◆网络药理学◆

基于网络药理学及分子对接探讨复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病作用机制

黄清玉[1]，包延波[2]，刘鹏业[3]，黄椰雯[2]，龚圣雯[1]

1. 广西中医药大学附属瑞康医院，广西 南宁 530011
2. 广西中医药大学，广西 南宁 530001
3. 广西中医药大学第一附属医院，广西 南宁 530022

［摘要］**目的：**基于网络药理学和分子对接探讨复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病的作用机制。**方法：**通过TCMSP数据库和HERB网站筛选复方扶芳藤合剂的活性成分和潜在作用靶点，运用Gene Cards和OMIM-NCBI数据库筛选慢性肺心病的疾病靶点，基于药物与疾病的共同靶标利用String数据平台进行PPI网络拓朴分析得到核心靶标，运用DAVID数据库进行GO和KEGG富集分析，最终对筛选出5个主要活性成分与5个核心靶点进行分子对接验证。**结果：**网络药理学分析共筛选出复方扶芳藤合剂中槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异核糖醇、芒柄花黄素、异鼠李亭等20个活性成分；与慢性肺心病具有AKT1、TP53、TNF、JUN、VEGFA等186个共同靶点；共有靶点主要富集在2 702个GO条目和IL-17信号通路、TNF信号通路、MAPK信号通路、Th17细胞信号通路等180条相关通路；分子对接结果显示槲皮素与TP53、VEGFA靶点具有较强的结合力，山柰酚与TP53靶点、异鼠李亭与VEGFA靶点具有较强的结合力。**结论：**复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病，可能是由槲皮素、山柰酚、异鼠李亭等成分作用于相关核心靶点，通过调节IL-17、TNF及MAPK等信号通路而发挥抗炎、抗氧化效应。

［关键词］慢性肺心病；复方扶芳藤合剂；网络药理学；分子对接；作用机制
［中图分类号］R285 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）12-0187-08
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.12.035

Exploration of Mechanism of Compound Fufangteng Mixture in Treating Chronic Pulmonary Heart Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

HUANG Qingyu[1], *BAO Yanbo*[2], *LIU Pengye*[3], *HUANG Yewen*[2], *GONG Shengwen*[1]

1. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530011, China; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530001, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530022, China

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Compound Fufangteng Mixture in treating chronic pulmonary heart disease (CPHD) based on network pharmacology and molecular docking. **Methods:** Active components and potential targets of Compound Fufangteng Mixture were screened using the TCMSP database and HERB website. Disease targets of CPHD were identified through the GeneCards and OMIM-NCBI databases. Common targets of the drug and

［收稿日期］2024-11-01
［修回日期］2025-03-18
［基金项目］广西中医药管理局自筹经费课题（GXZC2020072）；广西中医药大学科研课题面上项目（2023MS030）；大学生创新创业训练计划校级科研课题（20183061024）
［作者简介］黄清玉（1985-），女，副主任中医师，E-mail：328170409@qq.com。

disease were analyzed using the STRING platform to construct a protein-protein interaction (PPI) network and identify core targets. GO and KEGG enrichment analyses were performed using the DAVID database. Finally, molecular docking was conducted to validate the interactions between five main active components and five core targets. **Results:** Network pharmacology analysis identified 20 active components in Compound Fufangteng Mixture, including quercetin, kaempferol, 7-O-methylisomucronulatol, formononetin, and isorhamnetin. A total of 186 common targets were identified between the drug and CPHD, including AKT1, TP53, TNF, JUN, and VEGFA. The common targets were enriched in 2 702 GO terms and 180 pathways, such as the IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, MAPK signaling pathway, and Th17 cell differentiation signaling pathway. Molecular docking results showed strong binding affinities between quercetin and TP53/VEGFA, kaempferol and TP53, and isorhamnetin and VEGFA. **Conclusion:** Compound Fufangteng Mixture may treat CPHD through active components such as quercetin, kaempferol, and isorhamnetin acting on core targets and regulating signaling pathways like IL-17, TNF, and MAPK, thereby exerting anti-inflammatory and antioxidant effects.

Keywords: Chronic pulmonary heart disease; Compound Fufangteng Mixture; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

慢性肺源性心脏病简称慢性肺心病，是由慢性呼吸系统疾病、肺血管病变或胸廓畸形引起肺循环阻力增加，导致肺动脉高压和右心室结构与功能改变的临床综合征，最终可发展为心力衰竭[1]。本病典型症状包括进行性呼吸困难、慢性咳嗽、咳痰、下肢水肿及活动耐力下降，急性加重期可出现心悸、发绀甚至意识障碍。本病具有反复发作特点，急性加重频率与肺功能恶化程度密切相关。中医学将慢性肺心病归属于肺胀、喘证、支饮、水肿等范畴，其病机多由外邪侵袭，及肺、脾、肾三脏功能失调，导致痰瘀互结、气虚血瘀，最终累及于心。临床多辨为气虚血瘀证，治以益气活血、化痰平喘为大法，佐以健脾补肺[2]。复方扶芳藤合剂是广西中医药大学名老中医黄英儒在长期临床实践中所研制的成方[3]，由扶芳藤、黄芪、红参等组成，具有益气活血、健脾补肺、安神益智之效。本研究课题组在前期研究中发现，复方扶芳藤合剂治疗气虚血瘀证慢性肺心病能明显改善咳嗽、气喘、胸闷等症状，降低肺动脉压力、脑钠肽水平，减少急性加重次数，提高患者后期生活质量[4]。现代药理学研究证实，扶芳藤含三萜类化合物可抑制 NF-κB 炎症通路；黄芪多糖能增强心肌细胞能量代谢；红参皂苷 Rg1 可促进血管内皮细胞一氧化氮释放[5-7]。但复方扶芳藤合剂所含成分复杂，其治疗气虚血瘀证慢性肺心病的确切机制仍未明确。

网络药理学是基于生物信息学、系统生物学和多元药理学，通过协同作用、网络调节效应和蛋白质互作网络等分析，在系统交互水平揭示药物－基因－疾病关系的一门科学。本研究运用网络药理学和分子对接的方法分析复方扶芳藤合剂的有效成分及其防治慢性肺心病的可能机制，以期能够为复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病的临床实践和推广提供较可靠依据。

1 方法

1.1 复方扶芳藤合剂化学成分收集及靶点名称规范 通过 TCMSP 数据库（https://tcmspw.com/tcmsp.php）检索黄芪和红参中的化学成分及对应靶点信息，检索条件设置为药物口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0.18。采用 Drugbank 数据库（https://www.drugbank.ca/）将所获得的药物有效化学成分及靶点信息进行格式标准化。由于TCMSP数据库尚未收录扶芳藤，登录HERB本草组鉴网站获取扶芳藤药物成分靶点。

1.2 慢性肺心病相关靶点收集 以“Chronic pulmonary heart disease”为关键词，在Gene Cards数据库（https://www.genecards.org/）和 OMIM-NCBI 数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim）中检索候选靶点，通过Gifts算法计算靶点与肺心病的相关度，对检索所获

得候选靶点信息进行合并，删除重复项后最终获得慢性肺心病的相关靶点。

1.3 “药物-化学成分-疾病靶点”网络构建 将以上获取的复方扶芳藤合剂与慢性肺心病的靶点全部录入R软件中的Draw Venn Diagrams，并绘制韦恩图，从而得到交集靶点，这些交集靶点即为复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病的潜在作用靶点。然后再将交集靶点导入到Cytoscape3.8.0软件后构建“药物-化学成分-疾病靶点”网络图，并以度值参数作为网络的重要评价标准。

1.4 蛋白相互作用网络(PPI)构建及核心蛋白筛选 利用String数据库(https://string-db.org/)，选择Multiple proteins条件，在搜索条目下输入获取到交集靶点，设置物种条件为Homo Sapiens，其余设置保持不变，构建PPI网络，并绘制网络图，揭示潜在作用靶点蛋白之间的相互关系。将生成的蛋白相互作用条目Node1、Node2以及Combined-score导入到Cytoscape3.8.0进行网络拓扑分析，筛选出核心靶点蛋白。

1.5 富集分析 将复方扶芳藤合剂对治疗慢性肺心病的潜在作用靶点(交集靶点)录入Metascape数据分析平台(http://metascape.org/gp/index.html)进行基因本体(GO)功能分析和京都基因与基因组的百科全书(KEGG)通路富集分析，包括分析基因的分子功能(MF)、细胞组分(CC)、参与的生物过程(BP)与代谢通路，揭示复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病的潜在机制。并借助微生信在线数据分析可视化平台(http://www.bioinformatics.com.cn)将结果可视化。

1.6 分子对接验证 将“药物-化学成分-疾病靶点”网络中筛选出节点度值排名前5的潜在作用靶点(交集靶点)与PPI网络中靶点度排名前5的核心靶点蛋白进行分子对接。首先在PDB数据库(http://www.rcsb.org/)下载蛋白的三维结构，利用Autodocktools软件(http://vina.scripps.edu/)准备分子对接所需的配体和蛋白质，对目标蛋白的晶体结构进行预处理(包括去除水分子、加氢、修饰氨基酸、优化能量和调整力场参数)；然后利用pyrx软件内部的vina进行虚拟筛选，根据Binding Affinity(kcal/mol)值判断配体与受体结合的结合能，结合能越低则结合越稳定，最后使用DS 2019软件进行可视化分析。

2 结果

2.1 复方扶芳藤合剂化学成分及靶点信息 见表1。共检索到复方扶芳藤合剂化学成分共含20个，其中扶芳藤中有2个，黄芪中有15个，红参中有3个，通过UniProt数据库对药物靶基因进行校正，使其名称格式标准化。

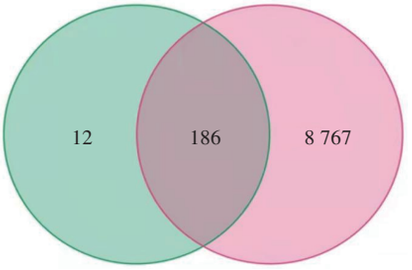
表1 复方扶芳藤合剂中化学成分

药物	分子ID	化学成分	OB(%)	DL
黄芪	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
	MOL000239	Jaranol	50.83	0.29
	MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
	MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31
	MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48
	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.30
	MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	36.74	0.92
	MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42
	MOL000387	Bifendate	31.10	0.67
	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
	MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
	MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48
	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
	MOL002032	DNOP	40.59	0.40
红参	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL005344	ginsenoside rh2	36.32	0.56
扶芳藤	MOL003214	Dunnisinin	30.68	0.13
		dulcitol		

2.2 慢性肺心病相关靶点信息 经GeneCards、OMIM-NCBI数据库检索慢性肺心病候选靶点，共获得8 953个，通过UniProt数据库将靶点进行校正，将其作为候选靶标来源。

2.3 复方扶芳藤合剂与慢性肺心病交集靶点及“药物-化学成分-疾病靶点”网络构建 复方扶芳藤合剂与慢性肺心病共有186个交集靶点(见图1)。基于上述所获得的化学成分、药物和疾病靶点以及两者

交集靶点信息等数据，采用Cytoscape 3.8.0软件构建了“药物-化学成分-疾病靶点”网络图，图中包含205个节点（节点代表药物、化学成分、疾病靶点），415条边（边代表药物、化学成分之间关系，化学成分、疾病靶点之间关系），见图2。



注：绿色圆形为复方扶芳藤合剂靶点集合；红色圆形为慢性肺心病靶点集合。

图1　复方扶芳藤合剂与慢性肺心病相关靶点韦恩图

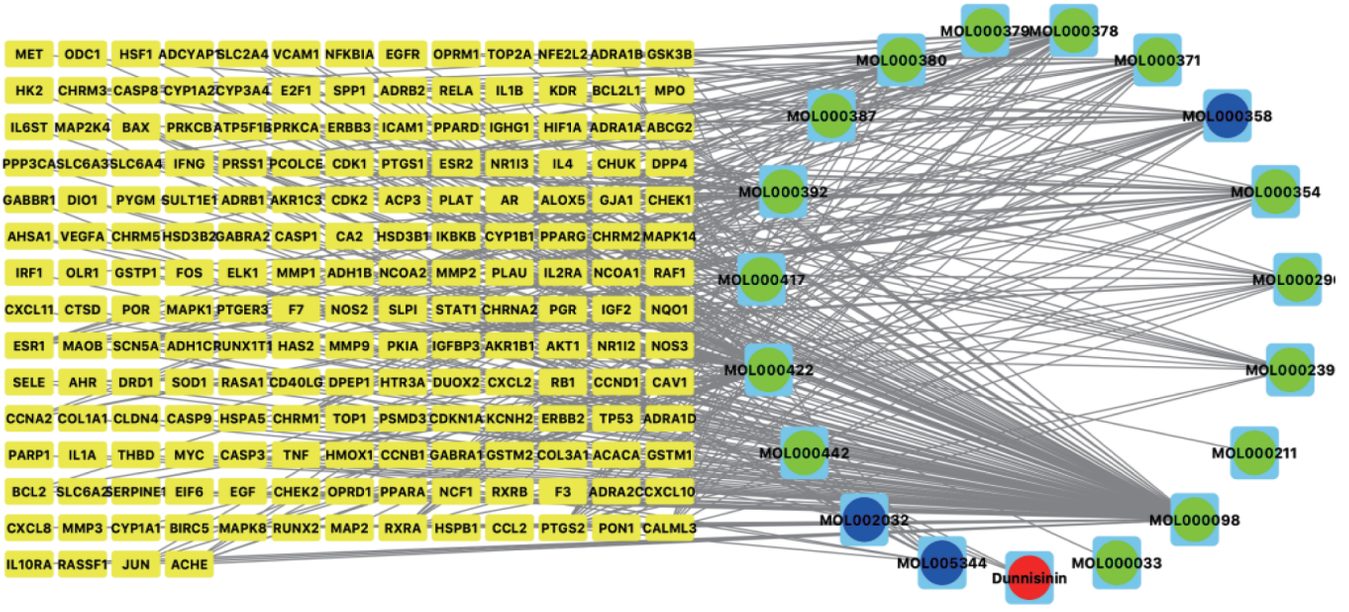


图2　药物-化学成分-疾病靶点网络图

2.4　PPI网络构建　将获得的“复方扶芳藤合剂-慢性肺心病”186个交集靶点信息导入Cytoscape3.8.0软件中构建PPI网络图（见图3）。PPI网络图中的度值代表一个靶点与其他靶点相连的边的数量。图中形状（圆点）越大，颜色越深，靶点的度值就越高，表示该靶点在网络中的连接性越强。对靶点度值从高到低排名，排名前10的核心靶点分别是AKT1、TP53、TNF、JUN、VEGFA、CASP3、IL1B、HIF1A、ESR1和MYC。

2.5　GO功能与KEGG通路富集结果　通过Metascape数据库对186个共有靶点分别进行了GO和KEGG富集分析，经富集分析，获得显著富集的2 702个GO条目（$P<0.05$），包括BP 2 366个，CC 97个，MF 239个；同时还获得180条KEGG通路（$P<0.05$）。在微生信在线工具平台上，用气泡图展示前10个GO条目及前20条KEGG通路富集分析的情况。GO分析结果显示，靶基因富集在细胞膜区、质膜、细胞－突触连接等部位，参与对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应、对细胞氧化应激的反应等，主要涉及核受体活性、转录因子活性、类固醇激素受体活性等（见图4）。KEGG通路分析显示，靶基因参与了包括IL-17信号通路、TNF信号通路、MAPK信号通路、Th17细胞信号通路、癌症通路（pathways in cancer）等多条通路（见图5）。

2.6　核心靶点分子对接　将“药物-化学成分-疾病靶点”网络中筛选出节点度值排名前5的潜在作用靶点[槲皮素（quercetin）、山柰酚（kaempferol）、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇（7-O-methylisomucronulatol）、芒柄花黄素（formononetin）、异鼠李亭（isorhamnetin）]与PPI网络中靶点度值排名前5的核心靶点蛋白（AKT1、

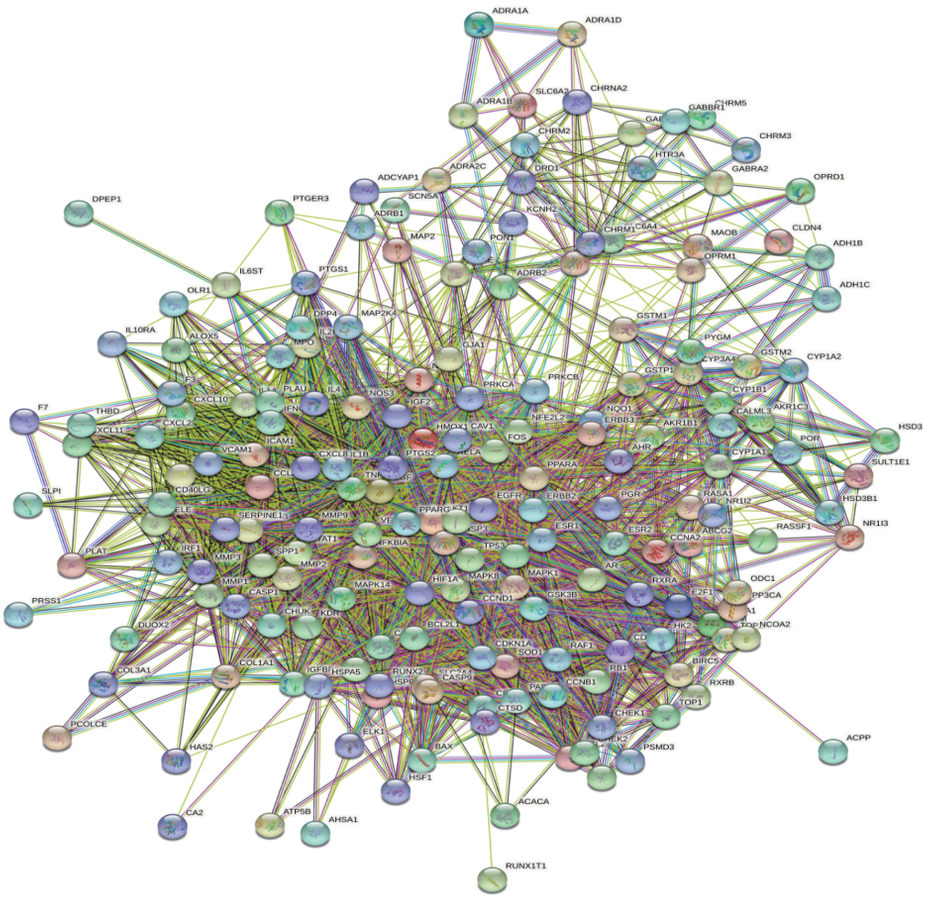


图3　PPI网络图

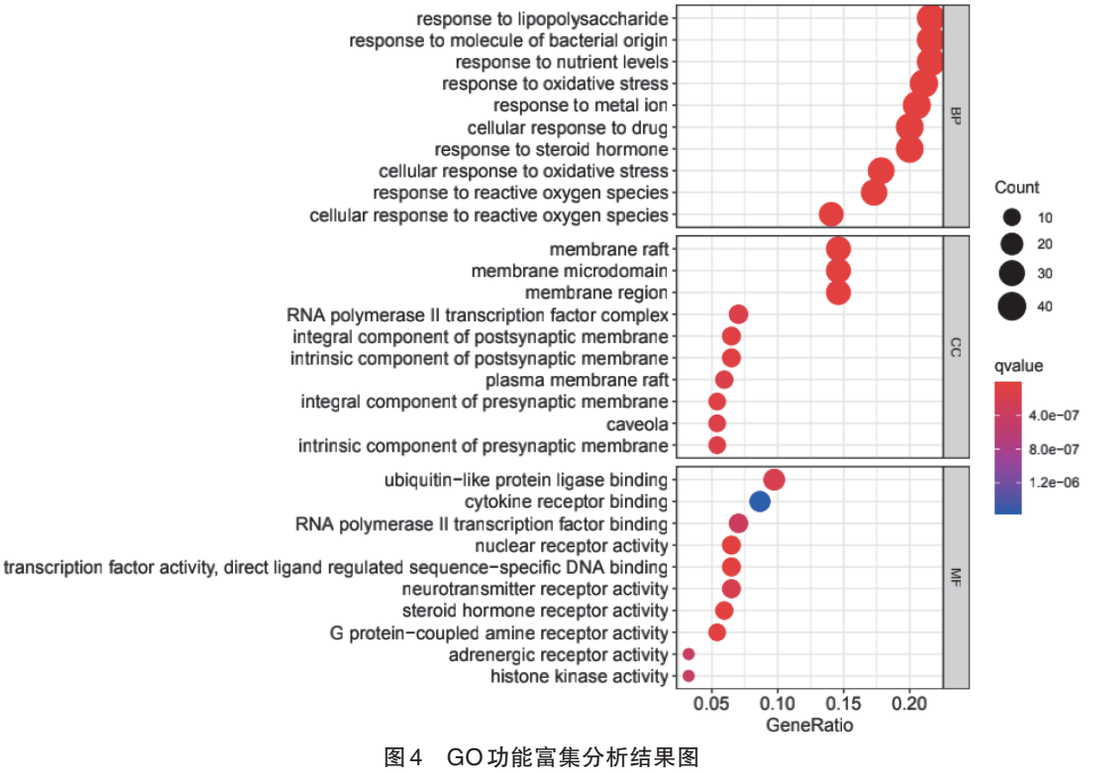


图4　GO功能富集分析结果图

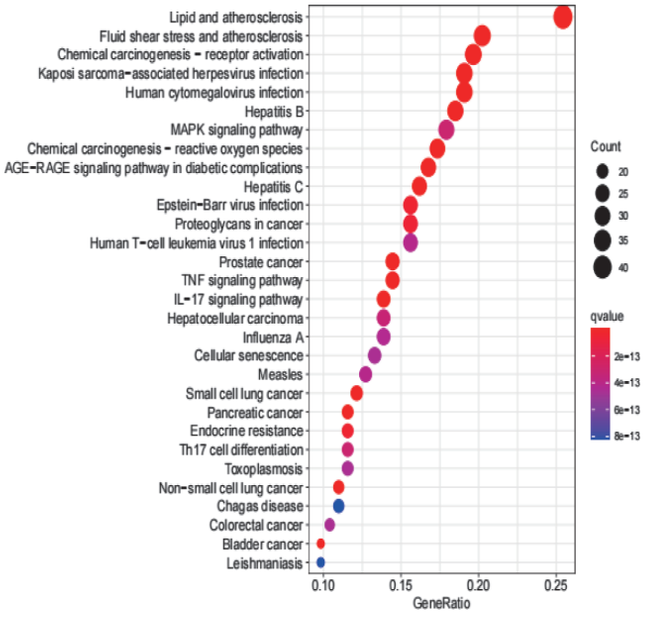


图5　KEGG通路富集分析结果图

TP53、TNF、JUN、VEGFA)进行对接。分子对接结果显示，槲皮素(quercetin)和TP53、VEGFA的结合能最低，其次是山柰酚和TP53、异鼠李亭和VEGFA(见图6)。结合能越低，对接评分越高，对接结果越好，结合可能性越大。化学成分与核心靶点蛋白对接部分可视化结果，见图7。

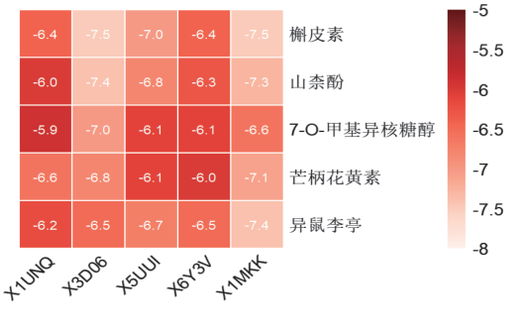


图6　复方扶芳藤合剂关键药效成分及靶点蛋白的分子对接结合能热图

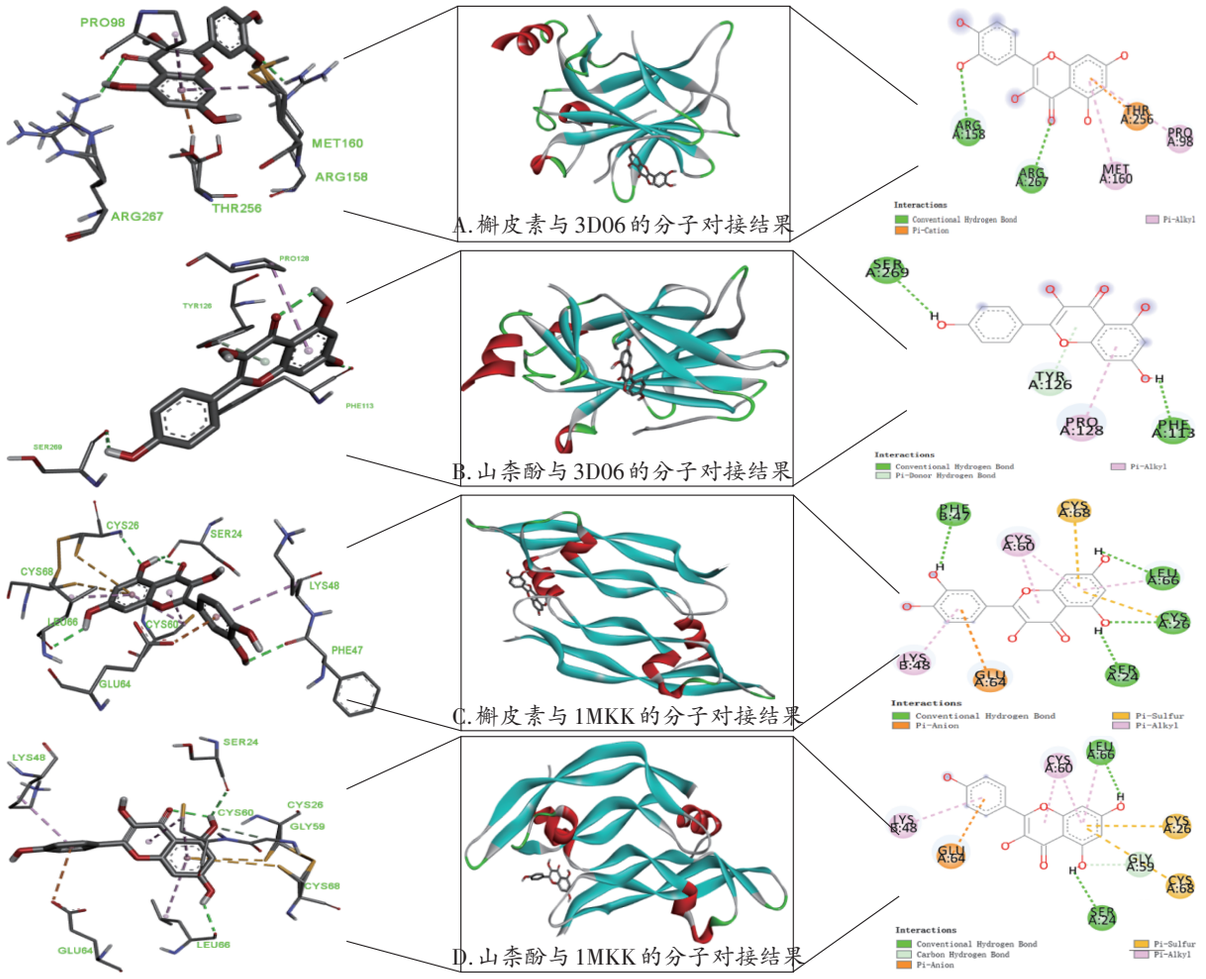


图7　分子对接部分可视化结果

3 讨论

本研究运用现代网络药理学的方法，经检索复方扶芳藤合剂主要化学成分有20个，包括黄酮类和糖苷类等化合物。通过筛选得到复方扶芳藤合剂防治慢性肺心病的5个潜在作用靶点，分别为槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异核糖醇、芒柄花黄素、异鼠李亭。结合分子对接结果显示，槲皮素、山柰酚等可能在复方扶芳藤合剂防治慢性肺心病作用中发挥较大作用。其中，槲皮素属于黄酮类化合物，药理作用广泛，主要表现在其具有抗炎、减轻氧化应激、抑制癌症、防止血小板聚集、降低血管通透性、刺激线粒体再生等多种独特的生物学特性，对心脏病、糖尿病、高血压病和癌症在内的多种疾病有一定的治疗和预防作用[8]。通过大鼠实验发现，槲皮素不仅可以改善大鼠肺动脉高压，还可抑制肺部炎症[9]。魏萍等[10]通过相关研究证明，槲皮素主要通过降低TGF-β1、α-SMA 和 TNF-α等表达，抑制大鼠肺泡细胞凋亡，降低大鼠肺组织炎症和纤维化损伤。山柰酚具有强大的抗氧化能力和抗炎能力，实验表明山柰酚能通过清除过多的活性氧以及保护固有的抗氧化酶而起到有效的抗氧化作用[11]。而山柰酚的抗炎作用与NF-κB通路有关[12]，NF-κB信号通路已通过实验证明其可以上调磷酸化P65蛋白的表达，抑制支气管肺泡灌注液中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的释放，保护组织免受缺氧损伤。此外山柰酚还能抑制内质网应激所造成的细胞损伤，亦具有抗炎、抗菌、抗病毒等多种活性[13]。

通过对186个核心靶点的PPI网络进行拓扑学分析，筛选出5个核心靶点蛋白，分别为AKT1、TP53、TNF、JUN、VEGFA。在慢性肺心病的发病过程中，这些靶点都与细胞的生存凋亡、分化、炎症反应、免疫应答等体内过程有关。TP53是一种转录因子，可调控细胞凋亡、细胞周期、代谢和自噬等[8]，可通过Bax/Bcl-2等蛋白调控细胞凋亡，还可以通过死亡信号受体蛋白TNF受体途径诱导凋亡[14]。VEGFA作为内皮生长因子，能够促进动脉壁平滑肌增生肥厚，导致血管弹性下降并血管腔狭窄，易引起肺动脉高压[15]。AKT1是磷酸化蛋白，可以调节细胞的生存和死亡。因此，复方扶芳藤合剂中的相关成分可能通过这些靶点发挥作用。

在KEGG通路分析发现，与免疫反应相关的有TNF通路，具有调节免疫、诱导炎症的作用，同时也可以参与细胞生长和增殖。TNF信号通路激活后可致白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、白细胞介素-8(IL-8)、TNF-α等炎症因子过度表达，加重肺心病患者气喘等症状[16]。为了缓解肺心病患者的症状，可通过抑制此通路而起效。另外，许多研究表明，NF-κB和MAPK信号通路在炎症反应中发挥重要作用[17-19]，MAPK信号通路及通路中的众多受体和激酶，均与慢性肺心病肺动脉高压的发生发展有着重要联系，抑制MAPK信号通路可抑制促炎介质的释放，减少炎症反应。因此，复方扶芳藤合剂可以联合以上通路参与抗炎反应，达到改善慢性肺心病症状的作用。

综上，本研究通过网络药理学和分子对接方法分析得出了复方扶芳藤合剂含槲皮素及山柰酚等主要化学成分，其治疗慢性肺心病可能与AKT1、TP53、TNF、JUN、VEGFA等核心靶点和IL-17信号通路、TNF信号通路、MAPK信号通路等通路有关，具有较强的抗炎反应、抗氧化反应作用。但本研究仅基于网络药理学和分子对接对复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病进行探讨，并未通过实验进一步验证，存在一定的局限性。因此对复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病的基础实验验证将成为下一步研究的重点内容。

[参考文献]

[1] XU S, YE Z, MA J, et al. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on hospitalization and mortality in patients with heart failure[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(1): e13402.

[2] 刘玉英，何海波. 中医药治疗肺源性心脏病的研究进展[J]. 医学理论与实践，2020，33(7)：1066-1067.

[3] 赵慧，李燕飞，李丽，等. 从百年乐药物组方浅析其在气血两虚中的应用[J]. 中国药物经济学，2013(6)：274-275.

[4] 黄清玉，黄秋兰，龚圣雯，等. 复方扶芳藤合剂治疗慢性肺心病气虚血瘀证的临床观察[J]. 中国社区医师，2018，34(34)：106-107.

[5] QIU J, GUO Y, XU X, et al. Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection for chronic cor pulmonale: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Biosci Rep, 2020, 40(3): BSR20200099.

[6] SHI L, XIE Y, LIAO X, et al. Erratum to: Shenmai injection as an adjuvant treatment for chronic cor pulmonale heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Complement Altern Med, 2015(15): 429.

[7] LU Y, JIN W, ZHANG H, et al. Multicenter clinical efficacy

observation of integrated Traditional Chinese Medicine-Western Medicine treatment in acute onset period of pulmonary heart disease[J]. J Tradit Chin Med，2016，36(3)：283-90.

[8] VOUSDEN K H，PRIVES C. Blinded by the Light：The Growing Complexity of p53[J]. Cell，2009，137(3)：413-431.

[9] 高汉华，陈灿，黄石安，等. 槲皮素对野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压的影响[J]. 临床心血管病杂志，2012，28(3)：227-229.

[10] 魏萍，陈志斌，王春娥，等. 槲皮素对慢性阻塞性肺疾病大鼠的保护作用[J]. 中国免疫学杂志，2019，35(21)：2570-2575.

[11] 刘彩虹，杨红辉，卢俊娟. 山柰酚减轻慢性阻塞性肺疾病模型小鼠的炎症反应[J]. 中国病理生理杂志，2021，37(9)：1655-1661.

[12] YANG C，YANG W，HE Z，et al. Kaempferol Improves Lung Ischemia-Reperfusion Injury via Antiinflammation and Antioxidative Stress Regulated by SIRT1/HMGB1/NF-kappaB Axis[J]. Front Pharmacol，2020(10)：1635.

[13] BIGNA J J，KENNE A M，ASANGBEH S L，et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV：a systematic review and meta -analysis[J]. Lancet Glob Health，2018，6(2)：e193-e202.

[14] 吴晓乐. 人动脉粥样硬化组织HSP70、C-myc蛋白的表达及临床意义[D]. 遵义：遵义医学院，2014.

[15] 范庆成，孙冠军，倪子琴. 慢性肺源性心脏病炎症因子与其症状及预后关系分析[J]. 中国现代医药杂志，2017，19(10)：23-25.

[16] 李棣华，杨磊. IL-17调控肺损伤的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志，2019，25(3)：398-400.

[17] YEUNG Y T，AZIZ F，GUERRERO-CASTILLA A，et al. Signaling Pathways in Inflammation and Anti-inflammatory Therapies[J]. Curr Pharm Des，2018，24(14)：1449-1484.

[18] SUN X，CHEN L，HE Z. PI3K/Akt-Nrf2 and Anti-Inflammation Effect of Macrolides in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Curr Drug Metab，2019，20(4)：301-304.

[19] GUO L，LI S，ZHAO Y，et al. Silencing Angiopoietin-Like Protein 4 (ANGPTL4) Protects Against Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury Via Regulating SIRT1/NF-kB Pathway[J]. J Cell Physiol，2015，230(10)：2390-2402.

（责任编辑：冯天保，邓乔丹）