

基于网络药理学和分子对接探讨虫茶中活性成分 调控糖尿病的作用机制



姚聂尘轩, 余友媛, 许存宾

贵州理工学院食品药品制造工程学院 (贵阳 550025)

【摘要】目的 基于网络药理学和分子对接探讨四种虫茶在调控糖尿病方面的活性成分、核心靶点、关键通路和分子机制。**方法** 查阅相关文献搜索化香虫茶、三叶虫茶、老鹰茶、苦丁虫茶四类虫茶的活性成分, 通过 SwissADME 平台对活性成分进行筛选, 运用 SwissTargetPrediction 数据库对虫茶中活性化合物靶点进行预测。构建成分-疾病靶点韦恩图, 通过 Cytoscape 3.10.2 软件绘制虫茶-活性成分-靶点-疾病网络图, 通过 STRING 12.0 数据库进行蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络图绘制, 运用 DAVID 数据库和微生信平台进行富集分析图和通路图绘制, 最后在 PyMol 软件中展示分子对接结果。**结果** 得到四类虫茶的有效活性成分 32 种、成分对应靶点 576 个。糖尿病疾病靶点共 2 110 个, 交集靶点 168 个。虫茶的作用机制可能与 AKT1、EGFR 和 SRC 等多种核心靶点有关, 基因本体 (Gene Ontology, GO) 富集分析显示, 虫茶调控糖尿病参与的生物过程、细胞组成、分子功能主要有基因表达的负调控、对异生物刺激的响应、RNA 聚合酶 II 对转录的正向调控、酶结合、相同蛋白结合等; 京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路显示, 虫茶主要涉及脂质、动脉粥样硬化、雌激素信号通路和内分泌抵抗等; 分子对接结果显示, 虫茶中的黄酮类化合物木犀草素和黄芩素与关键靶点 EGFR、SRC 有较稳定的构象。**结论** 虫茶可以通过多靶点、多通路的机制调控糖尿病, 这为虫茶的开发利用提供了理论依据。

【关键词】 虫茶; 糖尿病; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

【中图分类号】 R 285 **【文献标识码】** A

The mechanism of the active ingredients in insect tea to regulate diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking

YAO Niechenxuan, YU Youyuan, XU Cunbin

School of Food and Pharmaceutical Engineering, Guizhou Institute of Technology, Guiyang 550025, China

Corresponding author: XU Cunbin, Email: xucunbin@git.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the active components, core targets, key pathways, and molecular mechanisms of four types of insect tea in regulating diabetes based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active components of four types of insect tea (Huaxiang insect tea, trilobite insect tea, eagle tea, and Kuding insect tea) were searched through relevant literature. The SwissADME platform was used to screen these active components,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202409035

通信作者: 许存宾, 博士, Email: xucunbin@git.edu.cn

and the SwissTargetPrediction database was utilized to predict the targets of the active compounds in insect tea. A component-disease target Venn diagram was constructed, and the insect tea-active component-target-disease network diagram was constructed using Cytoscape 3.10.2 software. The STRING 12.0 database was used to generate a protein-protein interaction (PPI) network diagram, while the DAVID database and the Microbioinformatics platform were employed to draw enrichment analysis charts and pathway diagrams. Finally, molecular docking results were visualized using PyMol software. **Results** A total of 32 active ingredients and 576 corresponding targets were identified in four types of insect tea. There were 2 110 diabetes disease targets, with 168 intersecting targets. The mechanism of insect tea may be related to multiple core targets, such as AKT1, EGFR, and SRC. Gene Ontology (GO) enrichment analysis showed that insect tea regulated diabetes by involving biological processes, cellular components, and molecular functions such as negative regulation of gene expression, response to xenobiotic stimulus, positive regulation of transcription by RNA polymerase II, enzyme binding, and homotypic protein binding. The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathways suggested that insect tea mainly involved lipid metabolism, atherosclerosis, estrogen signaling pathways, and endocrine resistance. The results of molecular docking showed that the flavonoids luteolin and baicalein in insect tea formed relatively stable conformations with key targets EGFR and SRC. **Conclusion** Insect tea can regulate diabetes by multi-target and multi-pathway mechanisms, which provides a theoretical basis for the development and utilization of insect tea.

【Keywords】 Insect tea; Diabetes mellitus; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

糖尿病是一种复杂的代谢紊乱, 表现为长期严重的血糖水平升高, 这种疾病可能是遗传和(或)环境因素长期共同作用的结果。该病的发病机制主要包括胰岛素分泌不足和(或)胰岛素生物效应障碍。由于经济的迅速发展以及人口老龄化的加剧, 糖尿病逐渐成为仅次于肿瘤和心血管疾病的世界第三大慢性病, 给人们的身体健康以及日常生活带来严峻挑战^[1]。糖尿病分为三种类型, 分别为 1 型糖尿病、2 型糖尿病和妊娠糖尿病。2 型糖尿病是最常见的类型, 通常与肥胖、缺乏运动、不健康饮食等生活方式因素密切相关; 1 型糖尿病主要是由于自身免疫系统攻击胰岛细胞, 导致胰岛素分泌不足; 妊娠糖尿病为妊娠期才出现的糖尿病, 分娩后可恢复, 但大多数会发展成 2 型糖尿病。许多糖尿病药物可能引起低血糖、胃肠道不适、体重增加等副作用, 多数患者需要长期甚至终生服用药物, 可能导致药物依赖性, 且长期用药的经济负担也不容忽视。即使控制得当, 糖尿病患者仍可能面临并发症(如心脏病、肾病、神经损伤等)的风险。因此, 需要寻找一种新型、对身体负担较小的天然产物作为调节糖尿病的辅助用品。

虫茶又名虫沙, 是我国一种历史悠久, 集营养价值与药用价值为一体的昆虫排泄物制品。研

究表明, 虫茶对慢性代谢性疾病具有较好的干预作用, 作为我国黔桂湘地区少数民族的传统饮品, 其不仅色香味极浓, 汤色澄清透明, 茶渣极少, 还含有丰富的维生素、氨基酸、糖类、多酚和人体所需微量元素, 具有多种药理活性^[2-4]。有研究发现, 三叶海棠的三叶虫茶可以显著降低血糖水平, 可能是由于三叶虫茶能够促进胰岛素的分泌和调节脂质代谢紊乱^[5]。同时, 虫茶中含有大量的黄酮类化合物, 这些化合物的形态多变, 包括多种不同的结构, 它们不仅可以抵御疾病, 还可以减轻体重, 提高人体的免疫功能。此外, 这些化合物还具备雌激素的特征, 可以调控人体的内部机制, 尤其是对于降低血糖具有显著的效果^[6]。目前虫茶中的活性成分干预糖尿病的作用机制尚未明确, 本研究基于网络药理学和分子对接探究虫茶的活性成分与多个生物靶点之间的相互作用, 为全面了解其对糖尿病潜在的调节作用和对虫茶更进一步的开发利用提供参考。

1 资料与方法

1.1 虫茶中活性成分筛选及相关靶点预测

选择 4 种虫茶进行相应分析^[7], 分别为化香虫茶^[8]、三叶虫茶^[9-11]、老鹰茶^[12]、苦丁虫茶^[13]。将每个化合物在 SwissTargetPrediction^[14] (<http://>

www.swisstargetprediction.ch/) 中使用 SwissADME 工具进行 ADME (药物的吸收、分布、代谢和排泄) 筛选, 筛选条件为胃肠道吸收 (GI absorption) 为 “high”, 类药性 (Druglikeness) 有两个 “yes”, 此时获得的化合物具有较高的活性, 然后将这些化合物的名称输入 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), 获得相应的 SMLIE 号, 再通过 SwissTargetPrediction 数据库设定物种为 “Homo sapiens”, 并进一步筛选获得的所有靶点, 以 “Probability > 0.1” 为纳入标准, 获得虫茶的预测靶点。

1.2 糖尿病相关靶点获取

以糖尿病 (diabetes mellitus) 为检索词, 分别在 GeneCards^[15] (<https://www.genecards.org/>)、OMIM^[16] (<https://www.omim.org/>) 和 Disgenet^[17] (<https://www.disgenet.org/>) 中检索, 合并并去除重复值, 获得糖尿病的相关靶点。将虫茶的有效活性成分靶点与疾病靶点在 Venny 2.1.0 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 中进行韦恩图的绘制, 取交集靶点。

1.3 蛋白质互作网络与核心靶点网络图绘制

使用 STRING 12.0^[18] 数据库 (<https://cn.string-db.org/cgi/input.pl>), 物种属性设定为 “Homo sapiens”, 其他条件默认, 构建成分与疾病的交集靶点的蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络图。将下载好的 tsv 文件导入 Cytoscape 3.10.2 软件, 运用 Cytoscape 2.2 插件, 勾选 Degree、Closeness 和 Betweenness 作为中心性指标, 为后期筛选核心靶点工作做条件准备。

1.4 构建药物-活性成分-潜在作用靶点网络图

为更直观地展示虫茶中活性成分与潜在靶点的相互关系, 编码好相应的活性成分 ID 号, 将虫茶中的活性成分与潜在靶点信息导入 Cytoscape 3.10.2 软件构建相关网络图。

1.5 交集基因的京都基因和基因组百科全书与基因本体功能富集分析

将交集靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 和基因本体 (Gene Ontology, GO) 功

能富集分析, 其中 GO 功能分析包括生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF)、细胞组分 (cellular component, CC)。分析中设置 “Select Identifier” 为 “OFFICIAL_GENE_SYMBOL”, “Select species” 为 “Homo sapiens”, “ListType” 选择 “Gene List”。在微生物信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制出相应的柱状分析图和气泡图。

1.6 分子对接验证

选择胃肠道吸收值和类药性较高的活性化合物, 在 Pubchem 数据库中下载并保存二维结构, 在 Chem3D 中将二维结构转化为三维结构, 并用 AutodockTools 软件将 pdb 格式转化为 pdbqt 文件, 同时在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 中寻找疾病靶点且要求与活性成分相似的蛋白质配体结构, 下载相应蛋白质后在 Pymol 软件中除去水分子、卤素原子和有关配体, 并在 AutodockTools 中进行加氢操作, 同时保存 pdbqt 文件格式。在对受体蛋白进行盒子定位后, 执行 Vina 命令进行分子对接。

2 结果

2.1 虫茶中有效活性成分及预测靶点

经过文献查找和数据处理, 从 71 种化合物中共获得 32 种有效活性化合物, 删除重复靶点后, 共得到 576 个靶点, 见表 1。

2.2 交集靶点的筛选

从 GeneCards、OMIM、Disgenet 中收集到共 2 110 个疾病靶点, 将虫茶活性成分预测靶点与疾病靶点放入 Venny 2.1.0 绘制韦恩图, 取交集靶点共 168 个, 见图 1。然后将 168 个交集靶点上传至 STRING 数据库, 得到交集靶点的 PPI 图, 见图 2。

2.3 虫茶成分与靶点网络图构建

将 168 个交集靶点导入 Cytoscape 3.10.2 中构建药物-有效活性成分-靶点的网络图。其中淡红色表示虫茶, 橙色表示虫茶中的四大组分, 黄色代表有效活性成分, 紫色为交集靶点, 见图 3, 共 167 个节点、2 744 条边。每条边表示药物与组分、组分与成分、成分与靶点。结果表明, Degree 值较高的虫茶活性成分有黄腐酚 (chysin)、黄芩素 (baicalein)、柚皮素 (naringenin)、木樨草素 (luteolin) 等,

表1 虫茶中的活性成分及靶点预测数目
Table 1. Active components and predicted number of targets in insect tea

| 天然化合物 | 成分来源 | 活性成分 | 预测靶点数量 (个) | |
|----------|-------|-----------------|------------|-----|
| 黄酮类化合物 | 苦丁茶虫茶 | 橙皮素 | 88 | |
| | | 山奈酚 | 100 | |
| | | 牡荆素 | 4 | |
| | | 异牡荆素 | 3 | |
| | | 槲皮素 | 100 | |
| | | 根皮素 | 46 | |
| | | 根皮苷 | 30 | |
| | | 木樨草素 | 100 | |
| | | 黄芩素 | 100 | |
| | | 表儿茶素没食子酸酯 | 45 | |
| | 三叶虫茶 | 黄班花素 | 100 | |
| | | 7-O-葡萄糖苷黄班花素 | 44 | |
| | 老鹰茶 | 美迪紫檀素 | 100 | |
| | | 异鼠李素 | 100 | |
| | 三叶虫茶 | 异樱花苷 | 43 | |
| | | 芒柄花苷 | 24 | |
| | | 3-O-甲基槲皮素 | 100 | |
| | 化香虫茶 | 5,7-二甲基黄酮 | 52 | |
| | | 山奈素 | 100 | |
| | 鞣花酸单宁 | 化香虫茶 | 柚皮素 | 100 |
| 水解单宁没食子酸 | | | 25 | |
| 绿原酸和其他酚酸 | 苦丁茶虫茶 | 肉桂酸 | 30 | |
| | | 对香豆酸 | 29 | |
| | | 咖啡酸 | 49 | |
| | | 迷迭香酸 | 42 | |
| | | 3-p-香豆酰奎尼酸类酚化合物 | 26 | |
| | 老鹰茶 | 反式阿魏酸 | 60 | |
| | | 高香草酸 | 21 | |
| | 生物碱 | 三叶虫茶 | 对黄嘌呤 | 47 |
| | | 老鹰茶 | 番荔枝碱 | 100 |
| | | 三叶虫茶 | 乌药碱 | 23 |
| 异长春花苷内酰胺 | | | 42 | |

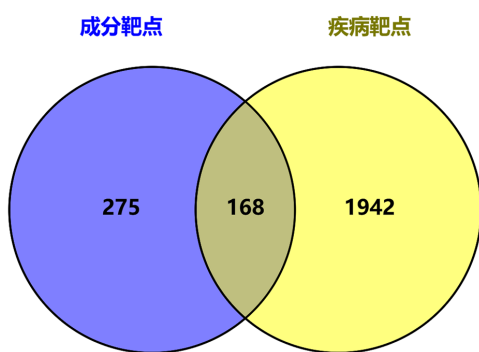


图1 虫茶活性成分与糖尿病靶点韦恩图
Figure 1. Venn diagram of insect tea active ingredients and diabetic targets

AKT1、TNF、EGFR 等靶点具有较高的 Degree 值，Degree 值越大，节点在网络中越重要，且可以发现，靶点与多种成分相互作用，彼此参与多条通路，说明虫茶可以通过不同成分、靶点与通路对糖尿病起调控作用。

2.4 核心靶点的PPI网络图

将由 STRING 导出的 tsv 文件导入 Cytoscape 3.10.2 中，运用 Centiscape 2.2 插件计算所有潜在靶点的 Degree、Closeness、Betweenness 值，其中 Degree 值表示一个节点的基本连通性。Degree 值高的节点通常被视为网络中的重要节点，因为它们与更多的其他节点直接相连。Closeness 值高表示接近中心性高的节点，通常被视为具有较强

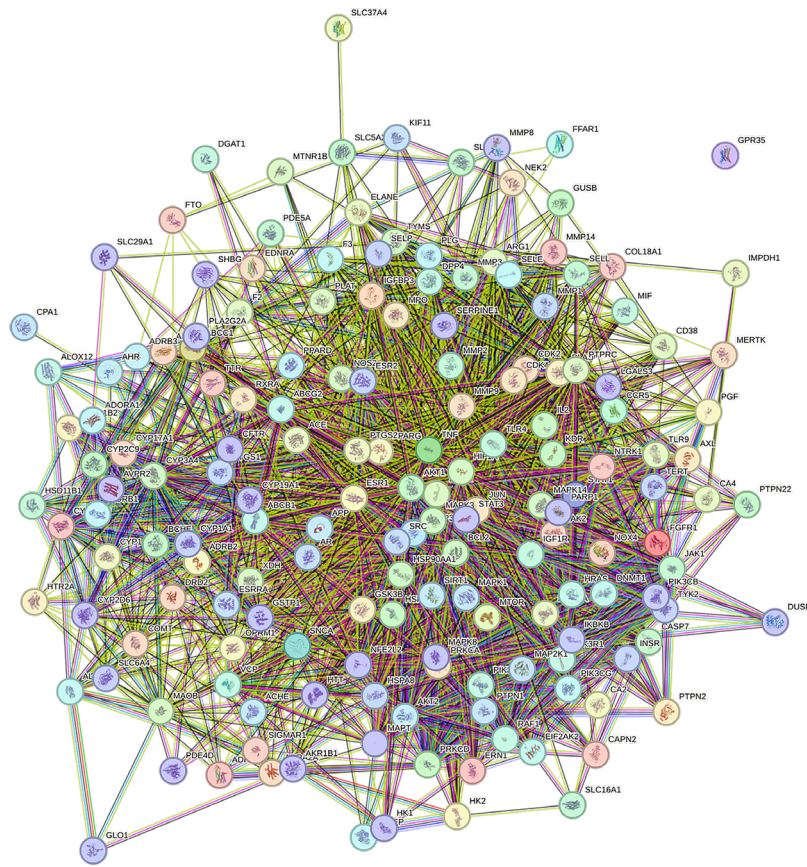


图2 交集靶点蛋白质互作网络图

Figure 2. Protein-protein interaction network diagram of intersecting targets

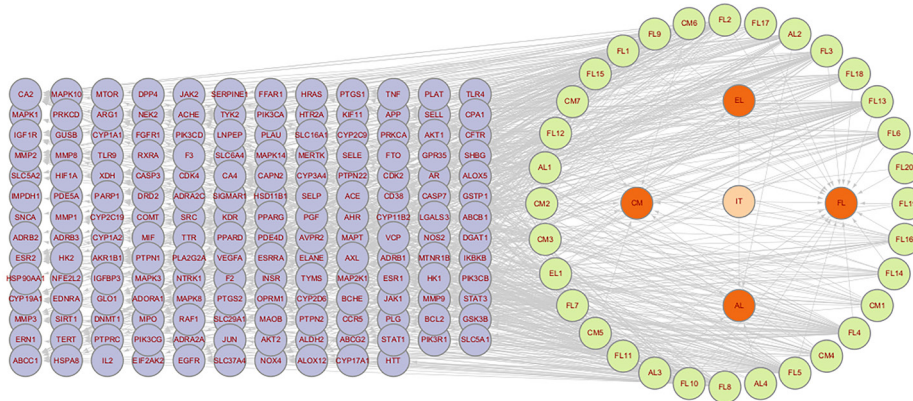


图3 虫茶-有效活性成分-靶点网络图

Figure 3. Insect tea-active ingredient-target network diagram

信息传播能力的节点，因为它们能够通过较少的步骤与其他节点交流。Betweenness 值高则表示具有高介数中心性的节点，通常被视为网络中的关键节点，因为它们控制了网络中大量信息的流动和传递路径。得到 Degree 值为 32.862 275 45，Closeness 值为 0.003 198 716，Betweenness 值为 152.634 730 5，确保所有潜在靶点的三个值分别

超过上述三个参数值，从而获得核心靶点，高于这些值的节点通常被认为在网络中具有更重要的功能或地位。从原来筛选前的 167 个节点、2 744 条边，到筛选后的 31 个节点、384 条边。得到的核心靶点根据 Degree 值的不同进行形状和颜色的变化，其中圆圈越大且颜色越红的为虫茶对糖尿病影响的重要靶点，前十个为 AKT1、TNF、

EGFR、STAT3、CASP3、SRC、BCL2、JUN、PPARG、ESR1, 见图 4。

2.5 GO功能富集分析

对 168 个交集靶点进行 GO 分析, 可以得到 424 个条目, 其中 BP 有 308 个条目, MF 有 72 个条目, CC 有 44 个条目。将 BP、MF、CC 分别进行数据处理, 对每个项目的 GeneRatio 以降序进行排列, 且要求 $P < 0.05$, 优先展示基因富集比例较高的项, 提供研究方向上的启示并确保了这些结果在统计学上的显著性, 减少了随机性因素的干扰。取前十项至微生信平台进行分析, 结果见图 5。BP 过程主要涉及对基因表达的负调控 (negative regulation of gene expression)、对外来刺激反应 (response to xenobiotic stimulus)、细胞

凋亡过程的正调控 (positive regulation of apoptotic process); MF 过程主要涉及酶结合 (enzyme binding)、泛素蛋白连接酶结合 (ubiquitin protein ligase binding)、蛋白激酶结合 (protein kinase binding); CC 过程主要涉及含蛋白质的复合体 (protein-containing complex)、线粒体 (mitochondrion)、核质 (nucleoplasm)。

2.6 KEGG通路分析

对 168 个交集靶点进行 KEGG 分析, 共获得 135 个条目, 对数据进行同样的处理, 保留前二十项至微生信平台进行制图, 如图 6 所示, 可知主要涉及脂质与动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、雌激素信号通路 (estrogen signaling pathway)、内分泌抵抗 (endocrine

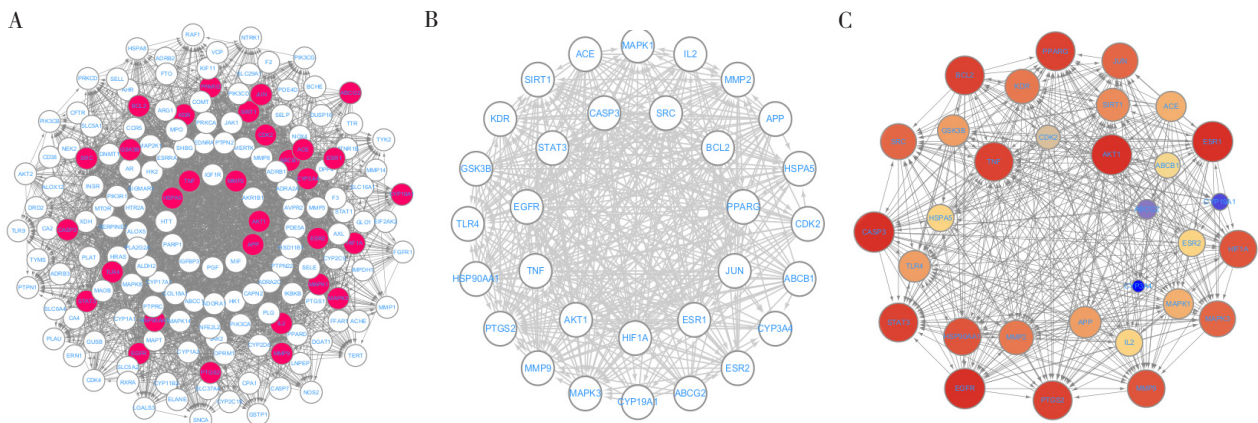


图4 虫茶中核心靶点蛋白质互作网络及获取分析示意图

Figure 4. Schematic diagram of core target protein-protein interaction network and acquisition analysis in insect tea

注: A. 潜在靶点中核心靶点分布图; B. 提取出的核心靶点图; C. 经Degree值进行排列获得的核心靶点图。

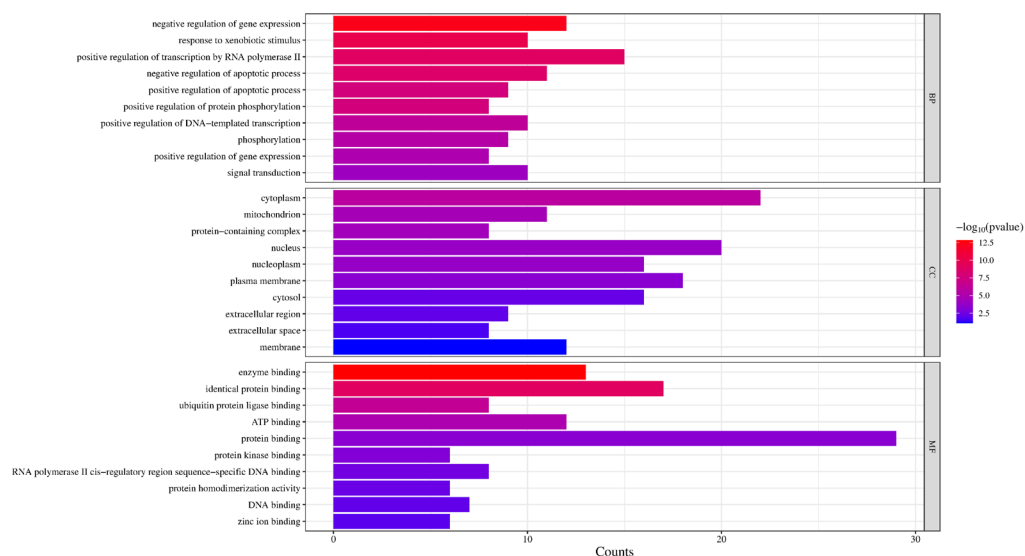


图5 基因本体功能分析

Figure 5. Analysis of Gene Ontology function

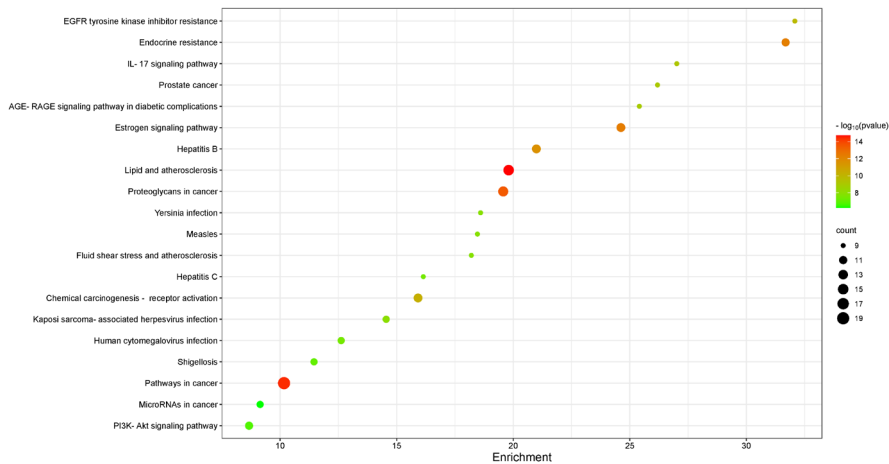


图6 京都基因和基因组百科全书通路富集气泡图

Figure 6. Bubble map of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment

resistance)，说明虫茶中的活性成分可能主要从以上三个通路途径对糖尿病进行调控。

2.7 分子对接

选取 Degree 值最大的两个成分和核心靶点进行交叉分子对接模拟，成分分别为黄芩素和木樨草素，靶点分别为 SRC 和 EGFR。由表2可知，黄芩素与 SRC 的结合能和木樨草素与 EGFR 的结合能均小于 -9 kcal/mol，分子结合能越低，说明两个分子的结合活性越好，当结合能位于 -12 kcal/mol~-9 kcal/mol 时，则表示具有较强的结合能力，配体与受体之间的相互作用显著。

分子对接结果见图7、图8，木樨草素与 EGFR 的结合能最低，可以达到 -9.3 kcal/mol。黄色代表氢键，白色代表活性成分，可以看出黄芩素与 SRC 在 MET-341 和 ALA-293 形成两个氢键；木樨草素与 EGFR 在 ASP-354 和 HIS-284 处形成三个氢键。

表2 分子对接结合能

Table 2. Molecular docking binding energies

| 活性成分 | 靶点 | 结合能 (kcal/mol) |
|------|------|----------------|
| 黄芩素 | SRC | -9.0 |
| | EGFR | -8.7 |
| 木樨草素 | SRC | -7.7 |
| | EGFR | -9.3 |

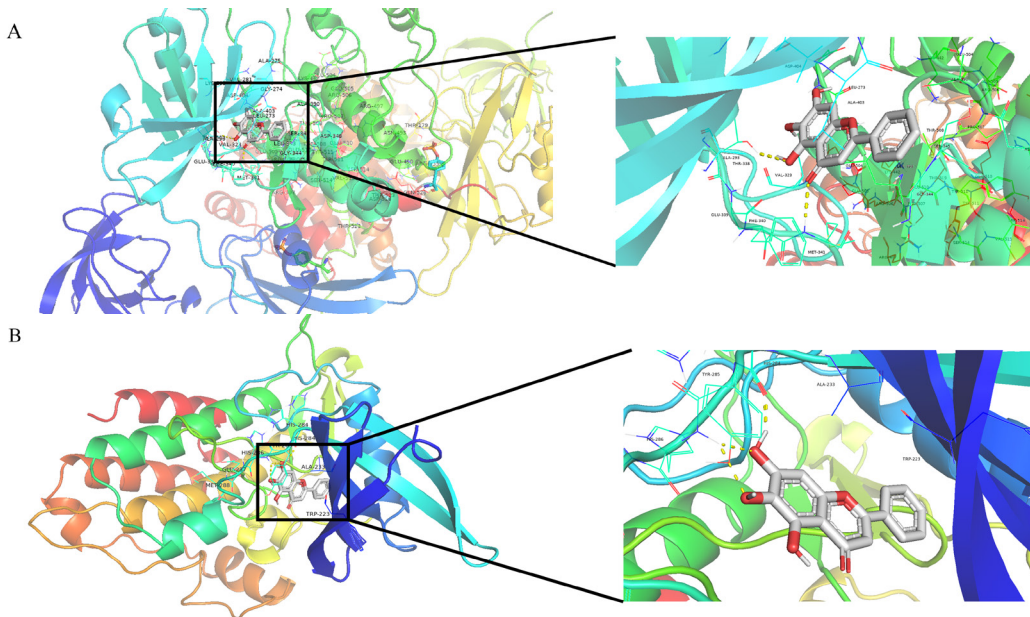


图7 黄芩素与SRC和EGFR分子对接结果

Figure 7. Results of molecular docking between baicalein and SRC, baicalein and EGFR

注：A. 黄芩素与SRC；B. 黄芩素与EGFR。

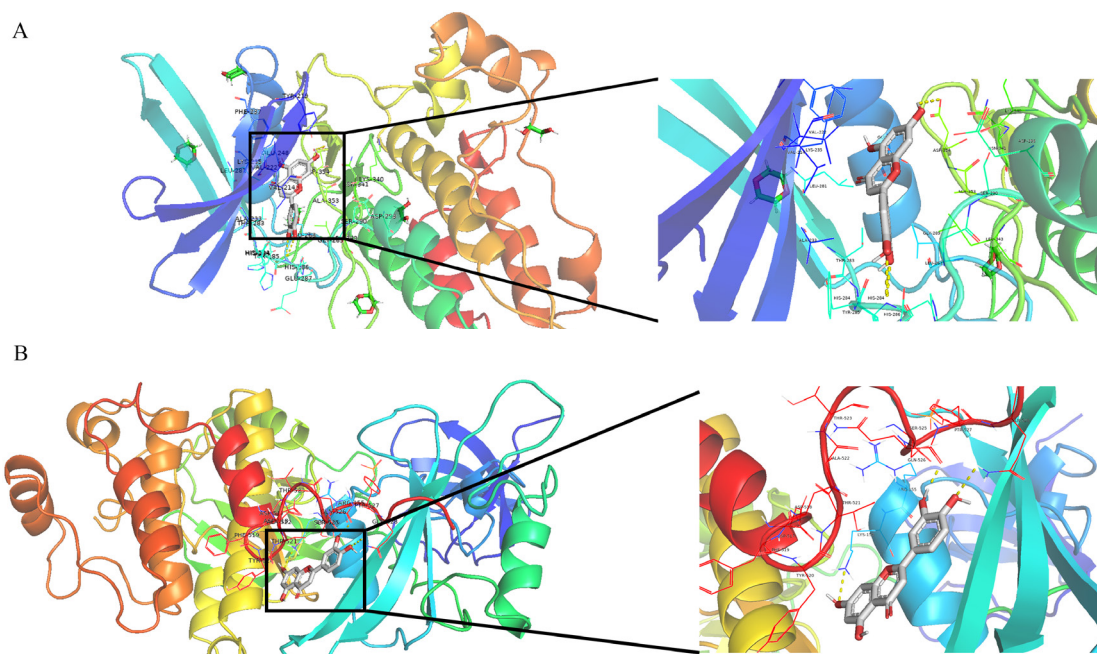


图8 木樨草素与EGFR和SRC对接结果

Figure 8. Docking results of luteolin and EGFR, luteolin and SRC

注：A. 木樨草素与EGFR；B. 木樨草素与SRC。

3 讨论

糖尿病作为一种慢性疾病，对人类健康和经济发展造成了巨大的冲击。全球糖尿病患者的人数已超过 5 亿，预计在 2045 年，这一数字将会进一步增长^[19]。糖尿病不仅会导致心血管疾病、肾脏疾病、眼睛疾病和神经疾病等严重健康问题，还会对患者的生活质量产生较大影响。且现代调控糖尿病的手段还会产生依赖性、副作用、耐药性以及经济负担。

本研究通过网络药理学和分子对接对虫茶中有效活性成分与糖尿病靶点的关系进行探讨，32 个虫茶有效成分获得 168 个交集靶点，此外，在 168 个潜在靶点中又筛选获得 31 个核心靶点，根据 Degree 值的大小进行排序，前十个为黄酮类化合物，后面依次为鞣花酸单宁类、绿原酸和其他酚酸、生物碱类，其中，黄酮类化合物能通过抑制细胞焦亡来抑制动脉粥样硬化，越来越多研究认为这是一个慢性炎症的过程，且伴随着内皮细胞和巨噬细胞的焦亡^[20]，而糖尿病导致的长期高血糖会损伤血管内皮细胞，造成内皮功能障碍。机体长期处于高血糖状态下，体内会产生更多的炎症因子，这些因子会促进动脉壁的炎症反应，进一步加剧动脉硬化的进程。黄酮素内的

槲皮素代谢产物，包括其葡糖苷酸化和硫酸盐化物，已被证明能够有效抑制大鼠动脉血管内皮损伤^[21]。葡萄糖的摄取由胰岛素调节，胰岛素与胰岛素受体结合，激活了一个复杂的信号通路。胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 和胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, IRS-2) 是胰岛素受体的主要底物蛋白，与磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) 的激活相关联^[22]。有实验证明，黄芩素的处理能显著增加经高浓度葡萄糖和地塞米松模拟产生胰岛素抵抗性的 HepG2 细胞中 IRS-1 和 IRS-2 的表达水平^[23]。木樨草素可能抑制 COX-2 活性特异性，从而显著抑制急性慢性炎症。因而，木樨草素在抑制氧化应激诱导的细胞损伤中表现出显著效果^[24]。高血糖会引发体内大量自由基的生成，从而引起氧化应激反应。而抗氧化物质能够通过中和自由基来减少氧化应激对细胞的损害。有研究表明，木樨草素可以有效抑制过氧化氢对乳鼠心肌细胞的损伤破坏而使乳酸脱氢酶外漏，进而大幅度降低细胞内丙二醛的水平，增强超氧化物歧化酶的活性^[25-26]。上述研究结果表明，木樨草素具有显著的抗氧化作用，有助于减轻氧化应激对心肌细胞的损伤。

根据 PPI 网络图可知，虫茶活性成分参与

缓解糖尿病的前十个核心靶点为 AKT1、TNF、EGFR、STAT3、CASP3、SRC、BCL2、JUN、PPARG、ESR1。其中 AKT1 为丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 AKT，也称为蛋白激酶 B 或 PKB，且是 PI3K/AKT 信号通路中的核心，该信号通路在糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 创面愈合中起重要作用^[27]，而 DFU 是糖尿病患者常见且严重的并发症，通常由于神经病变和外周血管病变导致足部创伤不易愈合，严重时可导致感染和截肢。有研究表明，下调 PI3K/AKT 信号通路活性，能抑制炎症反应，促进 DFU 新生血管生成以及创面愈合^[28]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是一种炎症细胞因子，研究认为其是糖尿病视网膜病变发病机制中的关键因素，主要参与视网膜血屏障的破坏和新生血管的形成^[29-30]。EGFR 为表皮生长因子受体 erbB1，是与 GLP-1 诱导 β 细胞增殖的重要连接子。研究表明，激活 GLP-1 受体会导致 Src 蛋白介导的 BTC 或其他 EGFR 配体的释放，这些配体随后与 EGFR 结合，从而使 PI3K 途径活跃，促进 β 细胞增殖和胰岛素分泌增加^[31-32]。

KEGG 通路气泡图和柱状图表明，虫茶的有效活性物质具有多种机理，包括脂质、动脉粥样硬化、雌激素信号通路和内分泌抵抗，它们均是引发胰岛素抵抗的原发性血脂异常的原因，脂质在非脂质组织的沉淀不仅会阻碍其正常的新陈代谢和机能，还会造成脂蛋白酯酶的活性减低，血液中的甘油三酯含量增加，从而引发餐后高脂血症和胰岛素抵抗的发生。由于血管阻塞，患动脉粥样硬化的危险性大大提高^[33]。因此，虫茶能从多个信号通路调节血糖和血脂。

在富集图的主要通路中还可以发现，癌症通路也占了一部分，推测原因可能是癌症和糖尿病存在许多共同的信号通路。如 PI3K-Akt、AMPK 和 MAPK 等信号通路在细胞增殖、代谢调节和凋亡中发挥重要作用^[34-35]。虫茶中的某些化合物可能同时影响这些通路，导致在 KEGG 分析中癌症相关通路的显著性。同时，糖尿病和癌症均属于代谢综合征的一部分，它们之间存在复杂的相互作用。慢性炎症、胰岛素抵抗和异常细胞增殖等机制在两种疾病中均有重要作用，因此，一些抗糖尿病的成分也可能对癌症产生影响。目前的数据库存在倾向性，在公共数据库中，癌症相

关研究通常比糖尿病相关研究更多，因此在进行 KEGG 通路分析时，癌症相关数据可能更为丰富，导致其显著性更高。

分子对接结果显示，虫茶的主要活性成分与核心靶点蛋白均能进行自发结合，且结合能均小于 -9 kcal/mol，表明具有较强的结合力，因此，虫茶中存在活性成分能与糖尿病的相关靶点作用而产生抑制作用。

虽然网络药理学能同时分析虫茶中的多种活性成分与多个糖尿病靶点的相互作用，揭示复杂的成分-疾病-靶点网络关系，分子对接技术可以通过模拟活性成分与靶蛋白的结合方式，预测其调控机制，但其结果多基于大数据分析和计算模型，需要进一步通过实验和临床加以验证，以确保其生物学意义和应用价值。分子对接技术侧重于活性成分与靶蛋白的空间匹配，但忽略了溶剂效应、蛋白质动力学等复杂因素，可能导致预测结果偏差，未必能完全反映实际的生物过程。虫茶中的活性成分复杂，成分间的协同作用和拮抗作用难以通过网络药理学和分子对接全面反映。

综上所述，本研究对虫茶干预糖尿病的活性成分、关键靶点、作用机制进行了初步理论阐释。虫茶内富含多种活性成分，包括黄腐酚、黄芩素、柚皮素和木犀草素，通过调节 AKT1、TNF、EGFR、STAT3、CASP3 和 SRC 等核心靶点发挥多种生物学功能，从而有效地阻断动脉粥样硬化、雌激素受体和内分泌反应。因此，虫茶可以通过多成分、多靶点、多通路来预防和调控糖尿病及其相关的并发症，为虫茶进一步的开发利用提供了一定的理论依据。

参考文献

- 1 李红艳, 戴思思, 吴威, 等. 中药治疗糖尿病作用机制研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(6): 1410-1433. [Li HY, Dai SS, Wu W, et al. Research progress on mechanism of Chinese medicines in treating diabetes[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2024, 26(6): 1410-1433.] DOI: 10.11842/wst.20230628003.
- 2 许利嘉, 肖伟, 刘勇, 等. 茶文化中的奇葩—虫茶 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(1): 76-79. [Xu LJ, Xiao W, Liu Y, et al. Insect-tea, a treasure of the Chinese Tea Culture[J]. Modern Chinese Medicine, 2013, 15(1): 76-79.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-4890.2013.01.018.
- 3 袁冬寅, 张芬, 陈家献, 等. 不同虫茶及其植物原料的抗氧

- 化作用效果比较[J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(3): 310–319. [Yuan DY, Zhang F, Chen JX, et al. Comparison of antioxidant effects of different insect teas and their plant raw materials[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2024, 15(3): 310–319.] DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.2024.03.038.
- 4 薄采颖, 陈幸良, 周永红, 等. 虫茶营养成分分析及评价[J]. 林产化学与工业, 2022, 42(5): 100–106. [Bo CY, Chen XL, Zhou YH, et al. Analysis and evaluation of nutritional components of insect tea[J]. Chemistry and Industry of Forest Products, 2022, 42(5): 100–106.] DOI: 10.3969/j.issn.0253-2417.2022.05.014.
- 5 诸凤丹, 文礼章, 朱亮, 等. 三叶虫茶及其产茶植物的降血糖作用研究[C]. 华中三省(湖南、湖北、河南)昆虫学会 2010 年学术年会论文集, 2010: 53–57. [Zhu FD, Wen LZ, Zhu L, et al. Studies on the hypoglycemic effects of San-ye insect tea and its tea-producing plants[C]. Proceedings of the 2010 Annual Conference of the Entomological Society of three provinces in China (Hunan, Hubei and Henan), 2010: 53–57.] <https://www.cqvip.com/doc/conference/535018919>
- 6 祁建宏, 董芳旭. 黄酮类化合物药理作用研究进展[J]. 北京联合大学学报(自然科学版), 2020, 34(3): 89–92. [Qi JH, Dong FX. Research Progress of the Pharmacological Action of Flavonoids[J]. Journal of Beijing Union University (Natural Sciences), 2020, 34(3): 89–92.] DOI: 10.16255/j.cnki.lxbz.2020.03.014.
- 7 Wang KJ, Wu KF, Li N. Insect tea originated from ethnic minority regions in Southwest China: a review on the types, traditional uses, nutrients, chemistry and pharmacological activities[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 309: 116340. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116340.
- 8 Takayoshi J, Huang YL, Matsuo Y, et al. Ellagitannin digestion in moth larvae and a new dimeric ellagitannin from the leaves of *Platycarya strobilacea*[J]. Molecules, 2021, 26(14): 4134. DOI: 10.3390/molecules26144134.
- 9 刘平安, 许光明, 汤灿辉, 等. 三叶虫茶中化学成分含量的测定[J]. 中国药房, 2009, 20(9): 676–679. [Liu PA, Xu GM, Tang CH, et al. Determination of chemical constituents in Sanyechongcha[J]. China Pharmacy, 2009, 20(9): 676–679.] <https://www.cqvip.com/doc/journal/963070755>
- 10 肖美凤, 赵碧清, 刘芳, 等. 三叶虫茶中白杨素苷提取工艺的优化[J]. 中南药学, 2014, 12(4): 321–324. [Xiao MF, Zhao BQ, Liu F, et al. Optimization of the extraction process of chrysin-7-glucoside from Sanyechong tea[J]. Central South Pharmacy, 2014, 12(4): 321–324.] <https://www.cqvip.com/doc/journal/941791446>
- 11 贺百花. 三叶虫茶多酚提取工艺研究[J]. 湖南生态科学学报, 2014, 1(4): 40–44. [He BH. Study on extraction techniques of trilobite tea polyphenols[J]. Journal of Hunan Ecological Science, 2014, 1(4): 40–44.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-6361.2014.04.008.
- 12 Zhang JP, Hou JQ, Li MX, et al. A novel process for food waste recycling: a hydrophobic liquid mulching film preparation[J]. Environ Res, 2022, 212(Pt B): 113332. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113332.
- 13 Mu J, Yang F, Tan F, et al. Determination of polyphenols in *Ilex kudingcha* and *insect tea* (leaves altered by animals) by ultra-high-performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry (UHPLC-QqQ-MS) and comparison of their anti-aging effects[J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 600219. DOI: 10.3389/fphar.2020.600219.
- 14 Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42717. DOI: 10.1038/srep42717.
- 15 Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54: 1.30.1–1.30.33. DOI: 10.1002/cpbi.5.
- 16 Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(Database issue): D789–D798. DOI: 10.1093/nar/gku1205.
- 17 Piñero J, Bravo À, Queralt-Rosinach N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D833–D839. DOI: 10.1093/nar/gkw943.
- 18 Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D607–D613. DOI: 10.1093/nar/gky1131.
- 19 张丽雯, 阮梅花, 刘加兰, 等. 糖尿病领域研发态势分析[J]. 遗传, 2022, 44(10): 824–839. [Zhang LW, Ruan MH, Liu JL, et al. Progress on research and development in diabetes mellitus[J]. Hereditas, 2022, 44(10): 824–839.] DOI: 10.16288/j.yczz.22-272.
- 20 俞洁, 邹永鹏. 黄酮类化合物在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2024, 33(3): 347–350. [Yu J, Zou YP. Research progress of flavonoids in atherosclerosis[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2024, 33(3): 347–350.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2024.03.21.
- 21 Lodi F, Jimenez R, Moreno L, et al. Glucuronidated and sulfated metabolites of the flavonoid quercetin prevent endothelial dysfunction but lack direct vasorelaxant effects in rat aorta[J]. Atherosclerosis, 2009, 204(1): 34–39. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.007.
- 22 Dong X, Park S, Lin X, et al. Irs1 and Irs2 signaling is essential for hepatic glucose homeostasis and systemic growth[J]. J Clin Invest. 2006, 116(1): 101–114. DOI: 10.1172/JCI25735.
- 23 Miao LC, Zhang HL, Cheong MS, et al. Anti-diabetic potential of apigenin, luteolin, and baicalein via partially activating PI3K/Akt/Glut-4 signaling pathways in insulin-resistant HepG2 cells[J]. Food Sci Hum Wellness, 2023, 12(6): 1991–2000. DOI: 10.1016/j.fshw.2023.03.021.
- 24 Li ZY, Zhou YM, Zhang N, et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of luteolin in experimental animal models[J]. Planta Med, 2007, 73(3): 221–226. DOI: 10.1055/s-2007-967122.

- 25 杜贯涛, 彭蕴茹, 刘国卿. 木犀草素对 H2O2 诱导乳鼠心肌细胞损伤的保护作用[J]. 江苏中医药, 2006, 27(11): 74-75. [Du GT, Peng YR, Liu GQ. Protective effect of lignocaine on H2O2-induced cardiomyocyte damage in suckling rats[J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2006, 27(11): 74-75.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2006.11.044.
- 26 祝德秋, 刘皋林. 木犀草素的药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21(19): 1807-1810. [Zhu DQ, Liu GL. Progress on the pharmacological effects of mignonette[J]. Chinese Pharmacy, 2010, 21(19): 1807-1810.] https://csbj.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=33884206&from=Qikan_Search_Index
- 27 Wei F, Wang A, Wang Q, et al. Plasma endothelial cells-derived extracellular vesicles promote wound healing in diabetes through YAP and the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(12): 12002-12018. DOI: 10.18632/aging.103366.
- 28 骆燕洪, 田宇, 武云凤, 等. 骨化三醇通过磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2024, 32(7): 532-539. [Luo YH, Tian Y, Wu YF, et al. Effects of calcitriol on PI3K/AKT signaling pathway and wound healing in diabetic foot ulcer rats[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2024, 32(7): 532-539.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2024.07.010.
- 29 Kaidonis G, Abhary S, Daniell M, et al. Genetic study of diabetic retinopathy: recruitment methodology and analysis of baseline characteristics[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2014, 42(5): 486-493. DOI: 10.1111/ceo.12239.
- 30 萨其如拉, 蔺晓慧. 血清 YKL-40、TNF- α 与糖尿病视网膜病变相关性的临床研究[J]. 临床眼科杂志, 2024, 32(2): 127-132. [Shaqirula, Lin XH. Clinical study on the relationship between serum YKL-40, TNF- α and diabetic retinopathy[J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2024, 32(2): 127-132.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2024.02.007.
- 31 Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas[J]. Pharmacol Ther, 2007, 113(3): 546-593. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.11.007.
- 32 郭莉霞, 殷菲, 刘建辉. 表皮生长因子受体及其配体与胰腺 β 细胞[J]. 生物医学工程学杂志, 2011, 28(1): 203-207. [Guo LX, Yin F, Liu JH. Epidermal growth factor receptor and ligands in pancreatic β -cell[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2011, 28(1): 203-207.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-SWGC201101045.htm>
- 33 陈家伟. 糖尿病动脉粥样硬化中的炎症机制[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2004, 24(4): 289-291. [Chen JW. Inflammatory mechanisms in diabetic atherosclerosis[J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2004, (4): 289-291.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2004.04.028.
- 34 周曼, 吴军, 干定云, 等. HGF 通过 p-Src 调控 MAPK/PI3K/AKT 信号通路介导 HepG2 细胞胰岛素抵抗的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(15): 3782-3787. [Zhou M, Wu J, Gan DY, et al. Mechanism of action of HGF mediating insulin resistance in HepG2 cells through p-Src regulated MAPK/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2024, 44(15): 3782-3787.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZLXZ202415058.htm>
- 35 Józefiak A, Larska M, Pomorska-Mól M, et al. The IGF-1 signaling pathway in viral infections[J]. Viruses, 2021, 13(8): 1488. DOI: 10.3390/v13081488.

收稿日期: 2024 年 09 月 04 日 修回日期: 2024 年 12 月 22 日
本文编辑: 张苗 黄笛

引用本文: 姚聂尘轩, 余友媛, 许存宾. 基于网络药理学和分子对接探讨虫茶中活性成分调控糖尿病的作用机制[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(2): 110-120. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202409035.
Yao NCX, Yu YY, Xu CB. The mechanism of the active ingredients in insect tea to regulate diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(2): 110-120. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202409035.