

基于 R 语言数据挖掘、网络药理学及分子动力学模拟探讨国家专利中药复方治疗病毒性心肌炎的用药规律及作用机制

范继雯^{1,3}, 张祥², 郁丘婷², 胡春蕊², 李智全¹, 肖地金¹, 陈昕琳^{2,3*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330000

2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

3. 上海中医药大学附属龙华医院江西医院, 江西 南昌 330000

摘要: 目的 基于 R 语言数据挖掘、网络药理学及分子动力学模拟探讨国家专利中药复方治疗病毒性心肌炎 (VMC) 的用药规律及作用机制。方法 通过检索国家知识产权局专利数据库收集有关中药治疗 VMC 的专利复方, 运用 R 语言进行频次、性味归经、关联规则和聚类分析, 并获取核心药组。同时运用网络药理学筛选核心药组的活性成分及作用靶点, 采用分子对接和分子动力学模拟加以验证。结果 共纳入国家专利中药复方 299 首, 涉及中药 679 味。高频药物有黄芪、丹参等。其以性温、味甘常见, 多归心、肺经。关联分析得到 2 阶关联中药有“丹参-黄芪”等, 3 阶有“丹参-五味子-黄芪”等; 聚类分析得到人参-白术-远志-川芎-当归、甘草-地黄-茯苓-酸枣仁等 5 首新处方; 筛选出核心药组为丹参-五味子-黄芪。网络药理学表明核心药组治疗 VMC 的主要活性成分有槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮 II_A、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇、异鼠李素、隐丹参酮等; 核心靶点有蛋白激酶 B 抗体 1 (AKT1)、白细胞介素 1 β (IL1 β)、肿瘤蛋白 53 (TP53)、IL6、肿瘤坏死因子 (TNF)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 等; 主要作用于 TNF、IL-17 信号通路等。分子对接结果显示, 隐丹参酮与 MMP9 结合活性最优, 分子动力学模拟进一步证实隐丹参酮与 MMP9 稳定且紧密结合。结论 国家专利中药复方治疗 VMC 多采用丹参-五味子-黄芪核心药组, 其槲皮素、隐丹参酮等核心活性成分通过作用于 AKT1、TP53、TNF、MMP9 等关键靶点, 调控 TNF、IL-17 等信号通路, 干预 VMC “炎症-凋亡-纤维化” 核心病理环节, 从而发挥治疗作用。

关键词: 专利复方; 病毒性心肌炎; R 语言数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学模拟; 隐丹参酮

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1234-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.013

Investigating medicinal patterns and mechanisms of action of national patent traditional Chinese medicine formulas in treatment of viral myocarditis: Insights from R language data mining, network pharmacology, and molecular dynamics simulations

FAN Jiwen^{1,3}, ZHANG Xiang², YU Qiuting², HU Chunrui², LI Zhiquan¹, XIAO Dijin¹, CHEN Xinlin^{2,3}

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330000, China

2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

3. Jiangxi Hospital of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330000, China

Abstract: Objective To investigate the prescription patterns and potential mechanisms of action of patented Chinese herbal formulas in the treatment of viral myocarditis (VMC) using R language-based data mining and a network pharmacology approach. **Methods** Through retrieving the patent database of the National Intellectual Property Administration, patent formulas for treating VMC with traditional Chinese medicine were collected. Using R language, frequency analysis, analysis of medicinal properties, flavors and meridian tropisms, association rule mining, and cluster analysis were conducted to identify the core herb combination. Furthermore, network pharmacology was employed to screen the active components and targets of the core combination, with validation through

收稿日期: 2025-10-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82574969)

作者简介: 范继雯 (1998—), 博士研究生, 主要从事中医药防治心血管疾病研究。E-mail: 1093741395@qq.com

*通信作者: 陈昕琳, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: heal7374@163.com

molecular docking and molecular dynamics simulations. **Results** A total of 299 national patented Chinese herbal compound prescriptions were included, involving 679 distinct herbs. High-frequency herbs included *Astragalus membranaceus* and *Salvia miltiorrhiza*. The herbal properties were predominantly warm, with sweet flavor being the most common, and the herbs primarily acted on the Heart and Lung meridians. Association analysis identified two-herb combinations such as “*S. miltiorrhiza*-*A. membranaceus*” and three-herb combinations like “*S. miltiorrhiza*-*Schisandra chinensis*-*A. membranaceus*”. Cluster analysis yielded five new prescriptions, including “*Panax ginseng*-*Atractylodes macrocephala*-*Polygala tenuifolia*-*Ligusticum chuanxiong*-*Angelica sinensis*” “*Glycyrrhiza uralensis*-*Rehmannia glutinosa*-*Poria cocos*-*Ziziphus jujuba* var. *spinosa*”, and “*Forsythia suspense*-*Lonicera japonica*-*Isatis indigotica*”. The core herbal combination identified was *S. miltiorrhiza*-*S. chinensis*-*A. membranaceus*. Network pharmacology results indicated that the primary active components of this core combination for treating VMC included quercetin, kaempferol, luteolin, tanshinone II_A, 7-*O*-methylisomucronulatol, isorhamnetin, and cryptotanshinone. The core therapeutic targets were AKT1, IL1B, TP53, IL6, TNF, CASP3, and MMP9, primarily acting on the TNF signaling pathway and IL-17 signaling pathway. Molecular docking results demonstrated that cryptotanshinone, an active component of the herbal combination, exhibited the strongest binding affinity with MMP9. Molecular dynamics simulations further confirmed the stable and tight binding between cryptotanshinone and MMP9. **Conclusion** The core herbal combination of *S. miltiorrhiza*-*S. chinensis*-*A. membranaceus* is commonly used in national patented Chinese herbal compounds for treating VMC. Its core active components, such as quercetin and cryptotanshinone, exert therapeutic effects by targeting key molecules including AKT1, TP53, TNF, and MMP9, regulating signaling pathways such as TNF and IL-17, and intervening in the core pathological processes of VMC—inflammation, apoptosis, and fibrosis.

Key words: patented formula; viral myocarditis; R language data mining; network pharmacology; molecular docking; molecular dynamics simulation; cryptotanshinone

病毒性心肌炎 (VMC) 是因病毒感染致心肌出现炎症病变的疾病, 在该病症中, 柯萨奇病毒 B3 (CVB3) 是最主要的致病原因^[1]。其他病原体还包括肠道病毒、腺病毒以及疱疹病毒等多种病毒^[2]。流行病学数据显示, VMC 的全球发病率为每 10 万人中有 10~22 例^[3]。约有 20% 的患者在接受免疫抑制、抗病毒治疗后, 仍发展为心力衰竭与扩张型心肌病^[4]。鉴于当前缺少治疗 VMC 的特效手段, 系统探索及总结有效的治疗方案具有重要意义^[5]。大量研究证实, 中医药干预 VMC 具有显著的临床优势与良好的安全性^[6-8]。中药复方是中医药知识体系的重要载体, 在国家专利数据中占据关键地位, 深入挖掘其组方规律与科学内涵, 可为创新药物的研发提供关键线索与方向指引。本研究以治疗 VMC 的国家专利中药复方为研究对象, 引入数据挖掘得出核心药组, 再进一步整合网络药理学及分子动力学模拟方法, 多维度探讨核心药组治疗 VMC 的微观机制, 进而为临床诊疗方案的优化提供坚实的理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 来源 收集国家知识产权局专利数据库 (<https://pss-system.eponline.cnipa.gov.cn>) 中治疗 VMC 的相关中药专利复方。在高级查询页面, 将专利类型同时选定为“发明公布”和“发明授权”, 分

别以“病毒性心肌炎 and 中药”“病毒性心肌炎 and 中医”为名称来检索自建库至 2025 年 6 月 30 日有关治疗 VMC 的中药专利复方。

1.1.2 纳入标准 ①应用类型为内服, 包括中药颗粒剂、汤剂、丸剂等; ②中药复方专利的处方有完整的药物组成; ③复方专利摘要中明确治疗 VMC。

1.1.3 排除标准 排除食品、保健品、茶品类专利等。

1.1.4 数据录入与校对 使用 Microsoft Excel 软件录入全部专利复方, 完成初步统计。根据 2020 年版《中国药典》^[9]、《中药大辞典》^[10]、《全国中草药汇编》^[11]、《中华本草》^[12]对中药名称进行规范并录入。先依据《中国药典》, 其次参照《中药大辞典》《全国中草药汇编》《中华本草》。未被上述文献收录者, 不进行性味归经分析。所有复方的检索、录入、筛选规范由 3 名研究员执行, 另设 1 名研究员审核。

1.1.5 数据统计处理方法 统计药物的性味归经绘制雷达图。用 R studio 软件实施频数与关联规则分析。频数前 20 位的中药进行层次聚类分析, 绘制相应树状图及聚类热图。

1.2 网络药理学

1.2.1 核心药组的中药活性成分及靶点筛选 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)、中医药分子机制生物信息学分析工具 (BATMAN-TCM) 及中医药整合数据库 (TCMID) 检索核心药组的成分。

以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 且类药性 (DL) ≥ 0.18 为标准筛选活性成分^[13-14]。获取活性成分的 SMILES 结构式, 导入 SwissTargetPrediction 数据库预测潜在靶点, 结果存为 Excel 文件去重汇总。

1.2.2 VMC 疾病靶点的筛选 以“Viral myocarditis”为关键词, 分别在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com>) 数据库获取 VMC 疾病靶点, 去重和标准化处理。用 Venny 2.1.0 平台 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/veny>) 获取药物与疾病的交集靶点。

1.2.3 “药物-成分-靶点”构建及蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析 使用 Cytoscape 软件构建药物-成分-靶点网络^[15]。调用软件的“analyze network”功能, 计算节点的 Betweenness、Closeness、度 (degree) 值拓扑参数。将交集靶点输入 STRING 网站 (<http://stringdb.org/>), 构建 PPI 网络, 物种设置为“Homo sapiens”, 置信区间 ≥ 0.4 , 结果导入 Cytoscape 软件, 构建 PPI 网络^[16]。经 Centiscape 插件拓扑分析后, 以度值为标准, 筛选治疗 VMC 核心靶点。

1.2.4 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 将“1.2.3”确定的核心靶点导入注释、可视化和集成发现数据库 (DAVID) 进行 GO 与 KEGG 富集分析。选取生物过程 (BP)、细胞组成 (CC) 和分子功能 (MF) 中富集最显著的 10 个条目, 及 KEGG 通路中富集最显著的 20 条进行可视化, 制作条形图和气泡图。

1.2.5 分子对接 将“1.2.3”中确定的核心成分和

核心靶点进行分子对接验证。在 Pubchem 数据库中获取核心成分 3D 结构 sdf 文件。通过 OpenBabel 将 sdf 文件转换为 pdb 格式。从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 获取的蛋白质结构。采用 AutoDockTools 软件进行分子对接^[17], 使用 PyMOL 软件可视化。

1.2.6 分子动力学模拟 基于“1.2.5”筛选结果, 采用 YASARA v10.3.16 对结合能中较优的配体-靶点复合物进行分子动力学模拟, 具体流程如下^[18-19]。

①起始结构准备: 从分子对接结果中选择结合能较低的配体构象。②力场与溶剂化设置: 选择 AMBER03 优化蛋白质-配体能量。填充 TIP3P 水分子 (密度 $0.997 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$), 添加 0.9% NaCl 模拟生理离子环境。③动力学参数配置: 模拟时长 100 000 ps (100 ns)、温度 310 K (NVT 系综, Langevin 控温) 模拟生理条件; pH 7.4。④能量最小化: 梯度下降法 (500 步) 优化初始结构。⑤运行与数据采集: 每 1 ps 保存轨迹快照 (.sim 格式)。⑥关键输出指标: 均方根偏差 (RMSD) 评估整体构象稳定性, 均方根波动 (RMSF) 分析活性位点残基的局部动态波动。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 高频用药统计 本研究最终纳入 299 项符合标准的专利, 涵盖 679 味中药, 总用药频次 3 906 次。平均每方用药 13.06 味。其中, 使用频率高于 1% 的中药有 21 味, 其累计频次为 1 422 次, 占总频次的 36.41%。频次最高前 5 位中药为: 黄芪 (128 次, 占 3.2%)、丹参 (111 次, 占 2.8%)、麦冬 (108 次, 占 2.7%)、五味子 (106 次, 占 2.7%) 与桂枝 (77 次, 占 1.9%)。见表 1。

表 1 国家专利中药复方治疗 VMC 的高频用药统计

Table 1 High-frequency medication statistics of traditional Chinese medicine formulas for treatment of VMC in national patents

序号	药物	频次	频率/%	序号	药物	频次	频率/%
1	黄芪	128	3.2	12	人参	62	1.5
2	丹参	111	2.8	13	连翘	57	1.4
3	麦冬	108	2.7	14	黄连	49	1.2
4	五味子	106	2.7	15	远志	48	1.2
5	桂枝	77	1.9	16	板蓝根	47	1.2
6	金银花	76	1.9	17	茯苓	47	1.2
7	炙甘草	71	1.8	18	酸枣仁	47	1.2
8	当归	68	1.7	19	地黄	45	1.1
9	甘草	66	1.6	20	白术	44	1.1
10	党参	63	1.6	21	玉竹	40	1.1
11	川芎	62	1.5				

2.1.2 中药性味归经统计 四气累计频次为 3 487 次，其中温性（868，24.89%）、平性（764，21.90%）与寒性（698，20.02%）位列前 3；五味累计频次 5 197 次，位居前 3 的为甘味（1 946，37.44%）、苦味（1 290，24.82%）与辛味（962，18.51%）；归经累计频次为 8 709 次，心经（1 780，20.44%）、肺经

（1 672，19.20%）与肝经（1 312，15.06%）是药物最主要的归经。见图 1。

2.1.3 关联规则分析 使用 R studio 软件中 Apriori 函数，对 679 味中药进行关联规则分析。参数设定为：最低支持度 0.07，最低置信度 0.6，以支持度降序排列。结果分别列于表 2、3。

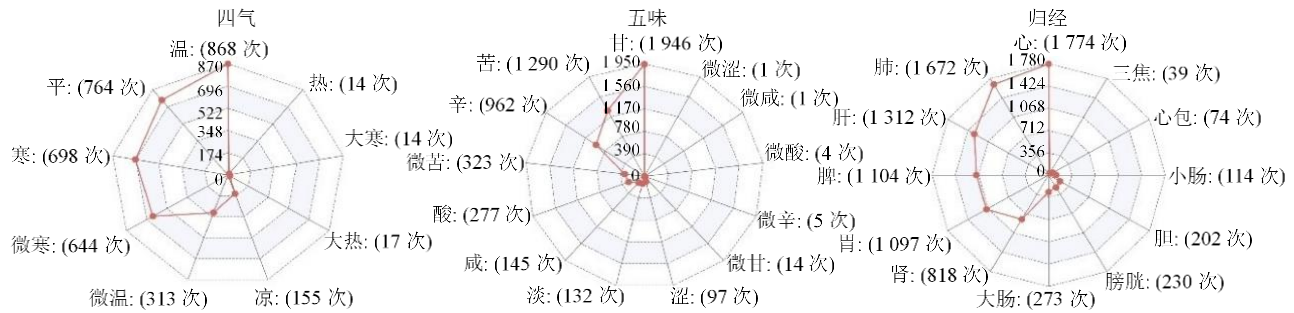


图 1 国家专利中药复方治疗 VMC 的性味归经统计

Fig. 1 Statistical analysis of properties, flavors, and meridian tropisms of traditional Chinese medicine formulas for treatment of VMC in national patents

2.1.4 中药聚类分析 应用 R studio 软件基于 Apriori 算法，对频数前 20 位的中药进行聚类分析，共得到 5 个有效聚类群集。C1：人参、白术、远志、川芎、当归；C2：甘草、地黄、茯苓、酸枣仁；C3：连翘、金银花、板蓝根；C4：黄连、党参；C5：丹参、五味子、麦冬、黄芪、炙甘草、桂枝。见图 2。进一步验证高频药物间的内在关联，用 R 语言绘制聚类热图（图 3）。其色标表示高频药物间距离，取值范围为 0~1，为无量纲值；数值越接近 0，表示药物间共现模式越接近，越接近 1 表示差异越大。

2.2 网络药理学分析

2.2.1 核心药组及潜在靶点筛选 结合高频药物、关联规则分析、聚类结果，“丹参-五味子-黄芪”配伍关系密切，为治疗 VMC 核心药组，运用 TCMSP、BATMAN-TCM 及 TCMID 数据库，筛选出丹参，五味子、黄芪活性成分，剔除重复项和未能在 Uniprot 数据库找到的活性成分，最终得到活性成分共 81 个，其中黄芪 16 个，丹参 58 个，五味子 7 个。共 193 个潜在靶点。

2.2.2 VMC 相关靶点预测 以“viral myocarditis”进行检索，在 GeneCards、OMIM 数据库获取靶点，合并删除重复得到 VMC 靶点 1 109 个，在 TTD、DrugBank 数据库中未检索到 VMC 为适应证的特异性药物靶点，因此本研究疾病靶点主要来源于 GeneCards、OMIM。Venny 平台绘制韦恩图，取药物靶点与疾病靶点的交集，见图 4。

表 2 使用频次>5 次的中药 2 阶关联规则

Table 2 Second-order association rules for traditional Chinese medicines with a usage frequency exceeding five occurrences

序号	药对组合	支持度/%	置信度/%	增益
1	{丹参}=>{黄芪}	25.08	67.57	1.58
2	{五味子}=>{黄芪}	22.41	63.21	1.48
3	{五味子}=>{丹参}	22.07	62.26	1.68
4	{麦冬}=>{黄芪}	21.74	60.19	1.41
5	{炙甘草}=>{五味子}	16.72	63.42	1.99
6	{炙甘草}=>{丹参}	16.05	67.61	1.82
7	{炙甘草}=>{黄芪}	14.72	62.00	1.45
8	{当归}=>{五味子}	14.38	63.24	1.78
9	{当归}=>{黄芪}	14.38	63.24	1.47
10	{党参}=>{黄芪}	14.05	66.67	1.56

表 3 使用频次>5 次的中药 3 阶关联规则

Table 3 Third-order association rules for traditional Chinese medicines with a usage frequency exceeding five occurrences

序号	药对组合	支持度/%	置信度/%	提升度
1	{丹参, 五味子}=>{黄芪}	16.72	76.76	2.77
2	{黄芪, 五味子}=>{丹参}	16.72	75.63	2.01
3	{丹参, 黄芪}=>{五味子}	16.72	66.67	1.88
4	{丹参, 麦冬}=>{黄芪}	13.04	73.58	1.72
5	{黄芪, 麦冬}=>{丹参}	13.04	60.00	1.62
6	{丹参, 麦冬}=>{五味子}	12.71	71.70	2.02
7	{麦冬, 五味子}=>{丹参}	12.71	67.86	1.83
8	{麦冬, 五味子}=>{黄芪}	12.37	66.07	1.54
9	{黄芪, 炙甘草}=>{丹参}	11.71	74.18	2.14
10	{丹参, 炙甘草}=>{五味子}	11.71	72.92	2.06

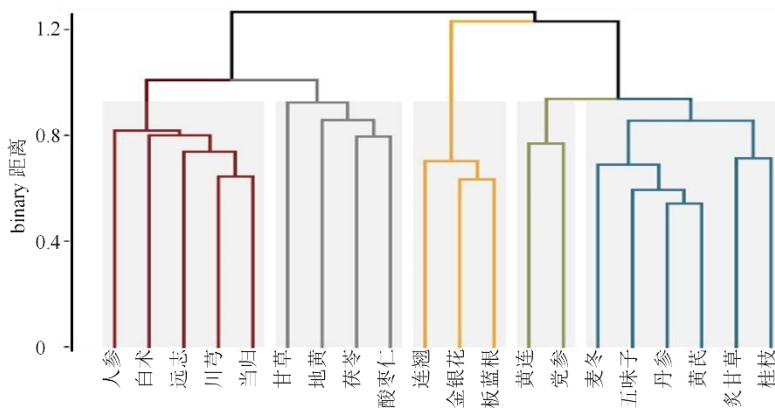


图 2 国家专利中药复方治疗 VMC 聚类树状图 (前 20)

Fig. 2 Phylogenetic tree of traditional Chinese medicine formulas for treatment of VMC in national patents (top 20)

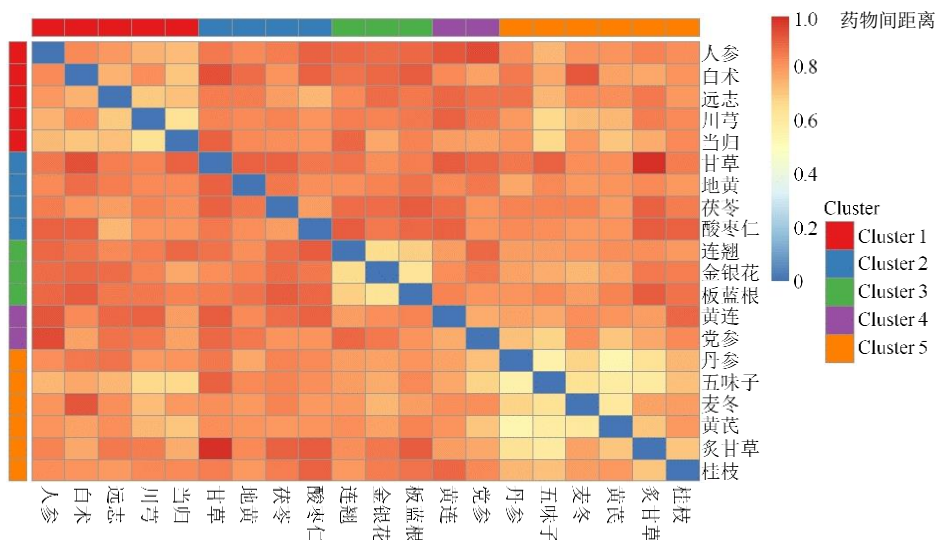


图 3 国家专利中药复方治疗 VMC (前 20) 高频药物聚类热图

Fig. 3 Cluster heat map of top 20 high-frequency herbs used in patented Chinese herbal formulas for VMC

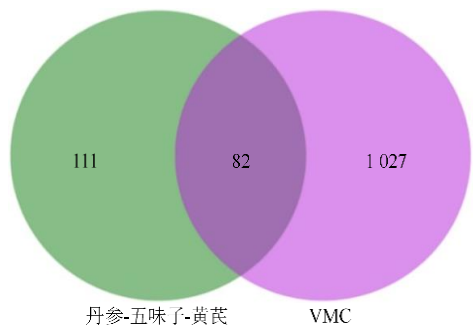


图 4 丹参-五味子-黄芪核心药组与 VMC 交集靶点的 Venn 图
 Fig. 4 Identification of shared targets between core herbal combination (*Salvia miltiorrhiza*, *Schisandra chinensis*, *Astragalus membranaceus*) and VMC

2.2.3 “药物-活性成分-靶点”网络构建及 PPI 网

络分析 将核心药组的活性成分及治疗 VMC 靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 进行网络可视化(图 5)。该网络含 277 个节点、1 058 条边。节点由 3 味中药、81 种活性成分及 82 个共同作用靶点构成。通过运用 analyze network 功能运算, 按 degree 值节点大小降序, 前 7 位依次是槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮II_A、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇、异鼠李素、隐丹参酮。将 82 个核心靶点提交至 STRING 数据库进行拓扑分析, 获得 PPI 网络包含 82 个节点与 1 614 条边(图 6-A)。进一步利用 Centiscape 插件按 degree 值降序排列, 确定位列前 9 的关键靶点为: AKT1、IL1B、TP53、IL6、TNF、CASP3、MMP9、HIF1A 及 EGFR(图 6-B)。绘制 9 个关键靶点的 PPI 网络, 该图有 9 个节点和 36 条边(图 6-C)。

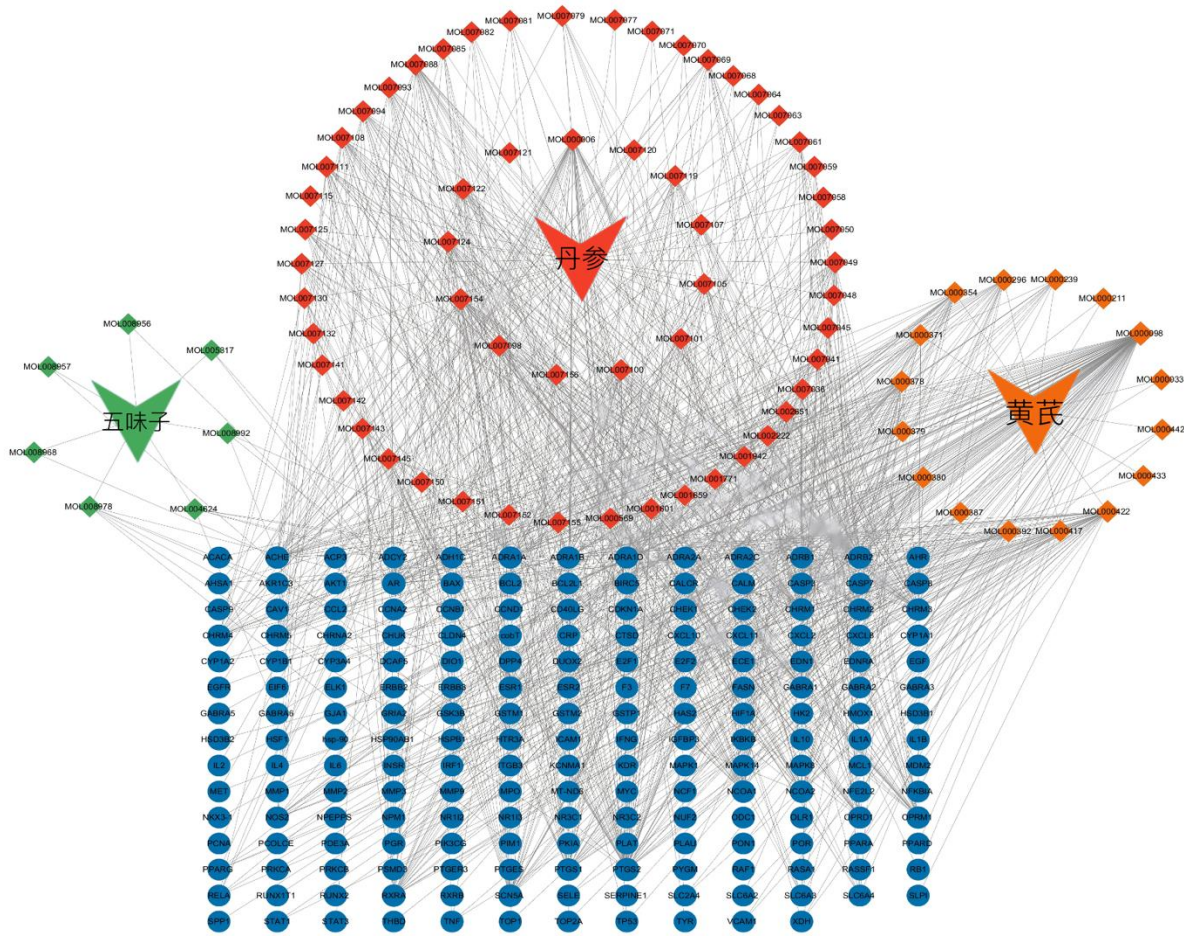


图 5 丹参-五味子-黄芪核心药组治疗 VMC 的药物-有效成分-靶点网络

Fig. 5 Herb-compound-target network of core combination *S. miltiorrhiza*-*S. chinensis*-*A. membranaceus* for treating VMC

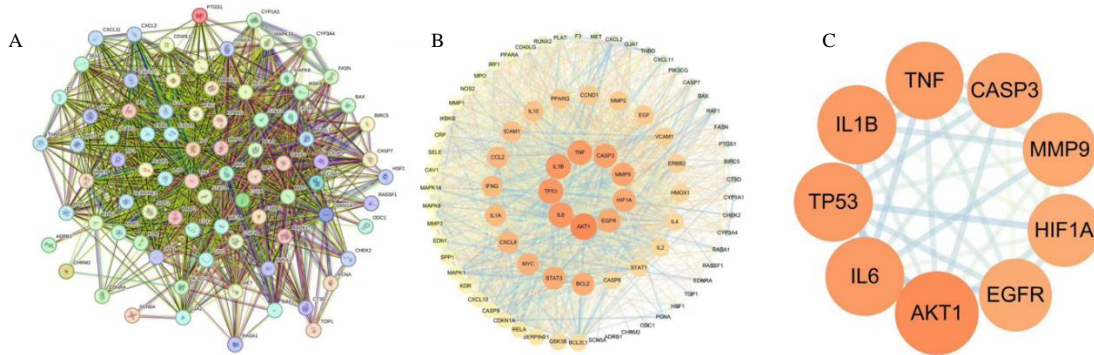


图 6 丹参-五味子-黄芪核心药组治疗 VMC 的 PPI 网络图 (A) 与核心靶点图 (B、C)

Fig. 6 PPI network (A) and key target analysis (B and C) of core combination *S. miltiorrhiza*-*S. chinensis*-*A. membranaceus* for treating VMC

2.2.4 GO 和 KEGG 富集分析 GO 功能富集得到 794 个结果, 其中包括 BP 558 个, CC 68 个, MF 168 个, 各选前 10 位, KEGG 富集分析得到 156 条通路, 选前 20 位。GO 功能富集分析见图 7-A, KEGG 通路富集见图 7-B。

2.2.5 分子对接验证 选核心药组的 7 个核心成分 (槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮II_A、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇、异鼠李素、隐丹参酮) 与 7 个核心靶点 (AKT1、IL1B、TP53、IL6、TNF、CASP3、MMP9) 进行分子对接。结果见图 8、9。

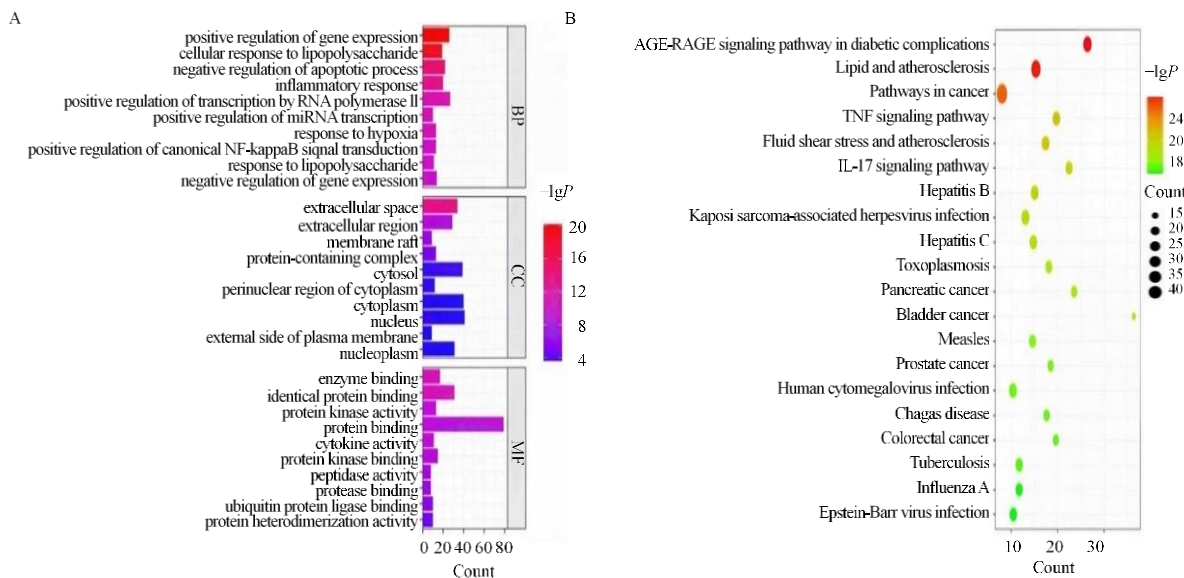


图 7 丹参-五味子-黄芪核心药组治疗 VMC 的 GO (A) 和 KEGG (B) 通路富集

Fig. 7 GO (A) and KEGG (B) pathway analysis of *S. miltiorrhiza*-*S. chinensis*-*A. membranaceus* core drug combination for treatment of VMC

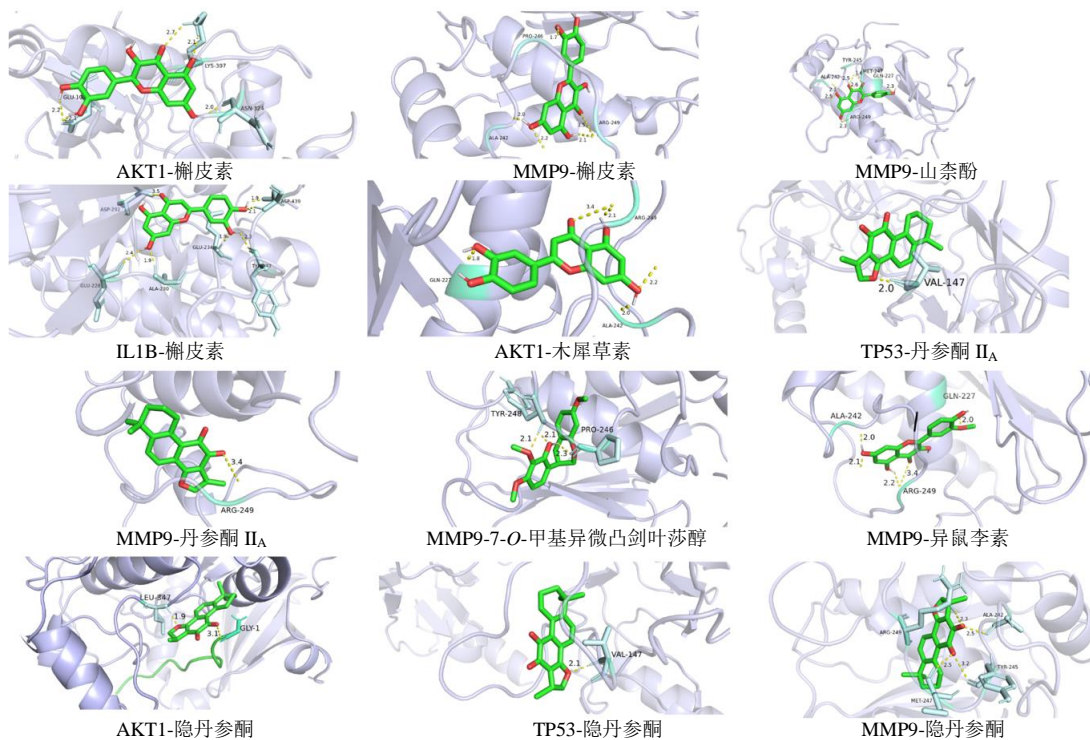


图 8 分子对接可视化

Fig. 8 Visualization of molecular docking

2.2.6 分子动力学模拟 选取结合能最优的 3 个配体-靶点构建复合物进行分子动力学模拟。根据文献判定标准^[20-21], RMSD 评估蛋白质-配体复合物构象稳定性的关键指标, 偏差越小稳定性越好。图 10 显示, 复合物的 RMSD 值在 0~20 000 ps 后于 1.5 Å

(1 Å=0.1 nm) 左右, 此后曲线进入平衡状态, 表明该体系具有优良的构象稳定性; 在前期和中期(0~60 000 ps)波动较大, 之后幅度减小, 维持在较高的水平(2.0~2.3 Å); 该体系在整个模拟时间内波动显著, 数值变化范围约为 0.8~2.5 Å, 构象稳

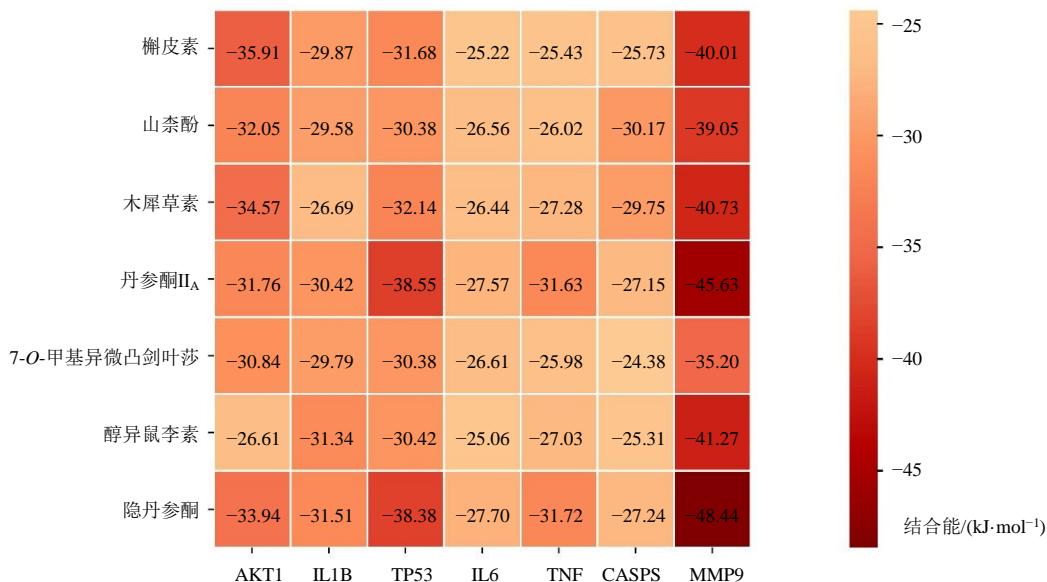


图 9 分子对接热图

Fig. 9 Molecular docking heat map

定性欠佳。进一步通过 RMSF 分析探究局部构象变化特征，该参数可量化表征各氨基酸残基构象柔性差异^[22]。图 11 显示，隐丹参酮-MMP9 复合物体系的波动水平整体较低，绝大多数残基的 RMSF 值维持在 3 Å 以下，表明整体构象波动小，结构稳固性强，从残基波动层面进一步验证此前 RMSD 分析的高稳定性结论。

3 讨论

VMC 属中医“心悸”“胸痹”的范畴^[6]。初期

见邪毒扰心、正邪相争；进展后耗伤气血阴阳，形成瘀血，致证候虚实相兼。病机为热毒内侵，瘀阻心脉。本研究通过对国家知识产权局专利数据库挖掘，共纳入治疗 VMC 的处方 299 首，涉及中药 679 味。高频药物分析结果显示的中药有黄芪、丹参、麦冬、五味子等。药性以温性为主，次为平、寒性等，其用药规律与“热、毒、虚、瘀”交织的核心病机高度契合。药味以甘味居多，苦、辛味次之；归经主要归于心经，次为肺、肝、脾经等，体现了

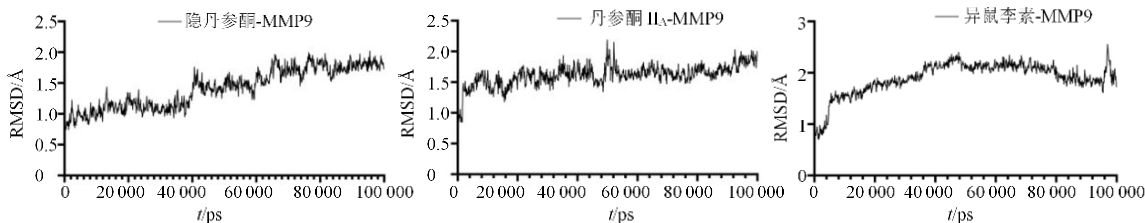


图 10 复合物体系的 RMSD

Fig. 10 RMSD of complex system

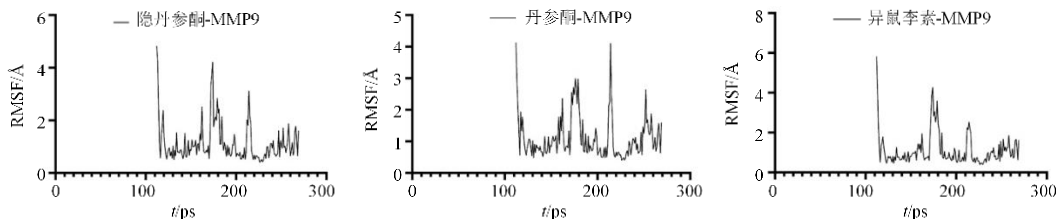


图 11 复合物体系的 RMSF

Fig. 11 RMSF of complex system

针对热毒侵心、气血偏盛及瘀血产物的辨证施治思路^[23]。治疗上以苦寒清心解毒、甘平益气养阴，辛温活血通脉，合而用之清热毒、通血脉、补气阴以攻补兼施。此外，还重视脏腑之间整体观念，尤以泻火润金为主，通过补益与祛邪并施，实现扶正祛邪、活血通络的协同疗效。

通过数据挖掘，综合关联规则、高频药物、聚类分析结果，发现“丹参-五味子-黄芪”关系紧密，确定其为治疗 VMC 的核心药组。中医认为“久病必瘀”，病毒侵袭和炎症反应导致心肌细胞受损、微循环障碍，形成“心脉瘀阻”。丹参活血祛瘀，改善心肌血液供应，促进受损组织的修复。黄芪，大补心肺之气。VMC 易耗伤人体正气，黄芪益气强心，扶正固本，提高机体抗病修复能力。五味子收敛心气。研究证实，五味子可维持心肌细胞形态，并增强抗氧化还原能力减轻心脏毒性^[24]。该药组源于现代中医理论与临床实践，确立了益气活血养阴的高效配伍，主治气阴两虚夹瘀型心脑血管疾病。此数据挖掘结果为构建治疗 VMC 的新核心药组提供了重要临床参考。

网络药理学结果显示，此核心药组的关键活性成分有槲皮素、山柰酚、木犀草素、丹参酮II_A、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇、异鼠李素、隐丹参酮等。研究发现，槲皮素和木犀草素可阻止 TNF 等促炎分子的合成发挥抗炎作用^[25-26]，还表现抗氧化作用^[27-28]，且槲皮素可抑制 CVB3 导致的心肌细胞凋亡，从而达到恢复 VMC 小鼠的心功能的作用^[29]。山柰酚也可发挥抗炎、抑制细胞凋亡和氧化应激的作用^[30-31]。丹参酮II_A 通过抑制炎症和调节小 Th1/Th2 平衡，显著减轻 CVB3 引起的心肌损伤^[32]。异鼠李素具有保护心血管、抗炎、抗氧化等作用^[33]。隐丹参酮具有抗炎、保护心血管的治疗作用^[34-35]。结果表明，药组的关键活性成分具有显著的抗炎、抗氧化、抑制心肌细胞凋亡的作用。

在靶点层面，本研究表明 AKT1、IL-6、TP53、IL-1 β 、TNF、CASP3、MMP9 为核心靶点，其揭示了核心药组对 VMC 的多靶点干预机制。在炎症启动与维持阶段，TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 不仅反映了 VMC 的炎症负荷与病情分层^[36]，更形成正反馈环路驱动病程向慢性化发展^[37-38]。在心肌损伤过程中，药组可能通过调节“促亡-存活”平衡发挥保护作用，其不仅抑制以 TP53、CASP3 为核心的细胞凋亡级联^[39]，还激活 AKT1 介导的生存信号，提升

心肌细胞对炎症/氧化应激的耐受性^[40]。此外，针对关键效应分子 MMP9 的调控，则有助于阻断免疫炎症向病理性基质重构及纤维化的演进^[41]。综上，该药组多成分精准作用于上述枢纽靶点，对 VMC 的“炎症-凋亡-纤维化”病理轴实施分层、多节点的协同干预，从而发挥整体治疗效应。

KEGG 通路富集与网络拓扑分析共同揭示核心药组干预 VMC 的关键分子机制。研究显示，TNF 与 IL-17 信号通路之间存在密切交互，共同驱动急性期心肌炎症与损伤。其中，TNF- α 主要通过激活 NF- κ B 及 MAPKs 信号级联启动炎症基因转录，而 IL-17 则通过特有的转录调控机制，增强并维持炎症信号输出，二者形成协同放大的正反馈环路^[42-43]。针对这一病理核心，本研究筛选出的关键靶点呈现明显的层级调控特征：TNF 处于上游触发位置，IL-6 与 IL-1 β 作为中游炎症放大因子，MMP-9 则作为下游基质降解效应分子。同时，AKT1-TP53-CASP3 信号轴构成调控心肌细胞存亡的关键节点。结合 GO 富集中“蛋白激酶结合”及“凋亡负调控”等显著条目，提示该药组可能通过同步干预炎症信号传导与细胞命运决定过程，即一方面阻断 IL-17 与 TNF 协同网络，另一方面调控 AKT 与 TP53 平衡，从而遏制 VMC 向慢性结构重塑进展^[44]。

为验证网络药理预测的可靠性，进一步采用分子对接与分子动力学模拟方法，以评估核心成分与关键靶点间的结合亲和力与构象稳定性。结果显示，49 组对接结合能均低于 $-20.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，说明蛋白质与配体具有较强的结合活性^[45]。其中隐丹参酮、丹参酮II_A、异鼠李素与 MMP9 的结合能尤为突出，显示出极强的靶向亲和力。选此 3 组进行分子动力学模拟。其中，RMSD 结果表明隐丹参酮与 MMP9 复合物展现出最佳的稳定性，RMSF 结果进一步证实上述结论，该复合物产生了显著的全局稳定效应，兼具优异的整体构象稳定性和对关键功能区域的稳定能力。

综上所述，国家专利中药复方治疗 VMC 以益气活血为主，其核心药组丹参-黄芪-五味子可能通过槲皮素、隐丹参酮等活性成分作用于 AKT1、TP53、TNF、MMP9 等关键靶点，并调控 TNF、IL-17 等信号通路，从而抑制炎症与心肌重塑，多靶点干预模式，有效阻断 VMC 从急性炎症阶段向慢性纤维化阶段的演进过程。本研究发现并验证了隐丹参酮与 MMP9 之间存在高度亲和且稳定的直接相

互作用。这不仅阐明了核心药组发挥核心作用的精确分子机制,也为 VMC 治疗提供了一个极具潜力的药物先导物和靶点,并为开发以隐丹参酮为代表的 MMP9 抑制剂作为 VMC 治疗新策略指明了方向。但目前中药复方专利治疗 VMC 的辨证分型、剂量疗程、安全性记录有限且表述不一,故未能对其临床分型进行深入挖掘,且中药名称规范化后仍可能存在异名的统计误差,后续研究可扩展专利检索范围,结合临床真实世界数据完善相关证据,并对关键成分与作用靶点进一步开展药效学、安全性及转化研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨捍卫,郝谦,伍琼. 二氢石蒜碱减轻柯萨奇病毒 B3 诱导的病毒性心肌炎大鼠心肌损伤 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(14): 1653-1658.
Yang H W, Hao Q, Wu Q. Dihydrolycorine reduces myocardial injury in rats with viral myocarditis induced by Coxsackievirus B3 [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(14): 1653-1658.
- [2] Spotts P H, Zhou F. Myocarditis and pericarditis [J]. Prim Care Clin Off Pract, 2024, 51(1): 111-124.
- [3] Kelm N, Kespohl M, Smagurauskaite G, et al. Assessing customized multivalent chemokine-binding peptide treatment in a murine model of cox-sackievirus B3 myocarditis [J]. Basic Res Cardiol, 2025, 120(2): 393-422
- [4] Lasrado N, Reddy J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis [J]. Rev Med Virol, 2020, 30(6): 1-14.
- [5] 周末. 不同剂量伊伐布雷定治疗病毒性心肌炎患儿的效果分析 [J]. 中国医学创新, 2023, 20(12): 62-66.
Zhou M. Analysis of the effect of different doses of ivabradine in the treatment of viral myocarditis in children [J]. Med Innov China, 2023, 20(12): 62-66.
- [6] 秦丽丽,郝恒瑞,安红,等. 中医辨证治疗对病毒性心肌炎患儿综合疗效及预后的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(11): 999-1003.
Qin L L, Hao H R, An H, et al. Effect of syndrome differentiation and treatment with traditional Chinese medicine on the comprehensive curative effect and prognosis of children with viral myocarditis [J]. J China Med Univ, 2023, 52(11): 999-1003.
- [7] 武圆圆,王振涛,郭宗耀. 王振涛从温病理论辨治病毒性心肌炎临证经验 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(6): 1014-1017.
Wu Y Y, Wang Z T, Guo Z Y. Wang Zhentao's clinical experience in treating viral myocarditis from the theory of febrile diseases [J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(6): 1014-1017.
- [8] 王琦,张楷钰,刘巍,等. 益气养阴法治疗病毒性心肌炎临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(24): 4126-4131.
Wang Q, Zhang K Y, Liu W, et al. Clinical effect of tonifying qi and nourishing Yin therapy for viral myocarditis: A Meta-analysis [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovascular Dis, 2020, 18(24): 4126-4131.
- [9] 中国药典 [S]. 二部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume II. 2020
- [10] 卫生报馆编辑部. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2018: 1-528.
Editorial Office of Health News. Dictionary of Traditional Chinese Medicine [M]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University Press, 2018: 1-528.
- [11] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1976: 1-1020.
Compilation Group of Collection of National Chinese Herbal Medicines. Collection of National Chinese Herbal Medicines [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1976: 1-1020.
- [12] 沈丕安. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学普及出版社, 2017: 1-274.
Shen P A. Chinese Materia Medica [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Popularization Press, 2017: 1-274.
- [13] Ahmed S S S J, Ramakrishnan V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: Optimal descriptors for oral bioavailability prediction [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40654.
- [14] Zhao We B, Wang B Y, Li S. Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence artificial intelligence [J]. Chin Herb Med, 2024, 16(4): 558-560.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Morris G M, Huey R, Lindstrom W, et al. Auto-Dock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective

- receptor flexibility [J]. *J Comput Chem*, 2009, 30(16): 2785-2791.
- [18] Wibowo S, Widyarti S, Sabarudin A, et al. DFT and molecular dynamics studies of astaxanthin-metal ions (Cu(2+) and Zn(2+)) complex to prevent glycated human serum albumin from possible un-folding [J]. *Heliyon*, 2021, 7(3): e06548.
- [19] Land H, Humble M S. YASARA: A tool to obtain structural guidance in biocatalytic investigations [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1685: 43-67.
- [20] Yang M F, Lai Y W, Gan D, et al. Possible molecular exploration of herbal pair Haizao-Kunbu in the treatment of Graves' disease by network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamic analysis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1236549.
- [21] Shi X, Li L L, Liu Z Y, et al. Exploring the mechanism of metformin action in Alzheimer's disease and type 2 diabetes based on network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamic simulation [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2023, 14: 20420188231187493.
- [22] Yang M F, Zhang X Y, Liu Q, et al. Network pharmacology, molecular docking, and untargeted metabolomics reveal molecular mechanisms of multitargets effects of Qingfei Tongluo Plaster improving respiratory syncytial virus pneumonia [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 638-655.
- [23] 朱敏敏, 王华, 曹正同, 等. 邵念方教授从热毒瘀论治病毒性心肌炎 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(6): 1096-1097, 1128.
- Zhu M M, Wang H, Cao Z T, et al. Professor Shao Nianfang treats toxic myocarditis from heat, toxin and blood stasis [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2022, 31(6): 1096-1097, 1128.
- [24] 张旻昱, 吴宏伟, 许利平, 等. 五味子及其活性成分治疗心脑血管疾病药理作用的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(8): 1536-1546.
- Zhang M Y, Wu H W, Xu L P, et al. Pharmacological effect of *Schisandrae Chinensis Fructus* and relative active components on cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *China J Chin Mater Med*, 2018, 43(8): 1536-1546.
- [25] Yang B, Zheng C Y, Zhang R, et al. Quercetin efficiently alleviates TNF- α -stimulated injury by signal transducer and activator of transcription 1 and mitogenactivated protein kinase pathway in H9c2 cells: A protective role of quercetin in myocarditis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(5): 570-577.
- [26] Wu S, Wang H Q, Guo T T, et al. Luteolin inhibits CVB3 replication through inhibiting inflammation [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(8): 762-773.
- [27] Li Y, Yao J Y, Han C Y, et al. Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [28] Li L, Luo W, Qian Y Y, et al. Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152774.
- [29] 甄英鹏, 刘淑玲, 孙茜. 槲皮素通过 SIRT1/FoxO3 信号通路对柯萨奇 B3 病毒诱导的病毒性心肌炎小鼠的治疗作用及机制研究 [J]. *病毒学报*, 2024, 40(6): 1307-1315.
- Zhen Y P, Liu S L, Sun Q. Study on the therapeutic effect and mechanism of quercetin in mice with Cox-sackie B3-induced viral myocarditis through SIRT1/FoxO3 signaling pathway [J]. *Chin J Virol*, 2024, 40(6): 1307-1315.
- [30] Jantan I, Haque M A, Arshad L, et al. Dietary polyphenols suppress chronic inflammation by modulation of multiple inflammation-associated cell signaling pathways [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 93: 108634.
- [31] Yao H, Sun J Y, Wei J, et al. Kaempferol protects blood vessels from damage induced by oxidative stress and inflammation in association with the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1118.
- [32] Guo G Z, Zhao Q, Wang Q H, et al. Tanshinone II_A ameliorate Coxsackie virus B3-induced viral myocarditis through the inhibition of inflammation and modulation T helper 1/T helper 2 balance in mice [J]. *Pharmacology*, 2019, 103(3/4): 136-142.
- [33] Gong G, Guan Y Y, Zhang Z L, et al. Isorhamnetin: A review of pharmacological effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110301.
- [34] Wu Y H, Wu Y R, Li B, et al. Cryptotanshinone: A review of its pharmacology activities and molecular mechanisms [J]. *Fitoterapia*, 2020, 145: 104633.
- [35] 李佳莉, 张利, 辛佳芸, 等. 隐丹参酮药理作用及其新型制剂技术的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(14): 4930-4938.
- Li J L, Zhang L, Xin J Y, et al. Research progress on pharmacological effects of cryptotanshinone and its novel preparation technology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(14): 4930-4938.
- [36] Zhou J, Xu J, Li P, et al. Necroptosis and viral myocarditis: Tumor necrosis factor α as a novel biomarker for the diagnosis of viral myocarditis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 826904.
- [37] Feng Y Q, Ye D, Wang Z, et al. The role of interleukin-6 family members in cardiovascular diseases [J]. *Front*

- Cardiovasc Med, 2022, 9: 818890.
- [38] Kraft L, Erdenesukh T, Sauter M, et al. Blocking the IL-1 β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling [J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(2): 11.
- [39] Yang Y, Li W, You B S, et al. Advances in cell death mechanisms involved in viral myocarditis [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 968752.
- [40] 李玉华. PI3K/Akt 信号通路调控心肌细胞凋亡的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(11): 1169-1173.
- Li Y H. Advances in research of PI3K/Akt signaling pathway regulating cardiomyocyte apoptosis [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2019, 18(11): 1169-1173.
- [41] Westermann D, Savvatis K, Schultheiss H P, et al. Immunomodulation and matrix metalloproteinases in viral myocarditis [J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(3): 468-473.
- [42] Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling [J]. Cell Death Differ, 2003, 10(1): 45-65.
- [43] Li X X, Bechara R, Zhao J J, et al. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease [J]. Nat Immunol, 2019, 20(12): 1594-1602.
- [44] Yang F, Wu W F, Yan Y L, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of coxsackievirus b3-induced viral myocarditis reduces myocardium inflammation [J]. Virol J, 2011, 8: 17.
- [45] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922.

[责任编辑 齐静雯]