

# 基于网络药理学及分子对接探讨桂枝去桂加茯苓白术汤治疗SIMD的作用机制

叶 芊<sup>1</sup>, 刘 凯<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第二医院重症康复科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年3月23日; 录用日期: 2025年4月16日; 发布日期: 2025年4月23日

## 摘 要

目的: 基于网络药理学与分子对接技术探讨桂枝去桂加茯苓白术汤治疗SIMD的作用机制。方法: 通过检索TCMSP、参考指南数据库、PubChem、Swiss Target Predicition数据库得到桂枝去桂加茯苓白术汤的作用靶点; 通过GeneCards数据库检索出SIMD的疾病相关靶点; 将筛选出的桂枝去桂加茯苓白术汤作用靶点与SIMD疾病相关靶点取交集, 作为桂枝去桂加茯苓白术汤治疗SIMD的潜在作用靶点。通过STRING数据库获取潜在作用靶点的蛋白并将结果导入Cytoscape 3.10.2软件, 进一步构建PPI网络图, 并筛选关键靶点; 通过DAVID数据库处理后对作用靶点进行GO功能及KEGG通路富集分析, 构建药物-疾病-靶点-通路网络图, 根据药物-疾病-靶点-通路网络图中度值排名前5的药物有效成分与核心靶点进行分子对接。结果: 获得桂枝去桂加茯苓白术汤治疗SIMD的潜在作用靶点446个; 筛选得到TNF、IL6、AKT1、GAPDH、IL1B、TP53、ALB、SRC、STAT3和EGFR等关键靶点。潜在作用靶点GO功能富集分析得到1352项生物过程(BP)条目, 299项分子功能(MF)条目, 153项细胞组分(CC)条目; KEGG富集分析共得到201条信号通路。桂枝去桂加茯苓白术汤主要活性成分甘草查尔酮A、(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-羟基-3-酮-4,4,10,13,14-五甲基-1,2,5,6,12,15,16,17-八氢环戊[a]菲-17-基]-5-异丙基-己-5-烯酸、14-乙酰基-12-烯-2e、鳞叶甘草素B、14-acetyl-12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol与关键靶点TNF、IL6、AKT1、GAPDH、IL1B具有较强的结合活性。结论: 桂枝去桂加茯苓白术汤可能经由TNF、IL6、AKT1、GAPDH、IL1B等核心靶点, 作用于Pathways in cancer (癌症途径)、Lipid and atherosclerosis (脂质与动脉粥样硬化)、Apoptosis (细胞凋亡)等关键信号传导路径, 对SIMD的炎症反应及细胞凋亡等核心生理环节产生调控作用, 进而达成对SIMD的治疗效果。

## 关键词

桂枝去桂加茯苓白术汤, 脓毒症, 心肌损伤, 网络药理学, 分子对接, 作用机制

\*通讯作者。

# Exploring the Mechanism of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction in Treating SIMD Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Qian Ye<sup>1</sup>, Kai Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Second Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Critical Care Rehabilitation, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 23<sup>rd</sup>, 2025; accepted: Apr. 16<sup>th</sup>, 2025; published: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2025

## Abstract

**Objective:** To explore the mechanism of action of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction in treating Systemic Inflammatory Response Syndrome with Multiple Organ Dysfunction (SIMD) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The targets of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction were identified through searches in the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Reference Guide Database, PubChem, and Swiss Target Prediction database. Disease-related targets for SIMD were retrieved from the GeneCards database. The intersection of the Decoction's targets and SIMD-related targets was taken as the potential targets for SIMD treatment. Proteins of these potential targets were obtained via the STRING database and imported into Cytoscape 3.10.2 software to construct a protein-protein interaction (PPI) network and screen for key targets. GO function and KEGG pathway enrichment analyses were performed on these targets using the DAVID database, and a drug-disease-target-pathway network diagram was constructed. Molecular docking was performed between the top 5 drug active ingredients, ranked by degree in the drug-disease-target-pathway network diagram, and the core targets. **Results:** A total of 446 potential targets were identified for the treatment of SIMD with Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction. Key targets included TNF, IL6, AKT1, GAPDH, IL1B, TP53, ALB, SRC, STAT3, and EGFR. GO enrichment analysis yielded 1352 biological process (BP) items, 299 molecular function (MF) items, and 153 cell component (CC) items. KEGG pathway enrichment analysis identified 201 signaling pathways. The main active ingredients of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction, including glycyrrhizin chalcone A, (2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-hydroxy-3-keto-4,4,10,13,14-pentamethyl-1,2,5,6,12,15,16,17-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid, liquiritigenin B, and 14-acetyl-12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol, showed strong binding activity with key targets TNF, IL6, AKT1, GAPDH, and IL1B. **Conclusion:** Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction may exert its therapeutic effects on SIMD by acting on key targets such as TNF, IL6, AKT1, GAPDH, and IL1B, and influencing major signaling pathways like Pathways in cancer, Lipid and atherosclerosis, and Apoptosis, thereby modulating the core physiological processes of inflammation and apoptosis in SIMD and achieving therapeutic effects.

## Keywords

Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction, Sepsis, Myocardial Injury, Network Pharmacology, Molecular Docking, Mechanism of Action



## 1. 引言

脓毒血症,作为一种严重的全身性化脓性疾病,其病理过程往往波及体内多个重要器官系统,其中,心脏作为关键的生命维持器官,尤为容易遭受其侵害,成为最常受损的器官之一[1]。脓毒症诱导的心功能障碍(Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction, SIMD)是由病原体及其引发的宿主反应所释放的心肌抑制物质所致。这一过程导致外周血管舒张、动脉与毛细血管间的异常分流,进而诱发脓毒症相关的分布性休克,造成心肌组织缺血缺氧[2]。SIMD 患者病死率高达 70%至 90%,这一比例显著高于未合并 SIMD 的脓毒症患者,后者病死率仅为 20%;因此,早期识别并有效干预脓毒症患者的心功能障碍及其相关危险因素,对于提升脓毒症患者的救治成功率具有至关重要的临床意义[3]。

桂枝去桂加茯苓白术汤源自医圣张仲景所著《伤寒论》,系桂枝汤的巧妙加减变化,原文如下:“太阳病,服桂枝汤,或下之,仍头项强痛,翕翕发热,无汗,心下满,微痛,小便不利者,桂枝去桂加茯苓白术汤主之[4]。其原文精髓表述如下:“若患太阳病,初服桂枝汤,或曾施以攻下之法,然病症未解,仍见头项强痛,身有翕翕发热之感,却无汗出,且心下满闷,伴有轻微疼痛,加之小便排出不畅者,当以桂枝去桂加茯苓白术汤为主治之方。”既往研究此方多从脓毒症肾损伤方向,但其实心下满、微痛、小便不利这些症状,临床上与脓毒症心功能障碍亦密不可分,因此为进一步探究其治疗及作用机理,特开展此项研究。但由于中药方剂具有成分复杂、作用靶点和作用途径多的特点,桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用通路尚不明确,限制了从整体水平探究其对 SIMD 的治疗机制。而网络药理学,作为一种新兴技术,能够全方位、多层次、多靶点、多功能、多通路地深入阐释药物治疗疾病的复杂机制[5]。分子对接是一种科学手段,旨在深入探讨分子(如药物)与另一分子(如靶标蛋白)之间的相互作用机制。通过这种方法,能够更加精确地理解这些分子如何相互识别、结合以及发生功能上的相互作用,从而为药物研发、生物科学研究等领域提供有力支持。它在原子水平上模拟了小分子在生物大分子表面上的结合方式,以预测它们之间可能的结合模式和结合能力,从而来评估药物的活性和选择性或了解药物与蛋白之间相互作用背后的基本生化过程。因此,本研究采用网络药理学和分子对接技术,以此来研究桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用靶点和信号通路,系统探究其生物学效应,以期在临床治疗 SIMD 上更好地发挥中医药的优势。

## 2. 材料与方法

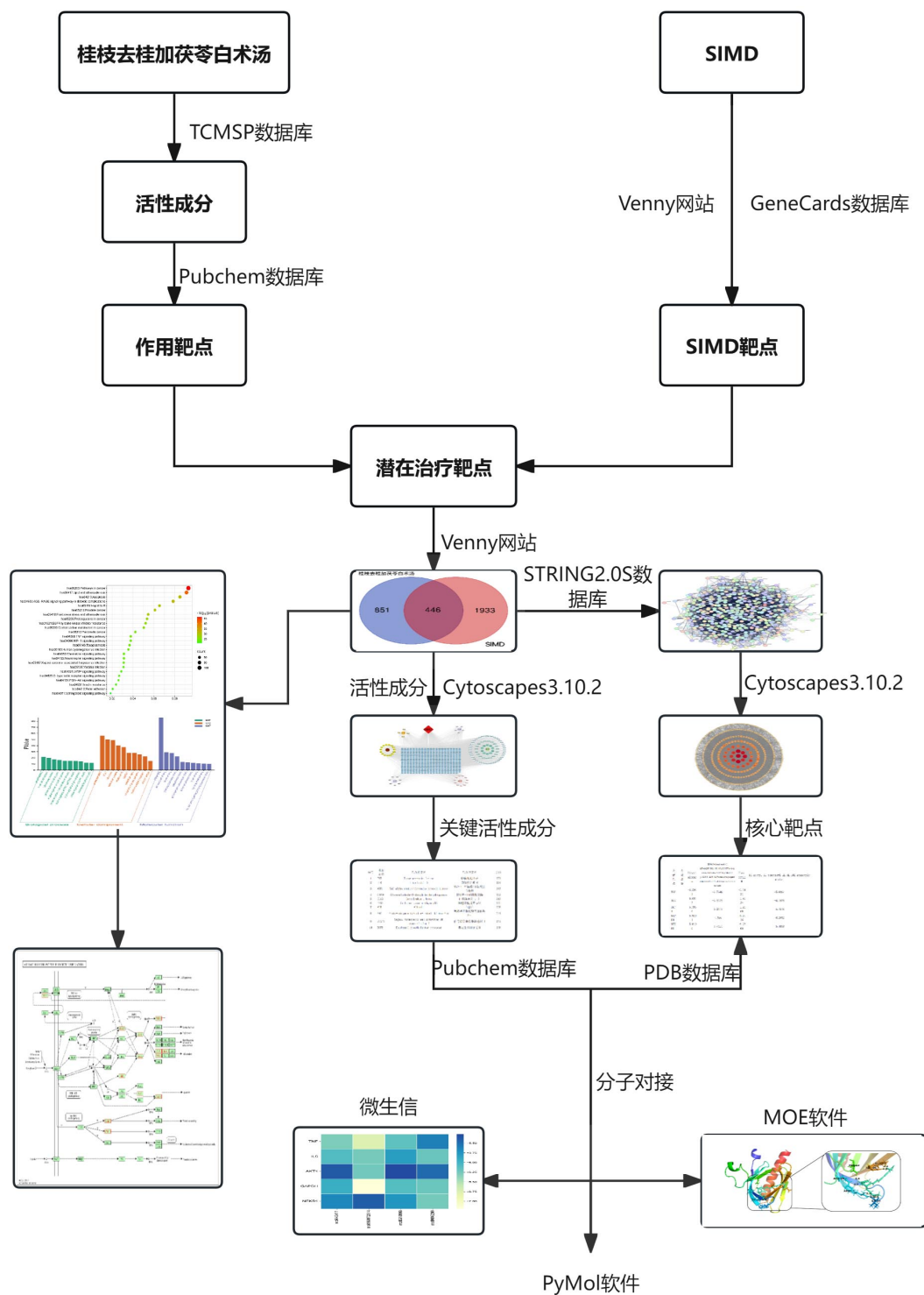
### 2.1. 研究思路

本研究运用网络药理学手段,深入探究桂枝去桂加茯苓白术汤在治疗脓毒症心功能障碍(Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction, SIMD)中的潜在作用机制,并展示其关联分析的研究思路,具体见图 1 所示。

### 2.2. 桂枝去桂加茯苓白术汤成分及其作用靶点筛选

桂枝去桂加茯苓白术汤的作用靶点筛选以其中成分:“白术”、“茯苓”、“甘草”、“白芍”、“大枣”、“生姜”为关键词,通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)和参考指南数据库(HERB, <http://herb.ac.cn/>)收集其活性成分,按照药物口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,药物半衰期(HL)≥4 的标准对所获得的化合物进行初步筛选,同时在 PubChem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)和 Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)获取桂枝去桂加茯苓白术汤的作用靶点。将得到的靶点合并去重后得到桂枝去桂茯苓白术汤的总作用靶点。



**Figure 1.** Network pharmacology and molecular docking analysis flow of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction in treatment of SIMD

**图 1.** 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的网络药理学及分子对接分析流程

### 2.3. 脓毒症心功能障碍的疾病靶点筛选

以“sepsis induced myocardial dysfunction”为疾病关键词,通过 GeneCards (<https://www.genecards.org>) 检索得到脓毒症心功能障碍的疾病相关靶点,并将其合并去重后得到疾病的总靶点。

### 2.4. 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗脓毒症的潜在作用靶点

将筛选所得的桂枝去桂加茯苓白术汤的作用靶点与 SIMD 疾病相关靶点数据,通过访问 Bioinformatics 网站(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行 Venn 图绘制,旨在明确两者之间的共同靶点。此交集靶点被视为桂枝去桂加茯苓白术汤针对 SIMD 治疗的潜在作用靶点。随后,将这些潜在作用靶点导入 STRING 数据库(<https://www.string-db.org/>),设定物种为“Homo sapiens”,以获取蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)的详细结果。将下载的 PPI 结果导入 Cytoscape 3.10.2 软件,进行进一步处理与分析,以构建 PPI 网络图,从而深入探索其分子机制与潜在疗效。

### 2.5. GO 功能及 KEGG 通路富集分析

将桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的潜在作用靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),在提交过程中,选择“OFFICIAL-GENE-SYMBOL”作为标识符,并明确物种为“homo sapiens”。在提交列表选项中,选择“genelist”进行提交。随后,针对筛选出的关键基因靶点,进行 GO (Gene Ontology) 及 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)富集分析。在 GO 富集分析中,以 Count 值进行降序排列,并设定 P 值小于 0.05 作为筛选标准,选取生物进程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)三个类别中各自前 20 位的结果进行进一步分析。在 KEGG 富集分析中,同样以 Count 值降序排列,并设定 P 值小于 0.05,筛选出前 20 位可能成为关键通路的信号通路,作为后续 KEGG 通路相关分析的数据基础。最后,将上述 GO 和 KEGG 富集分析的数据导入微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>),利用该平台提供的可视化工具,创建相应的 GO 富集分析图和 KEGG 气泡图,以便更直观地展示和分析桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的潜在作用靶点的 GO 功能和 KEGG 通路富集情况。

### 2.6. KEGG 信号通路图绘制

将潜在治疗靶点导入 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>) Retrieve/ID mapping 中,设置检索条件 From database 为“Gene Name”, To database 为“UniProtKB”, Restrict by organism 为“Homo sapiens [9606]”进行检索,下载 status 为 Reviewed 的结果,通过 Protein Symbol 剔除重复值后获得 Entry 结果,利用 KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes 网站(<https://www.genome.jp/kegg/>)中 Convert ID Tool,设置检索条件 Outside DB 为“UniProt”, Search mode 为“has”进行检索获得 KEGG ID,将 KEGG ID 导入 KEGG Mapper-Search,默认检索条件进行检索,获得 KEGG 信号通路图。

### 2.7. “成分-靶点-通路”网络构建

将“桂枝去桂加茯苓白术汤相应化学成分”、“桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 疾病的作用靶点”以及“KEGG 富集通路”导入 Cytoscape 3.10.2 软件构建中药-靶点-疾病网络图。

### 2.8. 分子对接

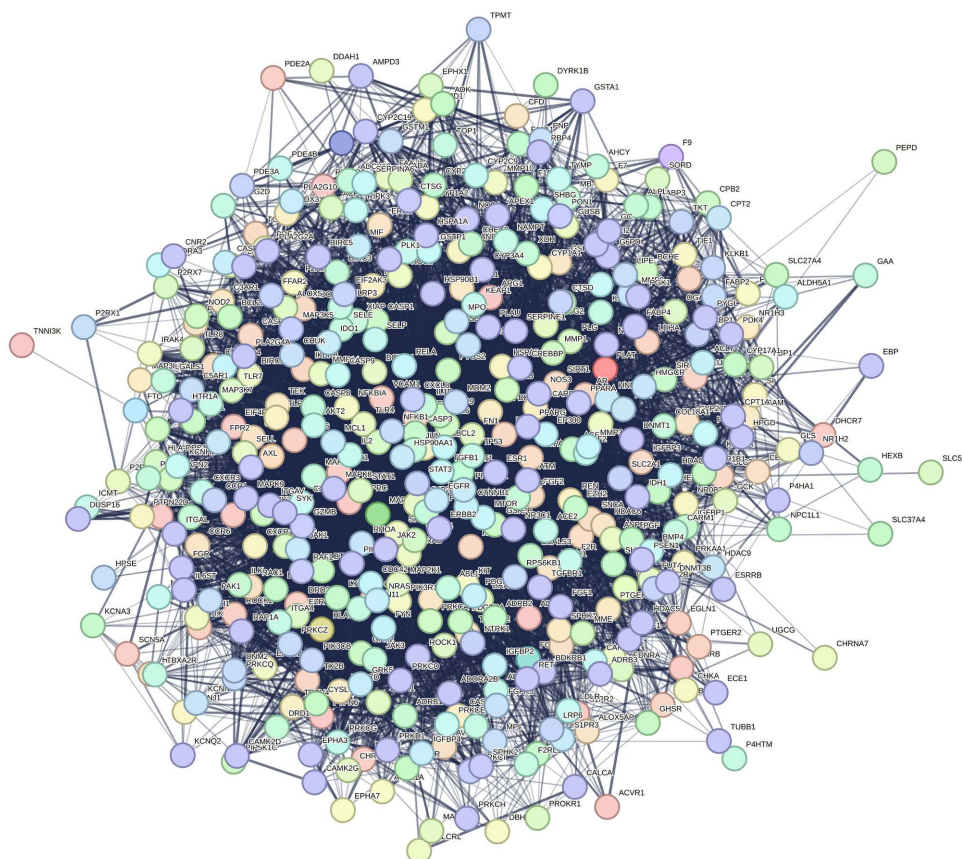
为了验证活性成分与药物-疾病交集靶点之间的结合亲和力,先从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载了筛选出的核心化合物的 SDF 格式结构文件,这些文件代表了药物的小分子结构。同时,通过蛋白质结构数据库 PDB (<http://www.rcsb.org/>)获取了药物-疾病交集靶点的

三维结构, 这些结构代表了蛋白质的大分子结构。随后, 使用 MOE 2022.02 软件对蛋白受体的结构进行了处理, 包括去除水分子和无效的小分子配体等, 以便进行后续的分子对接分析。将预处理完成的靶点蛋白与药物活性成分引入 MOE 2022.02 软件平台, 进行分子对接操作, 并将所得对接结果保存。最后, 利用 PyMOL 软件对对接结果进行可视化处理。

### 3. 结果

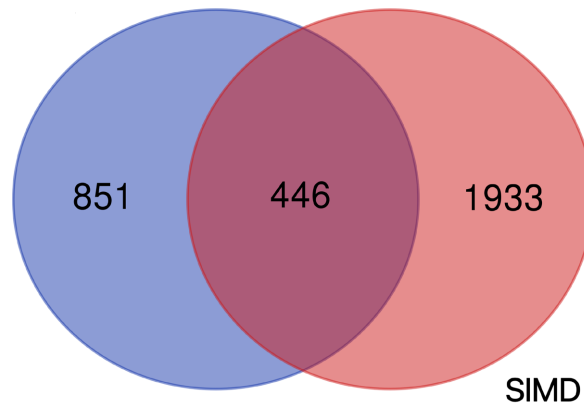
#### 3.1. 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用靶点

在经过对 TCMSP、HERB、Swiss Target Prediction 和 PubChem 这四个数据库的综合检索和去重操作后, 最终确定了 851 个与桂枝去桂加茯苓白术汤相关的潜在作用靶点。通过 GeneCards 数据库的检索和去重, 进一步识别出 1933 个与 SIMD 疾病相关的靶点, 构建的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图(见图 2)。将这些桂枝去桂加茯苓白术汤的潜在作用靶点与 SIMD 疾病相关靶点输入至 String2.0 数据库进行分析, 得到了 446 个可能的治疗 SIMD 的作用靶点, 具体结果见图 3。将这些得到的作用靶点导入 Cytoscape 3.10.2 软件, 进行可视化升级(见图 4), 共有 446 个节点和 12150 条边, 平均每个节点的连接数为 54.5。网络中节点的颜色和大小根据其度值进行了调整, 节点越大、颜色越红, 表示其度值越高。通过 Network Analyzer 插件对 PPI 网络结果进行拓扑分析, 找出度值排名前十位的关键靶点, 包括 TNF、IL6、AKT1、GAPDH、IL1B、TP53、ALB、SRC、STAT3 和 EGFR。这些靶点的高连接性表明它们可能是桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 疾病的关键靶点。具体信息见表 1。

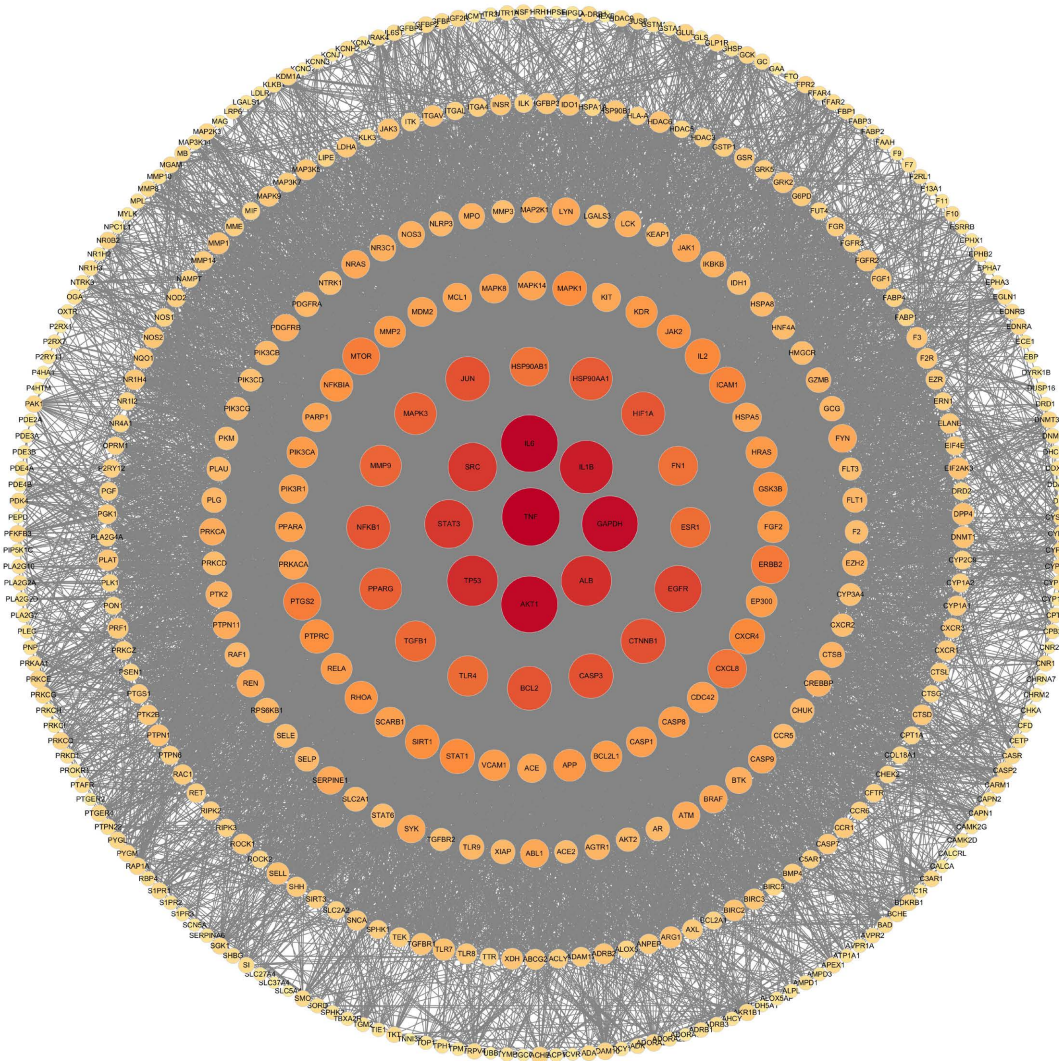


**Figure 2.** PPI network diagram of target of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction in treatment of SIMD  
**图 2.** 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用靶点 PPI 网络图

桂枝去桂加茯苓白术汤



**Figure 3.** Wayne diagram of target of action of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction in treatment of SIMD  
**图 3.** 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用靶点韦恩图

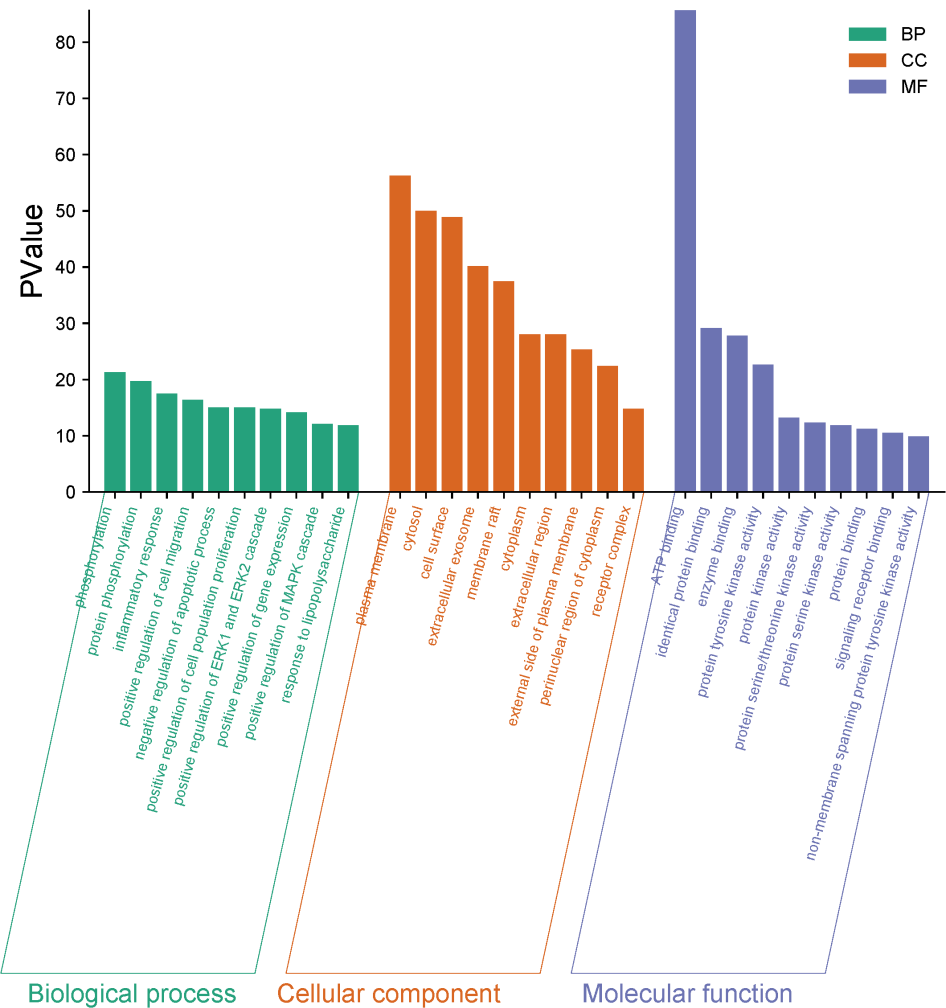


**Figure 4.** PPI Network visualization map of the targets of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction in Treating SIMD  
**图 4.** 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用靶点 PPI 网络可视图

**Table 1.** The key targets of the treatment of SIMD by Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction  
**表 1.** 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的关键靶点

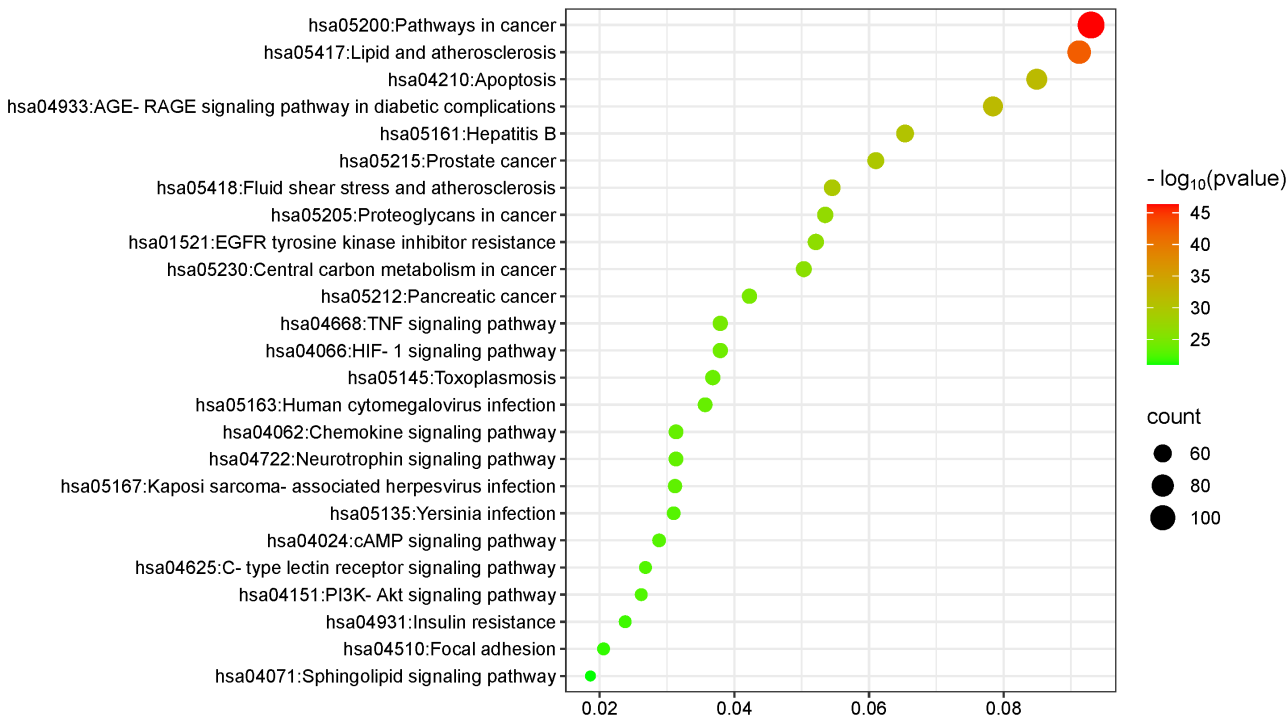
| 序号 | 基因名称  | 靶点英文名                                              | 靶点中文名                     | 度值  |
|----|-------|----------------------------------------------------|---------------------------|-----|
| 1  | TNF   | Tumor necrosis factor                              | 肿瘤坏死因子                    | 273 |
| 2  | IL6   | Interleukin-6                                      | 白细胞介素-6                   | 268 |
| 3  | AKT1  | RAC-alpha serine/threonine-protein kinase          | RAC- $\alpha$ 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 | 265 |
| 4  | GAPDH | Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase           | 甘油醛-3-磷酸脱氢酶               | 262 |
| 5  | IL1B  | Interleukin-1 beta                                 | 白细胞介素 1 $\beta$           | 245 |
| 6  | TP53  | Cellular tumor antigen p53                         | 细胞肿瘤抗原 p53                | 231 |
| 7  | ALB   | Albumin                                            | 白蛋白                       | 228 |
| 8  | SRC   | Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src         | 原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src           | 219 |
| 9  | STAT3 | Signal transducer and activator of transcription 3 | 信号转导和转录激活剂 3              | 218 |
| 10 | EGFR  | Epidermal growth factor receptor                   | 表皮生长因子受体                  | 208 |

3.2. 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 作用靶点的 GO 功能及 KEGG 通路富集分析



**Figure 5.** GO enrichment analysis of the target of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction for SIMD treatment  
**图 5.** 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用靶点的 GO 富集分析

对潜在作用靶点进行 GO 功能富集分析, 共得到 1351 项生物过程(Biological Process, BP)条目, 298 项分子功能(Molecular Function, MF)条目, 152 项细胞组分(Cell Component, CC)条目。按 P 值升序排列, 筛选出前 20 项 BP 条目, 主要有 phosphorylation (磷酸化)、protein phosphorylation (蛋白质磷酸化)、inflammatory response (炎症反应)、positive regulation of cell migration (细胞迁移的积极调节)、positive regulation of cell population proliferation (细胞种群增殖的积极调节)等; 前 20 项 MF 条目主要有 ATP binding (ATP 结合)、identical protein binding (相同蛋白质结合)、enzyme binding (酶结合)、protein kinase activity (蛋白激酶活性)等。前 20 项 CC 条目主要有 plasma membrane (等离子膜)、cytosol (细胞质)、cell surface (细胞表面)、extracellular exosome (细胞外泌体)、membrane raft (膜筏)等通路, 结果见图 5。运用 KEGG 通路富集分析潜在作用靶点, 共得到 171 条信号通路。按 P 值升序排列, 筛选出前 20 条通路, 主要涉及 Pathways in cancer (癌症中的途径)、Lipid and atherosclerosis (脂肪与动脉粥样硬化)、Apoptosis (细胞凋亡)、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications (AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用)、Hepatitis B (乙型肝炎)、Prostate cancer (前列腺癌)等通路。结果表明, 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用靶点作用于各种通路, 影响多种结构或功能, 进而实现协同作用, 以此来产生共同预期效果, 结果见图 6。



**Figure 6.** Enrichment analysis of KEGG pathway of target of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction in treatment of SIMD  
**图 6.** 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用靶点的 KEGG 通路富集分析

### 3.3. KEGG 信号通路图

通过 UniProt 数据库及 KEGG 网站, 绘制 KEGG 信号通路图(见图 7), 图中红色靶点为潜在治疗靶点, 其中 AKT(RAC- $\alpha$  丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)、IL6(白细胞介素 6)、TNF(肿瘤坏死因子)、IL1(白细胞介素 1)等靶点与 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications (AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用)信号通路密切相关。

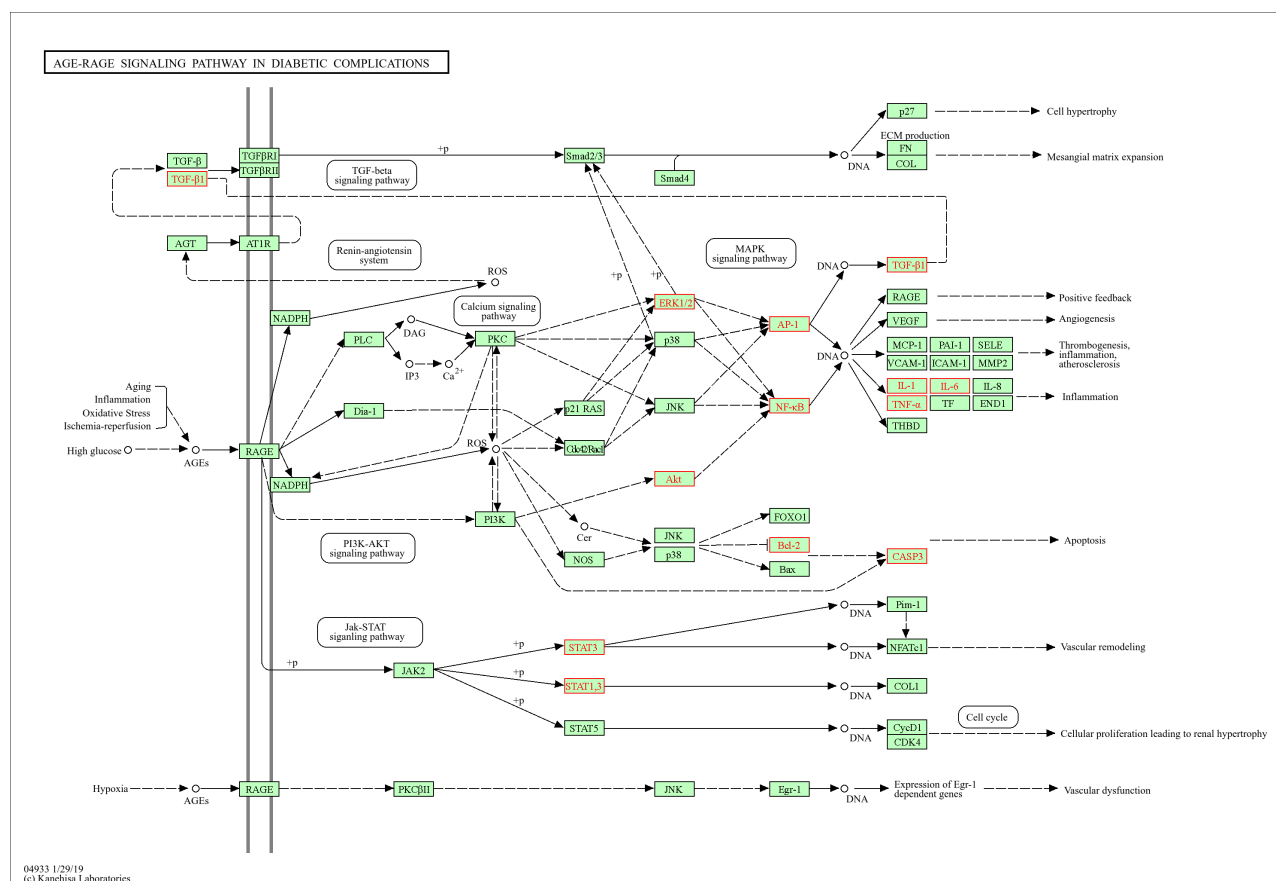


Figure 7. KEGG signal path diagram

图 7. KEGG 信号通路图

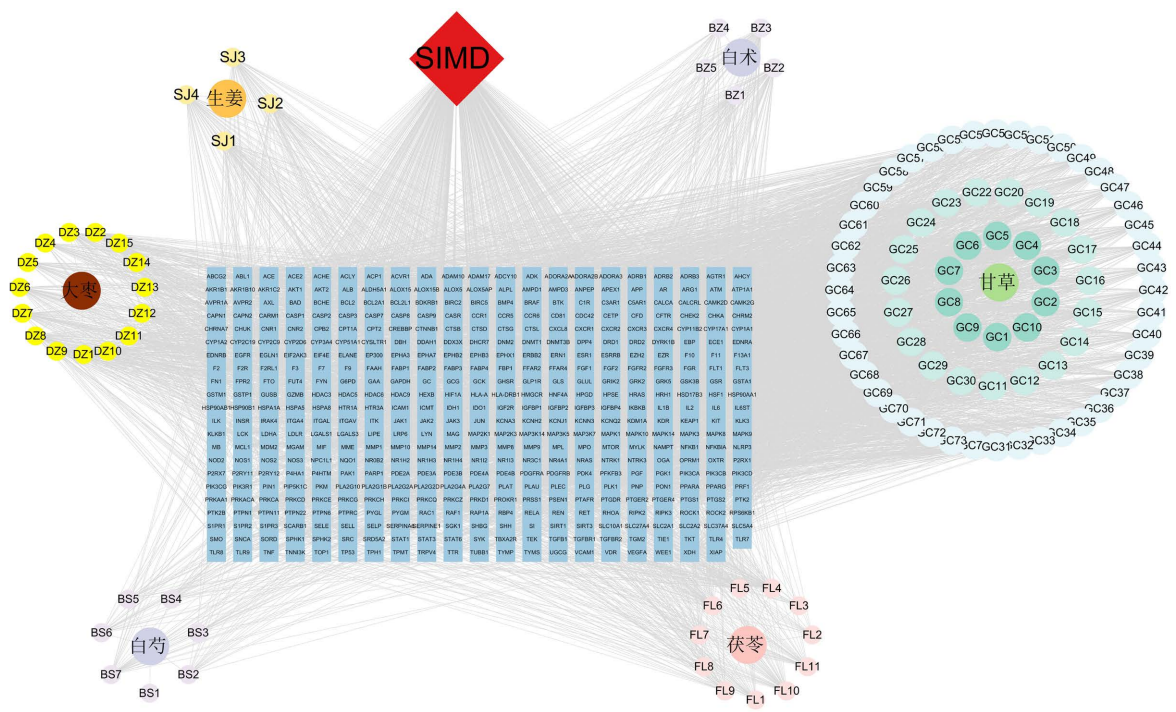
### 3.4. 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的“药物-疾病-靶点-通路”网络

在该网络中,共涉及 583 个节点,5284 条边,平均节点值为 18.1,其中 TNF、AKT1、GAPDH、IL6、NFKB1 为度值最高的 5 个靶点,主要涉及 Pathways in cancer (癌症中的途径)、Lipid and atherosclerosis (脂肪与动脉粥样硬化)、Apoptosis (细胞凋亡)、Hepatitis B (乙型肝炎)、Prostate cancer (前列腺癌)等相关信号通路,网络中正方形及圆形为中药作用于疾病的靶点,四边形代表疾病,圆形为每味中药。图中每条连线表示相互间的作用关系,连线越多则表示关系越密切,结果见图 8。

### 3.5. 分子对接

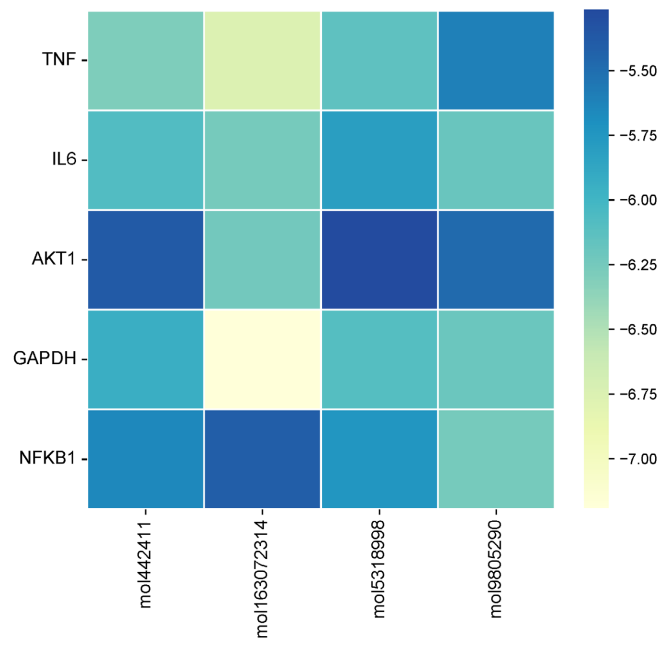
对筛选出的度值位列前五的有效成分化合物及其靶点蛋白实施分子对接分析,结果显示,这些有效成分与蛋白对接的结合自由能数据已汇总于表 2。同时,根据这些数据绘制了各靶点与主要有效成分化合物的分子对接结合能矩阵热图,详见图 9。在此热图中,受体核心靶点蛋白分子与有效成分分子的结合能数值越低,即表明其结合活性更为优越,二者之间的亲和力也相应增强。结合能力最强的是 GAPDH 和 14-乙酰基-12-烯-2e,8E,10e-四乙基三醇,其结合能为 -7.1950 kcal/mol (1 kcal/mol = 4.182 kJ/mol)。利用 PyMOL 软件选取有效成分与蛋白结合能低的分子对接进行可视化处理,分析表明 14-乙酰基-12-烯-2e,8E,10e-四乙基三醇和 GAPDH 在 ASN-316 处形成 1 个氢键,14-乙酰基-12-烯-2e,8E,10e-四乙基三醇与 TNF 在 PHE-144、TYR-141、ARG-138 处形成氢键,14-乙酰基-12-烯-2e,8E,10e-四乙基三醇与 IL6 在 LYS-171、ARG-168、LYS-66、SER-53 处形成氢键,14-乙酰基-12-烯-2e,8E,10e-四乙基三醇与 AKT1 在 ASN-

53、GLU-85、ARG-86、ARG-25、ARG-23、ILE-19 处形成氢键，核心靶点蛋白与有效成分的分子对接 3D 模型见图 10。



**Figure 8.** Network diagram of “TCM-active ingredient-key target-disease” in the treatment of SIMD by Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction

**图 8.** 桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的“中药 - 有效成分 - 关键靶点 - 疾病”网络图



**Figure 9.** Matrix heat map of the docking between the main active components of Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction and the key target molecules of SIMD

**图 9.** 桂枝去桂加茯苓白术汤的主要有效成分与 SIMD 关键靶点分子对接的矩阵热图

Table 2. Molecular docking binding energy  
表 2. 分子对接结合能

|       |         | 结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )                                                                                                         |                                        |         |
|-------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| 关键靶点  | 有效成分    | 甘草查尔酮 A<br>(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-羟基-3-酮-4,4,10,13,14-五甲基-1,2,5,6,12,15,16,17-八氢环戊[a]菲-17-基]-5-异丙基-己-5-烯酸、14-乙酰基-12-烯-2e | 鳞叶甘草素 B<br>14-乙酰基-12-烯-2e,8E,10E-四乙基三醇 |         |
| TNF   | -6.2933 | -6.7646                                                                                                                               | -6.1434                                | -5.6061 |
| IL6   | -6.0875 | -6.2572                                                                                                                               | -5.8054                                | -6.1879 |
| AKT1  | -5.3836 | -6.2417                                                                                                                               | -5.2681                                | -5.4746 |
| GAPDH | -5.9403 | -7.195                                                                                                                                | -6.1016                                | -6.2012 |
| NFKB1 | -5.6496 | -5.7424                                                                                                                               | -6.2566                                | -5.4053 |

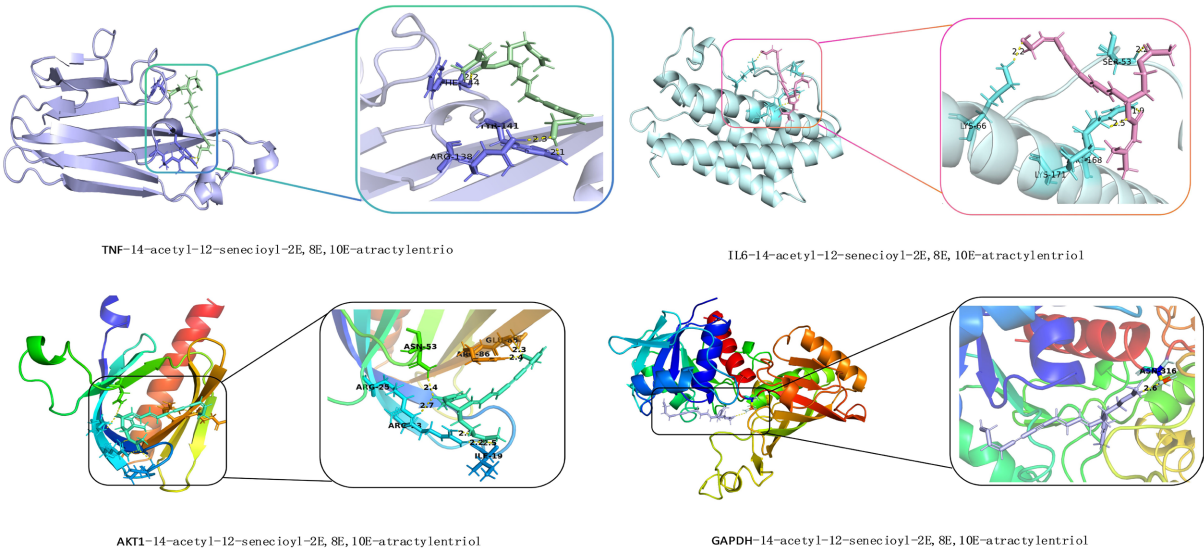


Figure 10. 3D model of molecular docking between main active components and key SIMD targets in Guizhi Qugui plus Fuling Baizhu Decoction  
图 10. 桂枝去桂加茯苓白术汤中主要有效成分与 SIMD 关键靶点的分子对接 3D 模型

4. 讨论

脓毒症心功能障碍(Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction, SIMD)在中医学领域可类比于“心悸”、“怔忡”、“胸痹”、“水肿”及“脏竭证”等诸多复杂病候，其发病机理深刻关联于“瘀血”、“痰浊”、“热毒”及“正虚”等关键因素，症见高热，或神昏，或疼痛状如刀割，痛处固定，夜间加重，出血，肿块，舌质紫暗或有瘀斑，脉象沉涩等[6]，常遵循利水消肿、化瘀通络、益气养阴、清热解毒及扶正固脱的治疗法则。其核心病机乃正虚毒侵、瘀阻络脉所致，具体呈现为体内正气不支，邪毒趁虚而入，深潜机体内部，引发气血流通受阻，从而催生毒热、瘀血、痰浊等病理现象。这些病理产物在体内积存，终致心脉受困，气机失调。这一系列病理变化使得心主血脉的功能失调，最终发为脓毒症心功能障碍(Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction, SIMD) [7]。研究发现，中医药可以纠正炎症反应失衡、改善凝血功能障碍，减轻脏器损伤，能保护内皮细胞稳定，对于 SIMD 可降低心肌细胞损伤，促进心功能恢复[8]。中医将脓毒症归类为“外感热病”与“脏竭症”，此乃正气亏虚，外邪趁虚而入，化热伤正，耗气损阴

所致,瘀阻脉络,使各脏器受到邪毒侵袭而受损,终致“正虚毒损、瘀血阻滞”[9]。故桂枝去桂加茯苓白术汤中,茯苓以其健脾渗淡之性,利水湿而化气行水;白术则益气健脾,燥湿除满。芍药散瘀通络,兼具开泄水结之功;大枣、甘草则补土制水,调和诸药。此汤药使水结得开,小便通利,里气得以顺畅,从而治里达表,表气亦得和畅,诸症因此得以悉除。此方正契合 SIMD 病机特点之治疗需求。

本研究成功构建了桂枝去桂加茯苓白术汤针对 SIMD 的作用靶点 PPI (蛋白质-蛋白质相互作用)网络图,进而识别出 TNF、IL6、AKT1、GAPDH、IL1B 等核心靶点,这些靶点在治疗 SIMD 过程中可能扮演着至关重要的角色。研究发现,在脓毒症发生期间,肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )以及白细胞介素(IL)家族等炎症介质的激活,会促使趋化因子的生成。这些趋化因子对循环中的中性粒细胞和单核细胞产生作用,引导它们向受损的心肌组织迁移。在心肌组织中,这些细胞进一步释放促炎细胞因子,导致心肌损伤,加速心肌细胞的凋亡,并可能引发短暂或致命的心肌功能障碍[10];而 AKT1 在活化后,能够借助磷酸化机制激活或抑制其下游的关键靶蛋白,如 Bad、Caspase9 及 NF- $\kappa$ B 等,从而实现对细胞增殖、分化、凋亡及迁移等生理过程的调控[11]。GAPDH 会从原本主要分布的细胞质区域,迁移至细胞核或线粒体内,这一位置的变化与细胞凋亡的进程紧密相关。NO 刺激能明显增加 GAPDH 的核转位,并通过与 E3 泛素连接酶 Siah1 结合,随后激活 p53,从而诱导细胞凋亡[12] [13]。IL-6、TNF- $\alpha$  以及 IL-1B 被视为关键的促炎介质。在感染状况进一步加剧的情况下,这些介质可能引发组织进行性损伤。坏死组织随后会释放大炎症因子,进而触发一种无法控制的炎症反应,这种反应被形象地称为“瀑布效应”,因其具有级联放大的特点[14]。IL6 还能通过升高血管平滑肌细胞内的钙离子浓度来使血管收缩[15]-[17],此外,IL6 还能刺激肝脏产生急性期蛋白,如 C 反应蛋白(CRP),这些蛋白在体内炎症反应中起到关键作用。CRP 水平的升高与心血管疾病的风险增加密切相关[18]。因此,IL6 不仅直接作用于血管,还通过影响其他炎症介质间接促进心血管疾病的发展。亦是 SIMD 的炎症反应机制之一。

本研究运用网络药理学方法分析发现,桂枝去桂加茯苓白术汤中的 132 个活性化合物包括甘草查尔酮 A、鱗叶甘草素 B、(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-羟基-3-酮-4,4,10,13,14-五甲基-1,2,5,6,12,15,16,17-八氢环戊[a]菲-17-基]-5-异丙基-己-5-烯酸、14-乙酰基-12-烯-2e,8E,10e-四乙基三醇等关键活性成分,分别来自甘草、茯苓、白术等,涉及 446 个 SIMD 潜在作用靶点,包括 TNF、AKT1、GAPDH、IL6、NFKB1 等作用靶点,还涉及癌症途径、脂肪与动脉粥样硬化、细胞凋亡、AGE-RAGE 信号通路、乙型肝炎等信号通路。相关研究表明[19]-[21],白术多糖能降低凋亡基因及蛋白表达,上调抗凋亡蛋白表达,提高 Bcl-2/Bax 比例,白术挥发油可通过调控肿瘤细胞凋亡相关基因 Bcl-2 的表达诱导细胞凋亡。化学修饰的茯苓多糖对小鼠 Sarcoma 180 肿瘤细胞有杀伤和诱导凋亡的作用,并对机体免疫力有增强作用[22]。生姜可通过抑制神经细胞凋亡实现对脑缺血及缺血再灌注损伤的保护作用[23],表明桂枝去桂加茯苓白术汤治疗 SIMD 的作用机制复杂多样,具有多成分、多靶点、多通路的特性。

通过 KEGG 通路富集分析发现,桂枝去桂加茯苓白术汤正是通过癌症因子、细胞凋亡、炎症相关的信号通路来发挥作用,其中包括 pathways in cancer (癌症中的途径)、lipid and atherosclerosis (脂肪与动脉粥样硬化)、apoptosis (细胞凋亡)等通路。其中脂肪因子根据功能可分为促炎型和抗炎型,脂质和动脉粥样硬化通路可抑制促炎型脂肪因子的分泌,降低炎症因子水平[24]。相关研究发现[25],细胞凋亡通路主要包括线粒体通路、内质网通路、死亡受体通路,其中线粒体通路中线粒体的能量储备起决定性的作用,如果损伤程度相对较轻,ATP 保留了提供细胞凋亡所需的能量,则发生细胞凋亡。而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- $\kappa$ B) [26]。通过 GO 富集分析显示,桂枝去桂加茯苓白术汤有效成分会影响 ATP 结合、炎症反应、磷酸化等方面,近年来,对 SIMD (应激诱导的心肌抑制)病理生理机制的研究已揭示,其发生并非源于心肌细胞的不可逆性坏死,而是呈现出一种类似于心肌细胞“冬眠”的生理状态,具体表现为能量代谢的显著下调。这一发现为深入理解

SIMD 的病理过程提供了新的视角。过程中所主要涉及的细胞凋亡和线粒体能量代谢的异常[27], 与桂枝去桂加茯苓白术汤的作用机制基本一致。

## 5. 结论

综上所述, 桂枝去桂加茯苓白术汤可能通过 TNF、AKT1、GAPDH、IL6、NFKB1 等核心靶点, 作用于 pathways in cancer (癌症中的途径)、lipid and atherosclerosis (脂肪与动脉粥样硬化)、apoptosis (细胞凋亡)等信号通路, 进而调控 SIMD 细胞的凋亡过程、炎症反应以及自噬机制, 从而发挥其治疗脓毒症心功能障碍方面的潜在作用。本研究旨在为桂枝去桂加茯苓白术汤在治疗 SIMD 方面的进一步实验与临床研究提供有力的参考依据。然而, 尽管已有研究揭示了桂枝去桂加茯苓白术汤的潜在作用机制, 但其具体分子机制仍需进一步深入探讨和动物实验的认证, 以及其在人体内的代谢途径和生物利用度。通过多学科交叉研究, 有望为中药复方的现代化研究提供新的视角, 从而发挥其抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化和抗肿瘤的多重功效。为临床治疗相关疾病提供了新的思路和方法。

## 参考文献

- [1] 王旭, 曲艳平, 贺文廷. 中药治疗脓毒血症作用机制的研究进展[J]. 巴楚医学, 2023, 6(4): 98-102.
- [2] 周鹏莹, 蒋龙元. 脓毒症心功能障碍的研究进展[J]. 岭南急诊医学杂志, 2018, 23(2): 197-200.
- [3] 杨建中, 周贤惠, 芦颜美, 等. 脓毒症心功能障碍患者预后影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2018, 21(20): 2420-2425.
- [4] 李正富, 田合禄. 田合禄五运六气解读《伤寒论》之“太阳之为病”本义及证候诠释[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(7): 509-515.
- [5] 吴钉红, 丘小惠, 朱伟, 袁小红, 赵瑞芝, 徐筱杰. 网络药理学方法探讨清热中药治疗冠心病作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 128-132.
- [6] 王仲, 魏捷, 朱华栋, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(7): 577-588.
- [7] 董妍, 董旭, 于盼盼, 施保柱. 温阳化瘀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): 133-137.
- [8] 孔令博, 晏军, 张迪, 等. 中医药治疗脓毒症领域临床优势的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 211-218.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [10] L'Heureux, M., Sternberg, M., Brath, L., Turlington, J. and Kashiouris, M.G. (2020) Sepsis-Induced Cardiomyopathy: A Comprehensive Review. *Current Cardiology Reports*, 22, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01277-2>
- [11] Zhang, Z., Yao, L., Yang, J., Wang, Z. and Du, G. (2018) PI3K/Akt and HIF-1 Signaling Pathway in Hypoxia-Ischemia (Review). *Molecular Medicine Reports*, 18, 3547-3554. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
- [12] Inadomi, C., Murata, H., Ihara, Y., Goto, S., Urata, Y., Yodoi, J., et al. (2012) Overexpression of Glutaredoxin Protects Cardiomyocytes against Nitric Oxide-Induced Apoptosis with Suppressing the S-Nitrosylation of Proteins and Nuclear Translocation of GAPDH. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 425, 656-661. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.118>
- [13] Sen, N., Hara, M.R., Kornberg, M.D., Cascio, M.B., Bae, B., Shahani, N., et al. (2008) Nitric Oxide-Induced Nuclear GAPDH Activates P300/CBP and Mediates Apoptosis. *Nature Cell Biology*, 10, 866-873. <https://doi.org/10.1038/ncb1747>
- [14] Zeng, G., Chen, D., Zhou, R., Zhao, X., Ye, C., Tao, H., et al. (2022) Combination of C-Reactive Protein, Procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for Early Diagnosis of Hyperinflammatory State and Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36, e24505. <https://doi.org/10.1002/jcla.24505>
- [15] Hirano, T. (1998) Interleukin 6 and Its Receptor: Ten Years Later. *International Reviews of Immunology*, 16, 249-284. <https://doi.org/10.3109/08830189809042997>
- [16] Ishimitsu, T., Ono, H., Minami, J. and Matsuoka, H. (2006) Pathophysiologic and Therapeutic Implications of Adrenomedullin in Cardiovascular Disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 111, 909-927. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.02.004>

- [17] Ishimitsu, T., Tsukada, K., Minami, J., Ono, H. and Matsuoka, H. (2003) Variations of Human Adrenomedullin Gene and Its Relation to Cardiovascular Diseases. *Hypertension Research*, **26**, S129-S134.  
<https://doi.org/10.1291/hypres.26.s129>
- [18] Shah, S.H. and Newby, L.K. (2003) C-reactive Protein: A Novel Marker of Cardiovascular Risk. *Cardiology in Review*, **11**, 169-179. <https://doi.org/10.1097/01.crd.0000077906.74217.6e>
- [19] 胡微煦, 向勤, 付爱珍, 等. 白术多糖对神经细胞毒性及抗缺氧诱导的神经细胞凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 89-91.
- [20] 阎克里, 朱秀卿, 刘芳芳, 等. 分解前后白术挥发油对细胞凋亡及细胞周期影响的研究[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(12): 1372-1375.
- [21] 王郁金, 苏衍进, 贺立虎. 白术挥发油对小鼠 S<sub>180</sub> 的抑瘤作用及瘤组织凋亡相关基因 bcl-2 表达的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(5): 69-70, 86.
- [22] 谈新提, 王艺峰, 张俐娜, 等. 化学修饰的茯苓多糖抗肿瘤效应的组织学观察[J]. 武汉大学学报(医学版), 2004, 25(6): 652-654, 683.
- [23] 王军, 于震, 张红霞, 等. 生姜对局灶性脑缺血再灌注大鼠皮层神经细胞凋亡及 Bcl-2, Baxc, aspase-3 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2734-2736.
- [24] 荆志慧, 薛筱霏, 方芷昱, 等. 脂肪因子 Vaspin 在骨代谢中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(4): 596-600.
- [25] 杨绍杰, 孟金萍, 屈祎, 刘云波. 细胞凋亡信号传导通路的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(5): 54-58.
- [26] 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>
- [27] Stanzani, G., Duchon, M.R. and Singer, M. (2019) The Role of Mitochondria in Sepsis-Induced Cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1865**, 759-773.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.10.011>