

基于三叶青抗动脉粥样硬化的网络药理学和分子对接研究

张钰蓉¹, 孙智文^{2*}, 王爱平^{1,3*}

¹南华大学衡阳医学院生物化学与分子生物学研究所, 湖南 衡阳

²衡阳市中心医院血管介入科, 湖南 衡阳

³南华大学衡阳医学院生理学教研室, 湖南 衡阳

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2025年2月18日

摘要

[目的]本研究基于网络药理学与分子对接技术, 系统探讨三叶青对动脉粥样硬化的潜在抗病机制, 明确其主要有效成分、作用靶点及相关信号通路, 为三叶青的药理作用研究提供理论依据。[方法]通过TCMSP数据库并结合特定筛选条件, 确定三叶青的主要有效成分及其对应的靶点, 并构建“有效成分-靶点网络”。进一步利用GeneCards和OMIM数据库筛选与动脉粥样硬化相关的疾病靶点, 从中获取药物靶点与疾病靶点的交集。在此基础上, 对交集靶点进行蛋白质互作(PPI)网络分析、基因本体(GO)生物功能富集分析和KEGG信号通路富集分析。同时应用Cytoscape 3.7.2软件中的“Analyze Network”工具, 构建“有效成分-靶点-通路”网络。最后, 通过分子对接方法验证关键有效成分与核心靶点之间的亲和力。[结果]筛选出三叶青的9种主要有效成分, 其中7种成分与靶点具有明确的对应关系, 而2种因药代动力学而舍弃。通过分析获得2084个与动脉粥样硬化相关的疾病靶点, 并筛选出77个药物靶点与疾病靶点的交集。PPI网络分析显示, AKT1、PPARG、PTGS2、EGFR和ESR1等是主要的核心靶点。GO生物功能富集分析中, 共获得285个与生物过程相关的条目、44个与细胞成分相关的条目以及108个与分子功能相关的条目。KEGG信号通路富集分析筛选出108条显著富集的信号通路, 主要涉及内分泌抵抗、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性以及花生四烯酸代谢等关键通路。分子对接结果显示, 槲皮素、山柰素、异鼠李素和山奈酚与AKT1靶点具有较高的结合亲和力, 表明这些成分可能是三叶青发挥药理作用的核心成分。[结论]研究结果表明, 三叶青中的核心有效成分槲皮素、山柰素、异鼠李素和山奈酚可能通过调控脂质代谢与动脉粥样硬化相关的关键信号通路, 作用于核心靶点AKT1, 从而在蛋白质结合、酶结合及可识别蛋白结合等生物学功能中发挥抗动脉粥样硬化的作用。本研究为三叶青的进一步开发和利用提供了理论支持。

关键词

动脉粥样硬化, 三叶青, 网络药理学, 分子对接, PPI网络分析

Network Pharmacology and Molecular Docking Study on Anti-Atherosclerosis of *Tetrastigma hemsleyanum*

*通讯作者。

文章引用: 张钰蓉, 孙智文, 王爱平. 基于三叶青抗动脉粥样硬化的网络药理学和分子对接研究[J]. 药物化学, 2025, 13(1): 30-40. DOI: 10.12677/hjmce.2025.131004

Yurong Zhang¹, Zhiwen Sun^{2*}, Aiping Wang^{1,3*}

¹Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan

²Department of Vascular Intervention, Hengyang Central Hospital, Hengyang Hunan

³Department of Physiology, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Feb. 18th, 2025

Abstract

Aim: This study systematically investigates the potential anti-atherosclerotic mechanisms of *Tetragium hemsleyanum* (San Ye Qing) using network pharmacology and molecular docking approaches. It aims to identify the primary active components, potential targets, and associated signaling pathways, providing a theoretical foundation for the pharmacological research of *Tetragium hemsleyanum*. **Methods:** The main active components of *Tetragium hemsleyanum* and their corresponding targets were identified through the TCMSP database with specific screening criteria, and the “active component-target network” was constructed. Subsequently, disease targets related to atherosclerosis were retrieved from the GeneCards and OMIM databases, and the intersection of drug targets and disease targets was obtained. Protein-protein interaction (PPI) network analysis, Gene Ontology (GO) biological function enrichment analysis, and KEGG pathway enrichment analysis were performed on the intersected targets. The “active component-target-pathway network” was constructed using the Analyze Network tool in Cytoscape 3.7.2. Finally, molecular docking was employed to verify the binding affinity between key active components and core targets. **Results:** Nine major active components of *Tetragium hemsleyanum* were identified, seven of which had clear corresponding targets, while two were excluded due to poor pharmacokinetic properties. A total of 2084 disease-related targets for atherosclerosis were obtained, with 77 overlapping targets identified as the intersection of drug and disease targets. PPI network analysis revealed that AKT1, PPARG, PTGS2, EGFR, and ESR1 were the primary core targets. GO enrichment analysis identified 285 biological process terms, 44 cellular component terms, and 108 molecular function terms. KEGG pathway enrichment analysis revealed 108 significantly enriched signaling pathways, primarily involving endocrine resistance, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, and arachidonic acid metabolism. Molecular docking demonstrated that quercetin, kaempferol, isorhamnetin, and kaempferide exhibited strong binding affinities to the core target AKT1, suggesting that these components may be the key active ingredients of *Tetragium hemsleyanum*. **Conclusion:** The results suggest that the core active components of quercetin, kaempferol, isorhamnetin, and kaempferide in *Tetragium hemsleyanum* may exert anti-atherosclerotic effects by regulating key signaling pathways related to lipid metabolism and atherosclerosis, such as the MAPK signaling pathway. These components likely act on the core target AKT1 to mediate biological functions such as protein binding, enzyme binding, and protein recognition. This study provides a theoretical basis for the further development and utilization of *Tetragium hemsleyanum*.

Keywords

Atherosclerosis, *Tetragium hemsleyanum*, Network Pharmacology, Molecular Docking, PPI Network Analysis

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

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是一种常见的慢性血管疾病,其特征是动脉内膜脂质沉积、纤维性增生及炎症反应,最终可能导致血管狭窄、硬化甚至闭塞[1]。近年来,天然产物及其衍生物在抗动脉粥样硬化领域表现出了重要的潜力[2]。例如,传统中药和植物提取物在调节血脂、抗氧化、消炎以及改善血管功能等方面展现出显著的疗效[3]。

三叶青(*Tetrastigma hemsleyanum*),为葡萄科植物,因其广泛的药理作用被誉为传统中药中的“植物白金”。现代研究表明,三叶青的主要活性成分包括黄酮类、皂苷类、多糖类和生物碱类化合物,这些成分具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节等广泛的生物学功能[4]-[6]。在心血管领域,已有研究发现三叶青对动脉粥样硬化的相关病理过程具有潜在的调控作用。例如,其活性成分能够通过清除自由基和抑制脂质过氧化来发挥抗氧化作用,从而减轻氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)对血管内皮细胞的损伤[7]。有研究发现,三叶青提取物能够通过清除自由基、抑制脂质过氧化来减轻氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)对血管内皮细胞的损伤,从而发挥抗动脉粥样硬化作用[8]。此外,三叶青中的黄酮类化合物(如槲皮素和山柰素)已被证明能够抑制炎症因子(如 TNF- α 和 IL-6)的表达,从而减轻动脉粥样硬化斑块的形成[9]。

因此,三叶青在调节动脉粥样硬化的病理过程中具有重要的研究价值。

中药具有“多成分、多靶点、多途径”的特点,其作用机制通常较为复杂。传统的实验方法难以全面揭示中药的作用机制,且研究效率较低[10]。近年来,网络药理学(network pharmacology)作为一种基于系统生物学和多层次数据分析的研究方法,逐渐成为研究中药复杂机制的重要工具。通过构建“药物-成分-靶点-疾病”网络模型,网络药理学可以系统性地筛选中药中的活性成分、预测潜在靶点,并分析其作用通路,从而为中药的现代化研究提供科学依据[11][12]。在抗动脉粥样硬化的研究中,网络药理学已被广泛应用于筛选潜在的活性成分和靶点[13][14]。

基于三叶青的抗动脉粥样硬化作用开展网络药理学和分子对接研究,不仅可以系统性地揭示三叶青的作用机制,还可以为开发天然来源的抗动脉粥样硬化药物提供理论依据。同时,这一研究将有助于推动三叶青在心血管疾病中的应用,为动脉粥样硬化的综合防治提供新的解决方案,并为中药现代化和精准医疗的发展贡献力量。

2. 材料与方法

2.1. 三叶青活性成分及基因靶点的筛选

通过利用 TCMSP (<http://tcmsp.w.com/tcmssp.php>)这一中药系统药理学数据库和分析平台,我们对三叶青中所含有的药物化学成分进行全面检索。为了从众多化合物中精准筛选出口服有效性佳、生物利用度高的活性分子,接下来基于药代动力学(ADMET)原理,将口服有效度(OB)不低于 30%、药物相似性(Drug-likeness, DL)值达到 0.18 的化合物予以保留。之后借助它们在 TCMSP 中记录的 MOL.ID 编号,检索和确定它们可能作用的分子靶点。

在上述初筛的基础上,我们继而利用 SwissADME 药代动力学预测平台(<http://www.swissadme.ch/>)对上一步获得的主要活性成分进行进一步的 ADMET 特性评估[15],具体筛选要求是:肠道吸收能力评级为“high”,同时至少在两个其他 ADME 参数方面达到“yes”的水平。通过这一环节的二次筛选,将得到具有优良生物利用度的活性分子。对于最终确定的关键活性成分,我们利用 PubChem 化合物数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)查询并获得它们的 SMILES,将其导入 SwissTargetPrediction 结构相似性分子靶点预测平台(<http://www.swisstargetprediction.ch>) [16],基于与现有活性化合物库的相似性比对,对这些来自三叶青的活性分子可能作用的蛋白质靶点进行预测。

2.2. 预测疾病靶点

为了系统地挖掘与动脉粥样硬化相关的关键靶点基因，借助数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)和 OMIM (<https://www.omim.org/>)，分别以“therosclerosis”作为检索词，搜索并获取与动脉粥样硬化发生发展密切相关的潜在靶点基因。在获得两个数据库检索的初始结果后，将结果进行合并，去除重复基因条目，只保留一份记录。基于此，对名列两个数据库的共同靶点基因进行了深入分析和评估。

2.3. 获取疾病和化合物的交叉靶点

为了从中药活性化合物的预测靶点中，精准锁定真正与动脉粥样硬化发生发展相关的蛋白质，利用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)软件获取中药活性化合物与动脉粥样硬化疾病靶点的交叉靶点，这些靶点可作为治疗动脉粥样硬化的潜在靶点。

2.4. PPI 网络构建与聚类分析

为了全面挖掘中药活性化合物与动脉粥样硬化靶点基因之间的相互作用关系网络，通过生物信息学交互分析的策略，构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图谱。首先，将之前利用 Venny 工具获得的中药活性化合物和动脉粥样硬化靶点基因的交集导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)。在 STRING 平台上，设置目标物种为 homo sapiens，将置信度阈值调整至最高水平 0.900，同时关闭自由基因节点的显示。之后，将从 STRING 导出的 PPI 网络数据导入到 Cytoscape 3.7.2 网络可视化及分析工具中，计算并获取每个节点的拓扑参数：Degree、Betweenness Centrality 和 Closeness Centrality 等。

2.5. GO and KEGG 分析

GO 功能和 KEGG 通路富集分析在 DAVID 平台上进行。对于 GO 分析，主要关注与这些靶点蛋白质相关的生物学过程(BP)注释条目。GO 作为功能基因注释的国际标准语言，能够从多个层面系统地描述基因或基因产物在细胞中所参与的各种生物学活动。通过 GO 富集分析，可以总结出这批靶点基因普遍参与的关键生物学过程及其相互关系，进而阐明中药化合物可能介入并调控的分子网络。KEGG 系统集成了从基因组、化学成分等分子水平出发绘制的数千条参考通路，覆盖了代谢、信号转导、细胞过程等多个类别，有助于从系统生物学角度阐释生物学含义。使用微生信在线平台对目标位点进行 GO 和 KEGG 富集作图分析。

2.6. 三叶青主要成分与 AKT1 的分子对接

Table 1. Prediction results of effective components of *Tetrastigma hemsleyanum*
表 1. 三叶青有效成分的预测结果

编码	有效成分	OB%	DL	ADMET (≥两个 Yes)
MOL002464	1-亚油酸甘油单酯	37.18	0.3	No
MOL000359	β-谷甾醇	36.91	0.75	yes
MOL002288	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	44.81	0.8	No
MOL000492	儿茶素	54.83	0.24	Yes
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	Yes
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25	Yes
MOL004564	山柰素	73.41	0.27	Yes
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	Yes
MOL005190	圣草酚	71.79	0.24	Yes
MOL002322	异牡荆苷	31.29	0.72	Yes
MOL000354	异鼠李素	49.6	0.32	Yes

首先从 Uniprot 数据库下载 P31749 蛋白, 使用 AutoDock Tools 1.5.2 软件对受体蛋白和配体进行处理准备[17]。在此过程中, 添加了极性氢原子, 对整个蛋白质和配体进行了 Kollman 电荷计算, 以便更准确地描述电荷分布及其与配体的静电相互作用。根据初步对接结果及已知的活性位点位置, 将对接区域的盒子尺寸为 $82 \times 82 \times 90$ 个格点, 相邻格点间距为 0.375 \AA , 以覆盖蛋白质整个活性口袋区域。配体和受体分子准备就绪后, 采用基于 Lamarckian-Genetic-Algorithm 的半柔性对接方法, 在事先设定的网格空间内, 搜索每个配体与受体间最佳的结合模式, 输出最优结合模式及其对应的最小结合自由能等关键数据。

3. 结果与讨论

3.1. 三叶青中有效成分及其作用靶点

通过 TCMSP 数据库检测, 共筛选出 9 个符合要求的化合物。之后根据 ADMET 筛选标准, 最终获得 7 个化合物, 列于表 1, 推测这些化合物是三叶青的主要活性成分。将这九种化合物输入 SwissTarget Prediction 数据库, 预测其潜在的蛋白靶点。随后将所有预测靶点输入 UniProt 数据库进行归一化处理, 去除重复项, 最终获得 595 个基因靶点。

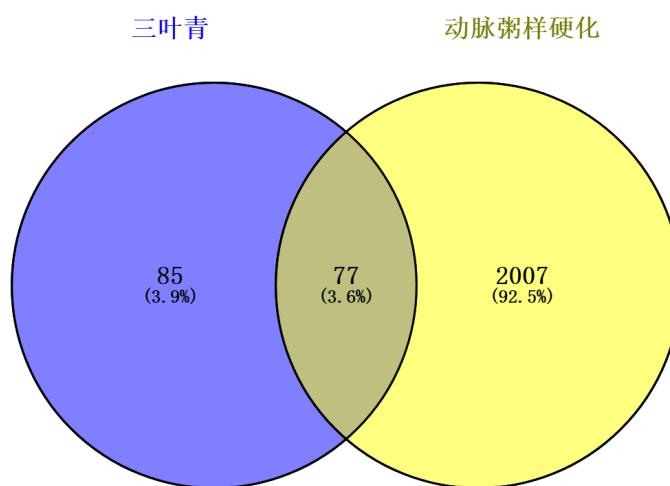


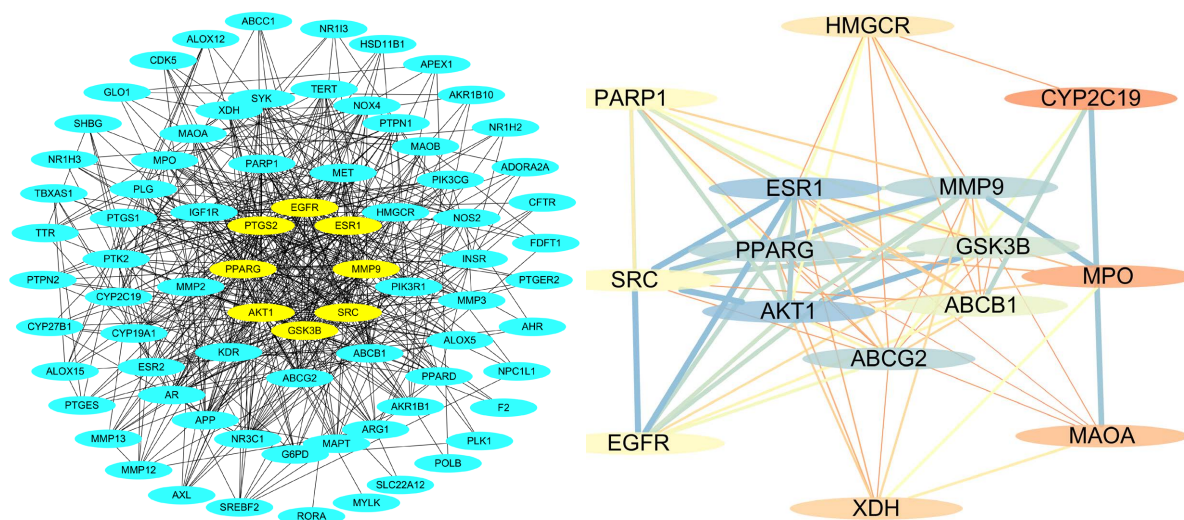
Figure 1. Intersection targets of *Tetrastigma hemsleyanum* and atherosclerosis
图 1. 三叶青与动脉粥样硬化的交集靶点

3.2. 动脉粥样硬化的有效靶点

从 GeneCards 和 OMIM 数据库分别获得了 2804 个和 2 个与肝癌相关的靶标。去重后, 共获得 2804 个动脉粥样硬化相关靶标。将这 2804 个靶标与之前获得的 595 个三叶青基因靶标, 利用在线工具 Venny 2.1.0 进行交集分析, 最终得到 77 个三叶青与动脉粥样硬化的共有靶点(如图 1 所示)。这些共有靶点均来自动脉粥样硬化差异表达基因数据集。

3.3. PPI 网络分析结果

将 77 个靶点输入 STRING 数据库构建蛋白质相互作用(PPI)网络(如图 2A 所示)。利用 Cytoscape 3.7.2 软件中的 Network Analyzer 工具对 PPI 网络进行拓扑分析, 绘制了网络靶点图。在该网络图中, 圆点代表靶点蛋白, 不同颜色的实线表示靶点间的相互作用关系。随后, 使用 Cytoscape 3.7.2 软件中的 centiscape 2.2 插件进行网络中心性分析。以 Betweenness 值 76.9351、Degree 值 14.0779、Closeness 值 0.0066 为阈值, 筛选出相关性排名前 15 的靶点(如图 2B 所示), 其中内外圈层反映了靶点的重要程度。



(A) 为三叶青有效成分与动脉粥样硬化的 PPI 网络图, (B) 为三叶青与动脉粥样硬化的主要靶点网络图。

Figure 2. Visualization of intersection targets of *Tetrastigma hemsleyanum* and atherosclerosis

图 2. 三叶青与动脉粥样硬化的交集靶点的可视化图

3.4. GO 和 KEGG 信号通路富集分析

GO 富集分析可用于基因产物的功能注释。其中, BP (生物学过程)富集分析显示了蛋白质在生物过程中的作用方式; CC (细胞组分)富集分析反映了交叉蛋白参与的细胞环境; MF (分子功能)富集分析则揭示了某些蛋白受体可能受药物调节的活性。将 77 个三叶青 - 动脉粥样硬化共有靶点导入 DAVID 在线工具, 从 BP、CC、MF 三个层面对其进行 GO 富集分析(如图 3 所示), 以发现与治疗动脉粥样硬化相关的活性化合物靶点及其功能。图 4 的横坐标表示基因数, 柱状图长度代表相关基因数量。BP 显著富集的条目主要与细胞对化学应激的响应相关, 包括“细胞对化学应激的响应”(cellular response to chemical stress)、“对氧化应激的响应”(response to oxidative stress)等条目, 这表明核心基因可能通过调控氧化应激和炎症反应相关的生物过程, 在疾病的发生、发展中发挥重要作用; 在 CC 分类中, 显著富集的条目集中在细胞膜及相关区域, 例如“细胞膜顶端部分”(apical part of cell)、“顶端质膜”(apical plasma membrane)、“膜筏”(membrane raft)和“膜微区”(membrane microdomain)。此外, “核膜腔”(nuclear envelope lumen)和“囊泡腔”(vesicle lumen)也表现出显著富集, 这些靶点可能定位于细胞膜和细胞器的特定区域, 并通过调控膜相关功能或细胞内结构参与疾病调控。在 MF 分类中, 显著富集的条目主要集中在与分子结合和活性调控相关的功能上, 包括“核受体活性”(nuclear receptor activity)、“激活的转录因子活性”(ligand-activated transcription factor activity)等, 表明这些分子功能可能在信号转导和转录调控中起重要作用。上述结果表明, 核心基因在氧化应激、炎症反应等关键生物过程中发挥重要作用, 其作用靶点主要定位于细胞膜和核膜等细胞组分, 并通过核受体活性、转录因子活性和激酶活性等分子功能调控相关信号通路。

随后进行 KEGG 通路富集分析(如图 5 所示), 图中展示了三叶青的关键靶点基因与多条动脉粥样硬化相关的信号通路密切相关, 涉及炎症反应、脂质代谢、血管生成和内皮功能调控等重要生物学机制。核心基因包括 AKT1、EGFR、PPARG、PTGS2、SRC 和 ESR1 等, 它们在网络中具有较大的节点大小和较多的连线数量, 表明其在通路调控中的中心作用。这些基因显著富集于多条信号通路, 例如花生四烯酸代谢通路、VEGF 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路和内分泌抵抗通路。其中, 花生四烯酸代谢通路与炎症介质的调控和脂质代谢密切相关, 可能通过缓解炎症反应影响动脉粥样硬化的进展; VEGF 信号通路与血管生成及内皮细胞功能调控相关, 表明三叶青通过改善血管功能发挥作用; EGFR 酪

氨基酸酶抑制剂耐药性通路与细胞增殖和凋亡密切相关，反映出其在调控肿瘤相关信号中的潜力；内分泌抵抗通路则涉及胰岛素抵抗的调控，表明其在改善代谢紊乱方面的潜在作用。此外，多靶点基因的功能表现出广泛性和多样性，例如 AKT1 同时参与 VEGF 信号通路、焦点黏附和内分泌抵抗通路，进一步强调其在信号转导网络中的枢纽作用；而 PTGS2 和 ALOX15 等基因主要富集于炎症相关通路，说明三叶青通过抗炎机制发挥药理效应。综上所述，三叶青通过调节多靶点基因和多条信号通路，可能在抗动脉粥样硬化、抗炎以及改善代谢紊乱等方面发挥重要作用。

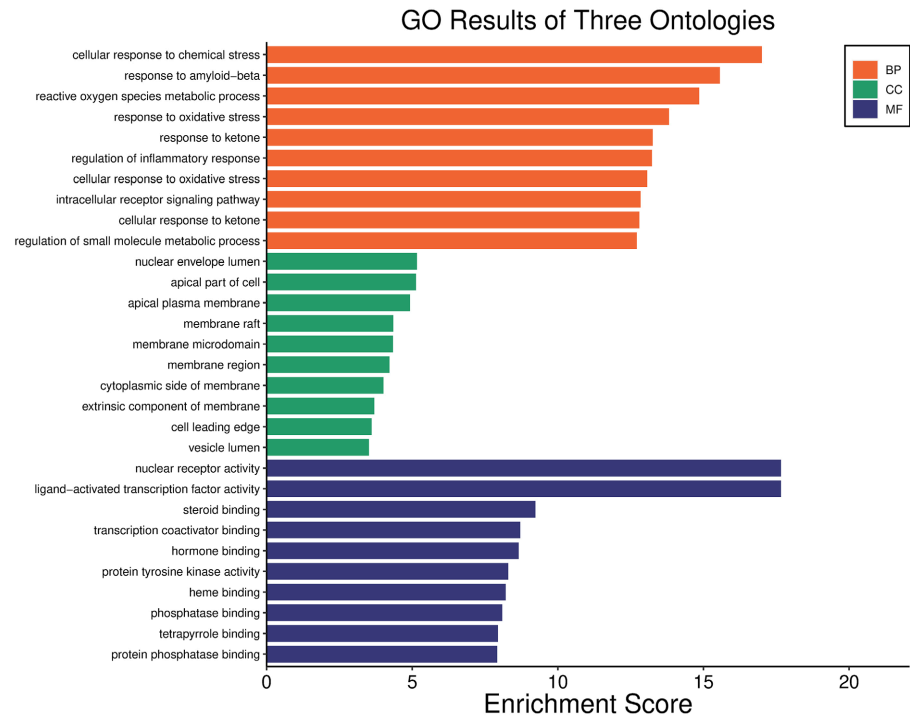


Figure 3. GO biological functional enrichment analysis diagram
图 3. GO 生物功能富集分析图

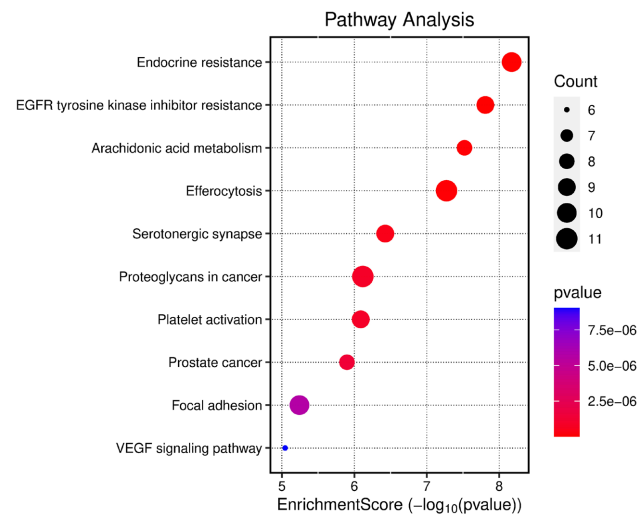


Figure 4. Enrichment analysis of KEGG pathway of potential target of *Tetrastigma hemsleyanum* in treatment of AS
图 4. 三叶青治疗 AS 潜在靶点 KEGG 通路富集分析

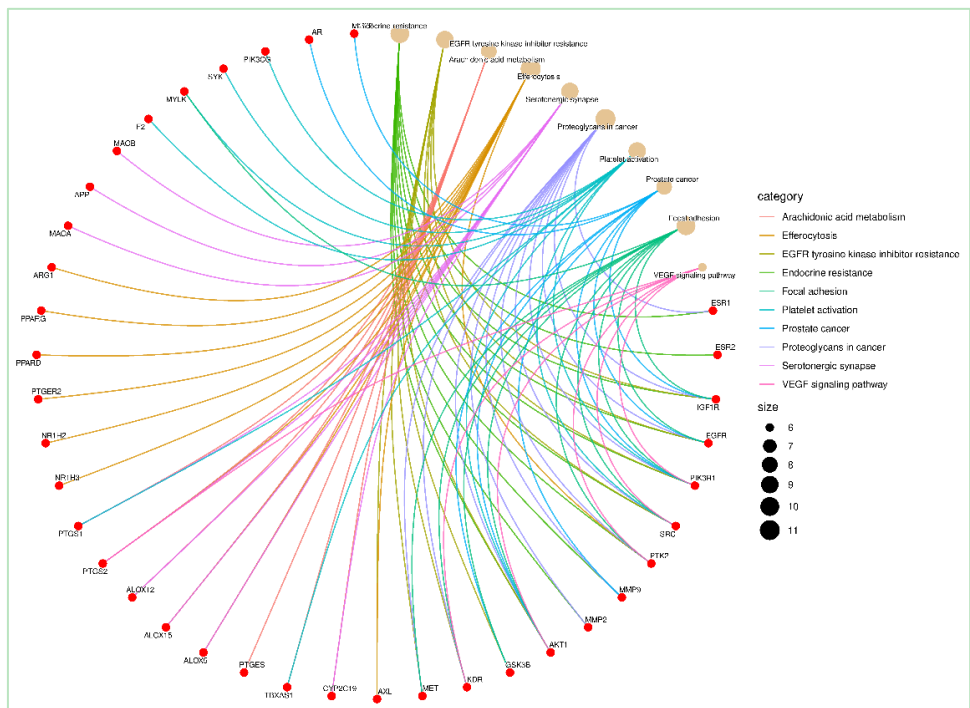


Figure 5. Pathway diagram of KEGG enrichment network
图 5. KEGG 富集网络通路图

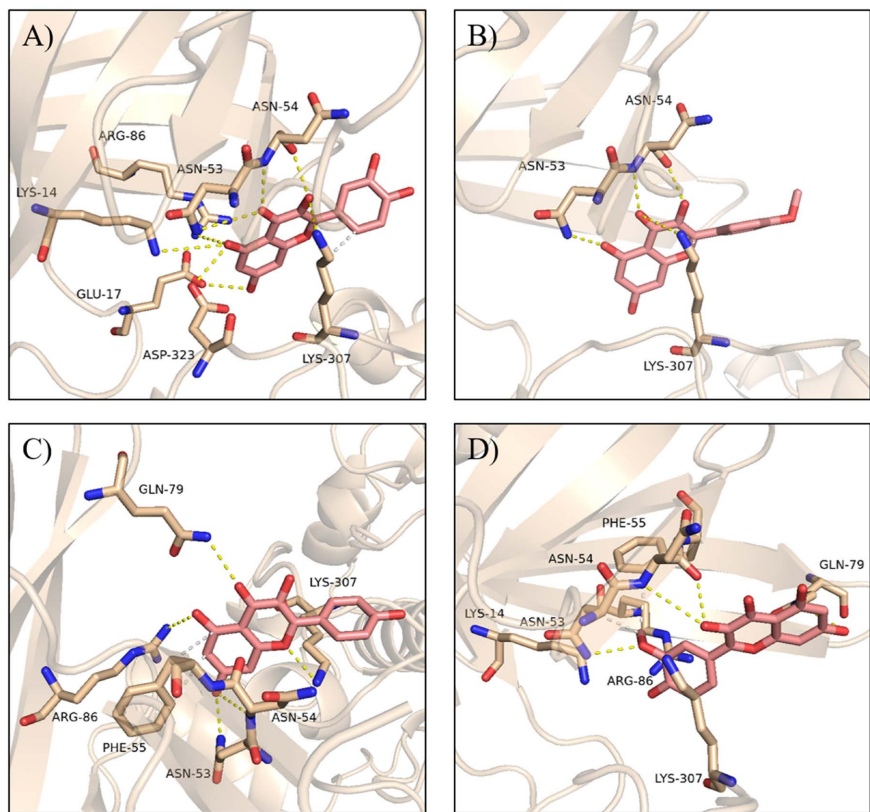


Figure 6. Docking mode diagram of main components of *Tetrastigma hemsleyanum* and AKT1
图 6. 三叶青主要成分化合物和 AKT1 对接模式图

3.5. 分子对接验证结果

从分子对接结果可以看出, AKT1 蛋白与四种化合物(A) 槲皮素、(B) 山柰素、(C) 山柰酚和(D) 异鼠李素的结合方式具有一定的相似性, 但各自存在独特的结合特点, 具体分析如下: 如图 6 所示, 槲皮素通过多个氢键与 AKT1 形成稳定的结合, 主要涉及关键氨基酸残基 Asn53 和 Asn54, 并与 Arg86 和 Lys307 形成额外的氢键。此外, Glu17 和 Asp323 也参与了分子间的相互作用。山柰素主要通过氢键与 Asn53 和 Asn54 结合, 同时与 Lys307 形成稳定的分子相互作用。与槲皮素相比, 山柰素的结合位点较少, 且未观察到与 Arg86 或其他关键位点的显著相互作用, 这可能导致其结合亲和力略低于槲皮素。山柰酚与 AKT1 的结合方式非常稳定, 形成了多个氢键, 主要与 Asn53、Asn54 和 Lys307 相互作用。同时, Arg86 和 Phe55 也参与了结合, 进一步增强了分子间的稳定性。此外, Gln79 提供了额外的氢键支持, 表明山柰酚在结合亲和力上具有一定优势。异鼠李素的结合模式与山柰酚相似, 主要通过氢键与 Asn53、Asn54、Lys307 和 Arg86 相互作用, 同时形成了与 Phe55 和 Gln79 的附加氢键网络。上述分子对接结果表明, 四种化合物均能与 AKT1 的活性位点形成稳定的氢键网络发挥作用。这些化合物通过与 AKT1 的多点结合, 干扰 AKT1 的活性, 从而调控与动脉粥样硬化相关的信号通路, 发挥抗炎、抗氧化和调节代谢的作用。

4. 讨论

本研究基于网络药理学和分子对接技术, 系统性地揭示了三叶青在抗动脉粥样硬化过程中的潜在作用机制, 为其药理作用研究提供了重要理论依据。通过整合化合物筛选、靶点分析、信号通路富集以及分子对接验证, 研究结果表明三叶青能够通过多靶点、多通路的方式调控动脉粥样硬化相关的病理过程, 进一步证明了其作为天然抗动脉粥样硬化药物的潜在应用价值。

三叶青的主要活性成分, 包括槲皮素、山柰素、山柰酚和异鼠李素, 均表现出优良的药代动力学性质和广泛的生物学作用[18]。本研究通过靶点预测和 PPI 网络构建, 发现这些活性成分的作用靶点与动脉粥样硬化相关的核心基因高度重叠, 尤其是 AKT1、PPARG、PTGS2、EGFR 和 ESR1 等靶点。这些靶点在脂质代谢、氧化应激、炎症反应和血管功能调控中具有关键作用。通过 GO 功能富集分析, 发现三叶青靶点主要参与“细胞对化学应激的响应”、“对氧化应激的响应”等生物学过程, 这表明三叶青通过调控氧化应激和炎症反应, 减轻动脉粥样硬化的进展。此外, KEGG 通路富集分析显示, 三叶青靶点显著富集于花生四烯酸代谢通路、VEGF 信号通路、内分泌抵抗通路以及 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路等, 进一步验证了三叶青在调控炎症、改善血管功能及代谢紊乱方面的潜在作用。

分子对接结果表明, 槲皮素、山柰素、山柰酚和异鼠李素均可通过与 AKT1 的活性位点形成稳定的氢键网络实现高亲和力结合。这些分子结合特性表明, 三叶青的核心成分可能通过干扰 AKT1 的活性, 进一步调控与动脉粥样硬化相关的信号通路, 从而发挥抗炎、抗氧化和改善代谢紊乱的作用。

与传统单靶点药物相比, 三叶青通过其多成分、多靶点、多通路的作用特点展现出了显著的药理优势[19]。三叶青中的活性成分可协同调控脂质代谢、氧化应激和炎症反应等核心病理过程, 尤其是在多靶点基因(如 AKT1、PPARG 和 PTGS2)之间形成的网络协同作用, 为全面干预动脉粥样硬化的病理机制提供了可能。同时, 三叶青作为一种天然产物, 毒副作用较小, 生物相容性良好, 相较于传统化学药物具有更高的安全性和适用性[20]。本研究进一步验证了三叶青作为天然抗动脉粥样硬化药物在研发中的潜力。

综上所述, 研究表明, 三叶青中的核心成分槲皮素、山柰素、山柰酚和异鼠李素可能通过调控 AKT1 及其相关的信号通路, 发挥抗炎、抗氧化及调控代谢紊乱的作用, 从而实现抗动脉粥样硬化的药理效应。

本研究不仅为三叶青的现代化开发提供了理论依据,也为天然产物在心血管疾病防治中的应用开辟了新思路。未来研究应进一步加强分子实验和临床研究的结合,探索三叶青在心血管疾病中的应用潜力,为动脉粥样硬化的防治提供更多科学支持与解决方案。

5. 结论

本研究基于网络药理学和分子对接技术,系统探讨了三叶青的抗动脉粥样硬化作用机制,结果表明,槲皮素、山柰素、山柰酚和异鼠李素是三叶青的重要活性成分,这些成分通过作用于核心靶点(如 AKT1、PPARG、PTGS2、EGFR 和 ESR1),参与氧化应激、炎症反应和脂质代谢等关键生物学过程。KEGG 信号通路分析进一步揭示,这些靶点显著富集于花生四烯酸代谢、VEGF 信号通路和内分泌抵抗等与动脉粥样硬化密切相关的信号通路。分子对接验证表明,槲皮素、山柰素、山柰酚和异鼠李素与 AKT1 靶点具有较高的结合亲和力,可能通过调控 AKT1 的活性实现抗炎、抗氧化及代谢调控作用。本研究从多成分、多靶点、多通路的角度揭示了三叶青抗动脉粥样硬化的潜在机制,不仅为三叶青的进一步开发和利用提供了理论依据,也为天然产物在心血管疾病防治中的应用开辟了新思路。

基金项目

国家自然科学基金项目(32471179);湖南省自然科学基金面上项目(2021JJ30601);湖南省教育厅重点项目(21A0274)。

参考文献

- [1] Barrington, W.T. and Lusis, A.J. (2017) Association between the Gut Microbiome and Atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 699-700. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.169>
- [2] Jiang, C., Li, X., Shen, W., Pan, L., Li, Q., Luo, J., *et al.* (2022) Bioactive Polysaccharides and Their Potential Health Benefits in Reducing the Risks of Atherosclerosis: A Review. *Journal of Food Biochemistry*, **46**, e14337. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14337>
- [3] 刘畅, 柴逸峰, 刘峰群. 中药有效成分降血脂作用和机制研究进展[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(3): 167-169+195.
- [4] 顾逸飞, 徐子金, 王平. 基于网络药理学、分子对接和实验验证的三叶青治疗肝细胞癌作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(11): 51-59.
- [5] 郑静茹, 季春莲, 占靓卉, 等. 基于网络药理学与实验验证探讨三叶青治疗脓毒症的作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4744-4754.
- [6] Ji, T., Ji, W.W., Wang, J., Chen, H.J., Peng, X., Cheng, K.J., *et al.* (2021) A Comprehensive Review on Traditional Uses, Chemical Compositions, Pharmacology Properties and Toxicology of *Tetragium hemsleyanum*. *Journal of Ethnopharmacology*, **264**, Article ID: 113247. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113247>
- [7] Yan, Z., Zhong, Y., Duan, Y., Chen, Q. and Li, F. (2020) Antioxidant Mechanism of Tea Polyphenols and Its Impact on Health Benefits. *Animal Nutrition*, **6**, 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.01.001>
- [8] Suen, J., Thomas, J., Kranz, A., Vun, S. and Miller, M. (2016) Effect of Flavonoids on Oxidative Stress and Inflammation in Adults at Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Healthcare*, **4**, Article No. 69. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030069>
- [9] Geng, J., Xu, H., Fu, W., Yu, X., Xu, G., Cao, H., *et al.* (2020) Rosuvastatin Protects against Endothelial Cell Apoptosis *in Vitro* and Alleviates Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 550-560. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8733>
- [10] Guo, F., Tang, X., Zhang, W., Wei, J., Tang, S., Wu, H., *et al.* (2020) Exploration of the Mechanism of Traditional Chinese Medicine by AI Approach Using Unsupervised Machine Learning for Cellular Functional Similarity of Compounds in Heterogeneous Networks, Xiaofufu Granules as an Example. *Pharmacological Research*, **160**, Article ID: 105077. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105077>
- [11] 王彤, 蓝青, 马官迪, 等. 基于网络药理学和分子对接研究钩藤治疗动脉粥样硬化的有效成分和作用机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(2): 110-121.

-
- [12] 罗才, 吴林栩, 朱星霖, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨巴戟天抗动脉粥样硬化的靶点及信号通路[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(8): 654-662.
- [13] Shi, S., Ji, X., Shi, J., Shi, S., She, F., Zhang, Q., *et al.* (2022) Andrographolide in Atherosclerosis: Integrating Network Pharmacology and *in Vitro* Pharmacological Evaluation. *Bioscience Reports*, **42**, BSR20212812. <https://doi.org/10.1042/bsr20212812>
- [14] Xu, H., Wu, K., Guo, C. and Zhong, G. (2024) Calycosin Action against Atherosclerosis: Integrating Network Pharmacology and *in-Silico* Investigation. *Acta Cardiologica*, **79**, 566-574. <https://doi.org/10.1080/00015385.2024.2356902>
- [15] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017) Swissadme: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [16] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) SwissTargetPrediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **47**, W357-W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [17] Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., *et al.* (2009) Autodock4 and Autodocktools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, **30**, 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- [18] Guo, Z., Chen, L. and Liang, X. (2023) Components Research on *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg: Identification and Effect of Drying Methods on the Content of Ten Main Constituents by Targeting Metabolomics Method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **229**, Article ID: 115375. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115375>
- [19] Xia, J., Li, X., Lin, M., Yu, J., Zeng, Z., Ye, F., *et al.* (2023) Screening out Biomarkers of *Tetrastigma hemsleyanum* for Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Based on Spectrum-Effect Relationship Coupled with UPLC-Q-TOF-MS. *Molecules*, **28**, Article No. 3021. <https://doi.org/10.3390/molecules28073021>
- [20] 王静, 郭万里, 杨东风, 等. 珍稀药用植物三叶青的研究进展[J] 植物学研究, 2015(3): 39-16.