

基于数据挖掘和网络药理学技术探讨中医药治疗脓毒症并发AKI的作用机制

安嘉琪^{1,2}, 刘凯^{1,2*}, 王秀珍^{1,2*}

¹黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²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: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

目的: 基于数据挖掘、网络药理学技术对中医药治疗脓毒症急性肾损伤的作用机制进行探讨。方法: 收录中国知网、维普、万方等数据库中检索到的中医药治疗SA-AKI的文献作为资料来源, 并统计处方组成数据库, 运用IBM SPSS Modeler 18.0、IBM SPSS Statistics 27软件进行关联规则和聚类分析, 最终筛选一组核心药对; 通过TCMSP平台获取药对有效成分, 登录SwissTargetPrediction平台预测作用靶点, 运用GeneCards数据库筛选SA-AKI疾病相关靶点, 并通过venny 2.1.0平台将两者取交集, 得到交集靶点; 将交集靶点导入STRING平台得出的数据通过Cytoscape 3.9.1软件绘制, 建立PPI蛋白网络互作图, 然后按BC、CC、DC值三个指标进行拓扑分析, 筛选核心靶点; 构建通过DAVID数据库对交集靶点进行GO和KEGG富集分析; 将核心药物名称、活性成分、SA-AKI疾病靶点构建为Network、Type文件, 将其导入Cytoscape 3.9.1软件, 并绘制“药物-活性成分-疾病靶点”网络图。结果: 共纳入文献45篇, 可录入的处方48首, 涉及98味中药, 使用频次较多的药物有大黄、赤芍、甘草、茯苓、黄芪、丹参等, 聚类分析归为三大类; 筛选出的药对为大黄和丹参, 涉及51个活性成分和698个作用靶点, 与626个疾病靶点取交集得到88个交集靶点; 5个关键靶点为IL1B、STAT3、PPARG、CASP3、HIF1A; 4个核心活性成分为异泽兰黄素、香紫苏醇、丹参新醌D、(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; GO功能分析得到生物过程(BP) 393项、细胞组成(CC) 45项、分子功能(MF) 134项; KEGG富集分析涉及112条信号通路。结论: 大黄和丹参治疗脓毒症AKI具有多组分、多靶点、多途径的协同作用特点, 其药效成分与相关靶点和通路通过参与炎症反应、氧化应激反应、免疫失调、代谢紊乱、细胞凋亡等病理过程, 以发挥对脓毒症AKI的治疗作用。

关键词

脓毒症急性肾损伤, 大黄-丹参, 作用机制, 数据挖掘, 网络药理学

*通讯作者。

To Explore the Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Sepsis Complicated with AKI Based on Data Mining and Network Pharmacology Techniques

Jiaqi An^{1,2}, Kai Liu^{1,2*}, Xiuzhen Wang^{1,2*}

¹The Second Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Second Department of Critical Care Rehabilitation, Hanan Branch of the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: April 28, 2026; accepted: May 22, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

Objective: Based on data mining and network pharmacology techniques, this study explores the mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of acute kidney injury induced by sepsis. **Methods:** The literature on the treatment of SA-AKI with traditional Chinese medicine retrieved from databases such as CNKI, VIP, Wanfang, etc., was included as the data sources. IBM SPSS Modeler 18.0 and IBM SPSS Statistics 27 software were used for association rule and cluster analysis, and finally, a group of core drug pairs was screened out. The effective components of the drug pairs were obtained through the TCMSP platform, and the SwissTargetPrediction platform was logged in to predict the action targets. The GeneCards database was used to screen the SA-AKI disease-related targets, and the intersection of the two was obtained through the Venny 2.1.0 platform to get the intersection targets. The data obtained by importing the intersection targets into the STRING platform were drawn using Cytoscape 3.9.1 software to establish a PPI protein network interaction map, and then topological analysis was carried out according to the three indicators of BC, CC, and DC values to screen the core targets. The DAVID database was used to perform GO and KEGG enrichment analyses on the intersection targets. The names of the core drugs, active ingredients, and SA-AKI disease targets were constructed into Network and Type files, which were imported into Cytoscape 3.9.1 software, and a “drug-active ingredient-disease target” network diagram was drawn. **Results:** A total of 45 studies were included, and 48 prescriptions that could be entered were involved, involving 98 traditional Chinese medicines. The drugs with higher frequencies of use were Rhubarb, Red Peony Root, Licorice, Poria, Astragalus, *Salvia miltiorrhiza*, etc., and the cluster analysis was classified into three categories. The screened drug pair was Rhubarb and *Salvia miltiorrhiza*, involving 51 active ingredients and 698 action targets. The intersection with 626 disease targets yielded 88 intersection targets. The 5 key targets were IL1B, STAT3, PPARC, CASP3, and HIF1A. The 4 core active ingredients were Eupatilin, Sclareol, SalvianolicquinoneD, and (6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione. The GO function analysis obtained 393 biological processes (BP), 45 cellular components (CC), and 134 molecular functions (MF). The KEGG enrichment analysis involved 112 signaling pathways. **Conclusion:** Rhubarb and *Salvia miltiorrhiza* have the characteristics of multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic effects in the treatment of SA-AKI. Their pharmacodynamic components, related targets, and pathways play a therapeutic role in SA-AKI by participating in pathological processes such as inflammatory response, oxidative stress response, immune disorder, metabolic disorder, and apoptosis.

Keywords

Acute Kidney Injury in Sepsis, Rhubarb-*Salvia miltiorrhiza*, Mechanism of Action, Data Mining, Network Pharmacology

Copyright © 2026 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

脓毒症是指由感染引起的宿主反应失调所致的危及生命的器官功能障碍。通俗来说,当机体受到细菌、病毒、真菌或寄生虫等病原体感染时,免疫系统会启动炎症反应来对抗感染。但在脓毒症患者中,这种炎症反应会失去控制,大量炎症介质在全身释放,进而引发广泛的组织损伤和多器官功能障碍。根据统计全球脓毒症每年患者有超过 1900 万人,大约 20%的成人脓毒症患者会发展为急性肾损伤(AKI),而在重症监护病房(ICU)中,脓毒症患者发生 AKI 的比例更高,达到 50%以上。一般来说,脓毒症并发急性肾损伤(SA-AKI)往往意味着病情严重,患者死亡风险较高,如果发展到脓毒症休克合并 AKI,病死率高达 30%~70% [1][2]。而且随着时代发展,AKI 患者的生存率逐年增高,但是脓毒症并发 AKI 患者的生存率并无变化。现代研究表明,治疗 SA-AKI 方法包括抗感染治疗、肾脏替代治疗(RRT)、液体复苏、免疫调节、血管活性药物、营养支持等等[3],但以上方法容易引起后续感染、容量过负荷、电解质紊乱、组织灌注不足、心律失常、出血等问题,致此病死率居高不下。

脓毒症并发 AKI 在中医学中没有完全对应的特定单一病名,一般可根据其不同阶段的主要症状和病机特点,将其归属于“关格”“癃闭”“溺毒”“脱证”等范畴。近年来随着中医药发展,发现中医药治疗 SA-AKI 具有整体论治、多靶点、多途径治疗作用等优势,在抑制炎症反应、改善微循环、增强免疫等方面取得良好的疗效。

因此,本研究通过数据挖掘技术以探究中医药治疗脓毒症急性肾损伤的用药规律,并结合网络药理学技术分析中医药治疗 SA-AKI 的潜在作用机制,并期望发掘其药效成分及治疗机制,为治疗 SA-AKI 提供理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源与文献检索

2.1.1. 数据来源

检索中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIPDatabase)等建库以来至今的中医药治疗 SA-AKI 的临床文献。

2.1.2. 文献检索

中文检索词包括“脓毒症”“脓毒血症”“急性肾损伤”“肾功能障碍”“药”“方”“汤”“丸”“散”“剂”等,以中国知网为例,检索式如下:主题词选用(“脓毒症”OR“脓毒血症”)AND(“药”OR“方”OR“汤”“丸”OR“散”OR“剂”)AND(“急性肾损伤”OR“肾功能障碍”)。

2.2. 纳入标准

- ① 选取建库以来至今收录的中医药治疗成人脓毒症并发急性肾损伤临床研究的文献报道;
- ② 符合

脓毒症的诊断标准；③ 文献中的方剂中药味明确、药量记载完整；④ 中药处方有明确的临床疗效评价。

2.3. 排除标准

① 综述、Meta 分析、网络药理学、个案分析、模型及动物实验等文献；② 无具体中药组方或单味中药的文献；③ 临床试验为儿童或青少年或老年的文献；④ 重复发表的文献；⑤ 方剂组成完全相同的文献；⑥ 关于中药注射、针灸治疗以及中药外治法等其他物理治疗的文献；⑦ 无明确疗效评价的文献[4]。

2.4. 数据库的建立和数据规范

2.4.1. 数据库的建立

初步检索文献，将文献导入 EndnoteX9 软件中，建立“SA-AKI”中医药临床文献数据库，根据纳入标准和排除标准筛选文献。建立 Excel 文件，并统计符合研究标准的文献基本信息，包括标题、第一作者、方剂名称和具体组成中药名称等信息，然后将其导入。

2.4.2. 数据规范

参考“十三五”规划教材《中药学》《中华人民共和国药典》(2022 版)对涉及的中药名称进行规范化处理，如将“炙甘草”规范为“甘草”，“生地黄、熟地黄”规范为“地黄”，“制附子、炮附片”规范为“附子”等。

2.5. 数据分析

将“1.4.1”操作所建的数据库中中药的频次进行统计分析，通过运用 IBM SPSS Modeler 18.0、IBM SPSS Statistics 27 软件对其进行关联规则和聚类分析。

2.6. 网络药理学

2.6.1. 核心药物活性成分及靶点检索

利用中药系统药理学技术平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP)检索经数据挖掘技术分析后关联性最强的一组药对，从而得到该药对的活性成分及相关靶点，将口服利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 作为筛选标准。用检索得到的化学名称在 PubChem 数据 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 查找其 SMILES，若在 PubChem 数据库中未查到其 SMILES，先将该活性成分通过 TCMSP 数据库下载 3D 结构模型，后缀为 mol2 格式，再通过 3D 模型分子转成 SMILES (<https://novopro.cn/tools/mol2smiles.html>) 网站得到 SMILES。登录 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 依次上传每个活性成分的 SMILES，对活性成分相关的靶点进行预测。

2.6.2. 疾病靶点筛选

在 GeneCards 数据库以“SA-AKI”为关键词进行搜索，寻找与脓毒症急性肾损伤疾病相关靶点。

2.6.3. 药对靶点与疾病相关靶点基因交集及蛋白质互作网络图(PPI)的构建

将核心药物药效成分有效靶点和疾病 SA-AKI 相关靶点导入 venny 2.1.0 平台，绘制韦恩图，获得交集靶点。将共有靶点输入 STRING (<https://string-db.org/>) 数据库，选定物种为“智人”(Homo sapiens)，构建 PPI 蛋白互作网络。运用 Cytoscape3.9.1 软件安装 CytoNCA 插件功能进行拓扑分析。根据 3 个指标：中心度值(betweenness centrality, BC)、紧密中心度值(closeness centrality, CC)、节点连接度值(degreecentrality, DC)筛选出核心靶点。

2.6.4. KEGG 富集分析与 GO 注释分析

运用 DAVID 对核心药物与 SA-AKI 交集靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析, 根据 P 值进行排序, GO 富集分析中 BP、CC、MF 分析取前 10 名条目和 KEGG 分析取前 10 名绘制柱状图和气泡图。

2.6.5. 构建“药物-活性成分-疾病靶点”网络图

将核心药对的活性成分及靶点基因和 SA-AKI 疾病靶点基因等数据输入 Excel 构建为 Network、Type 文件, 然后将其导入 Cytoscape 3.9.1 软件中, 绘制构建“药物-活性成分-疾病靶点”网络图。

3. 结果

3.1. 数据挖掘分析

3.1.1. 文献检索结果

经相关文献数据库检索得到 2857 篇文献, 在通过纳入标准和排除标准筛选后, 最终纳入 45 篇, 可录入的处方 48 首。

3.1.2. 中药使用频次分析

将纳入的 48 首药方组成中的中药名称进行规范化处理后, 一共有 98 味中药, 出现频次总数为 457 次, 频次 ≥ 10 次的中药有 14 味, 频次 ≥ 15 次的中药有 7 味, 将该七味中药按频次由多到少进行排序, 依次为大黄(频次 23, 5.03%)、赤芍(频次 21)、甘草(频次 21)、茯苓(频次 18)、丹参(频次 17)、黄参(频次 17)、黄芪(频次 17)。见图 1。



Figure 1. Traditional Chinese medicines with a usage frequency of ≥ 10 times in the treatment of SA-AKI

图 1. 治疗 SA-AKI 使用频次 ≥ 10 次的中药

3.1.3. 关联规则分析

利用 SPSS Modeler 18.0 软件对 98 味中药之间关联性建立网状图, 发现链接最多的药对是“赤芍-丹参”, “赤芍-黄参”, “大黄-丹参”。然后再通过 SPSS Modeler 18.0 软件对频次 ≥ 10 次的中药进行关联规则分析, 选择中药彼此存在较大关联性组合, 设置置信度(在出现前药的情况下, 后者药出现的频率)为 100%, 支持度(同时包含前药和后者药在所有药物中出现的频率) $\geq 16\%$, 得到治疗 SA-AKI 处方中有 31 组高频药物组合, 按支持度由高到低排序, 前三组分别为“大黄、赤芍 \rightarrow 丹参”“竹叶 \rightarrow 连翘”“丹参、黄参、赤芍 \rightarrow 大黄”, 如表 1 所示。

Table 1. High-frequency herb combinations in the treatment of SA-AKI

表 1. 治疗 SA-AKI 高频药物组合

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比
丹参	大黄 and 赤芍	20.83	100
连翘	竹叶	18.75	100
大黄	丹参 and 黄参 and 赤芍	18.75	100
丹参	黄参 and 大黄 and 赤芍	18.75	100
地黄	水牛角	16.67	100
知母	桔梗	16.67	100
桔梗	知母	16.67	100
连翘	桔梗	16.67	100
甘草	桔梗	16.67	100
连翘	知母	16.67	100
甘草	知母	16.67	100

3.1.4. 聚类规则分析

将使用频数 ≥ 10 次的高频药物通过 SPSS Statistics 27.0 软件作聚类分析，结果见图 2 和图 3，将结果分为三大聚类群，第一类：黄连、黄芩、地黄、连翘、甘草；第二类：赤芍、黄参、丹参、大黄、当归、黄芪；第三类：白术、茯苓、附子。

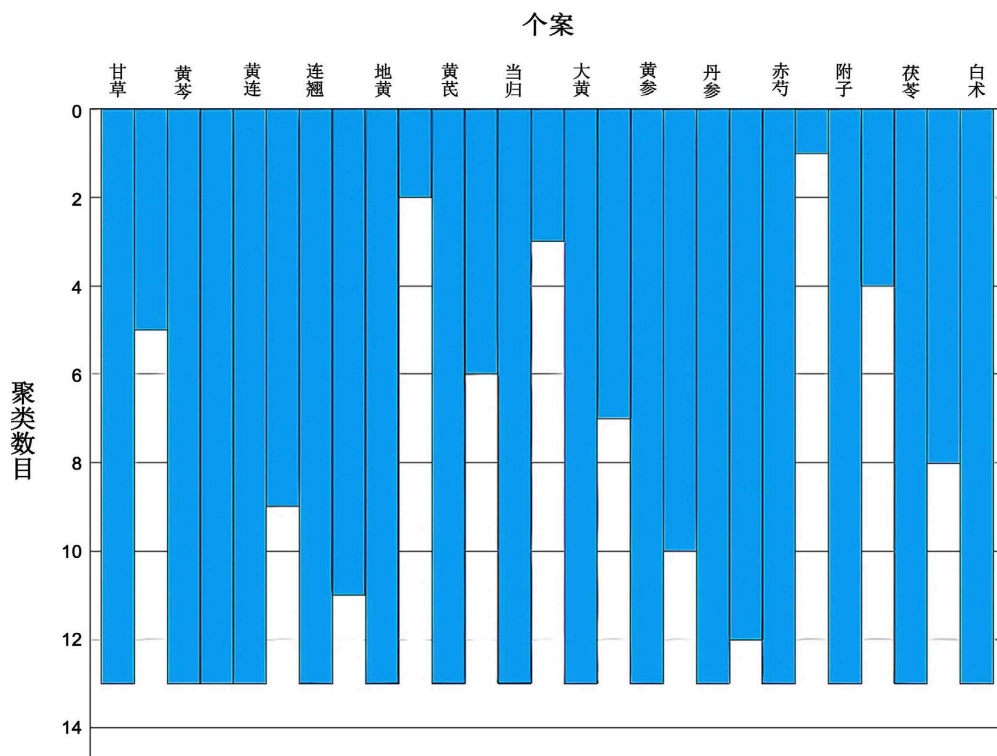


Figure 2. Cluster number diagram for the treatment of SA-AKI

图 2. 治疗 SA-AKI 聚类数目图

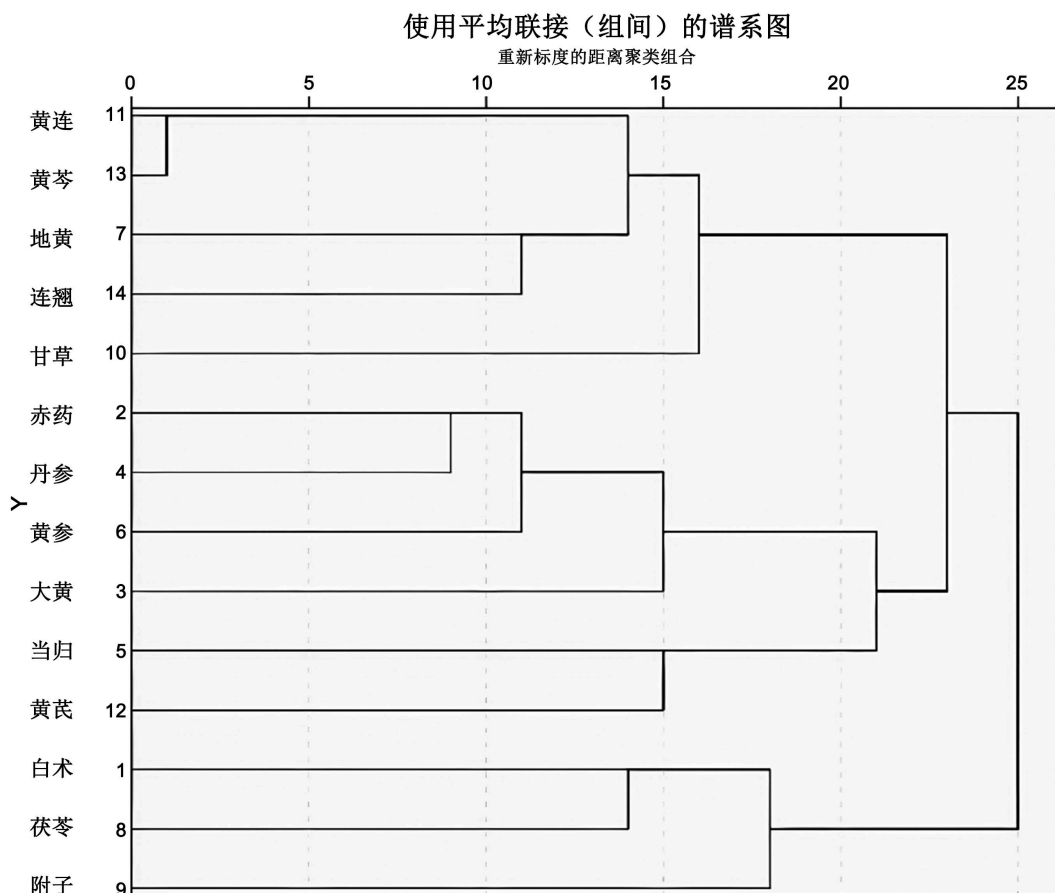


Figure 3. Cluster analysis diagram of herbs for the treatment of SA-AKI
图 3. 治疗 SA-AKI 聚类分析图

3.2. 网络药理学分析

3.2.1. 核心药对有效成分

基于上述关联规则和聚类分析，确定大黄 - 丹参作为核心药对进行网络药理学研究。在 TCMSP 检索药对，并根据药动学参数 $OB \geq 30\%$ ， $DL \geq 0.18$ 作为活性化合物的筛选条件，结果共获得核心药物组合的活性成分 81 个，其中大黄 16 个，丹参 65 个。重复项为 0。

3.2.2. 靶点的筛选

在 PubChem 数据库检索大黄和丹参每个活性成分的 SMILES。并在 Swiss ADME 数据库输入，RUN 后可得出小分子活性信息，以胃肠道吸收为 high，类药性有两个 yes 进行筛选。通过以上操作筛掉未搜索到的 SMILES 的、不符合 high、两个 yes 的活性成分，发现大黄首选的活性成分有 3 个，丹参有 48 个，然后利用 SwissTargetPrediction 数据库检索筛选后活性成分的 SMILES 以预测其作用靶点，下载 csv。最终药效成分的靶点预测大黄有 170 个，丹参有 2614 个，删除重复项后剩余 698 个靶点。而疾病脓毒症急性肾损伤的靶点是通过 GeneCards 数据库以“SA--AKI”为关键词进行搜索寻找，得到 626 个。

3.2.3. 药物靶点与疾病相关基因交集

将网络数据库检索得到的核心药效成分有效靶点和 SA-AKI 靶点基因取交集，并绘制韦恩图(venny 2.1.0)，得到 88 个交集靶点，见图 4。

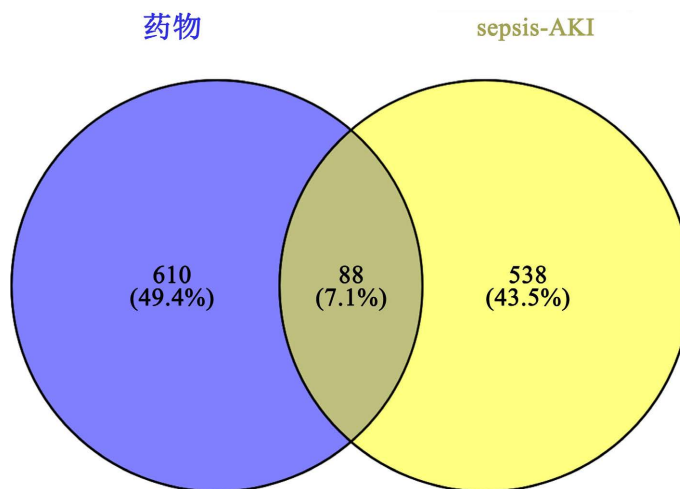


Figure 4. Venn diagram of the intersection between effective targets of core pharmacodynamic components and disease target genes
图 4. 核心药效成分有效靶点与疾病靶点基因的交集韦恩图

3.2.4. 蛋白质互作网络图(PPI)构建

利用 String 数据库对 88 个交集基因靶点进行蛋白互作网络分析, 删除网络中断开连接的节点, 导出得到蛋白互作网络。将 string 数据导入 Cytoscape3.9.1 软件并安装 cytoNCA 插件进行拓扑分析得到 88 个节点, 974 条边。经过 3 个数值筛选: $BC > 76.52272727272721$, $CC > 0.006284041844159128$, $DC > 22.136363636363637$, 结果得到共 19 个节点, 152 条边。每一个节点(Node)代表一个靶点, 边(Edge)为靶点之间的连接线, 代表靶点之间的链接有互作关系, 而每个靶点与其他靶点有联系的边的数量称之为度值(Degree), 度数越大意味着该靶点在网络图中占据的地位越核心[5]。筛选到大黄和丹参治疗 SA-AKI 的 19 个核心靶点, 见图 5, 按度值由大到小排序, 前五名为 IL1B (白细胞介素-1 β)、STAT3 (信号转导及转录激活因子 3)、PPARG (过氧化物酶体增值物激活受体 γ)、CASP3 (半胱天冬酶-3)、HIF1A (缺氧诱导因子-1 α), 推测这些靶点可能是治疗脓毒症 AKI 的关键靶点。该五个关键靶点分别对应 MOL002651、MOL002281、MOL007041、MOL002268、MOL007041。

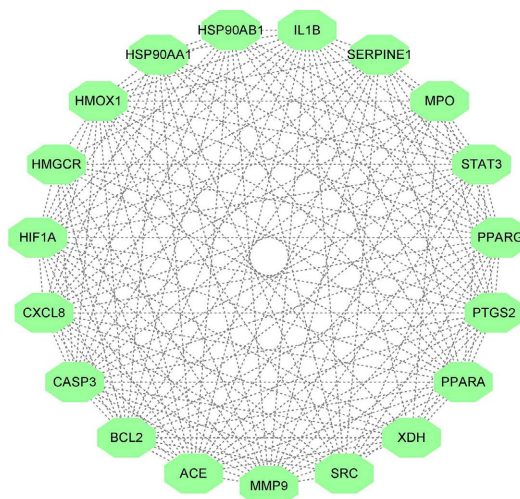
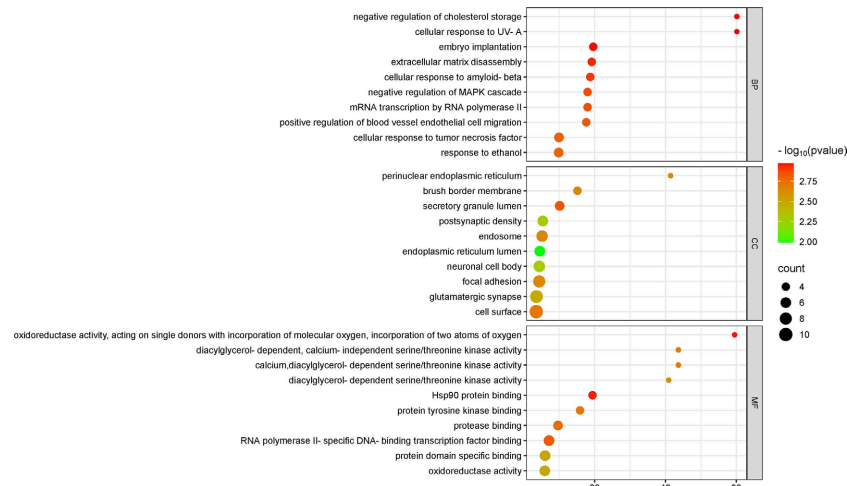


Figure 5. Core targets for the treatment of SA-AKI
图 5. 治疗 SA-AKI 的核心靶点

3.2.5. GO 注释分析和 KEGG 富集分析

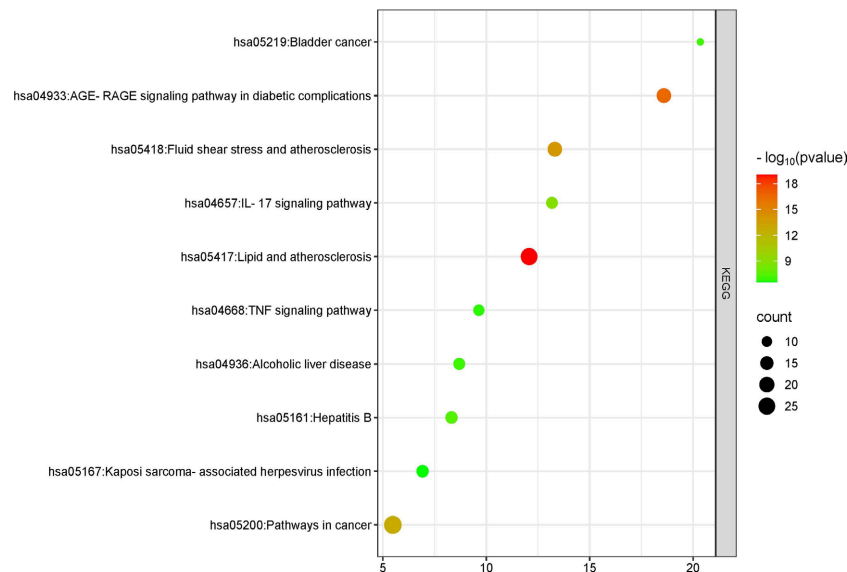
通过 DAVID 对核心药物与脓毒症急性肾损伤的交集靶点进行 GO 及 KEGG 分析, 共富集得到 572 个 GO 功能条目(包括 BP393 个, CC45 个, MF134 个)和 1112 个 KEGG 通路。P < 0.01 作为显著性筛选条件, 并将 PValue 值由小到大进行排序, 选择 GO 富集分析中 BP、CC、MF 和 KEGG 通路中排名前 10 的条目信息通过微生信网站绘制柱状图与气泡图。见图 6~8。



注: 横坐标代表 Fold Enrichment, 纵坐标代表 GO、KEGG 条目, 按 P 值排序。气泡的颜色代表 P 值, 绿色渐变为红色提示可信度由低到高。气泡的大小代表参与信号通路数目, 大气泡提示参与信号通路的数目多, 小气泡则数目少。

Figure 6. Bubble diagram of GO enrichment analysis pathways

图 6. GO 富集分析的通路气泡图



注: 横坐标代表 Fold Enrichment, 纵坐标代表 GO、KEGG 条目, 按 P 值排序。气泡的颜色代表 P 值, 绿色渐变为红色提示可信度由低到高。气泡的大小代表参与信号通路数目, 大气泡提示参与信号通路的数目多, 小气泡则数目少。

Figure 7. Bubble diagram of KEGG enrichment analysis pathways

图 7. KEGG 富集分析的通路气泡图

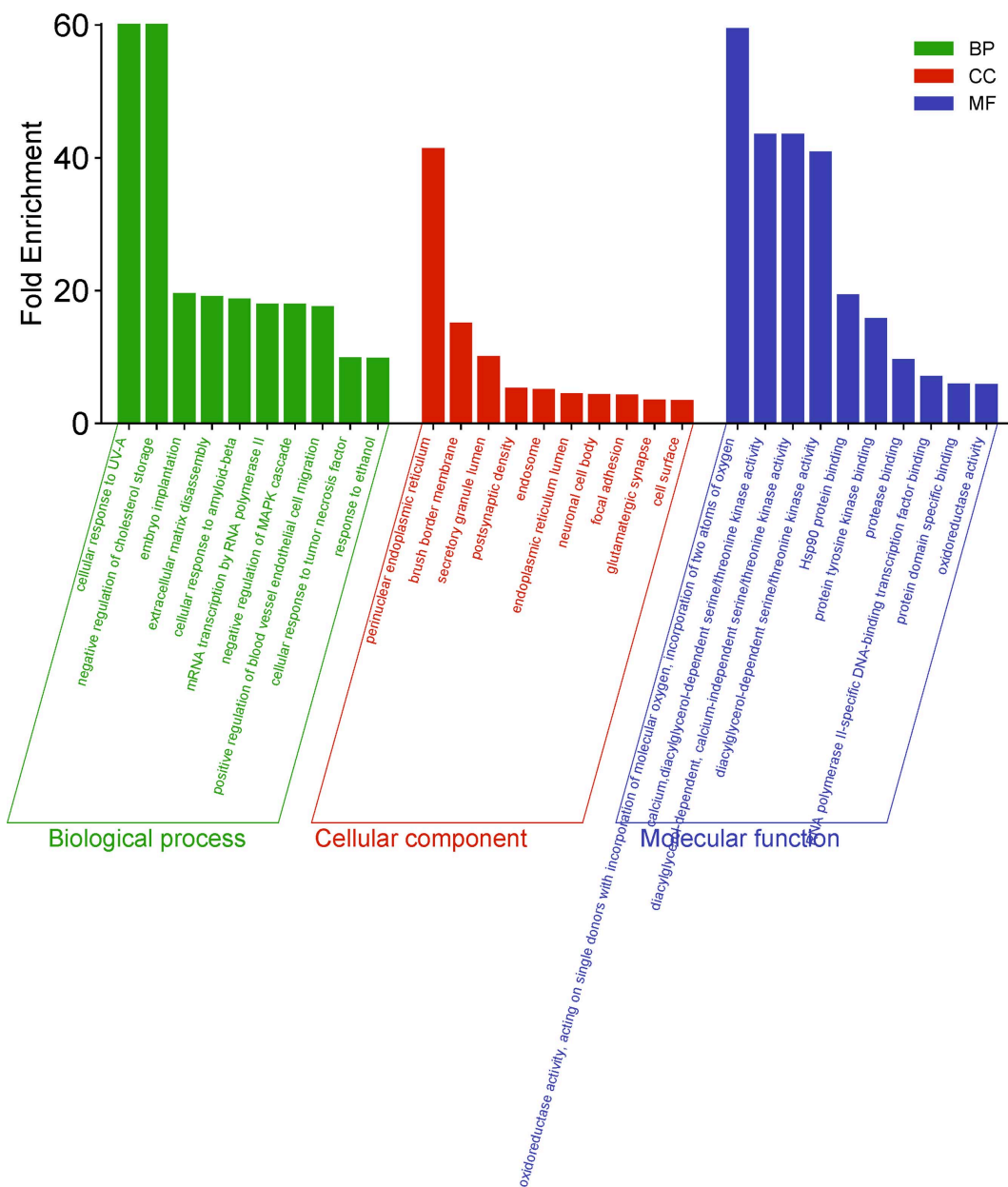


Figure 8. Histogram of GO enrichment analysis pathways of herb pairs in the treatment of SA-AKI
 图 8. 药对治疗 SA-AKI 的 GO 富集分析的通路柱状图

3.2.6. 核心药物 - 活性成分 - 疾病靶点网络的构建

运用 Cytoscape 3.9.1 软件构建核心药物 - 活性成分 - 疾病靶点网络图, 见图 9。准备两个 Excel: Network、Type, Network 文件是将药对有效成分对应的所有靶点基因和疾病的靶点基因, Type 文件是对大黄和丹参各自拥有的有效成分命名为 Drug1、Drug2, 对全部靶点基因命名为 gene, 对脓毒症 AKI 命名为 disease。然后将以上两个文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行作图。菱形代表疾病脓毒症急性肾损伤, 倒三角形代表两味中药, 圆形代表中药的药效成分, 六边形代表靶点。由网络图可看出, 不仅两味中药中的同一活性成分可以作用于多个靶点, 而且同一靶点也可作用于多个活性成分, 形成一个层层相连的多成分、多靶点的调控网络, 最终发挥治疗 SA-AKI 的效果[6]。

合物,通常抑制脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞一氧化氮合酶(iNOS)的表达和一氧化氮(NO)的产生,降低炎症介质和促炎细胞因子的表达,还通过NF- κ B、MAPK、TNF、PI3K-AKT、NF- α 、IL-1 β 、IL-6等信号通路发挥抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤、抑制细胞凋亡,从而达到治疗SA-AKI的效果[11]。香紫苏醇属于二萜类化合物,通过NF- κ B、JAK-STAT、TGF β -Smad、MAPKs等信号通路诱导细胞外基质沉积和肌成纤维细胞分化和增殖功能,改善肾脏纤维化进而对肾脏起到保护作用[12]。丹参新醌D同为二萜类化合物可通过PI3K-AKT、IL-7、HIF-1、TNF等信号通路调节代谢,凋亡,炎症和细胞增殖,达到对肾脏的保护作用[13]。(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,该化合物暂无具体研究报告,而根据其结构推断,它是萘并苯并呋喃的核心骨架,在6位上有一个羟甲基取代基,1位和6位分别有一个甲基,8、9位是双键加氢后的二氢结构,10、11位是二酮结构。这种结构赋予了该化合物一定的化学活性和物理性质,比如分子中的羰基可能参与亲核加成等反应,羟甲基可发生酯化、氧化等反应。但具体性质和应用还需进一步实验和研究来明确。

PPI 蛋白互作网络构建经拓扑学分析后得到节点度值前5位的关键靶点为IL1B(白细胞介素-1 β)、STAT3(信号转导及转录激活因子3)、PPARG(过氧化物酶体增殖物激活受体 γ)、CASP3(半胱天冬酶-3)、HIF1A(缺氧诱导因子-1 α),提示这些基因可能是治疗SA-AKI的关键基因。脓毒症并发AKI涉及多种复杂的病理机制,包括炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、微循环障碍、代谢紊乱和免疫失调等[14]。IL-1 β 是有炎症时释放的炎症因子,炎症标志物之一,属于白细胞介素-1家族,由单核细胞、巨噬细胞等多种细胞产生的,通过降低IL-6、TNF和IL-1 β 的表达水平,从而抑制炎症反应。CASP3(半胱天冬酶-3)是CASP基因编码半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)家族的一种,caspase-3是两种凋亡途径中的终末执行者蛋白酶,在SA-AKI早期,caspase-3表达升高[15],可诱导肾小管上皮细胞等细胞凋亡,使肾脏结构和功能受损,从而加重病情。信号转导和转录激活因子3(STAT3)是细胞因子和生长激素受体信号转导不可或缺的转录因子,通过Janus激酶-信号转导和转录激活因子(JAK-STAT)、核因子 κ B(NF- κ B)以及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,对巨噬细胞极化产生显著影响。STAT3信号传导在调节宿主的炎症反应以及预防慢性炎症状态方面起着关键作用。通过激活JAK-STAT信号通路能够密切协调巨噬细胞表型特征的确立,该通路可刺激急性肾损伤(AKI)中的M1型巨噬细胞,其能体现出抗炎能力[16]。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)是核受体超家族中受配体激活的转录因子,能够使核因子E2相关因子2(Nrf2)等抗氧化信号通路激活,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶的表达和活性增强,肾脏细胞的抗氧化能力提高,从而减少生成氧化应激产物如活性氧(ROS),以减轻氧化应激对肾脏细胞的损伤,结果脓毒症急性肾损伤的诱发几率降低。在脓毒症并发AKI时,肾脏细胞的能量代谢常出现紊乱。PPAR γ 可调节脂肪酸代谢相关基因的表达,促进脂肪酸的摄取和氧化,为肾脏细胞提供更多的能量,维持细胞的正常生理功能,增强肾脏对损伤的耐受性[17]。缺氧诱导因子1(HIF1)是一种转录复合物,它可调节细胞和机体对氧可利用度的稳态反应。HIF1由以下两个亚基组成:HIF1A,一种对氧敏感的亚基;HIF1B,一种组成型表达的亚基。在常氧条件下,HIF1A会迅速经历泛素介导的降解过程。相比之下,HIF1A在缺氧条件下是稳定的。在脓毒症并发急性肾损伤时,HIF-1 α 可能会过度激活,使自噬过程失调,自噬过度或不足都可能导致细胞内物质和细胞器的清除障碍,影响肾脏细胞的内环境稳定,促进肾脏损伤的发展。

GO功能分析结果显示,生物过程(BP)主要涉及激活细胞信号通路、氧化应激反应、炎症反应、免疫调节、影响细胞增殖和分化等,细胞组分(CC)主要涉及蛋白质加工和合成、脂质的合成、内质网腔、谷氨酸能突触、神经元细胞体等,生物功能(MF)主要包括氧化还原酶活性、钙和二酰甘油依赖性丝氨酸/苏氨酸激酶活性、二酰甘油依赖性、钙不依赖性丝氨酸/苏氨酸激酶活性、Hsp90蛋白结合、蛋白质酪氨酸

激酶结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合、氧化还原酶活性、蛋白酶结合等, SA-AKI 的发生和发展与这些生物过程密切相关。根据 KEGG 通路富集分析的结果, AGE-RAGE 信号通路的激活可以使 NADPH 氧化酶的活性增强, 促进 ROS 的产生, 进而引发氧化应激过度激活, 诱导细胞凋亡, 该过程则为 SA-AKI 发病的重要机制[15]; 肿瘤坏死因子(TNF)是众多主要炎症因子之一, 其中 TNF- α 是该信号通路中最主要的激活因子, 由巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞等多种细胞分泌而来, 其能够释放出核因子- κ B (NF- κ B), NF- κ B 进入细胞核, 启动相关基因的转录, 这些基因产物参与炎症反应、细胞增殖和抗凋亡等过程。IL-17 信号通路是一个复杂的细胞内信号转导过程, 它的家族包括 IL-17A、IL-17B 等, T 细胞分泌的特征性细胞因子就是 IL-17A, 它在炎症性疾病或自身免疫性疾病中发挥作用, 其水平的提高促进炎症细胞活化, 从而使脓毒症急性肾损伤病情加重[18]。

综上所述, 首先, 核心活性成分与关键靶点、信号通路的精准关联, 本研究共获得 4 个核心活性成分: 异泽兰黄素、香紫苏醇、丹参新醌 D、(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; 5 个关键靶点: IL1B、STAT3、PPARG、CASP3、HIF1A; 并富集得到 TNF、AGE-RAGE、IL-17、JAK-STAT、NF- κ B 等核心信号通路。结合文献, 将成分-靶点-通路进行精准对应, 具体机制如下: ① 异泽兰黄素靶向 TNF 信号通路与 IL1B 抑制过度炎症: 异泽兰黄素可直接结合 IL1B 并降低其表达, 同时作用于 TNF 信号通路关键节点, 抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化与核转位, 减少下游促炎因子释放, 阻断炎症级联放大, 从而减轻肾小管上皮细胞炎症损伤, 是大黄发挥“清热解毒、通腑泄浊”的重要物质基础。② 香紫苏醇靶向 PPARG 与 AGE-RAGE 通路对抗氧化应激与纤维化: 香紫苏醇高亲和力和结合 PPARG, 激活 PPARG-Nrf2 抗氧化轴, 提升 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性, 清除活性氧(ROS); 同时抑制 AGE-RAGE 通路过度激活, 减少氧化应激产物生成与细胞外基质沉积, 改善肾脏纤维化, 对应 SA-AKI “瘀毒伤肾、氧化损伤”的核心病理环节。③ 丹参新醌 D 靶向 STAT3、CASP3 调控 JAK-STAT 通路抑制细胞凋亡: 丹参新醌 D 可直接作用于 STAT3, 抑制 JAK-STAT 通路异常激活, 调控巨噬细胞极化方向, 减轻肾脏持续性炎症; 同时下调凋亡关键蛋白 CASP3 活性, 阻断肾小管上皮细胞凋亡程序, 减少肾实质损伤, 体现丹参“活血化瘀、保护肾络”的核心药理作用。④ 新型萘并苯并呋喃二酮类成分靶向 HIF1A 改善缺氧代谢紊乱: (6S)-6-(羟甲基)-1,6-二甲基-8,9-二氢-7H-萘并[8,7-g]苯并呋喃-10,11-二酮可结合 HIF1A, 调节肾脏缺氧应答与能量代谢, 纠正脓毒症状态下肾组织缺氧与代谢失衡, 稳定细胞内环境, 与其他成分形成“抗炎-抗氧化-抗凋亡-改善代谢”的协同网络。其次, GO 与 KEGG 富集结果更进一步支持上述机制: 生物过程(BP)集中于炎症反应、氧化应激、细胞凋亡与免疫调控; 细胞组分(CC)涉及内质网、突触与细胞外基质; 分子功能(MF)以氧化还原酶活性、激酶结合与转录因子结合为主; 信号通路则高度富集于 TNF、AGE-RAGE、IL-17 等 SA-AKI 核心致病通路, 与中医“毒、热、瘀、虚”病机高度吻合。该研究是通过数据挖掘、网药方法基于大量数据库的整合分析, 还需实验进一步验证。

5. 不足与展望

本研究将数据挖掘用药规律与网络药理学结合, 明确大黄-丹参为治疗 SA-AKI 的核心药对, 并完成从“临床处方→核心药对→活性成分→关键靶点→信号通路”的完整机制推导, 为临床精准用药提供客观依据。但本研究仍存在一定局限: 研究基于数据库与生物信息学分析, 未开展体内外实验验证; 核心成分与靶点、通路的剂量-效应关系、时序调控规律尚未明确; 新型萘并苯并呋喃二酮类成分的药理活性仍需实验探索。

为验证本研究预测结果的可靠性, 推动机制向临床转化, 建议开展以下具体、可行的实验研究: ① 细胞水平验证: 采用 LPS 诱导人肾小管上皮 HK-2 细胞损伤模型, 分别给予异泽兰黄素、香紫苏醇、丹参新醌 D 干预, 运用 qRT-PCR、WesternBlot 检测 IL1B、STAT3、PPARG、CASP3、HIF1A 的 mRNA 与

蛋白表达;检测 TNF、NF- κ B、AGE-RAGE 通路关键蛋白磷酸化水平;结合 CCK-8、流式细胞术、ROS 荧光探针,评估细胞活力、凋亡率与氧化应激水平,明确核心成分的保护效应与靶点调控作用。② 动物水平验证:建立盲肠结扎穿孔(CLP)诱导的小鼠 SA-AKI 模型,给予大黄-丹参提取物或核心单体灌胃,检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)等肾功能指标;通过 HE、TUNEL 染色观察肾组织病理损伤与细胞凋亡;采用免疫组化/免疫荧光检测肾组织 IL1B、STAT3、CASP3 蛋白表达,在整体动物水平验证药对疗效。③ 机制反向验证:利用 siRNA 干扰或质粒过表达技术,沉默/过表达 STAT3、PPARG 等关键靶点,反向验证核心成分通过调控上述靶点影响 TNF、AGE-RAGE 通路的依赖性,明确“成分→靶点→通路”的因果调控链。

6. 结论

大黄-丹参药对通过异泽兰黄素、香紫苏醇、丹参新醌 D 等核心活性成分,靶向 IL1B、STAT3、PPARG、CASP3、HIF1A 关键节点,调控 TNF、AGE-RAGE、IL-17、JAK-STAT 等信号通路,多维度干预 SA-AKI 的炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、免疫失调与代谢紊乱,体现中医药“整体调节、多靶点协同”的治疗优势。本研究为大黄-丹参治疗 SA-AKI 提供了系统的网络药理学证据,后续需通过细胞与动物实验对核心成分-靶点-通路轴进行验证,进一步完善其分子机制,为临床推广应用提供科学支撑。

参考文献

- [1] 张科凤,刘一诚,尹凤,等. 参曲健脾颗粒联合双歧杆菌四联活菌片治疗脓毒症患者肠道菌群失衡的效果分析[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(4): 778-781.
- [2] 周洁容,朱磊,窦志敏,等. 脓毒症相关急性肾损伤患者肾脏替代治疗时机的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2025, 45(2): 142-148.
- [3] 靳亚敏,赵立新,孙义,等. 电针治疗脓毒症急性肾损伤[J]. 内蒙古医学杂志, 2023, 55(9): 1097-1100.
- [4] 邹子萌,刘然,李卫芬,等. 基于 R 语言数据挖掘的脓毒症中医证型及用药规律分析[J]. 亚太传统医药, 2025, 21(1): 134-141.
- [5] 吴惠娟. 复方贞术调脂方对糖尿病心肌病的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- [6] 黄瑞峰,唐奇,吕波. 基于网络药理学研究保肾排毒汤治疗脓毒症合并急性肾损伤的治疗机制[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2657-2665.
- [7] 曾仪晨,马雨雯,曾榆淞,等. 四妙勇安汤加减化裁治疗脓毒症的研究进展及其应用开发思路与方法[J]. 中草药, 2025, 56(1): 330-339.
- [8] 朱国梁,刘阳,孔立,等. 中医药治疗脓毒症肾损伤的研究进展[J]. 中国中医急症, 2024, 33(10): 1873-1875.
- [9] 丁星星,王建刚,刘新宇,等. 大黄素预处理对脓毒症大鼠急性肾损伤保护作用机制研究[J]. 山西中医, 2023, 39(11): 57-61.
- [10] 邵沙沙,殷惠美,杨家乐,等. 丹参酮IIA 对脓毒症肺微血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国中医急症, 2024, 33(4): 591-594+624.
- [11] 王小俊,陈林霖,方颖. 异泽兰黄素的药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 665-668.
- [12] 张嘉嘉. 香紫苏醇通过抑制 MAPKs/NF- κ B 通路改善糖尿病肾病的炎性机制研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江省医学科学院, 2023.
- [13] 任丽. CYP81C16 参与对醌型丹参酮生物合成的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [14] 张红丽,王勇,田姝琪,等. 血清 SIRT1、HDAC4 水平对脓毒症并发急性肾损伤的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(4): 414-418+424.
- [15] 温慧莉,欧阳莎,顾潇宵,等. 基于网络药理学研究大黄对脓毒症的作用机制[J]. 实用休克杂志(中英文), 2023, 7(2): 90-95.
- [16] Lee, S.H., Kim, K.H., Lee, S.M., Park, S.J., Lee, S., Cha, R.H., Lee, J.W., Kim, D.K., Kim, Y.S., Ye, S.K. and Yang, S.H. (2024) STAT3 Blockade Ameliorates LPS-Induced Kidney Injury through Macrophage-Driven Inflammation. *Cell Communication and Signaling*, 22, Article No. 476. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01841-1>

-
- [17] Kökény, G., Calvier, L. and Hansmann, G. (2021) PPAR γ and TGF β —Major Regulators of Metabolism, Inflammation, and Fibrosis in the Lungs and Kidneys. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10431. <https://doi.org/10.3390/ijms221910431>
- [18] 韩玉娇. 血清 IL-17A、TPOAb 在糖尿病肾病患者中的水平变化及临床意义[J]. 中国卫生工程学, 2025, 34(1): 64-66.