

赤芍干预先天性心脏病的药效物质筛选及多靶点调控机制研究

郭铠泓*, 欧阳家慧*, 陈紫妍, 符晓桐, 蔡源起#, 黎敢#

珠海科技学院生命科学学院, 广东 珠海

收稿日期: 2025年5月9日; 录用日期: 2025年6月17日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

目的: 基于网络药理学探究赤芍治疗先天性心脏病的活性成分及其作用机制。方法: 通过整合TCMSP数据库及文献挖掘筛选赤芍活性成分与靶点, 结合GeneCards、OMIM和DisGeNET数据库获取CHD相关靶标。利用Venny 2.1和Cytoscape 3.7.2软件构建“药物-成分-疾病靶点”网络, 基于STRING数据库建立蛋白互作网络, 并通过DAVID数据库进行GO功能注释与KEGG通路富集分析。结果: 共筛选出赤芍14个活性成分, 作用于87个CHD相关靶点, 其中 β -谷甾醇、鞣花酸等核心成分与AKT1、TNF等关键靶点具有显著结合活性。通路富集分析表明, 赤芍主要通过调控PI3K-Akt、TNF及MAPK信号通路, 介导炎症反应抑制、细胞凋亡调控及血管内皮功能改善。结论: 本研究首次系统揭示赤芍通过多成分、多靶点及多通路协同网络治疗CHD的分子机制, 为核心成分的临床应用及创新药物研发提供理论依据。

关键词

赤芍, 先天性心脏病, 网络药理学, 信号通路, 多靶点调控

Screening of Bioactive Components in Radix Paeoniae Rubra for Intervention in Congenital Heart Disease and Study on Multi-Target Regulatory Mechanisms

Kaihong Guo*, Jiahui Ouyang*, Ziyang Chen, Xiaotong Fu, Yuanqi Cai#, Gan Li#

School of Life Sciences, Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai Guangdong

*共同第一作者。

#共同通讯作者。

文章引用: 郭铠泓, 欧阳家慧, 陈紫妍, 符晓桐, 蔡源起, 黎敢. 赤芍干预先天性心脏病的药效物质筛选及多靶点调控机制研究[J]. 中医学, 2025, 14(6): 2645-2652. DOI: 10.12677/tcm.2025.146390

Abstract

Objective: To investigate the active components of *Paeoniae Radix Rubra* (*Paeonia*) and their mechanisms of action in treating congenital heart disease (CHD) based on network pharmacology. **Methods:** Active components of *Paeonia* and their targets were screened by integrating the TCMSP database and literature mining. CHD-related targets were retrieved from GeneCards, OMIM, and DisGeNET databases. A “drug-component-disease target” network was constructed using Venny 2.1 and Cytoscape 3.7.2. Protein-protein interaction (PPI) networks were established via the STRING database. Gene Ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using the DAVID database. **Results:** Fourteen active components of *Paeonia* targeting 87 CHD-related genes were identified. Core components, including β -sitosterol and ellagic acid, exhibited significant binding activity with key targets such as AKT1 and TNF. Pathway enrichment analysis revealed that *Paeonia* primarily modulates the PI3K-Akt, TNF, and MAPK signaling pathways to mediate inhibition of inflammatory responses, regulation of apoptosis, and improvement of vascular endothelial function. **Conclusion:** This study systematically elucidates, for the first time, the molecular mechanism by which *Paeonia* treats CHD through a multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic network, providing a theoretical foundation for the clinical application of core components and the development of innovative therapeutics.

Keywords

***Paeoniae Radix Rubra*, Congenital Heart Disease, Network Pharmacology, Signaling Pathways, Multi-Target Regulation**

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

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是胚胎期心脏大血管发育异常所致的先天性畸形, 全球发病率约为 9.4% [1]。临床表现为胸痛、呼吸困难、心悸和心律失常、头晕昏厥等症状, 其病理机制涉及心肌供血与需氧失衡、炎症反应、氧化应激及细胞凋亡等多因素交互作用。目前, 尽管现代医学已探索出血运重建、抗血小板药物及 β 受体阻滞剂等治疗方法[2], 可在一定程度上缓解 CHD 的临床症状, 但部分患者疗效欠佳且副作用多, 停药后易复发仍是未能解决的难题。

赤芍(*Paeoniae Radix Rubra*)作为中医经典活血化瘀药, 已被证实具有抗炎、抗肿瘤、调节免疫活性等药理作用[3], 但现有研究多聚焦于单一成分或靶点的效应, 其在 CHD 治疗中的具体作用机制仍缺乏系统性阐释。因此, 本研究基于网络药理学分析方法, 通过筛选赤芍关键活性成分, 构建“药物-成分-靶点”相关作用网络, 并深入分析核心靶点与信号通路, 揭示赤芍通过多靶点协同调控 CHD 的作用机制。研究结果不仅为赤芍的临床应用提供科学依据, 也为基于中药多组分协同作用的新药研发奠定了理论基础。

2. 方法

2.1. 网络药理学研究

2.1.1 赤芍活性成分筛选及靶点挖掘

使用中药系统药理学数据库分析平台(<https://tcm-sp-e.com/>)以“赤芍”为关键词进行检索,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 为条件进行筛选靶点,结合文献补充获得赤芍的有效成分,将整理得到的靶点经 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)数据校准后,剔除非人源基因和无效重复靶点,得到标准化的成分靶点[4]。

2.1.2. 先天性心脏病靶点收集

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>)数据库,输入关键词“congenital heart disease”进行检索,将检索得到的所有靶点整合在 Excel 中,剔除重复基因,并经 Uniprot 数据库进行校正[5],得到与 CHD 相关的疾病靶点信息。

2.1.3. 赤芍活性成分抗先天性心脏病靶点预测

将获得的药物成分靶点与疾病靶点相互映射,然后使用 Venny2.1.0 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)软件作 Venn 图,从而获得交集基因。使用 Cytoscape3.7.2 软件,对药物、活性成分及药物-疾病交集基因进行关联性分析,构建构建“药物-成分-作用靶点”网络图[6]。

2.1.4. 靶点蛋白互作网络(PPI)构建及核心靶点筛选

将交集基因导入 String (<https://string-db.org/>)数据库,设置以下参数:物种为“Homo sapiens (人类)”,最低相互作用阈值大于 0.4,其余参数保持默认设置,构建靶点蛋白相互作用网络[7],导入 Cytoscape3.7.2 软件中,利用 Networkanalyzer 进行拓扑学分析,筛选出 PPI 网络核心靶点。

2.1.5. GO 功能与 KEGG 通路富集分析

把筛选得到的交集靶点上传至 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>),基因标识符选择“OFFICIAL GENE SYMBOL”,物种设置为:HomoSapiens (人类),进行功能富集分析(GO)和信号通路富集分析(KEGG),固定分析结果筛选条件为 $P < 0.01$,得到 GO 功能中生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)三种功能模块数据和 KEGG 通路富集分析的结果。筛选 P-value 值 < 0.01 的分析结果,选取富集度较高的 GO 各项前 10 位条目和前 20 条 KEGG 通路,作为赤芍治疗先天性心脏病的主要基因功能富集过程和信号通路,将其通路名称、富集指数、P 值以及基因数等相关数据上传至微生信平台绘图网站绘制条形图和气泡图,预测赤芍治疗先天性心脏病的作用机制[8]。

3. 结果

3.1. 赤芍网络药理学活性成分预测及先天性心脏病的潜在机制

3.1.1 赤芍活性成分及靶点预测

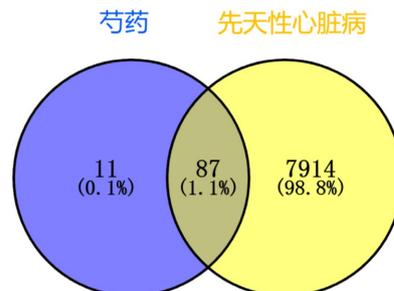
通过 TCMSp 平台检索,共收集到赤芍 14 个成分,列表如下表 1。

3.1.2. 先天性心脏病相关靶点

通过 GeneCards、OMIM 数据库检索,分别获得 7557、559 个疾病靶点,去重后共获得 8001 个与先天性心脏病相关的靶点,将得到的基因经 Uniprot 数据库校正。将药物的作用靶点与先天性心脏病的靶点基因取交集后,于微生信平台绘制韦恩图,获得 87 个交集靶点,见图 1。

Table 1. Active ingredients of Radix paeoniae rubra**表 1.** 赤芍有效成分信息表

MOL ID	名称	OB (%)	DL
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24
MOL001002	ellagic acid	43.06	0.43
MOL001918	paeoniflorgenone	87.59	0.37
MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79
MOL002714	baicalein	33.52	0.21
MOL002776	Baicalin	40.12	0.75
MOL002883	Ethyl oleate (NF)	32.4	0.19
MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76
MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71
MOL006992	(2R,3R)-4-methoxyl-distylin	59.98	0.3
MOL006999	stigmast-7-en-3-ol	37.42	0.73

**Figure 1.** VENN map of drug-disease common targets**图 1.** 疾病 - 药物交集靶点韦恩图

3.1.3. 核心靶点及网络相互作用

运用 Cytoscape3.7.2 软件构建“药物 - 成分 - 交集靶点”网络图, 见图 2, 图中包括 102 个节点和 143 条边。对该网络中的各个节点进行拓朴学分析, degree 值排名前五的化合物分别是 beta-sitosterol (β -谷甾醇)、Stigmasterol (豆甾醇)、catechin (儿茶素)、ellagic acid (鞣花酸)、baicalein (黄芩苷), 这五个化合物能够作用于 CHD 中的大部分靶点, 可能是赤芍治疗 CHD 的重要起效物质, 将其作为潜在生物活性核心成分。

3.1.4. PPI 网络图的构建与分析

将得到的 87 个交集靶点基因导入 String 数据库分析, 构建蛋白相互作用网络, 预测靶蛋白之间的相互作用关系, 其中包括 87 个节点和 1504 条边, 见图 3。选取取值排名前十的关键靶点进行重点分析, 分别是: AKT1、TNF、IL6、ESR1、PTGS2、FOS、TP53、BCL2、MMP9、TGFB1, 这 10 个靶点可能是赤芍调控 CHD 的重要位点, 将其作为潜在核心靶点。

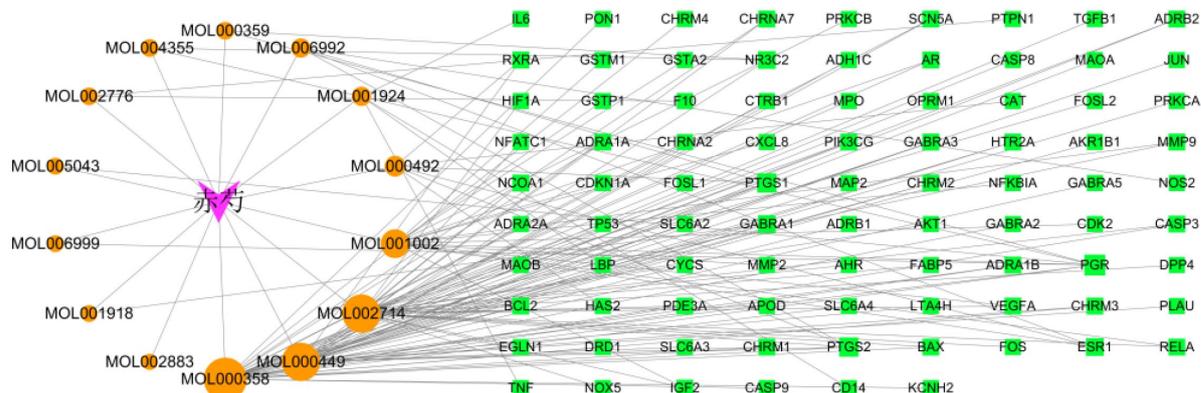


Figure 2. Network diagram of “drug-constituent-common target” interactions

图 2. “药物 - 成分 - 交集靶点” 网络图

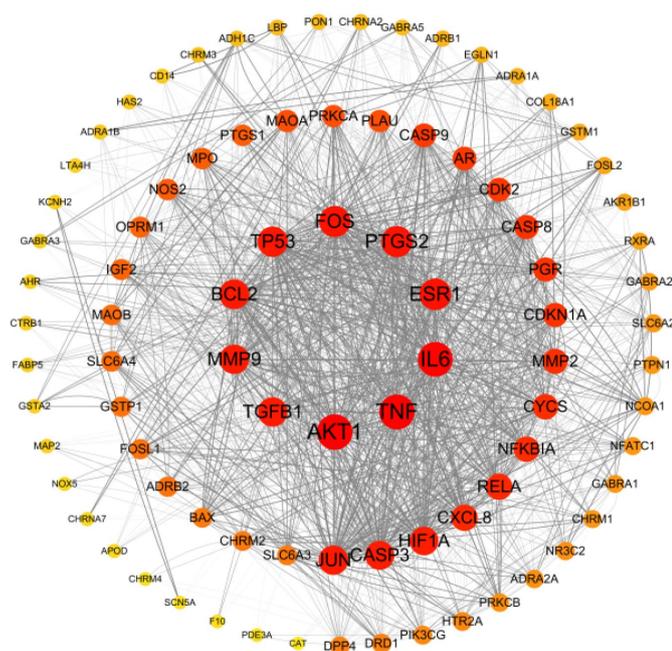


Figure 3. Protein-protein interaction network

图 3. 蛋白相互作用网络

3.1.5. 生物功能富集分析

1) GO 富集分析

利用 DAVID 数据库对交集靶点进行分析, 以 $P < 0.05$ 为标准共筛选出 GO 功能富集条目 439 条, 包含 317 个生物过程(BP)、44 个细胞组成(CC)、78 个分子功能(MF), 其中主要的生物过程(BP)为对外来刺激的反应、信号转导、对缺氧的反应、凋亡过程、凋亡过程的负调控、MAPK 级联的正调控、细胞凋亡过程的积极调控、基因表达的正调控、细胞迁移的正向调节、炎症反应; 细胞成分(CC)涉及质膜、细胞质、核、胞质、核原形质核浆、膜、细胞外区域、细胞外空间、细胞外分泌体、染色质; 分子功能(MF)涉及蛋白质结合、相同蛋白结合、酶结合、蛋白质同分异构化活性、DNA 结合转录因子活性、锌离子结合、泛素蛋白连接酶结合、转录顺式调控区结合、蛋白质异二聚化活性、蛋白激酶结合。分别取三者中 P 值前 10 的过程进行可视化, 见图 4。

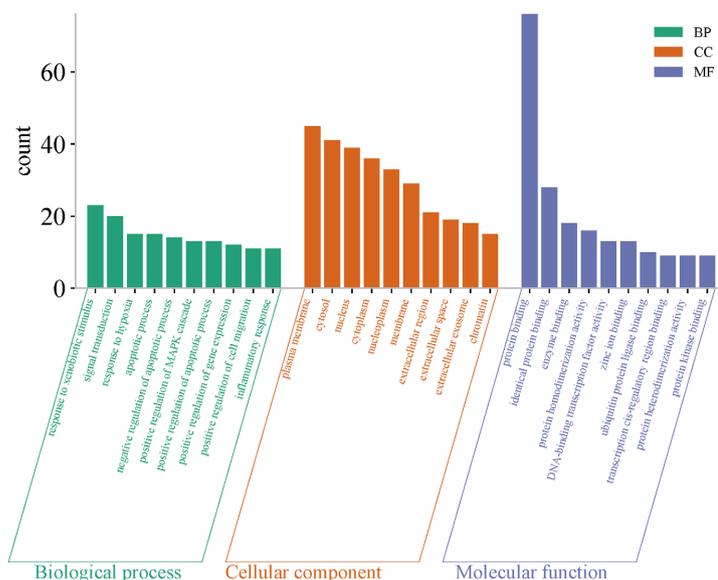


Figure 4. Visualization of GO enrichment analysis
图 4. GO 富集分析可视化图

2) KEGG 通路富集分析

利用 DAVID 数据库进行通路富集分析, 根据 $P < 0.05$ 筛选出赤芍与治疗先天性心脏病相关的 KEGG 通路 131 条, 主要涉及脂质与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、细胞凋亡、流体剪应力与动脉粥样硬化、Toll 样受体信号通路等。按照 p 值大小, 取前 20 条通路进行富集分析, 绘制富集桑基气泡图, 见图 5。横轴以富集到通路上的基因数目表示, 气泡的大小代表富集在相应通路上的基因数目的多少, 颜色的深浅代表显著性, P 值越小颜色越红, 富集结果可信度越高。

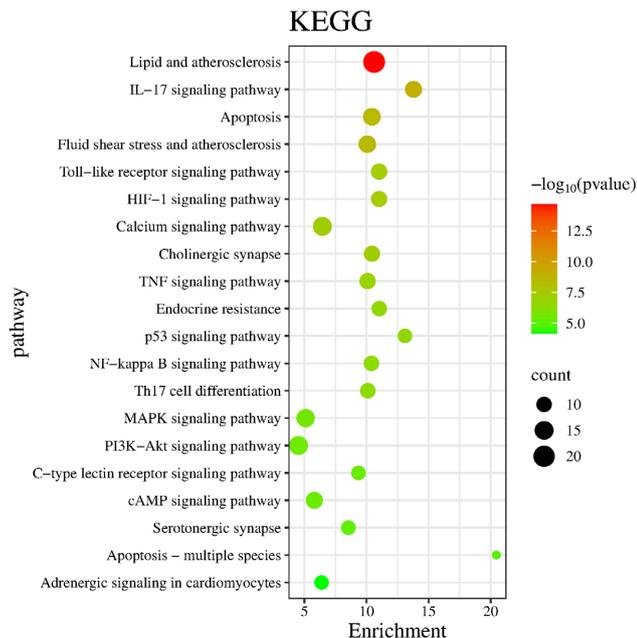


Figure 5. Visualization of KEGG pathway enrichment analysis
图 5. KEGG 通路富集分析结果图

4. 讨论

中医认为“气为血帅”，心气不足则推动血液无力，导致血行迟滞，形成血瘀。古籍《金匱要略》提出“阳微阴弦”是胸痹心痛的主要病机，即胸中阳气不足，阴寒、痰浊等邪气壅盛，两者相互作用导致心脉痹阻[9]。赤芍作为经典活血化瘀药，具有“通血脉、散恶血”之功，临床治疗上赤芍主治瘀滞经闭，疝瘕积聚，具有行淤、止痛、清热凉血等功效[10]。现代研究多聚焦于赤芍单一成分的抗血小板或抗氧化作用[11]，其在 CHD 中的治疗作用和机制尚不清楚。

本研究通过“药物-成分-靶点”网络模型的预测分析，得到 β -谷甾醇、鞣花酸、儿茶素等 14 个核心活性成分，筛选出 AKT1、IL6、TNF 等 87 个枢纽靶点，系统揭示了赤芍抗 CHD 的“多成分-多靶点-多通路”协同作用机制。KEGG 富集分析表明，赤芍可通过调控 PI3K-Akt、TNF 及 MAPK 等信号通路，从而抑制炎症因子释放、改善细胞凋亡并促进血管内皮功能恢复，发挥“多成分-多靶点-多通路”的综合调控作用。这一发现与中医“配伍增效”理论相吻合，提示赤芍治疗 CHD 的优势可能源于多种成分对凋亡、炎症及氧化应激通路的协同调控，而非单一成分的线性作用。近期研究表明，激活 PI3K-Akt 信号通路可以抑制 NF- κ B 的表达，从而减轻心肌细胞炎症反应[12]，而赤芍核心成分可能通过同时靶向 PI3K-Akt 和 MAPK 节点，形成双通路抑制效应，这一假说需通过体内外实验进一步验证。

综上所述，本研究基于网络药理学方法，系统解析了赤芍治疗 CHD 的潜在药效物质基础与作用机制，研究结果与中医药辩证论治整体观念相契合，为进一步阐明赤芍抗 CHD 的生物学机制提供了理论依据。后续研究可通过临床动态监测血清生物标志物与转录组特征谱，并结合基因编辑技术验证关键靶点的功能特异性，系统评估赤芍干预 CHD 的长期疗效及安全性。

基金项目

广东省大学生创新创业训练计划项目(S202413684031)；广东省大学生创新创业训练计划项目(S202413684028)。

参考文献

- [1] 刘亚飞, 邢海英, 张茜, 等. 先天性心脏病患儿术后心脏骤停风险预测模型的构建和验证[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(3): 254-260.
- [2] 邵显姝, 刘波, 王岚岚, 等. 老年冠心病血运重建术后呼吸道病原微生物感染影响因素及药物经济学评价浅析[J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(3): 365-369.
- [3] 薛剑, 马伟, 徐世一, 等. 赤芍活性成分治疗中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(19): 6806-6819.
- [4] He, J., Wang, C., Zhu, Y., et al. (2016) Soluble Epoxide Hydrolase: A Potential Target for Metabolic Diseases. *Journal of diabetes*, 8, 305-313. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12358>
- [5] 黄友, 杨莎莎, 林夏, 等. 基于网络药理-分子对接研究附子理中丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 药学报, 2020, 55(8): 1812-1822.
- [6] Shade, A. and Handelsman, J. (2011) Beyond the Venn Diagram: The Hunt for a Core Microbiome. *Environmental Microbiology*, 14, 4-12. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02585.x>
- [7] 黄妍, 陈曦, 秦梦晨, 等. 活络效灵丹促进斑马鱼尾鳍再生的核心靶点与免疫调控机制[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(3): 494-505.
- [8] 洪秋语, 伍亚男, 招浩熙, 等. 基于网络药理学及分子对接分析桃仁红花煎治疗心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中国当代医药, 2022, 29(14): 14-17, 31.
- [9] 姜坤, 张明雪. 《金匱要略》“阳微阴弦”思想治疗胸痹心痛探析[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(4): 691-693.
- [10] 祝岩意. 明清时期妇人腹痛遣方用药规律研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2022.
- [11] Huang, X.D., Huang, X.J., Gan, H.N., et al. (2024) Serum Metabolomics Reveals Effects of Standard Decoction and Formula Granules of *Paoniae Radix Rubra* on Rat Model of Heat Toxin and Blood Stasis. *China Journal of Chinese*

Materia Medica, **49**, 5181-5192.

- [12] 张文祥, 顾惠贤, 陈鹏德, 吴思宇, 马洪艳, 姚蓝. 复方玉液汤通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制糖尿病大鼠心肌细胞凋亡和炎症反应[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(7): 1306-1314.