

基于网络药理学和分子对接探究黄精治疗妊娠期糖尿病的活性成分及作用机制

安向阳¹, 翟真真², 苏文晓³, 倪俏一⁴, 周 波^{2*}

1. 青岛大学附属泰安市中心医院 母胎医学病房, 山东 泰安 271000
2. 青岛大学附属泰安市中心医院 博士后工作站, 山东 泰安 271000
3. 青岛大学附属泰安市中心医院 消化疾病研究所, 山东 泰安 271000
4. 青岛大学附属泰安市中心医院 泰山医学科学院, 山东 泰安 271000

摘要: **目的** 通过网络药理学、分子对接探究黄精治疗妊娠期糖尿病的活性成分及作用机制。**方法** 通过 TCMSP、TCMIP 和 BATMAN-TCM 数据库筛选黄精活性成分, 借助 SwissTargetPrediction 数据库筛选黄精活性成分的潜在作用靶点, 利用 GeneCards、DisGeNET 和 OMIM 检索妊娠期糖尿病的疾病靶点, 使用 Venny 2.1 绘制韦恩图获得共同靶点, 借助 STRING 数据库绘制交集靶点蛋白互作网络 (PPI)、Cytoscape 3.10.0 软件筛选关键靶点。利用微生信在线平台进行基因本体论 (GO) 功能和京都基因和基因百科全书 (KEGG) 富集分析。使用 Cytoscape 3.10.0 构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络图并行拓扑学分析。利用 AutoDock Vina 软件行分子对接, PyMol 2.4 软件将结果可视化。**结果** 得到 22 种黄精活性成分, 102 个黄精与妊娠期糖尿病的共同靶点。黄精治疗妊娠期糖尿病作用的主要成分有 5,4'-二羟基黄酮、黄芩素、新甘草苷、甘草素, 作用于核心靶点表皮生长因子受体 (EGFR)、过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPARG)、雌激素受体 1 (ESR1)、前列腺素内过氧化物合成酶 2 (PTGS2), 调控磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、高级糖基化终产物 (AGEs)-晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 等通路发挥治疗妊娠期糖尿病的作用。分子对接结果表明黄精的活性成分 5,4'-二羟基黄酮、黄芩素、新甘草苷、甘草素与关键靶点 PTGS2、PPARG、ESR1、EGFR、低氧诱导因子-1A (HIF-1A) 结合能力好。**结论** 黄精主要通过作用于 PTGS2、PPARG、ESR1、EGFR 等靶点, 调控 PI3K/Akt、AMPK 等信号通路治疗妊娠期糖尿。

关键词: 黄精; 妊娠期糖尿病; 5,4'-二羟基黄酮; 黄芩素; 新甘草苷; 甘草素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)03-0596-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.008

Active ingredients and mechanism of *Polygonati Rhizoma* in treatment of gestational diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking

AN Xiangyang¹, ZHAI Zhenzhen², SU Wenxiao³, NI Qiaoyi⁴, ZHOU Bo²

1. Maternal-Fetal Medicine Ward, The Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Taian 271000, China
2. Postdoctoral Workstation, The Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Taian 271000, China
3. Digestive Disease Institute, The Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Taian 271000, China
4. Taishan Academy of Medical Sciences, The Affiliated Taian City Central Hospital of Qingdao University, Taian 271000, China.

Abstract: **Objective** To explore the components and mechanism of *Polygonati Rhizoma* in treatment of gestational diabetes mellitus by network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active components of *Polygonati Rhizoma* were screened through the TCMSP, TCMIP, and BATMAN-TCM database, and the potential targets of the active components were screened through the SwissTargetPrediction database. The disease targets of gestational diabetes mellitus were retrieved through GeneCards, DisGeNET, and OMIM. The Venny 2.1 software was used to draw a Venn diagram to obtain the common targets. The STRING database was used to draw the PPI of the intersection targets, and the Cytoscape 3.10.0 software was used to screen the key targets. The Weishengxin

收稿日期: 2024-12-04

基金项目: 泰安市科技创新发展项目 (2020NS141, 2021NS372, 2023NS440)

第一作者: 安向阳, 女, 本科, 研究方向为中药活性成分的网络药理学。E-mail: zxyxxy@163.com

*通信作者: 周 波, 男, 主管药师, 研究方向为中药活性成分抗肿瘤作用机制。E-mail: zxyyzhou@163.com

online platform was used for GO function and KEGG enrichment analysis. The “drug – component – target – pathway – disease” network diagram was constructed using Cytoscape 3.10.0 and topological analysis was performed. Molecular docking was performed using AutoDock Vina software, and the results were visualized using Pymol 2.4 software. **Results** 22 Active components of *Polygonati Rhizoma* and 102 common targets of *Polygonati Rhizoma* and gestational diabetes mellitus were obtained. The main components of *Polygonati Rhizoma* in treatment of gestational diabetes mellitus were 5,4'-dihydroxyflavone, baicalein, neoliquiritin, and liquiritigenin, which act on the core targets EGFR, PPARG, ESR1, and PTGS2, regulated the PI3K/Akt signaling pathway, AMPK signaling pathway and other pathways plays a role in treatment of gestational diabetes mellitus. The molecular docking results showed that the active components of *Polygonati Rhizoma*, 5,4'-dihydroxyflavone, baicalein, neoliquiritin, and liquiritigenin had good binding ability with the key targets EGFR, PPARG, ESR1, and PTGS2. **Conclusion** *Polygonati Rhizoma* mainly treats gestational diabetes mellitus by acting on PTGS2, PPARG, ESR1, EGFR targets, and regulating PI3K/Akt signaling pathway, AMPK signaling pathway. **Key words:** *Polygonati Rhizoma*; gestational diabetes mellitus; 5,4'-dihydroxyflavone; baicalein; neoliquiritin; liquiritigenin

妊娠期糖尿病是妊娠期一种常见的并发症^[1]。随着人们饮食生活习惯改变、婚育年龄推迟及我国“三孩政策”全面实施，妊娠期糖尿病发病率显著升高^[2]。妊娠期糖尿病严重影响孕产妇及其后代远期健康^[3-7]。胰岛素是目前治疗妊娠期糖尿病的首选药物，但孕妇易发生胰岛素抵抗和低血糖风险，且现有口服治疗药物缺少长期安全性数据^[8-10]。因此，寻找疗效确切、安全性高的药食同源中药，是临床上治疗妊娠期糖尿病亟需解决的问题。

中药具有“多成分、多靶点、多通路”协同作用的特点，在疾病治疗中日益凸显其重要作用。黄精始载于《名医别录》，是我国传统的大宗中药材，是一种药食同源中药。《抱朴子》中记载黄精“得坤土之气，获天地之精”，被誉为“仙人余粮”^[11]。黄精具有降低血糖、调节血脂、抗疲劳、抗氧化、抗肿瘤、增强机体免疫等多种药理学活性^[12-17]。研究表明黄精可降低大鼠的空腹血糖、升高其空腹胰岛素水平和稳态模型评估法（HOMA）- β 值、改善其血脂水平^[18]。研究表明黄精可降低糖尿病大鼠血清以及主动脉炎症因子肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素（IL）-1 β 和 IL-18 的表达，抑制 NOD 样受体家族蛋白 3（NLRP3）表达及半胱氨酸蛋白酶-1（Caspase-1）、Gasdermin D 蛋白（GSDMD）的活化^[19]。黄精可通过多靶点、多通路发挥降血糖作用^[20-21]。现有研究大多集中在普通糖尿病患者，而针对妊娠期糖尿病这一特殊群体的报道较罕见。因此，鉴于妊娠期糖尿病患者群体的特殊性及其治疗安全性要求，探究黄精治疗妊娠期糖尿病的活性成分及作用机制具有十分重要意义。

本研究通过网络药理学、分子对接等技术方法筛选黄精治疗妊娠期糖尿病的有效成分、潜在靶点及作用机制，以期黄精治疗妊娠期

糖尿病提供实验依据，同时为新药研发和临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 黄精活性成分筛选及靶点的预测

在 TCMSP (<https://tcmbspw.com>) 数据库、TCMIP (<http://www.tcmip.cn>) 数据库和 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org.cn>) 数据库检索黄精活性成分，TCMSP 数据库和 BATMAN-TCM 数据库检索条件分别设为口服利用度（OB） $\geq 30\%$ 、类药性（DL） ≥ 0.18 和 Score ≥ 20 、 $P \geq 0.05$ 。通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 查找黄精活性成分对应的 Canonical SMILES。根据 Canonical SMILES 在 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://swiss.targetprediction.ch/>) 中预测活性成分所对应的靶点，得到黄精的作用靶点。将黄精活性成分所对应靶点合并、去重，从而获得黄精的潜在作用靶点。

1.2 妊娠期糖尿病相关靶点的筛选

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 和 OMIM (<https://omim.org/>) 数据库，以“gestational diabetes mellitus”为关键词检索，获得疾病靶点，合并 3 个数据库的靶点信息并删除重复靶点。

1.3 黄精治疗妊娠期糖尿病的潜在靶点预测

利用 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 绘制韦恩图，从而获取黄精治疗妊娠期糖尿病的潜在作用靶点。

1.4 构建蛋白互作网络（PPI）、筛选关键靶点

将上述交集靶点上传到 STRING 数据库从而获得 PPI 网络，借助 Cytoscape 3.10.0 软件将 TSV 格式分析结果可视化，利用 CytoNCA 插件计算靶点度中心性（degree）、介数中心性（betweenness）和接近中心性（closeness），选取前 10 位交集靶点作

为关键靶点。

1.5 基因本体论（GO）功能和京都基因和基因百科全书（KEGG）通路富集分析

将获得的交集靶点上传到微生信平台（<https://www.bioinformatics.com.cn/>），进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析。GO 功能分析包括生物学过程（BP）、分子功能（MF）及细胞组成（CC），使用微生信进行 GO 功能及 KEGG 通路可视化分析。

1.6 构建“药物－成分－靶点－通路－疾病”网络图

利用 Cytoscape 3.10.0 软件构建“药物－成分－靶点－通路－疾病”的网络图并行拓扑分析。

1.7 分子对接及可视化分析

在 PubChem 获取配体的 MOL2 结构，在 PDB 数据库中下载靶蛋白结构的 PDB 格式，蛋白结构使用 Pymol 2.4 软件进行预处理、保存。使用 AutoDock Tools 1.5.7 软件对蛋白受体和小分子配体作加氢等处理，配体作为中心建立 Grid Box，借助 AutoDock Vina 插件进行分子对接，使用 Pymol 2.4

软件对接结果可视化。

2 结果

2.1 黄精活性成分筛选及靶点的预测

在 TCMSP 数据库、TCMIP 数据库和 BATMAN-TCM 数据库获得黄精活性成分 22 种，见表 1。筛选黄精活性成分所对应的作用靶点、去重后共得到 425 个潜在作用靶点。

2.2 妊娠期糖尿病相关靶点

通过 GeneCards、DisGeNET、OMIM 数据库检索，筛选、去重后总共得到 1 242 个妊娠期糖尿病疾病靶点。

2.3 黄精治疗妊娠期糖尿病的潜在靶点

利用 Venny 2.1 将黄精的潜在作用靶点与妊娠期糖尿病疾病靶点绘制韦恩图，共得到黄精治疗妊娠期糖尿病的潜在作用靶点 102 个，见图 1。

2.4 构建 PPI、筛选关键靶点

PPI 网络图中共有 102 个节点、1 028 条边、平均节点度 20.2、平均聚类系数为 0.559、PPI 富集 $P <$

表 1 黄精活性成分

Table 1 Active ingredient of *Polygonati Rhizoma*

活性成分	OB/%	DL	活性成分	OB/%	DL
新甘草苷	32.76	0.18	zhonghualiaoine 1	34.72	0.78
黄芩素	33.52	0.21	氮杂环丁烷-2-羧酸	75.66	—
3'-甲氧基大豆苷	48.57	0.24	天冬氨酸	79.74	—
β-谷甾醇	36.91	0.75	洋地黄苷	—	—
谷甾醇	36.91	0.75	高丝氨酸	54.95	—
甘草素	71.12	0.18	甘露糖	43.04	—
薯蓣皂苷元	80.88	0.81	2,3-二甲基丁酸	—	0.35
5,4'-二羟基黄酮	48.55	0.19	L-2-二氨基丁酸	—	0.35
黄精皂苷 A	35.26	0.86	3-乙氧基甲基-5,6,7,8-四氢-8-吡啶里嗪酮	—	0.73
甲基原薯蓣皂苷	35.12	0.86	异丙三醇	49.28	0.62
刺五加苷	43.35	0.77	金甘酮	—	0.77

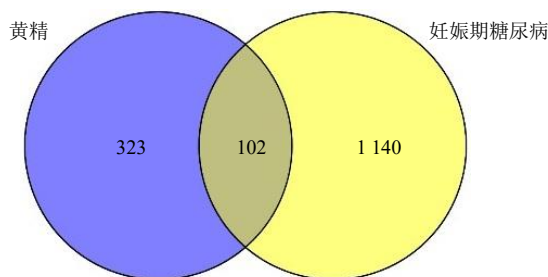


图 1 黄精靶点与妊娠期糖尿病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Polygonati Rhizoma* and gestational diabetes mellitus targets

1.0×10^{-16} ，见图 2A。利用 Cytoscape 3.10.0 软件进行可视化并通过插 cytoNCA 插件计算得到前 10 位关键靶点为甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）、过氧化物酶体增生激活受体 γ （PPARG）、雌激素受体 1（ESR1）、表皮生长因子受体（EGFR）、低氧诱导因子-1A（HIF-1A）、基质金属蛋白酶 9（MMP9）、前列腺素内过氧化物合成酶 2（PTGS2）、糖原合酶激酶 3 β （GSK3B）、沉寂信息调节因子（SIRT1）、胰岛素样生长因子 1 受体（IGF1R），见图 2B。

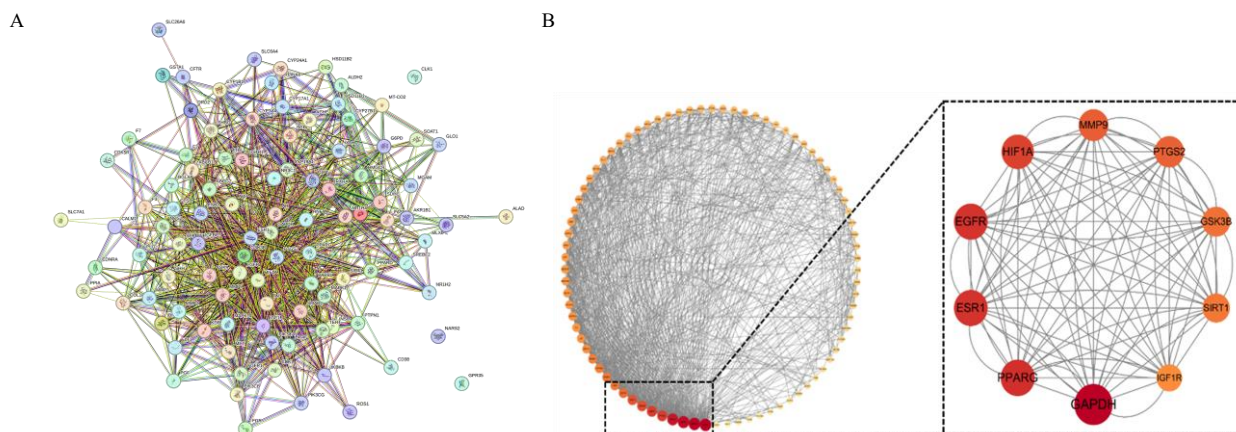


图 2 PPI 网络 (A) 和 PPI 核心靶点网络 (B)

Fig. 2 PPI network (A) and PPI network of core targets (B)

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析,共得到 3 649 个与 BP 相关的条目、245 个与 CC 相关的条目、441 个与 MF 相关的条目。BP 主要涉及类固醇代谢过程、多细胞生物过程、小分子代谢过程的调节等;CC 主要涉及囊泡腔、细胞质囊泡腔、膜筏等;MF 主要涉及核受体活性、配体活化转录因子活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性等。将位于前 10 位的条目通过微生

信进行可视化分析并绘制柱状图,见图 3。

KEGG 富集分析筛选出了 254 条通路。KEGG 通路富集分析主要涉及 Rap1 信号通路, HIF-1 信号通路, 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、高级糖基化终产物 (AGEs)-晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 信号通路在糖尿病并发症中的作用等。将排名前 20 位的条目通过微生信可视化并绘制气泡图,见图 4。

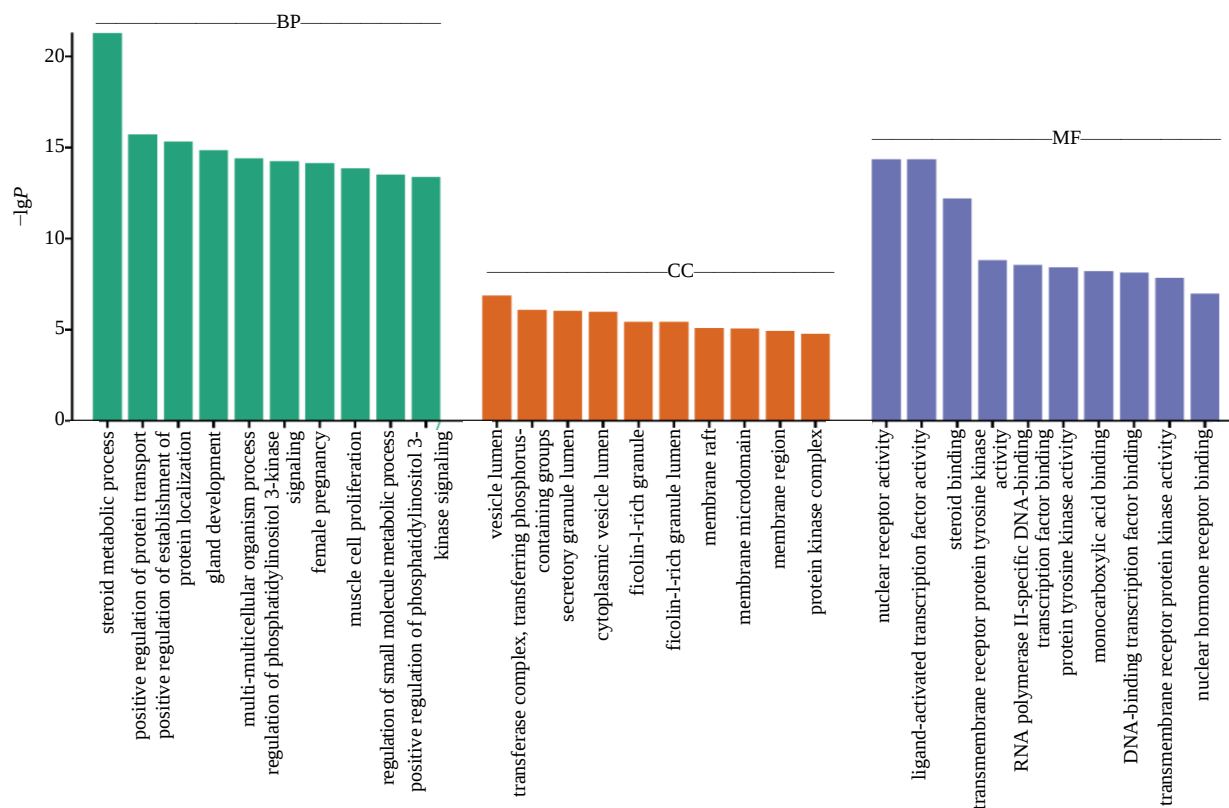


图 3 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO function enrichment analysis

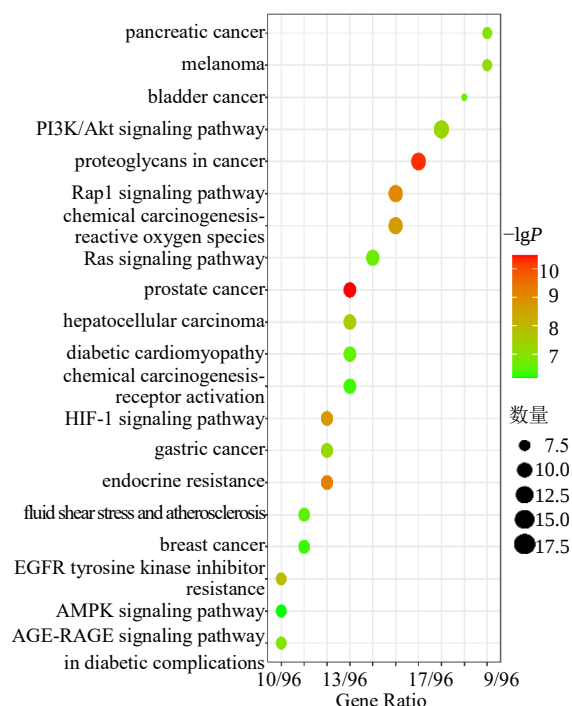


图 4 KEGG 通路富集分析
Fig. 4 KEGG Pathway enrichment analysis

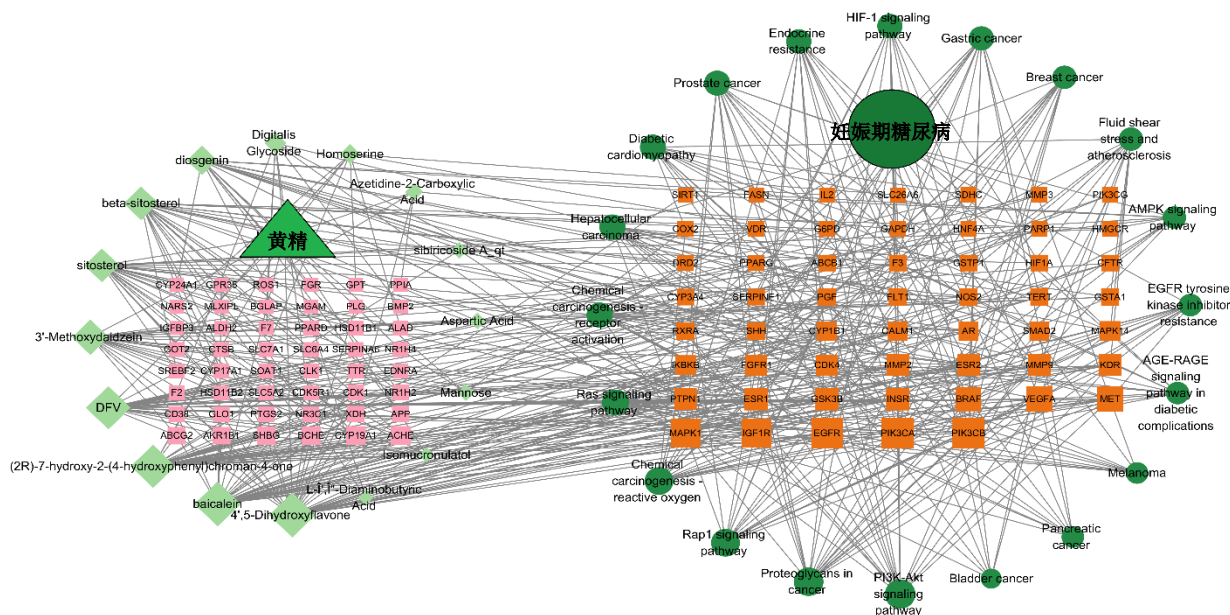


图 5 “药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病” 网络关系图
Fig. 5 “Drug - component - target - pathway - disease” network diagram

表 2 分子对接结果

关键靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)			
	4',5'-二羟基黄酮	黄芩素	甘草素	新甘草苷
EGFR	-7.0	-8.3	-7.3	-7.3
PPARG	-7.1	-8.1	-7.9	-7.5
ESR1	-6.6	-7.9	-7.4	-6.7
HIF-1A	-6.3	-6.7	-6.9	-6.0
PTGS2	-7.3	-8.9	-9.1	-7.7

2.6 构建“药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络图

构建“药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”的网络图并行拓扑分析, 见图 5。节点越大, 说明该节点与其他关键靶点的连线越多, 在妊娠期糖尿病的治疗中发挥的作用越重要。黄精前 4 位活性成分为 5,4'-二羟基黄酮、黄芩素、新甘草苷、甘草素。

2.7 分子对接及可视化分析

将黄精前 4 位活性成分为 4',5'-二羟基黄酮、黄芩素、新甘草苷、甘草素与将关键靶点 PPARG、ESR1、EGFR、HIF-1A、PTGS2 进行分子对接。分子对接结果显示, 所有活性成分与关键靶点的结合能均 < -5 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.2 \text{ J}$), 说明二者结合性好。其中甘草素与 PTGS2 的结合能最低, 为 -9.1 kcal/mol, 见表 2。选取结合能力位于前 6 位的进行分子对接并将对接结果可视化, 见图 6。

3 讨论

本研究发现黄精与妊娠期糖尿病有 102 个交集靶点。分子对接结果表明甘草素、黄芩素与 PTGS2、EGFR、PPARG、ESR1 等靶点具有强结合活性, 并

通过调控 PI3K/Akt、AMPK 等信号通路, 从而发挥治疗作用。

黄芩素是黄酮类化合物的一种, 具有抗肿瘤、抗炎和抗病毒等药理学活性^[22-23]。它能抑制 α -葡萄糖苷酶活性、抑制活性氧的生成、抑制 β 细胞凋亡、抗氧化及抗炎作用, 从而起到降低血糖的作用^[24]。

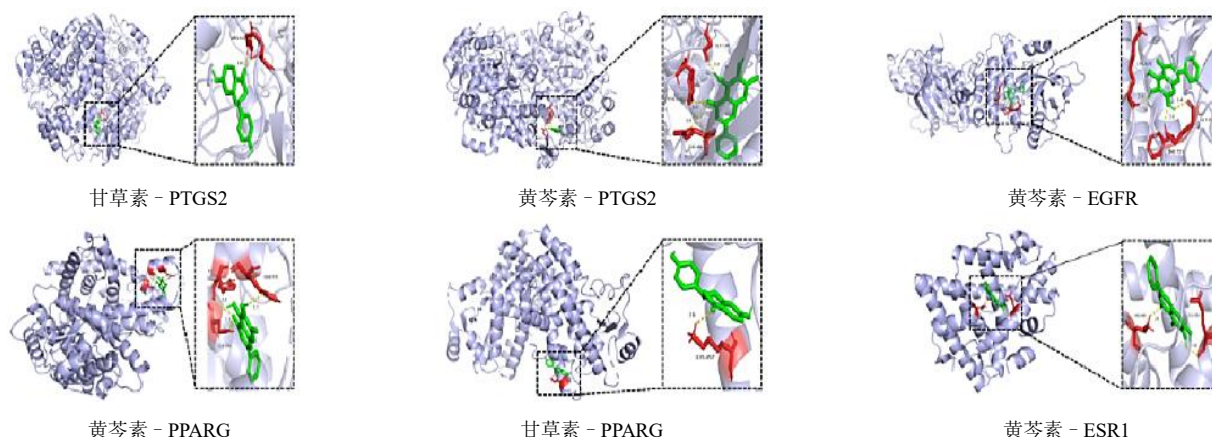


图 6 活性成分与关键靶点分子对接

Fig. 6 Molecular docking between active ingredient and key targets

它还可增强胰岛素信号传导和抑制 TNF- α 信号通路来改善胰岛素抵抗^[25]。甘草素是一种黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化、调节血脂和降低血糖的作用^[26-27]。甘草素是一种雌激素受体 β 激动剂，在糖尿病小鼠中具有显著的降血糖作用^[28]。

PTGS2 是一种前列腺素内过氧化物酶，参与花生四烯酸到前列腺素 G2 的代谢^[29]。在糖尿病小鼠模型的胰岛细胞观察到 PTGS2 表达增加、 β 细胞的功能受到 PTGS2 及其代谢产物的显著调控^[30-31]。PTGS2 表达参与了糖尿病的发病，并可能会导致不良后果^[32]。EGFR 是一种受体酪氨酸激酶，主要在上皮细胞表达，在细胞生长、增殖、分化、凋亡等过程中有着重要作用。EGFR 信号失调与多种癌症和发育障碍密切相关^[33-34]。EGFR 在脂质代谢和葡萄糖代谢过程中发挥重要作用、与糖尿病存在一定联系^[35-36]。PPAR γ 是一种过氧化物酶体增殖物激活受体，具有多种生物学功能，在调节脂代谢、抗肿瘤、调节免疫和抗炎等方面具有重要作用^[37-38]。PPAR γ 在葡萄糖稳态和脂质平衡中发挥重要作用，被认为是 2 型糖尿病治疗的靶点^[39]。ESR1 是一种转录因子，在雌激素受体的表达过程中起重要作用^[40]。ESR1 与细胞的生长、代谢、性发育以及其他生殖功能密切相关，在肠道、骨骼系统、心血管系统等中起关键作用^[41]。ESR1 能增强抗氧化能力并起到调节作用血脂水平的作用^[42]。ESR1 缺乏可导致胰岛素抵抗和糖尿病的发病风险^[43-44]。

PI3K/Akt 信号通路是人体中重要的一个信号通路、在细胞内广泛存在，且与其他信号通路具有

密切的联系。PI3K/Akt 信号通路与氧化应激、炎症反应、血管生成、自噬及脂质代谢等多个生理病理过程密切相关^[45]。激活 PI3K/Akt 信号通路可诱导多个下游因子，与葡萄糖的摄取利用、肝糖原的合成、胰岛素信号转导、糖异生及胰岛素抵抗等生物学过程紧密相关^[46]。多项研究表明 PI3K/Akt 信号通路在妊娠期糖尿病的发生、发展过程中起到了十分重要的作用^[47-48]。AMPK 是一种广泛存在于真核生物的泛素酶。AMPK 可改善糖脂代谢、促进白色脂肪棕色化、抵抗氧化应激、改善胰岛素抵抗和减轻胰岛 β 细胞损伤等^[49]。多项研究表明妊娠期糖尿病患者的 AMPK 活性受到抑制，导致代谢紊乱，从而而导致胎盘功能障碍和胎儿生长发育受限^[50-51]。

综上所述，黄精活性成分主要有 4',5-二羟基黄酮、黄芩素、新甘草苷、甘草素等，通过作用于 PTGS2、EGFR、PPAR γ 、ESR1 等靶点、调控 PI3K/Akt、AMPK 等信号通路，从而发挥治疗妊娠期糖尿病的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dunne P, O'Mahony L, Culliney L, *et al.* Exploring the lived experience of women with gestational diabetes: A cross-sectional Irish national survey [J]. *Diabetic Med*, 2024, 28: e15489.
- [2] Wang H, Li N H, Chivese T, *et al.* IDF diabetes atlas: Estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by international association of diabetes in pregnancy study group's criteria [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109050.
- [3] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of diabetes in pregnancy:

- standards of care in diabetes—2024 [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S282-S294.
- [4] Adam S, McIntyre H D, Tsoi K Y, *et al.* Pregnancy as an opportunity to prevent type 2 diabetes mellitus: FIGO Best Practice Advice [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2023, 160(Suppl 1): 56-67.
- [5] Yu J Y, Chen Z X, Chen Y H, *et al.* Neglected sleep quality problems in women with gestational diabetes mellitus: A multi-center cross-sectional study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1): 794.
- [6] Moon J H, Won S, Won H, *et al.* Metabolic phenotypes of women with gestational diabetes mellitus affect the risk of adverse pregnancy outcomes [J]. *Endocrinol Metab*, 2024, 28.
- [7] Greco E, Calanducci M, Nicolaides K H, *et al.* Gestational diabetes mellitus and adverse maternal and perinatal outcomes in twin and singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2024, 230(2): 213-225.
- [8] ElSayed N A, Aleppo G, Aroda V R, *et al.* 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes—2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S19-S40.
- [9] ElSayed N A, Aleppo G, Aroda V R, *et al.* 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of care in diabetes—2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S254-S266.
- [10] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022) [第二部分] [J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(2): 81-90.
- [11] 柯昌虎, 严慧, 赵阳, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄精抗衰老的作用机制 [J]. *湖北农业科学*, 2023, 62(10): 100-108.
- [12] Xie Y, Jiang Z W, Yang R, *et al.* Polysaccharide-rich extract from *Polygonatum sibiricum* protects hematopoiesis in bone marrow suppressed by triple negative breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111338.
- [13] Ning L Y, Xiao Q, Tan C S, *et al.* An integrated targeted metabolome of phytohormones and transcriptomics analysis provides insight into the new generation of crops: *Polygonatum kingianum* var. *grandifolium* and *Polygonatum kingianum* [J]. *Front Plant Sci*, 2024, 15: 1464731.
- [14] Cao W, Yuan F W, Liu T Y, *et al.* Network pharmacology analysis, molecular docking integrated experimental verification reveal β -sitosterol as the active anti-NSCLC ingredient of *Polygonatum cyrtoneuma* Hua by suppression of PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 117900.
- [15] 黄子豪, 彭斐, 刘婷, 等. 基于 CiteSpace 知识图谱及专利计量对黄精相关研究的可视化分析 [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 217-231.
- [16] Cui X Y, Wu X, Lu D, *et al.* Network pharmacology-based strategy for predicting therapy targets of Sanqi and Huangjing in diabetes mellitus [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(20): 6900-6914.
- [17] Sun C Y, Li Y T, Liu D, *et al.* Gastroprotective potential of the aqueous extract of nine-steaming and nine-sun-drying processed *Polygonatum cyrtoneuma* Hua against alcoholic gastric injury in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338(Pt 2): 119103.
- [18] 刘露梅, 王能, 陈丹, 等. 基于黄精降血糖功效的酒黄精炮制工艺优选 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(8): 1915-1918.
- [19] 傅馨莹, 孙天松, 朱丛旭, 等. 基于 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路研究黄精改善糖尿病大血管焦亡损伤的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(24): 6702-6710.
- [20] 蒋宇杰. 黄精炮制过程活性成分变化及其抗 2 型糖尿病的作用研究 [D]. 杭州: 浙江理工大学, 2023.
- [21] 孙宇, 宋添力, 肖强, 等. 基于网络药理学探讨黄精治疗糖尿病的活性成分及作用机制 [J/OL]. *中国食物与营养* [2025-02-04]. <https://doi.org/10.19870/j.cnki.11-3716/ts.20231128.001>.
- [22] Liu N, Cui X, Guo T L, *et al.* Baicalein ameliorates insulin resistance of HFD/STZ mice through activating PI3K/AKT signal pathway of liver and skeletal muscle in a GLP-1R-dependent manner [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(10): 1246.
- [23] Liang G Q, Mu W, Jiang C B. Baicalein improves renal interstitial fibrosis by inhibiting the ferroptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28954.
- [24] Liu N, Cui X, Yan W H, *et al.* Baicalein: A potential GLP-1R agonist improves cognitive disorder of diabetes through mitophagy enhancement [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(8): 100968.
- [25] Goyal V, Kumar B, Lal D K, *et al.* Synthesis and characterization of baicalein-loaded aquasomes: An *in vitro* and *in silico* perspective for diabetes mellitus [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2024, 21(5): e250124226209.
- [26] Carnovali M, Luzi L, Terruzzi I, *et al.* Liquiritigenin reduces blood glucose level and bone adverse effects in hyperglycemic adult zebrafish [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1042.
- [27] Zhou M, Dai Y P, Ma Y, *et al.* Protective effects of liquiritigenin against cisplatin-induced nephrotoxicity via NRF2/SIRT3-mediated improvement of mitochondrial function [J]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3823.
- [28] Bae G D, Park E Y, Baek D J, *et al.* Liquiritigenin prevents palmitate-induced beta-cell apoptosis via estrogen receptor-mediated AKT activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 348-354.
- [29] Chen Y H, Jian X X, Zhu L, *et al.* PTGS2: A potential immune regulator and therapeutic target for chronic spontaneous urticaria [J]. *Life Sci*, 2024, 344: 122582.
- [30] Dutta A, Hossain M A, Somadder P D, *et al.* Exploring the

- therapeutic targets of stevioside in management of type 2 diabetes by network pharmacology and in-silico approach [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2024, 18(8): 103111.
- [31] Bosma K J, Kaiser C E, Kimple M E, *et al*. Effects of arachidonic acid and its metabolites on functional beta-cell mass [J]. *Metabolites*, 2022, 12(4): 342.
- [32] Martín-Vázquez E, Cobo-Vuilleumier N, López-Noriega L, *et al*. The PTGS2/COX2-PGE₂ signaling cascade in inflammation: Pro or anti? A case study with type 1 diabetes mellitus [J]. *Int J Bio Sci*, 2023, 19(13): 4157-4165.
- [33] Zhang Y P, Wang D, Zhao Z, *et al*. Nephronectin promotes cardiac repair post myocardial infarction via activating EGFR/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(5): 878-892.
- [34] Xu P, Sun Z W, Zheng S, *et al*. Exploring the molecular underpinnings of macrosomia in gestational diabetes mellitus: The role of EGFR signaling and placental syncytiotrophoblast [J]. *Life Sci*, 2024, 359: 123207.
- [35] Xia Z X, Yang X X, Zheng Y X, *et al*. Plasma levels and diagnostic significance of miR-335-3p and EGFR in diabetic retinopathy [J]. *Clin Lab*, 2022, 68(4). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210447.
- [36] Choung S, Kim J M, Joung K H, *et al*. Epidermal growth factor receptor inhibition attenuates non-alcoholic fatty liver disease in diet-induced obese mice [J]. *Plos One*, 2019, 14(2): e0210828.
- [37] Geng Q S, Xu J H, Cao X X, *et al*. PPAR γ -mediated autophagy activation alleviates inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2024, 146: 103214.
- [38] Chen S N, Li B, Chen L, *et al*. Uncovering the mechanism of resveratrol in the treatment of diabetic kidney disease based on network pharmacology, molecular docking, and experimental validation [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 380.
- [39] Mal S, Dwivedi A R, Kumar V, *et al*. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in different disease states: Recent updates [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(16): 3193-3215.
- [40] Grinshpun A, Sandusky Z M, Jeselsohn R. The clinical utility of ESR1 mutations in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2023, 37(1): 169-181.
- [41] 蒋湘勇, 康海, 郭琼, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探究白藜芦醇治疗前列腺癌的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(7): 1717-1726.
- [42] Chen J L, Li P, Ye S H, *et al*. Systems pharmacology-based drug discovery and active mechanism of phlorotannins for type 2 diabetes mellitus by integrating network pharmacology and experimental evaluation [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14492.
- [43] Yang J J, Han R F, Chen M Y, *et al*. Associations of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(6): 469-477.
- [44] Parkman J K, Sklioutovskaya-Lopez K, Menikdiwela K R, *et al*. Effects of high fat diets and supplemental tart cherry and fish oil on obesity and type 2 diabetes in male and female C57BL/6J and TALLYHO/Jng mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 94: 108644.
- [45] Wang H S, Gao L J, Zhao C C, *et al*. The role of PI3K/Akt signaling pathway in chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(8): 2623-2633.
- [46] 吴萃, 张琦, 李培, 等. 基于中医药整合网络药理学和体外实验探究解毒通络调肝方通过 PI3K/AKT 信号通路改善 T2DM-IR 的分子机制 [J/OL]. 世界科学技术 - 中医药现代化 [2025-02-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20241108.1700.002.html>.
- [47] Wan J Y, Zhu J Q, Zeng J Q, *et al*. Effect of galactooligosaccharide on PPARs/PI3K/Akt pathway and gut microbiota in high-fat and high-sugar diet combined with STZ-induced GDM rat model [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2023, 13. doi: 10.1007/s12602-023-10186-z.
- [48] Xu C X, Zou L H, Wang L, *et al*. Gestational diabetes mellitus-derived miR-7-19488 targets PIK3R2 mRNA to stimulate the abnormal development and maturation of offspring-islets [J]. *Life Sci*, 2025, 363: 123369.
- [49] Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, *et al*. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112563.
- [50] Xiao Z H, Liu X, Luan X J, *et al*. Glucose uptake in trophoblasts of GDM mice is regulated by the AMPK-CLUT3 signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12051.
- [51] Zhang Q, Yuan X, Luan X J, *et al*. GLUT1 exacerbates trophoblast ferroptosis by modulating AMPK/ACC mediated lipid metabolism and promotes gestational diabetes mellitus associated fetal growth restriction [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 257.