

基于网络药理学和分子对接的龙芪血脉合剂治疗动脉粥样硬化机制

姬梦圆¹, 周海纯^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年10月18日; 录用日期: 2025年11月11日; 发布日期: 2025年11月21日

摘要

本研究旨在揭示龙芪血合剂(LQXMHJ)介入动脉粥样硬化(AS)的分子机制, 采用网络药理与分子对接技术。通过整合TCMSP、HERB数据库, 结合Uniport数据库对药物活性成分及其靶标进行筛选和基因标准化处理; AS相关靶点同时从GeneCards、OMIM和TTD数据库获取, 通过交叉分析构建蛋白互作网络。GO功能注释和KEGG通路富集分析采用了David数据库, 而分子对接验证则使用了AutodockTools软件。研究结果显示, LQXMHJ中126种活性成分(包括栲精、木犀等)可调控329个潜在靶点, 其中涉及GAPDH、AKT1、IL6等关键靶点。通路分析揭示了其作用机理与通路密切相关, 如AGE-RAGE信号转导, 脂质代谢障碍, 血流动力学改变等。分子对接校验显示, 有效成分与目标蛋白的结合效果非常好。这些发现表明, LQXMHJ可能通过调节炎症反应、改善微循环和血液流变学特性的多成分-多靶点-多路径协同作用, 发挥抗AS作用。该研究为后续深入探索LQXMHJ的药效物质基础和作用机理提供了重要的理论依据。

关键词

龙芪血脉合剂, 动脉粥样硬化, 网络药理学, 分子对接, 信号通路

Mechanism of Longqi Xuemai Heji in Treating Atherosclerosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Mengyuan Ji¹, Haichun Zhou^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 姬梦圆, 周海纯. 基于网络药理学和分子对接的龙芪血脉合剂治疗动脉粥样硬化机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 2039-2046. DOI: 10.12677/acm.2025.15113317

Abstract

This paper studies the molecular mechanism of Longqi Xuemai Heji (LQXMHJ), a classic Chinese herbal formula, in treating atherosclerosis (AS) using network pharmacology and molecular docking approaches. Active components and their targets were identified using the TCMSP and HERB databases, and gene standardization was subsequently performed through the UniProt database. Using the gene Cards, OMIM, and TTD databases as the source, an intersection analysis was used to construct a protein-protein interaction network for the AS-related targets. (GO) Ontology (GO) functional annotation and KEGG pathway enrichment analysis were done using the DAVID database and molecular docking validation was done using AutodockTools software. The data show that 126 active components in LQXMHJ (including quercetin, luteolin, etc.) regulate 329 possible targets, with important targets involving GAPDH, AKT1, IL6, and others. Pathway analysis linked its mechanism to AGE-RAGE signaling, lipid metabolism problems, and hemodynamic changes. A significant amount of binding affinities was found between the target proteins and the active components in molecular docking. These data show that LQXMHJ may exert anti-AS effects through multi-component, multi-target, multi-pathway synergistic effects, modulating inflammatory responses and improving microcirculation and blood flow properties. This work lays a theoretical basis for further research into LQXMHJ's pharmacodynamic basis and mechanism of action.

Keywords

Longqi Xuemai Heji, Atherosclerosis, Network Pharmacology, Molecular Docking, Signaling Pathway

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

冠状动脉粥样硬化性心脏病作为临床常见的心血管系统疾病,其核心病理机制在于形成和发展动脉粥样硬化性病变[1]。流行病学调查表明,心血管疾病及其合并症已成为导致病人死亡的重要原因,如因心血管事件而最终死亡的癌症患者约占半数[2]。目前常规的治疗策略以调脂、抗血小板聚集、抗凝、抗炎等为主要手段,虽然可以延缓动脉粥样硬化的进展[3],但对于替代或辅助治疗,具有多重通路调节作用,安全性更优,仍需探索。中国医药在此背景下表现出独特的优越性。补阳还五汤出自清代王清任所著的《医林改错》,是一种经典的补气活血方剂[4]。该方以黄芪为主要成分,旨在补气与活血,同时辅以川芎、红花和桃仁,以增强活血化瘀的效果。整体方剂能够促进血液循环,而不会损伤正气。补阳还五汤是治疗气虚血瘀证的经典方剂,通过补气活血,已有多项药理及临床研究[5]证实其对动脉粥样硬化的显著疗效,能够有效调理气血平衡。在像动脉粥样硬化这样多因素、多病理环节的复杂疾病中,其作用机制涵盖了多种成分、多种靶点、多种效应及多条代谢途径,显示出其独特的优势。但其复杂的化学成分体系也带来了一些挑战,如机制解释不清,循证医学证据水平不够,难以规范。补阳还五汤的改良方——龙芪血合剂。为突破上述瓶颈,本研究拟综合网络药理学与分子对接等现代研究方法,对其活性成分、作用靶点、关键信号通路等进行系统预测,借助分子对接技术,验证核心成分与 IL-6、TNF- α 等关键靶点的组合,以增强预测结果的可靠性[6]。研究既有理论价值,又有临床意义:补阳还五汤的“补气活血”作用机理,可从理论

上揭示现代科学的观点;临床上可为本方治疗动脉粥样硬化提供优质的药理证据,扩大其临床应用范围,为开发更安全、有效的新型中药药物,开辟新的动脉粥样硬化防治途径提供科学依据。

2. 资料与方法

2.1. 筛选药物成分及靶点

通过 TCMSP 数据库(网址: <https://www.tcmsp-e.com/>)和 HERB 数据库(网址: <http://herb.ac.cn/>)进行查阅。检索与 LQXMHJ 相关的中药成分,使用的筛选标准为口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 ,数据来源于 <http://herb.ac.cn/>。在系统筛选 LQXMHJ 中的 12 种中药活性成分及其作用靶点时,同时收集各活性成分的药材来源信息。将筛选得到的药物靶点提交到 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行标准化处理,以获取相应的标准基因名称。随后,利用 Cytoscape3.7.1 软件,将中药成分与靶点信息进行整合,构建起一个完整的“中药靶点交互网”。

2.2. 获取 AS 疾病靶点

Genecards 数据库(<https://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)以及 TTD 数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)检索,分别输入 Atherosclerosis,获取相关目标。将三组靶点合并并进行去重处理,将筛选出的 LQXMHJ 靶点与合并去重后的靶点进行交叉操作,从而获得 LQXMHJ 治疗 AS 的重点靶点。

2.3. 绘制“中药-靶点网络”

在 Cytoscape 软件中导入药物和靶点信息,构建“药物靶点网络”,详细分析成分和靶点的度值。

2.4. 构建蛋白互作网络并筛选核心靶点

STRING 数据库(12.0)用于蛋白质交互网络分析。首先将筛选得到的关键目标基因序列(HTTPS)导入到在线平台上。<https://cn.string-db.org/>,把物种参数设为人(homo sapiens),把交互性置信度阈值设为 0.9。去除孤立节点,以增强网络的可靠性。然后在 Cytoscape 软件中导入所获得的蛋白质相互作用数据(版本 3.7.1),利用 CytoNCA 插件进行网络拓扑分析。网络中的核心调控靶点是通过节点度中心性指标的计算来识别和筛选的。

2.5. 基因本体(GO)与京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

依托 david 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),将 $P < 0.05$ 选定为筛选条件,按 P 进行排序。行基因本体(Go)和京都基因与基因组大全(KEGG)的富集分析。GO 富集分析包括生物过程(BP),细胞成分(CC),分子功能(MF)。

2.6. 分子对接验证

在 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中检索靶点基因和药物前 5 名。活性成分,获取其高解析度三维蛋白结构,导入 AutodockTools1.5.7 软件,进行去水加氢、模拟分子对接、计算结合能量的对接。

3. 结果

3.1. 药物成分及靶点的筛选结果

在 TCMSP 中,HERB 数据库检索到 LQXMHJ12 味中药的活性成分,包括地龙 17 味、红花 18 味、

丹参 31 味、黄芪 20 味、川芎 7 味、当归 3 味、桃仁 20 味、赤芍 15 味、仙灵脾 2 味、桂枝 7 味、贯叶金丝桃 7 味。合欢皮 8 味，共获得 126 个活性成分，合并去重后的药物作用靶点 417 个。

3.2. AS 疾病靶点预测结果

AS 的疾病靶标是在 GeneCards 数据库、OMIM 数据和 TTD 数据库中检索到的，在连续取 3 次均值的基础上，按照 P 排序筛选出的，结果共 1771 个疾病靶点，其中基因靶点共 1771 个。如图 1 所示的疾病靶标和药物靶标交叉分析结果表明关键靶点共有 329 个。

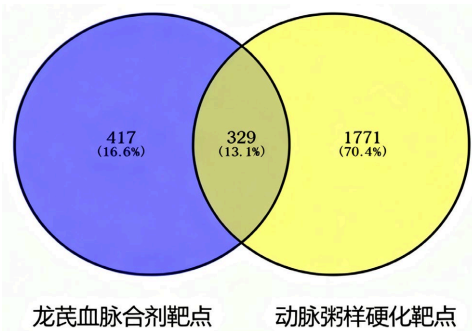


Figure 1. Venn diagram of drug disease target intersection
图 1. 药物疾病靶点交集 Venn 图

3.3. 中药网络靶点构建

利用 Cytoscape3.7.1 软件搭建“中药 - 活性成分 - 靶点网络”图，用 CytoNCA 插件计算每个成分的度值，越高的度值表明该成分在网络图中的作用越大，因此，CytoCoconteclin1.排名前十的成分包括槲皮素、木犀草素、β-谷甾醇、山奈酚和黄嘌呤等，每一种成分的具体来源见表 1。

Figure 1. Venn diagram of drug disease target intersection
表 1. 前十位成分度值及来源

编号	中文名	化合物名称	度值	来源
E	槲皮素	quercetin	451	红花黄芪贯叶金丝桃
C	木犀草素	luteolin	214	红花丹参贯叶金丝桃
A	β-谷甾醇	beta-sitosterol	190	红花当归桃仁赤芍桂枝
D	山奈酚	kaempferol	186	红花黄芪贯叶
DL7	黄嘌呤	xanthine	113	地龙
HHP1	去甲肾上腺素	noradrenaline	108	合欢皮
DS10	(6S)-6-(羟甲基)-1,6-二甲基-8,9-二氢-7H-萘并[8,7-g]苯并呋喃-10,11-二酮	(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho [8,7-g] benzofuran-10,11-dione	100	丹参
DS11	丹参醇 B	Danshenol B	100	丹参
DS26	香紫苏醇	sclareol	100	丹参
F	豆甾醇	Stigmasterol	93	红花当归赤芍

3.4. PPI 网络的构建及核心靶点选取

在 String12.0 数据库中导入关键靶点，以获取蛋白质相互作用网络。利用 CytosCape3.7.1 软件构建

PPI 网络图, 筛选大于度值 41 位数的重点目标作为核心靶点。PPI 网络进一步分析, 如图 2 所示, 蛋白质是相互关联的。其中, 度值排名前五的靶位依次是 GAPDH、AKT1、IL6、TNF、TP53。

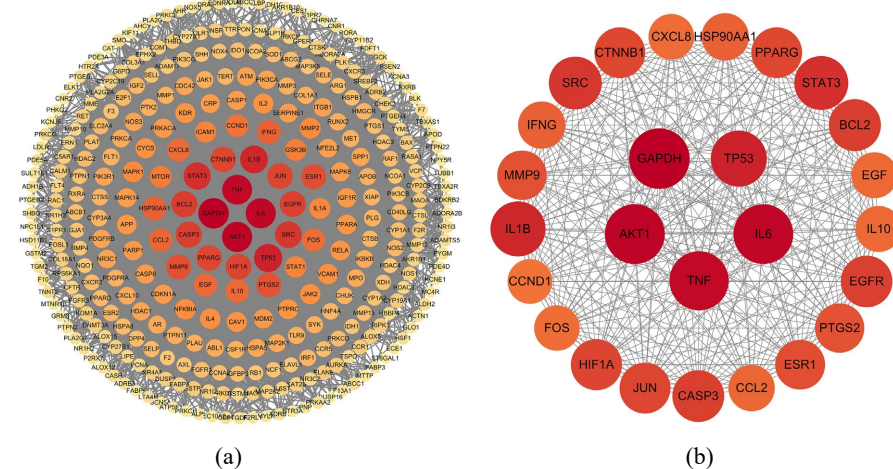


Figure 2. (a) Key target PPI network; (b) Core target PPI network
图 2. (a) 关键靶点 PPI 网络; (b) 核心靶点 PPI 网络

3.5. GO、KEGG 富集分析结果

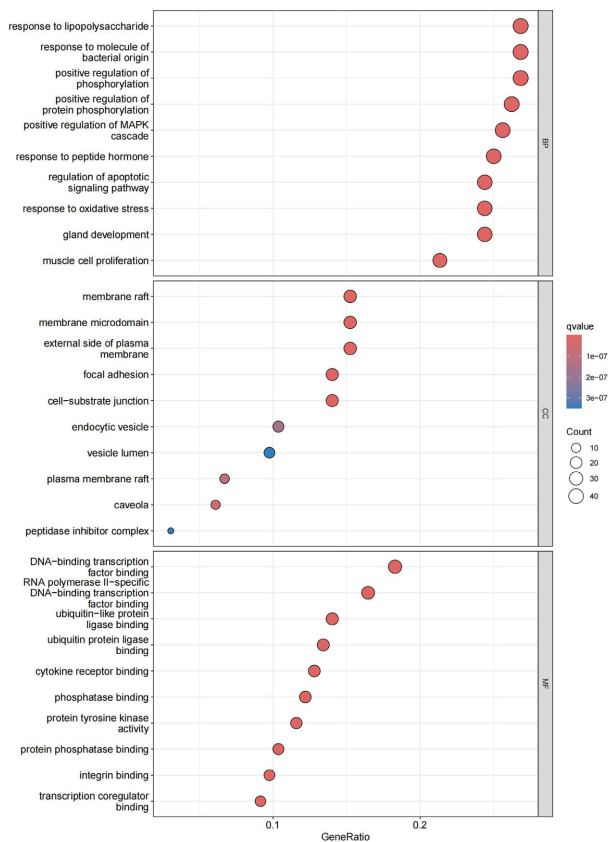


Figure 3. GO enrichment analysis chart
图 3. GO 富集分析图

GO 富集分析表明, 164 个关键靶点包含了 2918 个 BP、101 个 CC 和 245 个 MF, 主要涉及生物过程, 如脂多糖反应和磷酸化正调控等。如图 3 所示, 参与细胞成分如肽酶抑制剂复合物、囊泡腔等, 分子功能如生物酶对接、同种蛋白结合等。KEGG 富集分析结果如图 4 所示, 主要涉及 AGE-RAGE 通路、脂质代谢和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、前列腺癌, 以及内分泌抵抗通路等。显著富集在 AGE-RAGE 通路、脂质代谢和动脉粥样硬化。

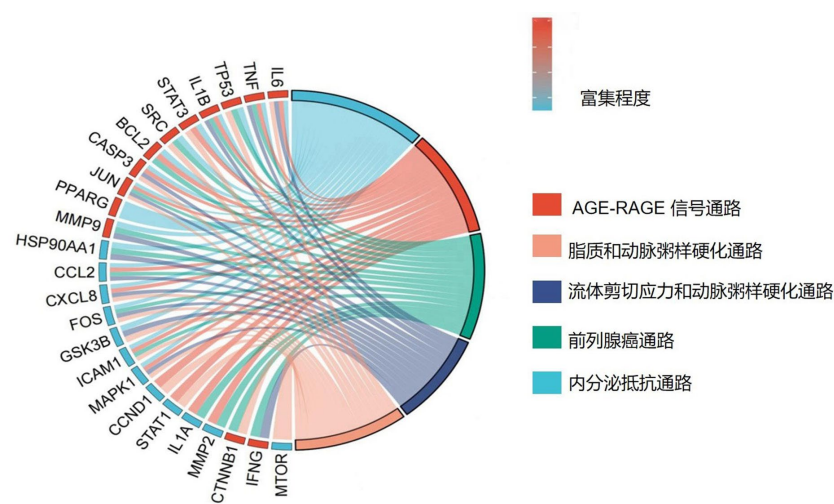


Figure 4. KEGG enrichment analysis chart
图 4. KEGG 富集分析图

3.6. 分子对接验证结果

分子对接技术验证选取核心靶点和关键成分在度值排名前 5 位, 得出 40 对对接物结果, 见表 2。其中, 将豆甾醇与 TP53 (−9.4 kcal/mol)结合的能力最强。具体分子对接模式如图 5 所示。

Table 2. Molecular docking results
表 2. 分子对接结果

分子名称	结合能/(kcal·mol ⁻¹)				
	GAPDH	AKT1	IL6	TNF	TP53
槲皮素		−6.3	−6.9	−8.6	−8.3
木犀草素		−6.4	−7.2	−8.5	−8.4
β-谷甾醇		−6.3	−7	−5.8	−8.5
山奈酚		−6.1	−6.8	−7.9	−8.4
黄嘌呤		−5.1	−5.4	−5.9	−6
去甲肾上腺素		−5	−4.6	−5.7	−6
(6S)-6-(羟甲基)-1,6-二甲基-8,9-二氢-7H-萘并[8,7-g] 苯并呋喃-10,11-二酮		−6.9	−7	−7.6	−9
丹参醇 B		−6.6	−6.4	−6.8	−8.5
香紫苏醇		−6	−5.7	−6.3	−7.6
豆甾醇		−6.8	−7.2	−6.6	−9.4

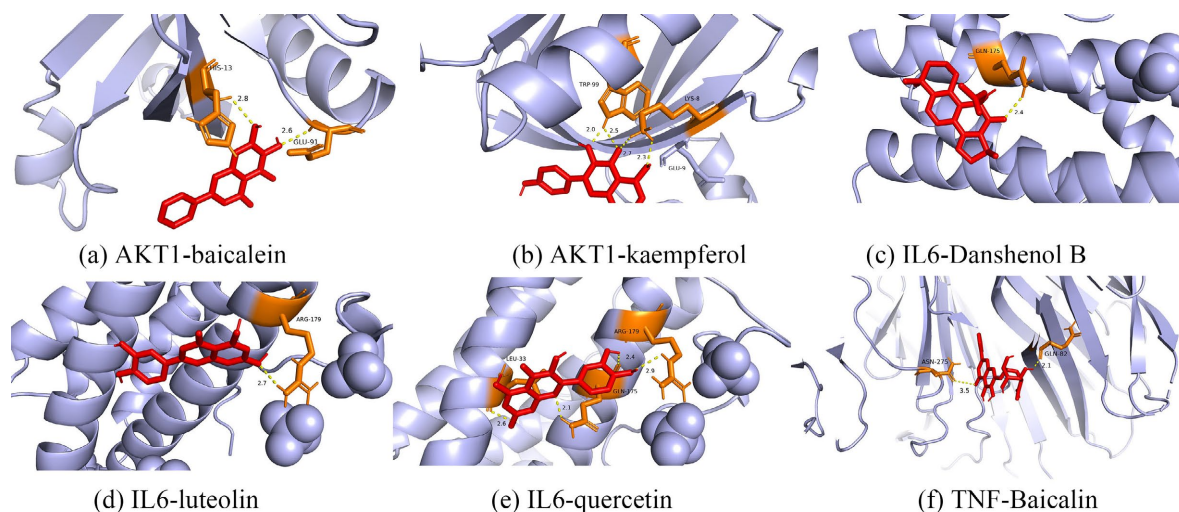


Figure 5. Molecular docking model diagram

图 5. 分子对接模式图

4. 讨论

在中医理论体系中, 冠状动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)被归为“胸痹”、“心痛”[7]、“脉痹”等病证, 其核心病理机制可归纳为“气虚血瘀”, 在中医理论体系中, 冠状动脉粥样硬化本病多因年老体弱, 饮食失调, 过度劳损等因素, 造成元气耗损, 继而引起心气亏虚, 血运衰弱。人体的正气(主要与心、脾、肾功能相关)如果虚弱, 就会导致痰浊和瘀血等病理产物(相当于动脉粥样斑块)的积聚, 从而阻塞心脉(即冠状动脉), 引发“气血不通则疼痛”的现象。临床上表现为胸闷和心痛, 这主要是由于痰浊和瘀血等病理产物的影响, 导致气的引导作用减弱。气虚会进一步使血液循环功能下降, 造成血流缓慢, 瘀血滞留, 进而阻碍心脉, 最终引发疼痛的症状。正如《医林改错》所说:“元气既虚, 必通不过血管; 血管无气, 必滞而瘀; 通不过血管; 元气既虚, 必通不过血管。”瘀血阻脉, 久滞成形, 终为 AS 斑。因此在治疗上应以“益气活血、化淤通络”为基本原则。补阳还五汤是以补益气活血为代表方, 方中以生黄芪作为主药, 重点在于补益脾胃元气、疏通气血、散瘀通络, 并辅以其他黄芪等药材; 当归尾作为辅药, 既能活血养血, 又能在不损伤正气的前提下祛瘀。以赤芍、川芎、桃仁和红花等作为辅助药物, 协同发挥作用, 从而增强活血化瘀的效果; 而地龙则擅长通经活络, 作为主要药物, 其性善于疏通排泄, 因此被称为地龙。LQXMHJ 是在此基础上的变方, 方中用丹参活血祛瘀, 仙灵脾通过温补肾阳, 从根源上助长心阳, 以驱散阴寒, 促进血脉流通, 桂枝温通心阳, 贯叶金丝桃疏肝解郁, 通过调畅气机来促进血液运行, 合欢皮也是通过安神解郁来起效。“心主神明”, 神安则气血易和。全方所有药物配合使用, 针对 AS 气虚血瘀的病机, 共同发挥益气、活血、通络的功效, 精准施治。

网络药理学的分析表明, LQXMHJ 包含多种活性成分, 其中以酚酸、皂苷类和生物碱类的作用最为显著, 代表性成分包括栲精、木犀、 β -谷甾醇、山奈酚和黄嘌呤等。同属黄酮类物质的栲皮素、山奈酚、木犀草素等, 通过抑制小胶质细胞释放炎症因子, 起到消炎、抗氧化、清除自由基的作用, 起到保护神经的作用, 可以减少氧化型低密度脂蛋白的产生[8]。尤其是汤剂中有效成分槲皮素、山奈酚等能通过抑制 CaMKII 进而阻断在 LI-RI 过程中由 Wnt/ Ca^{2+} 信号轴中 NF- κB 通路所介导的炎症反应机制, 进一步减少 TNF- α 、IL1 β 、IL-6 等炎症因子释放, 减轻机体组织细胞的凋亡[9] [10]。豆甾醇与 β -谷甾醇同属植物甾醇, 具有调节血清胆固醇、抗炎、抗氧化、抑制血小板凝集等多种生物活性, 有助于降低心血管疾病发生的几率[11] [12]。与原方相比, 分子对接结果验证了丹参特有成分 DanshenolB 与 IL6 结合比较紧密,

研究表明其可以通过多种机制表现出抑制血栓形成、改善血液循环、减轻心肌细胞损伤和抑制心脏重构的效果,在冠状动脉粥样硬化性心脏病的疾病各阶段发挥作用[13]。

上述活性成分主要参与调节作用于 GAPDH、AKT1、IL6、TNF 等关键靶点的脂多糖反应(抑制炎症)和蛋白质磷酸化(调节细胞信号传导)等生物学过程。它的作用机理在 AGE-RAGE 信号通路和脂质、动脉粥样硬化通路上均有显著的富集,提示包括核心治疗机制在内。一是抑制糖基化终末产物与其受体在晚期的结合,使其引起的慢性炎症和氧化应激反应得以缓解,血管内皮功能得以维持;二是对脂质代谢过程起到抑制动脉粥样硬化斑块生成的作用,减少脂质在血管壁上的沉积。分子对接研究进一步表明,在调控血管平滑肌细胞增殖与凋亡、增强斑块稳定性、防止易损斑块破裂,进而降低心肌梗塞等急性心血管事件发生风险方面,豆甾醇与抑癌基因 TP53 的结合能力很强。综上所述,这些活性成分在防治冠状动脉粥样硬化方面的广阔应用前景,通过构建“抗炎-抗氧化-调脂-稳定斑块”的多靶点药理网络得以展现。

5. 结论

通过网络药理学方法,揭示了 LQXMHJ 治疗 AS 的成分、靶点和信号通路,并进行了分子对接验证。研究结果显示,药物的主要成分和关键靶点之间的对接效果良好。这表明 LQXMHJ 可能通过抑制炎症反应、调节细胞增殖与凋亡、减少血管内皮和神经元损伤等机制来治疗 AS。未来研究需结合体外细胞模型和动物实验,深入解析这些关键基因在 LQXMHJ 治疗 AS 作用中的具体分子机制,并评估其安全性与临床疗效。

参考文献

- [1] 张小波, 荣国铃. 老年冠心病患者血脂现状调查以及二级预防用药对其水平的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2023, 20(3): 92-95, 106.
- [2] 魏思昂, 丁志文, 冯江浩, 等. 乳腺癌-冠心病共享生物标志物筛选[J]. 科学技术与工程, 2021, 21(6): 2218-2224.
- [3] 中国医师协会中西医结合分会心血管专业委员会, 中华中医药学会心血管病分会. 动脉粥样硬化中西医防治专家共识(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 287-293.
- [4] 何松, 苏悦, 常永龙, 等. 王清任《医林改错》活血化瘀思想探骊[J]. 福建中医药, 2019, 50(4): 46-47.
- [5] 朱博冉, 吴颢昕. 补阳还五汤抗动脉粥样硬化机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(1): 99-104.
- [6] 闫景顺, 朱林平, 吴雪莹, 等. 基于网络药理学和分子对接的养心氏片治疗冠心病合并抑郁症机制[J]. 科学技术与工程, 2024, 24(29): 12488-12496.
- [7] 王永炎, 中华中医药学会内科分会内科疾病名称规范研究组. 中医内科疾病名称规范研究[M]. 北京: 中国古籍出版社, 2003: 23.
- [8] 沈喆安, 侯英泽, 赵耀焜, 等. 中草药中黄酮类化合物的提取工艺及药理作用研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2023, 40(6): 66-68.
- [9] 潘成熙. CaMKII 在桃红四物液减轻肢体缺血再灌注损伤机制中与炎症反应关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [10] 申震, 朱付平, 刘天举, 等. 桃红四物液对大鼠肢体缺血-再灌注损伤 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 790-793.
- [11] 刘威良, 姬昱, 黄艾祥. β -谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工, 2019(1): 77-79, 82.
- [12] Dianita, R. and Jantan, I. (2019) Inhibition of Human Platelet Aggregation and Low-Density Lipoprotein Oxidation by Premna Foetida Extract and Its Major Compounds. *Molecules*, **24**, Article No. 1469. <https://doi.org/10.3390/molecules24081469>
- [13] 曹洪鸣, 孙晖, 刘畅, 等. 丹酚酸 B 对冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 25(6): 1449-1457.