

# 基于网络药理学和分子对接方法 探讨红曲茯苓片防治血脂异常的作用机制\*

王莉婷, 王成祥, 徐广, 方杰, 石文筠, 郭宇瑛, 秦铭, 李颜伶, 马群<sup>△</sup>  
北京中医药大学, 北京 102488

**[摘要]** 目的: 利用网络药理学和分子对接技术探讨红曲茯苓片防治血脂异常的物质基础及作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)、BATMAN数据库、中国知网等数据库收集红曲茯苓片活性成分, 并筛选活性成分; 利用SwissTargetPrediction平台预测活性成分的潜在作用靶点; 通过人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)、药物靶标数据库(therapeutic target database, TTD)、DrugBank数据库、DisGeNET数据库收集血脂异常相关靶点; 利用STRING平台对蛋白质相互作用进行分析, 借助Cytoscape 3.8.0软件构建红曲茯苓片功效作用网络, 筛选红曲茯苓片核心成分及核心作用靶点; 通过Metascape平台对潜在靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析; 采用Autodock Vina软件进行分子对接验证。结果: 共筛选得到红曲茯苓片中药活性成分144个, 活性成分作用靶点126个, 血脂异常相关靶点2273个, 共同靶点383个; 主要活性成分包括Monankarin A、Ergotamine等, 核心靶点包括MAPK14、AR、MAPK1、EGFR、GSK3B等; 涉及通路包括AGE-RAGE、甲状腺激素、ErbB、趋化因子、HIF-1、VEGF等; 分子对接显示靶蛋白与主要活性成分结合良好。结论: 红曲茯苓片通过多成分、多靶点、多通路防治血脂异常。

**[关键词]** 血脂异常; 红曲茯苓片; 作用机制; 网络药理学; 分子对接

**[中图分类号]** R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)10-0072-09

## Hongqu Fuling Tablets in the Treatment of Dyslipidemia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

WANG Liting, WANG Chengxiang, XU Guang, FANG Jie, SHI Wenjun, GUO Yuying, QIN Ming, LI Yanling, MA Qun<sup>△</sup>  
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

**Abstract** Objective: To discuss the material basis and the mechanism of Hongqu Fuling tablets in the prevention and treatment of dyslipidemia based on network pharmacology and molecular docking. Methods: We retrieved and screened the active ingredients of the tablets from TCM, BATMAN-TCM, and CNKI databases; predicted the potential targets for the active ingredients using SwissTargetPrediction; we collected the targets related to dyslipidemia from GeneCards, OMIM, and TTD, DrugBank and DisGeNET databases, analyzed the protein-protein interaction using STRING platform, and constructed network of efficacy and action of the tablets, screened the core ingredients and core targets of the medicine via Cytoscape 3.8.0 software; GO and KEGG enrichment analysis of the potential targets were conducted via Metascape platform; Autodock Vina software was applied to validate molecular docking. Results: All 144 active ingredients of the tablets were obtained, involving 126 targets of active ingredients, 2273 dyslipidemia-related targets and 383 common targets; the main active ingredients contained Monankarin A, Ergotamine and others, the core targets covered MAPK14, AR, MAPK1, EGFR, GSK3B and others; the pathways included AGE-RAGE, thyroid hormone, ErbB, chemokines, HIF-1 and VEGF; molecular docking displayed that target protein could form strong bonds with the main active ingredients. Conclusion: Hongqu Fuling tablets could prevent and treat dyslipidemia via multi-ingredient, multi-target and multi-pathway.

**Keywords** dyslipidemia; Hongqu Fuling tablets; mechanism; network pharmacology; molecular docking

血脂异常是由多种原因引起的人体血液中一种或几种脂质成分异常变化而出现的代谢性紊乱状态, 通常表现为高脂血症, 是引起心脑血管疾病发病的重要危险因素之一<sup>[1-2]</sup>。近年来, 我国高血脂的发病率呈明显上升趋势, 发病年龄也越来越

年轻化, 血脂异常已成为当今社会普遍的医学问题, 其防治工作亟待加强<sup>[3-4]</sup>。中医学认为高脂血症多是由饮食不节、劳逸失调等各种原因导致的脾、肝、肾功能失调, 进而导致脾失健运, 肝失疏泄, 肾失气化, 痰、湿、瘀、气滞等病理产物交阻而出现的

膏脂代谢失调<sup>[5-6]</sup>。中医药治疗高脂血症多从病因病机入手,通过辨证论治,可获较好疗效<sup>[7]</sup>。

红曲茯苓片由红曲、白术、茯苓、山楂、葛根5味中药组成,其中红曲是一种传统中药和食品补充剂,为药食两用的典型代表,广泛应用于防治血脂异常。红曲茯苓片通过合理配伍,健脾固本、祛湿化浊、活血散瘀以通利血脉,从解决湿、瘀、浊等病理产物着手,有效发挥降血脂之功。前期研究表明,红曲茯苓片可有效改善高脂血症大鼠血脂水平,降低大鼠血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein Cholesterol, LDL-C)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平,降血脂作用明确<sup>[8]</sup>。红曲茯苓片中多种有效活性成分通过不同作用途径发挥调节血脂的作用<sup>[9]</sup>,但其物质基础、作用靶点及作用机理尚需深入研究。

网络药理学基于“疾病-基因-靶点-成分-药物”相互作用网络,建立中药成分、靶点与疾病之间的映射网络,系统综合反映中药复方及单味中药对疾病网络的干预与影响,有助于揭示中药复方物质基础及其对疾病干预的作用机制<sup>[10]</sup>。分子对接通过受体特征及受体与药物分子之间的相互作用方式预测给定的蛋白质和配体(蛋白质、DNA/RNA、小分子)的结合模式及亲和力,进而对其功能及作用机制进行研究<sup>[11-12]</sup>。本研究运用网络药理学与分子对接技术,初步探讨红曲茯苓片的物质基础及其降血脂的作用机制,旨在为深入研究其药效物质基础、作用机理提供参考。

## 1 研究方法

**1.1 红曲茯苓片活性成分收集及筛选** 通过中药系统药理学数据库与分析平台<sup>[13]</sup>(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TC MSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)及BATMAN-TCM数据库<sup>[14]</sup>(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/index.php>)收集红曲茯苓片中所有中药活性成分,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和类药性(drug-likeness, DL)≥0.18为标准筛选主要活性成分。对TC MSP数据库未收录的活性成分采用Swiss ADME平台<sup>[15]</sup>(<http://www.swissadme.ch/>)预测其ADME参数,以胃肠道吸收为“High”,且DL项下5个参数“Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge”得到至少2个“Yes”为限制条件,筛选红曲茯苓片活性成分。通过中

国知网、Web of Science等文献数据库检索有关药物研究综述、入血成分、经液质联用、指纹图谱等方法已确认的药物主要有效或标志性成分<sup>[16]</sup>,对筛选到的药物活性成分进行补充及校对。

**1.2 红曲茯苓片活性成分作用靶点预测** 通过PubChem数据库<sup>[17]</sup>(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取红曲茯苓片中药活性成分3D、2D结构的“. sdf”格式文件,采用Chemdraw软件绘制活性成分2D结构的“. cdx”格式文件进行补充,构成红曲茯苓片分子数据库,用于ADME参数、潜在作用靶点预测及后续分析。将活性成分2D结构的“. sdf”格式文件导入SwissTargetPrediction平台<sup>[18]</sup>(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),物种属性选择“Homo sapiens”,收集活性成分的所有预测靶点,筛选符合probability>0.05的候选靶点,并删除重复值,得到红曲茯苓片活性成分的潜在作用靶点。

**1.3 血脂异常相关靶点收集** 以“高脂血症(hyperlipidemia)”“高胆固醇血症(hypercholesterolemia)”“高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)”“高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)”“异常脂蛋白血症(dyslipoproteinemia)”和“血脂异常(dyslipidemia)”等与血脂异常相关的疾病为关键词,通过人类基因数据库<sup>[19]</sup>(the human gene database, GeneCards, <https://www.genecards.org>)、在线人类孟德尔遗传数据库<sup>[20]</sup>(online mendelian inheritance in man, OMIM, <http://www.omim.org/>)、药物靶标数据库<sup>[21]</sup>(therapeutic target database, TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/group/cjtttd>)、DrugBank数据库<sup>[22]</sup>(<https://www.drugbank.ca>)、DisGeNET数据库<sup>[23]</sup>(<http://www.disgenet.org/>)收集血脂异常的相关靶点。根据Score值中位数对血脂异常相关靶点进行筛选,合并信息,删除重复值,得到血脂异常相关靶点;利用UniProt数据库<sup>[24]</sup>(<https://www.uniprot.org/>)规范所得靶点。

**1.4 蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络构建** 将红曲茯苓片活性成分靶点与血脂异常疾病靶点取交集,绘制韦恩图,交集靶点即红曲茯苓片与血脂异常的共同作用靶点。将交集靶点导入STRING 11.0平台(<http://string-db.org>),构建红曲茯苓片-血脂异常靶点PPI网络。将生物种类设定为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设定为“highest confidence (0.9)”,其余均为默认设置,得到交集靶点PPI网络。将交集靶点PPI结果以“. tsv”格式文件导入

Cytoscape 3.8.0 软件, 利用软件内置的 Network Analyzer 分析工具分析交集靶点 PPI 网络拓扑学参数, 包括紧密中心度 (closeness centrality, CC)、中介中心度 (betweenness centrality, BC)、连接度 (Degree), 筛选得到红曲茯苓片防治血脂异常的潜在靶点及关键靶点, 绘制 PPI 网络图。

1.5 构建“药物-成分-靶点”网络 应用 Cytoscape 3.8.0 软件构建红曲茯苓片“中药-活性成分-潜在靶点”网络, 以网络“节点(Node)”表示成分或靶点, “边(Edge)”表示二者之间的关系。通过 Cytoscape 3.8.0 软件分析网络拓扑学参数, 根据 CC、BC、Degree 值中位数大小, 筛选红曲茯苓片降血脂关键活性成分。

1.6 基因本体论 (gene ontology, GO) 及京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析 通过 Metascape 平台<sup>[25]</sup> (<http://metascape.org/>) 对红曲茯苓片调治血脂异常潜在靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, GO 功能富集分析包括生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF)。将红曲茯苓片-血脂异常潜在靶点上传到 Metascape 平台, 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 并用 R 语言对富集结果进行可视化分析。

1.7 “活性成分-靶点-通路”网络构建 选取 -LogP 值排名前 20 位的信号通路, 通过 Cytoscape 3.8.0 软件构建红曲茯苓片-血脂异常的“成分-靶点-通路”网络, 计算该网络的拓扑学参数, 并根据 CC、BC、Degree 等网络特征推测红曲茯苓片发挥降血脂作用的主要活性成分及核心靶点。

1.8 分子对接验证 选取红曲茯苓片-血脂异常核心靶点中 Degree 值排名前 5 位的关键靶点作为靶蛋白, 采用 Autodock Vina 软件对红曲茯苓片主要活性成分进行分子对接, 以最低结合效能评价红曲茯苓片主要活性成分与靶蛋白的结合活性。通过 RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 获取靶蛋白结构, 利用 Pymol 软件对蛋白质结构进行删去配体分子和水分子、删去多余蛋白质构象、添加非极性氢等操作得到受体文件。最后, 通过 Autodock Vina 进行分子对接, 记录结合能。

## 2 结果

2.1 红曲茯苓片活性成分及作用靶点 通过数据库筛选和文献补充校对, 共收集到红曲茯苓片中药活性成分 314 个, 其中红曲 101 个、白术 62 个、葛根 42 个、茯苓 52 个、山楂 57 个。经 ADME 参

数筛选后得到活性成分 144 个, 其中红曲 74 个、白术 13 个、葛根 15 个、茯苓 21 个、山楂 21 个。通过 SwissTargetPrediction 数据库预测作用靶点, 得到作用靶点红曲 5286 个、白术 410 个、葛根 552 个、茯苓 1185 个、山楂 670 个, 合并后删除重复值, 共得到红曲茯苓片活性成分作用靶点 1006 个。经过靶点预测筛选, 最终得到红曲茯苓片活性成分作用靶点 126 个。

2.2 血脂异常相关靶点 在 GeneCards 数据库中根据关键词检索、合并、去重后共筛选得到血脂异常相关靶点 3259 个, 计算得 Score 值中位数为 2.55, 根据 Score ≥ 2.55 筛选, 删除重复靶点后得到 1944 个靶点。结合 TTD、OMIM、DrugBank、DisGeNET 数据库筛选结果, 补充相关靶点, 合并去重后最终得到 2273 个血脂异常相关靶点。

2.3 “药物-疾病”靶点 PPI 网络 将红曲茯苓片活性成分靶点与血脂异常相关靶点取交集, 通过 R 语言绘制韦恩图, 得到红曲茯苓片与血脂异常共同靶点 383 个, 见图 1。将交集靶点上传至 STRING 11.0 平台, 构建红曲茯苓片-血脂异常交集靶点 PPI 网络, 获取蛋白互作信息。

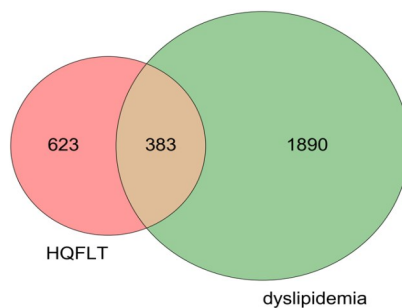


图1 交集靶点韦恩图

采用 Cytoscape 3.8.0 软件计算潜在靶点 PPI 网络的拓扑学参数, 得到 CC、BC、Degree 参数中位数分别为 0.513 5、0.003 2、21, 筛选得到 3 种网络拓扑学参数值分别大于其中位数靶点 35 个, 即红曲茯苓片-血脂异常关键靶点, 绘制关键靶点 PPI 网络图, 见图 2。

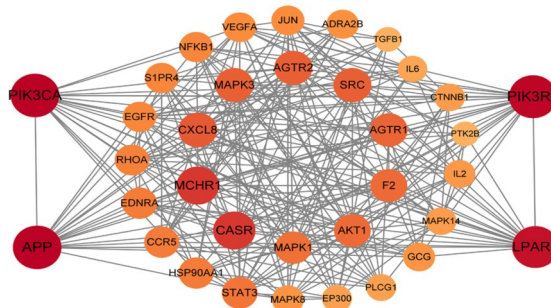


图2 关键靶点 PPI 网络图 (35 个节点, 253 条边)

将交集靶点PPI网络通过Cytoscape 3.8.0软件进行网络拓扑学分析,计算得到PPI网络Degree值的2倍中位数为16,进而筛选得到Degree≥16的靶点96个,即红曲茯苓片-血脂异常潜在靶点,绘制潜在靶点PPI网络图,节点大小和颜色深浅表示Degree值大小,见图3。

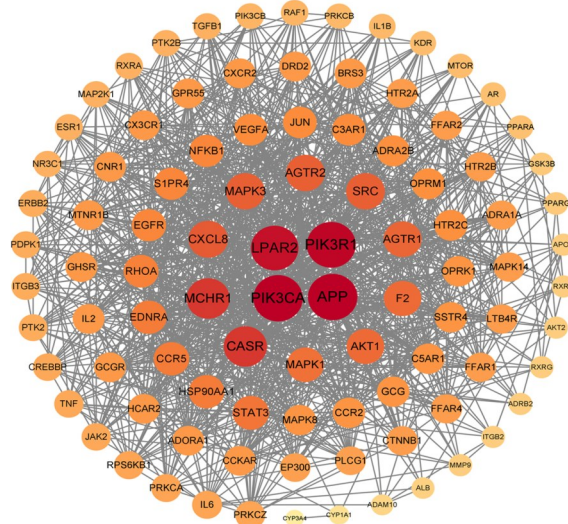


图3 潜在靶点PPI网络图(96个节点,1028条边)

2.4 “药物-成分-靶点”网络 通过Cytoscape 3.8.0软件建立红曲茯苓片“中药-活性成分-潜在靶点”网络图,见图4。网络图中黄色节点代表中药(5个),粉色节点代表白术活性成分(7个),玫红色节点代表葛根活性成分(11个),青色节点代表山楂活性成分(12个),绿色节点代表茯苓活性成分(18个),红色节点代表红曲活性成分(63个),蓝色节点代表红曲茯苓片降血脂潜在靶点(96个),该网络共有212个节点、1165条边。

采用Cytoscape 3.8.0软件计算得到网络特征参数,得到CC、BC、Degree参数中位数分别为0.361、0.004、10,筛选得到3种网络拓扑学参数值大于中位数成分60个,即红曲茯苓片降血脂关键活性成分,其中关键活性成分包括红曲43个,茯苓10个,山楂4个,葛根2个,白术1个。Degree值排名较高的有Monankarin A、红曲红胺(Monascorubramine)、麦角胺(Ergotamine)等成分。通过对红曲茯苓片单味药与潜在靶点的映射,对子网络中核心度排名前10的靶点进行展示。见表1。

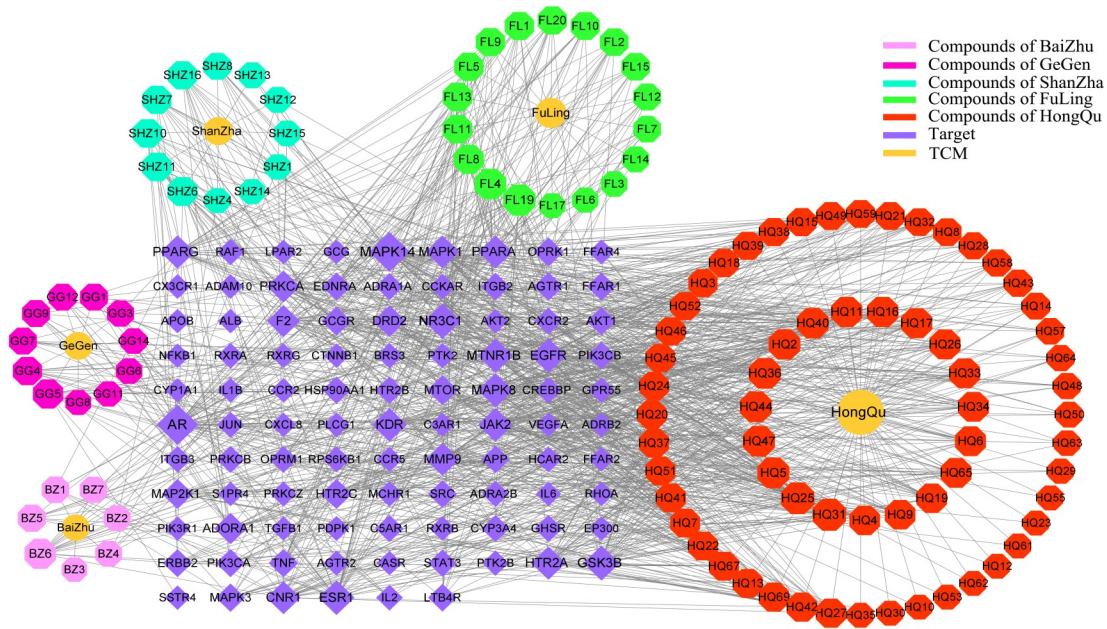


图4 “中药-活性成分-潜在靶点”网络图

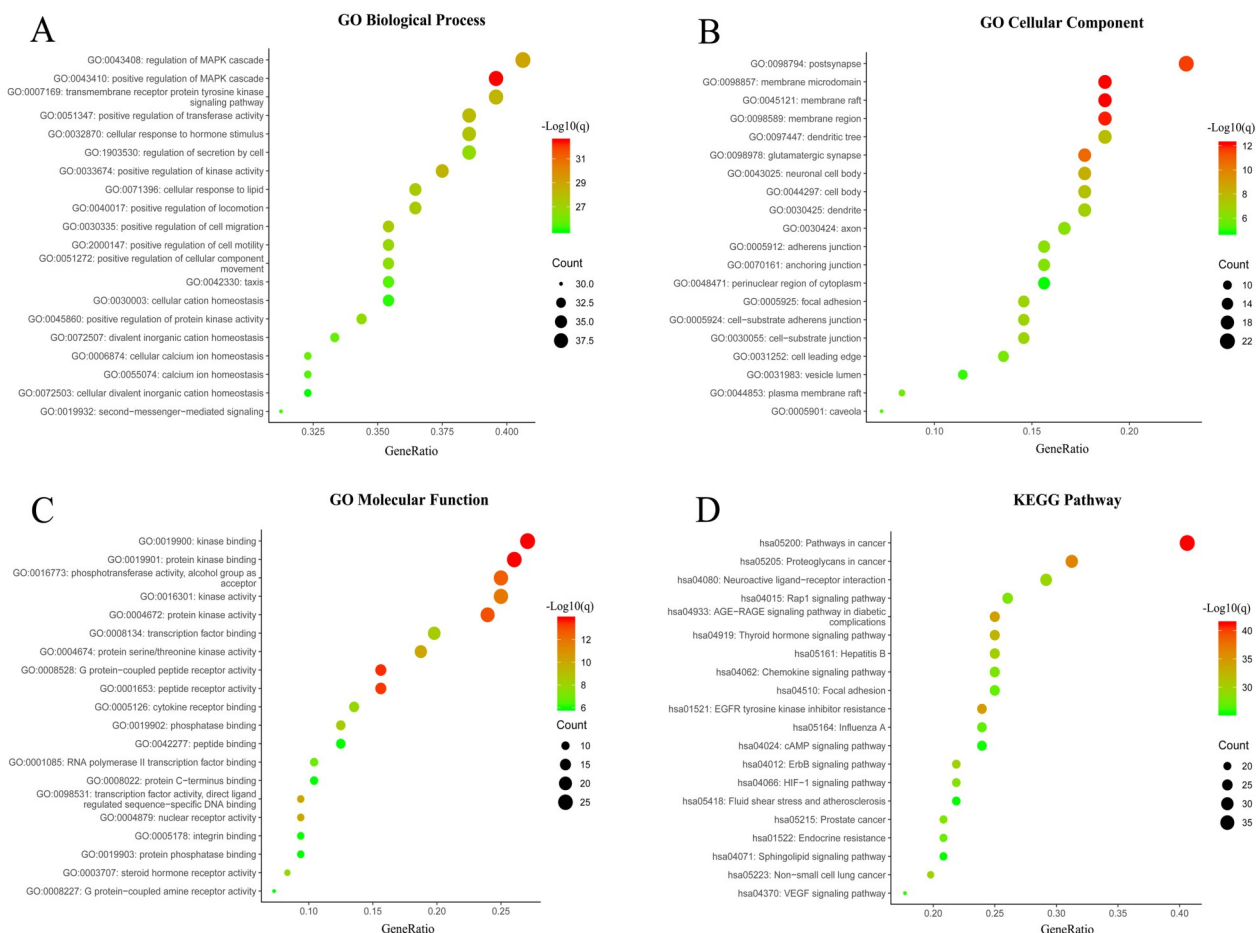
表1 单味药子网络涉及的高核心度靶点(排名前10)

中药名称	高核心度靶点
红曲	PIK3CA、APP、MAPK1、AKT1、SRC、MAPK3、LPAR2、STAT3、HSP90AA1、EP300
茯苓	PIK3CA、SRC、MAPK3、MCHR1、F2、AGTR1、AGTR2、MAPK8、EGFR、TNF
山楂	PIK3CA、APP、PIK3R1、MAPK1、LPAR2、STAT3、HSP90AA1、MCHR1、VEGFA、F2
葛根	APP、AKT1、SRC、MAPK3、HSP90AA1、F2、RXRA、AGTR1、MAPK8、EGFR
白术	PIK3CA、APP、MAPK1、SRC、MAPK3、STAT3、F2、MAPK8、EGFR、JAK2

**2.5 GO和KEGG富集** 通过Metascape平台对红曲茯苓片-血脂异常96个潜在靶点进行GO富集分析,将各条目按 $-\log P$ 大小进行排序(阈值设定 $P < 0.01$ ),对潜在靶点GO-BP、GO-CC、GO-MF富集分析排名前20位的条目进行展示,见图5。结果发现,红曲茯苓片主要参与的生物过程有MAPK级联反应的正调控、激酶活性的正调控、转移酶活性的正调控、细胞对脂质的应答等,见图5A。潜在靶点的细胞组分主要富集在膜筏、膜微区、膜位等,见图5B。潜在靶点的分子功能主要富集于蛋

白激酶结合和蛋白激酶活性、激酶结合和激酶活性、G蛋白偶联受体活性等,见图5C。

潜在靶点共富集到159条信号通路, $-\log P$ 排名前20条通路富集结果见图5D。红曲茯苓片-血脂异常潜在网络靶点富集于癌症通路,与调治血脂异常关系密切的有糖尿病并发症中的AGE-RAGE、甲状腺激素、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药、ErbB、趋化因子、缺氧诱导因子1、血管内皮生长因子信号等通路。



注:A表示GO-BP;B表示GO-CC;C表示GO-MF;D表示KEGG

图5 GO和KEGG富集分析结果

**2.6 “活性成分-靶点-通路”网络** 采用Cytoscape 3.8.0软件分析 $-\log P$ 值排名前20位的富集通路及其映射的84个靶点、110个成分,构建“活性成分-靶点-通路”网络,见图6。计算其网络拓扑学参数CC、BC、Degree的中位数分别为0.383、0.004、11,筛选得到3种网络拓扑学参数值大于中位数的成分共39个,主要包括Monankarin A、Monapurone C、Monascorubramin等13个红曲色素类成分,Monacolin S、Monacolin L、

Dihydromonacolin L等12个Monacolins类成分,以及8个有机酸类、2个生物碱类组分,对Degree值排名前19的成分进行展示,见表2。筛选到核心靶点32个,对Degree值排名前15靶点进行展示,见表3。

**2.7 分子对接验证结果** 将核心靶点Degree值排名前5位的靶点MAPK14(PDB ID:10Z1)、AR(PDB ID:40EA)、MAPK1(PDB ID:5BUE)、EGFR(PDB ID:3IKA)、GSK3B(PDB ID:5F95)作为靶蛋白,与主要

活性成分进行分子对接,所需结合效能(kcal/mol)越低,则结合性越好,对结合效能<-40 kcal/mol的结果进行展示,见表4。其中结合性能最好的是 Peroxymonascuspyrone 与 MAPK1、MAPK14、GSK3B,

Monapurfluore B 与 EGFR,  $\alpha,\beta$ -Hydromonacolin Q 与 AR,利用 Pymol 软件处理优化后可见其详细对接示意图,见图7。

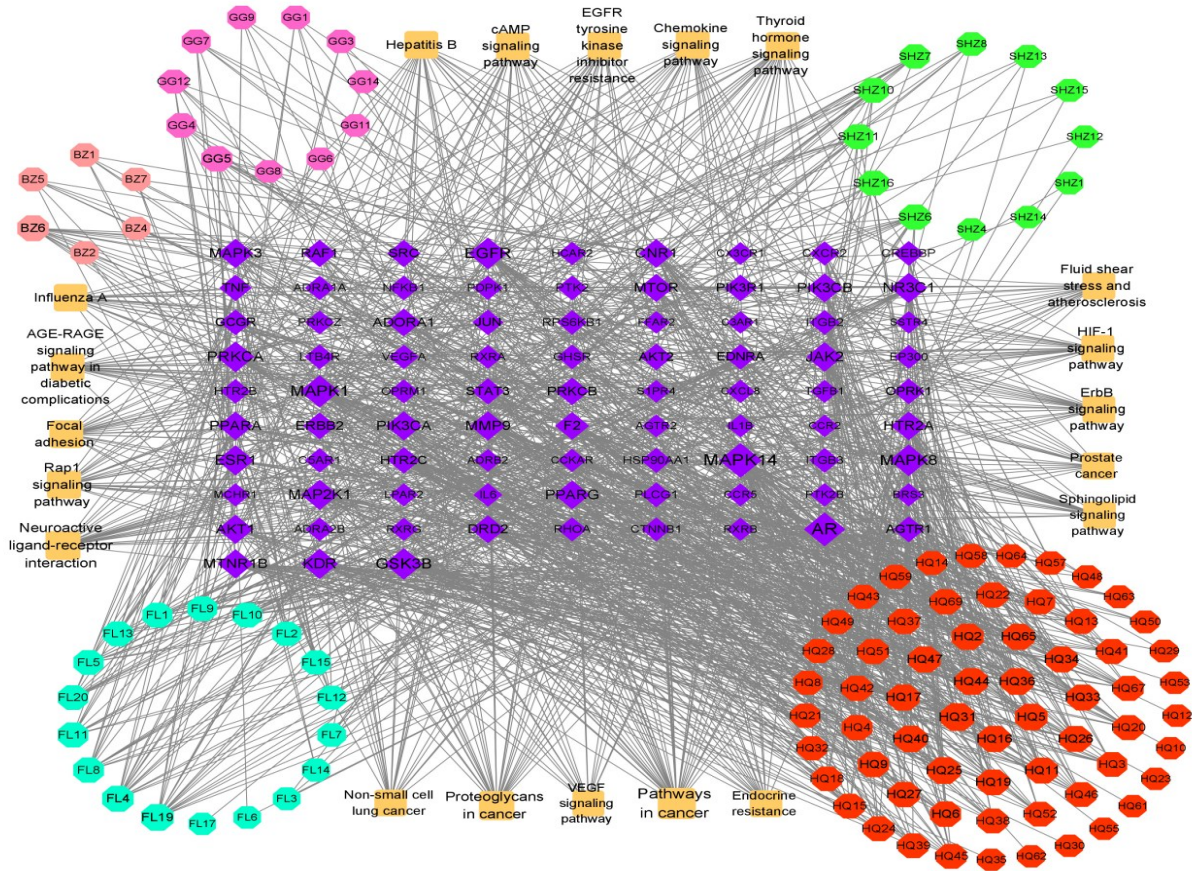


图6 “活性成分-靶点-通路”网络图

表2 “红曲茯苓片-血脂异常”核心成分及拓扑学性质信息

编号	成分	种类	Degree	BC	CC
HQ31	Monankarin A	色素	23	0.017	0.440
FL19	Ergotamine	生物碱	19	0.017	0.429
HQ36	Monapurone C	色素	19	0.013	0.429
HQ44	Monapurfluore B	色素	19	0.011	0.419
HQ25	Monascorubramine	色素	19	0.019	0.426
HQ5	Monacolin S	Monacolins	19	0.009	0.413
HQ40	Monascopyridine D	色素	18	0.015	0.418
HQ17	$\alpha,\beta$ -Hydromonacolin Q	Monacolins	17	0.008	0.394
HQ2	Monacolin L	Monacolins	17	0.010	0.419
HQ16	$\alpha,\beta$ -Dehydromonacolin S	Monacolins	17	0.008	0.423
HQ47	$\alpha$ -Linolenic acid	有机酸	17	0.014	0.421
HQ65	Peroxymonascuspyrone	其他	16	0.014	0.413
HQ11	Dihydromonacolin L	Monacolins	16	0.011	0.426
HQ26	Monascorubrin	色素	16	0.005	0.396
FL4	Cerevisterol	其他	16	0.010	0.424
HQ34	Monapurone A	色素	16	0.009	0.413
HQ33	Monasfluore B	色素	16	0.006	0.396
BZ6	Hinesol	其他	16	0.008	0.399
HQ19	$\beta$ -Hydroxy-3,5-dihydromonacolin L	Monacolins	15	0.008	0.426

表3 “红曲茯苓片-血脂异常”核心靶点信息

排名	靶点	基因	Uniprot ID	Degree
1	Mitogen-activated protein kinase 14	MAPK14	Q16539	55
2	Androgen receptor	AR	P10275	51
3	Mitogen-activated protein kinase 1	MAPK1	P28482	44
4	Epidermal growth factor receptor	EGFR	P00533	41
5	Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	P49841	41
6	Mitogen-activated protein kinase 8	MAPK8	P45983	41
7	Protein kinase C alpha type	PRKCA	P17252	38
8	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	MAP2K1	Q02750	35
9	Estrogen receptor	ESR1	P03372	35
10	Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	P35968	35
11	Glucocorticoid receptor	NR3C1	P04150	35
12	Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	O60674	33
13	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	AKT1	P31749	31
14	Matrix metalloproteinase-9	MMP9	P14780	31
15	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	PIK3CA	P42336	31

表4 靶蛋白与主要活性成分分子对接结果

靶蛋白 编号	成分	结合效能 (kcal/mol)	靶蛋白 编号	成分	结合效能 (kcal/mol)
MAPK14 HQ65	Peroxymonascuspyrone	-47.698	MAPK1 HQ6	Dehydromonacolin J	-41.840
MAPK14 SHZ6	Caffeic Acid Dimethyl Ether	-47.279	EGFR HQ44	Monapurfluore B	-46.024
MAPK14 HQ69	Genistein	-45.606	EGFR HQ69	Genistein	-45.606
MAPK14 FL19	Ergotamine	-44.769	EGFR HQ36	Monapurone C	-44.769
MAPK14 HQ44	Monapurfluore B	-43.932	EGFR HQ65	Peroxymonascuspyrone	-44.769
MAPK14 HQ6	Dehydromonacolin J	-40.166	EGFR SHZ6	Caffeic Acid Dimethyl Ether	-43.514
MAPK14 HQ17	$\alpha,\beta$ -Hydromonacolin Q	-40.166	EGFR FL19	Ergotamine	-43.095
AR HQ17	$\alpha,\beta$ -Hydromonacolin Q	-42.258	EGFR HQ6	Dehydromonacolin J	-40.585
MAPK1 HQ65	Peroxymonascuspyrone	-49.790	GSK3B HQ65	Peroxymonascuspyrone	-47.698
MAPK1 HQ69	Genistein	-48.953	GSK3B HQ44	Monapurfluore B	-47.279
MAPK1 HQ44	Monapurfluore B	-48.116	GSK3B HQ69	Genistein	-45.606
MAPK1 SHZ6	Caffeic Acid Dimethyl Ether	-46.442	GSK3B HQ36	Monapurone C	-43.095
MAPK1 HQ36	Monapurone C	-46.024	GSK3B SHZ6	Caffeic Acid Dimethyl Ether	-42.258
MAPK1 FL19	Ergotamine	-45.606	GSK3B FL19	Ergotamine	-41.840
MAPK1 HQ17	$\alpha,\beta$ -Hydromonacolin Q	-43.514	GSK3B HQ17	$\alpha,\beta$ -Hydromonacolin Q	-40.585

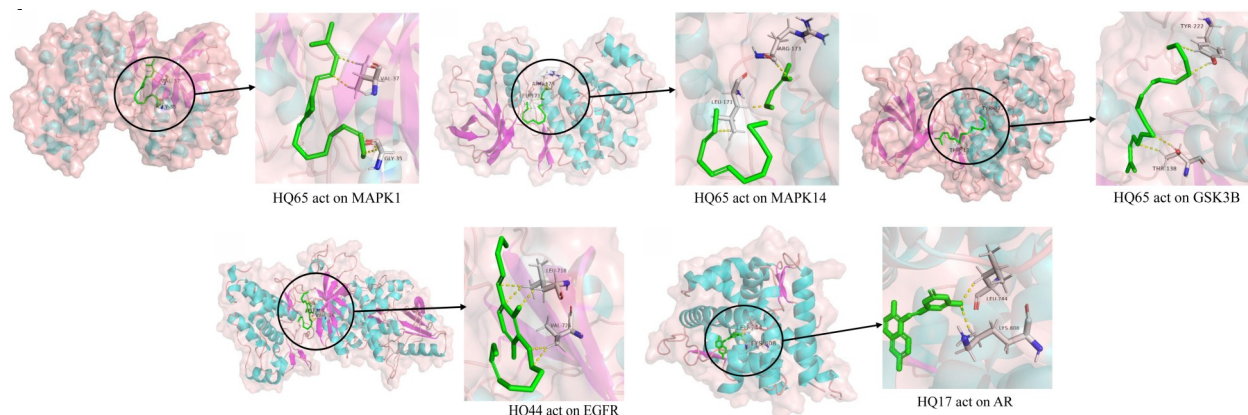


图7 靶蛋白与主要活性成分分子对接示意图

### 3 讨论

高脂血症是人体内脂质代谢紊乱、血浆内脂质浓度超过正常范围的一种疾病,是一种临床常见的慢性疾病<sup>[26]</sup>。目前,对于高脂血症的治疗策略主要为降低导致动脉粥样硬化的脂蛋白和升高

有潜在心脏保护作用的高密度脂蛋白<sup>[27]</sup>。中医药治疗高脂血症有独特之处,中药复方是中医临床用药的主要形式和手段,但中药复方成分及作用机制复杂,其物质基础与作用机制是中医药现代化、国际化进程中必须阐明的问题。网络药理学

是生命科学发展到系统生物学阶段的产物,其系统性和整体性特点能够揭示中药复方多成分协同作用于人体的奥秘、阐明复方配伍的内在科学内涵,为复杂中药体系的研究提供了新思路<sup>[10,28-29]</sup>。

本研究网络药理学预测发现红曲茯苓片的主要活性成分为 Monankarin A、麦角胺、Monapurone C、Monapurfluore B、红曲红胺等,成分类别归属以 Monacolins、红曲色素和有机酸为主,具有直接降血脂作用,这与实验药理学研究结果<sup>[8]</sup>一致。红曲中丰富的 Monacolins 和红曲色素类成分具有降血脂作用,是目前功能性红曲主要的活性组分。如 ZHOU 等<sup>[30]</sup>通过高脂饮食大鼠模型发现,口服红曲色素可通过改善血清脂质水平并抑制肝脂质蓄积和脂肪变性来减轻脂质代谢紊乱,还能促进胆固醇、三酰基甘油和胆汁酸的排泄。陈运中<sup>[31]</sup>研究表明,Monacolins 可能通过上调脂蛋白酯酶和低密度脂蛋白受体 mRNA 表达,升高实验小鼠血清 HDL-C 水平,降低血清 TC、TG、LDL-C 水平,从而调节血脂水平。本研究分子对接结果表明,红曲茯苓片核心活性成分与 5 个靶蛋白结合良好。麦角胺是一种血管收缩剂,临床常用于止痛,在高血脂干预方面应用较少,但网络药理学预测发现麦角胺在红曲茯苓片功效网络中有重要作用,分子对接结果也显示其与 MAPK14、MAPK1、EGFR、GSK3B 靶蛋白具有良好结合力,但仍需进一步实验验证。

本研究结果发现,红曲茯苓片可能作用于 MAPK14、AR、MAPK1、EGFR、GSK3B 等 32 个核心靶点。MAPK14(也称作 p38- $\alpha$ )编码的蛋白质是 MAP 激酶家族的一员,参与细胞增殖、分化、转录调控和发育等多种过程,是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者。研究发现,高脂血症大鼠中 MAPK14、MAPK8 基因表达上调,活血祛痰方干预可下调 MAPK14、MAPK8 基因表达,因此调节 MAPK14 表达可能能够调节血脂水平<sup>[32]</sup>。雄激素受体(Androgen receptor, AR)与肥胖、胰岛素、瘦素抵抗等代谢性疾病密切相关<sup>[33]</sup>。EGFR 是表皮生长因子受体(HER)家族成员之一,广泛分布于哺乳动物细胞表面,在细胞生理过程中发挥重要调节作用,可促进肝细胞 TG、胆固醇、LDL 合成<sup>[34]</sup>。研究表明,枸骨叶水提取物能够通过降低 EGFR 磷酸化水平,抑制 HMG-CoA 活性,进而降低高脂饮食小鼠体内 TC 水平,从而发挥降血脂作用<sup>[35]</sup>。

本研究 GO 和 KEGG 结果显示,红曲茯苓片防治血脂异常与 AGE-RAGE、甲状腺激素、ErbB、趋化因子、HIF-1、VEGF 等信号通路相关。晚期糖基化终

末产物(advanced glycation end product, AGE)与其受体 RAGE 参与肥胖、高胆固醇血症和主动脉瓣狭窄的发展<sup>[36]</sup>,AGE-RAGE 可介导高胆固醇血症引起的动脉粥样硬化等多种病变<sup>[37]</sup>。甲状腺激素与核受体结合后能够通过调节脂肪生成相关酶和脂肪降解相关酶转录活性的经典机制实现对脂质代谢的净效应<sup>[38]</sup>。研究表明,选择性甲状腺激素受体调节剂与阿托伐他汀相比能够降低胆固醇、血浆甘油三酯及脂蛋白水平,促进脂肪代谢<sup>[39]</sup>。缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)是低氧环境适应的关键转录因子,HIF-1 信号通路可抑制脂肪酸的分解代谢,从而导致活性氧的减少和脂肪积累<sup>[40]</sup>。血管内皮生长因子 B 信号传导会破坏低密度脂蛋白受体在质膜上的循环,从而降低胆固醇摄取和膜胆固醇负荷<sup>[41]</sup>。研究表明,血脂康、山楂叶提取物可能通过调节血脂,增强机体抗氧化能力,从而实现其预防及改善血管内皮损伤的功能<sup>[42]</sup>。

综上所述,本研究应用网络药理学结合分子对接技术,初步阐释了红曲茯苓片通过多成分、多靶点、多通路防治血脂异常的复杂网络关系,初步揭示了红曲茯苓片防治血脂异常的物质基础与作用机制,为其质量控制、临床应用与后续研究奠定了一定基础。本研究还发现红曲茯苓片除具有降血脂作用外,在癌症干预及乙型肝炎等方面也具有应用潜力,可进一步研究。

#### 参考文献

- [1] NELSON R H. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease[J]. Prim Care, 2013, 40(1): 195-211.
- [2] REIMANN M, RÜDIGER H, WEISS N, et al. Acute hyperlipidemia but not hyperhomocysteinemia impairs reflex regulation of the cardiovascular system[J]. Atheroscler Suppl, 2015, 18: 8-15.
- [3] 顾景范.《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》解读[J]. 营养学报, 2016, 38(6): 525-529.
- [4] 李苏宁, 张林峰, 王馨, 等. 2012—2015 年我国  $\geq 35$  岁人群血脂异常状况调查[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(7): 681-687.
- [5] 顾翔华. 高脂血症的中医药研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(9): 76-78.
- [6] 梁纪文. 高脂血症的中医病因病机探讨[J]. 中国临床医生, 2012, 22(3): 23-24.
- [7] 郁文恺, 王凯, 曹凯峰, 等. 血脂逐瘀汤联合阿托伐他汀钙治疗高脂血症痰湿内阻证临床观察[J]. 西部中医药, 2024, 37(9): 150-153.
- [8] 张烁. 基于辨证保健的红曲茯苓片辅助降血脂功能及健脾除湿功效实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [9] 林涛, 李婷婷, 齐梦飞, 等. 红曲茯苓片对脾虚湿盛型高脂血症大鼠调节作用的血清代谢组学研究[J]. 中南药学, 2024, 22(9): 2266-2274.
- [10] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学——中药复方作

- 用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [11] 刘志强, 王博龙. 中药网络药理学药效成分筛选与靶标预测的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(1): 171-178.
- [12] 徐文华, 郑景辉, 杨文娜, 等. 基于分子对接和系统药理学小青龙汤治疗哮喘的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(6): 964-974.
- [13] RU J, LI P, WANG J, et al. TCSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [14] LIU Z, GUO F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21146.
- [15] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42717.
- [16] ZHU B, QI F, WU J, et al. Red yeast rice: a systematic review of the traditional uses, chemistry, pharmacology, and quality control of an important Chinese folk medicine[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1449.
- [17] WANG Y, XIAO J, SUZEK T O, et al. PubChem: a public information system for analyzing bioactivities of small molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37: 623-633.
- [18] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. Swiss target prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(1): 357-364.
- [19] RAPPAPORT N, FISHILEVICH S, NUDEL R, et al. Rational confederation of genes and diseases: NGS interpretation via GeneCards, MalaCards and VarElect[J]. Biomed Eng Online, 2017, 16(1): 72.
- [20] HAMOSH A, SCOTT A F, AMBERGER J S, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33: 514-517.
- [21] WANG Y, ZHANG S, LI F, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(1): 1031-1041.
- [22] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(1): 1074-1082.
- [23] PIÑERO J, BRAVO À, QUERALT-ROSINACH N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(1): 833-839.
- [24] CONSORTIUM T U. Reorganizing the protein space at the Universal protein resource (UniProt)[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(1): 71-75.
- [25] ZHOU Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1523.
- [26] 梁纪文, 庞利芳. 高脂血症的中医辨证治疗[J]. 中国临床医生, 2012, 40(3): 24-26.
- [27] BARTER P J, RYE K A. New era of lipid-lowering drugs[J]. Pharmacol Rev, 2016, 68(2): 458-475.
- [28] 任艳, 邓燕君, 马焱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J]. 中草药, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [29] 孟凡翠, 汤立达. 中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望[J]. 中草药, 2020, 51(8): 2232-2237.
- [30] ZHOU W, GUO R, GUO W, et al. Monascus yellow, red and orange pigments from red yeast rice ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in Wistar rats fed on a high-fat diet[J]. Food Funct, 2019, 10(2): 1073-1084.
- [31] 陈运中. 红曲活性成分的结构与功能评价[D]. 武汉: 华中农业大学, 2004.
- [32] 孙艳梅. 基于PCR array技术探讨化痰祛痰方调控自噬干预肝脏脂质沉积的机制[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [33] HUANG C K, LEE S O, CHANG E, et al. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases[J]. J Endocrinol, 2016, 229(1): 1-16.
- [34] LU CH S, LIU K, TAN L P, et al. Current chemical biology tools for studying protein phosphorylation and dephosphorylation[J]. Chemistry, 2012, 18(1): 28-39.
- [35] 王宏婷, 何丹, 王存琴, 等. 枸骨叶水提取物对高脂小鼠胆固醇合成代谢的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(23): 1-5.
- [36] HOFMANN B, YAKOBUS Y, INDRASARI M, et al. RAGE influences the development of aortic valve stenosis in mice on a high fat diet[J]. Exp Gerontol, 2014, 59: 13-20.
- [37] MCNAIR E, QURESHI M, PRASAD K, et al. Atherosclerosis and the hypercholesterolemic AGE-RAGE axis[J]. Int J Angiol, 2016, 25(2): 110-116.
- [38] 王孟丹, 刘小娜, 魏立民. 甲状腺激素对肝脏代谢调节及相关非经典通路的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(20): 3680-3683.
- [39] BAXTER J D, WEBB P, GROVER G, et al. Selective activation of thyroid hormone signaling pathways by GC-1: a new approach to controlling cholesterol and body weight[J]. Trends Endocrinol Metab, 2004, 15(4): 154-157.
- [40] ZHANG H. HIF-1 suppresses lipid catabolism to promote cancer progression[J]. Mol Cell Oncol, 2015, 2(4): 980184.
- [41] MOESSINGER C, NILSSON I, MUHL L, et al. VEGF-B signaling impairs endothelial glucose transcytosis by decreasing membrane cholesterol content[J]. EMBO Rep, 2020, 21(7): 49343.
- [42] 周建红. 山楂叶提取物对脂质异常家兔血管内皮损伤的干预作用[D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.

收稿日期: 2025-06-11

\*基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2018YFC1706800)。

作者简介: 王莉婷(1995—), 女, 硕士学位, 助理工程师。研究方向: 药物质量控制。

△通讯作者: 马群(1971—), 女, 博士学位, 研究员。研究方向: 中药复方干预细菌耐药作用机制与高尿酸血症药物发现和机制研究。Email: maqun99@126.com。