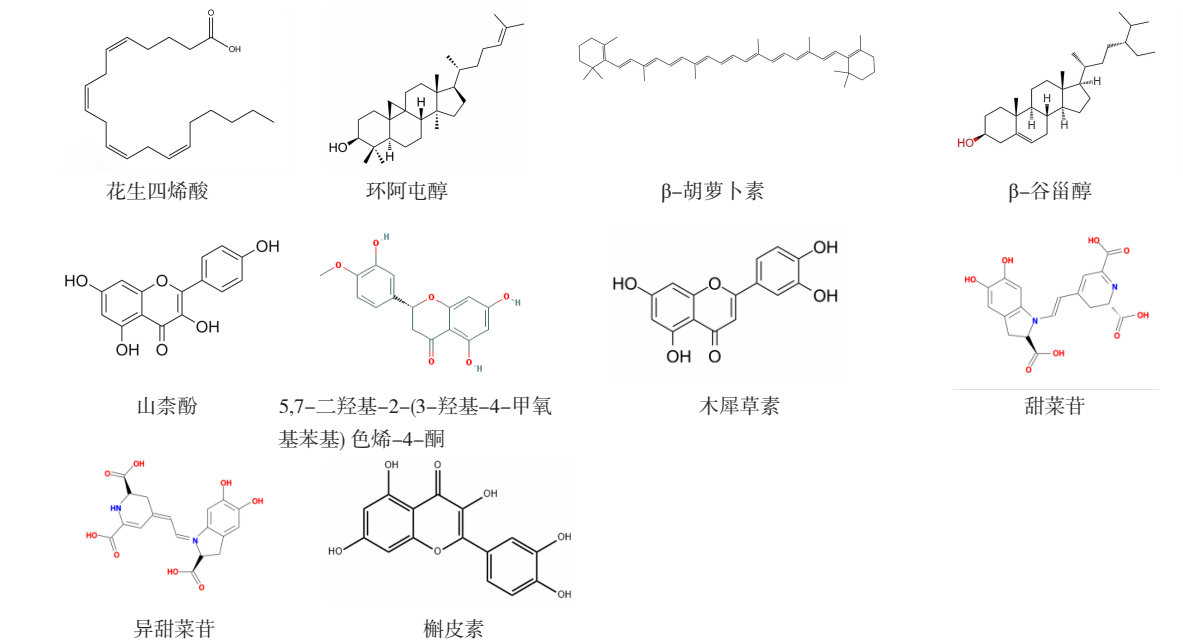


图2 马齿苋有效成分结构式

Figure 2. Structural formula of effective active ingredients of *Portulaca oleracea*

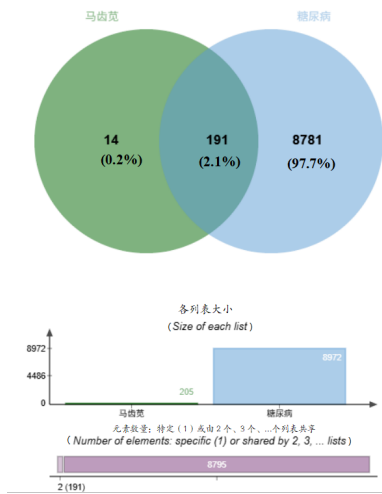


图3 马齿苋和糖尿病交集靶点的韦恩图

Figure 3. Venn diagram of common targets between *Portulaca oleracea* and diabetes

呈现包含 202 个拓扑节点（10 个化合物节点和 191 个靶标节点）及 531 条互作边的复杂结构，拓扑结构示意图见图 4，该网络系统阐述了马齿苋通过多成分协同调控多靶点的潜在作用机制。关键活性成分槲皮素与山柰酚，因其节点度值显著高于网络均值，通过与多个核心靶点建立密集连接而成为网络枢纽。这一发现与二者已知的调节胰岛素信号通路活性和抗氧化作用相符，从而为马齿苋发挥降糖效应的主要物质基础及其多靶点作用模式提供了可视化证据。

2.3 核心靶标筛选及治疗机制推测

利用 STRING 在线平台构建交集靶点的蛋白质-蛋白质互作（protein-protein interaction, PPI）网络图（图 5），该 PPI 网络包含了 191 个节点，

2 568 条互相作用边。为阐明马齿苋基于共享靶点、通过多通路协同实现降血糖的作用机制，本研究将相关靶标及其互作网络数据整合至 Cytoscape 3.7.1 平台，经度值、介度中心性与紧密度中心性三项关键拓扑学参数进行迭代筛选，最终构建了核心靶标互作网络（图 6）。进而，从该网络中鉴定出蛋白激酶 1（AKT1）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）等枢纽靶标，据此提出马齿苋可能通过多组分协同调控以这些靶标为核心的相关信号通路，从而发挥其抗糖尿病药理效应。

2.4 GO功能与KEGG通路富集分析

对 191 个潜在靶基因的 GO 富集分析结果如图 7 所示。在生物过程层面，靶基因显著富集于对异源性刺激的反应（response to xenobiotic stimulus）、对细菌来源分子的反应（response to molecule of bacterial origin）、细胞对脂质的反应（cellular response to lipid）、对脂多糖的反应（response to lipopolysaccharide）、对氮化合物的反应（cellular response to nitrogen compound）、对有机环状化合物的反应（cellular response to organic cyclic compound）等通路。该层面条目主要集中在糖代谢与内分泌调节相关通路，包括维持葡萄糖稳态、正向调控胰岛素分泌以及对血糖水平的响应过程，提示马齿苋活性成分可能通过直接干预葡萄糖的摄取、利用与储存，以及增强胰岛 β 细胞功能来调节血糖平衡。

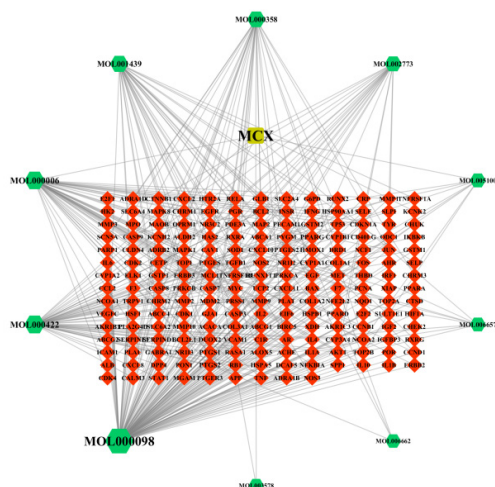


图4 马齿苋“药物-活性成分-靶标”可视化网络图
Figure 4. Visualization network diagram of “drug-active ingredient-target” for *Portulaca oleracea*

注：菱形代表药物-疾病共同靶点；正方形代表药物主体（马齿苋）；六边形代表活性化合物成分。

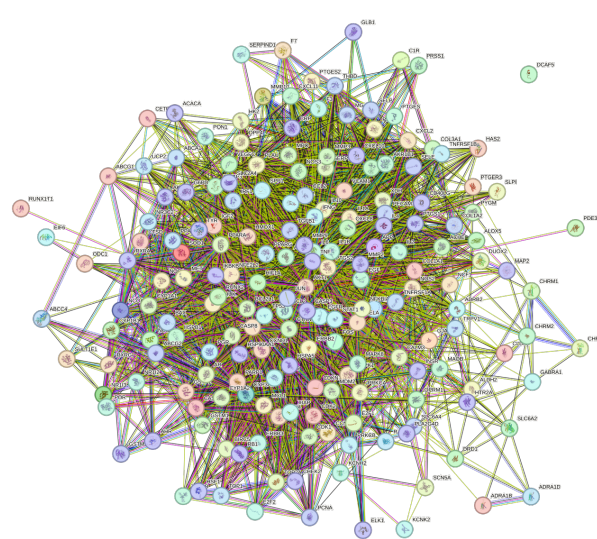


图5 马齿苋治疗糖尿病的PPI网络图
Figure 5. PPI network diagram of *Portulaca oleracea* treatment for diabetes

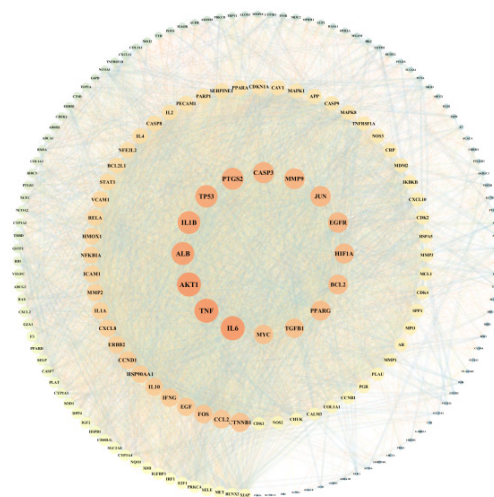


图6 马齿苋治疗糖尿病变核心靶点蛋白筛选图
Figure 6. Core target protein screening diagram of *Portulaca oleracea* treatment for diabetes

在细胞组分层面，主要富集于膜筏（membrane raft）、膜微域（membrane microdomain）、转录调节因子复合物（transcription regulator complex）、细胞质的核周区域（perinuclear region of cytoplasm）、质膜微囊（vesicle lumen）、神经元细胞体（neuronal cell body）等结构。在分子功能层面，主要涉及转录因子结合（transcription factor binding）、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合（RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding）、泛素-蛋白质连接酶（ubiquitin-like protein ligase binding）、蛋白激酶结合（protein kinase binding）、激酶调节活性（kinase

regulator activity) 等功能。上述细胞组分与分子功能层面的富集结果进一步支持了马齿苋活性成分可能通过调控转录活性与信号转导复合物, 影响内源性激素的生物效应, 并通过调节炎症因子网络来改善胰岛素抵抗。

如图 8 所示, KEGG 通路富集分析结果表明, 191 个交集靶点基因主要涉及癌症通路、细胞衰老及内分泌耐药等通路。其中富集基因数量最多、覆盖最广的为癌症通路 (pathways in cancer, $lgP \approx 60$), 进一步佐证了马齿苋多靶点、多通路协同的治疗特性。

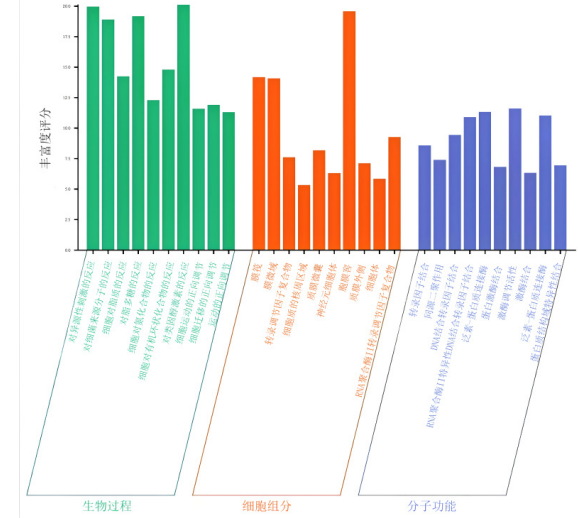


图7 马齿苋治疗糖尿病靶点的GO富集分析
Figure 7. GO enrichment analysis of targets of *Portulaca oleracea* for the treatment of diabetes

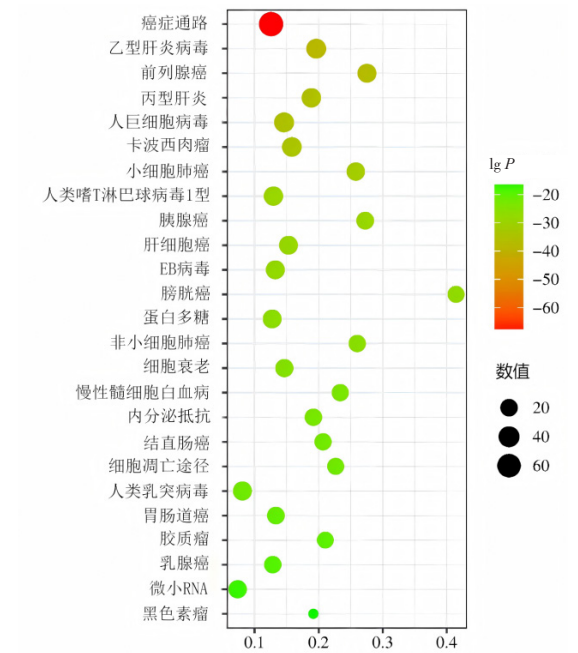


图8 KEGG通路富集气泡图
Figure 8. KEGG pathway enrichment bubble chart

富集程度最高的癌症通路与糖尿病之间存在共享病理基础, 提示马齿苋可能通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) -AKT 等共有信号节点, 同时干预糖代谢异常与异常细胞增殖。此外, KEGG 富集分析显示马齿苋潜在靶点显著富集于细胞衰老相关信号通路。已有研究证实, 细胞衰老是驱动胰岛 β 细胞在代谢应激下功能衰退的核心病理环节之一^[19]。衰老的 β 细胞不仅丧失分泌功能, 还可通过分泌衰老相关分泌表型引发局部炎症, 进一步破坏胰岛微环境^[20]。在糖尿病模型中, 特异性清除衰老 β 细胞已被证实能够有效改善胰岛素分泌和葡萄糖耐受^[21]。

基于以上证据, 本研究结果提示: 马齿苋可能通过其活性成分调控 p53 等核心衰老通路, 从而延缓 β 细胞衰老或清除已有衰老细胞, 这可能是其保护胰岛功能、发挥降糖作用的潜在机制。

2.5 分子对接结合自由能与拓扑参数相关性分析

分子对接理论表明: 配体-受体结合自由能变化 (ΔG) 负值越大, 表征相互作用亲和力越强且热力学稳定性越高。本研究针对拓扑分析筛选的枢纽靶标 (按中心度值、亲中心度值及等级值综合排序前 2 位), 实施活性化合物分子对接验证。结果显示高拓扑权重配体呈现显著结合优势, 结合能数据见表 2。这些化合物与核心靶点蛋白的结合能低于 -5 kcal/mol, 表明有效成分与核心靶点有着较好的结合能力^[22]。基于最优结合自由能构象实施对接复合物三维可视化, 糖尿病相关靶标与活性化合物的分子识别主要涉及以下作用力: 氢键、 π - π 堆积、范德华力及疏水相互作用等关键结合模式。其中分子对接得分最高的是 AKT1-山柰酚, 结合能为 -7.08 kcal/mol, 山柰酚的突出结合能力提示其值得作为后续活性优化的先导化合物。上述结果证实糖尿病相关靶标与活性化合物间存在显著的特异性结合亲和力, 其分子识别机制通过 3D 构象投影和 2D 相互作用图解实现可视化呈现, 具体见图 9 和图 10。

表2 分子对接结合能 (配体, kcal/mol)		
Table 2. Molecular docking binding energy (ligand, kcal/mol)		
受体	槲皮素	山柰酚
IL-6	-5.88	-6.87
TNF	-5.12	-6.70
AKT1	-6.43	-7.08

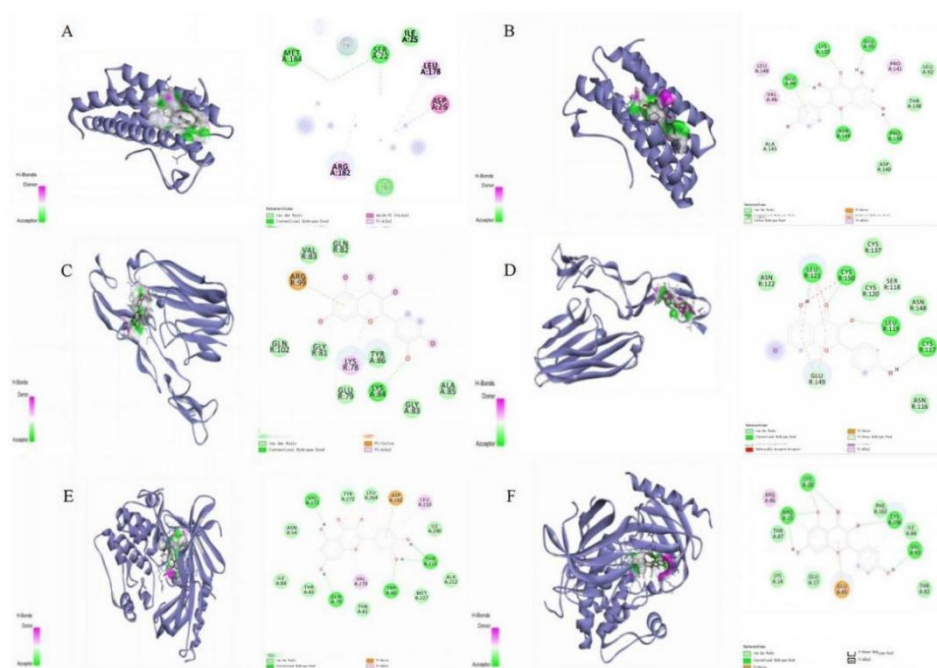


图9 分子对接模式图

Figure 9. Molecular docking model diagram

注：A. IL-6与槲皮素；B. IL-6与山奈酚；C. TNF与槲皮素；D. TNF与山奈酚；E. AKT1与槲皮素；F. AKT1与山奈酚。

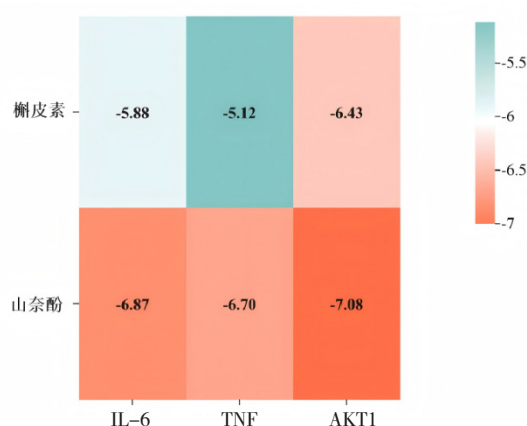


图10 分子对接结合能热图 (kcal/mol)

Figure 10. Molecular docking binding energy heat map (kcal/mol)

3 讨论

本研究整合网络药理学与分子对接技术，初步揭示了马齿苋降糖作用的核心机制：其 10 个主要活性成分可能通过协同调控 IL-6、TNF 及 AKT1 等枢纽靶标，影响胰岛素信号通路与糖代谢关键环节，从而发挥调节血糖稳态的作用。首先通过对关键靶点的筛选，将 3 个与发挥降糖作用密切相关的靶点（TNF、IL-6、AKT1）进行了分子对接。结果显示，槲皮素和山奈酚与上述关键靶点的结合亲和力最高。槲皮素是主要的多酚

黄酮类化合物，可通过增加丙酮酸激酶活性来降低血糖^[23]。进一步研究表明，槲皮素通过调控包括 *Cdkn1a* 和 *Cd36* 在内的 7 个候选基因表达，改善胰岛素抵抗、减轻氧化损伤并保护胰腺 β 细胞功能，在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型中显著降低糖化血红蛋白水平^[24-25]。山奈酚通过 AMPK-PI3K/AKT 双通路调节糖代谢，其 β 细胞保护与肠道吸收抑制特性具有良好的临床转化潜力^[26-27]。

马齿苋在调节糖代谢过程中涉及多个靶点，其中 TNF、IL-6 和 AKT1 被筛选为核心靶点，可能在降糖机制中发挥关键作用。TNF 作为核心炎症介质，马齿苋能显著降低 TNF 诱导的血管内皮细胞中血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）和细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）的表达（抑制率可达 50%）^[28]，同时降低巨噬细胞中 TNF- α 等促炎因子的分泌^[29]。TNF- α 通过激活 c-Jun N 末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）和 I κ B 激酶 β （I κ B kinase beta，IKK β ）激酶，促使胰岛素受体底物 1（insulin receptor substrate 1，IRS-1）的丝氨酸位点磷酸化，从而中断胰岛素信号从胰岛素受体向下游的传递。同时抑制脂肪细胞分化，促进脂肪分解，

导致血液中游离脂肪酸升高,而升高的游离脂肪酸本身也会进一步加剧胰岛素抵抗。IL-6 能延缓胃排空速率,减少葡萄糖进入肠道的速度,从而降低餐后血糖峰值^[30],激活肠道内分泌细胞,促进胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 分泌^[31]。此外,IL-6 通过激活信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路,上调肝脏中糖异生相关酶(如磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶)的表达,增加内源性葡萄糖生成,升高血糖;同时促进脂肪组织炎症浸润。AKT1 是 PI3K/AKT 信号通路的核心效应分子,通过整合胰岛素信号、抑制糖异生和促进糖原合成,多层次调控血糖水平^[32]。因此,马齿苋中的活性成分可能通过抑制 TNF 和 IL-6 的产生及其下游信号,从而减轻全身性的慢性炎症,为恢复胰岛素敏感性创造环境。同时,这些成分可能通过改善 IRS-1 功能激活 AKT1,从而直接强化胰岛素的信号传导,促进葡萄糖的摄取和利用。

为进一步探讨马齿苋发挥降糖作用的机制,对 191 个潜在作用靶点进行了 GO 和 KEGG 分析,其中癌症相关通路占主导地位(76%)。内分泌抵抗(endocrine resistance)通路的显著富集与糖尿病机制高度关联,该通路涉及胰岛素信号传导障碍及糖代谢调控基因的异常表达^[33]。细胞衰老(cellular senescence)通路和 p53 信号通路的富集,进一步提示马齿苋可能通过延缓胰岛 β 细胞衰老、抑制氧化应激损伤、保护胰岛功能,这与当前糖尿病治疗 β 细胞保护策略一致。肝细胞癌通路群(乙型肝炎病毒/丙型肝炎病毒,lgP $\approx$ -40)隐含肝源性糖尿病的干预潜力,马齿苋的保肝活性可能协同作用于肝-糖代谢轴。

本研究基于网络药理学与分子对接技术初步探讨了马齿苋降糖作用机制,提示其具有多靶点协同作用的特点,但仍需进一步药效学实验验证。研究结果为马齿苋在糖尿病治疗中的应用提供了机制参考,并为后续体内外实验提供了依据。

参考文献

- 1 Gurudas S, Vasconcelos JC, Prevost AT, et al. National prevalence of vision impairment and blindness and associated risk factors in adults aged 40 years and older with known or undiagnosed diabetes: results from the SMART-India cross-sectional study[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(5): e838-e847. DOI: [10.1016/S2214-109X\(24\)00035-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00035-4).
- 2 Farine F, Rapisarda AM, Roani C, et al. Predictive factors of amputation in diabetic foot[J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 753-765. DOI: [10.3390/biomedicines12122775](https://doi.org/10.3390/biomedicines12122775).
- 3 Basith S, Pham NT, Song M, et al. ADP-Fuse: a novel two-layer machine learning predictor to identify antidiabetic peptides and diabetes types using multiview information[J]. Comput Biol Med, 2023, 165: 107386. DOI: [10.1016/j.combiomed.2023.107386](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2023.107386).
- 4 郝晓红,康晓清,赵利敏,等.基于多状态 Markov 模型研究糖尿病前期进展为心血管疾病的影响因素[J].中国卫生统计,2024,41(5): 715-719. [Hao XH, Kang XQ, Zhao LM, et al. Study on influencing factors for progression from prediabetes to cardiovascular diseases based on a multi-state Markov model[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2024, 41(5): 715-719.] DOI: [10.11783/j.issn.1002-3674.2024.05.017](https://doi.org/10.11783/j.issn.1002-3674.2024.05.017).
- 5 WHO. Global Report on Diabetes[R]. Geneva: World Health Organization, 2016: 1-88.
- 6 Yu X, Lu JL, Li M, et al. Diabetes in China part 1: epidemiology and risk factors[J]. Lancet Public Health, 2024, 27(12): 1089-1097. DOI: [10.1016/S2468-2667\(24\)00250-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00250-0).
- 7 井岚花,刘庆立.柴芍六君子汤合半夏泻心汤加减对糖尿病患者血糖水平和临床症状的影响[J].内蒙古中医药,2023,42(11): 9-11. [Jing LH, Liu QL. Effect of Chaishao Liujunzi decoction and Banxia Xiexin decoction on blood glucose level and clinical symptoms in patients with diabetes mellitu[J]. Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 42(11): 9-11.] DOI: [10.16040/j.cnki.cn15-1101.2023.11.018](https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2023.11.018).
- 8 明·李时珍,著.本草纲目(校点本)第二册[M].北京:人民卫生出版社,1982: 1653.
- 9 Lee JH, Park JE, Han JS. *Portulaca oleracea* L. extract reduces hyperglycemia via PI3k/Akt and AMPK pathways in the skeletal muscles of C57BL/Ksj-db/db mice[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 260: 112973. DOI: [10.1016/j.jep.2020.112973](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112973).
- 10 中国药典 2020 年版.一部[S]. 2020: 102.
- 11 Aziz WM, Ahmed SA, Shaker SE, et al. *Portulaca oleracea* L. seed extracts counteract diabetic nephropathy through SDF-1/IL10/PPAR γ -mediated tuning of Keap1/Nrf2 and NF- κ B transcription in sprague dawley rats[J]. Diabetol Metab Syndr, 2024, 16(1): 119. DOI: [10.1186/s13098-024-01330-y](https://doi.org/10.1186/s13098-024-01330-y).
- 12 Liu F, Cui X, Duan Y, et al. A new alkaloid from *Portulaca oleracea* L. and its anti-inflammatory activity[J]. Nat Prod Res, 2022, 36(18): 4709-4713. DOI: [10.1080/14786419.2021.2000984](https://doi.org/10.1080/14786419.2021.2000984).
- 13 Hadjzadeh M, Khodadadi H, Sohrabi F, et al. Protective effects of *Portulaca oleracea* and vitamin E on cardiovascular parameters in rats with subclinical hyperthyroidism[J]. Clin Exp Hypertens, 2022, 44(7): 663-669. DOI: [10.1080/10641963.2022.2112209](https://doi.org/10.1080/10641963.2022.2112209).
- 14 Jalali J, Ghasemzadeh Rahbardar M. Ameliorative effects of *Portulaca oleracea* L. (purslane) on the metabolic syndrome: a review[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 5: 299: 115672. DOI: [10.1016/j.jep.2022.115672](https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115672).
- 15 Lee JH, Park JE, Han JS. *Portulaca oleracea* L. extract reduces

- hyperglycemia via PI3k/Akt and AMPK pathways in the skeletal muscles of C57BL/Ksj-db/db mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 5: 260: 112973. DOI: [10.1016/j.jep.2020.112973](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112973).
- 16 Karimi G, Hosseinzadeh H, Ettehad N. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of *Portulaca oleracea* L. extracts in mice[J]. *Phytother Res*, 2004, 18(6): 484–487. DOI: [10.1002/ptr.1463](https://doi.org/10.1002/ptr.1463).
 - 17 蒋芳华, 周婷, 喻璐, 等. 马齿苋保健颗粒剂的制备及其降糖作用的研究[J]. *湘南学院学报 (医学版)*, 2016, 18(4): 22–25. [Jiang FH, Zhou T, Yu L, et al. A study on the purslane health granule preparation and its hypoglycemic effect[J]. *Journal of Xiangnan University (Medical Sciences)*, 2016, 18(4): 22–25.] DOI: [10.16500/j.cnki.1673-498x.2016.04.007](https://doi.org/10.16500/j.cnki.1673-498x.2016.04.007).
 - 18 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(1): 13. DOI: [10.1186/1758-2946-6-13](https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13).
 - 19 Princilly J, Veerabhadrapa B, Rao NN, et al. Cellular senescence in aging: molecular basis, implications and therapeutic Interventions[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2023, 136: 1–33. DOI: [10.1016/bs.apcsb.2023.02.021](https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2023.02.021).
 - 20 Helman A, Avrahami D, Klochendler A, et al. Effects of ageing and senescence on pancreatic β -cell Function[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18 Suppl 1: 58–62. DOI: [10.1111/dom.12719](https://doi.org/10.1111/dom.12719).
 - 21 Wasaki K, Lalani B, Kahng J, et al. Decreased IGF1R attenuates senescence and improves function in pancreatic β -cells[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1203534. DOI: [10.3389/fendo.2023.1203534](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203534).
 - 22 Dennis G, Sherman BT, Hosack DA, et al. DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery[J]. *Genome Biol*, 2003, 4(5): P3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12734009/>.
 - 23 王建礼, 杨作成, 王聪, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠的降糖作用及机制研究[J]. *济宁医学院学报*, 2018, 41(2): 135–138. [Wang JL, Yang ZC, Wang C, et al. The hypoglycemic effect and mechanism of quercetin for diabetic rats[J]. *Journal of Jining Medical University*, 2018, 41(2): 135–138.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-9760.2018.02.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-9760.2018.02.013).
 - 24 Wei J, Luo T, Wang Y, et al. Screening differential hub genes related with the hypoglycemic effect of quercetin through data mining[J]. *Curr Bioinform*, 2021, 16(9): 1152–1160. DOI: [10.2174/1574893616666210617110314](https://doi.org/10.2174/1574893616666210617110314).
 - 25 Rahmani AH, Alsahli MA, Khan AA, et al. Quercetin, a plant flavonol attenuates diabetic complications, renal tissue damage, renal oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Metabolites*, 2023, 13(1): 130. DOI: [10.3390/metabo13010130](https://doi.org/10.3390/metabo13010130).
 - 26 Alkhalidy H, Moore W, Wang A, et al. Kaempferol ameliorates hyperglycemia through suppressing hepatic gluconeogenesis and enhancing hepatic insulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 58: 90–101. DOI: [10.1016/j.jnuthio.2018.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jnuthio.2018.04.014).
 - 27 Li H, Kim U, Yoon J, et al. Suppression of hyperglycemia and hepatic steatosis by black-soybean-leaf extract via enhanced adiponectin-receptor signaling and AMPK activation[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(1): 90–101. DOI: [10.1021/acs.jafc.8b04527](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04527).
 - 28 Lee AS, Kim JS, Lee YJ, et al. Anti-TNF- α activity of *Portulaca oleracea* in vascular endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(5): 5628–5644. DOI: [10.3390/ijms13055628](https://doi.org/10.3390/ijms13055628).
 - 29 Miao L, Tao H, Peng Y, et al. The anti-inflammatory potential of *Portulaca oleracea* L. (purslane) extract by partial suppression on NF- κ B and MAPK activation[J]. *Food Chem*, 2019, 11(8): 1175–1191. DOI: [10.1016/j.foodchem.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.04.005).
 - 30 Lehrskov LL, Lyngbaek MP, Soederlund L, et al. Interleukin-6 delays gastric emptying in humans with direct effects on glycemic control[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1201–1211. DOI: [10.1016/j.cmet.2018.04.008](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.008).
 - 31 Wueest S, Laesser CI, Böni-Schnetzler M, et al. IL-6-type cytokine signaling in adipocytes induces intestinal GLP-1 secretion[J]. *Diabetes*, 2017, 170(6): 3263–3272. DOI: [10.2337/db17-0637](https://doi.org/10.2337/db17-0637).
 - 32 Li Y, Chen S, Liu Y, et al. PI3KR1 and AKT1 in largemouth bass (*micropterus salmoides*): molecular cloning, characterization, and its involvement in the alleviation of hepatic glycogen deposition caused by insulin inclusion *in vitro*[J]. *Fish Physiol Biochem*, 2024, 49(5): 1247–1258. DOI: [10.1007/s10695-024-01379-6](https://doi.org/10.1007/s10695-024-01379-6).
 - 33 Araki K, Miyoshi Y. Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2017, 25(4): 392–401. DOI: [10.1007/s12282-017-0812-x](https://doi.org/10.1007/s12282-017-0812-x).

收稿日期: 2025 年 07 月 17 日 修回日期: 2025 年 12 月 04 日
 本文编辑: 钟巧妮 李 阳