

中药抗深静脉血栓的网络药理学与多靶点机制研究进展

杨溢瀛^{1*}, 孙 秋^{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一医院周围血管病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月6日

摘 要

深静脉血栓(Deep Venous Thrombosis, DVT)病理机制错综复杂, 西医单一靶向药物在临床使用时存在明显短板。而中医药依靠多组分共同起效、多点位调控、多条通路协同干预的特点, 在血栓预防与治疗领域拥有不可替代的研究价值。本文梳理近年来国内外相关文献报道, 系统归纳网络药理学在中药干预DVT方向的各类应用成果, 整理单味药材与经典活血复方抗血栓的分子调控规律, 为后续开展中药抗DVT靶点深度研究、创新中药研发以及临床成果落地转化提供理论参考。本文选取活血通络类代表方剂补阳还五汤、桃红四物汤, 搭配丹参、水蛭、三七等常用活血单味药作为分析载体, 借助网络药理学搭建“活性成分-疾病靶点-信号通路”互作网络, 再利用分子对接模拟验证核心靶点与中药小分子的结合能力。分析结果表明, 中药改善DVT病变主要依靠四条作用路径: 维持体内凝血、抗凝动态平衡、阻断血小板过度活化聚集、修复受损血管内皮、抑制血栓相关炎症连锁反应; 该调控过程核心靶点为F2、AKT1、NF- κ B, 信号通路集中于凝血-纤溶通路、PI3K-AKT通路与NF- κ B炎症通路。目前将网络药理学与分子对接相结合, 能够清晰地阐释中药、复方多成分协同抗DVT的作用规律, 但该领域仍存在不少待解决问题, 适配中医辨证体系的病证结合动物模型较为稀缺、公共数据库靶点预测存在一定假阳性、静态网络模型无法还原血栓全程动态病理改变。后续研究可融合多组学检测、人工智能预测模型等新技术, 弥补现有研究体系的不足, 助力中药抗DVT机制研究朝着精准化、标准化方向推进。

关键词

下肢深静脉血栓, 中药活性成分, 网络药理学, 分子对接, 多靶点机制

*第一作者。

#通讯作者。

Research Progress on Network Pharmacology and Multi-Target Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in Treating Deep Venous Thrombosis

Yiying Yang^{1*}, Qiu Sun^{2#}

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

²First Department of Peripheral Vascular Diseases, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 6, 2026

Abstract

Deep venous thrombosis (DVT) features complicated pathological mechanisms, and single-target drugs cannot fully meet clinical treatment demands. Benefiting from multi-component, multi-target and multi-pathway regulatory features, traditional Chinese medicine (TCM) shows distinctive advantages in preventing and curing thrombotic disorders. This paper sorts out domestic and foreign research documents published in recent years, summarizes the application of network pharmacology in exploring TCM intervention against DVT, and sorts out the molecular regulatory mechanisms of single herbs and classic formulas for anti-thrombosis, so as to lay theoretical foundations for follow-up targeted mechanism research, new drug development and clinical transformation of anti-DVT TCM preparations. Representative meridian-unblocking formulas Buyang Huanwu Decoction and Taohong Siwu Decoction, as well as common blood-activating herbs *Salvia miltiorrhiza*, leech and *Panax notoginseng* are selected as research objects. The interaction network of active ingredients, disease targets and signaling pathways is constructed via network pharmacology, and molecular docking simulation is performed to test the binding activity between core protein targets and herbal small molecules. The analytical results reveal that TCM relieves DVT lesions through four major regulatory modes: stabilizing the dynamic balance of coagulation and anticoagulation, restraining excessive platelet aggregation and activation, repairing damaged vascular endothelium, and suppressing inflammatory cascade reactions induced by thrombosis. F2, AKT1 and NF- κ B are the core regulatory targets, and the dominant signaling pathways include coagulation-fibrinolysis pathway, PI3K-AKT pathway and NF- κ B inflammatory pathway. Joint application of network pharmacology and molecular docking has become an effective method to interpret the synergistic anti-DVT mechanism of single herbs and compound prescriptions. Even so, the existing research system still has obvious limitations, including insufficient syndrome-disease combined animal models matching TCM differentiation theory, inevitable false positive data in database target prediction, and the inherent defect that static network models fail to reflect dynamic pathological changes during DVT progression. In further research, integrated multi-omics detection and artificial intelligence prediction models can be adopted to make up for current research deficiencies, and drive the research on TCM against DVT to develop in a precise and standardized direction.

Keywords

Deep Venous Thrombosis, TCM Active Ingredients, Network Pharmacology, Molecular Docking, Multi-Target Mechanism



1. 引言

下肢深静脉血栓(DVT)是临床十分常见的周围血管病变,该病主要病理变化为下肢深静脉血管内血液发生非正常凝固,血栓形成后堵塞静脉管腔,最终造成机体静脉回流受阻。患者日常典型临床表现包含下肢肿胀、患处疼痛、皮肤色素沉着等,若未能及时干预,病情持续进展后会继发肺栓塞(PE),严重情况下会直接造成患者猝死,危及生命安全[1]。现有流行病学相关研究数据表明,国内住院患者下肢深静脉血栓发生率维持在1.2%~11.2%区间,伴随临床高危人群不断增加,该病每年的发病总人数依旧保持上升态势[2]。现阶段西医临床针对DVT的常规治疗方案主要分为抗凝治疗与溶栓治疗两类,常用药物分别为华法林、利伐沙班以及尿激酶,但这类西药单一靶向作用明显,临床应用缺陷较为突出,普遍存在出血不良反应风险高、长期用药易出现耐药、患者停药后血栓复发率居高不下等诸多问题[3]。

中医药用于预防和治疗深静脉血栓有着长久的临床应用历史,《黄帝内经》《伤寒杂病论》两部经典中医古籍提出的活血化瘀、祛湿通络治疗法则,至今依旧广泛应用于脉络瘀阻类疾病的临床诊疗工作中。大量现代药理试验也进一步证实,丹参、黄芪、当归等临床常用活血补气中药材,其内含的丹参酮、黄芪甲苷、阿魏酸等活性物质,能够发挥抗凝、抗炎、改善机体血液循环障碍等多重药理功效[4]-[6]。但中药本身具备多成分共同起效、多靶点协同调控的特点,作用机制错综复杂,依靠以往传统单一靶点、单一通路的研究手段,很难完整阐释中药各类组分之间的协同作用规律,因此行业内一直需要更高效、更系统的研究技术来解决这一研究难题。

网络药理学核心依托系统生物学、生物网络分析及多维度调控理念,搭建起“中药成分-作用靶点-疾病通路”可视化调控网络,能够快速挖掘中药药物与深静脉血栓疾病之间潜在的作用关联。该技术聚焦生物整体网络的综合药效调控作用,和中医一贯强调整体诊疗理念高度契合,能够完美适配中药复杂药效机制解析工作,也为中药机制探究、中药新药研发提供了契合中医理论特色的全新研究手段,目前在国际药物研究领域被称作新一代药物研发模式[7]。分子对接属于计算机辅助药物模拟技术,该技术遵循几何互补、能量互补、化学环境互补三大基本原则,依托已知结构的受体蛋白与药物配体,模拟分子之间的结合反应,预测中药活性成分和对应靶点蛋白的结合方式以及结合亲和力,进而验证网络药理学筛选得出的核心靶点与作用关系,提升生信预测结果的可靠性[8]。

网络药理学联合分子对接两种技术,能够从宏观网络调控与微观分子结合双重层面解析中药药效机制,成为目前中药抗DVT机制研究的可靠技术组合。值得深入追问的是:网络药理学所呈现的“成分-靶点-通路”网状关联,究竟在多大程度上能够真正揭示中药复方“整体调节”优于单体成分“线性叠加”的科学内涵?当前大量研究止步于将各单体的作用靶点机械罗列求和,据此宣称“多靶点协同”,却鲜有对“协同”本身的定义与量化标准作出严格界定。这一方法论层面的模糊,正是导致网络药理学研究结论同质化、后续实验验证通过率极低的核心症结所在[7]。本文并非旨在简单罗列已报道的活性成分与靶点,而是紧扣上述核心问题,重构抗DVT网络药理学研究的评述框架:首先,系统梳理抗DVT中药活性成分的筛选策略与调控网络;其次,对当前主流数据库、PPI网络算法及富集分析的统计学假设进行方法论层面的审视[7][9],剖析其天然缺陷如何导致“伪整体调节”的假象;继而,基于分子对接与机制验证,客观评估当前研究在多大程度上验证了真实的协同效应;最后,针对现有静态模型与动态病理脱节等痛点,提出融合多组学与新技术路径的破局方向[10],以期中药抗DVT研究从“数据堆砌”走

向“机制洞见”提供方法论参考。

2. 网络药理学：中药抗 DVT 活性成分筛选与机制研究

2.1. 抗 DVT 的中药活性成分分类

中药能够发挥抗深静脉血栓作用，核心依靠药材内部各类小分子活性物质协同起效。结合现有化学成分研究结果，按照化学结构差异以及药材来源进行划分，目前已被证实具备抗 DVT 药理作用的中药活性成分，可划分为黄酮类、生物碱类、酚酸类、萜类以及多糖类五大主流类型[11]-[13]，各类成分具体信息及药理作用详情如表 1 所示。

Table 1. Classification of anti-DVT active ingredients in traditional Chinese medicine
表 1. 中药抗 DVT 活性成分分类

类别	代表性活性成分	来源中药	作用机制
黄酮类	黄芪甲苷、槲皮素	芦丁、黄芪、银杏叶、槐花	抗氧化、抗炎、改善微循环
生物碱类	川芎嗪、小檗碱、莲心碱、水蛭素	川芎、黄连、莲子心、水蛭	抑制血小板聚集、调节凝血因子活性
酚酸类	阿魏酸、丹参素、绿原酸	当归、丹参、金银花	抗血栓形成、保护血管内皮
萜类	丹参酮II A、穿心莲内酯	丹参、穿心莲	抗炎、抑制凝血酶活性
多糖类	黄芪多糖、当归多糖	黄芪、当归	调节免疫、改善血液流变学

2.2. 活性成分筛选方法

在网络药理学普及之前，科研人员筛选具备抗血栓效果的中药活性物质，基本依靠体外细胞检测、动物体内药效试验完成验证，凝血时间测定、血小板聚集功能检测都是业内常用评判手段。传统实验模式存在诸多难以规避的缺陷，单次试验可检测样本数量少，整体筛选耗时久、人力成本高；并且仅能单独评判某一种成分对单个靶点的干预效果，很难还原中药多组分共同作用、多靶点相互配合的真实药理特征，适用场景十分受限。网络药理学则充分利用各类开源生物信息数据库完成交叉比对分析，中药化学成分库选取 TCMSP、TCMID、GeneCards、OMIM 用于收录 DVT 相关疾病靶点，依靠成分与靶点双向匹配的分析逻辑，批量快速筛选能结合 DVT 致病靶点的潜在活性组分，有效弥补传统筛选手段效率低、覆盖不全的缺陷[14]。

丹参作为临床常用活血药材，相关研究案例能够清晰体现该筛选手段的优势。研究人员将口服生物利用度(OB)、类药性(DL)作为筛选标准，通过 TCMSP 数据库筛选出 36 种可被人体吸收的丹参活性化合物；再结合 DisGeNET、GeneCards 数据库汇总全部 DVT 致病靶点，构建“化合物-靶点-疾病”可视化调控网络，筛选网络核心节点后得到 ESR1、APP、FOS、MMP9 等关键靶点，上述靶点大多富集于 IL-17、TNF、NF-κB 三类和血栓、炎症密切相关的信号通路[15]。

2.3. 网络药理学在抗 DVT 机制研究中的应用

2.3.1. 构建“成分-靶点-疾病”网络

1) 成分-靶点网络构建

完成中药活性组分、疾病相关靶点的筛选收集工作后，行业内普遍采用 Cytoscape 可视化分析软件导入两组数据并完成映射处理，生成可视化的“药物成分-疾病靶点”调控网络图谱。这套网络图拥有统一的解读逻辑：图中每一个独立节点分别代表某一味中药的活性成分或是 DVT 相关作用靶点，节点之间相连的线条，用来表示该活性成分能够对应靶点产生激活、抑制等不同调控效果。大量已发表研究数

据能够证明,单一中药活性分子能够同时干预多个蛋白靶点。以丹参酮IIA 为例,该物质可同步作用于 PTGS2、AKT1、MAPK1 等多个参与血栓形成的关键靶点,由此形成节点繁多、关联复杂的调控网络,这一特点也恰好印证了中药整体多靶点调节的药理特点[16]。

2) 靶点预测

研究人员获取 DVT 相关靶点主要依靠两类渠道,一是检索 CNKI、PubMed 等中外文献库人工筛选相关文献,二是批量调取各类公共生物信息数据库的数据,整套筛选流程具备标准化、可重复操作的特点。完整操作步骤如下:以“下肢 DVT”作为检索关键词,从 GeneCards、OMIM 主流疾病数据库批量导出疾病相关靶点;再借助 TCMSP 数据库汇总目标中药全部活性成分以及对应的人体作用靶点;将两类靶点数据导入 STRING 平台搭建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,按照 Degree 值 $\geq$ 平均度 2 倍的标准筛选网络核心靶点[9]。有学者专门围绕丹参干预 DVT 开展靶点预测工作,筛选得到 70 个丹参作用靶点、1291 个 DVT 疾病靶点,取交集后得到 34 个药物与疾病共有靶点,包含 ESR1、APP、FOS、MMP9、NR3C1、CASP3、MYC 等关键调控蛋白[17]。

3) 通路富集分析

为厘清交集靶点参与的生物学活动与信号传导通路,研究人员会开展 GO 基因功能注释、KEGG 通路富集解析,DAVID、Metascape 和 R 语言 ClusterProfiler 程序包是业内使用频率较高的分析工具。依托富集分析结果,能够锁定中药产生抗血栓效果的核心通路,完整梳理分子层面调控逻辑。有研究提取茵陈干预 DVT 的核心靶点完成 KEGG 富集,靶点大量聚集在血栓、炎症相关通路,涵盖 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路、松弛素信号通路、NF- κ B 信号通路、Toll 样受体信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、C 型凝集素受体信号通路[18]。

2.3.2. 关键通路解析

1) 凝血与纤溶通路

凝血与纤溶通路是保障血液正常循环、防止血栓异常增生的核心通路,各类中药活性成分可作用于通路内多个节点,双向调节凝血、纤溶动态平衡,作用模式分为三类:第一,直接压制凝血因子活性,丹参酮IIA 能够抑制凝血酶 F2、凝血因子 FX,中断凝血瀑布链式反应[19];第二,提升内源抗凝蛋白表达,黄芪皂苷可提高 PGI₂、NO 水平,增强机体自身抗凝能力[20];第三,激活纤溶系统,阿魏酸上调 t-PA 表达,加速微小血栓溶解消散[21]。海量网络药理学数据证实,F2、PLAT、PLG 是该通路三大核心靶点,丹参酮IIA、阿魏酸、川芎嗪等多种活血活性成分均可与上述靶点直接结合发挥作用[22]。

2) PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路直接管控血管内皮细胞生理状态,是维持血管完整、阻断血栓早期形成的关键通路。血管内皮遭受外界损伤刺激后,磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)快速活化,依靠调节亚基磷酸化触发级联反应,启动下游 VEGF 基因转录,维持血管舒张能力,从源头减少血栓发生概率[23]。已有药理实验证实,黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1 可分别结合 PIK3CA、AKT1 靶点,正向激活 PI3K/AKT 通路,修复破损内皮屏障,改善内皮功能紊乱带来的血栓高危状态[24] [25]。

3) NF- κ B 信号通路

核转录因子 κ B(NF- κ B)是机体炎症反应的中枢调控因子,也是血栓炎症交互发病机制中的关键节点。该通路被外界刺激激活后,NF- κ B 会发生核转位,进入细胞核内启动下游白细胞介素 IL-6、肿瘤坏死因子 TNF- α 等多种促炎基因的转录与表达,加重血管局部炎症损伤,加速血栓形成与发展[26]。侯道荣等学者开展的相关实验证实,丹参酮IIA 等中药活性成分能够抑制基质金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 表达,同时阻断 TLR4/I κ B- α /NF- κ B 信号通路活化,减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子释放,减轻血管

壁炎症损伤, 最终实现抗血栓炎症的治疗效果[27]。

4) VEGF 信号通路

血管内皮生长因子(VEGF)主导血管内皮细胞增殖、迁移以及血管新生全过程, 血管新生异常同样会破坏静脉血管稳态, 间接加重静脉血流紊乱与血栓风险。杨婷等研究发现, 川芎嗪能够诱导异常内皮细胞凋亡, 下调环氧化酶-2(COX-2)表达, 打破体内血栓素 A₂ 与前列环素的动态平衡, 破坏异常新生血管管壁结构, 以此抑制多种肿瘤组织病理性血管生成, 包括胃癌、黑色素瘤、结直肠癌等; 除此之外, 人参皂苷 Rg1 可通过下调 MMP2、MMP-9 及 VEGF 蛋白表达, 阻断黑色素瘤内部异常血管新生, 维护血管微环境稳定[28]。

3. 分子对接技术: 中药活性成分与靶点相互作用的分子机制验证

3.1. 活性成分与关键靶点的结合活性验证

网络药理学仅能从大数据层面预测药物成分与疾病靶点的潜在关联, 预测结果存在一定假阳性, 而分子对接能够量化二者之间的结合自由能、结合模式等参数, 直观验证前期生信分析筛选出的核心靶点可靠性, 从分子层面佐证中药活性成分的真实作用机制。

不少科研工作者借助分子对接技术验证药物分子和靶蛋白的结合能力, 陶淦团队[29]的试验就具备典型参考意义。该研究选取丹参核心活性物质丹参酮IIA 与凝血酶(FIIa)开展对接仿真, 模拟结果可见, 丹参酮IIA 的脂肪侧链可嵌入凝血酶活性中心的疏水口袋, 通过范德华力、疏水相互作用构建稳定结合构象, 直接抑制凝血酶的催化活性, 打断纤维蛋白原转化为纤维蛋白的反应流程, 以此起到抗凝、阻止血栓生成的作用。魏鸿鑫等人[30]则围绕中药单体抑制血小板活化的分子机理展开探究, 将阿魏酸与血小板表面血栓素 A₂ 受体(TP 受体)进行对接分析。数据显示, 阿魏酸的苯环结构可以贴合受体疏水区域, 分子上的羟基基团还能与受体氨基酸残基生成氢键, 由此阻断 TP 受体介导的下游活化信号, 避免血小板过度聚集。

上述两组试验充分说明, 分子对接能够清晰还原中药活性成分与靶点之间的结合模式, 为网络药理学预测得出的成分-靶点相互作用关系, 提供直观、可信的分子层面实验支撑。

3.2. 信号通路关键节点的调控机制

除单一靶点结合验证外, 分子对接还可精准定位信号通路关键蛋白节点, 阐明中药活性成分调控整条通路活化状态的微观机制, 补齐网络药理学宏观通路分析的短板。

孙小丽等[31]借助分子对接探究中药复方干预炎症相关通路的内在机制, 结果发现抗静脉血栓方中的槲皮素、木犀草素等活性单体, 可精准结合晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的配体结合区域, 占据受体活性位点后, 能够阻断 AGEs、S100 蛋白等内源配体与 RAGE 的结合反应, 从上游抑制 NF- κ B 信号通路激活, 减少下游 VCAM-1、ICAM-1 等黏附分子与炎症因子释放, 缓解血管内皮炎症损伤, 阻断血栓炎症级联反应。王晓栋等[32]针对血管内皮修复通路展开研究, 通过对接试验发现参附注射液中的人参皂苷 Rg1 可结合 VEGFR2 酪氨酸激酶结构域, 改变受体空间构象, 进而激活下游 PI3K/Akt/eNOS 信号通路, 推动内皮细胞合成一氧化氮(NO), 促进血管内皮细胞增殖修复, 加快血栓损伤部位血管内皮愈合。

3.3. 指导中药活性成分优化与新药设计

结合分子对接结果与药物构效关系(SAR)分析, 能够明确中药活性成分药效基团与受体结合的空间特征, 为天然小分子药物结构修饰、衍生物优化提供明确设计思路。有研究通过丹酚酸 B 与 VEGFR2 对接结果分析发现, 丹酚酸 B 自身苯丙酸结构会和受体 ATP 结合位点产生空间位阻, 降低二者结合能力; 后

续通过添加柔性连接链、开展羟基化结构修饰,可增加分子氢键结合位点,有效提升丹酚酸 B 和靶蛋白的结合亲和力,优化药物分子药效[33][34]。

除此之外,在抗 DVT 新型中药研发以及中药复方配伍优化工作中,分子对接技术还能用来筛选适配性最佳的中药单体联用方案。相关联合分子对接实验结果证明,大黄素和槲皮素能够分别结合凝血酶的不同亚基结合位点,两种活性成分作用区域互不重叠,可协同抑制凝血酶活性,抗凝作用明显优于单一单体用药。该结论也从分子机制层面,阐明了中药复方配伍实现一加一大于二增效作用的科学原理[32]。总体来看,依托靶点结合验证、构效关系分析、药物结构优化一体化的研究思路,能够有效提升中药活性成分挖掘、抗血栓新药研发以及复方配伍改良的整体效率与靶向精准度。

4. 中药活性成分对抗 DVT 的整体协同调控机制

整合前文网络药理学靶点预测结果与分子对接微观验证数据不难发现,中药各类活性物质干预 DVT 疾病进程,并非通过单一靶点或单一通路独立发挥药效,而是依托多成分、多靶点、多通路互相协同、共同调控,最终起到防治血栓的作用,其整体作用机制可归纳为四大核心调控方向。立足于中医辨证论治理论分析,现代医学下肢深静脉血栓,归属于中医“股肿”“脉痹”范畴,该病核心发病病机为瘀血痹阻脉络、湿热之邪下注下肢,临床主流治疗法则为活血化瘀、清热利湿[35]。结合前文通路富集分析结果可知,PI3K-AKT-eNOS 通路主要负责维持血管内皮细胞稳态,NF- κ B 信号通路主要调控机体促炎因子的释放水平,两条关键通路的调控规律,与中医通脉利水、清热解毒的治则高度契合,中西医理论存在明确的内在关联。后续开展多组学联合研究过程中,若同步纳入患者舌象、脉象等客观中医证候指标,可进一步构建贴合临床实际发病特征、更加完善的病证结合网络分析模型。

4.1. 调节机体凝血与抗凝动态平衡

中药活性成分能够作用于凝血反应的多个关键环节,双向调节机体凝血与抗凝功能。一方面抑制 F2、FX、FII 等凝血因子的活性,另一方面上调 AT-III、蛋白 C 等抗凝蛋白的表达水平,同时调节凝血酶-抗凝血酶复合物的生成含量,进而纠正机体失衡的凝血抗凝系统。已有相关研究表明,丹参酮IIA 可直接作用于凝血酶活性区域,阻碍纤维蛋白原发生转化,抑制凝血进程[19];水蛭素[36]能够和凝血酶产生特异性结合,占据凝血酶底物结合位点,从源头阻断凝血级联反应的有序进行。

4.2. 减轻血管局部炎症损伤

药物分子靶向作用于 NF- κ B、MAPK 等炎症核心通路,减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子分泌,阻止白细胞黏附于血管内皮表面。金鸣团队[37]开展细胞试验证实,羟基红花黄色素 A(HSYA)能够明显下调血管内皮细胞内 IL-1 β 、IL-6、ICAM-1、VCAM-1 多种炎症介质的 mRNA 表达量,有效抑制血管局部炎症反应。

4.3. 修复并优化血管内皮生理功能

激活 PI3K-AKT-eNOS 通路,推动细胞合成 NO 与 PGI₂,提升血管舒张能力,强化血管自身抗血栓效果;同步提高血栓调节蛋白(TM)、肝素样分子表达,恢复内皮细胞自带的抗凝作用。张前等人[38]通过试验证明,羟基红花黄色素 A 可显著抑制异常新生血管增生,该药效的实现途径包含下调碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其受体 VEGFR (flt1)的 mRNA 表达。

4.4. 激活体内纤溶系统加速血栓溶解

中药活性成分可以上调组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、尿激酶(u-PA)的表达水平,同时减少纤溶酶原

激活物抑制剂-1(PAI-1)的分泌, 以此加速血管内沉积纤维蛋白的降解与清除。临床基础研究案例可以佐证该机制: 丹参酮IIA 能够抑制凝血酶(F2)活性, 促进纤溶酶原(PLG)向纤溶酶转化, 同时下调 PAI-1 表达、升高 t-PA 含量, 从多维度激活机体纤溶系统[19]; 阿魏酸主要通过促进 t-PA 表达, 进一步强化机体自身纤溶功能, 发挥溶栓作用[21]。

为直观阐明四项作用机制之间的协同关系, 以及各通路关键调控靶点的内在联系, 本文汇总全文研究结果, 绘制中药活性成分抗 DVT 多靶点整合机制示意图, 具体见图 1。该示意图以各类中药活性小分子为核心, 分别延伸出调节凝血-抗凝平衡、抑制血管炎症损伤、保护血管内皮功能、激活体内纤溶系统四大调控通路, 并且完整标注各通路核心靶点与典型中药活性成分, 能够更直观、全面地体现中药依托多成分、多靶点、多通路网络模式干预 DVT 的整体调控特征。

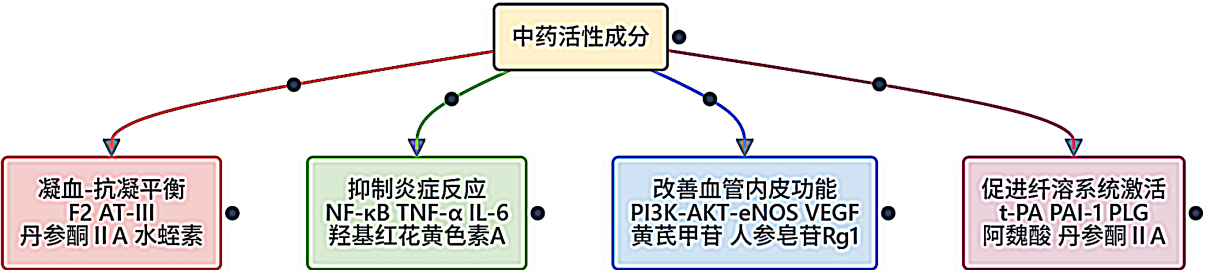


Figure 1. Schematic diagram of the multi-target integrated mechanism of traditional Chinese medicine active ingredients against deep venous thrombosis

图 1. 中药活性成分抗深静脉血栓的多靶点整合机制示意图

5. 领域研究进展、现存难题与未来发展思路

5.1. 当前取得的研究进展

5.1.1. 发掘以往未被关注的潜在作用靶点

以往关于中药防治 DVT 的前期研究存在研究视角单一的问题, 多数研究仅聚焦凝血相关因子开展药效评价, 研究覆盖面较为狭窄。而在网络药理学技术不断推广应用之后, 越来越多研究证明, 中药活性成分除作用于凝血系统外, 还可调节 VEGF(血管内皮生长因子)、PDGF(血小板衍生生长因子)等关键蛋白表达。上述两种靶点贯穿静脉血管重塑整个病理过程, 也为后续围绕血管重塑方向开展 DVT 防治研究, 提供了新的切入点与研究思路[39]。

5.1.2. 阐明中药多组分协同起效的内在规律

中药药对与复方在 DVT 防治中具备良好疗效, 其核心优势在于方剂内多种活性组分可产生协同调控作用。临床常用活血药对丹参-三七, 可同时调控凝血异常、血管炎症相关的多种代谢小分子, 依靠多通路协同作用抑制血栓形成。而丹参-川芎药对主要依托 PI3K/AKT 信号通路发挥药理作用, 可降低脊髓损伤模型大鼠体内活性氧、丙二醛水平, 改善机体氧化应激损伤, 进而缓解脊髓继发性损伤[40]。

5.1.3. 为天然活性分子的结构改造提供理论依据

借助分子对接的模拟结果, 可以精准锁定中药活性成分和靶蛋白相结合的关键作用位点, 基于该结构信息可对化合物化学骨架进行定向修饰优化, 进而增强小分子药物与对应靶点的结合亲和力。王汝涛等人[41]设置对照实验后发现, 针对 ADP 诱发的血小板聚集反应, 阿魏酸乙酯的抑制作用显著强于母体化合物阿魏酸。除此抗血小板药效之外, 该衍生物还可减轻 CCl4 所致小鼠急性肝损伤, 降低肝组织中丙二醛(MDA)蓄积量, 同时上调肝脏超氧化物歧化酶(SOD)表达水平, 强化机体抗氧化能力与肝

脏解毒功能。

5.2. 现阶段研究存在的短板与优化方向

5.2.1. 靶点预测存在固有缺陷, 需要完善预测体系

目前主流生物信息数据库如 GeneCards、TCMSP 仍存在一定应用短板, 现有数据库收录的数据无法囊括长链非编码 RNA、微小 RNA 以及表观遗传调控相关靶点等近年来新发现的 DVT 致病靶点。除此之外, 中药活性成分进入机体后会发生一系列体内代谢反应, 其代谢产物的作用靶点, 往往和体外数据库预测结果存在较大偏差, 进一步升高靶点预测的假阳性率。这类误差主要来源于算法本身的固有缺陷, 以及不同数据库数据整合不统一等问题。针对该问题, 后续研究可结合 TCMSP、SwissTargetPrediction、HERB 三大数据库开展交叉验证, 同时引入基于深度学习的 AI 靶点预测模型, 突破传统研究仅筛选已知靶点的局限, 进一步挖掘未被发现的新型 DVT 相关作用靶点。

5.2.2. 现有静态网络存在缺陷, 需构建融合血流动力学的动态模型

下肢 DVT 的病理发展过程牵扯机体多器官、多系统共同参与调控, 而现阶段大部分网络药理学分析模型, 均依托单一时间节点的静态疾病靶点数据构建。这类模型没有纳入静脉壁剪切应力、静脉瓣区域湍流强度等关键血流动力学参数, 同时也忽略了血管壁力学特性、机体局部微环境等重要影响变量, 和真实体内病理环境差距较大。因此后续相关研究应当跳出静态网络模型的研究局限, 构建具备时序变化特征的动态靶点调控网络, 把各类血流动力学参数作为动态变量融入分析模型, 建立更贴合人体真实发病过程、仿真精度更高的 DVT 病理模拟系统。

5.2.3. 体内药效验证较为薄弱, 血管类器官芯片可作为新型体外评价工具

现阶段多数相关研究仅止步于分子对接模拟以及细胞体外实验, 对应的体内动物药效学实验与临床样本验证研究较为匮乏。这类单一体外研究模式难以还原人体复杂内环境下, 中药活性成分真实的分子调控机制, 也在很大程度上制约了基础实验成果的临床落地转化进程。针对这一研究短板, 后续研究可以引入基于微流控技术制备的血管类器官芯片, 精准复刻 DVT 从发病到进展的完整病理过程, 在高度模拟人体生理环境的条件下开展药效评价, 进而构建“体外芯片初筛-动物模型验证-临床样本数据校准”一体化的三级药效验证体系。

6. 结论

下肢 DVT 发病过程会同步造成凝血系统、炎症反应、血管内皮功能等多条生理系统紊乱, 具备发病机制复杂、多环节共同参与的特点。依托网络药理学手段筛选得到 F2、AKT1、NF- κ B 等核心靶点, 以及凝血-纤溶通路、PI3K-AKT 通路、NF- κ B 通路等关键信号通路, 能够清晰反映各类中药活性成分依靠多成分、多靶点、多通路协同起效的独特调控优势, 这也是中药相比单一西药治疗的核心特色。分子对接技术依托结构生物学原理, 直观验证中药活性成分与对应靶点蛋白之间存在直接结合作用, 为网络药理学大数据预测的调控关系提供了分子层面的真实佐证。

目前该领域的研究仍存在诸多不足之处, 现有实验大多侧重探究单一中药单体成分的抗血栓机制, 对于中药复方配伍产生的协同药理效应探究不够透彻。与此同时, 体内药效验证以及临床试验等临床转化相关研究较为薄弱, 该领域研究体系仍有待进一步完善。未来可将网络药理学、分子对接技术与人工智能算法进行深度结合, 同时联合单细胞测序、代谢组学、类器官芯片等前沿技术开展多维度联合分析, 助力中药防治 DVT 的相关研究走向精准化与系统化, 也为临床各类静脉血管疾病的预防与治疗提供新的研究方向和用药参考。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组, 中国医师协会血管外科医师分会, 陈忠, 等. 深静脉血栓形成诊断和治疗指南(第四版) [J]. 中国实用外科杂志, 2026, 46(5): 599-613.
- [2] 王辰, 王建安. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 156-159.
- [3] 刘振斌, 王刚, 李梦虎. 下肢深静脉血栓形成的中西医结合治疗进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(1): 149-153.
- [4] 屈媛, 王婷, 付慧婕, 等. 丹参有效成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(9): 172-176.
- [5] 王丹阳, 冯毅晖, 潘加豪, 等. 黄芪的主要化学成分及药理作用[J]. 新农民, 2024(24): 126-128.
- [6] 王英, 张尚智, 朱田田, 等. 当归有效成分的提取与分析研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2016, 35(2): 75-79.
- [7] 李梢, 肖伟. 网络药理学应用于中药新药研发专家共识总论[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(18): 5055-5068.
- [8] 任洁, 魏静. 分子对接技术在中药研究中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(1): 123-125.
- [9] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., *et al.* (2018) STRING V11: Protein-Protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets. *Nucleic Acids Research*, 47, D607-D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- [10] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战[J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [11] 顾蔚, 乔建林. 传统中药抗血小板血栓相关机制的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2025, 18(2): 226-229.
- [12] 黄烨, 陈可冀, 殷惠军. 血栓形成与中药防治[J]. 医学综述, 2010, 16(9): 1410-1413.
- [13] 冯卫生. 中药化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2018: 269.
- [14] 仲瑞雪, 季欧, 吴传红, 等. 基于数据挖掘及网络药理学探讨中药治疗深静脉血栓用药规律及机制研究[J]. 食品与药品, 2022, 24(6): 513-518.
- [15] 秦晓慧, 罗丹, 张力. 基于网络药理学及分子对接探讨益气活血方治疗深静脉血栓形成的作用机制[J]. 西部中医药, 2023, 36(4): 73-79.
- [16] 赵佳鑫, 张娟利, 马阳, 等. 基于网络药理学和分子对接研究活络效灵丹治疗冠心病的分子机制[J]. 中南药学, 2022, 20(3): 565-573.
- [17] 任璐彤, 李佳怡, 刘蔚, 等. 基于网络药理学的丹参治疗深静脉血栓作用机制探讨[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(9): 27-35.
- [18] 王玉涛, 庞雪, 李安举. 茵陈治疗深静脉血栓形成的网络药理学机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(12): 1464-1473.
- [19] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(2): 609-618.
- [20] 陈国辉, 黄文凤. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(17): 1482-1485.
- [21] 李晓雨, 李双凤, 刘晓美, 等. 当归-川芎药对的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(4): 1415-1426.
- [22] 王珊, 刘慧敏. 血小板活化的分子机制及中药活性成分抗血小板研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(14): 2423-2427.
- [23] 周经霞, 陈琳, 陈肇璨, 等. 血管内皮生长因子通过 PI3K-Akt 和 MAPK-ERK 通路促进脑梗死大鼠血管新生机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(15): 3749-3752.
- [24] 牛嵩山. 黄芪甲苷的药理研究进展[J]. 国医论坛, 2012, 27(4): 53-54.
- [25] 杨岩涛, 杨岩, 肖佳妹, 等. 人参皂苷 Rg1 促血管生成及其血管保护作用研究进展[J]. 药学报, 2021, 56(8): 2146-2153.
- [26] 王晓晨, 吉爱国. NF- κ B 信号通路炎症反应[J]. 生理科学进展, 2014, 45(1): 68-71.
- [27] 侯道荣, 刘振, 崔斯童, 等. 丹参酮 II-A 通过调控 TLR4/I κ B α /NF κ B 信号通路抑制 LPS 诱导的细胞炎症[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(2): 210-214.
- [28] 杨婷, 张莉君, 黄睿, 等. 中药活性成分调控血管新生的研究进展[J]. 药学报, 2020, 55(9): 1995-2007.
- [29] 陶淦, 郭秀丽, 何发键, 等. 基于网络药理学方法探讨丹参抗非小细胞肺癌的作用机制[J]. 药学前沿, 2025, 29(3): 361-373.

- [30] 魏鸿鑫, 曾维铨, 连晓文, 等. 活血化瘀类中药及类方预防髋、膝关节置换术后深静脉血栓形成的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2025, 44(2): 144-148.
- [31] 孙小丽, 洪冉, 仲瑞雪, 等. 基于 RAGE、VCAM-1 表达变化的抗静脉血栓方抗大鼠深静脉血栓研究[J]. 甘肃科学学报, 2024, 36(3): 37-43.
- [32] 王晓栋, 等. 基于分子对接和网络药理学的参附注射液干预深静脉血栓的机制探析[J]. 浙江医学, 2021, 43(17): 1881-1887+1937.
- [33] 潘迎志, 李青蔚. 计算机技术在中药活性成分发现过程中的应用[J]. 成都大学学报(自然科学版), 2023, 42(3): 234-238.
- [34] 赵珊, 张文青, 张欣悦, 等. 基于药物靶标识别中药活性成分的研究方法及应用[J]. 药物评价研究, 2023, 46(7): 1578-1586.
- [35] 智猛, 李大勇. 基于数据挖掘分析中医药治疗骨科术后深静脉血栓的用药规律[J]. 中医药导报, 2022, 28(2): 156-161.
- [36] 刘锦超, 罗伟, 丁燕, 等. 中药水蛭抗血栓活性成分、活性及作用机制研究进展[J]. 中药与临床, 2024, 15(6): 74-79.
- [37] 金鸣, 裴崇强, 臧宝霞, 等. 羟基红花黄色素 A 缓解血小板激活因子诱导的内皮细胞炎症因子表达升高作用的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(5): 429-432.
- [38] 张前, 牛欣, 闫妍, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制新生血管形成的机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(3): 25-29.
- [39] 陈荣荣, 郭浩, 徐砚通, 等. 中药复方和有效成分对血管新生促进或抑制作用的研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(23): 3413-3421.
- [40] 柴争妍, 彭新, 杨琦帆, 等. 丹参及其药对药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2024, 43(6): 108-112.
- [41] 王汝涛, 周四元, 张峰, 等. 阿魏酸乙酯的药理活性及其机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(8): 925-928.