

## · 基础研究 ·

# 基于网络药理学和分子对接的泽泻汤治疗高脂血症作用机制研究<sup>△</sup>

安君<sup>1</sup>, 裴帅<sup>2</sup>, 丁辉<sup>2\*</sup>, 王琳琳<sup>3,4\*</sup>

1. 天津红日康仁堂药业有限公司, 天津 301700;

2. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617;

3. 天津中医药大学 第二附属医院, 天津 300250;

4. 道地药材国家重点实验室, 北京 100700

**[摘要]** 目的: 基于网络药理学及分子对接技术, 构建泽泻汤治疗高脂血症的成分-通路-靶点网络, 探讨其潜在作用机制。方法: 通过检索中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 并结合文献, 筛选泽泻汤的活性成分; 借助 TCMSP 和 PharmMapper 数据库筛选泽泻汤活性成分的作用靶点, 并建立活性成分靶点库; 利用 OMIM、TTD、DrugBank、PharmGKB 和 GeneCards 数据库获取高脂血症的相关靶点, 并建立疾病靶点库; 运用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建成成分靶点与疾病靶点的蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 筛选得到核心靶点; 采用 DAVID 数据库和 OmicsBean 平台分别对核心靶点进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析和基因本体 (GO) 功能分析; 最后通过 Discovery Studio 软件验证泽泻汤中活性成分与髓过氧化物酶 (MPO)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、凝血因子 II (F2)、过氧化物酶增殖物激活受体 α (PPARA) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 5 个靶点的结合活性。结果: 共挖掘到泽泻汤中 16 个活性成分及 369 个潜在成分靶点, 与 284 个高脂血症相关靶点相互映射, 并通过 PPI 网络分析筛选得到 16 个核心靶点, 包括 MPO、MMP9、F2、PPARA 和 mTOR 等, 推测这些靶点可能为泽泻汤治疗高脂血症的核心靶点。同时, 分子对接结果显示, 泽泻汤中所含的泽泻醇类、大黄素和白术三醇与高脂血症的核心靶点有较强的结合能力。KEGG 富集分析发现与高脂血症相关的主要调控通路涉及缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、胰岛素抵抗、胰岛素信号等。结论: 泽泻汤的活性成分可能通过作用于 MPO、MMP9、F2、PPARA 和 mTOR 等多个高脂血症相关靶点, 调节 HIF-1、胰岛素抵抗、胰岛素信号通路, 从而发挥治疗高脂血症的作用, 为后续研究泽泻汤治疗高脂血症的分子机制提供了思路。

**[关键词]** 泽泻汤; 高脂血症; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)03-0549-10

**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20220529001

## Mechanism of Zexie Decoction in Treatment of Hyperlipidemia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

AN Jun<sup>1</sup>, PEI Shuai<sup>2</sup>, DING Hui<sup>2\*</sup>, WANG Lin-lin<sup>3,4\*</sup>

1. Tianjin Hongri Kangrentang Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 301700, China;

2. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

3. Second Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China;

4. State Key Laboratory of Dao-di Herbs, Beijing 100700, China

**[Abstract]** **Objective:** To establish the "component-pathway-target" network for exploring the mechanism of Zexie Decoction in the treatment of hyperlipidemia based on the network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The active ingredients of Zexie Decoction were screened from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database

<sup>△</sup> **[基金项目]** 中央本级重大增减支项目 (2060302)

\* **[通信作者]** 王琳琳, 主管药师, 研究方向: 中药药效物质基础与作用机制; E-mail: lynnwlin@yeah.net  
丁辉, 研究方向: 中药制剂及药效物质基础; E-mail: dinghui2100@163.com

and Analysis Platform (TCMSP) and literature. The targets of the active ingredients of Zexie Decoction were obtained from TCMSP and PharmMapper. The targets of hyperlipidemia were retrieved from Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Therapeutic Target Database (TTD), DrugBank, PharmGKB, and GeneCards. STRING and Cytoscape were employed to establish the protein-protein interaction (PPI) network of the targets shared by the active ingredients and hyperlipidemia, from which the core targets were screened out. The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment and Gene Ontology (GO) functional annotation were carried out for the core targets with DAVID and OmicsBean, respectively. Finally, the binding activities of the active ingredients in Zexie Decoction with myeloperoxidase (MPO), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), coagulation factor II (F2), peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPARA), and mammalian target of rapamycin (mTOR) were verified by Discovery Studio. **Results:** Sixteen active ingredients corresponding to 369 targets were predicted for Zexie Decoction, and 284 targets associated with hyperlipidemia were predicted. Sixteen core targets were screened by PPI network analysis, which were involved in 11 pathways, including hypoxia-inducible factor-1, insulin resistance, and insulin signaling pathways. Moreover, the molecular docking showed that the alisol, emodin, and atractylol had strong binding activities with five core protein targets of hyperlipidemia. **Conclusion:** The active ingredients in Zexie Decoction may act on multiple hyperlipidemia targets via multiple pathways to treat hyperlipidemia. The findings of this study provide research ideas for the follow-up verification of the predicted molecular mechanism.

**[Keywords]** Zexie Decoction; hyperlipidemia; network pharmacology; molecular docking; mechanism

高脂血症 (hyperlipidemia) 又称血脂异常, 是一种脂质代谢紊乱性疾病。其以血清中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 的升高及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低为主要疾病特征<sup>[1]</sup>。高脂血症能够引起动脉粥样硬化<sup>[2]</sup>、冠心病<sup>[3]</sup>、糖尿病<sup>[4]</sup>、胰腺炎<sup>[5]</sup>和肾衰竭<sup>[6]</sup>等疾病。此外, 高脂血症与阿尔茨海默病 (AD) 和帕金森病 (PD) 等神经退行性疾病的发生有关<sup>[7-8]</sup>。据《中国成人血脂异常防治指南 (2016年修订版)》指出, 我国成人高脂血症患病率高达40.4%<sup>[9]</sup>, 儿童和青少年高脂血症患病率也明显升高<sup>[10]</sup>, 高脂血症已成为一个需要高度关注的公共卫生问题。

临床治疗上使用的调脂药物主要有他汀类、贝特类、烟酸类、树脂类和胆固醇吸收抑制剂<sup>[11]</sup>。但近年来研究发现, 长期使用这些药物易引起恶心、胃痛、腹胀、腹泻、乏力、皮疹等不良反应, 严重者可导致肝损伤、心律失常和胆石症<sup>[12-16]</sup>。因此, 迫切需要开发不良反应小、适用性强的新型调脂药物。中药及其复方具有多成分、多靶点的特点, 并且在防治高脂血症方面具有独特的优势和用药特色<sup>[17-18]</sup>, 具有广阔的开发和应用前景。

泽泻汤出自于《金匮要略》, 属于中药经典名方之一, 由泽泻和白术组成, 用于饮停心下、头目眩晕、胸中痞满、咳逆水肿。现代药理研究表明, 泽泻汤具有利尿、降血压、调血脂和抗动脉粥样硬化等作用<sup>[19]</sup>。临床上应用泽泻汤治疗高脂血症疗效显

著, 且患者无不良反应出现<sup>[20]</sup>。虽然有关泽泻汤调血脂作用的临床分析文献较多, 但是其具体药效物质基础及其作用机制尚不明确。本研究采用网络药理学及分子对接方法, 分析泽泻汤治疗高脂血症的药效物质基础及作用机制, 为泽泻汤的开发和应用提供理论依据, 并为下一步深入探究、验证其作用机制提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 泽泻汤化学成分数据库的建立

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://www.tcmssp.com/tcmssp.php>) 分别检索泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep 和白术 *Atractylodes macrocephala* Koedz 两药的化学成分, 以化合物的口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$ 、类药性 (DL)  $\geq 0.18$  为筛选条件筛选泽泻与白术的活性成分, 并查阅文献确定泽泻与白术具有调脂作用的活性成分。将获得的泽泻和白术的活性成分通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 搜索相应的分子结构、PubChem ID 和 Canonical SMILES, 下载成分的 2D 或 3D 结构并保存为 .sdf 格式文件。

### 1.2 泽泻汤活性成分靶点库的建立

基于 TCMSP 将所得的活性成分与作用靶点逐一配对, 并通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)

org/) 将所得成分靶点进行检索, 筛选以“homo sapiens”为物种的靶点, 得到靶点蛋白的官方名称。将成分结构 . sdf 文件导入 PharmMapper 数据库 (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>), 选择默认参数进行靶点垂钓, 去除非人类靶点和标识不明靶点 (NONE)。合并靶点, 删除重复项后得到泽泻汤活性成分靶点库。

### 1.3 高脂血症疾病靶点库的建立

以“hyperlipidaem”为关键词, 通过 OMIM (<https://omim.org/>)、TTD (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)、DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)、PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库进行检索, 获取得到高脂血症的相关靶点, 并通过 UniProt 数据库以“homo sapiens”为物种对疾病靶点进行基因名的转换。将5个数据库所得到的疾病靶点进行整合, 删除重复项后得到高脂血症疾病靶点库。

### 1.4 泽泻汤治疗高脂血症靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

将泽泻汤活性成分靶点库与高脂血症疾病靶点库合并取交集, 得到泽泻汤治疗高脂血症的潜在靶点。为研究各靶点之间的相互作用, 将泽泻汤治疗高脂血症的潜在靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 限定物种为“homo sapiens”后进行 PPI 分析, 设置置信度为 0.4, 保存结果文件为 . tsv 格式。用 Cytoscape 3.7.2 软件对结果进行可视化处理及拓扑属性分析, 筛选得到核心靶点。构建泽泻汤复方-药材-成分-靶点网络图。

### 1.5 京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析

将筛选得到的核心靶点蛋白导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 中, “Select Identifier” 设定为 “Official\_Gene\_Symbol”, “List Type” 设定为 “Gene list”, “Select species” 设定为 “homo sapiens”, 进行 KEGG 通路富集分析, 以分析泽泻汤治疗高脂血症核心靶点作用的主要信号通路。最后构建泽泻汤治疗高脂血症的活性成分-信号通路-核心靶点网络图。

### 1.6 基因本体 (GO) 生物功能富集分析

将筛选得到的核心靶点蛋白导入到 Omicsbean 平台 (<http://www.omicsbean.cn/>), 设定物种为 “homo sapiens”, 并确定疾病类型为 “高脂血症”, 进行 GO 生物功能富集分析。通过生物过程、细胞成分和分子功能 3 个方面分析, 确定泽泻汤治疗高脂血症在细胞中的主要场所和过程。

### 1.7 分子对接

以泽泻汤治疗高脂血症主要活性成分作为配体, 以 PPI 网络中拓扑特征值排名靠前的靶点作为受体进行分子对接。通过 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 检索受体对应的人的蛋白结构, 根据核心靶点拓扑属性值 [度 (degree)、中介中心性 (betweenness)、接近中心性 (closeness)] 筛选得到核心蛋白, 获取高分辨率 3D 结构式, 去除水分子添加极性氢, 以蛋白原配体所在坐标为中心设定对接口袋; 通过 PubChem 数据库 (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得化合物的 3D 结构, 采用 OpenBabel V2.3.2 将 . sdf 文件格式转换为 . pdb 文件格式, 将配体 . sdf 文件与受体 . pdb 文件导入 Discovery Studio 2017 R2 软件进行分子结构的预处理, 添加 CHARMM 力场并优化至能量最低状态, 使用 Discovery Studio 4.5 进行基于 CHARMM 力场的半柔性分子对接, 对接结果仅保留各分子结合自由能最低的结合构象, 并分析对接结果。

## 2 结果

### 2.1 泽泻汤活性成分的筛选

通过 TCMSP 检索分别得到泽泻、白术中化学成分 46、55 个。根据  $OB \geq 30\%$  和  $DL \geq 0.18$  筛选, 分别得到泽泻、白术活性成分 9、7 个。通过 PubChem 数据库配对结构信息, 其中 7 个成分未检索到。此外通过文献报道, 泽泻醇 A、泽泻醇 A 单乙酸酯 (又名泽泻醇 A-24-乙酸酯)、大黄素、尿苷的 OB 或 DL 不满足筛选条件, 但仍是有效的活性物质, 将其纳入筛选结果, 并最终确定候选化合物 16 个<sup>[19,21-22]</sup>。其中 10 个来源于泽泻, 6 个来源于白术, 见表 1。

### 2.2 泽泻汤治疗高脂血症的靶点筛选

筛选得到泽泻汤化学成分靶点 369 个、高脂血症疾病靶点 284 个, 取交集后得到 20 个共同靶点,

表1 泽泻汤活性成分

TCMSP_ID	化合物名称	OB/%	DL	来源
MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75	泽泻
MOL000472	大黄素 (emodin)	24.40	0.24	
MOL000828	泽泻醇A (alisol A)	18.28	0.81	
MOL000829	泽泻醇A单乙酸酯 (alisol A monoacetate)	24.21	0.80	
MOL000830	泽泻醇B (alisol B)	34.47	0.82	
MOL000831	泽泻醇B单乙酸酯 (alisol B monoacetate)	35.58	0.81	
MOL000832	23-乙酰泽泻醇B (23-acetyl acetophenone B)	32.52	0.82	
MOL000854	泽泻醇C (alisol C)	32.70	0.82	
MOL000856	泽泻醇C单乙酸酯 (alisol C monoacetate)	33.06	0.83	
MOL002464	1-亚油酸甘油单酯 (1-monolinolein)	37.18	0.30	
MOL000022	14 $\alpha$ -甲基丁酰基-2E,8Z,10E-白术三醇 [14( $\alpha$ -methyl butyryl)-2E,8Z,10E-atractylentriol]	63.37	0.30	白术
MOL000033	(24S)-24-丙基胆甾-5-烯-3 $\beta$ -醇 [(24S)-24-Propylcholesta-5-ene-3beta-ol]	36.23	0.78	
MOL000044	白术内酯II (atractylenolide II)	47.50	0.15	
MOL000045	白术内酯III (atractylenolide III)	68.11	0.17	
MOL000046	苍术酮 (atractylone)	41.10	0.13	
MOL000059	尿苷 (uridine)	10.49	0.11	

作为泽泻汤治疗高脂血症的潜在靶点 (表2), 构建得到泽泻汤的药材-成分-靶点网络 (图1)。图1中有39个节点和52条边, 其中3个绿色节点代表泽泻汤、泽泻和白术, 16个黄色节点代表泽泻汤中活性成分, 20个蓝色节点代表泽泻汤治疗高脂血症的作

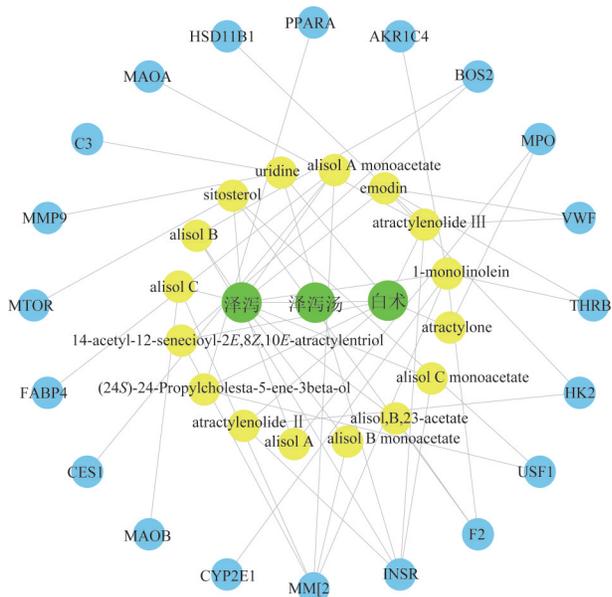
用靶点。

### 2.3 靶点PPI网络构建及核心靶点的筛选

将泽泻汤治疗高脂血症的20个作用靶点导入STRING数据库, 得到PPI网络 (图2)。通过Cytoscape 3.7.2软件可视化分析得知在PPI网络中

表2 泽泻汤治疗高脂血症的潜在靶点

编号	UniProt ID	蛋白名称	基因名称	Gene_ID
1	P17516	醛酮还原酶家族I成员C4 (alido-keto reductase family I member C4, AKR1C4)	AKR1C4	1109
2	P01024	补体C3 (complement C3, C3)	C3	718
3	P23141	肝羧酸酯酶I (liver carboxylesterase I, LCE I)	CESI	1066
4	P05181	细胞色素P450 2E1 (cytochrome P450 2E1, CYP2E1)	CYP2E1	1571
5	P00734	凝血酶原 (prothrombin, PT)	F2	2147
6	P15090	脂肪酸结合蛋白脂肪细胞 (fatty acid-binding protein adipocyte, FABPA)	FABP4	2167
7	P52789	己糖激酶2 (hexokinase-2, HK2)	HK2	3099
8	P28845	11- $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶1 (11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1, HSD11B1)	HSD11B1	3290
9	P06213	胰岛素受体 (insulin receptor, IRC)	INSR	3643
10	P21397	胺氧化酶A (amine oxidase A, AOA)	MAOA	4128
11	P27338	胺氧化酶B (amine oxidase B, AOB)	MAOB	4129
12	P08253	72 kDa IV型胶原酶 (72 kDa type IV collagenase, CLG IV)	MMP2	4313
13	P14780	基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9)	MMP9	4318
14	P05164	髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)	MPO	4353
15	P42345	丝氨酸/苏氨酸蛋白 (serine/threonine-protein, S/TP)	MTOR	2475
16	P35228	诱导型一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, inducible, NOSI)	NOS2	4843
17	Q07869	过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPARA)	PPARA	5465
18	P10828	甲状腺激素受体 $\beta$ (thyroid hormone receptor beta, THR $\beta$ )	THRB	7068
19	P22415	上游刺激 (upstream stimulatory, US)	USF1	7391
20	P04275	血管性血友病因子 (von Willebrand factor, VWF)	VWF	7450



注：绿色代表泽泻汤的方剂组成；黄色代表泽泻汤的活性成分；蓝色代表泽泻汤的活性成分靶点。

图1 泽泻汤的药材-成分-靶点网络

共有16个节点（4个蛋白未参与相互作用）通过28条边发生相互作用。将16个节点所代表的蛋白质作为泽泻汤治疗高脂血症的核心靶点。根据度值设定各节点的大小与颜色，即度值越大节点越大且颜色越深；而两靶点间关联度评分（combine score）高低由边的粗细表示，即关联度越高线条越粗（图3）。

### 2.4 KEGG 通路分析

将泽泻汤治疗高脂血症的16个核心靶点导入DAVID数据库进行KEGG通路富集分析，得到11条信号通路（表3）。其中 $P < 0.01$ 的通路共有7条，分别是HIF-1信号通路、2型糖尿病、补体途径、胰岛

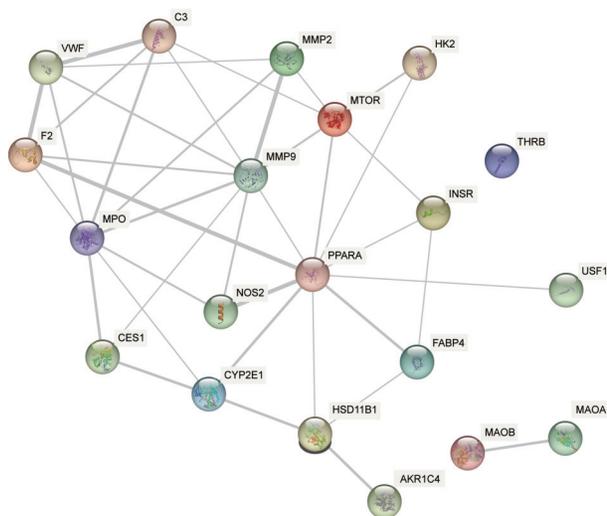


图2 泽泻汤治疗高脂血症靶点PPI网络

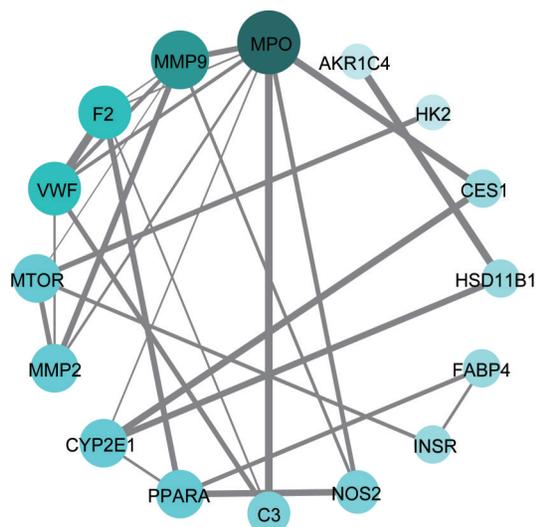


图3 泽泻汤治疗高脂血症核心靶点PPI网络

素抵抗、胰岛素信号通路、非酒精性脂肪性肝病和癌症通路。

表3 泽泻汤治疗高脂血症核心靶点的KEGG通路富集分析

编号	通路	P值	靶点
1	缺氧诱导因子-1信号通路 (HIF-1 signaling pathway)	0.001 0	HK2、NOS2、MTOR、INSR
2	2型糖尿病 (type II diabetes mellitus)	0.004 3	HK2、MTOR、INSR
3	补体途径 (complement and coagulation cascades)	0.008 7	VWF、C3、F2
4	胰岛素抵抗 (insulin resistance)	0.020 7	PPARA、MTOR、INSR
5	胰岛素信号通路 (insulin signaling pathway)	0.031 3	HK2、MTOR、INSR
6	非酒精性脂肪性肝病 [non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)]	0.036 6	PPARA、CYP2E1、INSR
7	癌症通路 (pathways in cancer)	0.043 3	MMP9、NOS2、MTOR、MMP2
8	多糖蛋白 (proteoglycans in cancer)	0.060 2	MMP9、MTOR、MMP2
9	膀胱癌 (bladder cancer)	0.081 8	MMP9、MMP2
10	类固醇激素的生物合成 (steroid hormone biosynthesis)	0.093 3	HSD11B1、CYP2E1
11	细胞色素P450对外源物质的代谢 (metabolism of xenobiotics by cytochrome P450)	0.098 9	HSD11B1、CYP2E1

## 2.5 GO生物功能分析

将泽泻汤治疗高脂血症的16个核心靶点导入OmicsBean平台进行生物功能分析,并根据*P*值的大小选择前10条,见图4。由图4可知,在生物过程中,泽泻汤治疗高脂血症主要可能与细胞对外部刺激的反应、对化学物质的反应和对生物质量的调控有关;在细胞成分中,主要涉及细胞膜、内质网和囊泡;分子功能分析显示,核心靶点之间主要涉及药物与靶点、受体与靶点的结合。所以泽泻汤治疗高脂血症可能通过与细胞膜上靶点结合,调节内质网对脂质的合成,从而对生物体质量进行调控,进而调节血脂水平。

## 2.6 成分-通路-靶点网络的构建

基于Cytoscape 3.7.2软件平台中Merge插件构建泽泻汤治疗高脂血症的成分-通路-靶点网络,见图5。

## 2.7 分子对接验证

采用MPO、MMP9、F2、PPARA和mTOR 5个

蛋白与泽泻汤中所含的与高脂血症的核心靶点有较强的结合能力的泽泻醇、大黄素和白术三醇进行了分子对接,对接结果见表4。大黄素与F2蛋白的ILE406氨基酸存在氢键作用,有研究表明ILE406位于F2蛋白与A小分子的结合口袋部位,大黄素与其结合可能竞争性抑制了A与F2的结合,从而发挥作用。各分子与靶点的相互作用结合能见表4;整体结合构象见图6。

## 3 讨论

由脂质代谢异常引发一系列病理生理功能的变化,引起全身各系统和器官细胞代谢功能异常,是导致冠心病、高血压、动脉粥样硬化、脑卒中、心肌梗死等心脑血管疾病的重要危险因素<sup>[23-24]</sup>。中医将脂代谢紊乱造成的病理现象归属为痰浊、瘀血范畴<sup>[25]</sup>。泽泻汤由泽泻、白术2味药组成,主要用于治疗眩晕症。通过TCMSP等数据库及查阅相关文献,确认泽泻中主要活性成分为泽泻醇类,白术中主要活性成分是白术内酯类化合物。

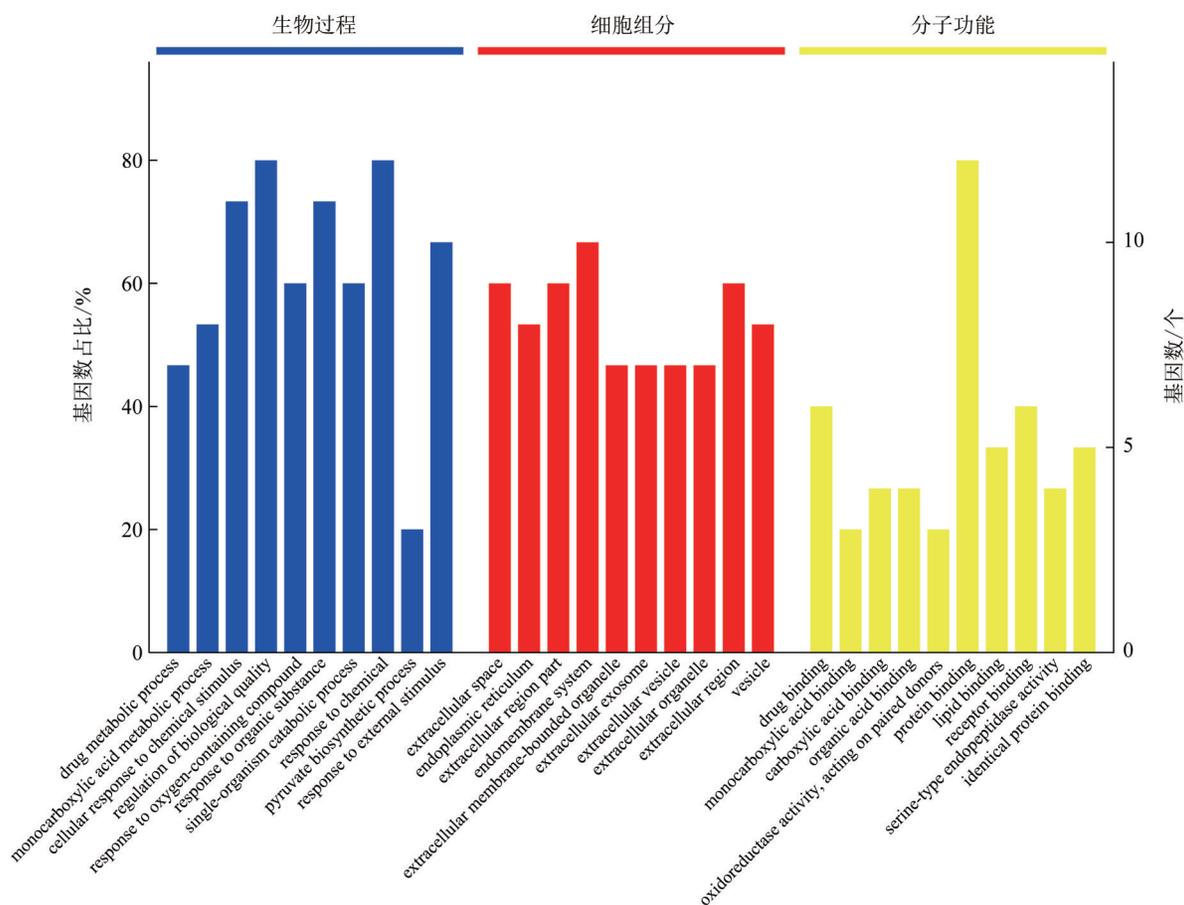
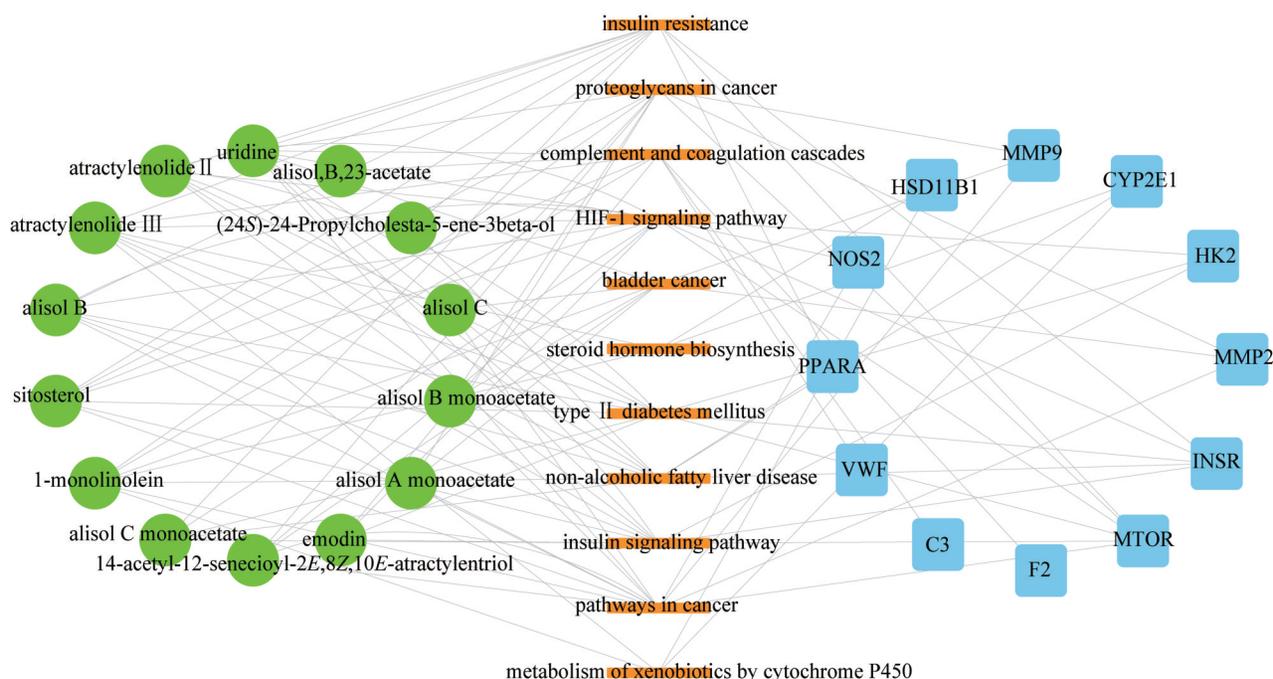


图4 泽泻汤治疗高脂血症的核心靶点GO富集分析



注：绿色节点代表泽泻汤活性成分；棕色节点代表信号通路；蓝色节点代表疾病靶点。

图5 泽泻汤治疗高脂血症的成分-通路-靶点网络

表4 泽泻汤治疗高脂血症的5个靶点与代表性活性成分分子对接结果

靶点蛋白	分辨率/nm	结合能/kcal·mol <sup>-1</sup>		
		白术三醇 (CID: 5321038)	大黄素 (CID: 3220)	泽泻醇 (CID: 15558616)
F2 (PDB ID: 3K65)	0.185	29.428 4	33.815 5	44.392 6
MMP9 (PDB ID: 5TH6)	0.170	33.124 7	29.568 6	NA
MPO (PDB ID: 6AZP)	0.229	26.661 0	24.578 1	33.247 6
PPARA (PDB ID: 6KB2)	0.195	32.459 3	NA	NA
mTOR (PDB ID: 7PED)	0.193	28.470 4	33.170 8	NA

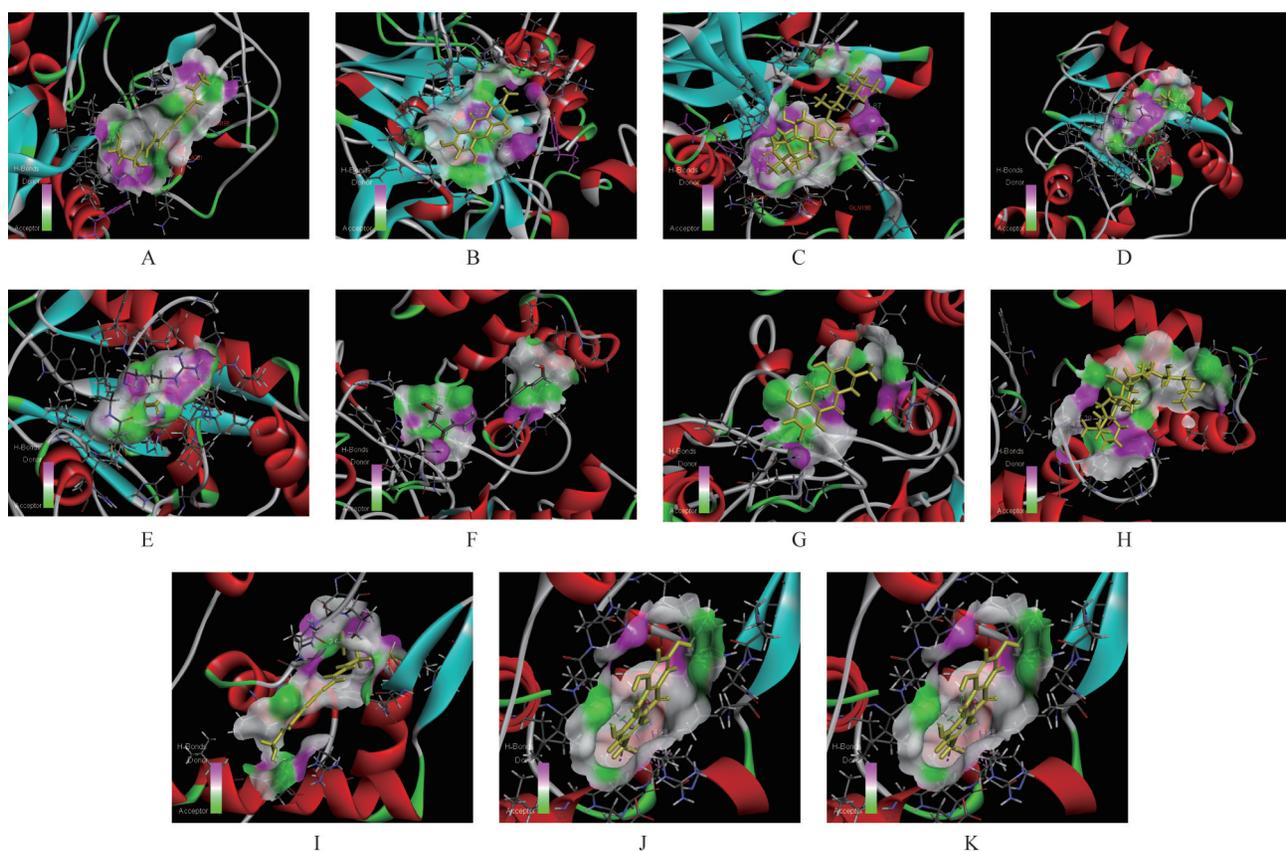
注：F2、MPO和PPARA靶点基于PDB蛋白和配体的共晶结构坐标设定对接口袋，MMP9和mTOR无共晶配体因此基于蛋白空腔设定对接口袋；结合能数值越大表明该成分与该靶点的可能结合效果越好；NA表明该成分无法与该靶点结合；1 cal≈4.186 J。

本研究通过TCMSP和PharmMapper数据库预测筛选得到活性靶点与高脂血症疾病靶点，取交集得到20个疾病靶点，经拓扑特征属性筛选得到16个核心靶点。其中AKR1C4<sup>[26]</sup>、CYP2E1<sup>[27]</sup>和HSD11B1<sup>[28]</sup>与脂质代谢有关；NOS2与氨基酸的代谢有关；C3<sup>[29]</sup>、F2、FABP4<sup>[30]</sup>、MMP2和MMP9<sup>[31]</sup>与免疫系统有关；HK2<sup>[32]</sup>、INSR<sup>[33]</sup>、MTOR<sup>[34]</sup>、PPARA<sup>[35]</sup>和VWF<sup>[36]</sup>与内分泌系统及信号转导有关；CES1参与外源物质的生物降解代谢<sup>[37]</sup>；MPO与物质的运输和分解代谢有关<sup>[38]</sup>。由此推断可知，泽泻汤可能是通过调节脂质代谢、免疫反应、内分泌系统、信号转导和外源性物质的生物降解代谢等生物过程，从而达到调节血脂的作用。

对16个核心靶点进行KEGG通路富集分析，发现12个靶点参与富集且其对应的成分共14个。靶点

主要参与HIF-1信号通路、胰岛素抵抗、胰岛素信号等通路。在HIF-1信号通路中，HIF-1通过调控血管新生而影响动脉粥样硬化的斑块发展<sup>[39]</sup>，因此阻止HIF-1的表达对预防和治疗高脂血症具有积极作用。胰岛素抵抗(IR)的诱导发生与脂肪因子分泌异常、肝脏的脂质异味沉积和炎症等干预有关<sup>[40]</sup>，而胰岛素抵抗是高脂血症发病的重要因素之一，其能够进一步刺激并增加食欲，促进葡萄糖转化为脂肪，加重血脂的代谢紊乱，导致肥胖的加重。可推测泽泻汤治疗高脂血症可能通过调控蛋白质磷酸化、细胞周期、血管新生和炎症反应等多通路发挥作用。

分子对接结果表明，MPO、MMP9、F2、PPARA和mTOR 5个靶点方法学验证的RMSD值均小于2，说明LibDock对接模式能够较好地重现原配



注: A. 白术三醇与F2; B. 大黄素与F2; C. 泽泻醇与F2; D. 白术三醇与MMP9; E. 大黄素与MMP9; F. 白术三醇与MPO; G. 大黄素与MPO; H. 泽泻醇与MPO; I. 白术三醇与mTOR; J. 大黄素与mTOR; K. 白术三醇与PPAR $\alpha$ 。

图6 白术三醇、大黄素和泽泻醇与靶蛋白分子对接3D图

体与蛋白的结合模式,对接结果具有较高可靠性。5个蛋白分子与16个活性成分进行分子对接,计算其打分值LibDockScore,当其分值>105分或高于原配体分值时,可认为成分与靶点具有较好的结合活性<sup>[41-42]</sup>。结果显示,泽泻汤活性成分中81.25%的成分与MPO有较好的结合活性;93.75%的成分与MMP9具有较好的结合活性;87.5%的成分与F2具有较好的结合活性;75%的成分与PPARA具有较好的结合活性;68.75%的成分与mTOR具有较好的结合活性。泽泻汤中与靶点蛋白结合分数较高的活性成分主要是泽泻醇、大黄素、白术三醇等化合物。

高脂血症的发病机制尚未完全阐明,脂质合成过程中的合成关键酶异常或降解过程的脂质受体通路受阻等因素都可能导致血脂代谢异常,进而使得血管内脂质含量升高,从而导致高脂血症<sup>[43]</sup>。本研究基于网络药理学和分子对接技术对泽泻汤治疗高脂血症的作用机制进行了系统分析研究,结果表明主要由泽泻汤中的泽泻醇类、大黄素及白术三醇通

过脂质代谢、免疫反应和内分泌系统途径发挥调脂作用,为泽泻汤临床治疗高脂血症提供了理论依据和支持,为后深入验证泽泻汤治疗高脂血症的分子机制提供参考。

#### 参考文献

- [1] 李艳,孙珂煊,白芳,等.高脂血症相关疾病发病机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(4):84-87.
- [2] 朱铁梁,杨波,郭一沙,等.黄连素对高脂血症大鼠降血脂及抗氧化作用[J].中国应用生理学杂志,2017,33(4):369-372.
- [3] 宋莹,许晶晶,唐晓芳,等.冠状动脉旁路移植术后行介入治疗患者的远期预后分析[J].中华心血管病杂志,2017,45(7):559-565.
- [4] 周婷,刘祥,李晓松,等.中国人群2型糖尿病影响因素的Meta分析[J].中华流行病学杂志,2016,37(5):730-736.
- [5] 薛平,邓力晖,张肇达,等.早期益活清下法治疗高脂血症性重症急性胰腺炎的临床研究[J].中西医结合学报,2008,6(3):262-265.

- [6] 李晓明,施赛珠,牛惠志,等. 血浆 $\alpha$ -颗粒膜蛋白140测定在原发性肾小球疾病血瘀证中的临床意义[J]. 中国中西医结合杂志,1996,16(6):344-346.
- [7] LARSSON S C, MARKUS H S. Does treating vascular risk factors prevent dementia and Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*,2018,64(2):657-668.
- [8] 彭泽艳,董舒阳,陶永,等. 高血压对帕金森病伴脑白质病变患者运动功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(3):286-289.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(10):833-853.
- [10] 施凤兰. 儿童青少年血糖、血脂异常流行现状及影响因素概述[J]. 中国妇幼保健,2017,32(10):2266-2270.
- [11] 张书文. 降脂药物的研究进展[J]. 中国现代药物应用,2014,8(6):224-226.
- [12] SAFRANO L, BOURNEAU-MARTIN D, LE CLECH C, et al. Suspicion of fenofibrate-related drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A case report [J]. *Therapie*, 2014, 69 (5) : 461-464.
- [13] PASMATZI E, MONASTIRLI A, BADAVANIS G, et al. Angioedema without urticaria caused by oral acitretin[J]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2017, 26 (3):67-68.
- [14] LOUBSER L, WEIDER K I, DRAKE S M. Acute liver injury induced by red yeast rice supplement [J]. *BMJ Case Rep*,2019,12(3):e227961.
- [15] RÖNNQVIST J, HALLBERG P, YUE Q Y, et al. Fusidic acid: A neglected risk factor for statin-associated myopathy [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2018, 12: 1179546818815162.
- [16] KUROIISHI N, WATANANBE A, SAKUMA R, et al. Long-term tolerability and effectiveness of raltegravir in Japanese patients: Results from post-marketing surveillance[J]. *PLoS ONE*,2019,14(1):e0210384.
- [17] 周遵明,谭梅傲,彭冲,等. 黄芪葛根汤对高血脂大鼠的降血脂作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(7):945-951.
- [18] 袁帆,张全华,冉子伯. 降脂类中药组方治疗高脂血症临床观察[J]. 西部中医药,2014,27(5):85-87.
- [19] 周域,刘志强,张小丁,等. 泽泻汤治疗高血压药理机制的网络分析[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(1):47-52.
- [20] 李爱珍. 泽泻汤治疗高脂血症的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(36):114-115.
- [21] 陈艺丹,周律,王妮华,等. 肝细胞亲和色谱法体外筛选大黄降脂活性成分研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(4):534-540.
- [22] 赵乐. 泽泻降血脂研究概况[J]. 实用中医内科杂志,2019,33(3):71-73,77.
- [23] 颜庆华. 高脂血症与并存疾病的相关性研究[J]. 保健医学研究与实践,2007,4(4):12-14.
- [24] 李旭星,陈树财,陈翠霞,等. 银杏叶胶囊治疗痰瘀阻滞型高脂血症的临床疗效观察[J]. 北方药学,2019,16(10):4-6.
- [25] 胡竹平. 高脂血症中医证候规律研究[D]. 广州:广东药学院,2010.
- [26] JOHANSSON A G M, NIKAMO P, SCHALLING M, et al. AKR1C4 gene variant associated with low euthymic serum progesterone and a history of mood irritability in males with bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*,2011,133(1/2):346-351.
- [27] WANG X, HE Y. CYP2E1 Pst I polymorphism increases cervical neoplasia risk: A meta-analysis [J]. *Genet Mol Res*,2015,14(2):5203-5209.
- [28] GREEN B B, ARMSTRONG D A, LESSEUR C, et al. The role of placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 methylation on gene expression and infant birth weight [J]. *Biol Reprod*, 2015,92(6):149.
- [29] ALCORLO M, LÓPEZ-PERROTE A, DELGADO S, et al. Structural insights on complement activation [J]. *FEBS J*,2015,282(20):3883-3891.
- [30] GONZÁLEZ J M, FISHER S Z. Structural analysis of ibuprofen binding to human adipocyte fatty-acid binding protein (FABP4) [J]. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*,2015,71(Pt 2):163-170.
- [31] KORENOVSKY Y V, REMNEVA O V. Reference ranges of matrix metalloproteinase-1, -2, -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 concentrations in amniotic fluid in physiological pregnancy[J]. *Biomed Khim*,2016,62(1):96-98.
- [32] CERVANTES-MADRID D, DUEÑAS-GONZÁLEZ A. Antitumor effects of a drug combination targeting glycolysis, glutaminolysis and *de novo* synthesis of fatty acids[J]. *Oncol Rep*,2015,34(3):1533-1542.
- [33] FRISCH C M, ZIMMERMANN K, ZILLEBEN P, et al. Non-small cell lung cancer cell survival crucially depends on functional insulin receptors [J]. *Endocr Relat Cancer*,2015,22(4):609-621.
- [34] QU L J, LI G, XIA D. PRKCI negatively regulates

- autophagy via PIK3CA/AKT-MTOR signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470 (2) : 306-312.
- [35] LING Q, XU X, WANG K, et al. Donor PPAR $\alpha$  gene polymorphisms influence the susceptibility to glucose and lipid disorders in liver transplant recipients: A strobe-compliant observational study [J]. *Medicine*, 2015, 94 (35):e1421.
- [36] CHUNG D W, CHEN J M, LING M H, et al. High-density lipoprotein modulates thrombosis by preventing von Willebrand factor self-association and subsequent platelet adhesion[J]. *Blood*, 2016, 127(5):637-645.
- [37] FRIEDRICHSEN M, POULSEN P, WOJTASZEWSKI J, et al. Carboxylesterase 1 gene duplication and mRNA expression in adipose tissue are linked to obesity and metabolic function[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(2):e56861.
- [38] ZHANG X Y, DONG L N, WANG Q, et al. The relationship between fasting plasma glucose and MPO in patients with acute coronary syndrome [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15:93.
- [39] 郑雪,白万军,周聊生,等. 前列腺素E1对兔动脉粥样硬化易损斑块内新生血管的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(8):691-697.
- [40] 周菁,钱玲华,胡碧群. 肥胖伴高脂血症患者血清食欲素A变化及其与胰岛素抵抗相关性研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(2):105-108.
- [41] 吉日木巴图,范娜,王蕊,等. 基于分子对接技术探讨残黄片退黄作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10):154-161.
- [42] 赵帅,吴东雪,陈茜,等. 基于网络药理学的稀莩草治疗缺血性脑卒中作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(13):2727-2735.
- [43] 陈镜洲. 红曲复方制剂对新加坡高脂血症干预的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.

(收稿日期: 2022-05-29 编辑: 田苗)