

基于网络药理学及分子对接探讨桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗脓毒症心功能障碍的作用机制

张凌萱¹, 刘 凯^{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重症康复二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年3月16日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月17日

摘 要

目的: 本研究通过网络药理学及分子对接对桂枝去芍药加麻辛附子汤的有效成分及其治疗脓毒症心功能障碍的作用机制进行研究。方法: 首先利用TCMSP平台检索桂枝去芍药加麻辛附子汤中7味中药的活性成分, 在PubChem、Swiss Target Prediction平台搜索得到药物作用靶点, 并通过GeneCards等数据库筛选出治疗SIMD的疾病作用靶点, 取药物-疾病交集靶点通过Cytoscape 3.10.2构建药物-成分-靶点-疾病网络, 从中筛选得到关键活性成分, 并将交集靶点导入STRING数据库中处理后将结果导入Cytoscape软件, 进一步构建PPI网络图, 筛选到核心靶点, 再将交集靶点通过DAVID数据库处理后进行GO功能富集分析, 最后将从药物-成分-靶点-疾病网络中进行拓扑分析得到的关键活性成分与核心靶点进行分子对接。结果: 分析结果显示根据条件筛选后得到甘草查尔酮A、6-甲基姜二醇双乙酸2、2,7-二去乙酰基-2,7-二苯酰-云南紫杉宁等142个中药活性成分和1172个药物成分作用靶点和2379个疾病作用靶点, 取交集得到丝氨酸/苏氨酸激酶1、肿瘤坏死因子、白介素-6、甘油醛-3-磷酸脱氢酶等418个交集靶点, 基因本体(GO)功能富集分析得到1746个GO条目($P < 0.01$), 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析富集得到197条信号通路($P < 0.05$), 主要涉及癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE信号通路在糖尿病并发症中的作用等信号通路。分子对接结果显示关键活性成分与核心靶点均能稳定结合, 结合能均 < -5.0 kcal/mol。结论: 研究初步揭示了桂枝去芍药加麻辛附子汤通过多成分-多靶点-多通路治疗SIMD的作用机制, 为桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗SIMD提供了理论依据。

关键词

网络药理学, 分子对接, SIMD, 脓毒血症, 心肌损伤, 桂枝去芍药加麻辛附子汤

*通讯作者。

Investigating the Mechanism of Cinnamon Twig Decoction without Peony Combined with Ephedra and Aconite and Asarum Decoction in Treating SIMD Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Lingxuan Zhang¹, Kai Liu^{2*}

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

²Intensive Rehabilitation Department 2, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 16th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 17th, 2025

Abstract

Objective: This study investigated the effective components and action mechanisms of cinnamon twig decoction without peony combined with ephedra and aconite and asarum decoction in treating sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD) through network pharmacology and molecular docking. **Methods:** First, the active components of the seven herbs in cinnamon twig decoction without peony combined with ephedra and aconite and asarum decoction were retrieved using the TCMSP platform. The drug targets were identified via PubChem and Swiss Target Prediction platforms, while disease targets for SIMD were selected using GeneCards and other databases. The intersection of drug and disease targets was used to construct a drug-component-target-disease network using Cytoscape 3.10.2. Key active components were then selected from this network. The intersection targets were further processed in the STRING database and used to construct a PPI network in Cytoscape. Core targets were identified, and GO function enrichment analysis was performed using the DAVID database. Finally, molecular docking was conducted between the key active components and core targets identified through topological analysis of the drug-component-target-disease network. **Results:** The analysis revealed 142 active compounds, including licochalcone A, 6-methylgingediacetate2, and 2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnanine F, as well as 1172 drug targets and 2379 disease targets. The intersection of these targets included 418 common targets, such as serine/threonine kinase 1, tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). GO function enrichment analysis identified 1746 GO terms ($P < 0.01$), and KEGG pathway enrichment analysis highlighted 197 signaling pathways ($P < 0.05$), mainly involving pathways in cancer, lipid metabolism and atherosclerosis, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, fluid shear stress and atherosclerosis, and apoptosis. Molecular docking results showed that the key active compounds could stably bind to the core targets, with binding energies all < -5.0 kcal/mol. **Conclusion:** This study initially revealed the mechanism of cinnamon twig decoction without peony combined with ephedra and aconite and asarum decoction in treating SIMD through multiple components and multiple targets, providing a theoretical basis for its therapeutic application.

Keywords

Network Pharmacology, Molecular Docking, SIMD, Sepsis, Myocardial Injury, Cinnamon Twig

Decoction without Peony Combined with Ephedra and Aconite and Asarum Decoction

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

脓毒症是严重感染、创伤等患者病程中出现的一种严重并发症,是ICU患者的主要死亡因素[1]。脓毒症心功能障碍(sepsis induced myocardial dysfunction, SIMD)是因脓毒症所致的心肌抑制,表现为心脏收缩功能减弱,心脏扩大、射血分数下降等[2]。研究表明, SIMD 患者的病死率高达 70%~90%,明显高于无 SIMD 脓毒症患者病死率的 20%。因此,防治 SIMD 对于脓毒症患者至关重要[3]。桂枝去芍药加麻辛附子汤源于张仲景《金匮要略·水气病脉证并治》篇,“心下坚,大如盘,边如旋杯,水饮所作,桂枝去芍药加麻辛附子汤主之。”表明其主要适用于寒水内停,心阳失旷之证。临床研究发现其治疗病机以心肺肾阳气亏虚、水饮内停为主的心肺急症取得了明显效果[4]。然而目前尚未有关于桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的系统研究。网络药理学通过整合生物学,药理学等知识构建“药物-成分-靶点-疾病”网络[5]。中药因其成分复杂、系统庞大,对研究造成了困难,网络药理学为其提供了新的有效途径[6]。分子对接能有效预测蛋白与配体之间的亲和能力和结合模式,进一步验证成分与靶点之间的相互作用关系及作用机制[7]。本研究通过网络药理学和分子对接技术初步探究了桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的作用机制,为桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的后续研究和临床治疗提供了理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究思路

本研究基于网络药理学及分子对接探索桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的药物成分与作用机制研究思路见于图 1。

2.2. 桂枝去芍药加麻辛附子汤活性成分检索

将桂枝去芍药加麻辛附子汤中各药物利用计算机系统生物学实验室 TCMSP 数据库(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)检索,获得每味药物的有效成分,根据药代动力学原理以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 、药物半衰期(Half-life, HL) ≥ 4 为条件筛选桂枝去芍药加麻辛附子汤的活性成分,并通过检索文献对其他作用明显或含量较多的活性成分予以补充。

2.3. 靶点信息检索及交集靶点构建

从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中查询得到活性成分相关信息,将相关信息导入 Swiss Target Prediction 预测成分作用靶点,并在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)输入“Septicemia induced myocardial injury”进行人类基因检索得到疾病作用靶点。将成分作用靶点与疾病作用靶点使用 Venny 网站(<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)构建交集,获得桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的交集靶点。

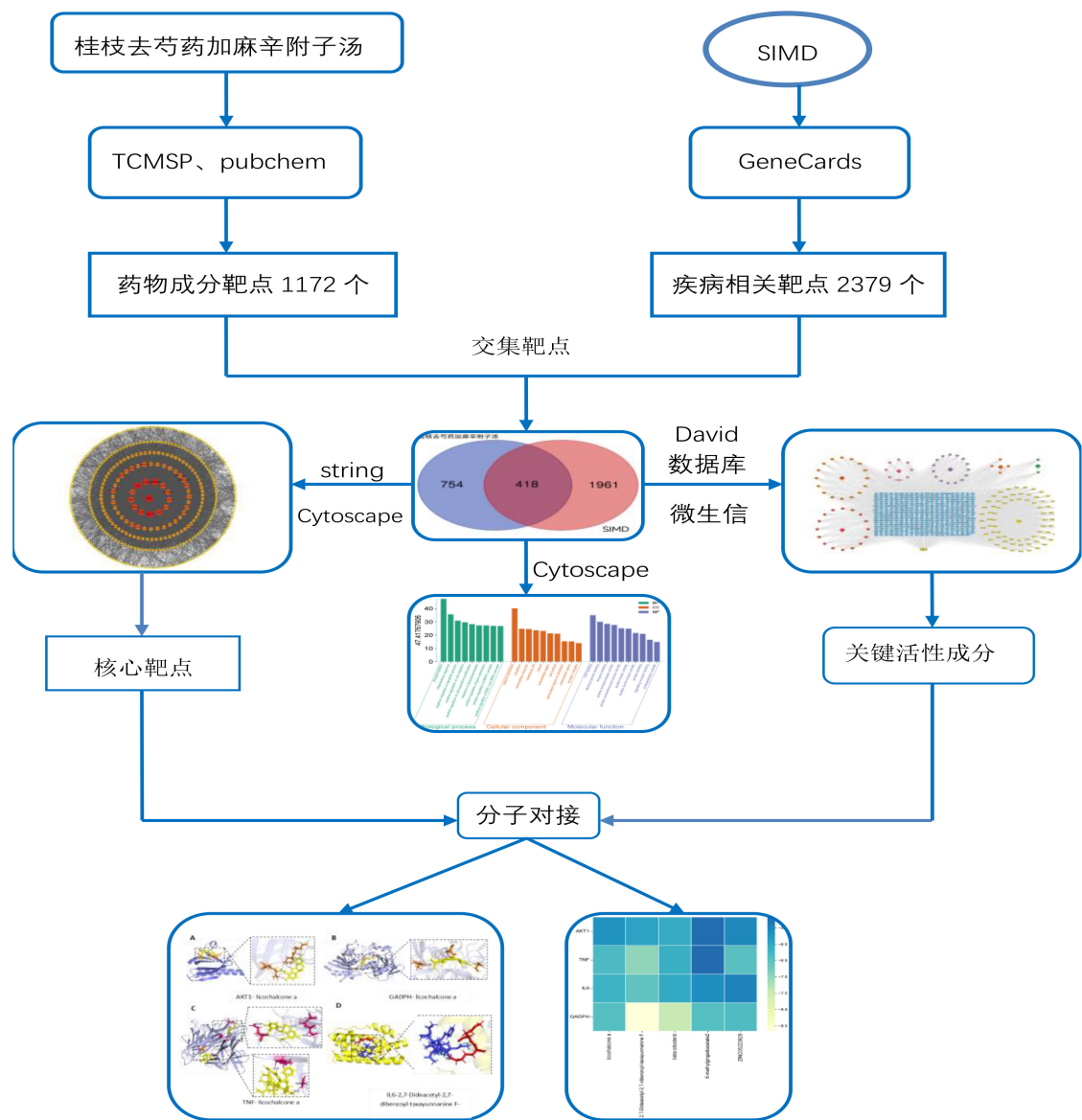


Figure 1. Flowchart of the mechanism research process of cinnamon twig decoction without peony combined with ephedra and aconite and Asarum decoction in the treatment of SIMD
图 1. 桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 机制研究流程图

2.4. “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病” 网络构建

将 2.2、2.3 项中搜集得到的活性成分、药物作用靶点、疾病作用靶点以及交集靶点数据在 Excel 中制作“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”关系表和节点属性表，将以上两表数据导入 Cytoscape 3.10.2 中生成网络图，使用 Network Analyzer 插件对网络进行拓扑分析，构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图。根据桂枝去芍药加麻辛附子汤中每味药物活性成分的关联度排名筛选出关键活性成分。

2.5. 蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络构建

将桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的交集靶点导入 STRING 数据库(<https://www.string-db.org/>)，选择物种为人类(Homo sapiens)，下载生成的 PPI 结果文件。将结果文件导入 Cytoscape 软件，使用 Network

Analyzer 插件对结果进行拓扑学分析, 进一步构建 PPI 可视图, 并筛选度值前 20 的靶点进一步分析, 根据其度值制成柱状图, 并根据度值排名确定核心靶点。

2.6. 基因本体(Gene Ontology, GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析

将交集靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中进行 GO 功能富集分析以及 KEGG 通路富集分析。其中 GO 功能富集分析主要包括生物过程(Biological process, BP)、细胞组成(Cellular component, CC)以及分子功能(Molecular function, MF)。筛选 GO 富集分析前 10 项结果制成可视化柱状图; 筛选 KEGG 富集分析前 20 通路制成可视化气泡图。

2.7. 分子对接

从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载关键活性成分的 2D 结构 PDB 格式文件, 再从 RCSB PDB 网站(<https://www.rcsb.org/>)中搜索得到核心靶点的化学结构, 在 Uniprot 网站(<https://www.uniprot.org/>)对其化学结构进行搜索, 选择并下载其 3D 结构。利用 MOE 软件, 对转化为 PDB 格式的关键活性成分分子和核心靶点蛋白进行对接模拟计算, 结合能 $\leq -5.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 证明关键活性成分分子与核心靶点蛋白对接较好。

3. 结果

3.1. 桂枝去芍药加麻辛附子汤活性成分检索

通过 TCMSP 数据库根据条件检索得到桂枝去芍药加麻辛附子汤活性成分共 142 个, 其中桂枝 5 个, 生姜 4 个, 大枣 23 个, 甘草 68 个, 麻黄 17 个, 细辛 7 个, 附子 18 个, 其具体信息见表 1 (除生姜外每味中药仅列出 OB 排名前 5 的化合物)。

Table 1. Information table of the cinnamon twig decoction without peony combined with ephedra and aconite and asarum decoction

表 1. 桂枝去芍药加麻辛附子汤活性成分信息表

Mol ID	化合物名称	OB (%)	DL	FASA-	HL	来源
MOL001736	(-)-taxifolin	60.51	0.27	0.41	14.37	桂枝
MOL011169	Peroxyergosterol	44.39	0.82	0.24	4.06	桂枝
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	0.22	5.37	桂枝
MOL006129	6-methylgingediacetate2	48.73	0.32	0.25	5.44	生姜
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	0	5.07	生姜
MOL012940	Spiradine A	113.52	0.61	0.27	15.71	大枣
MOL012992	Mauritine D	89.13	0.45	0.03	4.91	大枣
MOL003410	Ziziphin_qt	66.95	0.62	0.24	10	大枣
MOL000211	Mairin	55.38	0.78	0.26	8.87	大枣
MOL012980	Daechuine S6	46.48	0.79	0.3	6.09	大枣
MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67	0.28	9.85	甘草
MOL004891	shinpterocarpin	80.3	0.73	0.32	6.5	甘草
MOL005017	Phaseol	78.77	0.58	0	9.64	甘草

续表

MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19	0	17.02	甘草
MOL004810	glyasperin F	75.84	0.54	0	15.64	甘草
MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24	0.38	15.81	麻黄
MOL004328	naringenin	59.29	0.21	0.4	16.98	麻黄
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	0.38	14.4	麻黄
MOL001460	Cryptopin	78.74	0.72	0.21	21.25	细辛
MOL012140	4,9-dimethoxy-1-vinyl-\$b\$-carboline	65.3	0.19	0.27	9.85	细辛
MOL001558	sesamin	56.55	0.83	0.31	13.44	细辛
MOL002962	(3S)-7-hydroxy-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)chroman-4-one	48.23	0.33	0.24	16.64	细辛
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	0	14.74	细辛
MOL002421	ignavine	84.08	0.25	0.32	28.93	附子
MOL002398	Karanjin	69.56	0.34	0.26	13.15	附子
MOL002415	6-Demethyl-desoline	51.87	0.66	0.12	13.14	附子
MOL002397	karakoline	51.73	0.73	0.15	11.1	附子
MOL002422	isotalatizidine	50.82	0.73	0.14	11.59	附子
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	0.23	5.36	生姜、桂枝
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	0.22	5.57	麻黄、生姜
MOL004576	taxifolin	57.84	0.27	0.39	14.41	麻黄、桂枝

3.2. 靶点信息检索及交集靶点构建

将有效成分通过 PubChem 检索后将其信息在 Swiss Target Prediction 数据库查询，去重后共获得桂枝去芍药加麻辛附子汤药物成分作用靶点 1172 个，在 GeneCards 中查询得到疾病作用靶点 2379 个。将药物靶点与疾病靶点使用 Venny 网站构建交集，获得桂枝去芍药加麻辛附子汤的交集靶点，共 418 个(图 2)。

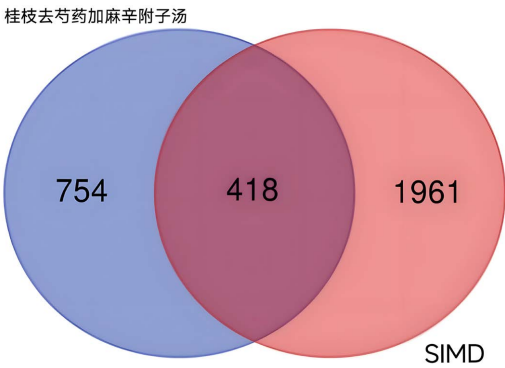


Figure 2. Venn diagram of drug component targets and disease targets
图 2. 药物成分作用靶点与疾病作用靶点韦恩图

3.3. “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络构建

将活性成分、药物作用靶点、疾病作用靶点以及交集靶点数数据通过 Excel 处理后导入 Cytoscape 软

件, 进行可视化处理后得到“药物-成分-靶点疾病”网络(图 3)。网络中圆形节点代表药物成分, 矩形节点代表作用靶点, 边代表节点之间的相互作用关系, 根据中药活性成分中每位药物的关联度排名确定关键活性成分为甘草查尔酮 A (licochalcone A)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、6-甲基姜二醇双乙酸 2 (6-methylgingediacetate2)、2,7-二去乙酰基-2,7-二苯酰-云南紫杉宁 F (2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnanine F)、细辛素(ZINC05223929), 其关联度信息见表 2。

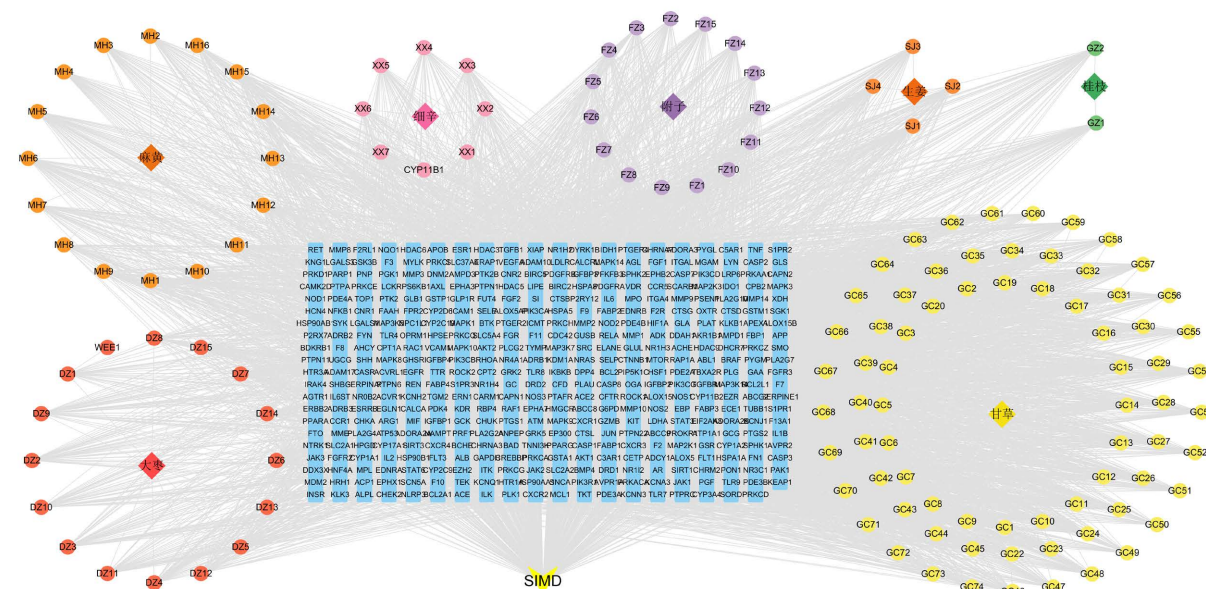


Figure 3. Network diagram of “drug-ingredient-target-disease”

图 3. “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图

Table 2. Information table for correlation analysis of key active ingredients

表 2. 关键活性成分关联度分析信息表

Mol ID	有效成分	中文名	节点名称	来源药物	Degree
MOL000497	licochalcone A	甘草查尔酮 A	GC59	甘草	59
MOL002406	2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnanin F	2,7-二去乙酰基-2,7-二苯酰 - 云南紫杉宁 F	FZ6	附子	55
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	GZ2	桂枝	54
MOL006129	6-methylgingediacetate2	6-甲基姜二醇双乙酸 2	SJ2	生姜	54
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	MH5	麻黄	53
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	DZ9	大枣	53
MOL009849	ZINC05223929	细辛素	XX7	细辛	47

3.4. 蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络构建

利用 STRING 网站绘制 PPI 蛋白互作网络图(图 4), 下载结果文件, 将结果文件导入 Cytoscape 软件, 利用 Network Analyzer 插件进行拓扑分析, 据此进行可视化处理, 重新构建 PPI 可视化网络图(图 5)。网络中共有 418 个节点, 10,900 条边, 节点的大小与颜色由靶点的度值决定, 节点越大, 颜色越深, 说明节点在网络中的度值越大。根据拓扑分析结果筛选度值排名前 20 的靶点, 将靶点的度值制成可视化柱状

图(图 6), 根据度值选定核心靶点为 AKT1(丝氨酸/苏氨酸激酶 1)、TNF(肿瘤坏死因子)、IL6(白介素-6)、GAPDH(甘油醛-3-磷酸脱氢酶)。

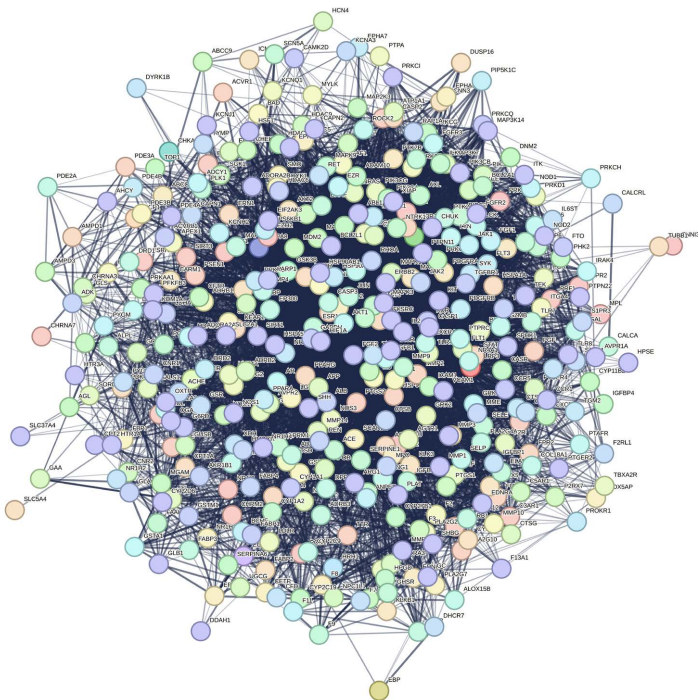


Figure 4. PPI network diagram
图 4. PPI 网络图

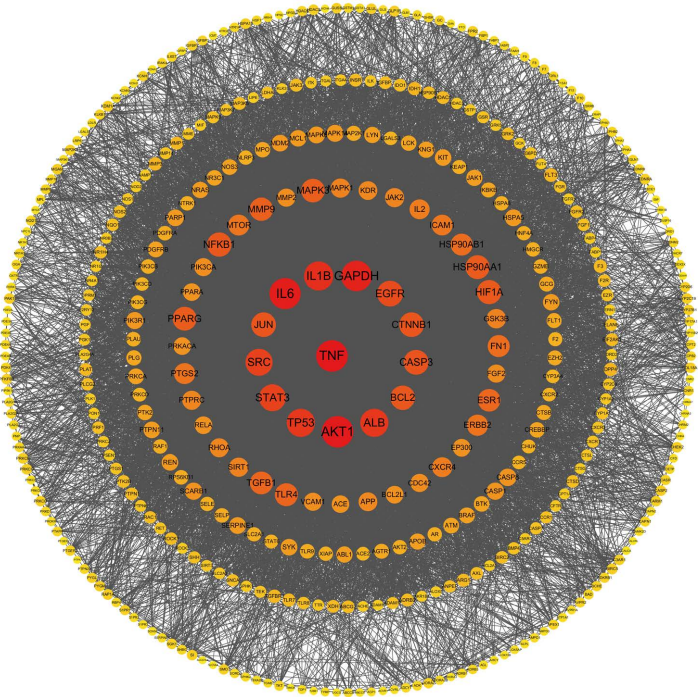


Figure 5. PPI visualization network diagram
图 5. PPI 可视化网络图

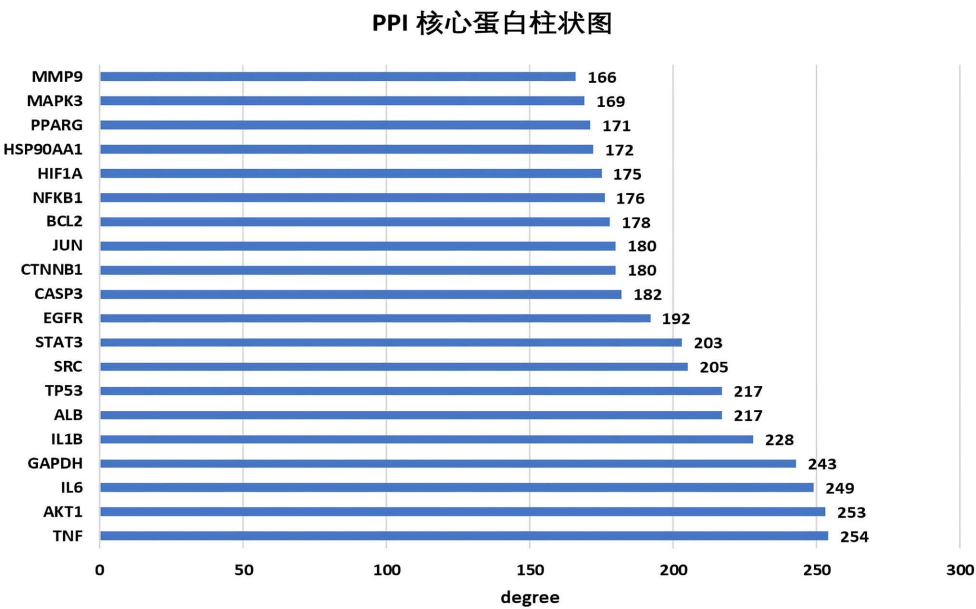


Figure 6. Visual bar chart
图 6. 可视化柱状图

**3.5. 基因本体(Gene Ontology, GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书
(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析**

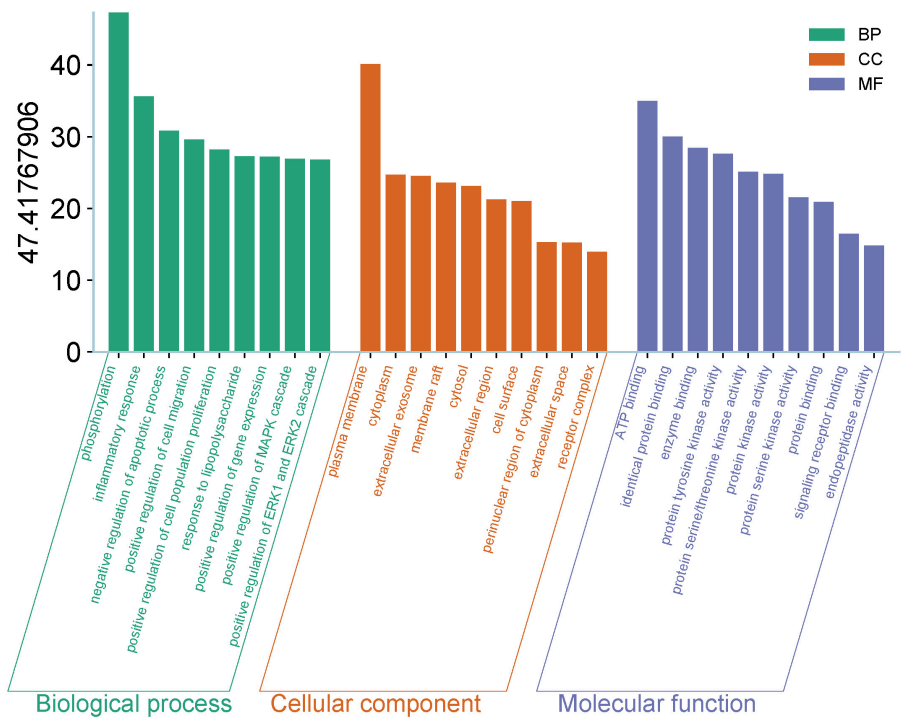


Figure 7. Intersection target GO enrichment analysis bar chart
图 7. 交集靶点 GO 富集分析柱状图

通过 DAVID 数据库对 418 个交集靶点进行 GO 功能富集分析, 共筛选得到 1746 个条目, 其中 BP

1306 个、MF 288 个、CC 152 个。在 P 值排名前 20 的条目中，BP 主要涉及磷酸化、炎症反应、凋亡过程的负调控、对脂多糖的反应、细胞增殖的积极调节、细胞迁移的积极调节等；CC 主要包括等离子膜、细胞质、细胞外泌体、膜筏、细胞外区域等；MF 主要涉及三磷酸腺苷结合酶结合、相同的蛋白质结合、酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白激酶活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白质结合等。KEGG 信号通路富集分析共得到 197 条通路，P 值排名前 20 的条目主要涉及癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、流体剪切应力与动脉粥样硬化、细胞凋亡等，表明桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 主要通过调节上述多条通路发挥治疗作用。按 P 值排序，BP、CC、MF 选取排名前 10 的项目进行可视化展示(图 7)。KEGG 选取排名前 20 的项目进行可视化展示(图 8)。

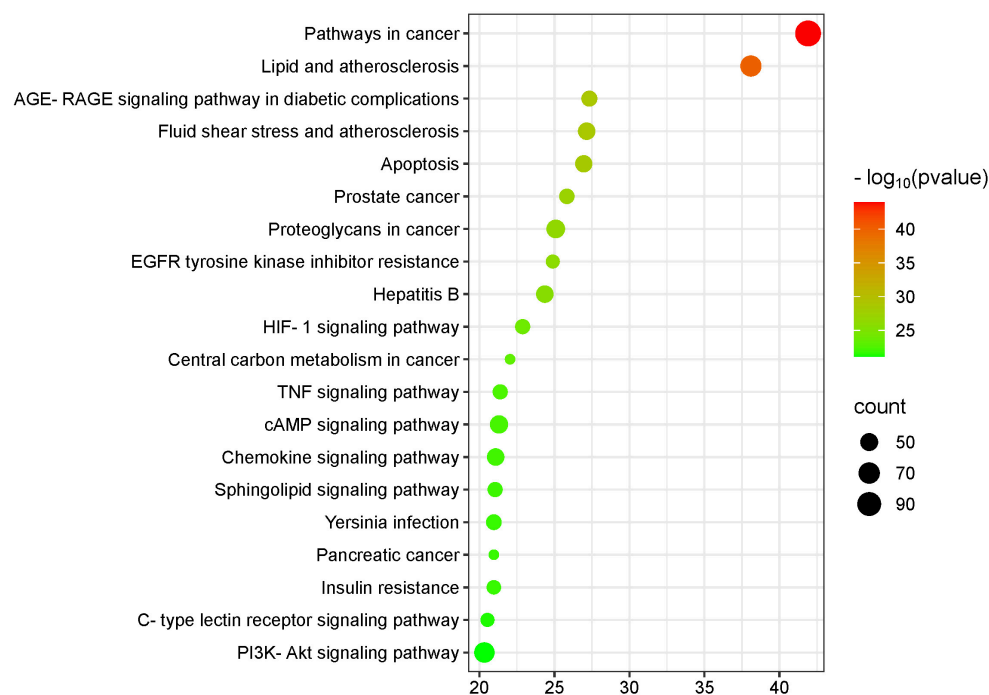


Figure 8. Intersection target KEGG enrichment analysis bubble plot
图 8. 交集靶点 KEGG 富集分析气泡图

3.6. 分子对接

将 4 个核心靶点(TNF, IL6, AKT1, GADPH)与 5 个关键活性成分(licochalcone A, beta-sitosterol, 6-methylgingediacetate2, 2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnanine F, ZINC05223929)进行分子对接，得到的靶点 - 成分对接结果如表 3 所示，将其数据导入微生信网站中形成热图如图 9 所示，4 个核心靶点与 5 个关键成分均形成氢键稳定结合。将部分对接结果进行进一步可视化展示(图 10)。

Table 3. Molecular docking information table
表 3. 分子对接信息表

序号	蛋白名称	PDB ID	化合物名称	结合能
1	AKT1	1h10	licochalcone A	-5.6626
2	AKT1	1h10	2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnanine F	-5.8829
3	AKT1	1h10	beta-sitosterol	-6.0385
4	AKT1	1h10	6-methylgingediacetate2	-5.2084

续表

6	AKT1	1h10	ZINC05223929	-5.5183
7	TNF	4zch	licochalcone A	-6.3323
8	TNF	4zch	2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnaninane F	-6.9633
9	TNF	4zch	beta-sitosterol	-6.1124
10	TNF	4zch	6-methylgingediacetate2	-5.1705
12	TNF	4zch	ZINC05223929	-6.4622
13	IL6	1alu	licochalcone A	-6.1666
14	IL6	1alu	2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnaninane F	-6.5425
15	IL6	1alu	beta-sitosterol	-6.0017
16	IL6	1alu	6-methylgingediacetate2	-5.5869
18	IL6	1alu	ZINC05223929	-5.456
19	GADPH	1u8f	licochalcone A	-6.4168
20	GADPH	1u8f	2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnaninane F	-8.6655
21	GADPH	1u8f	beta-sitosterol	-7.4395
22	GADPH	1u8f	6-methylgingediacetate2	-6.4263
24	GADPH	1u8f	ZINC05223929	-6.3704

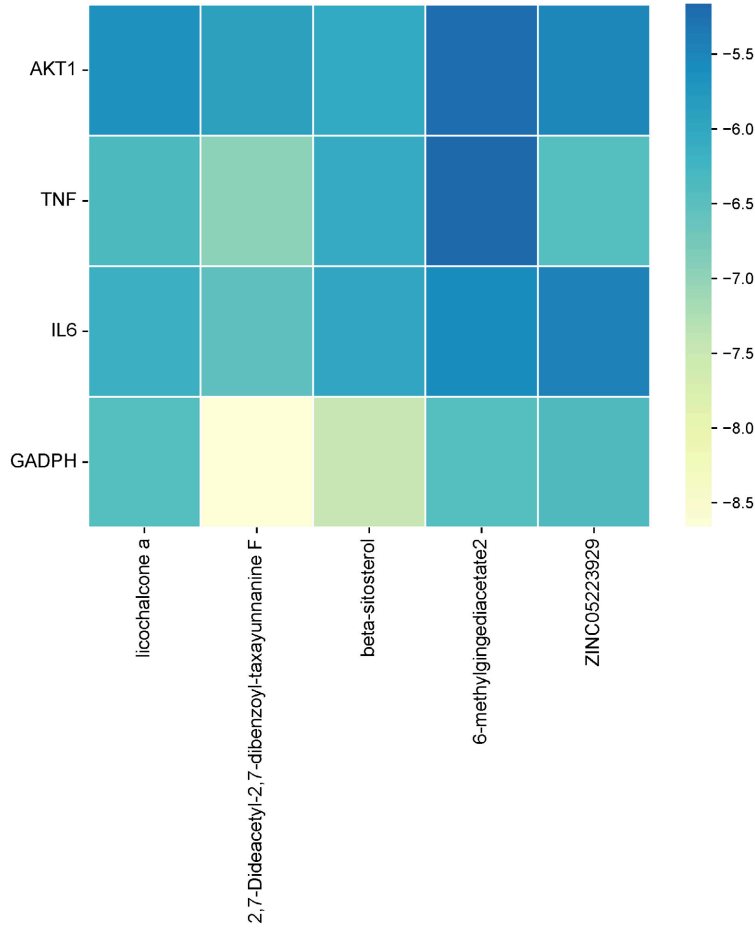


Figure 9. Molecular docking scoring heatmap
图 9. 分子对接评分热图

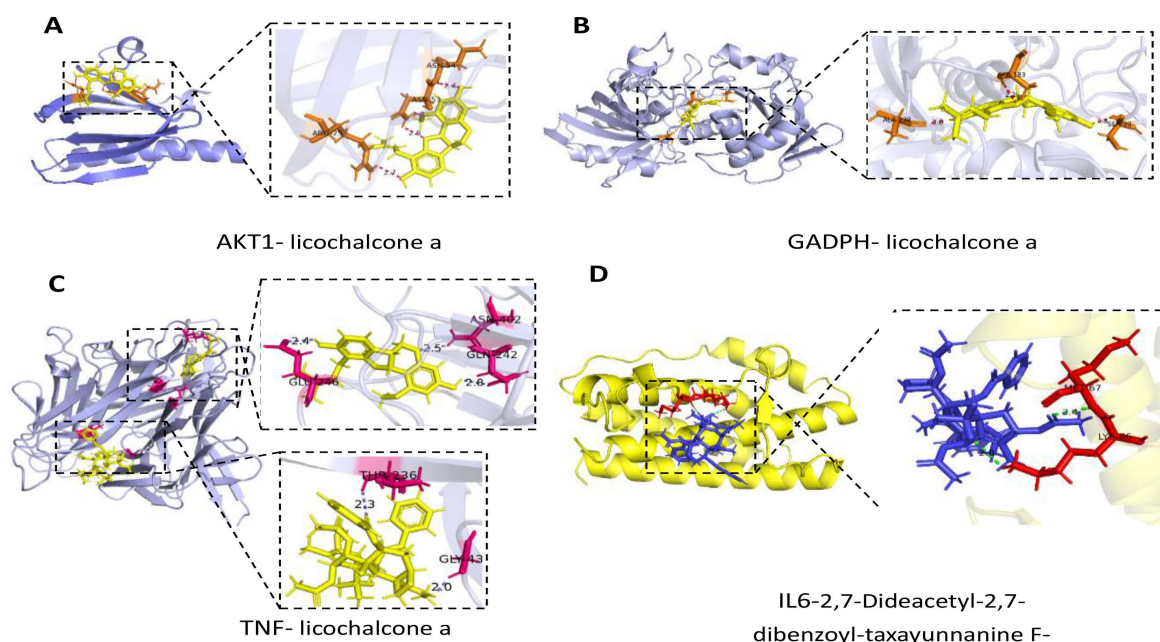


Figure 10. Visualization of partial molecular docking results

图 10. 部分分子对接结果可视化图

4. 讨论

脓毒症心肌功能障碍(sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD)在脓毒症患者中十分常见, 对于脓毒症患者的预后具有严重的不良影响。尽早防治 SIMD 对脓毒血症患者极为重要[8]。桂枝去芍药加麻辛附子汤是《金匱要略》中的经典方剂, 可调和营卫, 外解风寒, 内化水饮。尤其适用于治疗心肺肾阳气亏虚、水饮内停所致的心功能障碍[4]。因此, 桂枝去芍药加麻辛附子汤在治疗 SIMD 上具有良好的应用前景。

本研究采用网络药理学方法得到桂枝去芍药加麻辛附子汤活性成分 142 个, 相关靶点 1172 个, SIMD 疾病靶点 2379 个, 药物-疾病交集靶点 418 个, 活性成分甘草查尔酮 A、 β -谷甾醇、6-甲基姜二醇双乙酸 2、2,7-二去乙酰基-2,7-二苯酰-云南紫杉宁、细辛素等可能是桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的关键成分。已有研究表明, 甘草查尔酮 A 可通过抑制 NF- κ B 激活, 激活 PPAR γ /Nrf2/HO-1 通路, 缓解线粒体氧化应激等机制发挥对心肌细胞损伤的保护作用作用[9][10]。 β -谷甾醇主要可以使细胞中的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等因子生成减少起到抗炎作用[11]; 还能影响巨噬细胞 NO、ROS 的产生及炎症介质的表达, 进而使血浆总胆固醇、低密度脂蛋白、C 反应蛋白含量降低, 血管细胞黏附因子的表达下调, 改善主动脉根部粥样病变的面积[12]; 还可以对乌头碱、哇巴因及心肌缺血引起的心率失常有明显抑制作用[13]。6-甲基姜二醇双乙酸 2 属于黄酮类物质。研究显示, 黄酮类物质不仅可以抑制炎症细胞功能以及抑制促炎细胞因子和趋化因子的表达, 发挥抗炎作用和抗氧化活性[14], 还具有抗肿瘤、抗动脉粥样硬化和保护心脏的作用[15][16]细辛素主要与环氧酶(COX)-2 有关, 发挥抗炎作用[17]; 总而言之, 桂枝去芍药加麻辛附子汤的核心成分可以通过多种途径发挥抗炎、改善粥样斑块、抑制心律失常、保护心肌等作用治疗 SIMD。

通过 PPI 网络拓扑分析得到的前 4 位核心靶点包含 AKT1 (丝氨酸/苏氨酸激酶 1), TNF (肿瘤坏死因子), IL6 (白介素-6), GAPDH (甘油醛-3-磷酸脱氢酶), 推测其可能是桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的关键靶点。其中 AKT1 属于蛋白激酶 B (AKT), 具有丰富表达, 调节心肌细胞代谢、生长和存活的作用。

用, 研究发现, 激活 AKT1 可以减轻缺氧/再灌注损伤、促进缺氧心肌细胞存活[18]; 还可以通过激活 NF- κ B 信号通路, 诱导炎症反应的发生[19]。TNF 途径可抑制心肌和内皮细胞凋亡[19], 并且作为一种具有强烈炎症介质诱导作用的物质, 与炎症密切相关[20]。IL6 为免疫反应调节因子, 是炎症反应的主要调控者[19]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素(IL)是脓毒症发展过程中的中心介质, 其失调可以造成心肌结构破坏、前负荷增加、心肌收缩功能抑制, 使心功能障碍加重, 可作为临床实践中脓毒症的监测指标[21]。GAPDH 主要参与体液免疫反应和 NF- κ B 信号传导[22]。总之, 桂枝去芍药加麻辛附子汤通过调节 AKT1、TNF、IL6、GAPDH 等关键作用靶点, 多途径发挥对 SMD 的治疗作用。

KEGG 富集分析发现排名靠前的通路主要涉及癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、流体剪切应力与动脉粥样硬化、细胞凋亡等方面。癌症中的通路有多种途径可与炎症联系协调起来, 例如通过关键的协调因子如转录因子(NF- κ B) [23]。脂质与动脉粥样硬化通路验证了桂枝去芍药加麻辛附子汤核心靶点可能通过影响脂质代谢改善心脏供血来改善心肌损伤。AGE-RAGE 信号通路的激活能够破坏细胞的氧化还原平衡, 调节各种细胞死亡途径以及氧化应激反应[24], 以此改善心肌损伤。细胞凋亡通路表明核心靶点可能通过阻止心肌细胞凋亡改善心肌损伤。流体剪切力与动脉硬化信号通路可以血管内皮细胞功能, 研究发现, 流体剪切力可通过促进血管紧张素转换酶 II 生成, 抑制内皮细胞增殖和炎症反应, 促进 NO 生成, 对心力衰竭的发生发展进行调节[25]。

总而言之, 本研究基于网络药理学和分子对接的方法, 初步探究了桂枝去芍药加麻辛附子汤的活性成分以及其治疗 SIMD 的作用机制, 得出药物核心成分甘草查尔酮 A、 β -谷甾醇、6-甲基姜二醇双乙酸 2、2,7-二去乙酰基-2,7-二苯酰 - 云南紫杉宁、细辛素可与核心靶点 AKT1、TNF、IL-6、GADPH 良好结合, 通过癌症中的通路、脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE 信号通路等多通路协同治疗 SIMD, 为桂枝去芍药加麻辛附子汤治疗 SIMD 的进一步临床治疗和实验研究奠定了基础。

参考文献

- [1] 胡艳茹, 谢凤杰, 吕长安, 等. 参附注射液对脓毒血症心肌损伤保护作用的临床研究[J]. 中国中医急症, 2016, 25(8): 1619-1621.
- [2] Waisbren, B.A. (1951) Bacteremia Due to Gram-Negative Bacilli Other than the Salmonella: A Clinical and Therapeutic Study. *A.M.A. Archives of Internal Medicine*, **88**, 467-488. <https://doi.org/10.1001/archinte.1951.03810100051005>
- [3] 董妍, 董旭, 于盼盼, 施保柱. 温阳化痰解毒法治疗脓毒症心功能障碍的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 125-129.
- [4] 包祖晓, 胡灵敏, 柯干. 桂枝去芍药加麻黄附子细辛汤在心肺急症中的应用[J]. 中国医药学报, 2004, 19(11): 677-678.
- [5] Liu, A.L., Du, G.H. (2010) Network Pharmacology: New Guidelines for Drug Discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 1472-1477.
- [6] Wang, Y.H. and Yang, L. (2013) Systems Pharmacology-Based Research Framework of Traditional Chinese Medicine. *World Chinese Medicine*, **8**, 801-808.
- [7] 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.
- [8] Hanumanthu, B.K.J., Nair, A.S., Katamreddy, A., Gilbert, J.S., You, J.Y., Offor, O.L., et al. (2021) Sepsis-Induced Cardiomyopathy Is Associated with Higher Mortality Rates in Patients with Sepsis. *Acute and Critical Care*, **36**, 215-222. <https://doi.org/10.4266/acc.2021.00234>
- [9] Furusawa, J., Funakoshi-Tago, M., Mashino, T., Tago, K., Inoue, H., Sonoda, Y., et al. (2009) Glycyrrhiza inflata-Derived Chalcones, Licochalcone A, Licochalcone B and Licochalcone D, Inhibit Phosphorylation of NF- κ B P65 in LPS Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **9**, 499-507. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.01.031>
- [10] 凌坤, 吴梦玮. 甘草查尔酮 A 对 H₂O₂ 所致心肌细胞损伤的保护作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11): 1544-1548.
- [11] Paniagua-Pérez, R., Flores-Mondragón, G., Reyes-Legorreta, C., Herrera-López, B., Cervantes-Hernández, I., Madrigal-Santillán, O., et al. (2016) Evaluation of the Anti-Inflammatory Capacity of Beta-Sitosterol in Rodent Assays. *African*

- Journal of Traditional, Complementary and Alternative medicines*, **14**, 123-130.
<https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i1.13>
- [12] Zhao, D., Zheng, L., Qi, L., Wang, S., Guan, L., Xia, Y., *et al.* (2016) Structural Features and Potent Antidepressant Effects of Total Sterols and β -Sitosterol Extracted from *Sargassum horneri*. *Marine Drugs*, **14**, Article 123.
<https://doi.org/10.3390/md14070123>
 - [13] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
 - [14] Devi, K.P., Malar, D.S., Nabavi, S.F., Sureda, A., Xiao, J., Nabavi, S.M., *et al.* (2015) Kaempferol and Inflammation: From Chemistry to Medicine. *Pharmacological Research*, **99**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.002>
 - [15] Chen, M., Xiao, J., El-Seedi, H.R., *et al.* (2022) Kaempferol and Atherosclerosis: From Mechanism to Medicine. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **64**, 2157-2175. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2121261>
 - [16] Xue, Y., Li, H., Zhang, Y., Han, X., Zhang, G., Li, W., *et al.* (2018) Natural and Synthetic Flavonoids, Novel Blockers of the Volume-Regulated Anion Channels, Inhibit Endothelial Cell Proliferation. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, **470**, 1473-1483. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2170-8>
 - [17] 刘杰, 刘广学, 尚明英, 等. 华细辛和北细辛 HPLC 特征图谱识别与抗炎靶点及抗炎成分分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1374-1383.
 - [18] Zou, M. and Xie, Z. (2013) Regulation of Interplay between Autophagy and Apoptosis in the Diabetic Heart. *Autophagy*, **9**, 624-625. <https://doi.org/10.4161/auto.23577>
 - [19] Chen, C., Zong, M., Lu, Y., Guo, Y., Lv, H., Xie, L., *et al.* (2020) Differentially Expressed Lnc-NOS2P3-miR-939-5p Axis in Chronic Heart Failure Inhibits Myocardial and Endothelial Cells Apoptosis via iNOS/TNF α Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 11381-11396. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15740>
 - [20] 刁一芮. 基于系统药理学研究清肺理痰方治疗急性肺损伤的机制[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
 - [21] 庄海舟, 沈潞华. 脓毒症时心肌损伤发生机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(24): 4313-4315.
 - [22] Gao, X., Wang, X., Pham, T.H., Feuerbacher, L.A., Lubos, M., Huang, M., *et al.* (2013) NleB, a Bacterial Effector with Glycosyltransferase Activity, Targets GAPDH Function to Inhibit NF- κ B Activation. *Cell Host & Microbe*, **13**, 87-99.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.11.010>
 - [23] Waghela, B.N., Vaidya, F.U., Ranjan, K., Chhipa, A.S., Tiwari, B.S. and Pathak, C. (2020) AGE-RAGE Synergy Influences Programmed Cell Death Signaling to Promote Cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 585-598.
<https://doi.org/10.1007/s11010-020-03928-y>
 - [24] Lu, T., Lahousse, L., Wijnant, S., Chen, J., Brusselle, G.G., van Hoek, M., *et al.* (2024) The AGE-RAGE Axis Associates with Chronic Pulmonary Diseases and Smoking in the Rotterdam Study. *Respiratory Research*, **25**, Article No. 85.
<https://doi.org/10.1186/s12931-024-02698-1>
 - [25] Zhang, T., Ma, C., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2021) NF- κ B Signaling in Inflammation and Cancer. *MedComm*, **2**, 618-653. <https://doi.org/10.1002/mco2.104>