

基于多组学整合与计算机模拟的中药治疗脓毒症心肌病分子机制研究

刘梦圆¹, 孙璞润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哈南分院重症康复科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年5月4日; 录用日期: 2026年5月29日; 发布日期: 2026年6月9日

摘要

目的: 综合运用多组学整合与计算机模拟技术解析中药治疗脓毒症心肌病(SICM)的分子作用机制。方法: 通过系统检索中国知网、万方及维普数据库, 收集1910~2026年1月间相关文献, 采用频次统计与关联规则分析筛选核心药对, 结合TCMSP数据库和SwissTargetPrediction平台预测活性成分及靶点。整合GEO数据库SICM基因表达谱数据集, 并筛选差异表达基因(DEGs), 通过加权基因共表达网络分析(WGCNA)构建疾病相关模块, 确定关键靶标。基于Cytoscape构建药物-成分-靶点网络, 利用STRING数据库进行蛋白质互作分析, GO/KEGG分析识别关键通路, 基于分子对接与分子动力学模拟验证核心互作。结果: 共纳入33首中药复方, 筛选出高频药物: 附子、丹参、黄芪、甘草、当归、人参。其中, 当归-黄芪、附子-人参为关键配伍药对, 筛选出药对的52个活性成分及1262个潜在作用靶点。基因表达分析得到1164个DEGs, WGCNA表明, 1495个枢纽基因与SICM呈显著相关。网络拓扑分析和GO分析表明, 核心靶标主要参与炎症反应、氧化应激及JAK-STAT信号通路等生物过程。KEGG分析显示, AGE-RAGE信号通路为关键调控途径, 涉及IL6、STAT3等8个核心靶点。分子对接验证活性成分与核心蛋白具有稳定结合活性, 其中STAT3-人参皂苷rh2复合物结合能最优, 分子动力学模拟验证其结合构象稳定。结论: 当归-黄芪与附子-人参药对通过多成分、多靶点、多通路协同调控SICM病理进程, 其核心机制与STAT3介导的AGE-RAGE信号网络调控密切相关。该研究为阐释中药治疗SICM的生物学机制提供了理论与数据支撑。

关键词

脓毒症心肌病, 中药, 加权基因共表达网络, 分子对接, 分子动力学

*通讯作者。

Study on Molecular Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in Treating Septic Cardiomyopathy Through Multi-Omics Integration and Computer Simulation

Mengyuan Liu¹, Yingrun Sun¹, Kai Liu^{2*}

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

²Department of Critical Care Rehabilitation, Hanan Hospital, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 4, 2026; accepted: May 29, 2026; published: June 9, 2026

Abstract

Objective: To comprehensively utilize multi-omics integration and computer simulation techniques to elucidate the molecular mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) in treating sepsis-induced cardiomyopathy (SICM). **Methods:** Relevant literature published between 1910 and January 2026 was systematically retrieved from CNKI, Wanfang, and VIP databases. Frequency statistics and association rule analysis were used to screen core drug pairs. The TCMSP database and SwissTargetPrediction platform were employed to predict active ingredients and targets. The GEO database was integrated to obtain SICM gene expression profile datasets, and differentially expressed genes (DEGs) were screened. Disease-related modules were constructed through weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) to identify key targets. A drug-ingredient-target network was constructed based on Cytoscape, and protein-protein interaction analysis was conducted using the STRING database. GO/KEGG analysis was used to identify key pathways, and molecular docking and molecular dynamics simulations were employed to verify core interactions. **Results:** A total of 33 TCM compounds were included, and high-frequency drugs were screened: aconite, salvia miltiorrhiza, astragalus, licorice, angelica, and ginseng. Among them, angelica-astragalus and aconite-ginseng were identified as key compound pairs, and 52 active ingredients and 1262 potential targets of the pairs were screened. Gene expression analysis yielded 1164 DEGs, and WGCNA indicated that 1495 hub genes were significantly correlated with SICM. Network topology analysis and GO analysis revealed that the core targets were mainly involved in biological processes such as inflammation, oxidative stress, and the JAK-STAT signaling pathway. KEGG analysis showed that the AGE-RAGE signaling pathway was a key regulatory pathway, involving 8 core targets such as IL6 and STAT3. Molecular docking verified that the active ingredients had stable binding activity with core proteins, with the STAT3-ginsenoside rh2 complex exhibiting the best binding energy. Molecular dynamics simulations confirmed the stability of its binding conformation. **Conclusion:** The angelica-astragalus and aconite-ginseng pairs synergistically regulate the pathological process of SICM through multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms, and their core mechanism is closely related to STAT3-mediated AGE-RAGE signaling network regulation. This study provides theoretical and data support for elucidating the biological mechanism of TCM in treating SICM.

Keywords

Sepsis-Induced Cardiomyopathy, Traditional Chinese Medicine, Weighted Gene Co-Expression

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

脓毒症是由宿主对病原菌感染反应失调导致的一种器官功能障碍综合症，病死率高达 22.5% [1]。其中，脓毒症诱导的心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SICM)已成为脓症患者死亡的主要原因之一[2]。SICM 是一种急性、可逆性心脏功能障碍，其病理生理机制涉及炎症反应、氧化应激等多种因素[3]-[6]。研究表明，部分中药及其活性成分对 SICM 具有潜在治疗作用。例如，芍药根的主要活性成分芍药苷，可通过抑制 NF- κ B 通路减轻脓毒症小鼠的心肌功能障碍[7]；白藜芦醇则通过逆转脓毒症相关的 PPAR γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α)表达下调、维持线粒体完整性，促进 SICM 动物模型的恢复[8]。然而，上述研究主要聚焦于单一中药或其活性成分的治疗机制。中医治疗的核心优势在于药物配伍的协同效应，多味中药配伍治疗 SICM 的作用机制有待深入研究。

多组学整合与计算机模拟技术作为研究现代生命科学的重要工具，能整合分析大规模的基因组、转录组和蛋白组数据[9]-[12]。近年来，随着高通量测序技术和公共数据库的广泛应用，研究人员可以利用生物信息学方法筛选 SICM 相关的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)，构建蛋白-蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络，进行富集分析，以识别潜在的分子功能、生物过程、细胞组成、信号通路和分子靶点[13][14]。本研究基于数据挖掘、DEGs、加权基因共表达网络分析(WGCNA)、基因本体(GO)分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析、分子对接及分子动力学模拟技术，探讨了中药配伍治疗 SICM 的分子机制。通过整合和分析数据，揭示 SICM 的潜在致病机制，并为临床治疗和药物研发提供理论依据。

2. 资料与方法

本研究以生物信息学为工具，挖掘治疗 SICM 的关键药对的成分靶点及疾病相关基因，经差异分析、WGCNA 分析、功能富集、蛋白互作、分子对接及分子动力学模拟剖析其作用机制。

2.1. 文献来源

基于中国知网(CNKI)、万方(WF)、维普(VIP)数据库，设置“脓毒症、脓毒血症”和“药、方、汤、剂、丸、散”和“心肌病、心肌损伤、心功能障碍”为关键词，检索 1910~2025 年间中药治疗脓毒症的相关文献。

2.2. 文献纳入标准

- (1) 文献类型为临床研究及经验类；
- (2) 研究对象为确诊 SICM 患者；
- (3) 文献中有客观疗效评价及症状改善的数据支撑；
- (4) 治疗手段需采用中药治疗 SICM。其中，中药复方包括自拟经验方、无具体方名但须包含完整的药物组成或具有中医理论支持的经典方剂。

2.3. 文献排除标准

- (1) 治疗方案为单味中药或其提取物，或联合中药外用、经络推拿、针灸等治疗方式；
- (2) 研究对象同时存在其他疾病；
- (3) 针对同一方剂的重复性研究或文献，仅选择最新发表的文献。

2.4. 中药规范及药对筛选

完成文献筛选后，依据《中药学》权威教材对纳入方剂的中药名称实施标准化命名修正，确保药物术语表述符合学科规范。对每味中药的应用频率进行统计，将频率数值 ≥ 10 的中药，定义为高频使用中药的范畴。应用关联规则算法(如 Apriori 算法)分析药物的常用组合，揭示配伍规律，筛选出关键药对。

2.5. 药对活性成分和潜在靶点的获取

从中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)检索药对的活性成分，将筛选标准设置为类药性(DL) ≥ 0.18 、口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ [15]-[18]。通过 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)数据库中检索药对活性成分的 SMILES 结构式，将标准化后的分子信息导入 Swiss Target Prediction 在线分析平台，通过算法模型预测其潜在靶点。基于 Cytoscape 3.9.1 生物网络分析工具构建关键药对 - 有效成分 - 作用靶点网络。

2.6. 数据处理

2.6.1. 数据收集和靶点基因筛选

通过 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)检索“septic Cardiomyopathy”关键词获取 SICM 相关表达谱数据集 GSE79962 (包含 11 例对照组和 20 例 SICM 患者)。采用 R 语言环境下的“limma”生物信息学工具对原始表达矩阵进行归一化处理，通过线性模型对比分析筛选 SICM 组和健康对照组间的差异表达基因(DEGs)。设定显著性阈值为校正后 $P < 0.05$ 且表达量变化倍数 $|\text{Log}_2(\text{FoldChange})| > 0.5$ ，分别标注显著上调或下调基因。

2.6.2. 加权基因共表达网络分析

WGCNA 能够通过引入加权相关系数，构建基因共表达模块[19][20]。采用 R 语言环境下的“WGCNA”工具计算基因间加权相关系数，构建具有生物学意义的共表达网络。首先通过软阈值功率选择(基于无标度拓扑准则)优化网络连通性，继而采用动态树切割算法对基因表达谱进行层次聚类，识别共表达特征模块。通过皮尔逊相关性分析评估模块特征基因与疾病表型的关联强度，绘制模块-性状相关性热力图。进一步基于拓扑重叠矩阵量化模块间相似性，筛选高连接度的枢纽基因。

2.6.3. 核心靶点的筛选

将差异表达基因、枢纽基因及中药活性组分预测靶点进行三维韦恩图交集运算，获得多源数据交叉验证的核心靶标群。通过 STRING 数据库构建靶标互作网络，导入 Cytoscape 3.9.1 平台后，运用 CytoNCA 插件计算节点拓扑参数(度中心性、介数中心性等)，筛选具有关键调控功能的核心靶点网络。

2.6.4. GO 和 KEGG 通路富集分析

对核心交集靶标进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。基于 R 语言环境下的“clusterProfiler”“org.Hs.eg.db”等工具实现功能条目统计学显著性评估(FDR 校正 P 值 < 0.05)，通过“enrichplot”和“ggplot2”完成富集气泡图与柱状图的可视化表达，最终确定与 SICM 病理机制密切相关的关键生物通路。

2.6.5. 蛋白质互作网络构建

针对关键通路中的核心靶标,利用 STRING 数据库构建 PPI 网络。通过 Cytoscape 3.9.1 的 CytoHubba 插件应用分子复合体检测(MCODE)算法与最大邻域分量(MNC)评分,结合节点连接度(Degree)等拓扑特征,筛选形成核心靶标互作子网络。

2.7. 分子对接与分子动力学模拟

采用分子对接技术与分子动力学模拟验证活性成分与核心靶标的结合效能[21]。从 PubChem 获取小分子化合物的构象数据,从 RCSB PDB 数据库下载靶蛋白晶体结构。使用 AutoDock Tools 进行对接计算,使用 PyMol 2.4.1 完成对接构象可视化等处理。以结合自由能(ΔG , 单位: $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)为评价指标,负值越小,表明结合越稳定[22] [23]。

为探究复合物体系的动态结合行为与稳定性,进行分子动力学(Molecular Dynamics, MD)模拟[24]-[26]。选取分子对接中结合自由能最低的复合物构象作为初始结构,基于 GROMACS 2022.3 进行 MD 模拟[27]-[29]。将蛋白-配体复合物置于立方体水盒子中,添加 TIP3P 水分子模型。采用 CHARMM36 力场。首先使用最速下降法进行能量最小化,在 NVT 和 NPT 系统下分别进行 100 ps 的平衡,控制温度为 310 K (Berendsen 温控)和压力为 1 bar (Parrinello-Rahman 压控)。运行 100 ns 的分子动力学模拟,时间步长为 2 fs,保存轨迹间隔为 10 ps。采用 LINCS 算法约束氢键,静电相互作用通过 PME 方法计算。通过计算均方根偏差(RMSD)、均方根波动(RMSF)、蛋白-配体间氢键数目等数据,评估复合物的结构稳定性与结合模式。

3. 结果

3.1. 频次分析

纳入 33 个处方,涉及 79 味中药,总使用频次为 260 次,频次 ≥ 10 的有 6 种,依次为:附子(15 次, 5.7692%)、丹参(14 次, 5.3846%)、黄芪(14 次, 5.3846%)、甘草(13 次, 5.0000%)、当归(12 次, 4.6154%)、人参(11 次, 4.2308%)。

3.2. 关联规则分析与网络图

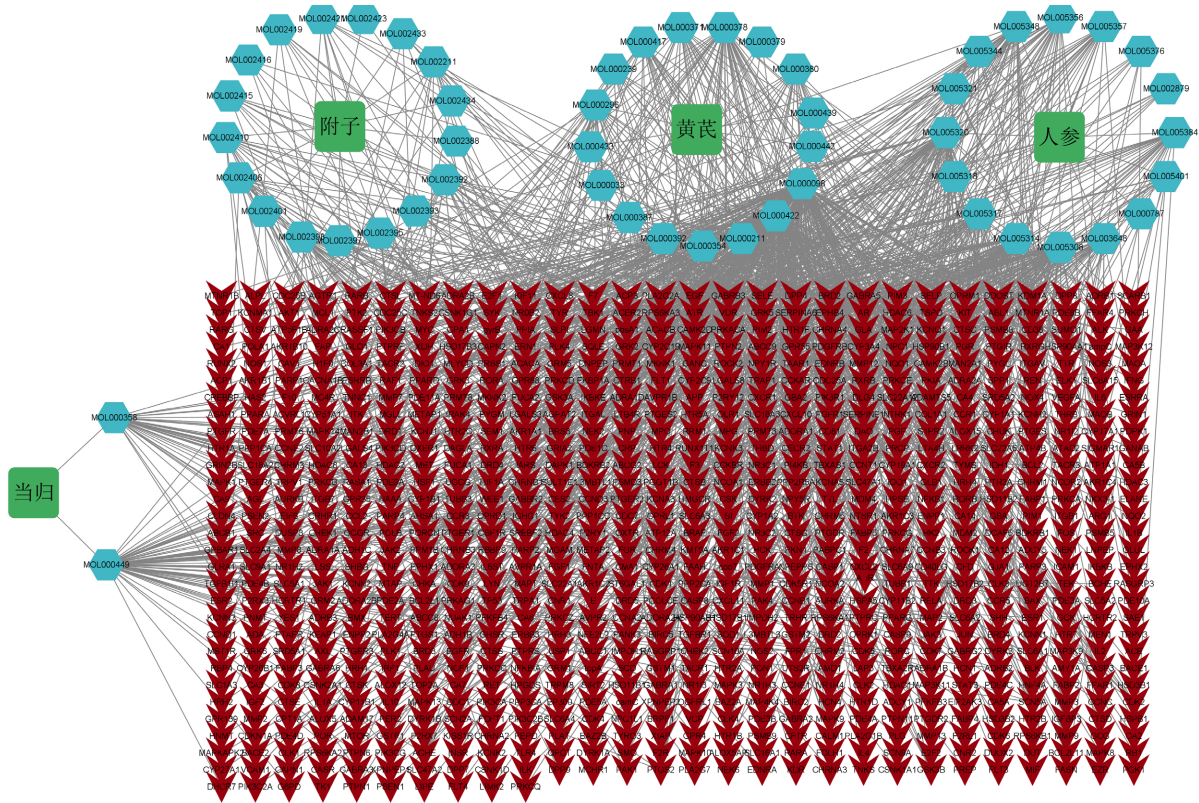
运用 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 算法分析中药配伍关联规则,设置强链上线 35,弱链上线 15。结果显示,当归与黄芪、附子与人参、甘草与附子之间的网络连线最为显著,表明这三组药物配伍的关联强度最大、支持度最高。

3.3. 核心药对网络药理学分析

数据挖掘结果显示,当归-黄芪,附子-人参,使用频率高并且关联性强。运用网络药理学分析当归-黄芪,附子-人参治疗 SICM 的机制。

3.3.1. 药对活性成分筛选及靶点预测

在 TCMSP 数据库中通过搜索关键词“当归”、“黄芪”、“附子”和“人参”,得到当归 125 个成分、黄芪 87 个成分,附子 65 个成分,人参 190 个成分,按照 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 的条件筛选[30]-[35],去重后得到当归-黄芪,附子-人参活性成分共 52 个。从 TCMSP 数据库获取相应的中药活性成分信息,共获得 1874 个活性靶点。经过去重筛选后,提取当归-黄芪、附子-人参的活性靶点,共计 1262 个。将关键药对的活性成分与潜在靶点相对应,构建药物-成分-靶点网络图(见图 1)。



注：红色箭头代表作用靶点，蓝色正六边形代表药对活性成分，绿色矩形代表关键药对。

Figure 1. Herb-component-target network of key herb pairs in the treatment of SICM

图 1. 中药治疗 SICM 相关文献中关键药对的药物 - 成分 - 靶点网络图

3.3.2. 疾病芯片及靶点基因筛选

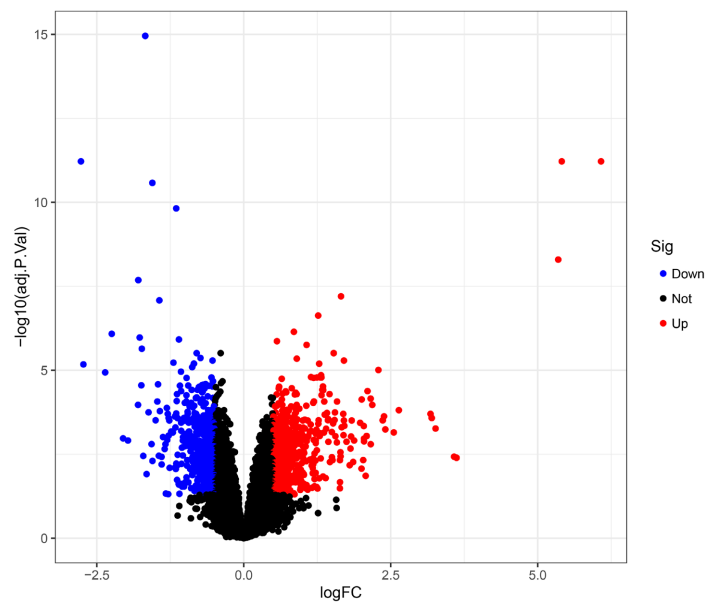


Figure 2. Volcano plot of differential gene

图 2. 差异基因分析火山图

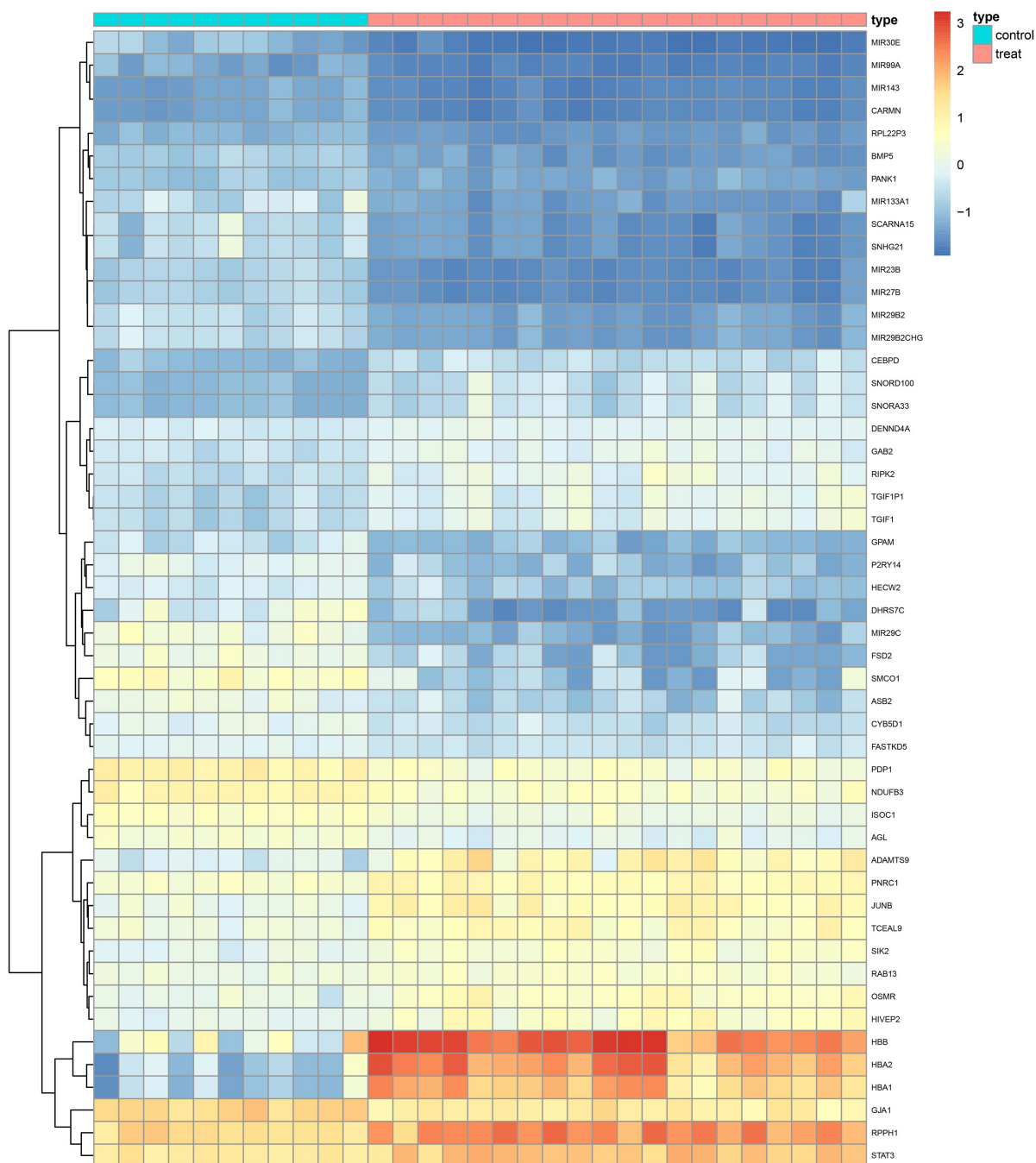


Figure 3. Heatmap of differential gene expression

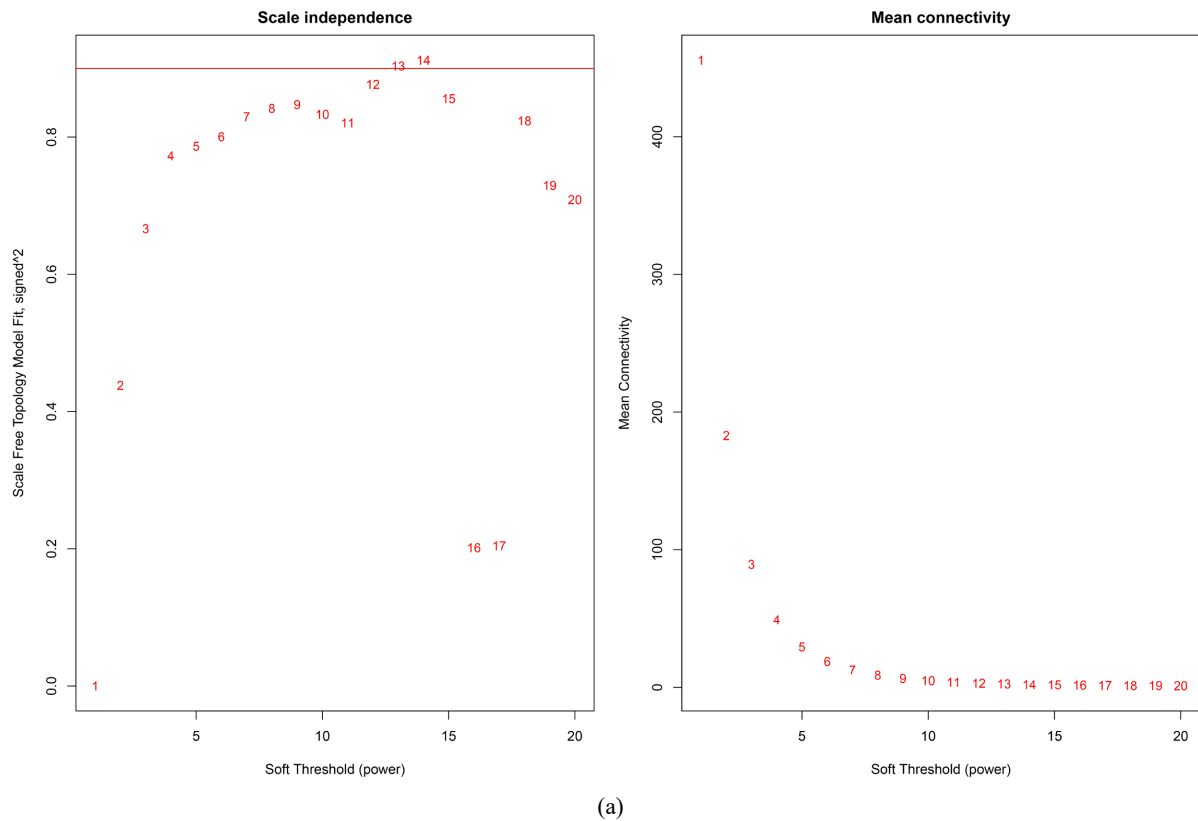
图 3. 差异基因分析热图

使用 R 语言对 GSE79962 数据集的芯片数据进行基因表达分析, 共获得 1164 个 DEGs, 包括 566 个下调基因、598 个上调基因, 其中下调基因主要有 MIR23B、MIR27B、MIR29C 等, 上调基因主要有 STAT3、CCL2、SERPINB1 等。基因表达分析火山图如图 2, 热图如图 3。

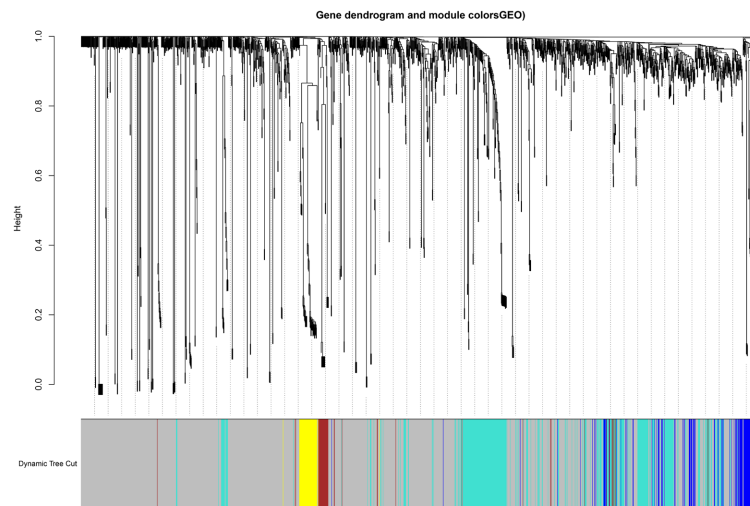
3.3.3. WGCNA 网络的构建

本研究纳入 31 例生物学样本的全基因组表达数据(25,588 个基因), 采用 WGCNA 分析构建基因互作

拓扑网络。通过动态树切割算法对共表达模块进行智能划分，揭示基因协同调控模式。网络参数优化显示，当软阈值功率 $\beta = 13$ 时(图 4(a))，无标度拓扑结构拟合优度($R^2 = 0.90$)达到预设标准，同时网络连接异质性显著降低，满足无标度网络构建要求，故确定 $\beta = 13$ 为最优网络连接强度参数。基于层次聚类算法对基因表达谱进行拓扑重构，最终识别出 5 个具有显著共表达特征的基因模块，包括 MEblue、MEbrown、MEgrey、MEturquoise、MEyellow，聚类树状图如图 4(b)。对 5 个模块进行模块 - 性状关系分析，灰色模块(即 MEgrey)和绿色模块(即 MEturquoise)与 SICM/非 SICM 对照表型的关联最为突出(图 4(c))，包含 1495 个基因，因此，通过 WGCNA 确定这 1495 个基因作为关键模块枢纽基因。



(a)



(b)

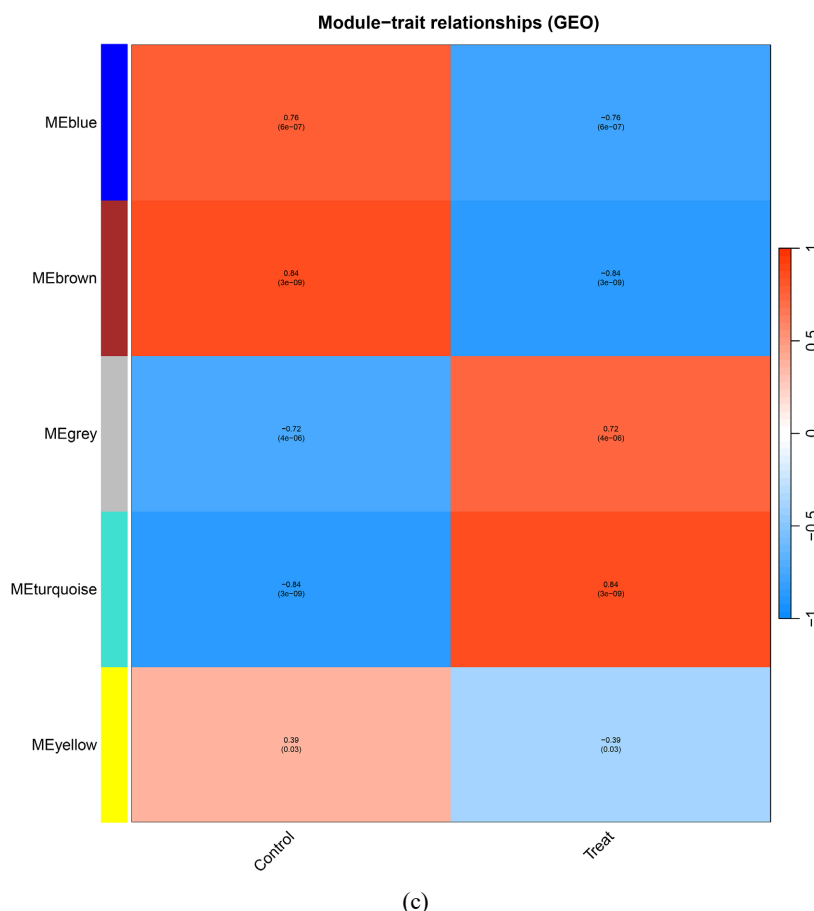


Figure 4. (a) Scale-free topology model fit and mean connectivity analysis, (b) Hierarchical clustering dendrogram, (c) Module-trait relationship heatmap: correlation network of genes within identified modules

图 4. (a) 尺度独立性和平均连通性分析, (b) 聚类树状图, (c) 模块基因间相关性热图

3.3.4. 核心靶点筛选结果

通过对 1263 个活性成分的潜在靶点、1164 个 DEGs 和 1495 个关键模块枢纽基因的共同交集基因分析, 确定治疗 SICM 的关键药对共有 111 个共同交集基因。其中, 有 36 个靶点同时出现在三部分中, 分别为 CHRM2、DPP4、ALOX5、SLC2A4、CYP1B1、GJA1、SERPINE1、CAV1、PTPN1、CDK2、PYGM、HSD11B1、ADCY5、ARG1、PIK3R1、PYGL、CA1、CA14、PDE10A、JAK2、MMP8、SCD、PLA2G2A、HRH2、FABP4、FABP5、RARβ、PDE8B、NPC、ALPL、STAT3、BACE2、AGL、EIF2AK3、GPR4、SLC5A1。其中 CYP1B1、BACE2、CA14、CA1、CHRM2、GPR4、HRH2 为游离靶点, 予删除。剩余 29 个核心靶点构建 PPI 网络图(图 5), 网络拓扑分析显示, 节点度中心性与介数中心性等参数呈正相关(节点尺寸与色深随度值递增)。基于拓扑参数加权评估, SLC2A4、STAT3 及 CAV1 在互作网络中占据核心枢纽地位, 提示其可能通过调控能量代谢、炎症信号转导及膜结构重塑等途径介导中药治疗 SICM 的药效机制。

3.3.5. GO 和 KEGG 通路富集分析结果

对 111 个共同交集基因进行 GO 通路富集分析(图 6)为 GO 富集圈图, 图 7(a)为 GO 富集柱状图, 图 7(b)为 GO 富集气泡图, 结果显示其与 SICM 病理进程显著关联的生物学条目共 1753 项, 涵盖分子功能(151 项)、生物过程(1576 项)及细胞组成(26 项)三大类别。分子功能层面, 核心靶标主要富集于单羧酸结

合、磷酸二酯水解酶活性、氢解酶活性等。生物过程主要包括炎症反应、氧化应激反应、通过 AK-STAT 的细胞表面受体信号通路等。细胞组成主要集中在膜筏、膜微域、分泌颗粒内腔等。SICM 发病还涉及 138 个 KEGG 通路(图 7(c), 图 7(d)), 通路主要包括高级糖基化终末产物 - 受体(AGE-RAGE)信号通路、脂质和动脉粥样硬化信号通路等。

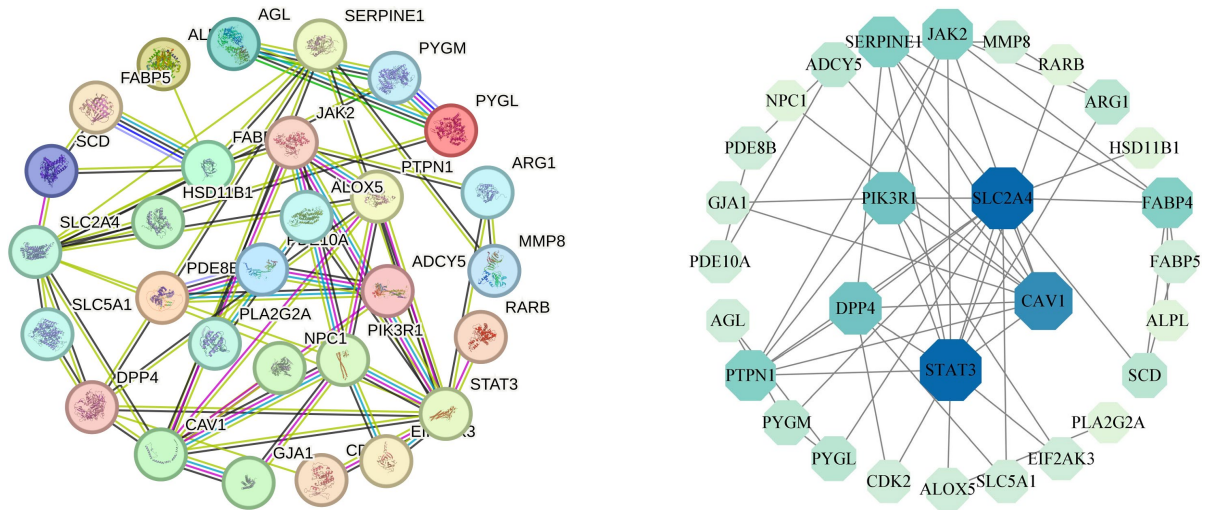


Figure 5. PPI network of 29 core targets for key herb pairs
图 5. 关键药对 29 个核心靶点的蛋白质互作网络(PPI)

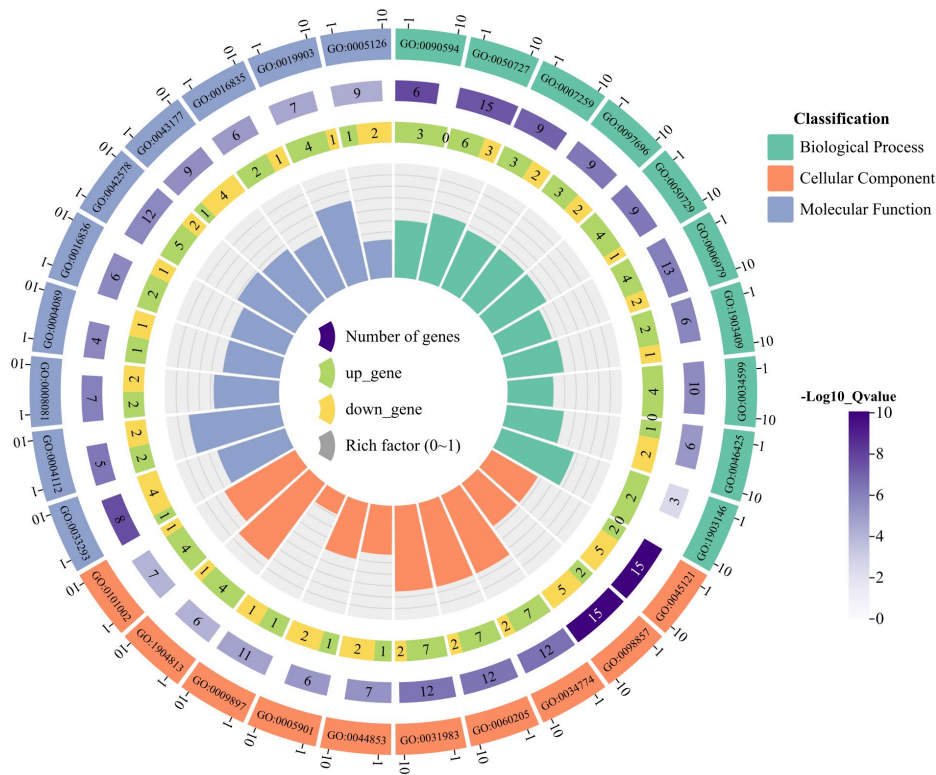
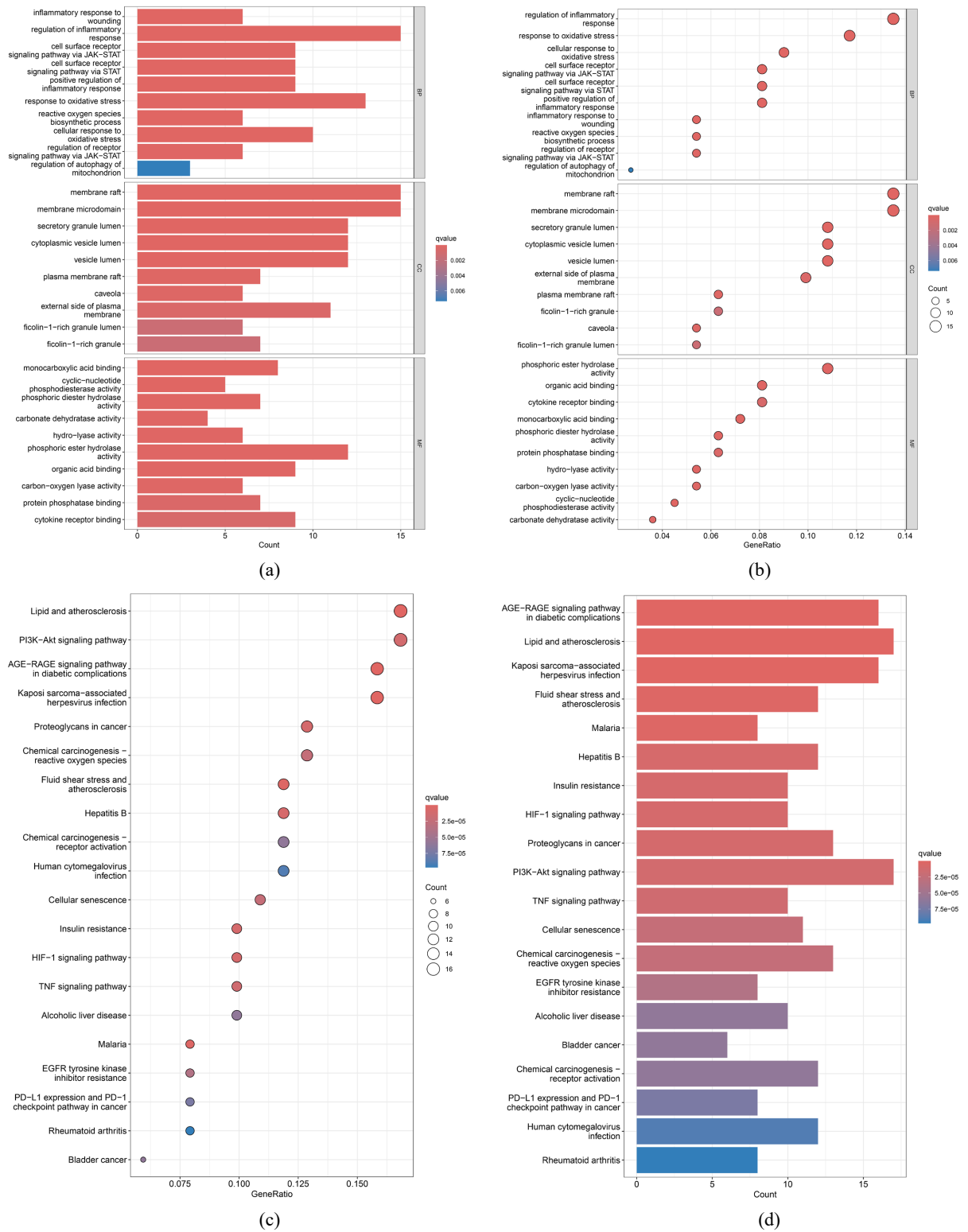


Figure 6. GO enrichment analysis chart
图 6. GO 富集分析图

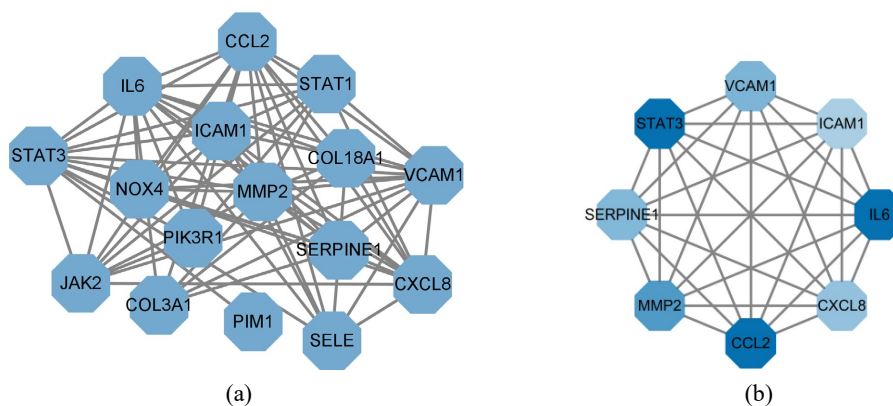


注: (a) 为 GO 分析中生物过程类别术语柱状图, (b) 为 GO 分析中对应气泡图。 (c) 为 KEGG 分析中前 20 条高浓缩信号通路柱状图, (d) 为 KEGG 分析中对应气泡图。

Figure 7. GO and KEGG analysis of key herb pairs in sepsis-induced cardiomyopathy pathogenesis
图 7. 关键药对脓毒症心肌病作用的 GO 和 KEGG 富集分析结果

3.3.6. 最关键通路 PPI 网络构建结果

根据 KEGG 通路富集分析结果, 对 SICM 发病涉及的最关键通路高级糖基化终末产物 - 受体(AGE-RAGE)信号通路的 16 个蛋白绘制 PPI 图(图 8(a))。通过度中心性、中介中心性、接近中心性对 16 个常见蛋白进行筛选后获得 8 个核心蛋白 IL6、CCL2、STAT3、MMP2、SERPINE1、VCAM1、ICAM1、CXCL8(图 8(b)), 从关键药对 - 有效成分 - 靶点网络找到靶向于这 8 个核心靶点的中药成分共 4 种活性成分。包括槲皮素、山柰酚、人参皂苷 Rg5_qt、人参皂苷 rh2, 通过分子对接分析活性成分与核心靶点之间的互作关系。



注: (a) AGE-RAGE 信号通路的 16 个蛋白的 PPI 网络; (b) AGE-RAGE 信号通路的核心蛋白的 PPI 网络, 颜色由浅到深表示度值增大。

Figure 8. PPI network of the AGE-RAGE signaling pathway: mechanistic insights into herbal medicine intervention for SICM

图 8. 中药对治疗脓毒症心肌病的高级糖基化终末产物 - 受体(AGE-RAGE)信号通路蛋白质互作网络(PPI)图

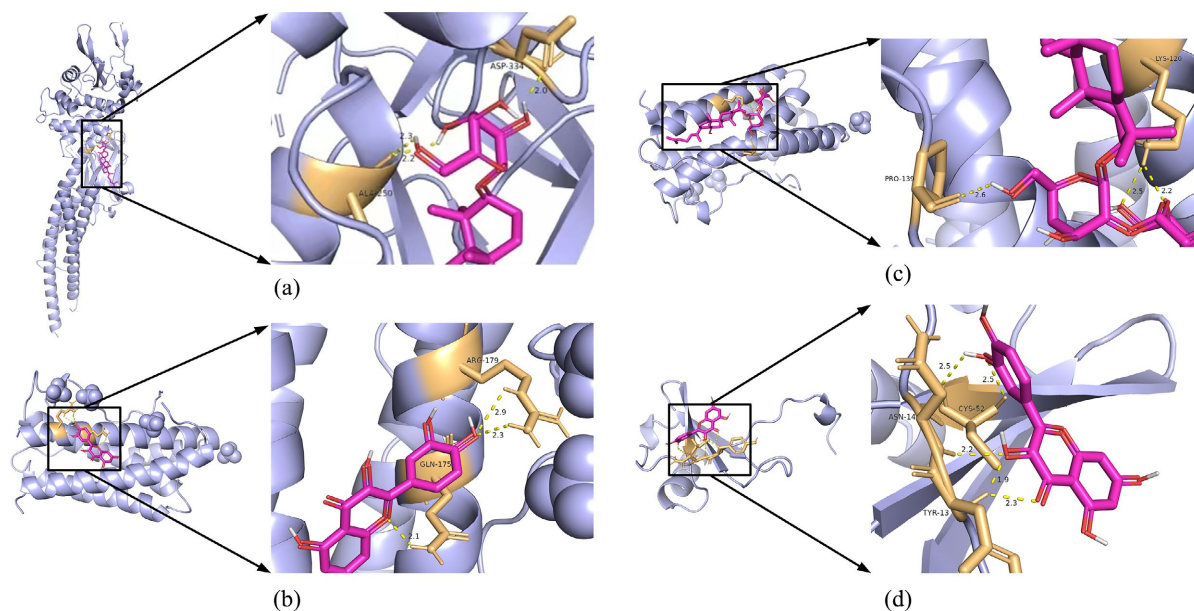
3.4. 核心药对网络药理学分析

Table 1. Molecular docking of active ingredients with core protein targets

表 1. 活性成分与核心蛋白靶点的分子对接情况

核心蛋白靶点	PDB 数据库编号	活性成分	结合分数/kcal·mol ⁻¹
STAT3	6INJS	人参皂苷 rh2	-7.8
IL6	1ALU	槲皮素	-6.9
IL6	1ALU	人参皂苷 Rg5_qt	-7.2
CCL2	1DOL	槲皮素	-5.7
VCAM1	1IJ9	山柰酚	-7.2
VCAM1	1IJ9	槲皮素	-7.3
MMP2	1CXW	山柰酚	-5.8
MMP2	1CXW	槲皮素	-6.0
CXCL8	1IKL	槲皮素	-5.9
ICAM1	1IAM	槲皮素	-6.8
ICAM1	1IAM	山柰酚	-6.0
SERPINE1	9PAI	槲皮素	-5.1

表 1 展示了 4 个活性成分(槲皮素、山柰酚、人参皂苷 Rg5_qt、人参皂苷 rh2)和 8 个核心靶点蛋白(IL6、CCL2、STAT3、MMP2、SERPINE1、VCAM1、ICAM1、CXCL8)分子对接结果,有 11 组活性成分和核心靶点蛋白的分子对接结合较好(结合分数 $<-5.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$),其中 STAT3 与人参皂苷 rh2 的结合活性最好。部分分子对接结果见图 9。



注: (a) 为人参皂苷 rh2 与 STAT3 对接, (b) 为槲皮素与 IL6 对接, (c) 为人参皂苷 Rg5_qt 与 IL6 对接, (d) 为槲皮素与 CCL2 对接。

Figure 9. Molecular docking of bioactive compounds with core target proteins in cardiomyopathy intervention

图 9. 药对抗心肌病作用的主要生物活性化合物与核心蛋白对接结果

3.5. 分子动力学模拟

基于分子对接的结果,本研究筛选核心蛋白靶点 STAT3 和活性成分人参皂苷 rh2,基于 GROMACS 平台,进行 100 ns 的分子动力学模拟分析,并对分子动力学模拟结果的均方根误差(RMSD)、均方根波动(RMSF)、回旋半径(Rg)、溶液可及表面(SASA)以及整个过程中的氢键变化进行统计分析,以研究分子对接得到的动态特性。

根据分子动力学模拟过程中的 RMSD 随时间的变化(图 10(a))可知, RMSD 值在 0.2 nm~0.4 nm 间波动,模拟初期存在短暂峰值(0.412 nm),随后逐渐趋于平稳。系统在 30 ns 后达到平衡状态,说明初始构象调整后,蛋白质进入相对稳定的动力学相态。由图 10(b)可知,在 100 ns 模拟过程中,回旋半径始终保持在 3.40~3.55 nm 范围内波动,未出现显著上升或下降趋势,表明蛋白质整体构象维持稳定,未发生全局性展开或折叠事件。由图 10(d)可知,在模拟初始阶段氢键数量在 1~5 范围内剧烈波动,表明体系从初始结构向平衡态过渡时的局部构象调整;在 20 ns~60 ns 时,氢键数量稳定在 1~2 个,可能伴随局部氢键断裂或溶剂分子渗透;在 80 ns~100 ns 时,氢键数量显著回升至 4 个,表明体系通过构象重排形成新的氢键网络,结构趋于再稳定。根据 SASA 随时间变化曲线(图 10(e)), SASA 值在 260~285 nm² 范围内波动。模拟初期($t < 20 \text{ ns}$)出现短暂峰值(285 nm²),随后逐渐下降并趋于平稳。系统在约 70 ns 后 SASA 变化幅度显著减小,表明此时蛋白质构象与溶剂环境的相互作用达到动态平衡状态,溶剂可及表面进入稳定的构象集合相态。根据 RMSD 值和 Rg 值计算并绘制出吉布斯自由能形貌图,如图 10(f)。吉布斯自由

能形貌图形成 1 个单一的最低能量区，集中在回旋半径值 3.43~3.47 nm 和 RMSD 值 0.22~0.34 nm 范围。蛋白质在 100 ns 模拟中回旋半径和 RMSD 均未发生不可逆变化，表明其结合后存在一个最稳定、结构最紧凑的状态。

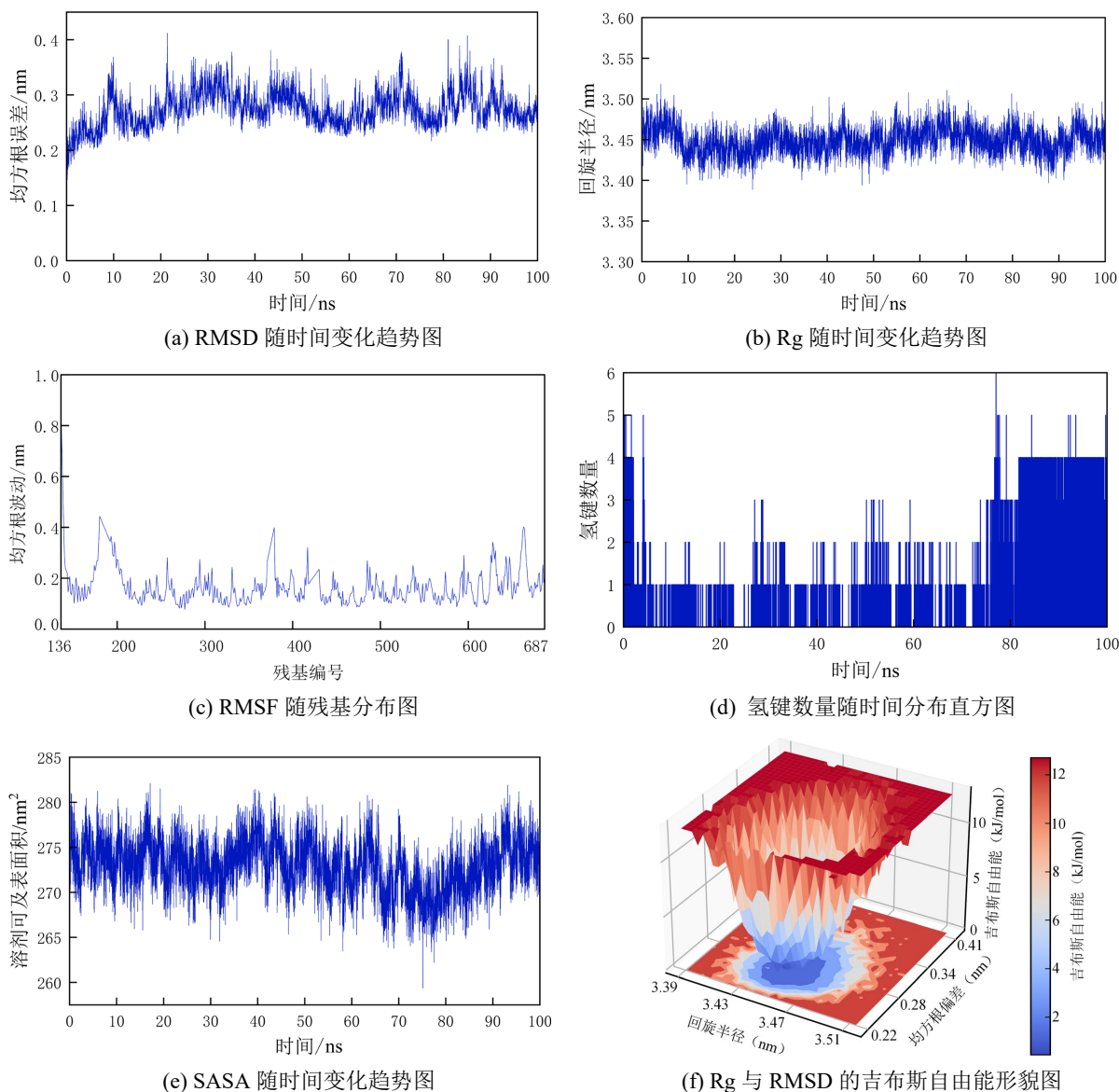


Figure 10. Molecular dynamics simulation analysis of the core protein target STAT3 and the active ingredient Ginsenoside rh2

图 10. 核心蛋白靶点 STAT3 和活性成分人参皂苷 rh2 分子动力学模拟分析

4. 总结

本研究基于数据挖掘与关联规则分析，筛选出当归-黄芪与附子-人参作为治疗 SICM 的核心药对。在中医理论中，当归-黄芪药对体现“气为血之帅，血为气之母”的理论，黄芪大补脾肺之气，当归养血活血，二者协同实现补气活血之功，针对 SICM 中“正气亏虚、气滞血瘀”的病理基础[36]；附子-人参药对则根植于“阴阳互根、回阳救逆”的理念，附子峻补元阳、温通脉道，人参大补元气、益阴固脱，二

者相须为用，共奏回阳救逆、大补元气之效，对应 SICM 危重阶段“阴阳离决、元阳暴脱”的核心病机[37]。两对药对契合 SICM “正气亏虚、毒瘀互结”的复合病机本质。

4.1. AGE-RAGE 信号通路

核心靶点显著富集于 AGE-RAGE 信号通路。该通路于 SICM 的炎症风暴、内皮功能障碍及心肌抑制等核心病理生理过程密切相关[38]。在炎症风暴方面，通路下游的 IL6 与 CXCL8 是介导全身性炎症反应与心肌抑制的核心促炎因子，药对活性成分通过靶向这些因子展现出早期干预炎症级联放大的潜力。在内皮功能障碍方面，病理状态下的 VCAM1 与 ICAM1 介导白细胞跨内皮迁移，CCL2 促进巨噬细胞向心肌局部趋化，SERPINE1 则通过抑制纤溶系统导致微循环血栓形成，药对协同干预上述黏附与促凝分子有助于改善心肌微循环灌注。在心肌抑制与重构方面，MMP2 参与细胞外基质的异常降解，多靶标网络的调控为延缓心室基质破坏与重构提供了潜在机制。

4.2. STAT3 在 SICM 病理机制中的作用

STAT3 作为 JAK/STAT 信号通路的核心节点[39] [40]，在 SICM 中被上游促炎因子显著激活，驱动炎症正反馈回路并介导心肌细胞凋亡及功能抑制。此外，STAT3 与内皮激活标志物(如 ICAM1)及凝血系统(如 PAI-1/SERPINE1)也存在潜在关联[41] [42]。分子对接结果显示，附子-人参药对的关键成分人参皂苷 Rh2 与 STAT3 具有良好的结合亲和力，结合自由能为 $-7.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。分子动力学模拟进一步揭示了其结合模式的动态构象变化，在 100 ns 模拟周期内，复合物的 RMSD (0.2~0.4 nm)与 Rg (3.40~3.55 nm) 参数收敛，未发生全局性解折叠事件。结合自由能形貌图显示体系收敛于单一低能态区域。模拟后期系统稳定维持 4 个氢键网络，结合溶液可及表面积(SASA)的平稳收敛趋势，表明人参皂苷 Rh2 能够深入 STAT3 结合口袋，与关键氨基酸残基形成持续稳定的极性 & 疏水相互作用。上述动态构象数据从原子层面支持了该复合物的高稳定性结合模式，为其阻断 STAT3 异常激活提供了证据。

4.3. 药对配伍的多维协同机制

相较于单一药物或单体成分，当归-黄芪与附子-人参药对配伍的核心优势在于其能够通过多种活性成分协同作用，实现对 AGE-RAGE 通路下游多个关键靶点及环节的多维度、立体化干预。

当归-黄芪药对的核心成分(槲皮素、山奈酚等)主要靶向炎症因子(IL6, CXCL8)、趋化因子(CCL2)和粘附分子(VCAM1, ICAM1)，在抗炎、抗氧化、抑制免疫细胞募集和改善微循环障碍方面起到一定作用[43] [44]。附子-人参药对则主要通过人参皂苷 Rg5_{qt} 和人参皂苷 Rh2 能够抑制关键枢纽靶点 STAT3 和促凝因子 SERPINE1，同时在抗凋亡、保护线粒体功能方面具有一定作用[45]。附子中生物碱类成分可提供强心、改善冠状动脉循环等独特作用，为人参皂苷的分子调控创造有利的生理环境。槲皮素虽具有广泛的抗炎、抑制粘附作用，但对 STAT3、SERPINE1 等深度靶点的调控力不如人参皂苷；人参皂苷在核心信号 STAT3 调控和细胞保护方面起到作用，但对微循环相关的粘附分子 VCAM1/ICAM1 直接影响较弱[46] [47]。药对配伍恰好弥补了彼此的不足，形成了覆盖炎症启动、放大、免疫浸润、微循环障碍、细胞凋亡、微血栓形成等多环节的综合调控网络。

综上所述，当归-黄芪与附子-人参药对治疗 SICM 并非简单抑制单一靶点，而是通过多种活性成分(槲皮素、山奈酚、人参皂苷 Rg5_{qt}、人参皂苷 Rh2 等)协同作用，系统性地靶向 AGE-RAGE 信号通路下游的级联反应，特别是调控核心枢纽靶点 STAT3 的异常激活状态，同时干预 IL6、CCL2、VCAM1/ICAM1、SERPINE1、MMP2 等关键效应分子。多靶点、多层次的协同作用模式，打断炎症级联放大反应；减轻内皮损伤和白细胞粘附浸润，改善心肌微循环；抑制纤溶抑制因子活性，减少微血栓形成；延缓心肌基质

降解, 对抗心室重构。

本研究通过整合生物信息学分析方法, 系统揭示了脓毒症心肌病(SICM)的分子调控特征。但仍存在一定局限性。首先, 基于关联规则挖掘获得的高频药对客观反映了临床用药的统计学倾向, 但高频配伍不完全等效于药理学层面的最优配伍, 其在特定疾病状态下的最佳配伍比例及潜在成分拮抗作用, 需通过体内外实验进行剂量-效应关系确证。其次, TCMSP 等数据库的成分与靶点信息依赖于已有研究文献, 存在一定的数据滞后性。基于口服生物利用度(OB)和类药性的静态设定阈值, 可能遗漏在体内经代谢转化的活性前体成分或低丰度但高活性的化合物。未来研究将补充实验数据, 理论预测转化为实证支撑, 并以此为基础进一步优化药对配伍和应用方案。

基金项目

黑龙江省中医药科研项目(ZHY2025-025)。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- [3] 罗遵伟, 何国丽, 黄家明, 等. 中医药调控脓毒症心肌病信号通路及治疗靶点的研究进展[J]. 创伤与急危重病医学, 2025, 13(1): 78-80.
- [4] 张铭宸, 张慧, 李婷婷, 等. 6 周热量限制通过调控沉默信息调节因子 3(SIRT3)改善脂多糖引起的脓毒症心肌病[J]. 生物化学与生物物理进展, 2025, 52(7): 1878-1889.
- [5] 陈馨浓, 杨颖溪, 郭晓辰, 等. 泛凋亡(PANoptosis): 心血管疾病的新靶点[J]. 生物化学与生物物理进展, 2025, 52(5): 1113-1125.
- [6] Liu, Y., Yao, F., Chai, Y., Dong, N., Sheng, Z. and Yao, Y. (2015) Xuebijing Injection Promotes M2 Polarization of Macrophages and Improves Survival Rate in Septic Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 352642. <https://doi.org/10.1155/2015/352642>
- [7] Zhai, J. and Guo, Y. (2016) Paeoniflorin Attenuates Cardiac Dysfunction in Endotoxemic Mice via the Inhibition of Nuclear Factor- κ B. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **80**, 200-206. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.03.032>
- [8] Smeding, L., Leong-Poi, H., Hu, P., Shan, Y., Haitzma, J.J., Horvath, E., *et al.* (2012) Salutary Effect of Resveratrol on Sepsis-Induced Myocardial Depression. *Critical Care Medicine*, **40**, 1896-1907. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31824e1370>
- [9] 张昊, 李雪岩, 李玲敏, 等. 基于网络药理学与生物信息学探究华蟾酥毒基治疗胃癌的作用机制[J]. 解剖学报, 2025, 56(1): 43-49.
- [10] Peng, D., Jia, D., Xia, H., Zhang, L., Huang, P. and Xue, Y. (2024) Using Bioinformatic Resources for a Systems-Level Understanding of Phosphorylation. *Science Bulletin*, **69**, 989-992. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.01.032>
- [11] Wang, J., Wang, Y. and Ren, G. (2020) Identification of PTPRR and JAG1 as Key Genes in Castration-Resistant Prostate Cancer by Integrated Bioinformatics Methods. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, **21**, 246-255. <https://doi.org/10.1631/jzus.b1900329>
- [12] 张遥, 任秀智, 王延宙, 等. 靶向 Wnt1 的 miRNA 与 circRNA 及其靶基因间相互作用的生物信息学分析[J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(11): 1094-1101.
- [13] 徐广立, 田超, 郭晶晶, 等. 丹寿汤对复发性流产小鼠蜕膜巨噬细胞外泌体 miRNA 表达谱的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2025, 60(1): 33-37.
- [14] 乔莉, 朱慧明, 张丽, 等. 芍菊上清片镇痛作用机制网络药理学分析及实验验证[J]. 甘肃医药, 2025, 44(12): 1099-1104.
- [15] 王一凯, 董金旭, 白玉涛, 等. 基于超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱和靶向网络药理学技术结合分子对接研究雍白治疗高血脂症的药效成分[J]. 分析化学, 2024, 52(4): 578-586.

- [16] 郭文韬, 闫伊萌, 黄青, 等. 基于入血成分分析的靶向网络药理学结合分子对接研究黄英咳喘糖浆的药效物质基础及作用机制[J]. 分析化学, 2023, 51(8): 1332-1344.
- [17] Li, M., Cui, Y., Wu, X., Yang, X., Huang, C., Yu, L., *et al.* (2025) Integrating Network Pharmacology to Investigate the Mechanism of Quercetin's Action through AKT Inhibition in Co-Expressed Genes Associated with Polycystic Ovary Syndrome and Endometrial Cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, **297**, Article ID: 139468. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.139468>
- [18] Shi, X., Yin, H. and Shi, X. (2025) Bibliometric Analysis of Literature on Natural Medicines against Chronic Kidney Disease from 2001 to 2024. *Phytomedicine*, **138**, Article ID: 156410. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156410>
- [19] Liu, M., Gong, S., Sheng, X., Zhang, Z. and Wang, X. (2025) Bioinformatic Identification of Important Roles of COL1A1 and TNFRSF12A in Cartilage Injury and Osteoporosis. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, **22**, Article ID: 2454641. <https://doi.org/10.1080/15502783.2025.2454641>
- [20] Yuan, J., Wang, Y., Sun, Y., Li, Y., Ni, A., Li, Q., *et al.* (2025) Regulatory Signatures Involved in the Cell Cycle Pathway Contribute to Egg Production Heterosis in Chicken. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, **16**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s40104-025-01156-2>
- [21] 赵丽琴, 肖军海, 李松. 分子对接在基于结构药物设计中的应用[J]. 生物物理学报, 2002(3): 263-270.
- [22] 郭家缘, 新吉乐, 张曼, 等. 基于生物信息学和分子动力学的中药治疗原发性骨髓纤维化作用机制研究[J]. 中医杂志, 2024, 65(21): 2250-2258.
- [23] 张志腾, 史万忠, 元唯安, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨三七方治疗失眠症的作用机制[J]. 药物评价研究, 2025, 48(2): 428-438.
- [24] 万莹, 管浩汝, 陈贤芳, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS、生物信息学和分子动力学模拟的百令胶囊治疗多囊卵巢综合征的质量标志物研究[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(20): 2856-2867.
- [25] 梁鸿彬, 张晖, 史经龙, 等. 基于网络药理学、生物信息学及分子动力学模拟探讨冬虫夏草治疗非小细胞肺癌机制[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(9): 2222-2234.
- [26] 肖剑伟, 蔡旭, 郭粉莲, 等. 基于生物信息学及分子动力学探讨牛膝影响铁死亡治疗骨质疏松机制[J]. 特产研究, 2023, 45(1): 14-22.
- [27] 张泽鑫, 林思其, 刘紫凤, 等. 基于网络药理学和生物信息学的大黄牡丹汤治疗结肠癌的分子靶点鉴定和预后模型构建[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(15): 1925-1937.
- [28] 胡蝶, 周俊杰, 盛锐, 等. 基于网络药理学和分子对接及动力学模拟探究何首乌治疗乳腺癌的分子机制[J]. 中国当代医药, 2025, 32(11): 9-15.
- [29] 徐曦, 陈双扣, 王瑜, 等. 基于网络药理学、分子对接及分子动力学研究巴马汀抗菌作用机制[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(8): 627-635.
- [30] 王建超, 张志杰, 叶剑, 等. 基于网络药理学及动物实验探讨实脾饮治疗肝硬化的作用机制[J]. 广西医学, 2025, 47(11): 1621-1631.
- [31] 王小丽, 马国良, 刘瑞东, 等. 白藜芦醇对骨肉瘤细胞的影响: 通过调节 JAK2/STAT3 信号通路和肿瘤免疫微环境的相互作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2025, 41(5): 420-427.
- [32] 靳银霞, 梁建庆, 李尚, 等. 基于 JAK2/STAT3 通路探讨归芪益元膏联合顺铂对 Lewis 肺癌小鼠的抑瘤作用[J]. 中成药, 2025, 47(2): 573-578.
- [33] Jiang, H., Yang, J., Li, T., Wang, X., Fan, Z., Ye, Q., *et al.* (2024) JAK/STAT3 Signaling in Cardiac Fibrosis: A Promising Therapeutic Target. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1336102. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1336102>
- [34] 杨芳, 胡以撒. 柴胡皂苷 A 对反流性食管炎大鼠炎症损伤的影响及机制研究[J]. 中国药理学杂志, 2025, 60(3): 250-256.
- [35] Wang, X., Wang, X., Luo, K., Bai, H., Qi, J. and Zhang, G. (2024) Research Progress of Chinese Medicine Monomers in Treatment of Cholangiocarcinoma. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **31**, 170-182. <https://doi.org/10.1007/s11655-024-4203-9>
- [36] Wu, X., Liu, A., Lv, X., Zhi, X., Zeng, X., Liu, K., *et al.* (2024) Network Pharmacology and Experimental Study of Angelica Sinensis and Astragalus Membranaceus Capsules in Treating Heart Failure. *Heliyon*, **10**, e38851. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38851>
- [37] 徐敬娅, 马欣雨, 赵佳鹤, 等. 人参、附子药对配伍及其温阳功效研究概况[J]. 河北中医, 2022, 44(7): 1224-1228.
- [38] Vianello, E., Beltrami, A.P., Aleksova, A., Janjusevic, M., Fluca, A.L., Corsi Romanelli, M.M., *et al.* (2025) The

Advanced Glycation End-Products (Age)-Receptor for AGE System (RAGE): An Inflammatory Pathway Linking Obesity and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 3707. <https://doi.org/10.3390/ijms26083707>

- [39] 李雯, 蒋虎刚, 王新强, 等. 当归黄芪超滤物介导 Jagged1/Notch1 通路抑制成纤维细胞转分化抗放射性心肌纤维化的作用机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(2): 209-215.
- [40] 杜若丽, 云琦, 王奕人, 等. 白花丹素通过抑制 JAK2/STAT3 通路减弱焦亡对抗脓毒症心肌损伤[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(11): 2209-2219.
- [41] Antonia, R.J., Karelehto, E., Toriguchi, K., Matli, M., Warren, R.S., Pfeffer, L.M., *et al.* (2022) STAT3 Regulates Inflammatory Cytokine Production Downstream of tnfr1 by Inducing Expression of TNFAIP3/A20. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 4591-4601. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17489>
- [42] 刘丽娜, 李春香, 郭昌志, 等. 隐丹参酮通过 JAK2/STAT3 信号通路抑制异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(5): 902-908.
- [43] 武波, 郭昊, 钟翌, 等. 过表达 miR-101 抑制 JAK2/STAT3 信号通路减缓急性心肌梗死模型大鼠心室重构[J]. 基础医学与临床, 2025, 45(3): 281-289.
- [44] 李雯, 蒋虎刚, 王新强, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨当归黄芪超滤物治疗放射性心肌纤维化的作用机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(6): 601-611.
- [45] 韩萌, 李玉洁, 杨国宁, 等. 人参皂苷通过 JAK 激酶/信号转导和转录激活因子信号通路抑制慢性心衰大鼠心肌自噬的机制研究[J]. 陕西医学杂志, 2025, 54(1): 33-37.
- [46] 孔露娇, 鲁华, 王心, 等. 槲皮素对心肾综合征大鼠心肾功能的保护作用及机制[J]. 中国药房, 2024, 35(13): 1612-1617.
- [47] 刘依, 尹玉洁, 韩宁馨, 等. 基于网络药理学探讨人参皂苷 Rg1 联合水蛭素治疗急性心肌梗死心肌纤维化作用机制及实验验证[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(4): 753-761.