

# 基于动物实验、网络药理学结合分子对接探讨高良姜治疗脓毒症急性肾损伤的作用机制

马乐扬<sup>1,2</sup>, 王蕊<sup>1,2#</sup>, 陈家铭<sup>1,3</sup>, 乔一尊<sup>1,3</sup>, 韩启帆<sup>1,3</sup>, 王日连<sup>4</sup>, 董莎娜<sup>4</sup>, 曾振华<sup>1,2\*</sup>, 范志勇<sup>4\*</sup>

1. 南方医科大学南方医院 重症医学科, 广东 广州 510515
2. 南方医科大学 基础医学院 广东省心功能与微循环重点实验室, 广东 广州 510515
3. 南方医科大学 第一临床医学院, 广东 广州 510515
4. 东莞市寮步医院, 广东 东莞 523430

**摘要:**目的 基于动物实验、网络药理学与分子对接技术, 探究岭南中药高良姜治疗脓毒症急性肾损伤 (SAKI) 的效果及潜在作用机制。方法 通过 ip 脂多糖 (LPS) 构建脓毒症小鼠模型, 经不同剂量高良姜治疗后检测生存曲线、血清炎症因子及肾功能指标, 阐明高良姜对 SAKI 的疗效。通过多个数据库获取高良姜的成分靶点及 SAKI 的疾病靶点, 分析交集靶点并经蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析筛选核心靶点, 结合基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析高良姜的作用机制, 最后通过分子对接、动力学模拟验证活性成分及靶点之间的相互关系。结果 动物实验显示, 脓毒症后小鼠生存率显著降低、炎症因子 [肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 $\beta$ ] 及肾损伤指标 [肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)] 显著升高, 高良姜治疗后上述指标呈剂量相关性改善。通过网络药理学筛选出 322 个高良姜的潜在治疗靶点、进一步分析得到 12 个核心靶点, 富集分析显示高良姜对 SAKI 的作用机制主要聚焦信号传导、凋亡调控、炎症抑制及缺氧应答等方面, 分子对接及药动学模拟表明靶点表皮生长因子受体 (EGFR) 与活性成分麦角异柯宁碱、7,2'-二羟基黄酮结合稳定性良好。结论 高良姜可通过活性成分与关键靶点协同调控多通路, 抑制炎症反应、改善肾功能, 为 SAKI 的治疗提供潜在药物和理论依据。

**关键词:** 高良姜; 脓毒症急性肾损伤; 网络药理学; 分子对接; 麦角异柯宁碱; 7,2'-二羟基黄酮

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)06-1981-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.011

## Exploring mechanism of action of *Alpinia officinarum* in treating sepsis-associated acute kidney injury based on animal experiments, network pharmacology, and molecular docking

MA Yueyang<sup>1, 2</sup>, WANG Rui<sup>1, 2</sup>, CHEN Jiaming<sup>1, 3</sup>, QIAO Yizun<sup>1, 3</sup>, HAN Qifan<sup>1, 3</sup>, WANG Rilian<sup>4</sup>, DONG Shana<sup>4</sup>, ZENG Zhenhua<sup>1, 2</sup>, FAN Zhiyong<sup>4</sup>

1. Department of Critical Care Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Cardiac Function and Microcirculation, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
3. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
4. Liaobu Hospital of Dongguan City, Dongguan 523430, China

**Abstract: Objective** Based on animal experiments, network pharmacology and molecular docking technology, to explore the effect and potential mechanism of Lingnan traditional Chinese medicine *Alpinia officinarum* in the treatment of sepsis-associated acute kidney

收稿日期: 2026-01-07

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82172175); 东莞市社会发展科技项目 (20221800906072); 2025 年度大学生创新创业训练计划项目 (S202512121111; S202512121113)

作者简介: 马乐扬 (2000—), 男, 硕士研究生, 研究方向为脓毒症。E-mail: mistletoe@i.smu.edu.cn

#共同第一作者: 王蕊 (2002—), 女, 硕士研究生, 研究方向为脓毒症。E-mail: 2187474808@qq.com

\*通信作者: 范志勇, 男, 主任医师, 研究方向为脓毒症。E-mail: 527107146@qq.com

曾振华, 男, 主任医师, 研究方向为脓毒症。E-mail: zhenhuazeng.2008@163.com

injury (SAKI). **Methods** A mouse model of sepsis was established by intraperitoneal injection of LPS. After treatment with different doses of *A. officinarum*, the survival curve, serum inflammatory factors and renal function indexes were detected to clarify the efficacy of *A. officinarum* on SAKI. The component targets of *A. officinarum* and the disease targets of SAKI were obtained through multiple databases. The intersection targets were analyzed and the core targets were analyzed and screened by PPI network. The mechanism of action of *A. officinarum* was analyzed by GO and KEGG enrichment. Finally, the relationship between active components and targets was verified by molecular docking and kinetic simulation. **Results** Animal experiments showed that the survival rate of mice after sepsis was significantly reduced, and inflammatory factors (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) and renal injury indicators (Scr, BUN) were significantly increased. After treatment with *A. officinarum*, the above indicators were improved in a dose-dependent manner. Through network pharmacology, 322 potential therapeutic targets of *A. officinarum* were screened out, and 12 core targets were further analyzed. Enrichment analysis showed that the mechanism of *A. officinarum* on SAKI mainly focused on signal transduction, apoptosis regulation, inflammation inhibition and hypoxia response. Molecular docking and kinetic simulation showed that the target EGFR had good binding stability with the active components ergocornine and 7, 2'-dihydroxyflavone. **Conclusion** *A. officinarum* can synergistically regulate multiple pathways through active ingredients and key targets, inhibit inflammatory response, improve renal function, and provide potential drugs and theoretical basis for the treatment of SAKI.

**Key words:** *Alpinia officinarum* Hance; sepsis-associated acute kidney injury; network pharmacology; molecular docking; ergocornine; 7,2'-dihydroxyflavone

脓毒症是急危重症医学领域的常见疾病,传统定义为由感染引起的全身炎症反应综合征,目前更精准的界定是由感染引起的宿主反应失调,从而诱发的危及生命的多器官功能障碍,其中肾、肺、肝、心等重要器官最易受累<sup>[1]</sup>。临床通常以脓毒症确诊后 7 d 内发生急性肾损伤定义为脓毒症急性肾损伤 (SAKI) 的诊断标准<sup>[2]</sup>。近年来 SAKI 发病率逐年上升,1 项多中心观察性研究显示,其在重症加强护理病房 (ICU) 入院人群中的发生率达 1/6,2021 年更升至 18% 的峰值<sup>[3]</sup>。然而,SAKI 的病理生理机制复杂且尚未完全阐明,目前普遍认为主要是与炎症反应、微循环功能障碍、代谢重编程等机制作用相关<sup>[4]</sup>。当前,SAKI 的临床治疗主要以对症支持为主,关于其靶向药物治疗领域尚未满足临床需求<sup>[5]</sup>,因此挖掘 SAKI 的治疗靶点及潜在治疗手段具有重要的理论价值和临床意义。

高良姜 *Alpinia officinarum* Hance 是姜科山姜属草本植物的干燥根茎,主产于广东、广西、海南等岭南地区,是我国岭南道地药食同源药材,其药用最早记载于《名医别录》<sup>[6]</sup>。中医理论认为,高良姜性味辛、热,归脾胃经,常用于温里散寒、止痛止泻。现代药理学研究发现,高良姜中包含 29 种化合物,主要活性成分有类黄酮、二酰乙醇、苯丙烷、糖苷、挥发油及其他化合物等,药理作用则包括抗炎和镇痛、抗纤维化、抗氧化、神经保护作用、抗菌、降血糖及抗肿瘤等<sup>[7-9]</sup>。在脓毒症相关研究中,高良姜的类黄酮核心活性成分之一高良姜素被证实可以通过抑制长链非编码 RNA 心肌梗死相关转

录本/肿瘤坏死因子受体相关因子 6/核因子  $\kappa$ B (lncRNA MIAT/TRAF6/NF- $\kappa$ B) 轴,缓解脓毒症引起的心肌铁死亡和炎症反应<sup>[10]</sup>。在肾脏保护方面,已有动物实验证实,高良姜素可减轻肾病综合征、肾小球肾炎的病理损伤<sup>[11-13]</sup>。但目前针对高良姜对 SAKI 的保护作用及机制尚未充分阐明,限制了岭南特色中药的资源优势与临床转化潜力。

基于上述背景,SAKI 发病机制复杂,高良姜的抗炎、抗菌等活性虽与 SAKI 治疗策略相契合,但其中药“多成分、多靶点”的特性使传统实验难以明确其与 SAKI 的具体作用关联及分子机制,而网络药理学、分子对接这 2 项技术能够系统性解析中药“多成分-多靶点-多通路”的协同作用,从而阐明药物与多个靶点的相互作用<sup>[14-15]</sup>。因此,本研究旨在采用动物模型验证其在 SAKI 中的治疗效果,并通过网络药理学和分子对接技术,探讨高良姜治疗 SAKI 的关键靶点及潜在调控通路,立足岭南特色中药资源,挖掘其在重症领域的药用价值,为岭南特色中药的开发利用与临床转化提供科学依据。

## 1 材料

### 1.1 动物

选择 50 只南方医科大学实验动物中心提供的 SPF 级 6~8 周龄的雄性 C57/BL6 小鼠 [批号 Cas1101; 许可证号 SCXK(粤)2025-0053], 体质量 18~22 g。自购买后在实验室动物房中待小鼠适应环境 1 周后再进行实验。饲养和实验过程中严格遵守《南方医科大学实验动物管理方法(试行)》和《南方医科大学动物实验伦理审查指南(试行)》进行(伦理批准

号 SMUL2021094)。每天按照 12 h/12 h 光暗交替循环,环境温度 20~25 °C,小鼠可自由摄食饮水。

## 1.2 试剂与药品

高良姜提取物购自 Selleck 公司,货号 E3223,批号 E322301,实验前以 0.9%氯化钠溶液溶解配制相应浓度给药。脂多糖(LPS)、戊巴比妥钠(货号 L2630、57-33-0,美国 Sigma Aldrich 公司),尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒(货号 C013-2-1、C011-2-1、H052-1-2、H007-1-2、H002-1-2)均购自南京建成生物工程研究所有限公司。

## 1.3 仪器

BSA224S 电子分析天平(德国 Satorius 公司),Secura225D 高精度电子天平(德国 Meiteler 公司),Neofuge 23R 低温高速离心机(中国 Heal Force 公司),H1202 常温高速离心机(中国中科中佳公司),Multiskan FC 多功能酶标仪、-80 °C 702 超低温冰箱、Orion 3-Star 410 pH 值台式测定计、1300 SERIES A2 超净无菌工作台(美国 Thermo Scientific 公司),CU-420 恒温电热金属水浴箱(上海一恒公司),MLS-3020 高温高压灭菌器(日本 Sanyo 公司),Scientz-48 高通量组织研磨器(上海双旭公司),倒置显微镜(日本 Olympus 公司)。

## 2 方法

### 2.1 脓毒症模型构建及观察指标

50 只 6~8 周龄雄性 C57/BL6 小鼠称质量后,随机分组为对照组、模型组和高良姜低、中、高剂量(25、50、100 mg·kg<sup>-1</sup>)组,每组 10 只。高良姜低、中、高剂量组分别给予 ip 高良姜提取物(溶于 0.9%氯化钠溶液)<sup>[6]</sup>;对照组和模型组 ip 给予等体积 0.9%氯化钠溶液;每天 1 次,连续 7 d。末次注射高良姜提取物 1 h 后,模型组及高良姜低、中、高剂量(25、50、100 mg·kg<sup>-1</sup>)组 ip 10 mg·kg<sup>-1</sup> LPS 以诱导脓毒症<sup>[6]</sup>,对照组 ip 等体积 0.9%氯化钠溶液。其中,每组 5 只用于生存率分析的小鼠在 ip LPS 后连续观察 72 h 后处以安乐死。而需要采集样本的另外 5 只小鼠在 ip LPS 的 24 h 后,采用 ip 2%戊巴比妥钠进行麻醉,待麻醉生效后眼球取血,获得血清用于 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$  炎症因子及 Scr、BUN 肾功指标检测。

### 2.2 高良姜有效成分及靶点的筛选

本研究中高良姜活性成分来源于夏彬等<sup>[7]</sup>的研究,通过微生信在线网站(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)的绘制 upset 图分析活性成分-靶点的重叠

关联特征。从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取高良姜活性成分的 SMILES 格式,导入 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swiss targetprediction.ch/>)预测潜在作用靶点,设置物种为“Homo sapiens”,预测结果的可能性(probability)>0。合并高良姜活性成分对应靶点与 Swiss Target Prediction 预测靶点,去重后通过 Cytoscape 3.10.2 软件绘制成分-靶点网络图。

### 2.3 SAKI 相关靶点及交集靶点的筛选

通过 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、TTD 数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)及 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>),分别以“sepsis-associated acute kidney injury”“acute kidney injury”为关键词检索 SAKI 相关靶点。整合 4 个数据库的检索结果并去重,获得 SAKI 的相关疾病靶点绘制 Venn 图。通过 Origin 2024 软件筛选二者交集靶点并绘制 Venn 图直观展示共同靶点。

### 2.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络及核心靶点的筛选

将交集靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)构建靶点网络,设置生物种类为“Homo sapiens”、置信度>0.4。随后通过 Cytoscape 3.10.2 软件构建 PPI 网络图,运用 CytoNCA 插件对网络进行拓扑分析,选取中介中心性(BC)、接近中心性(CC)、度值(DC)、特征向量中心性(EC)、局部平均连接度(LAC)作为筛选指标。每次筛选均保留各指标数值大于中位数的靶点,经 3 次筛选获得高良姜作用的关键靶点。

### 2.5 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

对交集靶点及核心靶点进行 GO 与 KEGG 通路富集分析,筛选标准均设为  $P < 0.05$ 。针对交集靶点,采用 R 4.5.2 软件编写代码进行富集分析,设置物种为“Homo sapiens”,获取靶点对应的 GO 及 KEGG 通路信息。针对核心靶点,通过微生信在线网站的“富集桑基气泡图”板块完成 GO 与 KEGG 通路富集分析,明确核心靶点参与的关键生物过程及信号通路。

### 2.6 分子对接以及分子动力学模拟

从 PubChem 数据库下载高良姜活性成分结构,PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)获取表皮生长

因子受体 (EGFR)、基质金属蛋白酶-9 (MMP9)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、雌激素受体 1 (ESR1) 等关键靶点的 PDB 结构, 经 AutoDock Vina 软件批量分子对接, 筛选出高结合活性的小分子-靶点组合。选取结合能最优的 EGFR 靶点进行精细对接: 通过 SPDBV\_4.10 补全 EGFR 蛋白氨基酸残基; 经 AutoDock Tools 1.5.6 进行去溶剂化、加氢、电荷赋值及结构优化 (均转化为 PDBQT 格式), 以天然配体结合口袋为对接区域完成精细对接并计算结合能。最后采用 GROMACS 2025.4 进行 100 ns 分子动力学模拟, 基于 CHARMM36 力场及 CGenFF 小分子力场参数, 经能量最小化、正则系综 (NVT) 与等温等压系综 (NPT) 平衡后, 通过 RMSD 分析结合动态稳定性。

### 2.7 统计学分析

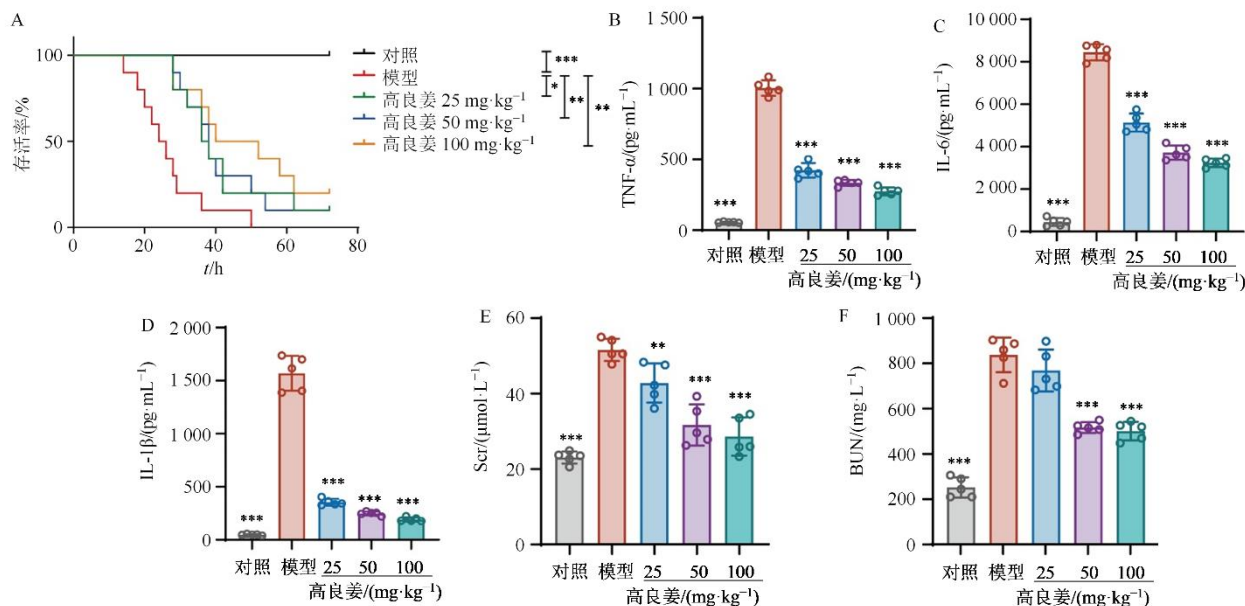
所有实验数据均采用 GraphPad Prism 10 软件进行图表绘制, 统计学分析通过 SPSS 25.0 软件完

成。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 小鼠生存率数据采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 生存曲线间的差异比较通过 Log-rank 检验判定。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 高良姜减轻脓毒症小鼠肾损伤

通过 ip LPS 构建 SAKI 小鼠模型, 采用不同剂量的高良姜治疗观察对 SAKI 小鼠的治疗作用。根据生存分析结果, 与对照组相比, 模型组小鼠生存率显著降低; 而高良姜低、中、高剂量组治疗后 SAKI 小鼠生存率均有提高。进一步检测小鼠血清中的炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ ) 水平发现, 与模型组比较, 不同剂量的高良姜治疗同样能明显抑制小鼠 SAKI 后的炎症反应 ( $P < 0.01$ 、0.001)。根据肾功损伤指标 (Scr、BUN) 检测发现, 中、高剂量的高良姜治疗可显著改善 SAKI 小鼠的肾功能 ( $P < 0.001$ )。见图 1。



A-LPS 造模后 72 h 生存率; B~D-造模后 24 h 血清炎症因子水平; E~F-造模后 24 h 肾功能损伤指标; 与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ 。

A-survival curve of 72 h after LPS modeling; B~D-serum inflammatory factor levels at 24 h after modeling; E~F-renal function injury index at 24 h after modeling; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs model group.

图 1 高良姜对 SAKI 小鼠的保护作用 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Fig. 1 Protective effect of *A. officinarum* on SAKI mice ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

### 3.2 高良姜有效成分的靶点筛选结果

本研究基于既往研究鉴定出的 29 种高良姜活性成分进行分析 (表 1)。经数据库筛选及合并去重后得到活性成分相关靶点共 613 个 (图 2)。upset 图清晰呈现这 29 种活性成分单独或组合作用下的

靶点基因数量分布特征 (图 3), 其中 7,2'-二羟基黄酮的作用靶点数量最多, 高达 36 个; 其次为芹菜素 (33 个靶点)、山柰酚-4-*O*-甲醚 (26 个靶点) 和高良姜素 (21 个靶点)。同时, 多成分共靶点特征显著, 结果显示多个靶点可被 2 种甚至更多种

表 1 高良姜活性成分

Table 1 Active components of *A. officinarum*

序号	成分	序号	成分
1	7,2'-二羟基黄酮 (7,2'-dihydroxyflavone)	16	乔松素 (pinocembrin)
2	山柰酚 (kaempferol)	17	5-羟基-1,7-二苯基-3-庚酮 (5-hydroxy-1,7-diphenyl-3-heptanone)
3	3-O-甲基山柰酚 (3-O-methylkaempferol)	18	芹菜素 (apigenin)
4	槲皮素 (quercetin)	19	油酸 (oleic acid)
5	1,7-双(4-羟基苯基)庚烷-3,5-二醇 [1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane-3,5-diol]	20	芦丁 (rutin)
6	白杨素 (chrysin)	21	四甲基儿茶素 (tetramethylcatechin)
7	柚皮素 (naringenin)	22	儿茶素 (catechin)
8	鹰嘴豆芽素 A (biochanin A)	23	3-O-甲基槲皮素 (3-O-methylquercetin)
9	异鼠李素 (isorhamnetin)	24	高良姜素 (galangin)
10	棕榈酸 (palmitic acid)	25	5-羟基-1,7-二苯基-6-庚烯-3-酮 (5-hydroxy-1,7-diphenyl-6-hepten-3-one)
11	香草醛 (vanillin)	26	山柰酚-4-O-甲醚 (kaempferol-4-O-methyl ether)
12	大黄素 (emodin)	27	六氢姜黄素 (hexahydrocurcumin)
13	1,7-二苯基-4-庚烯-3-酮 (1,7-diphenyl-4-hepten-3-one)	28	麦角异柯宁碱 (ergocornine)
14	黄豆黄素 (glycitein)	29	山柰酚-3-鼠李糖苷 (kaempferol-3-rhamnoside)
15	阿魏酸 (ferulic acid)		

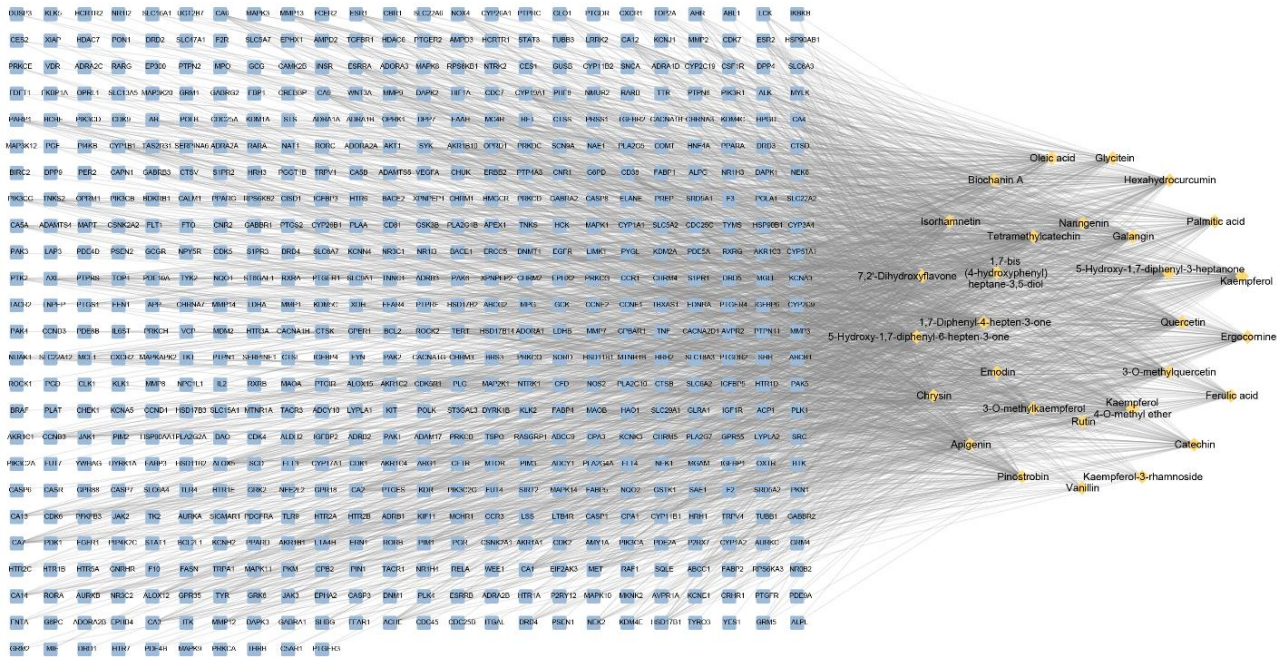


图 2 高良姜各成分靶点 Upset 图

Fig. 2 Upset diagram of each component target of *A. officinarum*

化合物同时作用, 进一步印证了成分间的协同调控网络。

3.3 SAKI 相关靶点及交集靶点筛选

通过 OMIM 数据库检索到 199 个 SAKI 的疾病靶点、GeneCards 数据库检索到 3 649 个 SAKI 的疾病靶点、TTD 数据库检索到 3 个 SAKI 的疾病靶

点, 以及 DisGeNET 数据库检索到 10 个 SAKI 的疾病靶点。整合上述检索结果, 去除重复靶点后, 获得 SAKI 相关疾病靶点共 3 791 个。通过 Origin 软件找出 613 个高良姜活性成分的靶点与 3 791 个 SAKI 疾病靶点的交集, 共筛选出 322 个交集靶点。见图 4。

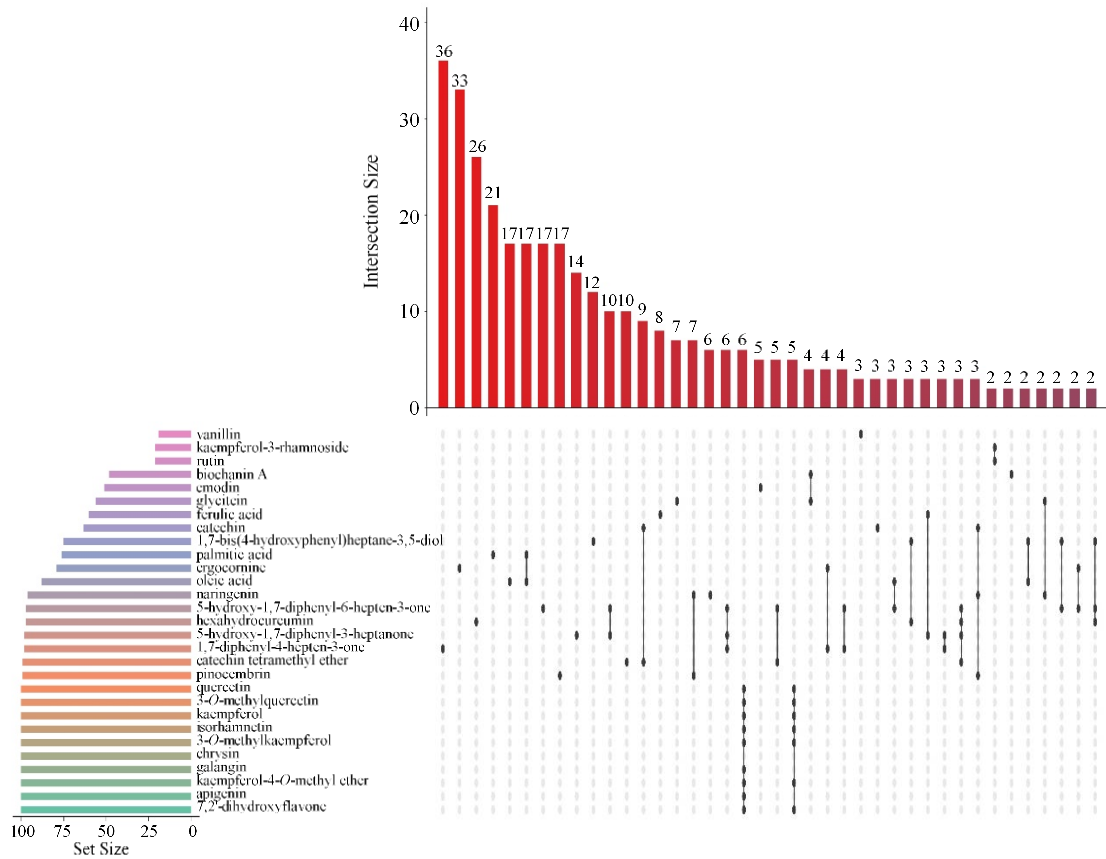


图 3 高良姜活性成分-靶点网络图

Fig. 3 Active components component-target of *A. officinarum* network diagram

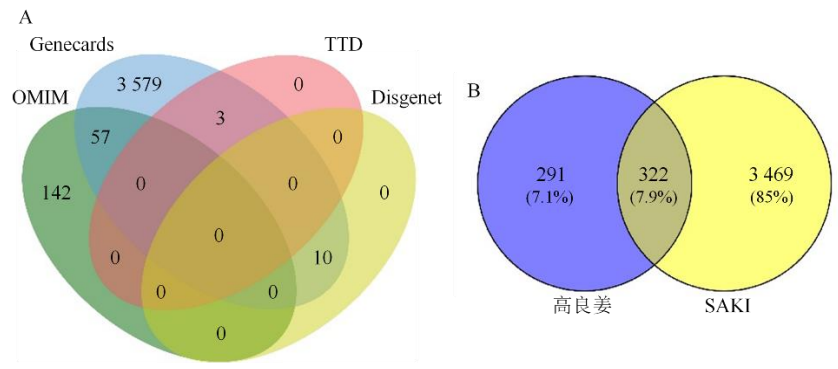


图 4 SAKI 靶点 (A) 及高良姜活性成分与 SAKI 疾病交集靶点 (B) Venn 图

Fig. 4 Venn diagram of SAKI targets (A) and intersection of active components from galangal and SAKI disease targets (B)

### 3.4 高良姜治疗 SAKI 的潜在靶点分析

通过 STRING 数据库构建高良姜治疗 SAKI 的靶点拓扑网络 (图 5) 以及构建 PPI 网络图 (图 6-A)。根据中介中心性 (BC)、接近中心性 (CC)、度值 (DC)、特征向量中心性 (EC)、局部平均连接度 (LAC) 等特性, 最终分析获得 12 个高良姜治疗 SAKI 的核心靶点, 分别是 STAT3、EGFR、CASP3、

HSP90AA1、HSP90AB1、MMP9、SRC、BCL2、TNF、ESR1、HIF1A、AKT1 (图 6-B、表 2)。

### 3.5 高良姜治疗 SAKI 靶点的 GO 与 KEGG 通路富集分析

为了明确高良姜治疗 SAKI 的作用机制, 对 322 个交集靶点进行 GO 功能富集分析、KEGG 通路富集分析。这些治疗靶点富集的生物学过程以丝裂原

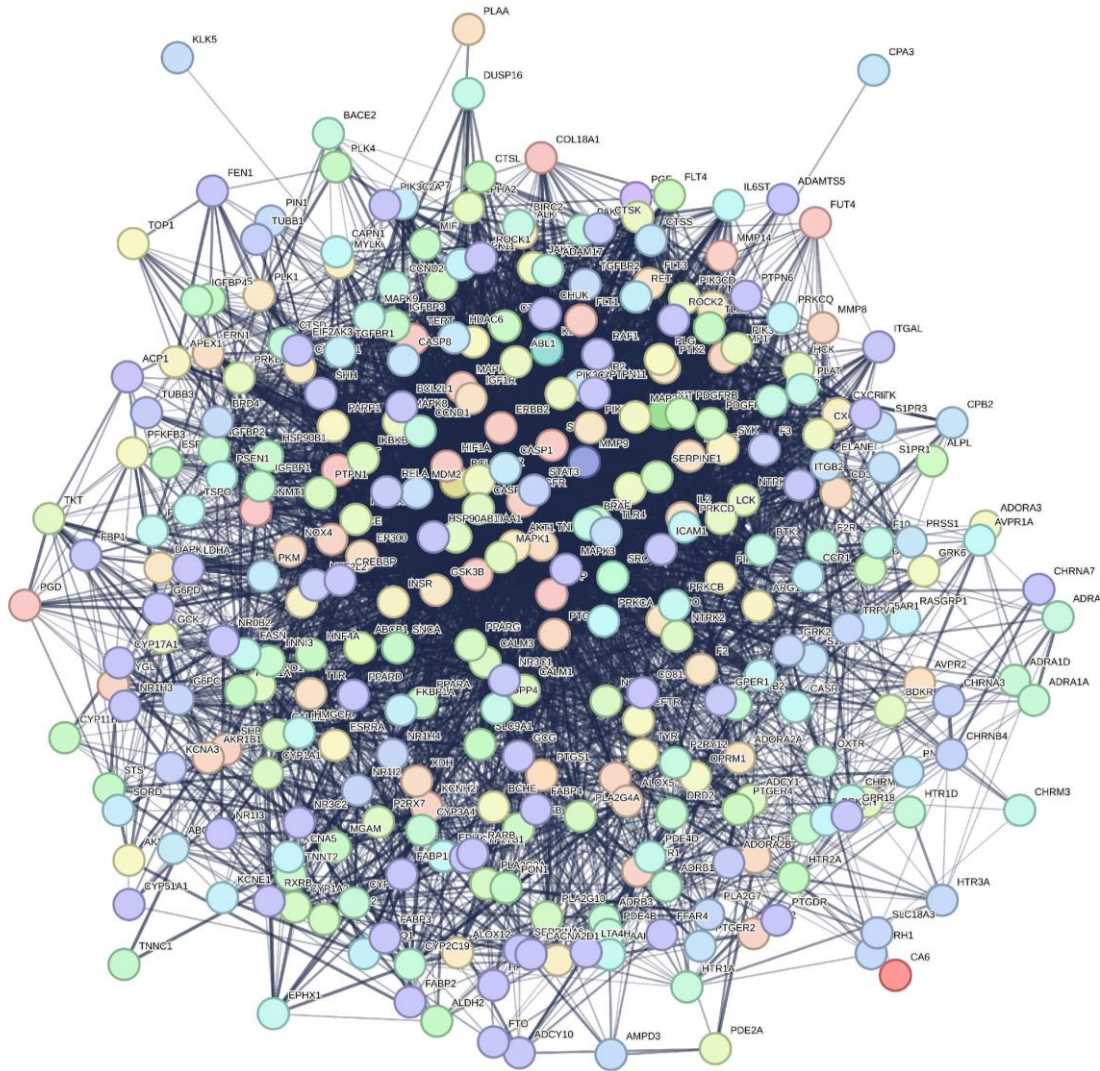


图 5 高良姜活性成分与 SAKI 交集靶点相互作用关系

Fig. 5 Interaction between active components of *A. officinarum* and SAKI intersection target

活化蛋白激酶 (MAPK) 级联反应正向调控、磷酸化正向调控等信号调控功能及对外源性物质的响应为主; 这些靶点主要分布于细胞的膜筏、膜微区、顶质膜等膜结构与囊泡腔室; 其分子功能则主要与组蛋白 H3 激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性等激酶活性相关 (图 7-A)。KEGG 通路分析这些治疗靶点多涉及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-丝氨酸和苏氨酸激酶 (Akt)、TNF、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 等信号通路, 其中 HIF-1 信号通路最为显著性 (图 7-B)。进一步对 12 个核心靶点进行 GO 功能富集分析、KEGG 通路富集分析明确不同靶点的功能特异性 (图 7-C、D), 如 BCL2、CASP3 直接参与“内在凋亡信号通路”, AKT1、STAT3 聚焦“一氧化氮代谢过程”及其调控功能, HIF1A、ESR1 关联

“miRNA 转录调控”等, 以及 TNF、STAT3 共同参与“TNF 信号通路”“IL-17 信号通路”, CASP3、BCL2 富集于“凋亡通路”“坏死性凋亡通路”, HIF1A、AKT1 定向调控“HIF-1 信号通路”, EGFR、ESR1 交叉参与“雌激素信号通路”“松弛素信号通路”等。综上, 高良姜可能通过核心靶点定向调控上述功能与通路, 从信号传导、凋亡调控、炎症抑制及缺氧应答等维度协同发挥对 SAKI 的保护作用。

### 3.6 高良姜治疗 SAKI 的核心靶点的分子对接及动力学模拟结果

利用 AutoDock Vina 软件筛选出高良姜活性成分均与多个核心靶点表现出较强结合活性, 其中 EGFR 与多个活性成分均表现为较高的结合潜力 (图 8)。其中 EGFR 与活性成分麦角异柯宁碱结合

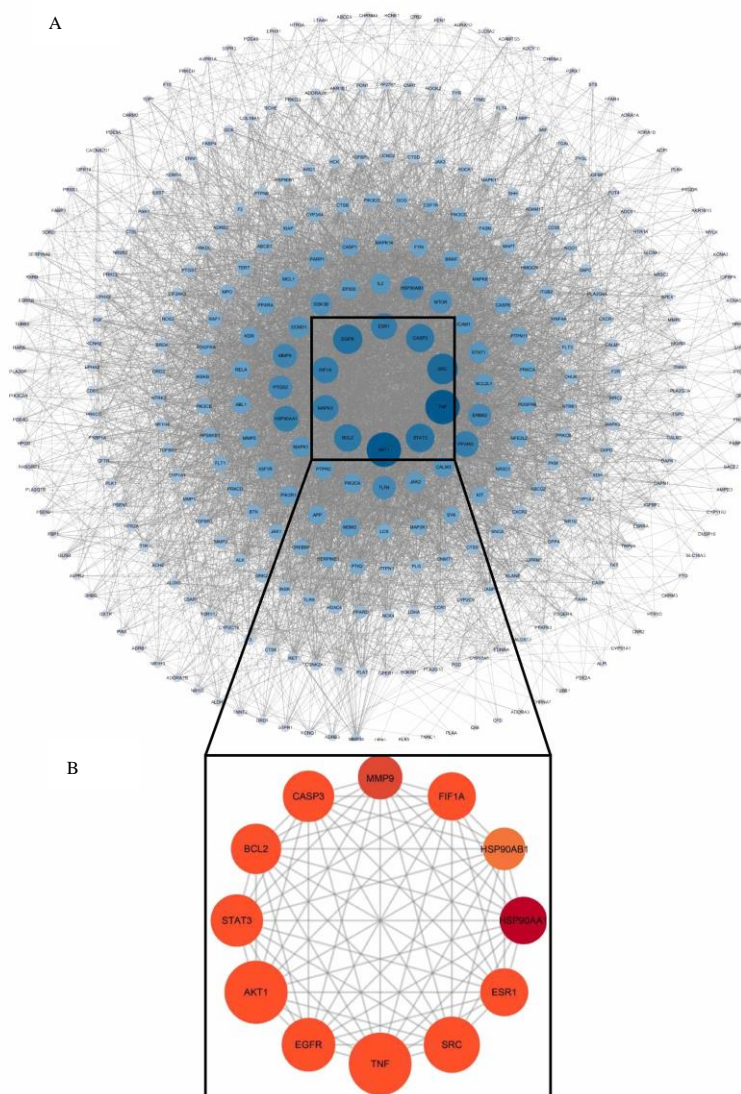


图 6 高良姜-SAKI 靶蛋白的 PPI 网络 (A) 及核心靶点 (B)  
 Fig. 6 PPI network (A) and core targets (B) of *A. officinarum* -SAKI target protein

表 2 12 个核心靶点的网络拓扑性质

Table 2 Network topological properties of 12 core targets

序号	靶点基因	Degree	LAC	EC	BC
1	<i>AKT1</i>	191	43.287 96	0.163 590	6 662.208
2	<i>TNF</i>	190	42.663 16	0.161 072	6 903.091
3	<i>SRC</i>	165	41.345 45	0.147 412	6 946.902
4	<i>EGFR</i>	156	46.371 79	0.152 833	2 883.894
5	<i>STAT3</i>	151	49.125 83	0.155 025	1 792.673
6	<i>CASP3</i>	147	47.129 25	0.149 348	2 154.206
7	<i>BCL2</i>	143	47.678 32	0.148 267	2 033.060
8	<i>HIF1A</i>	135	44.785 19	0.138375	2 024.784
9	<i>ESR1</i>	134	41.865 67	0.133 374	2 628.012
10	<i>HSP90AA1</i>	132	43.242 42	0.134 451	2 241.117
11	<i>MMP9</i>	121	42.876 03	0.125 972	1 495.007
12	<i>HSP90AB1</i>	114	41.263 16	0.122 165	1 455.478

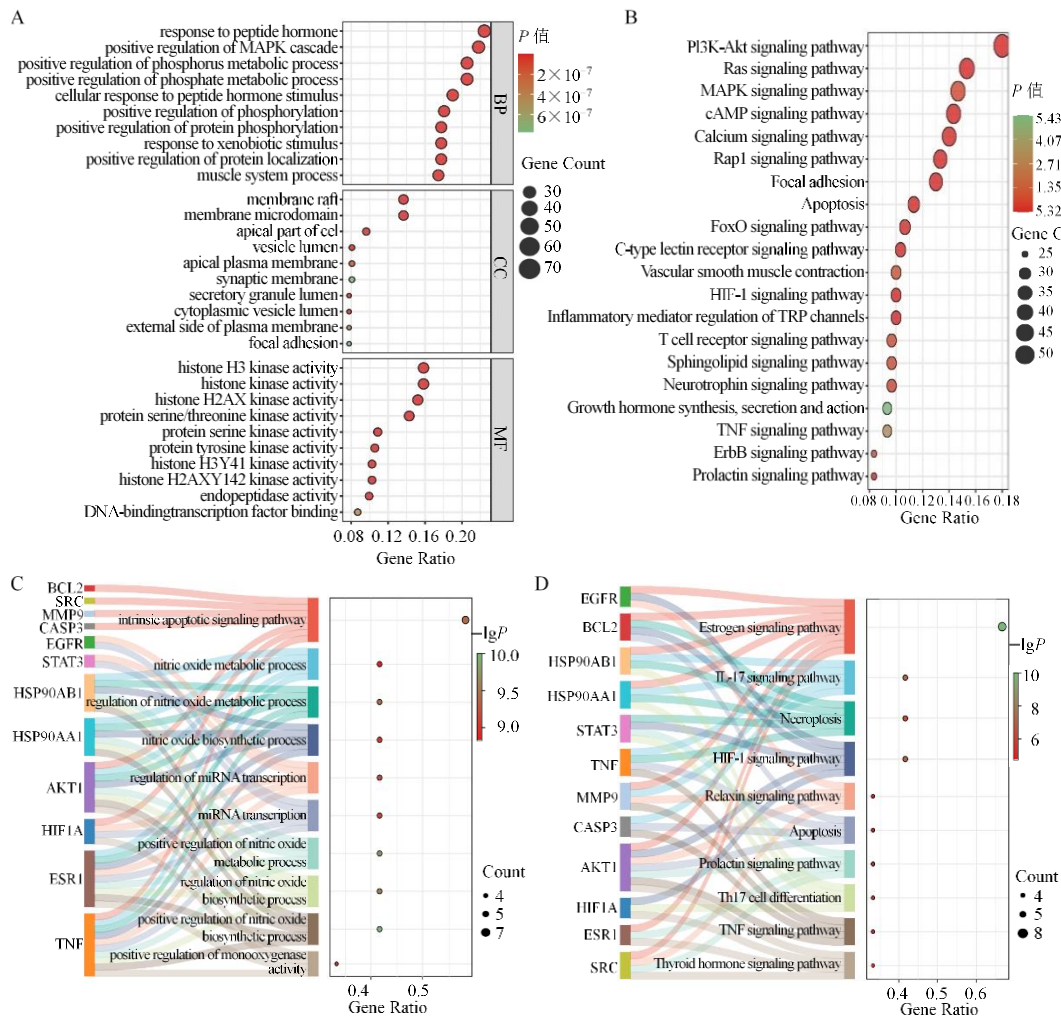


图 7 靶点 GO 功能与 KEGG 通路富集分析  
 Fig. 7 Target GO function and KEGG pathway enrichment analysis  
 A-交集靶点 GO 功能富集气泡图; B-交集靶点 KEGG 通路富集气泡图; C-核心靶点 GO 功能条目桑基图; D-核心靶点 KEGG 通路桑基图。  
 A-GO function enrichment bubble diagram of intersection target; B-enrichment bubble diagram of intersection target KEGG pathway; C-core target GO function entry sankey map; D-core target KEGG pathway sankey diagram.

图 7 靶点 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 Target GO function and KEGG pathway enrichment analysis

能最低, 达  $-42.22 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 结合活性最优; EGFR 与 7,2'-二羟基黄酮的结合能次之, 为  $-33.44 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。将 EGFR 与这 2 个小分子分别进行分子对接结果显示 (图 9-A、D), 麦角异柯宁碱能精准嵌入 EGFR 的天然配体口袋, 可与 EGFR 蛋白上的 SER-11、LYS-322 及 HIS-409 位点结合, 其相互作用以范德华力 (van der Waals)、Pi-阳离子相互作用 (Pi-cation) 及烷基相互作用 (Alkyl) 为主, 存在常规氢键; 7,2'-二羟基黄酮则与 EGFR 上的 LYS-407、GLN-408、HIS-409 及 ASP-34 位点结合, 相互作用包括常规氢键、Pi-阳离子相互作用及 Pi-烷基相互作用 (Pi-Alkyl), 存在受体-受体不利作用。分子动力学模拟结果显示, 两者结合的复合物在 100 ns 模拟周期

内, 蛋白质骨架的均方根偏差 (RMSD) 均稳定维持在 0.2~0.8 nm, 表现出具有良好的动态结构稳定性 (图 9-E、F)。

#### 4 讨论

本研究结合动物实验、网络药理学与分子对接技术, 系统探讨岭南中药高良姜对 SAKI 的治疗作用及潜在机制。研究表明, 高良姜能够显著改善 SAKI 小鼠的生存率、抑制炎症因子释放、改善肾功能指标。通过网络药理学分别筛选出高良姜活性成分、疾病靶点、交集靶点与核心靶点, 分子对接与动力学模拟进一步验证成分与靶点结合的稳定性。这些发现为高良姜在 SAKI 的治疗应用提供理论依据。

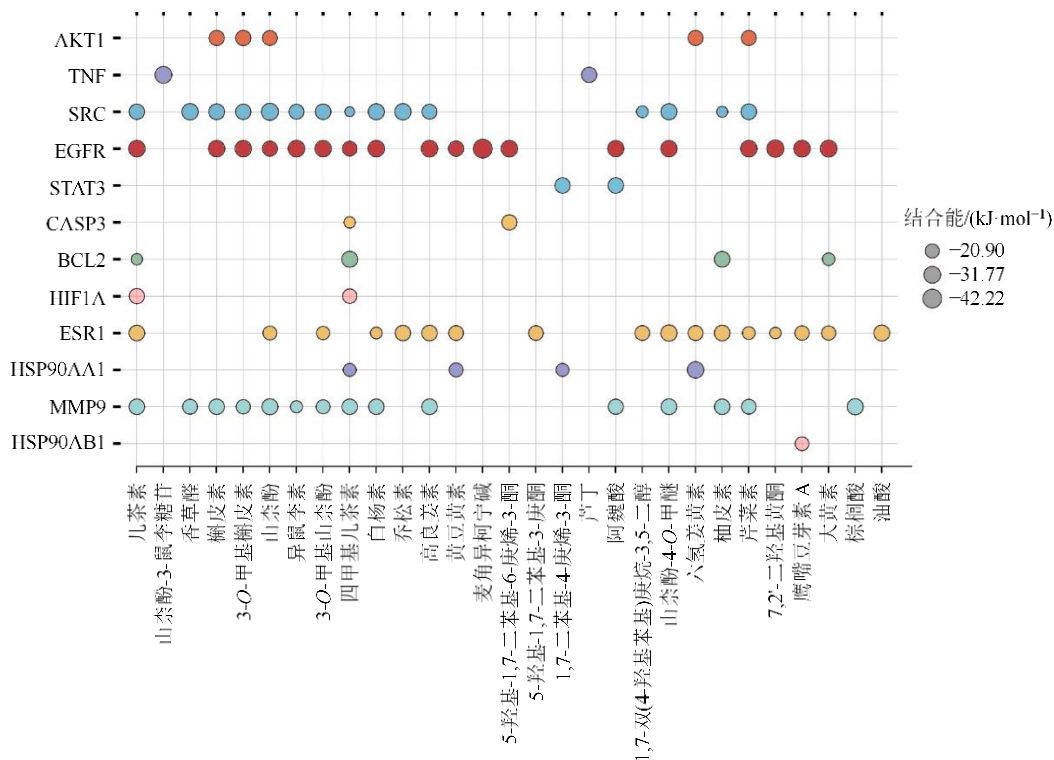


图 8 靶点与活性成分结合能热图

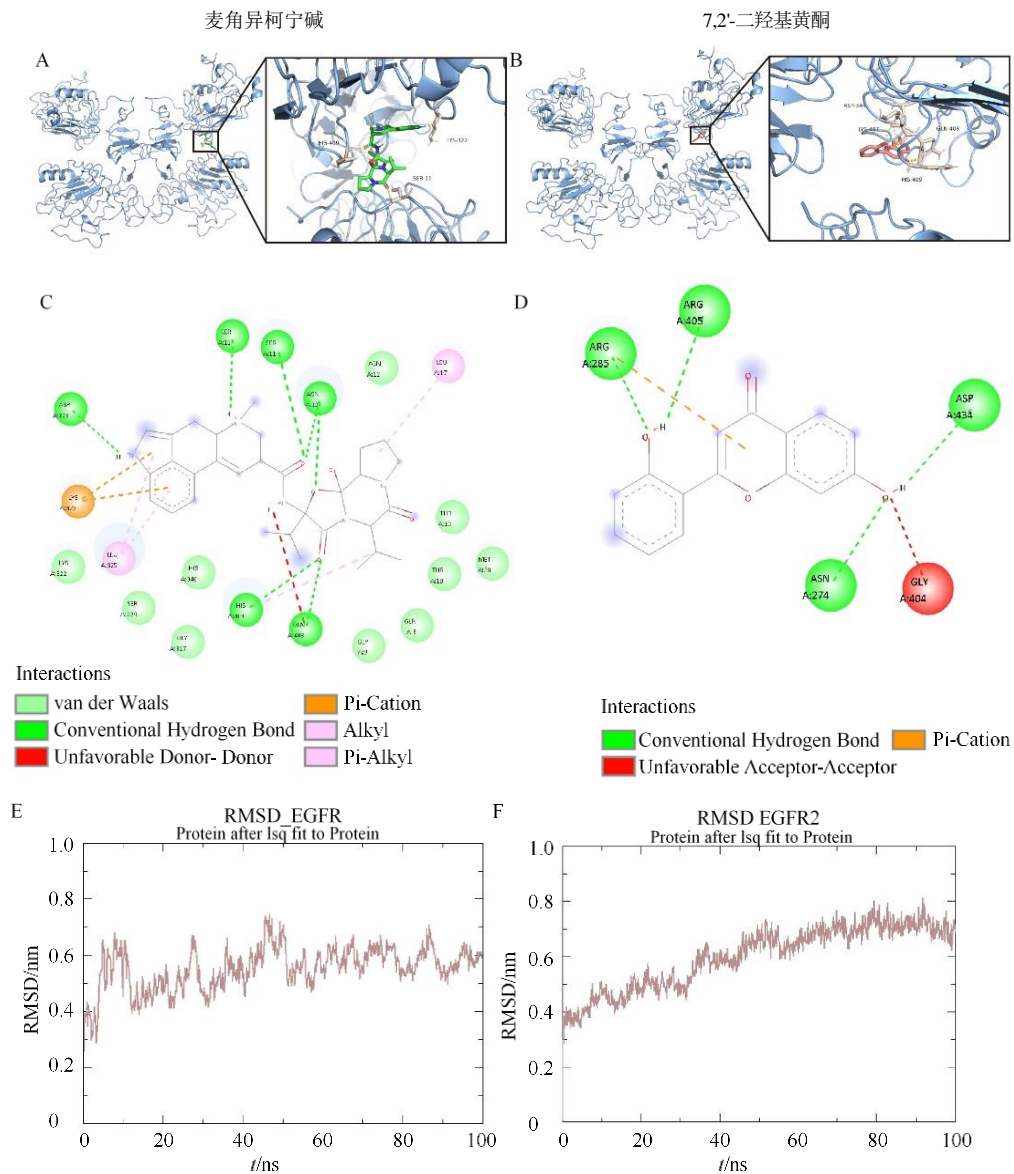
Fig. 8 Binding energy heat map of target and active ingredient

本研究首先采用 LPS 诱导的 SAKI 小鼠模型，验证高良姜对 SAKI 的治疗作用，该模型通过 ip LPS 模拟 SAKI 的病理生理过程，其核心机制与炎症、肾组织缺血缺氧及肾小管上皮细胞损伤等关键病理环节契合，为探究高良姜干预 SAKI 的作用机制提供体内实验基础。实验中高良姜的治疗剂量 (25、50、100 mg·kg<sup>-1</sup>) 通过连续 7 d 预处理的方式，确保药物在体内充分发挥作用，最终呈现剂量相关性的改善效应。Liu 等<sup>[18]</sup>认为促炎细胞因子如 IL-1 $\beta$  和 IL-18 会影响肾内皮细胞，导致微循环改变，最终导致 SAKI。van 等<sup>[19]</sup>总结到去除促炎细胞因子如 TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-12 和 IL-18，能有效保护器官损伤和死亡。结合结果来看，高良姜提取物不仅能提高脓毒症小鼠的生存率，还能显著抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎因子的释放，同时降低 Scr、BUN 水平，提示其保护作用可能通过调控炎症反应与肾组织损伤修复相关通路实现。然而，本研究采用的 LPS 诱导的脓毒症模型与临床脓毒症的复杂性仍存在一定差异，后续可进一步采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 等更贴近临床的脓毒症模型进行更深度的验证。

随后，本研究基于网络药理学与分子对接技

术，系统探究了高良姜干预 SAKI 的核心成分及潜在作用机制，完成“成分-靶点-通路”的解析。本研究直接采用夏彬等<sup>[17]</sup>研究中高良姜的 29 种活性成分，包括黄酮类、二苯基庚烷类、其他化合物，这一成分构成与刘爽等<sup>[20]</sup>结论一致，该团队通过超高效液相色谱 (UPLC) 技术测定高良姜的主要化学成分含量，包括黄酮类 (如高良姜素、山柰酚) 二苯基庚烷类如 5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-苯基-3-庚酮，佐证了该技术的科学性；王梓嘉等<sup>[21]</sup>系统梳理高良姜化学成分研究，明确黄酮类、二苯基庚烷类、挥发油类等其他化合物是高良姜的核心活性成分类别。

随后通过多数据库整合与生物信息学分析筛选出 613 个活性成分相关靶点、3 791 个 SAKI 相关疾病靶点、322 个交集靶点及 12 个核心靶点。对交集靶点、核心靶点分别进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析，以及通过桑基图可视化，为高良姜治疗 SAKI 的机制提供系统解释，结果显示高良姜的核心调控效应主要聚焦信号传导、凋亡调控、炎症抑制及缺氧应答等维度。既往研究已证实上述机制通路在 SAKI 发病机制中的核心作用：STAT3 信号通



A~B-分子对接模式图; C~D-关键氨基酸残基及作用力示意图; E~F-100 ns 分子动力学 RMSD 曲线。

A~B-molecular docking mode diagram; C~D-key amino acid residues and force diagram; E~F-100 ns molecular dynamics RMSD curve.

图 9 分子对接及动力学模拟

Fig. 9 Molecular docking and dynamic simulation

路异常激活导致 SAKI 的发生, 抑制 STAT3 磷酸化可缓解肾脏炎症、氧化应激和凋亡, 最终改善肾损伤<sup>[22-24]</sup>; Sun 等<sup>[25]</sup>也明确通过减少中性粒细胞浸润和抑制 NF- $\kappa$ B/STAT3/MAPK 激活, 能够减少急性肾损伤; Wu 等<sup>[26]</sup>发现, 持续感染和炎症刺激会导致自噬水平减少, 进而引发肾小管细胞受损, 以及细胞凋亡、焦冻、死亡和循环系统的炎症因子协同作用而诱发 AKI; 而 AMPK/SIRT3 通路被证实可调控过度炎症、氧化应激和细胞凋亡<sup>[27-28]</sup>, 因此靶向调控相关通路及表达, 可以改善肾组织病理损伤和肾功能,

减少炎症反应, 从而干预 SAKI。在高良姜相关研究中, Lu 等<sup>[29]</sup>已证实高良姜可以通过抑制 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族吡林结构域蛋白 3 (NLRP3) 的激活, 缓解肾脏炎症反应; Wang 等<sup>[30]</sup>系统总结到, 高良姜抗炎抗菌及治疗疾病主要与调控 PI3K/Akt、MAPK、NF- $\kappa$ B、核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nfr-2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 等信号通路相关。本研究在 12 个核心靶点中筛选出结合活性最优的活性成分麦角异柯宁碱、7,2'-二羟基黄酮与 EGFR 进行分子对

接与动力学模拟,结果均提示其结合力强、稳定,表明二者结合潜能大,这也为高良姜活性成分与关键靶点的特异性相互作用提供了生物学结构证据。

本研究立足岭南特色中药资源,通过多技术融合,阐明了高良姜治疗 SAKI 的核心成分、关键靶点及协同通路。本研究力争将中药“多成分协同”特征与 SAKI 异质性病例机制相结合,构建出“成分-靶点-通路-疾病”的完整逻辑链,突破了传统单一靶点难以匹配复杂病理网络的局限,挖掘了地域药材在重症领域的潜力,为后续开发岭南药材奠定基础。同时,本研究仍存在一定不足:除模型局限性外,未对核心成分进行单独体内外验证,其具体调控机制仍需深入探究,未来计划开展核心成分的靶向验证实验,明确其高良姜对 SAKI 后肾脏细胞凋亡、氧化应激的直接影响,为高良姜的临床转化提供更充分的证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Zarbock A, Nadim M K, Pickkers P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup [J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(6): 401-417.
- [3] White K C, Serpa-Neto A, Hurford R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: Incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study [J]. Intensive Care Med, 2023, 49(9): 1079-1089.
- [4] Peerapornratana S, Manrique-Caballero C L, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. Kidney Int, 2019, 96(5): 1083-1099.
- [5] Poston J T, Koyner J L. Sepsis associated acute kidney injury [J]. BMJ, 2019, 364: k4891.
- [6] 孙园园, 冯剑, 魏建和, 等. 经典名方中高良姜的本草考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 94-103.  
Sun Y Y, Feng J, Wei J H, et al. Herbal textual research on *Alpiniae Officinarum Rhizoma* in famous classical formulas [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(5): 94-103.
- [7] Lei X, Wang J P, Zuo K, et al. *Alpinia officinarum* Hance: A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry, pharmacokinetic and pharmacology [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1414635.
- [8] 王晓晴, 孙允红, 赵方舒, 等. 高良姜素的药理作用及机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(8): 115-120.  
Wang X Q, Sun Y H, Zhao F S, et al. Research progress on mechanism and pharmacological activities of galangin [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(8): 115-120.
- [9] 张数数, 霍仕霞, 李滨, 等. 基于斑马鱼模型的高良姜素安全性评价研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(9): 1919-1928.  
Zhang S S, Huo S X, Li B, et al. Safety evaluation of galangin based on zebrafish model [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(9): 1919-1928.
- [10] Shi Y, Yang X B, Jiang H, et al. *Alpinia officinarum* Hance extract relieved sepsis-induced myocardial ferroptosis and inflammation by inhibiting lncRNA MIAT/TRAF6/NF- $\kappa$ B axis [J]. Allergol Immunopathol, 2024, 52(5): 21-28.
- [11] 宫璞, 王晴. 高良姜素调节 YAP/TAZ 信号通路对肾病综合征大鼠细胞凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(21): 5296-5300.  
Gong P, Wang Q. Effect of galangin on YAP/TAZ signaling pathway and apoptosis in rats with nephrotic syndrome [J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(21): 5296-5300.
- [12] 秦鹏, 厉珊. 高良姜素调节 SphK1/S1P 信号通路对系膜增生性肾小球肾炎大鼠的治疗作用 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(15): 3749-3753.  
Qin P, Li S. Therapeutic effect of galangin on regulating SphK1/S1P signaling pathway in rats with mesangial proliferative glomerulonephritis [J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(15): 3749-3753.
- [13] 张秋霞, 许春梅, 林文静, 等. 高良姜素调节 SDF-1/CXCR4 信号通路对肾病综合征大鼠免疫功能的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(8): 1945-1950.  
Zhang Q X, Xu C M, Lin W J, et al. Effect of galangin on immune function in nephrotic syndrome rats by regulating SDF-1/CXCR4 signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2025, 41(8): 1945-1950.
- [14] Noor F, Asif M, Ali Ashfaq U, et al. Machine learning for synergistic network pharmacology: A comprehensive overview [J]. Brief Bioinform, 2023, 24(3): bbad120.
- [15] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的研究应用与挑战 [J]. 中草药, 2024: 55(12): 4204-4213.  
Liao Y N, Zhao K L, Guo H W. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024: 55(12): 4204-4213.
- [16] Shi Y, Yang X, Jiang H, et al. *Alpinia officinarum* Hance extract relieved sepsis-induced myocardial ferroptosis and inflammation by inhibiting lncRNA MIAT/TRAF6/NF- $\kappa$ B axis [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2024, 52(5): 21-28.
- [17] 夏彬, 陈江龙, 王金辉, 等. 基于网络药理学和实验验证研究高良姜甲醇提取物通过 MAPK 途径抑制铁死亡

- 改善顺铂诱导的急性肾损伤的机制 [J]. 中南药学, 2025, 23(5): 1315-1325.
- Xia B, Chen J L, Wang J H, et al. Methanol extract of *Alpinia officinarum* Hance inhibits ferroptosis via the MAPK pathway to ameliorate cisplatin-induced acute kidney injury based on network pharmacology and experiment validation [J]. *Cent South Pharm*, 2025, 23(5): 1315-1325.
- [18] Liu A B, Tan B, Yang P, et al. The role of inflammatory response and metabolic reprogramming in sepsis-associated acute kidney injury: Mechanistic insights and therapeutic potential [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1487576.
- [19] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga W J. The immunology of sepsis [J]. *Immunity*, 2021, 54(11): 2450-2464.
- [20] 刘爽, 朱小玲, 孙国园, 等. 基于味觉信息和超高效液相色谱的高良姜质量标志物筛选 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(4): 1757-1763.
- Liu S, Zhu X L, Sun G Y, et al. Screening of galangal quality markers based on taste information and ultra performance liquid chromatography [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 39(4): 1757-1763.
- [21] 王梓嘉, 陈金香, 常端培, 等. 高良姜质量控制现状及 Q-Marker 预测分析 [J/OL]. *中华中医药学刊*. (2025-09-02) [2026-04-07]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250901.1548.002>.
- Wang Z J, Chen J X, Chang D Y, et al. Quality control status and Q-Marker predictive analysis of *Alpinia officinarum* Hance [J/OL]. *Chin J Tradit Chin Med*. (2025-09-02) [2026-04-07]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250901.1548.002>.
- [22] Zhu H K, Wang X J, Wang X X, et al. Curcumin attenuates inflammation and cell apoptosis through regulating NF- $\kappa$ B and JAK2/STAT3 signaling pathway against acute kidney injury [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(15): 1941-1951.
- [23] Jiang J H, Hu B J, Chung C S, et al. SHP2 inhibitor PHPS1 ameliorates acute kidney injury by Erk1/2-STAT3 signaling in a combined murine hemorrhage followed by septic challenge model [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 89.
- [24] Yun Y, Chen J Y, Wang X J, et al. Tofacitinib ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by blocking the JAK-STAT1/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8877056.
- [25] Sun S J, Wang J M, Wang J X, et al. Maresin 1 mitigates sepsis-associated acute kidney injury in mice via inhibition of the NF- $\kappa$ B/STAT3/MAPK pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1323.
- [26] Wu Z F, Deng J H, Zhou H W, et al. Programmed cell death in sepsis associated acute kidney injury [J]. *Front Med*, 2022, 9: 883028.
- [27] Yang L T, Wang B, Guo F, et al. FFAR4 improves the senescence of tubular epithelial cells by AMPK/Sirt3 signaling in acute kidney injury [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 384.
- [28] Liu Z W, Liu H, Xiao L, et al. STC-1 ameliorates renal injury in diabetic nephropathy by inhibiting the expression of BNIP3 through the AMPK/SIRT3 pathway [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(5): 684-697.
- [29] Lu H, Yao H, Zou R, et al. Galangin suppresses renal inflammation via the inhibition of NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt and NLRP3 in uric acid treated NRK-52E tubular epithelial cells [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3018357.
- [30] Wang D B, Chen J R, Pu L, et al. Galangin: A food-derived flavonoid with therapeutic potential against a wide spectrum of diseases [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5700-5723.

[责任编辑 齐静雯]