

基于网络药理学和分子对接技术探讨红景天苷在脓毒症相关急性肺损伤中的机制研究

张海琨^{1,2}, 曹 乐^{1,2}, 马鹏程^{1,2}, 于晋祥^{1,2}, 赵 彤^{1,2}, 刘嘉祺^{1,2}, 赵 涛^{1,2*}

¹山东第二医科大学麻醉学院, 山东 潍坊

²山东省医药卫生围术期精准麻醉与器官保护机制研究重点实验室、日照市麻醉与呼吸重症基础研究重点实验室、日照市人民医院麻醉科, 山东 日照

收稿日期: 2026年7月14日; 录用日期: 2026年8月8日; 发布日期: 2026年8月18日

摘 要

目的: 通过网络药理学和分子对接技术, 分析红景天苷(Salidroside, SDS)治疗脓毒症相关急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的潜在靶点和作用机制。方法: 通过TCMSP、SwissTarget、CTD、PharmMapper、ETCM及GeneCards数据库筛选SDS相关靶点, 在GeneCards与OMIM数据库获取ALI相关疾病靶点, 利用R软件获得交集靶点。采用STRING数据库构建蛋白互作网络(PPI), 并结合拓扑分析筛选关键靶点。进一步利用R软件对交集靶点进行GO功能富集分析及KEGG通路富集分析。采用分子对接技术评估SDS与核心靶点SRC的结合能力。结果: 共获得SDS潜在作用靶点250个, ALI相关基因12,184个, 二者交集靶点234个。PPI网络分析显示, 核心靶点主要包括TNF、BCL2、SRC、IL6及IL1B等。GO富集分析提示交集靶点主要参与氧化应激反应、细胞应激反应及凋亡调控等生物过程, 并涉及蛋白激酶活性及细胞因子相关分子功能。KEGG分析显示, 靶点主要富集于PI3K-Akt、MAPK、NF- κ B、TNF及IL-17等炎症相关信号通路, 并与HIF-1及凋亡通路密切相关。分子对接结果表明, SDS与SRC具有较强结合活性(-7.6 kcal/mol)。结论: SDS可能通过多靶点、多通路协同调控发挥对ALI的干预作用, 其中SRC可能为关键靶点之一。本研究为SDS治疗ALI的机制研究提供理论依据。

关键词

急性肺损伤, 红景天苷, 网络药理学, 分子对接

Network Pharmacology and Molecular Docking-Based Mechanistic Investigation of Salidroside in Sepsis Induced Acute Lung Injury

*通讯作者。

文章引用: 张海琨, 曹乐, 马鹏程, 于晋祥, 赵彤, 刘嘉祺, 赵涛. 基于网络药理学和分子对接技术探讨红景天苷在脓毒症相关急性肺损伤中的机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1371-1380. DOI: 10.12677/acm.2026.1682913

Haikun Zhang^{1,2}, Le Cao^{1,2}, Pengcheng Ma^{1,2}, Jinxiang Yu^{1,2}, Tong Zhao^{1,2}, Jiaqi Liu^{1,2}, Tao Zhao^{1,2*}

¹School of Anesthesiology, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

²Shandong Provincial Key Medical and Health Laboratory of Perioperative Precise Anesthesia and Organ Protection Mechanism Research, Rizhao Key Laboratory of Basic Research on Anesthesia and Respiratory Intensive Care, Department of Anesthesiology, The People's Hospital of Rizhao, Rizhao Shandong

Received: July 14, 2026; accepted: August 8, 2026; published: August 18, 2026

Abstract

Objective: To investigate the potential targets and molecular mechanisms of solidroside (SDS) in the treatment of acute lung injury (ALI) using network pharmacology and molecular docking approaches. **Methods:** SDS-related targets were retrieved from TCMSP, SwissTarget, CTD, PharmMapper, ETCM, and GeneCards databases. ALI-related disease targets were obtained from GeneCards and OMIM databases. The intersection targets were identified using the R software. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database, and key targets were screened through topological analysis. GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were further performed using R software. Molecular docking was employed to evaluate the binding affinity between SDS and the core target SRC. **Results:** A total of 250 potential targets of SDS and 12,184 ALI-related genes were identified, with 234 overlapping targets. PPI network analysis indicated that the core targets mainly included TNF, BCL2, SRC, IL6 and IL1B. GO enrichment analysis indicated that the intersecting targets were mainly involved in oxidative stress response, cellular stress response, and regulation of apoptotic processes, and were associated with molecular functions, such as protein kinase activity and cytokine-related binding. KEGG pathway analysis showed that these targets were primarily enriched in PI3K-Akt, MAPK, NF- κ B, TNF, and IL-17 signaling pathways, as well as the HIF-1 signaling and apoptosis-related pathways. Molecular docking results demonstrated that SDS exhibited strong binding affinity with SRC, with a binding energy of -7.6 kcal/mol. **Conclusion:** SDS may exert therapeutic effects on ALI through multi-target and multi-pathway synergistic regulation, with SRC potentially serving as a key target. This study provides a theoretical basis for further investigation of the molecular mechanisms of SDS in ALI.

Keywords

Acute Lung Injury, Solidroside, Network Pharmacology, Molecular Docking

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

急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)是临床麻醉及重症监护中常见且危重的并发症之一,其病死率较高,严重威胁患者生命安全[1]。ALI的主要病理特征为肺泡-毛细血管屏障功能受损及肺泡通透性增加,其发生发展与肺泡内皮屏障破坏、肺表面活性物质减少或失活以及炎性细胞浸润和炎症介质大

量释放密切相关[2]。因此,修复并维持肺泡屏障完整性、降低通透性是治疗 ALI 的关键环节。近年来,中医药在 ALI 防治中的作用逐渐受到关注,研究表明红景天苷(Salidroside, SDS)在动物实验中可明显改善急性肺损伤的炎症反应及肺组织损伤[3]。然而,其具体作用靶点及分子调控机制仍未完全阐明[4][5]。基于此,深入探讨 SDS 治疗 ALI 的潜在作用机制,对于拓展其临床应用及开发新型治疗策略具有重要意义。

2. 资料和方法

2.1. 有效成分、靶点以及交集靶点的获取

红景天苷(salidroside, SDS)的相关信息首先通过中医药整合药理学研究平台(TCMIP)及相关文献进行整理补充。随后,利用 TCMSP、SwissTarget、CTD、PharmMapper、ETCM 及 GeneCards 数据库对 SDS 的已验证靶点及基于结构预测的潜在靶点进行整合筛选。所有靶点信息统一通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>)进行标准化处理,完成基因符号(symbol)及 ID 的匹配转换。以“Acute Lung Injury”为检索关键词,在 OMIM (<https://www.omim.org>)和 GeneCards (<https://www.genecards.org>)数据库中获取 ALI 相关疾病靶点。随后借助 R 软件对药物靶点与疾病靶点进行映射分析,筛选二者交集基因,并绘制韦恩图用于可视化展示。

2.2. 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络、筛选核心靶点并可视化

将交集靶点导入 STRING 12.0 数据库(<https://www.string-db.org>),构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,物种限定为 Homo sapiens,置信度阈值设定为 0.4,并剔除孤立节点以优化网络结构。PPI 网络结果导入 R4.4.1 进行拓扑分析,根据节点连接度等指标对靶点进行排序,以识别潜在核心靶点。

2.3. 基因本体论功能分析、京都基因与基因组百科全书通路富集分析

采用 R4.4.1 环境下 BiocManager 及 clusterProfiler 包对交集靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析。GO 分析从生物过程(BP)、细胞组分(CC)及分子功能(MF)三个层面进行功能注释;KEGG 分析用于揭示相关信号通路的富集特征。结果以 Gene Ratio 为横轴,通路名称为纵轴,气泡大小代表基因数量(Count),颜色反映 P 值大小,并进行可视化展示。

2.4. 分子对接

选取 PPI 网络中排名前十的核心靶点蛋白(AKT1、BCL2、IL6、IL1B、TNF、EGFR、HSP90AA1、SRC、CASP3、HIF1A),从 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org>)下载其三维结构文件。SDS 的分子结构从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)获取。所有受体蛋白在 PyMOL 中进行去水分子及去原配体处理后,导入 AutoDockTools 1.5.7 进行加氢处理,并设定对接盒参数。通过分子对接计算配体与靶蛋白的结合自由能,并使用 PyMOL 进行可视化分析。一般认为结合能 < 0 kcal/mol 表示可自发结合, ≤ -5 kcal/mol 提示具有良好结合活性,而 ≤ -7.0 kcal/mol 则代表结合较为稳定[6]。

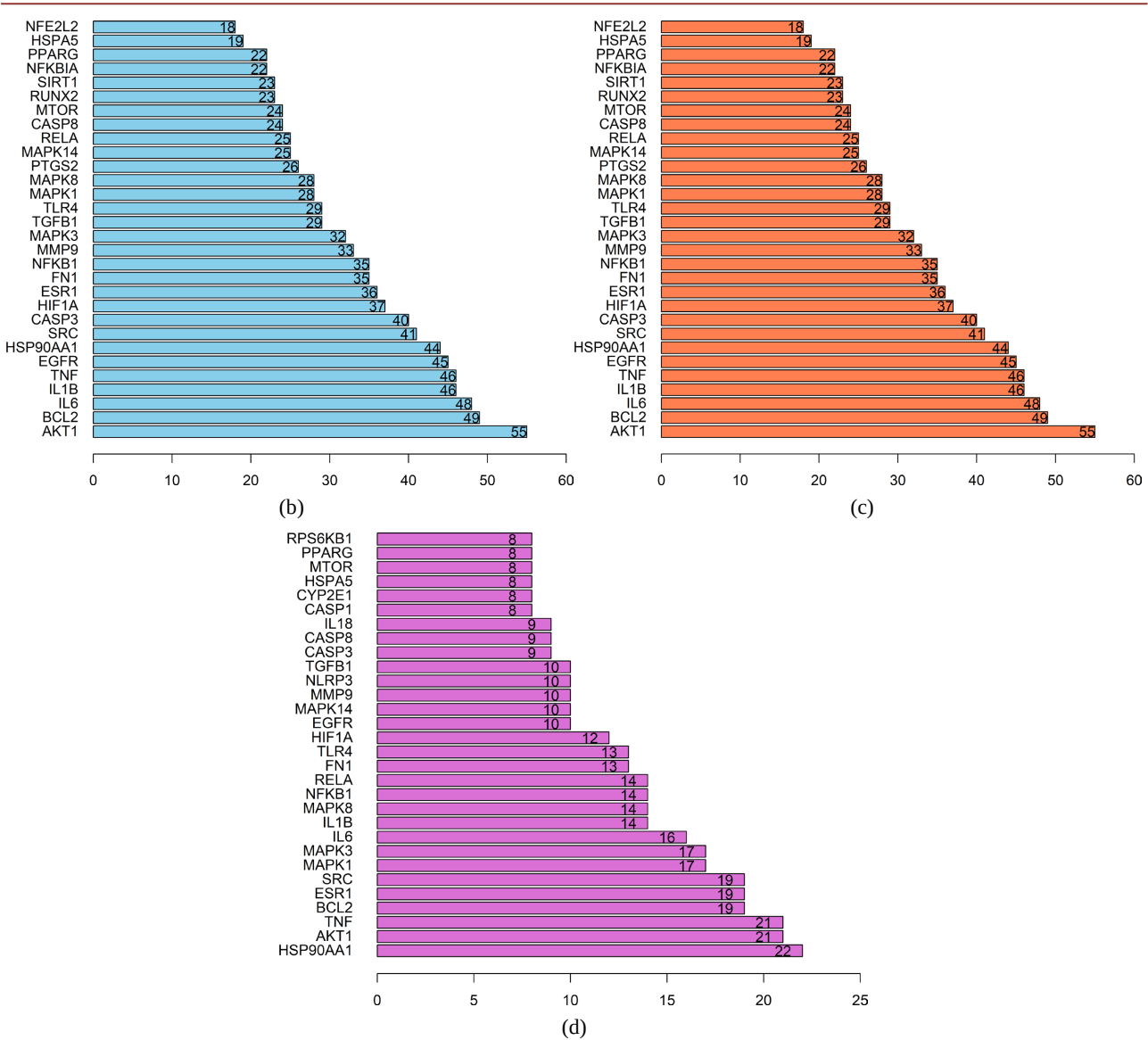
3. 结果

3.1. 红景天苷及急性肺损伤靶点筛选结果

通过多数据库整合分析,共获得 SDS 潜在作用靶点 234 个,ALI 相关靶点 12,184 个。两者取交集后获得 234 个候选作用靶点。基于韦恩分析结果构建交集关系图(图 1(a)),并进一步构建“药物-靶点-疾病”网络(图 1(b)),用于展示整体作用关系。



临床医学进展



(a) 红景天苷治疗急性肺损伤互作关联图，置信度阈值 ≥ 0.4 ；(b) PPI 网络中连接度前 30 位核心靶点，置信度阈值 ≥ 0.4 ；(c) PPI 网络中连接度前 30 位核心靶点，置信度阈值 ≥ 0.7 ；(d) PPI 网络中连接度前 30 位核心靶点，置信度阈值 ≥ 0.9 。

Figure 2. Protein-protein interaction (PPI) network of salidroside against acute lung injury and distribution of the top 30 hub targets by degree in the PPI network

图 2. 红景天苷治疗急性肺损伤互作关联图及 PPI 网络中连接度前 30 位核心靶点分布图

4. 讨论

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是由感染、机械通气及缺血再灌注等多因素诱导的急性炎症性肺部疾病，其核心病理特征表现为肺泡 - 毛细血管屏障破坏、炎症级联放大及氧化应激失衡[7] [8]。当前研究普遍认为，炎症信号持续激活与上皮/内皮屏障功能失调之间存在紧密耦合关系，是 ALI 进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的关键驱动因素。因此，从多靶点、多通路网络层面解析其调控机制具有重要意义。

本研究基于网络药理学方法构建红景天苷(Salidroside, SDS)-ALI 作用网络，共获得 234 个交集靶点 [9]，并通过 PPI 网络分析识别出以 SRC、AKT1、TNF、IL6、IL1B 及 CASP3 等为核心的调控节点。其中，SRC 作为非受体型酪氨酸激酶，在炎症信号放大及细胞骨架重塑过程中具有“信号枢纽”特征[10]。



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

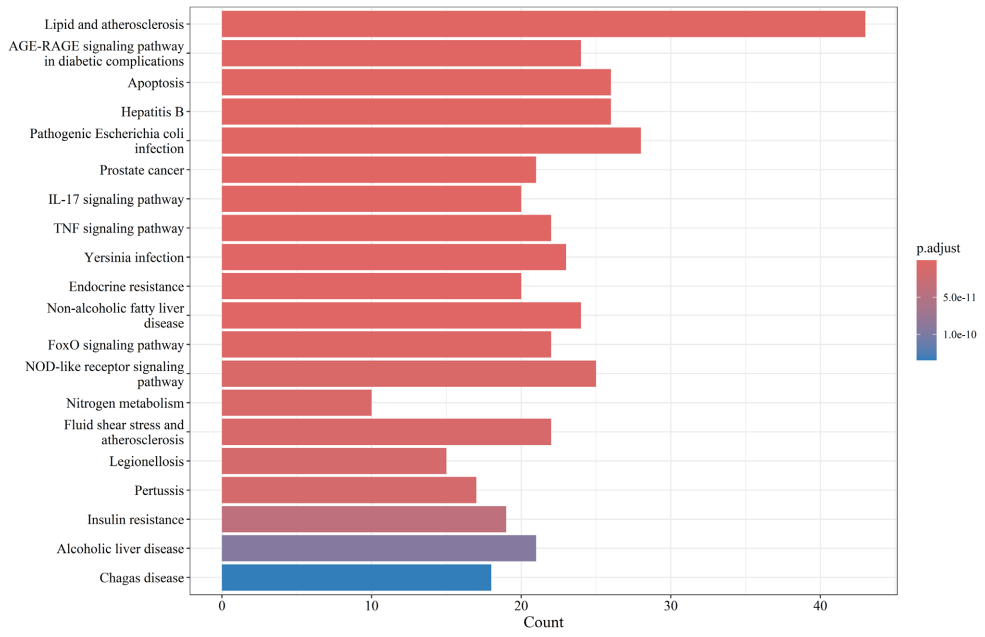


Figure 4. KEGG enrichment analysis
图 4. KEGG 富集分析

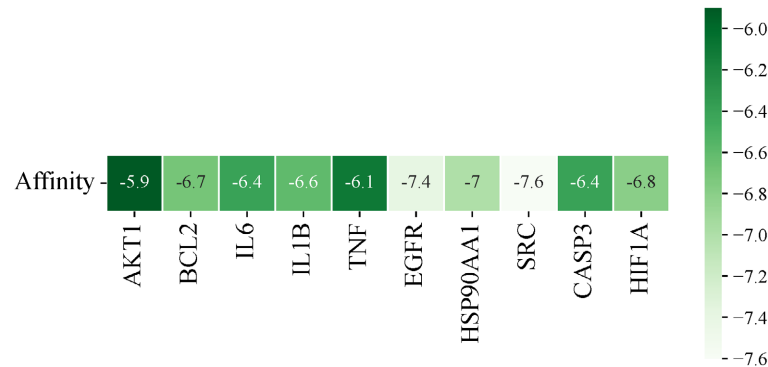


Figure 5. Molecular docking results
图 5. 分子对接结果

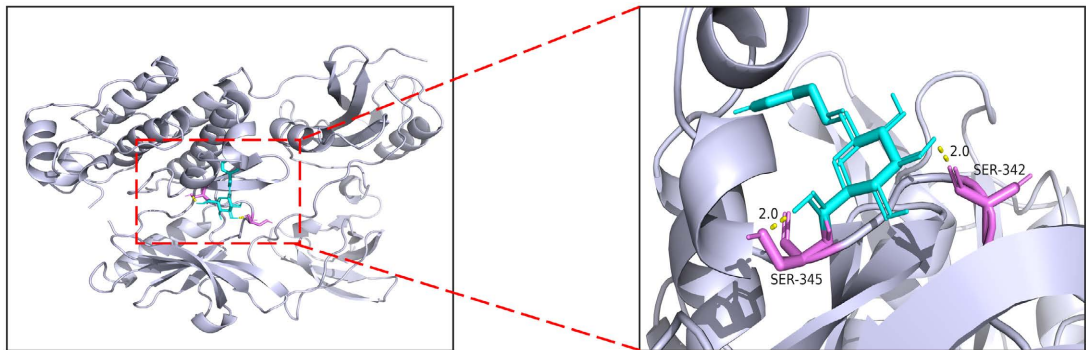


Figure 6. Docking results of Salidroside and SRC
图 6. 红景天苷与 SRC 对接结果

其在肺泡屏障功能维持中扮演关键上游调控角色：在正常生理状态下，SRC 通过磷酸化 VE-cadherin、occludin 及 ZO-1 等黏附连接与紧密连接蛋白，参与维持肺泡上皮及血管内皮的细胞间连接完整性[11][12]；而在 ALI 病理状态下，SRC 的异常激活导致上述连接蛋白过度磷酸化并触发其内吞降解，进而破坏细胞间紧密连接，引发肺泡屏障通透性显著升高[13]。此外，激活的 SRC 可进一步募集并激活 PI3K，启动 PI3K-AKT 信号轴，同时通过激活 RAS-MAPK 级联，促进炎症因子的转录与释放，形成“屏障破坏 - 炎症放大”的正反馈回路。因此，SRC 可能构成 SDS 干预 ALI 的关键上游调控节点，而不仅是单一效应靶点[14]。

从网络拓扑学角度看[15]，AKT1、MAPK 家族及 TNF 等核心节点共同构成了炎症 - 存活信号耦合模块[16][17]。其中 PI3K-AKT 信号轴主要参与细胞存活与屏障修复过程，而 MAPK 与 NF- κ B 信号通路则构成典型的炎症放大回路[18]。在 ALI 微环境中，该网络表现为炎症因子驱动的正反馈激活，从而导致肺泡屏障持续损伤。SDS 作用靶点在该网络中呈现高度聚集性，提示其可能通过“网络级调控”而非单一靶点作用发挥保护效应。

GO 富集分析进一步表明，SDS 靶点主要涉及氧化应激反应、炎症应答及程序性细胞死亡调控等关键生物学过程[19][20]。这些过程在 ALI 中具有高度耦合性：氧化应激可激活 NF- κ B 通路，促进炎症因子释放；而凋亡与坏死性凋亡的失衡则直接导致肺泡上皮细胞丢失，从而加剧屏障功能破坏。因此，SDS 可能通过同时调节氧化应激与细胞死亡程序，实现对 ALI 病理网络的整体干预。

KEGG 通路富集结果进一步揭示 SDS 的作用具有显著的“网络收敛性”。PI3K-AKT、MAPK 及 NF- κ B 信号通路构成炎症与细胞存活调控的核心信号骨架[21]，而 TNF 及 IL-17 信号通路则负责驱动炎症放

大与免疫细胞募集[22]。此外, HIF-1 信号通路提示低氧微环境在 ALI 中的关键作用, 其通过调控代谢重编程及炎症适应反应参与疾病进展[23]。值得注意的是, 这些通路并非独立存在, 而是通过 SRC、AKT1 及 EGFR 等核心节点形成高度交织的信号网络, 提示 SDS 可能通过调控“信号网络模块”而非单一通路发挥作用。

分子对接结果从结构层面进一步支持上述网络预测。SDS 与 SRC 表现出最优结合能力(-7.6 kcal/mol), 提示其可能直接干预 SRC 激酶活性[24], 从而影响下游 PI3K-AKT 及 MAPK 信号级联反应。这一结果从“分子结合层面”验证了 SRC 作为网络关键节点的中心地位, 使“靶点网络预测-通路富集-结构结合”形成闭环证据链。

5. 结论

综上, 本研究构建了 SDS 作用于 ALI 的多层级调控模型: SDS 可能以 SRC 为关键调控枢纽, 通过干预 PI3K-AKT、MAPK 及 NF- κ B 等信号网络, 调控炎症放大、氧化应激及细胞死亡等关键病理过程, 从系统层面改善肺泡屏障功能。该结果提示 SDS 具有典型的“网络药理学特征”, 其作用机制更符合多靶点协同调控的系统生物学模式。然而, 本研究存在一定局限性。首先, 靶点预测依赖于 Swiss Target Prediction、GeneCards 及 OMIM 等公开数据库, 高频报道靶点因文献积累丰富而被过度代表, 新发现或低表达靶点则可能被系统性低估, 核心节点的识别存在“文献热点偏倚”。其次, PPI 网络拓扑结构在一定程度上反映研究领域的关注热点而非 ALI 特异性信号网络的真实状态, 基于网络中心性筛选的核心靶点生物学优先级仍有待验证。第三, 分子对接基于静态晶体结构模型, 未能充分考虑构象动态变化与细胞内竞争性结合等因素, 结合能数值不能等同于体内实际亲和力。第四, 本研究缺乏细胞与动物实验验证, 所提机制假说仍属计算预测层面的推断, 后续需通过基因敲除、激酶抑制及体内模型等手段加以系统验证。

基金项目

泰山学者青年专家(tsqn202211380), 2025 年度山东省大学生课外学术科技活动课题(WL-KYX25010)。

参考文献

- [1] 聂志浩, 范青禄, 谢颂平. NLRP3 炎症小体在急性肺损伤中的作用和机制[J]. 生命的化学, 2024, 44(4): 700-709.
- [2] Johnson, E.R. and Matthay, M.A. (2010) Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 23, 243-252. <https://doi.org/10.1089/jamp.2009.0775>
- [3] 佟昌慈, 柳云恩, 金红旭, 等. 红景天苷对脂多糖诱导的急性肺损伤的保护机制研究[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(9): 667-671.
- [4] Lu, R., Wu, Y., Guo, H. and Huang, X. (2016) Salidroside Protects Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Dose-Response*, 14, 1-5.
- [5] Guo, B., Zuo, Z., Di, X., Huang, Y., Gong, G., Xu, B., *et al.* (2022) Salidroside Attenuates HALI via IL-17a-Mediated Ferroptosis of Alveolar Epithelial Cells by Regulating Act1-TRAF6-P38 MAPK Pathway. *Cell Communication and Signaling*, 20, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00994-1>
- [6] Hsin, K., Ghosh, S. and Kitano, H. (2013) Combining Machine Learning Systems and Multiple Docking Simulation Packages to Improve Docking Prediction Reliability for Network Pharmacology. *PLOS ONE*, 8, e83922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083922>
- [7] 周高生, 王小亭, 刘大为. 肺血管内皮屏障功能障碍与脓毒症急性肺损伤最新研究进展[J]. 巴楚医学, 2025, 8(2): 1-8.
- [8] 程浩, 宋立成, 韩志海. 氧化应激在急性肺损伤中作用的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(11): 866-870.
- [9] Jiang, L., Yang, D., Zhang, Z., Xu, L., Jiang, Q., Tong, Y., *et al.* (2024) Elucidating the Role of *Rhodiola rosea* L. in Sepsis-Induced Acute Lung Injury via Network Pharmacology: Emphasis on Inflammatory Response, Oxidative Stress, and the PI3K-AKT Pathway. *Pharmaceutical Biology*, 62, 272-284. <https://doi.org/10.1080/13880209.2024.2319117>

- [10] 朱珊珊, 焦皓, 封光, 等. Src 激酶/信号转导子与转录活化子信号转导通路对内毒素致大鼠急性肺损伤的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33(8): 533-537.
- [11] Orsenigo, F., Giampietro, C., Ferrari, A., Corada, M., Galaup, A., Sigismund, S., *et al.* (2012) Phosphorylation of VE-Cadherin Is Modulated by Haemodynamic Forces and Contributes to the Regulation of Vascular Permeability in Vivo. *Nature Communications*, **3**, Article No. 1208. <https://doi.org/10.1038/ncomms2199>
- [12] Raleigh, D.R., Boe, D.M., Yu, D., Weber, C.R., Marchiando, A.M., Bradford, E.M., *et al.* (2011) Occludin S408 Phosphorylation Regulates Tight Junction Protein Interactions and Barrier Function. *Journal of Cell Biology*, **193**, 565-582. <https://doi.org/10.1083/jcb.201010065>
- [13] Yang, Y., Dong, X., Zheng, S., Sun, J., Ye, J., Chen, J., *et al.* (2020) GSTpi Regulates VE-Cadherin Stabilization through Promoting S-Glutathionylation of Src. *Redox Biology*, **30**, Article 101416. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101416>
- [14] 赵敏, 张顺发, 牛永, 等. 红景天苷通过抑制炎症因子减轻急性肺损伤[J]. 中医学, 2022, 11(6): 1300-1308.
- [15] Kirouac, D.C., Saez-Rodriguez, J., Swantek, J., Burke, J.M., Lauffenburger, D.A. and Sorger, P.K. (2012) Creating and Analyzing Pathway and Protein Interaction Compendia for Modelling Signal Transduction Networks. *BMC Systems Biology*, **6**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-6-29>
- [16] 陈功珍, 杨雨齐, 刘鑫, 等. 当归芍药散加味调控 JNK/p38 MAPK 通路改善痤疮炎症和凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 31-40.
- [17] 邓傲竹, 张惠勇, 张少言, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨黄芩苷治疗放射性肺损伤的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2025, 20(1): 118-125.
- [18] 陈思琪, 严佳煜, 李瑞, 等. 抗奥合剂通过 p38 MAPK/NF-κB 信号通路和 ACE2/Ang1-7/Mas 轴缓解急性肺损伤研究(英文) [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(5): 446-456.
- [19] Du, X.F., Feng, W.Y., Zhang, S.H., *et al.* (2023) Salidroside Attenuates LPS-Induced Inflammatory Activation in Young Rats with Acute Lung Injury via PI3K/Akt Signaling Pathway. *Cellular and Molecular Biology*, **69**, 124-128. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.3.17>
- [20] Xiao, J., Wang, L., Zhang, B. and Hou, A. (2025) Cell Death in Acute Lung Injury: Caspase-Regulated Apoptosis, Pyroptosis, Necroptosis, and PANoptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1559659. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1559659>
- [21] Blackwell, T.S. and Christman, J.W. (1997) The Role of Nuclear Factor-Kappa B in Cytokine Gene Regulation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **17**, 3-9. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.1.f132>
- [22] Striz, I. (2017) Cytokines of the IL-1 Family: Recognized Targets in Chronic Inflammation Underrated in Organ Transplantations. *Clinical Science*, **131**, 2241-2256. <https://doi.org/10.1042/cs20170098>
- [23] Wu, G., Xu, G., Chen, D., Gao, W., Xiong, J., Shen, H., *et al.* (2018) Hypoxia Exacerbates Inflammatory Acute Lung Injury via the Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article ID: 1667. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01667>
- [24] Qi, Z., Tang, T., Sheng, L., Ma, Y., Liu, Y., Yan, L., *et al.* (2018) Salidroside Inhibits the Proliferation and Migration of Gastric Cancer Cells via Suppression of Src-Associated Signaling Pathway Activation and Heat Shock Protein 70 Expression. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 147-156. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8958>