

基于网络药理学和分子对接探讨防风通圣散抗高脂血症的分子机制

秦雅渲¹, 郑 洋¹, 王佳慧¹, 赵铁建¹, 杨仕权^{1,2*}

¹广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 广西 南宁

²广西中医药大学基础医学院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年8月11日; 录用日期: 2025年10月4日; 发布日期: 2025年10月23日

摘 要

目的: 基于网络药理学和分子对接探讨防风通圣散抗高脂血症的物质基础及其分子机制。方法: 从TCMSP和GeneCards数据库中筛选防风通圣散和高脂血症的靶点, 并交互获得防风通圣散与高脂血症的共同靶点。使用Cytoscape软件构建“中药-成分-共同靶点”网络及PPI网络, 并筛选出其关键成分和核心靶点。使用DAVID数据库对共同靶点进行GO和KEGG富集分析, 通过Schrodinger Maestro软件对关键成分与核心靶点进行分子对接验证。结果: 筛选得到777个防风通圣散的靶点及3337个高脂血症靶点, 两者有290个共同靶点。“中药-成分-共同靶点”网络分析得出关键成分为槲皮素、木犀草素、山奈酚等; PPI网络分析得出核心靶点为HSP90AA1、STAT3、AKT1、PIK3CA、PIK3CB、ESR1。GO富集分析主要涉及对外源性刺激的反应、蛋白磷酸化等生物过程; KEGG富集分析主要涉及胰岛素抵抗-糖尿病并发症中的胰腺癌症及脂质与动脉粥样硬化等。分子对接结果表明, 关键成分和核心靶蛋白之间具有一定的结合能力。结论: 防风通圣散可能通过作用于STAT3、AKT1、PIK3CA等蛋白一定程度上干预高脂血症。

关键词

网络药理学, 分子对接, 防风通圣散, 高脂血症

Exploring the Molecular Mechanism of Fangfeng Tongsheng Powder in Treating Hyperlipidemia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Yaxuan Qin¹, Yang Zheng¹, Jiahui Wang¹, Tiejian Zhao¹, Shiquan Yang^{1,2*}

¹Faculty of Chinese Medicine Science Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

*通讯作者。

文章引用: 秦雅渲, 郑洋, 王佳慧, 赵铁建, 杨仕权. 基于网络药理学和分子对接探讨防风通圣散抗高脂血症的分子机制[J]. 中医学, 2025, 14(10): 4229-4237. DOI: 10.12677/tcm.2025.1410613

Abstract

Objective: To explore the material basis and molecular mechanism of Fangfeng Tongsheng Powder in treating hyperlipidemia based on network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The targets of Fangfeng Tongsheng Powder and hyperlipidemia were screened from the TCMSP and GeneCards databases, and the common targets of Fangfeng Tongsheng Powder and hyperlipidemia were obtained through interaction. The “Chinese medicine - component - common target” network and PPI network were constructed using Cytoscape software, and the key components and core targets were screened out. The common targets were subjected to GO and KEGG enrichment analysis using the DAVID database, and the molecular docking of key components and core targets was verified using the Schrodinger Maestro software. **Results:** 777 targets of Fangfeng Tongsheng Powder and 3337 targets of hyperlipidemia were screened, and 290 common targets were found. The “Chinese medicine - component - common target” network analysis showed that the key components were quercetin, luteolin, kaempferol, etc. The PPI network analysis showed that the core targets were HSP90AA1, STAT3, AKT1, PIK3CA, PIK3CB, and ESR1. The GO enrichment analysis mainly involved responses to external stimuli and protein phosphorylation, etc. The KEGG enrichment analysis mainly involved pancreatic cancer in insulin resistance-diabetes complications and lipid metabolism and atherosclerosis. The molecular docking results indicated that the key components had good binding ability with the core target proteins. **Conclusion:** Fangfeng Tongsheng Powder may intervene in hyperlipidemia by acting on proteins such as STAT3, AKT1, and PIK3CA.

Keywords

Network Pharmacology, Molecular Docking, Fangfeng Tongsheng Powder, Hyperlipidemia

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

高脂血症(Hyperlipidemia)作为血脂代谢紊乱的核心病理表现,是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素[1]。全球疾病负担研究显示,血脂异常已导致超过400万人过早死亡在中国,成人血脂异常总体患病率高达40.4%,且呈现年轻化趋势[2][3]。尽管他汀类药物仍是临床一线用药,但肝毒性、肌病及血糖代谢异常等不良反应限制了其长期应用,亟需从传统医学中发掘更安全的防治策略[4]。防风通圣散源于金代《宣明论方》,由防风、荆芥、麻黄等多味中药组成,具“表里双解”之效,现代研究表明其可通过调节脂质代谢、抑制炎症反应改善脂代谢紊乱[5]-[8]。临床循证证据证实,该方可缓解高脂血症,但其多成分、多靶点的作用特性,传统研究方法难以系统解析其深层机制。

网络药理学作为“中药多靶点协同作用”研究的新范式,通过构建“化合物-靶点-通路-疾病”多维网络,为阐释复方整体调控机制提供技术路径[9]。本研究整合筛选、靶点预测、PPI网络分析及分子对接技术,旨在系统鉴定防风通圣散的活性成分群及其潜在作用靶点并揭示核心靶点与高脂血症关键通

路的交互作用网络,同时从分子互作层面阐明其调节胆固醇逆转运、脂肪酸氧化的调控机制,为经典名方防治代谢性疾病的现代化研究提供科学依据。

2. 资料与方法

2.1. 防风通圣散活性成分及其作用靶点的搜集与筛选

利用 TCMSP 数据库(<https://tcmspe.com/>)检索防风通圣散中 11 味中药(防风、川芎、当归、大黄、连翘、桔梗、黄芩、麻黄、甘草、荆芥、栀子)的化学成分,并依据口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 及类药性(DL) ≥ 0.18 筛选出化合物;然后将筛选出的化合物复制在 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)进行搜索,得到 SMILES 并将号码输入 SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>)进行靶点预测。

2.2. 获取高脂血症的靶点

以“Hyperlipidemia”为检索词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)获得高脂血症的靶点。

2.3. “中药-成分-共同靶点”网络的构建及关键成分的筛选

将两者靶点取交集后获得防风通圣散抗高脂血症的共同靶点,并绘制 Venn 图。最将中药、共同靶点与其对应的成分导入 Cytoscape 软件,构建“中药-成分-共同靶点”网络,根据 degree 值筛选防风通圣散抗高脂血症的关键成分。

2.4. PPI 网络的构建及核心靶点的筛选

将共同靶点提交至 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)进行分析,限定物种为人,最小互作阈值设定为“highest confidence”(>0.9),然后获得蛋白质互作(PPI)网络。然后将其 tsv 文件导入 Cytoscape 软件中进一步可视化,并通过 CytoHubba 插件的 MCC 算法筛选核心靶点。

2.5. GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析

本研究将共同靶点导入 DVAID 数据库,物种限定为人, $P < 0.05$ 为筛选条件,进行 GO 生物过程(BP)、分子功能(MF)、细胞成分(CC)和 KEGG 通路富集分析,并通过在线网站进行可视化。

2.6. 分子对接验证

利用 PyMOL2.4.0、软件对关键成分与核心靶蛋白进行 Schrodinger Maestro 分子对接,分析其结合亲和力、结合部位和相互作用。通过 PDB 数据库(<https://www.pdbus.org/>)下载核心靶蛋白三维晶体结构作为分子对接受体。然后通过 PubChem 数据库下载关键成分的 sdf2D 结构作为分子对接配体。之后利用 Schrodinger Maestro 软件将配体和受体进行分子对接。最后运用 Discovery STUDIO2019 软件将分子对接结果进行可视化。

3. 结果

3.1. 防风通圣散的活性成分

基于 TCMSP 数据库筛选防风通圣散的活性成分及相关文献报道有抗高脂血症的作用,故进行补充后共获防风通圣散的 777 个靶点。表 1 中重点展示了防风通圣散类主要活性成分以及核心成分信息。

Table 1. Active ingredients of Fangfeng Tongsheng Powder
表 1. 防风通圣散活性成分

TCMSP ID	化合物	口服利用度	类药性	中药
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	栀子、麻黄、连翘、荆芥、甘草
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	麻黄、连翘、桔梗、荆芥
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	麻黄、栀子、连翘、黄芩、甘草、防风、当归、大黄
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	栀子、麻黄、荆芥
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	麻黄、栀子、甘草、连翘
MOL000173	wogonin	30.68	0.23	连翘、黄芩、防风

3.2. 防风通圣散抗高脂血症的作用靶点

运用 TCMSP 数据库对防风通圣散的活性成分进行靶点检索，删除重复值后共获得 777 个靶点。然后利用 Genecards 数据库按 1.2 中筛选条件进行检索，最后获得疾病靶点 3337 个。最后将两者的靶点上传至取交集并绘制韦恩图，详细见图 1。共获得防风通圣散干预高脂血症潜在靶点 290 个。

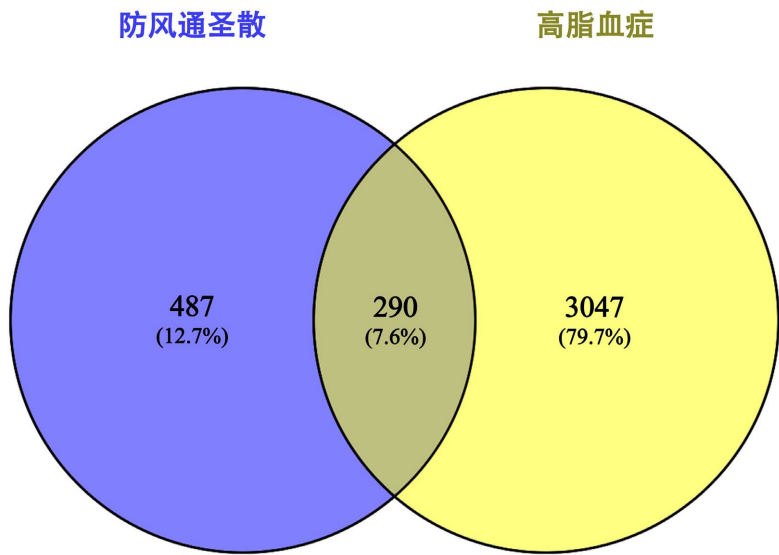


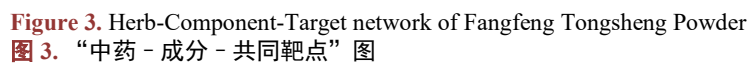
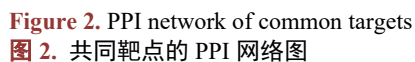
Figure 1. Intersecting targets of Fangfeng Tongsheng Powder and hyperlipidemia
图 1. 防风同圣散和高脂血症交集靶点

3.3. PPI 网络分析

利用 STRING 数据库对 290 个共同靶点进行 PPI 网络分析。然后将 tsv 文件导入 Cytoscape 软件中进一步可视化，详细见图 2。利用插件通过 Degree 值进行核心基因的筛选。结果表明 HSP90AA1、STAT3、AKT1、PIK3CA、PIK3CB、ESR1 为网络中的核心基因，即为防风通圣散抗高脂血症的核心靶点。

3.4. “中药 - 成分 - 共同靶点” 网络分析

使用 Cytoscape 软件制作“中药 - 成分 - 共同靶点”网络，将多种中药、相关活性成分及靶点导入进行可视化，详细见图三。同时表明核心成分为槲皮素(quercetin)、木犀草素(luteolin)、山奈酚(kaempferol)、汉黄芩素(wogonin)。



3.5. GO 和 KEGG 富集分析

将共同靶点导入 DAVID 分析, 按照 P 值进行排序。生物功能(BP)富集前 7 名条目涉及: 血管内皮生长因子产生的阳性调节、白细胞细胞 - 细胞粘附、甲状腺发育、细胞对压力的反应、基因表达的阳性调节、对外源性刺激的反应、神经元凋亡过程; 细胞组分(CC)前 7 涉及: 核、细胞内膜结合的细胞器、突触前膜、层状足、细胞外泌体、细胞质、质膜外侧; 分子功能(MF)前 7 个条目涉及: 表皮生长因子受体活性、成纤维细胞生长因子受体活性、血小板衍生生长因子 β 受体活性、蛋白结合、蛋白丝氨酸激酶活性、泛素蛋白连接酶结合、胰岛素受体底物结合; KEGG 通路前 10 名通路包括: 催乳素信号通路、癌症的中心碳代谢、胰岛素抵抗 - 糖尿病并发症中的胰腺癌症、AGE-RAGE 信号通路癌症、神经营养因子信号通路、内分泌抵抗 PD-L1 表达和 PD-1 检查点通路、前列腺癌、C 型凝集素受体信号通路、详见图 4。

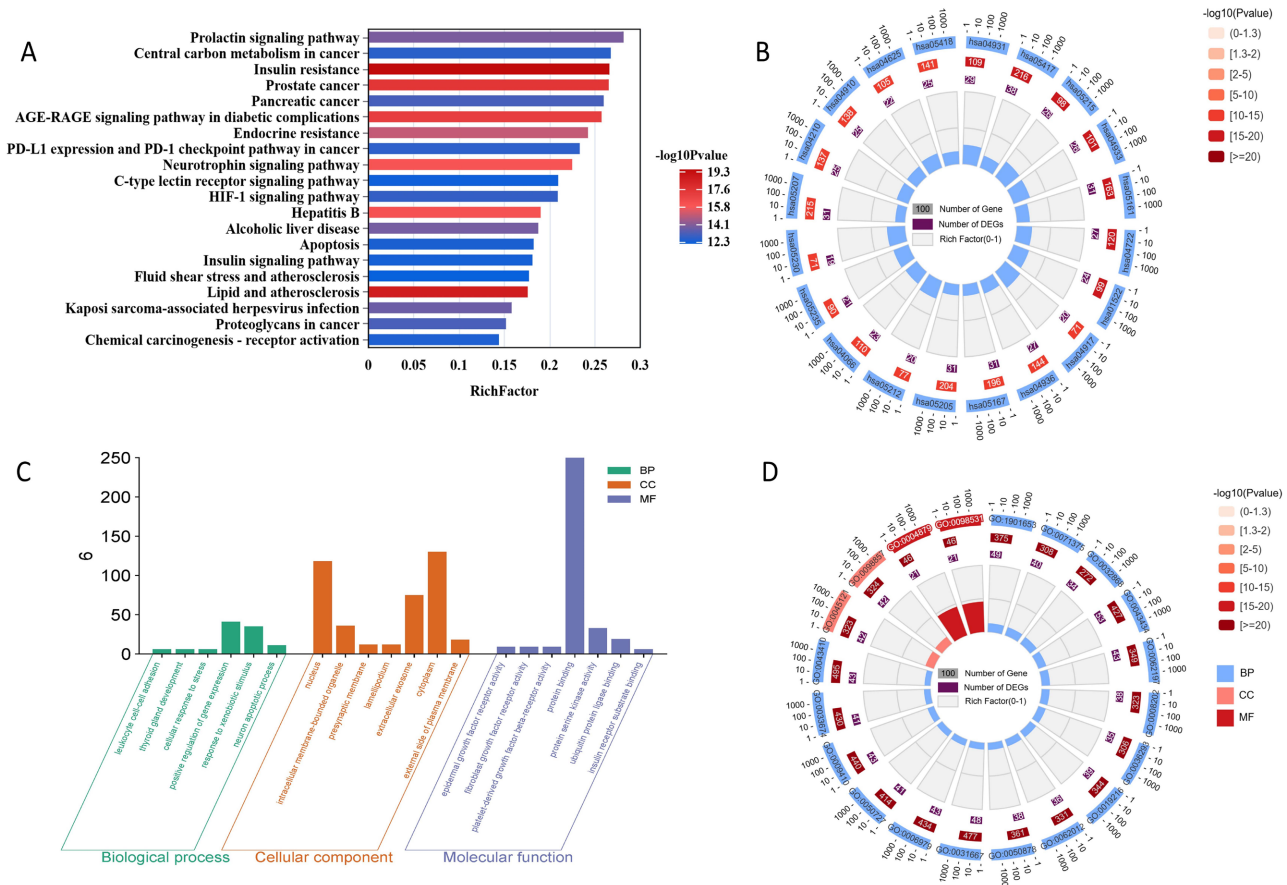


Figure 4. Enrichment analysis: (A, B) KEGG enrichment analysis; (C, D) GO enrichment analysis
图 4. 富集分析: (A, B)为 KEGG 富集分析(C, D)为 GO 富集分析

3.6. 分子对接

将鉴定出的化合物与选定的蛋白质对接, 以测量其结合亲和度, 并分析其合理的结合模式。选取 degree 值较高的相关基因(HSP90AA1, STAT3, AKT1, PIK3CA)进行对接。其中 HSP90AA1 与 wogonin 对接值为-5.994, STAT3 与 Alpinetin 对接值为-3.840, AKT1 与 kaempferol 对接值为-4.346, PIK3CA 与 Ammidin 对接值为-7.544, 详见图 5。

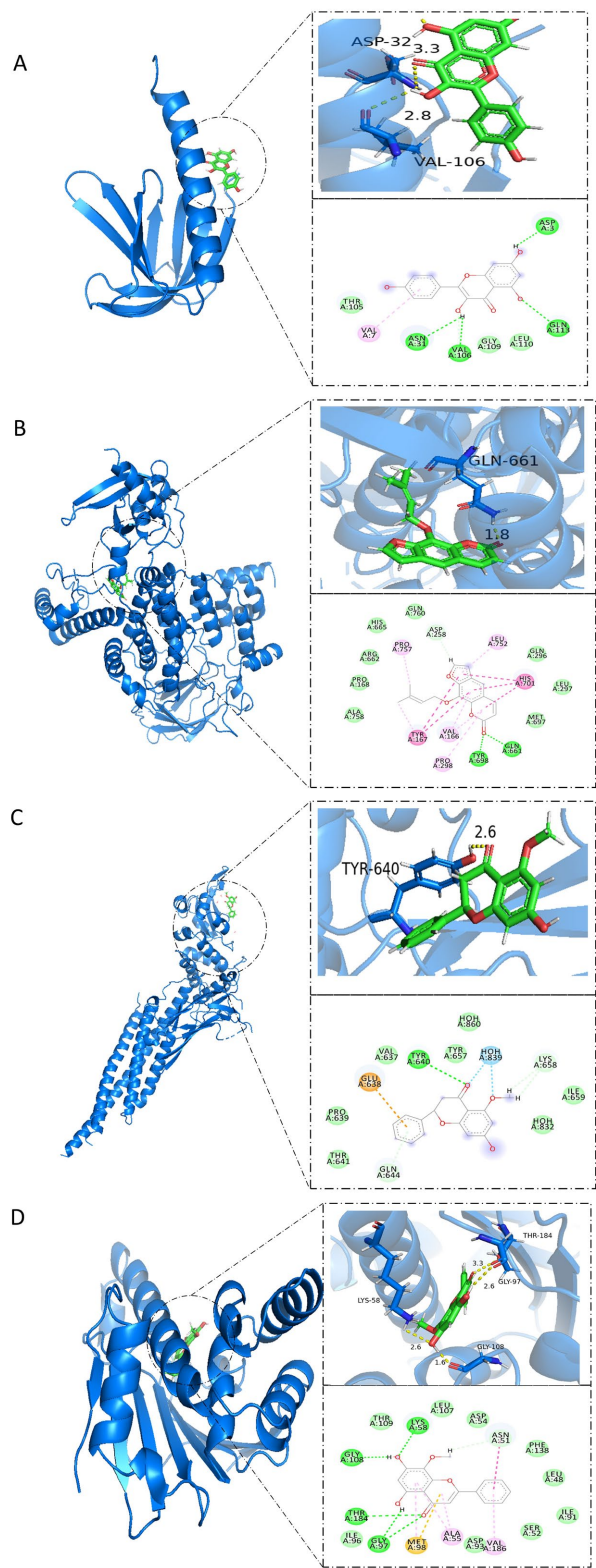


Figure 5. Molecular docking. (A) HSP90AA1 with wogonin; (B) STAT3 with alpinetin; (C) AKT1 with kaempferol; (D) PIK3CA with ammidin
图 5. 分子对接。(A) 为 HSP90AA1 与 wogonin; (B) 为 STAT3 与 Alpinetin; (C) 为 AKT1 与 kaempferol; (D) 为 PIK3CA 与 Ammidin

4. 讨论

本研究运用网络药理学与分子对接方法,初步揭示了防风通圣散抗高脂血症可能存在的多成分、多靶点、多通路协同作用机制。通过构建“中药-成分-靶点-通路”多维网络,提示防风通圣散可能通过调控脂质代谢、炎症反应及胰岛素信号通路中的关键靶点(如 STAT3、AKT1、PIK3CA 等),参与干预高脂血症的病理进程,为传统复方的现代化研究提供了科学范式。多成分协同是防风通圣散发挥药效的物质基础[10]。网络分析筛选出槲皮素(quercetin)、木犀草素(luteolin)、山奈酚(kaempferol)和汉黄芩素(wogonin)等潜在活性成分,这些成分已被报道具有调节脂代谢的作用。例如,槲皮素可抑制肝脏胆固醇合成并促进脂肪酸 β -氧化[11];木犀草素通过激活 AMPK 通路减少脂质蓄积[12];山奈酚则可能通过调节 PPAR γ 表达改善胰岛素抵抗[13]。这些成分在复方中通过“成分-靶点”网络形成协同效应,如槲皮素作用于 AKT1 和 STAT3,山奈酚靶向 PIK3CA,汉黄芩素结合 HSP90AA1,覆盖了脂代谢调控中的多个关键节点,体现了中药多成分协同作用的特点。

核心靶点群揭示防风通圣散干预高脂血症的关键机制,PPI 网络分析识别出 HSP90AA1、STAT3、AKT1、PIK3CA 等 6 个核心靶点,这些靶点主要涉及脂代谢与炎症调控过程。STAT3 作为炎症与脂质代谢的交汇点,其异常激活可促进肝脏脂质合成[14]。防风通圣散成分(如木犀草素)可能通过抑制 STAT3 磷酸化,阻断 IL-6/JAK/STAT3 通路,减轻高脂血症相关的慢性炎症[15]。AKT1/PIK3CA 是胰岛素信号通路的核心调控者。研究显示,防风通圣散成分(如山奈酚)可能激活 PI3K/AKT 通路,增强胰岛素敏感性,进而改善高脂血症伴随的糖脂代谢紊乱。HSP90AA1 作为分子伴侣,参与多种代谢相关蛋白的稳定。汉黄芩素与之结合可能调节 LXR、PPAR α 等核受体功能,促进胆固醇逆转运[16]。分子对接结果提示上述相互作用在结构上具有可行性,为靶点调控提供了一定的结构生物学依据。

通路富集突显防风通圣散对代谢-炎症网络的整体调节,防风通圣散可能通过胰岛素抵抗通路、脂质与动脉粥样硬化通路以及 AGE-RAGE 信号通路等多条途径干预高脂血症,其一,胰岛素抵抗通路靶点富集于 IRS1/PI3K/AKT 信号轴,与临床研究证实的防风通圣散降低 LDL-C 效应相呼应,提示其可能通过改善胰岛素敏感性间接调节血脂[17]。其二,脂质与动脉粥样硬化通路,关键靶点(如 AKT1、STAT3)参与泡沫细胞形成、血管内皮炎症等过程,揭示了防风通圣散抗动脉粥样硬化的潜在机制[18]。其三,AGE-RAGE 信号通路,该通路与氧化应激和血管损伤密切相关,防风通圣散成分槲皮素、山奈酚等可通过清除自由基抑制 AGEs 形成,延缓高脂血症血管并发症[19]。此外,GO 分析显示靶点显著富集于“对外源性刺激的反应”“蛋白磷酸化”等生物过程,提示防风通圣散可能通过增强机体应激适应能力,参与维持脂代谢稳态。

本研究基于计算模拟方法,初步阐释了防风通圣散可能通过槲皮素、山奈酚等活性成分,协同调控 STAT3/AKT1/PIK3CA 等靶点,干预胰岛素抵抗[20]、炎症反应及胆固醇代谢通路,从而改善高脂血症的分子网络机制。然而,本研究结果主要依赖于公共数据库和算法预测,尚未经过实验验证,存在一定的局限性。未来研究可结合代谢组学与体内外实验,进一步验证复方成分的药效作用及动态贡献;针对核心靶点开发定向递送系统,也有助于提升防风通圣散的精准治疗潜力。本研究为经典名方防治代谢性疾病提供了从“整体调控”到“靶点验证”的方法学参考,但相关机制仍需深入探索。

基金项目

广西中医药大学面上项目(编号:2018MS001);广西中医药大学赛恩斯新医药学院科研项目(编号:2024ZZA060)。

参考文献

- [1] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年) [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 221-

255.

- [2] Martin, S.S., Niles, J.K., Kaufman, H.W., Awan, Z., Elgaddar, O., Choi, R., *et al.* (2023) Lipid Distributions in the Global Diagnostics Network across Five Continents. *European Heart Journal*, **44**, 2305-2318. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad371>
- [3] 刘天啸, 赵冬, 齐玥. 全球血脂异常流行病学现状[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(3): 193-196.
- [4] 何曼. 他汀类药物的不良反应及相关因素分析[J]. 中外医药研究, 2024, 3(29): 165-167.
- [5] 彭昭宣, 米绍平, 汪静. 防风通圣散临床应用概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(2): 144-146.
- [6] 程治玮, 张林. 防风通圣散防治肥胖症的研究述评[J]. 中医药导报, 2016, 22(22): 92-94.
- [7] 牛蔚露, 万斌. 防风通圣散治疗肥胖症的研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(11): 240-241.
- [8] 计惠民, 徐归燕. 用防风通圣散治疗肥胖症的实验研究[J]. 国外医学(中医中药分册), 1995(5): 23.
- [9] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展[J]. 中草药, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [10] 徐程, 宋振, 李崇超. 防风通圣散研究进展[J]. 国际中医中药杂志, 2024, 46(3): 400-404.
- [11] 张艳, 杨依林, 袁家奇, 糜漫天, 秦玉. 槲皮素通过上调脂解和脂噬途径改善肝细胞脂质蓄积[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(20): 2301-2312.
- [12] Liu, J., Ma, Y., Wang, Y., Du, Z., Shen, J. and Peng, H. (2010) Reduction of Lipid Accumulation in HepG2 Cells by Luteolin Is Associated with Activation of AMPK and Mitigation of Oxidative Stress. *Phytotherapy Research*, **25**, 588-596. <https://doi.org/10.1002/ptr.3305>
- [13] 刘贵波, 刘跃光, 孙成, 包海花, 于建渤. 山奈酚对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2012(9): 1-3.
- [14] 张露露, 李晶哲, 马琰岩, 等. IL-6/STAT3 报告基因系统的构建及抑制 IL-6/STAT3 信号通路的中药单体的筛选及验证[J]. 生物工程学报, 2020, 36(2): 353-361.
- [15] 闫晗, 杨吉春, 迟毓婧, 等. PI3K-Akt 信号转导通路对脂代谢的调控作用[J]. 生理科学进展, 2021(6): 425-430.
- [16] Bak, E., Kim, J., Choi, Y.H., Kim, J., Lee, D., Woo, G., *et al.* (2014) Wogonin Ameliorates Hyperglycemia and Dyslipidemia via Ppar α Activation in Db/Db Mice. *Clinical Nutrition*, **33**, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.013>
- [17] 王帅, 金磊, 海春旭, 李文丽, 等. PI3K/Akt 信号通路在胰岛素抵抗中作用的研究进展[J]. 毒理学杂志, 2015(4): 313-316.
- [18] Zhu, X., Wang, Y., Soaita, I., Lee, H., Bae, H., Boutagy, N., *et al.* (2023) Acetate Controls Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Cell Metabolism*, **35**, 1163-1178.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.05.010>
- [19] Zhou, M., Zhang, Y., Shi, L., Li, L., Zhang, D., Gong, Z., *et al.* (2024) Activation and Modulation of the AGEs-RAGE Axis: Implications for Inflammatory Pathologies and Therapeutic Interventions—A Review. *Pharmacological Research*, **206**, Article ID: 107282. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107282>
- [20] 吴佳宝, 党赢, 海日, 等. 防风通圣散对肥胖症小鼠胆囊收缩素、胰高血糖素、促胰液素表达的影响[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(8): 123-127.