

基于动物实验、网络药理学结合分子对接技术探讨四磨汤治疗脓毒症的分子机制

刘 薇¹, 郑 熾¹, 王 东², 张 进^{1*}

1. 首都医科大学附属北京朝阳医院 重症医学科, 北京 100020

2. 首都医科大学附属北京朝阳医院 骨科, 北京 100020

摘要: **目的** 探讨四磨汤在脓毒症治疗中的潜在机制, 并通过动物实验、网络药理学和分子对接技术揭示其活性成分及作用靶点。 **方法** 50 只小鼠随机分为 5 组: 四磨汤高、中、低剂量 (12.00、7.56、3.00 mL·kg⁻¹) 组、模型组以及对照组, 除对照组外, 采用 ip 注射 25 mg·kg⁻¹ 脂多糖制作 BALB/c 小鼠脓毒症模型。记录造模后 24 h 各组小鼠死亡率以及检测血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 筛选四磨汤的活性成分, 并通过 PubChem 数据库获取其小分子结构。采用 SwissTargetPrediction 预测潜在靶点, 利用 GeneCards 和 CTD 数据库筛选脓毒症相关靶点。通过 R 语言 “VennDiagram” 包分析四磨汤靶点与脓毒症靶点的交集, 并进行基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。采用 STRING 数据库和 Cytoscape3.10.2 软件确定核心靶点, 利用 AutoDock4.2.6 软件进行分子对接分析。 **结果** 造模后 24 h, 四磨汤治疗后明显降低脓毒症小鼠的死亡率, 以及明显抑制炎症因子的表达, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。筛选出四磨汤中的 26 个活性成分, 识别出 737 个靶点, 与脓毒症相关的 3 240 个靶点交集得到 325 个潜在靶点。GO 和 KEGG 分析显示, 四磨汤的靶点主要涉及炎症反应、免疫调节和组织修复通路。其重要活性成分为 lappadilactone, 核心靶点包括丝氨酸和苏氨酸激酶 1 (AKT1)、非受体酪氨酸蛋白激酶 (SRC) 和表皮生长因子受体 (EGFR), 分子对接结果表明 lappadilactone 与这些靶点具有良好的结合能力, 结合能分别 -29.33、-24.73、-17.36 kJ·mol⁻¹。动物实验显示四磨汤可以降低脓毒症小鼠血清中 AKT1 水平, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 四磨汤通过调节 AKT1、SRC 和 EGFR 等核心靶点, 可能对脓毒症产生治疗作用。

关键词: 四磨汤; 脓毒症; 网络药理学; 分子对接; 苏氨酸激酶 1; 炎症因子

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)03-0689-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.015

Investigation of molecular mechanisms of Simo Decoction in treatment of sepsis based on animal experiments and network pharmacology combined with molecular docking techniques

LIU Wei¹, ZHENG Xi¹, WANG Dong², ZHANG Jin¹

1. Department of SICU, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

2. Department of Orthopedics, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Abstract: **Objective:** To investigate the potential mechanisms of Simo Decoction in the treatment of sepsis and elucidate its active components and therapeutic targets through animal experiments, network pharmacology, and molecular docking techniques. **Methods** A sepsis model was established in BALB/c mice by ip injection of lipopolysaccharide (25 mg·kg⁻¹). Fifty mice were randomly divided into five groups: Simo Decoction high-, middle-, low-dose (12.00, 7.56, 3.00 mL·kg⁻¹) groups, model group, and control group. Mortality rates were recorded 24 h after modeling, and serum levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α were measured. Active components of Simo Decoction were identified using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP), and their molecular structures were retrieved from the PubChem database. Potential targets were predicted using SwissTargetPrediction, and sepsis-related targets were identified through the GeneCards and Comparative Toxicogenomics Database (CTD). The intersection of

收稿日期: 2024-10-20

作者简介: 刘 薇, 主治医师, 研究方向为脓毒症。E-mail: 93022145@qq.com

*通信作者: 张 进, 副主任医师, 研究方向为心血管重症。E-mail: zhangjin1981@mail.ccmu.edu.cn

Simo Decoction targets and sepsis targets was analyzed using the "VennDiagram" package in R. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were conducted. Core targets were identified through the STRING database and Cytoscape 3.10.2 software. Molecular docking analyses were performed using AutoDock 4.2.6. **Results** At 24 h post-modeling, Simo Decoction treatment significantly reduced mortality and inhibited the expression of inflammatory cytokines in septic mice, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Twenty-six active components of Simo Decoction were identified, yielding 737 potential targets. The intersection with 3 240 sepsis-related targets resulted in 325 common targets. GO and KEGG analyses revealed that Simo Decoction primarily targets pathways associated with inflammation, immune regulation, and tissue repair. The key active component, lappadilactone, was found to interact with core targets AKT1, SRC, and EGFR. Molecular docking demonstrated favorable binding energies of lappadilactone with these targets, at -29.33 , -24.73 , -17.36 kJ·mol⁻¹, respectively. Animal experiments demonstrated that Simo Decoction significantly reduced serum AKT1 levels in septic mice, with the difference being statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Simo Decoction may exert therapeutic effects on sepsis by targeting key molecules such as AKT1, SRC, and EGFR. These findings provide theoretical support for the application of Simo Decoction in sepsis treatment, although further studies are required to verify its clinical efficacy and safety.

Key words: Simo Decoction; sepsis; network pharmacology; molecular docking; AKT1; inflammatory factors

脓毒症是一种由感染引发的全身性炎症反应综合征,严重时可导致器官功能障碍,甚至死亡^[1-2]。它是全球危重症患者的主要死亡原因之一,发病率和病死率较高。据估计,每年全球有近 4 980 万例脓毒症病例,约 1 100 万人因此死亡^[3]。尽管现代医学技术不断进步,脓毒症的临床治疗仍面临诸多挑战,尤其是在有效干预方面。脓毒症的复杂病理机制涉及炎症反应、免疫失调、凝血功能障碍等多方面,亟需开发新的治疗策略来改善预后并降低死亡率^[1]。

四磨汤是一种经典的中药复方,由乌药、槟榔、木香、枳壳等组成,具有理气降逆、消积止痛的功效,常用于治疗胃肠功能紊乱、消化不良、胀满等气滞所致的症状^[4]。四磨汤通过调节胃肠动力、促进胃肠道平滑肌蠕动改善消化功能,同时具有抗炎、调节免疫、抗氧化等药理作用^[5]。在临床上,四磨汤广泛应用于饮食不节引起的脾胃失调,是中医理气类药物中的代表方剂之一。目前也有研究报道用于治疗炎症性疾病且获得良好疗效^[4-6]。

目前尚无关于四磨汤治疗脓毒症的报道。本研究通过动物实验结合网络药理学方法^[7],探讨四磨汤对脓毒症是否有治疗作用,并通过分子对接初步揭示其发挥药效的可能分子机制,为四磨汤治疗脓毒症的后续研究奠定基础。

1 材料

1.1 动物

50 只 BALB/c 小鼠购买于北京维通利华实验动物技术有限公司,为 SPF 级,10 周龄,雌性,体重质量 (20 ± 2) g。小鼠置于恒温小动物饲养室饲养,室温为 23.6 °C,湿度为 35%,中央排风系统风速

0.15 m·s⁻¹。自由饮水、进食,动物使用许可证号为 SYXK (京) 2020-0005。饲养室昼夜明暗交替时间为 12 h/12 h。所有动物实验均由首都医科大学动物伦理委员会审查通过(伦理编号: AEEI-2024-332)。

1.2 药物与试剂

四磨汤口服液由湖南汉森制药股份有限公司生产提供,每支 10 mL (每 1 毫升相当于饮片 0.15 g) 批号 2408307、2411134。脂多糖 (LPS) 由 Sigma 公司生产提供。小鼠白细胞介素 1 β (IL-1 β) ELISA 试剂盒由华美公司生产提供,货号为 CSB-E08054m-IS。小鼠白细胞介素 6 (IL-6) ELISA 试剂盒由华美公司生产提供,货号为 CSB-E04639m-IS。小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒由华美公司生产提供,货号: CSB-E04741m。小鼠 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1) ELISA 试剂盒由上海将来实业股份有限公司生产提供,货号为 JL48799-96T。

1.3 主要仪器

GE0-RM1 小动物手术台由创博环球(北京)生物科技有限公司生产;R650 小动物麻醉机由深圳市瑞沃德生命科技有限公司生产;VLBLATGD2 多功能酶标仪、75008801 离心机由美国赛默飞世尔科技公司生产。

2 方法

2.1 脓毒症模型制备以及动物分组

50 只小鼠随机分为 5 组,每组各 10 只,对照组、模型组和四磨汤高、中、低剂量 (12.00 、 7.56 、 3.00 mL·kg⁻¹, 7.56 mL·kg⁻¹ 为等效剂量) 组。对照组小鼠 ip 25 mg·kg⁻¹ 的 0.9% 氯化钠溶液,其余小鼠单次 ip 25 mg·kg⁻¹ LPS 制作脓毒症模型。四磨汤高、

中、低剂量组小鼠造模后即刻分别予以相应四磨汤口服液 ig 治疗。模型组小鼠造模后予以 0.24 mL 0.9% 氯化钠溶液 ig 治疗（四磨汤高剂量组溶剂量）。

2.2 观察指标

造模后 24 h 记录各组小鼠死亡率，所有存活的小鼠采用深度麻醉后眼眶静脉丛取血，分离血清，之后颈椎脱臼处死。采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、AKT1 水平。

2.3 四磨汤活性成分其潜在治疗靶点获取

利用中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, Version 2.3）对四磨汤中乌药、槟榔、木香、枳壳等 4 味组成中药进行成分检索^[8]。通过设定口服生物利用度（OB） $\geq 30\%$ 且类药性（DL） ≥ 0.18 作为筛选依据，初步筛选出每个组成中药分解吸收后的小分子名称。再通过 Pubchem 数据库（<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>）查询出小分子的 SMILES 结构。通过 SwissTargetPrediction 网站（<http://swisstargetprediction.ch/>）对小分子的作用靶点蛋白进行检索^[9]。最后整理并合并相同的作用靶点蛋白。利用 Cytoscape3.10.2 开源软件（<https://cytoscape.org/>）构建小分子与作用靶点的拓扑网络，并计算相关参数^[10-11]。

2.4 脓毒症相关靶点筛选

利用 GeneCards 数据库（<https://www.genecards.org/>）和 CTD 数据库（<https://ctdbase.org/>）检索脓毒症相关靶点蛋白，检索关键词为“Sepsis”^[12-13]。检索后取 2 个数据库靶点的交集作为脓毒症相关靶点。

2.5 四磨汤治疗脓毒症靶点获取

利用 R 语言“VennDiagram”包分析四磨汤潜在治疗靶点与脓毒症相关靶点的交集并绘制 Venn 图，获取四磨汤治疗脓毒症的可能靶点。

2.6 四磨汤治疗脓毒症靶点的基因本体（GO）注释及京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析

GO 富集分析用于揭示基因及其产物在生物学过程（BP）、细胞组分（CC）和分子功能（MF）中的特定作用。通过识别显著富集的 GO 条目，帮助理解基因的功能和生物学意义。KEGG 富集分析则用于分析基因在信号通路中的作用，揭示基因如何协同参与复杂的生物过程。采用在线 DAVID 数据库（<https://david.ncifcrf.gov/>）进行四磨汤治疗脓毒症靶点的 GO 与 KEGG 分析^[14]。

2.7 四磨汤治疗脓毒症核心靶点获取以及分子对接验证

采用 STRING 数据库（<https://cn.string-db.org/>）对四磨汤治疗脓毒症靶点进行网络拓扑分析^[15]。分析结果导入 Cytoscape3.10.2 开源软件（<https://cytoscape.org/>）。依据软件内 CytoNCA 应用程序计算拓扑网络的相关参数并将网络可视化，如中介中心性（Betweenness）、接近中心性（Closeness）、度值（Degree）^[10-11,16]。取上述 3 个参数排名前 5 靶点的交集作为四磨汤治疗脓毒症核心靶点。

采用 Pubchem 数据库（<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>）获取四磨汤活性成分 lappadilactone 小分子的三维结构文件。采用 PDB 数据库（<https://www.rcsb.org/>）获取核心靶点的三维结构。采用 Pymol 软件（<https://pymol.org/>）去除核心靶点中的水分子。利用 AutoDock4.2.6 软件（<https://autodock.scripps.edu/download-autodock4/>）对小分子与核心靶点蛋白进行对接并获取结合能。Pymol 软件将对接结果可视化。

2.8 统计学分析

采用 SPSS25.0 软件包进行数据分析。计量资料若服从正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验。否则采用中位数（四分位间距）表示，组间比较采用 U 检验。计数资料采用发生率表示，组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

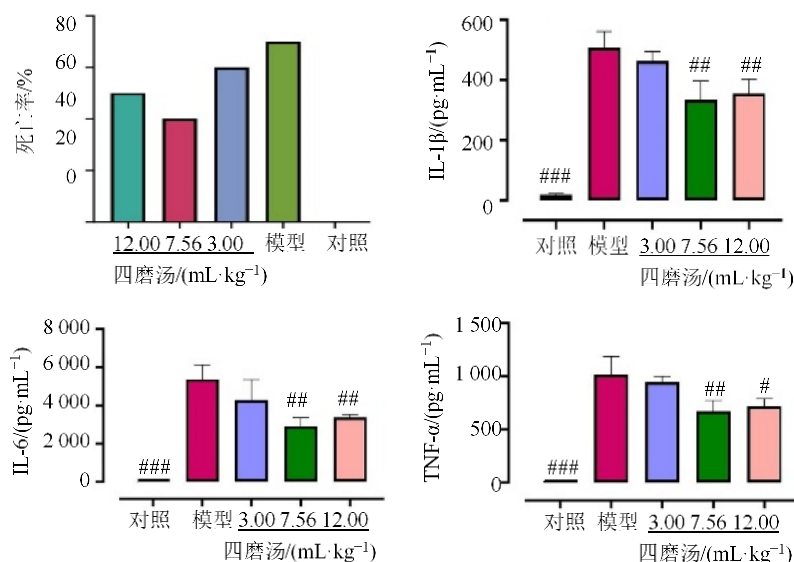
3 结果

3.1 脓毒症小鼠血清中炎症因子表达情况

造模后 24 h，与对照组相比较，模型组小鼠外周血中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著升高（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，四磨汤后明显降低脓毒症小鼠的死亡率，对小鼠外周血中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 进行检测发现，四磨汤治疗可以明显抑制炎症因子水平，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见图 1。

3.2 四磨汤活性成分及作用靶点获取

利用 TCMSP 数据库对四磨汤中乌药、槟榔、木香、枳壳 4 味中药成分进行检索。删除重复活性分子，最终得到 26 个活性成分（表 1）。通过 SwissTargetPrediction 网站对小分子的作用靶点蛋白进行检索。删除重复作用靶点，最终得到 737 个靶点。利用 Cytoscape3.10.2 软件构建小分子的拓扑网络。分析得到小分子 lappadilactone 可能是四磨汤活性成分中最重要的小分子。



与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 1 小鼠制模后 24 h 血清中细胞因子水平 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 1 Cytokine levels in serum of mice 24 h after model establishment ($\bar{x} \pm s$)

表 1 四磨汤的活性成分及拓扑网络参数

Table 1 Active components and topological network parameters of Simo Decoction

Mol ID	名称	OB/%	DL	betweenness	closeness	degree	中药名称
MOL010839	拉帕地内酯 (lappadilactone)	38.56	0.73	66 934.73	0.149 265	100	木香
MOL010495	6,7-二甲氧基-2-(苯基乙基)色酮 [6,7-dimethoxy-2-(2-phenylethyl)chromone]	31.93	0.30	57 736.60	0.149 265	100	乌药
MOL010907	去甲波尔定 (norboldine)	40.92	0.46	57 446.84	0.149 265	100	乌药
MOL010496	6,7-二甲氧基-2-苯乙基色酮 (DMPEC)	32.38	0.39	56 175.71	0.149 265	100	乌药
MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-六甲基四十四碳-2,6,10,14,18,22-六烯 [(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene]	33.55	0.42	54 249.77	0.149 265	100	槟榔
MOL010485	二十碳五烯酸 (EPA)	45.66	0.21	52 385.07	0.149 265	100	槟榔
MOL010813	苯并[a]咔唑 (benzo[a]carbazole)	35.22	0.22	48 929.49	0.149 265	100	木香
MOL001749	2-[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰基]-N-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁基]-N-甲基氨基甲酸甲酯 (ZINC03860434)	43.59	0.35	48 883.42	0.149 265	100	槟榔
MOL010913	(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰基-N-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁基]-N-甲基氨基甲酸甲酯 (C09495)	77.09	0.25	48 392.95	0.149 265	100	乌药
MOL010917	波尔定 (boldine)	31.18	0.51	48 182.09	0.149 265	100	乌药
MOL000211	白桦脂酸 (mairin)	55.38	0.78	46 095.38	0.149 265	100	木香
MOL002032	邻苯二甲酸二壬酯 (DNOP)	40.59	0.4	45 802.55	0.149 265	100	槟榔
MOL000004	原花青素 B1 (procyanidin b1)	67.87	0.66	42 503.22	0.149 265	100	槟榔
MOL010482	邻苯二甲酸二己酯 (WLN: 6OVR BVO6)	43.74	0.24	41 487.16	0.149 265	100	槟榔
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28	37 857.33	0.149 265	100	乌药
MOL004328	柚皮素 (naringenin)	59.29	0.21	36 395.17	0.149 265	100	枳壳
MOL010489	(2R,3S,4S)-2-(3,4-二羟基苯基)色烯-3,4,5,7-四醇 (resivit)	30.84	0.27	36 010.42	0.149 265	100	槟榔
MOL005828	2-(3,4-二甲氧基苯基)-5,6,7,8-四甲氧基色烯-4-酮 (nobiletin)	61.67	0.52	35 312.39	0.149 265	100	枳壳

表 1 (续)

Mol ID	名称	OB/%	DL	betweenness	closeness	degree	中药名称
MOL002341	橙皮苷素 (hesperetin)	70.31	0.27	30 897.22	0.149 265	100	枳壳
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	43.83	0.76	28 260.80	0.149 265	100	木香
MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	36.91	0.75	24 070.85	0.149 265	100	乌药、枳壳
MOL000359	植物甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75	24 070.85	0.149 265	100	乌药、木香
MOL010916	努比根醇 (nubigenol)	42.55	0.19	0	0.001 311	0	乌药
MOL000073	反式表儿茶素 (ent-epicatechin)	48.96	0.24	0	0.001 311	0	槟榔
MOL010828	菊苣苦素 (cynaropicrin)	67.5	0.38	0	0.001 311	0	木香
MOL013381	马尔敏 (marmin)	38.23	0.31	0	0.001 311	0	枳壳

3.3 脓毒症相关靶点筛选

利用 GeneCards 数据库检索发现 3 648 个脓毒症的可能靶点。CTD 数据库检索提示 25 413 个脓毒症可能有关的靶点。通过韦恩图分析获取靶点交集，最终得到 3 240 个脓毒症相关靶点。见图 2。

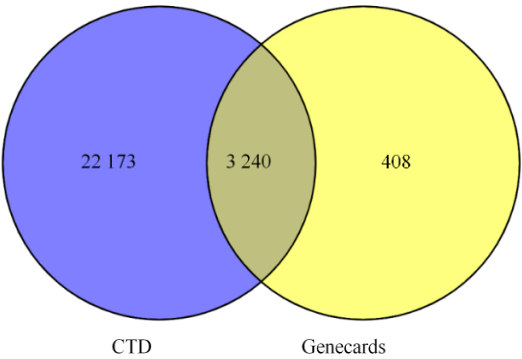


图 2 脓毒症相关靶点筛选

Fig. 2 Screening of sepsis-related targets

3.4 四磨汤治疗脓毒症可能靶点筛选

通过韦恩图分析四磨汤作用靶点与脓毒症相关靶点交集，最终得到 325 个四磨汤治疗脓毒症的可能靶点。见图 3。

3.5 四磨汤治疗脓毒症靶点的 GO 与 KEGG 富集分析

采用 DAVID 数据库对四磨汤治疗脓毒症 325 个靶点进行 GO 与 KEGG 分析。共富集在 534 个生物学过程，其中 GO:0006468 protein phosphorylation, GO:0016310 phosphorylation, GO:0006954 inflammatory response 排在前 3 位。富集在 74 个 CC 上，其中 GO:0005886 plasma membrane, GO:0005829 cytosol, GO:0005737 cytoplasm, 排在前 3 位。富集在 132 个 MF 上，其中 GO:0019899 enzyme binding, GO:0005524 ATP binding, GO:0004674 protein serine/threonine kinase activity 排在前 3 位。富集在 169 个信号通路上，其中 hsa05200:Pathways in cancer,

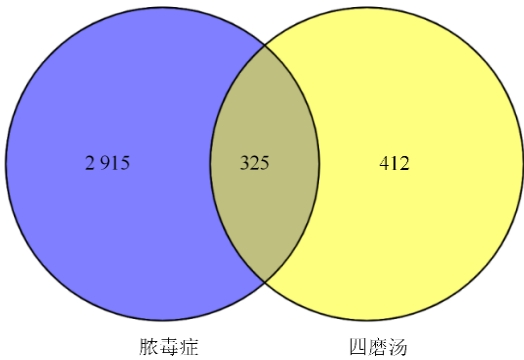


图 3 四磨汤治疗脓毒症可能靶点筛选

Fig. 3 Screening of potential targets of Simo Decoction in treatment of sepsis

hsa05417:Lipid and atherosclerosis, hsa04933:AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 排在前 3 位 (图 4)。

3.6 四磨汤治疗脓毒症核心靶点以及分子对接结果

采用 STRING 数据库构建四磨汤治疗脓毒症靶点的拓扑网络。采用 Cytoscape3.10.2 内 CytoNCA 应用程序计算拓扑网络的相关参数。分析得到丝氨酸和苏氨酸激酶 1 (AKT1)、非受体酪氨酸蛋白激酶 (SRC) 和表皮生长因子受体 (EGFR) 是四磨汤治疗脓毒症的核心靶点。见表 2。

利用 Cytoscape3.10.2 构建小分子与作用靶点的拓扑网络，并计算相关参数。分析得到小分子 lappadilactone 是四磨汤中最为关键的小分子 (表 1 与图 4)。

通过 Pubchem 数据库获得 lappadilactone 的三维结构。采用 PDB 数据库获得 AKT1、SRC、EGFR 的三维结构。对小分子与核心靶点蛋白进行分子对接并获取结合能。发现 lappadilactone 与 AKT1、SRC、EGFR 的结合能为-29.33、-24.73、-17.36 kJ·mol⁻¹。均为易于结合且结合稳定。见图 5。

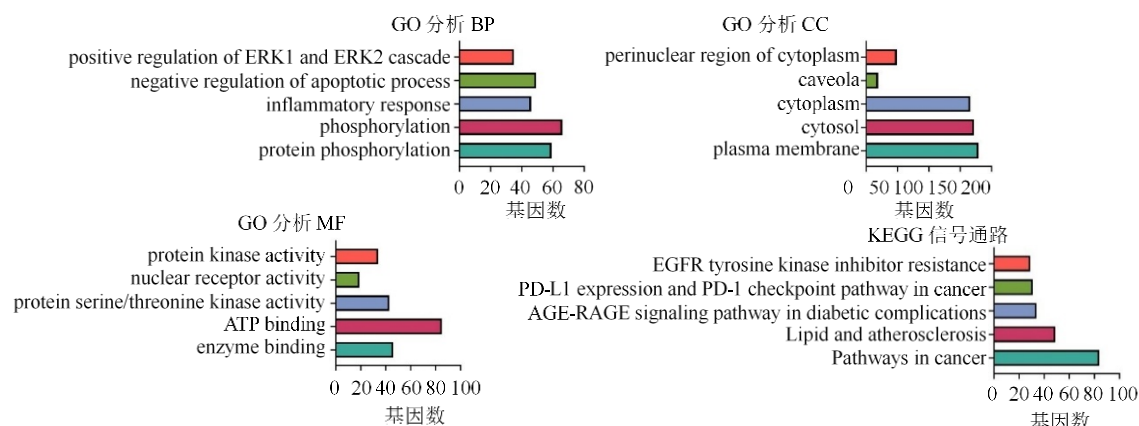


图 4 四磨汤治疗脓毒症靶点的 GO 与 KEGG 信号通路富集可视化图

Fig. 4 Visualization of GO and KEGG pathway enrichment of targets of Simo Decoction in treatment of sepsis

表 2 四磨汤治疗脓毒症靶点的拓扑网络参数

Table 2 Topological network parameters of targets of Simo Decoction in treatment of sepsis

基因名	betweenness	基因名	closeness	基因名	degree
AKT1	9 236.173	AKT1	0.718 404	AKT1	198
SRC	7 395.324	SRC	0.654 545	SRC	156
PPARG	4 267.960	EGFR	0.644 135	EGFR	148
EGFR	3 752.802	BCL2	0.642 857	BCL2	146
ESR1	3 652.629	CASP3	0.636 542	CASP3	141

3.7 四磨汤治疗对脓毒症小鼠血清 AKT1 的影响

采用动物实验验证网络药理学结果。造模后 24 h, 各组小鼠外周血中 AKT1 进行 ELISA 检测发现, 与模型组比较, 四磨汤治疗可以明显降低血清中 AKT1 水平, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 6。

4 讨论

四磨汤作为中医经典处方, 因其理气降逆、调节胃肠功能而广泛应用于临床, 尤其在治疗消化系统疾病中表现出显著的疗效^[4]。然而, 随着现代药理学的发展, 四磨汤的多种药理作用逐渐被揭示, 如抗炎、抗氧化及调节免疫功能等, 这些作用为其潜在的广泛应用奠定了基础^[5-6]。尤其在脓毒症这种复杂的全身性炎症疾病中, 四磨汤的多成分、多靶点特性可能对其病理机制中的多个环节产生调节作用^[17]。本研究通过网络药理学和分子对接技术, 从分子水平初步探索了四磨汤治疗脓毒症的潜在机制, 为该经典方剂的现代应用提供了新的科学依据和理论支持。

脓毒症的治疗一直是现代医学中的巨大挑战, 尽管近年来在感染控制和支持治疗方面取得了一定进展, 但整体预后仍不尽如人意^[1]。传统的抗生

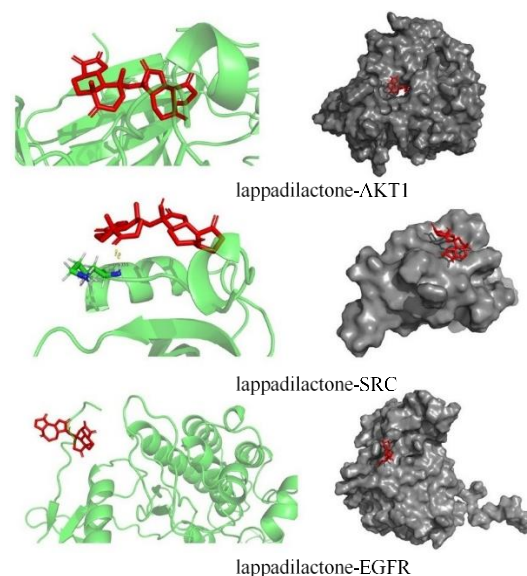
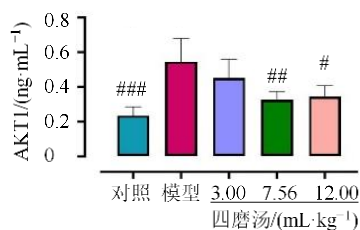


图 5 Lappadilactone 与 AKT1、SRC、EGF 分子对接图

Fig. 5 Molecular docking of lappadilactone with AKT1, SRC, and EGF

素治疗虽然能够抑制感染源, 但在应对脓毒症复杂的病理生理过程, 特别是免疫功能紊乱、炎症反应过度以及凝血异常方面, 疗效有限^[1-3]。此外, 现有的免疫调节剂和抗炎药物在脓症患者中的临床



与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 6 各组小鼠血清中 AKT1 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 6 AKT1 level in serum of mice from different groups ($\bar{x} \pm s$)

应用效果参差不齐,且常伴有较多不良反应。由于脓毒症涉及多系统、多通路的病理变化,单一靶点治疗方案往往难以显著改善病情,因此亟需探索新的多靶点治疗策略以提高患者的存活率并改善预后。这为四磨汤等多成分中药复方的应用提供了潜在契机,其多靶点调节作用可能有助于填补现有治疗手段的不足。

通过网络药理学以及分子对接技术,分析发现 AKT1 可能是四磨汤治疗脓毒症的重要靶点之一。AKT1 是磷脂酰肌醇 3/丝氨酸和苏氨酸激酶 (PI3K/AKT) 信号通路中的核心分子,而该通路在调控细胞生长、增殖、凋亡以及炎症反应方面发挥着重要作用^[18]。AKT1 通过调控核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路,能够显著影响机体炎症反应^[19]。脓毒症的主要特征是全身性炎症反应和免疫紊乱,过度的促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等会导致器官功能障碍。AKT1 作为 NF- κ B 的上游调节因子,能够通过其激活抑制过度炎症反应,从而在抑制促炎细胞因子释放的同时,保护组织不受过度炎症损伤^[20]。AKT1 的抗凋亡作用在脓毒症的免疫调节中也至关重要。脓毒症常伴随大量免疫细胞和内皮细胞的凋亡,导致免疫抑制和血管功能障碍^[21]。AKT1 的激活通过促进 Bcl-2 等抗凋亡蛋白的表达,阻止细胞过早凋亡,帮助维持免疫系统的正常功能^[22]。这不仅有助于调节机体的免疫反应,还能减轻脓毒症引发的器官损伤。AKT1 还具有促进血管生成、细胞增殖以及组织再生的作用^[18-19]。

SRC 作为四磨汤治疗脓毒症的另外一个重要靶点,其在脓毒症的病理过程中同样是一个关键的信号分子,它参与了多种细胞功能的调控,包括细胞增殖、分化、黏附、迁移以及细胞外基质的重塑^[22]。

作为非受体型酪氨酸激酶, SRC 通过调控多条信号通路,影响脓毒症中的炎症反应、免疫调节和组织损伤修复。研究表明, SRC 能够通过激活下游的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 NF- κ B 等炎症相关通路,促进促炎细胞因子的分泌,如 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β ^[22-23]。SRC 还可以通过调节 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞等免疫细胞的活性,影响脓毒症患者的免疫反应。

EGFR 在脓毒症的病理过程中也发挥重要作用。作为一种跨膜酪氨酸激酶受体, EGFR 通过调控细胞增殖、凋亡和分化,参与了脓毒症中的炎症反应、免疫调节以及组织修复^[24]。

Lappadilactone 是四磨汤中的重要活性成分,通过多靶点调控,展现出潜在的脓毒症治疗作用。作为一种天然小分子, lappadilactone 通过与 AKT1、SRC、EGFR 等关键靶点结合,可能调节脓毒症中的炎症反应、免疫功能及组织修复。本研究通过分子对接分析发现, lappadilactone 与这些核心靶点的结合能较低,表明其与靶点结合紧密且稳定。目前关于 lappadilactone 与脓毒症的研究尚未有报道。

在本研究中,虽然通过动物实验、网络药理学和分子对接技术初步探讨了四磨汤治疗脓毒症的潜在机制,但仍存在一些局限性。网络药理学分析基于现有数据库信息,可能存在数据偏差或遗漏,未能全面涵盖四磨汤的所有活性成分及其靶点。

本研究的创新性主要体现在 3 个方面。首先,首次探讨四磨汤在脓毒症治疗中的潜在作用,填补了该方剂在此领域研究的空白,拓展了其临床应用范围。其次,采用动物实验、网络药理学结合分子对接技术,揭示了四磨汤中活性成分 (如 lappadilactone) 与脓毒症关键靶点 (如 AKT1、SRC、EGFR) 的相互作用,从多靶点角度分析其可能的分子机制,这为研究中药复方提供了新方法。最后,为四磨汤治疗脓毒症的现代化研究提供了理论支持,为其临床应用和机制验证奠定了基础。

本研究通过动物实验、网络药理学和分子对接技术,系统探讨了四磨汤在脓毒症治疗中的潜在机制。研究结果表明,四磨汤中的关键活性成分 Lappadilactone 可能通过与脓毒症相关的核心靶点 (如 AKT1、SRC、EGFR) 结合,调节炎症反应、免疫功能及组织修复,从而发挥治疗作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Giamarellos-Bourboulis E J, Aschenbrenner A C, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(1): 19-28.
- [2] Cohen M, Banerjee D. Biomarkers in sepsis: A current review of new technologies [J]. *J Intensive Care Med*, 2024, 39(5): 399-405.
- [3] Rudd K E, Johnson S C, Agesa K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [4] 陈守剑, 高静, 刘建清, 等. 四磨汤联合香砂养胃丸加减对慢性萎缩性胃炎患者 FGF-23、S-ChE、CDX2 水平的影响 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2024, 29(3): 335-338.
Chen S J, Gao J, Liu J Q, et al. Effects of Simotang Combined with Xiangsha Yangwei Pills on FGF-23, S-ChE, and CDX2 levels in patients with chronic atrophic gastritis [J]. *Modern Digestion & Intervention*. 2024, 29(3): 335-338.
- [5] 肖辉, 张卉青, 王学彬, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨四磨汤治疗急性呼吸窘迫综合征的分子机制 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(9): 1060-1065, 1070.
Xiao H, Zhang H Q, Wang X B, et al. Molecular mechanism of Simo Decoction in the treatment of acute respiratory distress syndrome based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2023, 23(9): 1060-1065, 1070.
- [6] 高玉涛, 卢旭东, 丁晓青. 四磨汤联合乳果糖口服溶液、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗老年糖尿病便秘临床观察 [J]. *河北中医*, 2023, 45(6): 926-929.
Gao Y T, Lu X D, Ding X Q. Clinical efficacy of Simo Decoction combined with lactulose, Bifidobacterium triple viable bacteria on elderly diabetes patients with constipation [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2023, 45(6): 926-929.
- [7] 陈姣, 王继森, 郭亭君, 等. 基于网络药理学和实验验证探究青龙白虎汤改善急性咽炎的作用机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(17): 5875-5886.
Chen J, Wang J S, Guo T J, et al. Mechanism of Qinglong Baihu Decoction on improving acute pharyngitis based on network pharmacology and experimental validation [J]. *Chin Tradit Herb Frugs*, 2024, 55(17): 5875-5886.
- [8] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [9] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [10] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [11] Otasek D, Morris J H, Bouças J, et al. Cytoscape Automation: Empowering workflow-based network analysis [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 185.
- [12] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.1.30.33.
- [13] Davis A P, Wiegiers T C, Johnson R J, et al. Comparative toxicogenomics database (CTD): Update 2023 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1257-D1262.
- [14] Sherman B T, Hao M, Qiu J, et al. DAVID a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update) [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W216-W221.
- [15] Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: Protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D638-D646.
- [16] Tang Y, Li M, Wang J X, et al. CytoNCA: A cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks [J]. *Biosystems*, 2015, 127: 67-72.
- [17] 温剑艺, 王首红, 刘艳红, 等. 四磨汤通过调控 NF-κB 信号通路改善重度脓毒症大鼠结肠上皮细胞屏障功能障碍炎症状态作用研究 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(10): 1365-1371.
Wen J Y, Wang S H, Liu Y H, et al. Effect of Simo decoction on inflammation of colonic epithelial cell barrier dysfunction in rats with severe sepsis via NF-κB signal pathway [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2023, 44(10): 1365-1371.
- [18] Zhong K Q, Huang Y G, Chen R, et al. The protective effect of ginsenoside Rg1 against sepsis-induced lung injury through PI3K-Akt pathway: Insights from molecular dynamics simulation and experimental validation [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16071.
- [19] Ding W C, Zhang W, Chen J, et al. Protective mechanism of quercetin in alleviating sepsis-related acute respiratory distress syndrome based on network pharmacology and *in*

- vitro* experiments [J]. World J Emerg Med, 2024, 15(2): 111-120.
- [20] 丁琼莉, 王毅, 杨春波, 等. 西维来司他钠通过抑制 PI3K/AKT 通路减轻脓毒症大鼠急性肾损伤 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(3): 256-262.
- Ding Q L, Wang Y, Yang C B, et al. Sivelestat protects acute kidney injury by inhibiting the PI3K/AKT pathway in septic rats [J]. Chin Crit Care Med, 2023, 35(3): 256-262.
- [21] Wang Z Y, Guo Z, Wang X S, et al. Reduning alleviates sepsis-induced acute lung injury by reducing apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1196350.
- [22] Ren Q, Guo F, Tao S B, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109772.
- [23] Chen Z G, Wei S Y, Yuan Z Z, et al. Machine learning reveals ferroptosis features and a novel ferroptosis classifier in patients with sepsis [J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(5): e1279.
- [24] Zhang X D, Chen C P, Ling C X, et al. EGFR tyrosine kinase activity and Rab GTPases coordinate EGFR trafficking to regulate macrophage activation in sepsis [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11): 934.

[责任编辑 齐静雯]

• 公益广告 •

