

基于网络药理学与分子对接探讨真武汤治疗脓毒症相关急性肾损伤的作用机制

贾淑会, 刘 凯*

黑龙江中医药大学附属第二医院(哈南分院)重症康复二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月6日

摘 要

目的: 利用网络药理学和分子对接技术, 探讨真武汤治疗脓毒症急性肾损伤的作用机制。方法: 利用TCMSP、SwissTarget预测和GeneCards数据库, 研究真武汤治疗脓毒症急性肾损伤的有效成分和关键靶点。使用Cytoscape软件构建“药物成分-靶点”网络, 并通过STRING数据库建立关键靶点-蛋白质相互作用(PPI)网络。使用“微生物组数据分析”进行GO和KEGG富集分析, 并使用PubChem、PDB、Uniprot、MOE和Cytoscape数据对主要活性成分和核心靶点进行分子对接。结果: 通过网络药理学分析, 共获得真武汤的57种活性成分及其相应的772个基因、3698个脓毒症基因、9754个急性肾损伤基因和296个常见药物和疾病靶点。PI3K/Akt通路是一个关键的调控通路, 选择小分子PIK3R1、AKT1、PPARG、HSP90AA1、HNF4A、GCG分别与bz3、fl4、fl5和sj2进行分子对接。结论: 真武汤是一种通过多靶点和多途径协同治疗脓毒症相关性急性肾损伤的药物。

关键词

真武汤, 脓毒症相关急性肾损伤, 网络药理学, 分子对接, 蛋白相互作用网络(PPI)

Exploring the Mechanism of Zhenwu Tang in Treating Sepsis Related Acute Kidney Injury Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Shuhui Jia, Kai Liu*

Second Department of Critical Care Rehabilitation, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 贾淑会, 刘凯. 基于网络药理学与分子对接探讨真武汤治疗脓毒症相关急性肾损伤的作用机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 702-711. DOI: 10.12677/acm.2025.15113149

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 6, 2025

Abstract

Objective: Using network pharmacology and molecular docking techniques, explore the mechanism of action of Zhenwu Tang in the treatment of acute kidney injury caused by sepsis. **Methods:** Using TCMSP, SwissTarget prediction, and GeneCards databases, investigate the active ingredients and key targets of Zhenwu Tang in the treatment of acute kidney injury caused by sepsis. Using Cytoscape software to construct a “drug ingredient target” network, and establishing a key target protein interaction (PPI) network through the STRING database. Perform GO and KEGG enrichment analysis using “microbiome data analysis”, and perform molecular docking on the main active ingredients and core targets using PubChem, PDB, Uniprot, MOE, and Cytoscape data. **Results:** a total of 57 active ingredients of Zhenwu Tang and their corresponding 772 genes, 3698 sepsis genes, 9754 acute kidney injury genes, and 296 common targets of drugs and diseases were obtained through network pharmacology analysis. The PI3K/Akt pathway is a key regulatory pathway, and small molecules PIK3R1, AKT1, PPARG, HSP90AA1, HNF4A, and GCG are selected for molecular docking with bz3, fl4, fl5, and sj2, respectively. **Conclusion:** Zhenwu Tang is a synergistic treatment for sepsis related acute kidney injury through multiple targets and pathways.

Keywords

Zhenwu Tang, Sepsis Related Acute Kidney Injury, Network Pharmacology, Molecular Docking, Protein-Protein Interaction Network (PPI)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症(sepsis)是一种因机体对感染反应出现紊乱症状,进而引发多个器官功能出现障碍的综合征[1],病情严重者甚至可危及生命。其特征在于早期阶段迅速形成炎症风暴,此过程中会释放大量诸如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子,进而激活宿主的免疫应答。与此同时,交感神经系统也被激活,导致内皮细胞受损,并释放出内皮素、加压素、血管紧张素 II 等血管活性物质[2],这些物质会引发血流的重新分配并扰乱微循环。通过一系列复杂的分子机制,上述因素共同作用,对肾组织造成损害,从而诱发急性肾损伤(AKI)。目前,肾脏已被公认是脓毒症发生过程中最容易受累的靶器官[3]。与此同时,脓毒症患者中约有 70%会并发急性肾损伤(AKI)。脓毒症所诱发的急性肾损伤(SAKI)在临床上以肾功能急剧恶化为特征,具体表现为血尿素氮(BUN)和肌酐水平迅速上升,而肾小球滤过率(GFR)和尿量则下降,严重时甚至会出现无尿的情况[2]。随着病情的发展,患者会出现严重的电解质紊乱和酸碱平衡失调,这时往往需要依赖连续性肾脏替代治疗来挽救生命。尽管 SAKI 因其特殊的病理生理机制而与其他类型的 AKI 有所区别,但其具体的发病机制目前尚未完全明确,因此也缺乏针对性的治疗方案。

目前大多数治疗都是对症支持治疗,包括早期液体复苏,血管活性药物应用以维持血流动力学稳定,抗感染及肾脏替代治疗以维持内环境稳定,包括管理液体平衡、保持酸碱及电解质平衡,以及提供充足的营养支持(蛋白质、热量)等治疗措施,但脓毒症所诱发的急性肾损伤(SAKI)仍然保持着极高的病死率[4]。近年来,中医药在脓毒症研究领域备受瞩目,同时其治疗成本低、不良反应少等优点,在临床上得

到了广泛推广和应用。真武汤这一经典方剂源自《伤寒论》，它融合了活血通络、温肾健脾及利水的多重功效。其药物构成包括茯苓、白芍、生姜(各三两)，白术(二两)，以及一枚经过炮制后去皮并破成八片的附子。附子以其辛热之性，能够温补肾阳以助气化行水，同时暖脾抑阴，促进水湿的温运；茯苓与白术则协同作用，补气健脾，利水渗湿，与附子合用能增强温脾阳、助运化的效果；生姜辛温，与附子相配，可加强温阳散寒之力，并与茯苓、白术一同辛散水气；白芍则有助于小便排出，以行水气，根据《本经》及《名医别录》的记载，白芍能“利小便”、“去水气，利膀胱”[5]，并且还能制约附子的燥热，防止伤阴。整个方剂在泻中有补，既治标又治本，共同发挥出温阳利水的功效，对急性肾损伤有着确切的治疗效果。

网络药理学作为一门新兴的交叉学科，它融合了系统生物学理论(涵盖生物信息学、药理学及计算机生物学等领域)的精髓[6]。这一学科能够直观且清晰地揭示药物成分与疾病靶基因之间可能存在的潜在联系。尤其对于那些包含多种中药且成分复杂、作用机制不甚明确的方剂而言，网络药理学提供了一个极为宝贵的研究手段。在本研究中，我们采用了复方中药的网络药理学研究方法，通过系统地分析药物-成分-靶点-功能这一链条，力图深入探索真武汤在治疗脓毒症相关急性肾损伤中所蕴含的潜在治疗机制[7]。

2. 材料与方法

2.1. 真武汤的有效成分筛选

采用中药系统药理学数据库(TCMSP: <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)检索含有真武汤的中药——茯苓、白芍、白术、生姜、附子。按照既定的口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和药物相似度 $\geq 18\%$ 的标准，检索出每种中药的所有成分[8]。

2.2. 活性成分靶点预测

在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)数据库中查找真武汤有效化学成分所对应的 SMILES，然后将各有效化学成分的 SMILES 导入 Swiss Target Prediction (<http://www.Swisstargetprediction.ch>)数据库中获取有效化学成分所对应的靶点，并挑选出概率(Probability) > 0 的靶点。

2.3. 脓毒症与急性肾损伤的靶基因预测

通过查询 GeneCards 数据库筛选治疗脓毒症的相关靶点和治疗急性肾损伤的关键靶点。

2.4. “药物-成分-靶点”网络的构建

从 PubChem 数据库中检索出的药物成分对应的靶点与在 GeneCards 数据库中查找的脓毒症和急性肾损伤的靶点进行了对比，找出了它们的交集，并作出了 Venn 图，这些交集靶点被认为是真武汤治疗脓毒症相关急性肾损伤的潜在作用靶点，将这些潜在作用靶点导入 Cytoscape 软件中，进一步构建一个“药物-成分-靶点”的网络图。

2.5. 蛋白相互作用网络(PPI)的构建

为了深入理解蛋白系统层面上各靶点间的相互作用关系，我们将先前得到的交集靶点信息上传至在线数据库 STRING (<https://string-db.org/>)，并指定研究物种为智人，结果保存后导入 Cytoscape 中分析并筛选关键靶点。

2.6. 潜在治疗靶点 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析

将交集靶点导入在线数据库 DAVID，物种设置为智人，得到 BP、CC、MF、KEGG 的汇总表，以

PValue 为准，选取 BP、CC、MF 前 20 值，KEGG 前 25 值，运用“微生信”进行 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析。

2.7. 潜在治疗靶点分子对接

根据 1.4Cytoscape 中的结果，以 degree 为准，选取数值较大的靶点及药物成分，登录 pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)搜索各靶点的蛋白结构，导入 MOE 中进行分子对接，保存它们的 3D 及 2D 可视化图，将 3D 图转化为 PDB 格式，导入 Pymol 软件去水同时移除蛋白结构中的小分子配体，保存分子对接图片格式文件。

3. 结果

3.1. 真武汤有效成分

我们从 TCMSP 数据库中检索了真武汤包含的五味中药 - 茯苓、白芍、生姜、白术和附子的所有化学成分，总共获得了 504 种活性化合物，其中茯苓有 34 种、白芍有 85 种、生姜有 265 种、白术有 55 种、附子有 65 种。我们根据口服生物利用度 $OB \geq 30$ 和类药性质 $DL \geq 0.18$ 的标准进行了筛选。最终确定的候选的化合物共计 57 种，其中茯苓占 11 种、白芍占 13 种、生姜占 5 种、白术占 7 种、附子占 21 种。选取茯苓、白芍、生姜、白术、附子前 5 的成分展示，见表 1。

表 1. The medicinal herbs and active ingredients contained in Zhenwu Decoction
Table 1. 真武汤所含的药物和有效成分

茯苓	Molecule name	OB%	DL
MOL000273	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81
MOL000275	trametenolic acid	38.71	0.8
MOL000276	7,9(11)-dehydropachymic acid	35.11	0.81
MOL000279	Cerevisterol	37.96	0.77
MOL000280	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid	31.07	0.82
白芍			
MOL001910	11alpha,12alpha-epoxy-3beta-23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12beta-olide	64.77	0.38
MOL001918	paeoniflorgenone	87.59	0.37
MOL001919	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53
MOL001921	Lactiflorin	49.12	0.8
MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79
白术			
MOL000020	12-senecieryl-2E,8E,10E-atractylentriol	62.4	0.22
MOL000021	14-acetyl-12-senecieryl-2E,8E,10E-atractylentriol	60.31	0.31
MOL000022	14-acetyl-12-senecieryl-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.3
MOL000028	α -Amyrin	39.51	0.76
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78

续表

生姜			
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL006129	6-methylgingediacetate2	48.73	0.32
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
MOL008698	Dihydrocapsaicin	47.07	0.19
附子			
MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.2
MOL002388	Delphin_qt	57.76	0.28
MOL002392	Deltoin	46.69	0.37
MOL002393	Demethyldelavaine A	34.52	0.18
MOL002394	Demethyldelavaine B	34.52	0.18

3.2. 脓毒症与急性肾损伤的靶基因预测

通过查询 GeneCards 数据库筛选治疗脓毒症的相关靶点和治疗急性肾损伤的关键靶点, 共得到脓毒症的相关靶点 3698 个, 急性肾损伤相关靶点 9754 个。

3.3. 药物成分靶点的构建

我们从 TCMSP 数据库中筛选出了真武汤的 57 种有效成分化合物, 这些化合物总共对应着 772 个靶点基因。我们将这些靶点基因与脓毒症的 3698 个相关靶点基因以及急性肾损伤的 9754 个相关靶点基因进行了交集分析, 一共得到 296 个药物与疾病的共同靶点基因, 见图 1。为了更深入地理解这些靶点基因、药物有效成分以及它们之间的关系, 我们将真武汤中筛选出的中药有效成分对应的靶点关系导入到 Cytoscape 3.10.0 软件中, 可得到三者之间作用关系。在这个网络中, 交点代表了潜在的作用靶点, 交点的面积越大, 意味着对应的有效成分数量越多。同时, 不同的颜色代表了真武汤中不同的药物, 值得注意的是, 不同的药物可能含有相同的有效成分。见图 2。

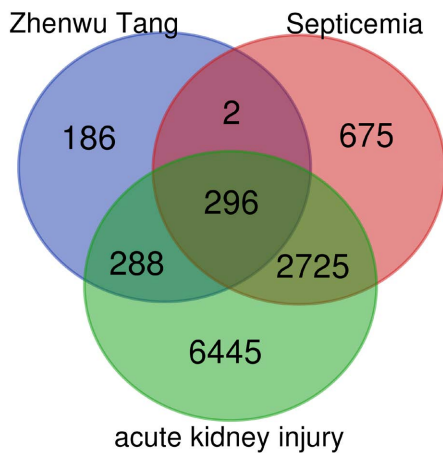


Figure 1. Venn diagram
图 1. 韦恩图

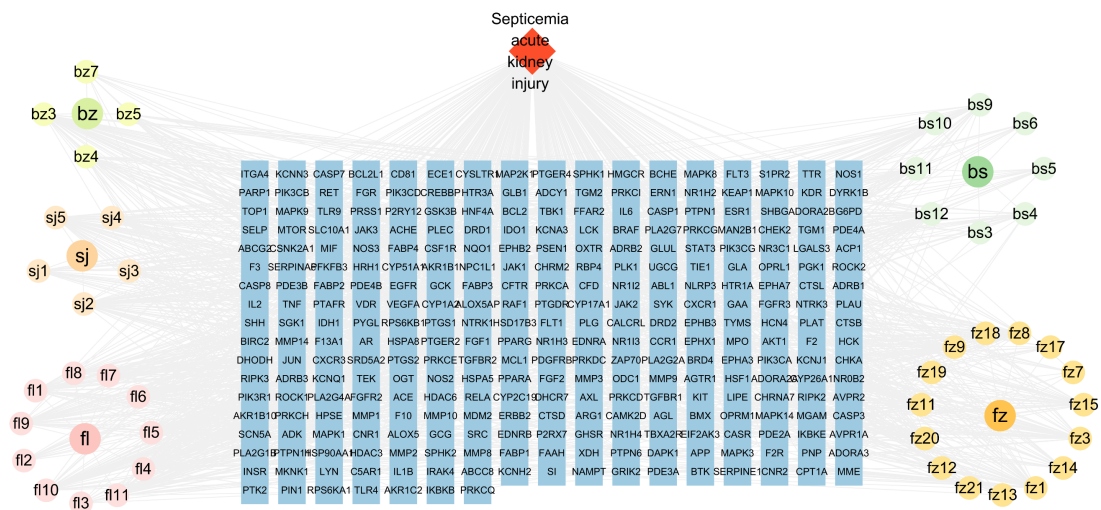


Figure 2. Topology map
图 2. 拓扑图

3.4. 真武汤治疗脓毒症相关急性肾损伤 PPI 网络构建

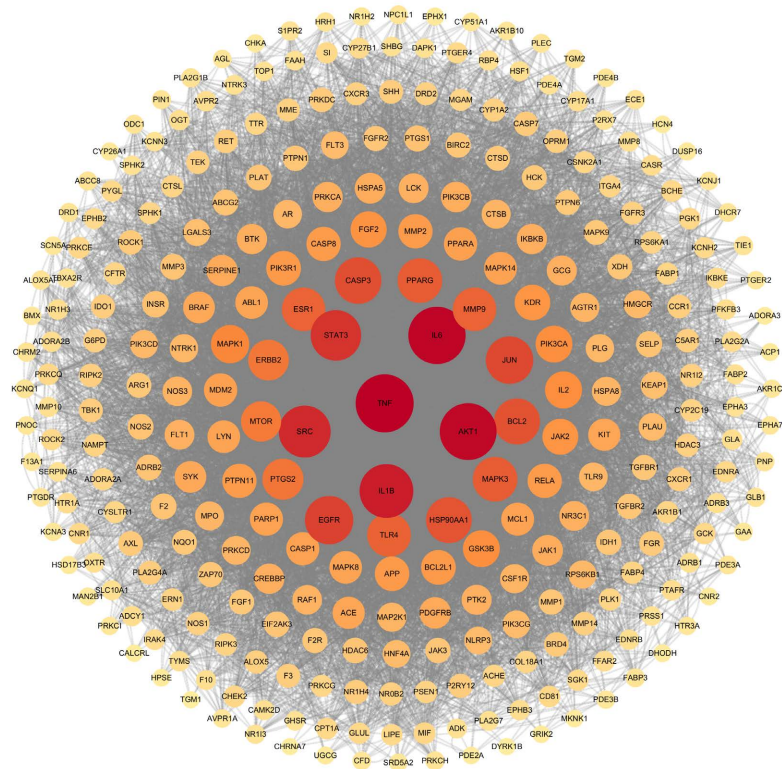


Figure 3. PPI chart
图 3. PPI 图

在将药物对应的靶点与疾病所对应的靶点进行交集分析后，我们确定了 296 个共同的基因。为了揭示这些基因所编码的蛋白分子之间的相互作用关系，我们将这些共同的基因导入在线软件 STRING 中，并设置了置信度 >0.40 ，之后我们获得了 PPI(蛋白质 - 蛋白质相互作用)网络图，该图直观地展示了不

同蛋白分子之间的作用关联强度, 其中两者连线数目越多, 表示蛋白分子间的相互作用关系越强。随后我们将这些共同基因再次导入到 Cytoscape3.10.0 软件中, 利用 color 和 size 属性展示真武汤在治疗脓毒症相关急性肾损伤过程中涉及的 296 个关键基因之间的相互作用关系, 见图 3。

3.5. GO 和 KEGG 富集分析

通过 DAVID 筛选得到 1357 个信号通路, 其中 BP1040 个、CC105 个、MF212 个, 取前 20 个 BP、CC、MF 信号通路, 采用“微生信”软件对疾病和药物成分的靶点进行绘图, 见图 4, 可以看到关键靶点参与的生物学过程有磷酸化, 凋亡过程的负调控, MAPK 级联的正向调节, 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导的正向调控, 细胞群体增殖的正向调控等。

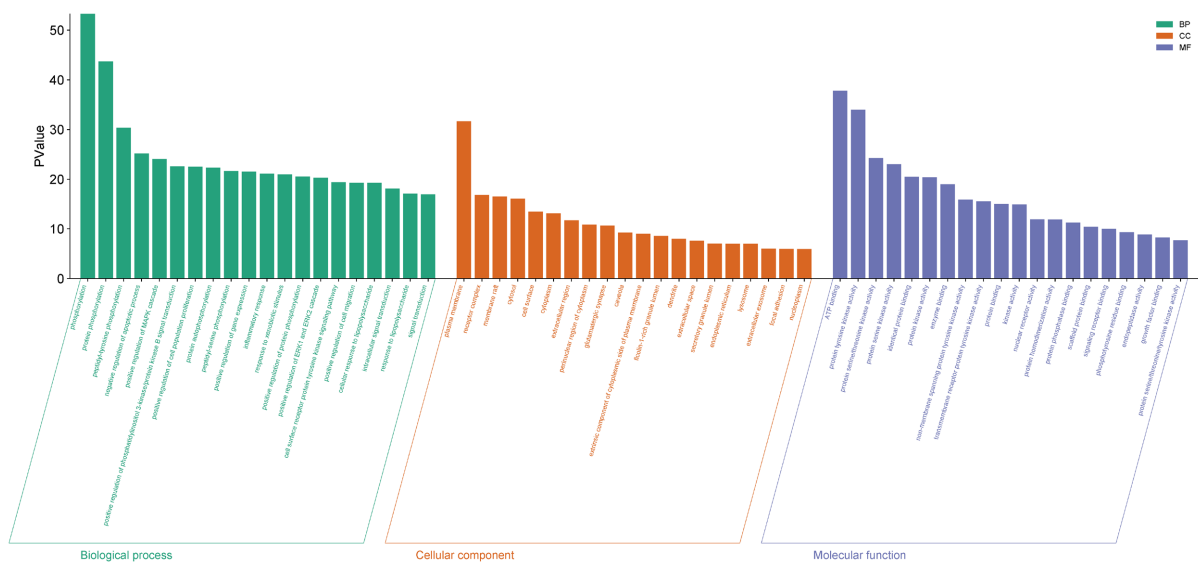


Figure 4. GO enrichment bar chart
图 4. GO 富集条形图

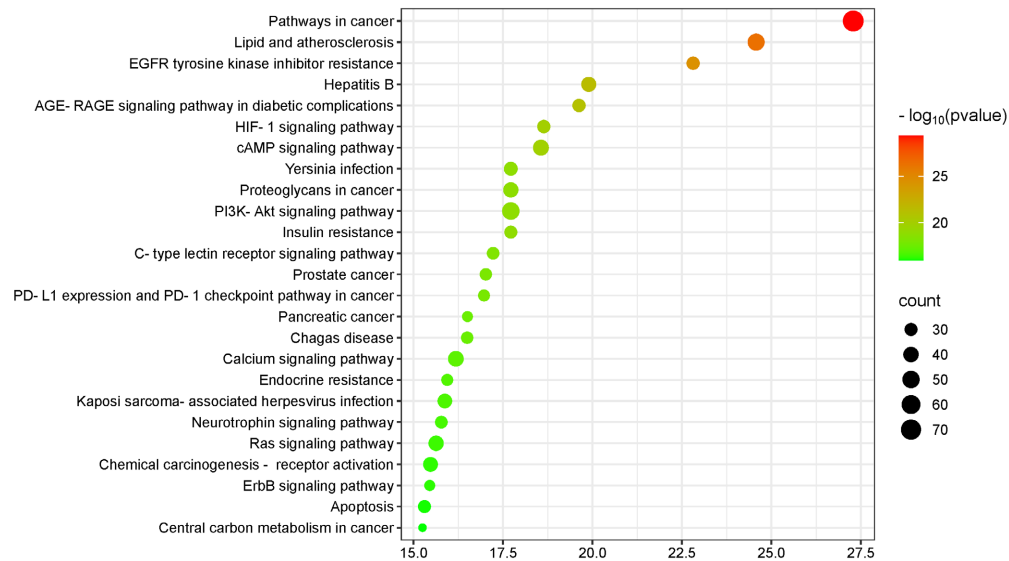


Figure 5. KEGG bubble plot
图 5. KEGG 气泡图

KEGG 富集分析显示共有 183 条信号通路, 取前 25 个信号通路, 采用“微生信”软件对疾病和药物成分的靶点进行绘图, 见图 5。

3.6. 分子对接

根据 1.4Cytoscape 中的结果, 以 degree 为准, 选取数值较大的靶点(PIK3R1/AKT1/PPARG/HSP90AA1/HNF4A/GCG)及药物成分(bz3/fl4/fl5/sj2), 登录 pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)搜索各靶点的蛋白结构(7cio/8r5k/1nrl/6efk/3b27/6ky1), 导入 MOE 中进行分子对接, 保存它们的 3D 及 2D 可视化图, 将 3D 图转化为 PDB 格式, 导入 Pymol 软件去水同时移除蛋白结构中的小分子配体, 保存分子对接图片格式文件, 见图 6~11。

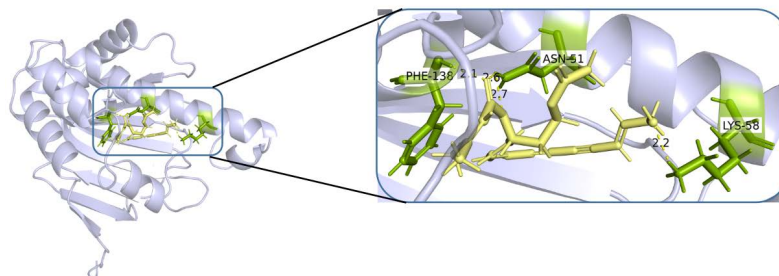


Figure 6. HNF4A Molecular docking diagram

图 6. HNF4A 分子对接图

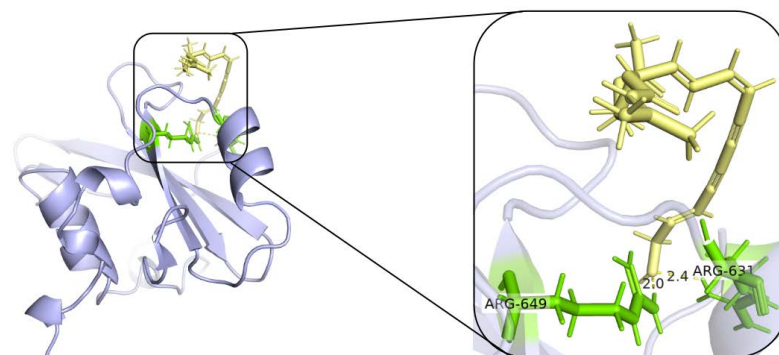


Figure 7. PIK3R1 molecular docking diagram

图 7. PIK3R1 分子对接图

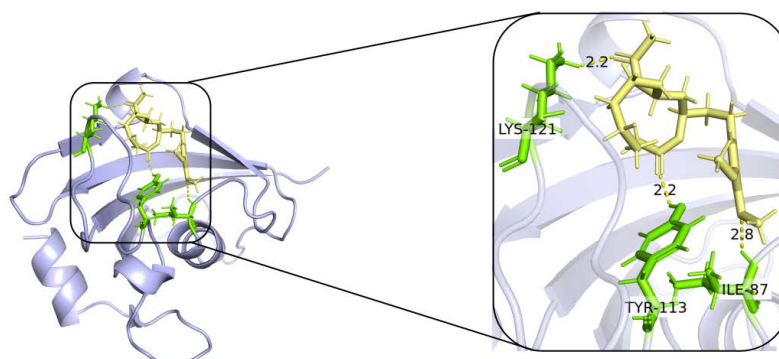


Figure 8. AKT1 molecular docking diagram

图 8. AKT1 分子对接图

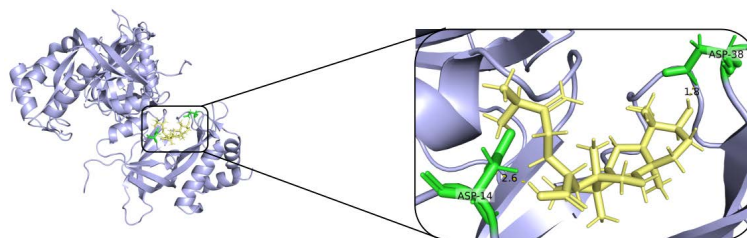


Figure 9. GCG molecular docking diagram

图 9. GCG 分子对接图

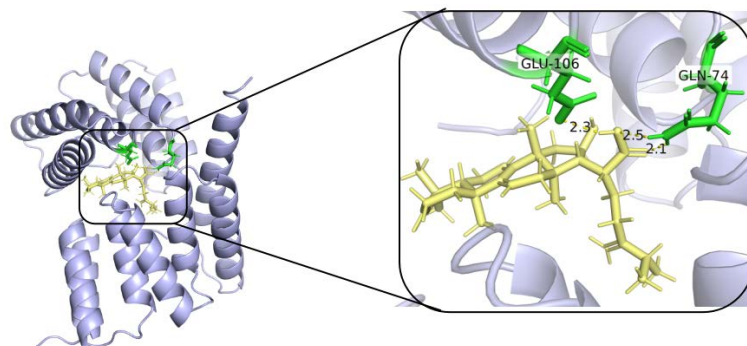


Figure 10. HSP90AA1 molecular docking

图 10. HSP90AA1 分子对接图

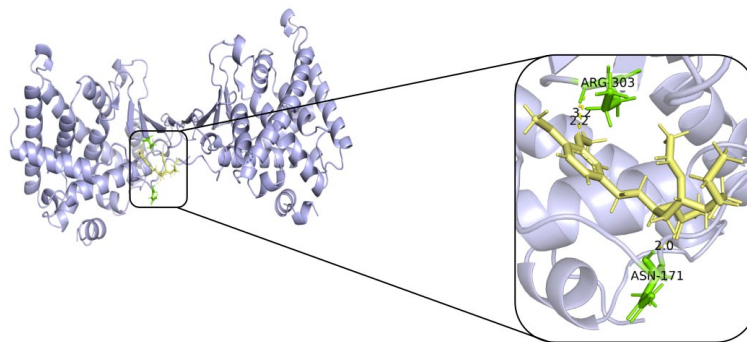


Figure 11. PPARG molecular docking diagram

图 11. PPARG 分子对接图

4. 讨论

肾脏是脓毒症继发器官功能障碍中最易累及的器官之一, 最新研究显示, 在 ICU 内由脓毒症导致的急性肾损伤患者超过 20%, 而脓毒性休克患者发生急性肾损伤的比例更是高达 50%。急性肾损伤不仅增加了脓毒症患者救治难度和经济负担, 更是脓毒症患者死亡风险增加的独立危险因素。脓毒症在中医理论中常被归类于“温病”或“伤寒”等范畴, 而对于脓毒症引发的急性肾损伤, 尽管中医没有直接对应的病名, 但其临床表现如水肿、尿量减少、恶心呕吐等症状, 与中医所描述的“癃闭”、“水肿”以及“关格”等病症相吻合[2]。众多国内研究表明, 无论是单一成分的中药还是复方中药, 均能有效缓解脓毒症相关急性肾损伤的症状, 并改善患者的预后情况。多项研究表明, 真武汤联合常规西医治疗脓毒症急性肾损伤, 总有效率显著高于单纯西医治疗组[9]。本研究通过中药数据库筛选出真武汤五味中药活性成分, 其中较多的为甲基乙酸酯、茯苓中的三萜类化合物、白术中的 14-乙酰基-12-千里光酰基-2E,8Z,10E-白术

三醇、(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-[(2R,5S)-5-异丙基辛烷-2-基]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二氢-1H-环戊烯并[a]菲-3-醇。经过数据库预测和筛选脓毒症急性肾损伤与 PIK3R1、AKT1、PPARG、HSP90AA1、HNF4A、GCG 等靶点联系密切。通过 GO 富集分析,我们发现这些共同基因在多个关键生物过程中发挥着重要作用,包括调节体液平衡、调控炎症反应、细胞对化学应激的反应以及氧化应激等,这些过程正是当前脓毒症相关急性肾损伤病因机制研究的核心关注点。进一步地,KEGG 富集分析揭示了这些关键靶点可能参与的信号通路,如 HIF-1 信号通路、cAMP 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、C 型凝聚素受体信号通路、钙信号通路以及神经营养素信号通路等。在这些通路中,PI3K-Akt 通路显得尤为重要,它能够通过诱导自噬来减轻脓毒症对肾脏的损伤。值得一提的是,有研究表明激活 PI3K/Akt/mTORm 通路或 PI3K/Akt/Nrf2 路径可以保护肾脏免受脂多糖诱导的脓毒症相关损伤,这进一步证实了 PI3K-Akt 通路在减轻肾小管上皮细胞凋亡、细胞焦亡和铁死亡等非典型死亡方式中的关键作用。此外,HIF-1 信号通路作为脓毒症的一个核心信号通路,也与脓毒症相关急性肾损伤的发生发展密切相关。它能通过上调促红细胞生成素(EPO)等基因的表达,促进红细胞的生成,从而改善肾脏组织的氧合能力。还能通过调控血管内皮生长因子(VEGF)等基因的表达,促进肾脏微血管的生成和修复,改善肾脏微循环[10]。此外,HIF-1 信号通路还参与调控炎症反应,通过抑制促炎因子的表达、促进抗炎因子的表达等方式,减轻肾脏组织的炎症反应和损伤。为此,我们根据 1.4Cytoscape 中的结果,以 degree 为准,选取数值较大的靶点,即 PIK3R1、AKT1、PPARG、HSP90AA1、HNF4A、GCG 与 bz3、fl4、fl5、sj2 分别进行分子对接。

简而言之,真武汤在治疗脓毒症引发的急性肾损伤时,其疗效主要源于对炎症反应的调控以及对氧化应激的缓解。此外,该方剂还通过作用于 HIF-1 信号通路和 PI3K-Akt 信号通路这两个关键生物通路,实现了多靶点、多通路的协同治疗效果[11]。本研究运用了药物-成分-靶点综合分析、PPI 网络构建以及生物信息学等多种研究方法,成功鉴定出了真武汤治疗脓毒症急性肾损伤的关键靶点和通路,为后续深入探索中药在临床应用中的潜力奠定了坚实的理论基础。

参考文献

- [1] 李博昊, 谈林华. 创伤脓毒症的免疫和代谢改变[J]. 医学信息, 2022, 35(6): 5-9.
- [2] 李明, 吴岚, 刘松伍, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨五苓散治疗脓毒症相关急性肾损伤的作用机制[J]. 中国急救医学, 2023, 43(7): 525-532.
- [3] 闫娅婷, 谭睿敏, 付优, 等. 脓毒症相关急性肾损伤发病机制的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8): 1006-1010.
- [4] 臧海洋. 输尿管软镜相关尿源性脓毒血症术前风险评估系统的建立[D]: [硕士学位论文]. 石河子: 石河子大学, 2019.
- [5] 黄晴. 人体血清水平的金属元素对抗菌药物体外抗大肠杆菌活性的影响[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [6] 张树娟. 基于代谢组学和网络药理学的清热化痰方治疗 AECOPD 痰热壅肺证的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- [7] 覃晓莲, 叶远芳, 黄丽莎. 真武汤治疗脓毒症相关急性肾损伤的临床效果分析[J]. 系统医学, 2023, 8(21): 76-79.
- [8] 韩欣荣, 严建. 基于网络药理学和分子对接探讨真人养脏汤对溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(8): 143-150.
- [9] 王辉, 任俊涛, 王文涛. 真武汤联合连续静-静脉血液透析滤过治疗脓毒症急性肾损伤患者的效果[J]. 中国民康医学, 2024, 36(12): 110-112+116.
- [10] 刘均广, 周晓红, 高维娟. 糖尿病微循环障碍及其引起糖尿病肾病的机制研究进展[J]. 承德医学院学报, 2023, 40(5): 415-419.
- [11] 赵炳聪. 基于网络药理学的加味蜂房丸治疗乳腺增生的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.