

基于逆向网络药理学研究肠道微生物代谢物在干预糖尿病心肌病-心力衰竭共病中的作用机制及核心中药预测

杨丽萍¹, 杨招弟¹, 龚玉栓¹, 王倩¹, 魏惠平^{2*}

1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院 心血管一科, 甘肃 兰州 730020

摘要: **目的** 通过逆向网络药理学方法, 探究肠道菌群来源的代谢产物在糖尿病心肌病 (DCM) 与心力衰竭 (HF) 合并发病过程中发挥作用的分子关联机制并预测潜在的核心干预中药。**方法** 从 gutMGene 数据库中提取肠道菌群代谢产物; 利用相似集成算法 (SEA) 与 SwissTargetPrediction 数据库进行代谢产物靶点预测。从 Genecards、OMIM 等数据库中获取 HF 和 DCM 相关靶点, 鉴定出共同靶点。将菌群代谢产物预测靶点与疾病共有靶点取交集, 再与 gutMGene 收集的 238 个经实验验证的菌群相关靶点二次取交集, 获得候选靶基因集。通过蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析、基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析及分子对接技术, 验证得到核心靶点。借助 SwissADME 与 ADMETlab2.0 工具, 完成药物相似性与毒性的评估。通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库反向检索中药化学成分, 最终根据活性成分匹配对应中药, 并结合性味归经理论阐释其核心作用。**结果** 获取了 251 种肠道菌群代谢产物及其作用靶点; 筛选得到 HF 相关靶点 16 136 个、DCM 相关靶点 6 445 个, 鉴定出 6 301 个疾病共同靶点。通过多层交集与 PPI 网络分析得到 46 个核心靶点, PPI 结果显示, 丝氨酸和苏氨酸激酶 1 (AKT1) 与白细胞介素 (IL)-6 为核心枢纽蛋白, KEGG 通路富集分析表明脂质与动脉粥样硬化信号通路具有关键作用。分子对接实验证实, 丁酸盐与 AKT1 具有较强的结合能力, 药物相似性筛选结果显示, 丁酸盐与乙酸盐具有良好的应用前景, 且二者均无肝毒性与心脏毒性。微生物群-代谢物-靶点-信号通路网络分析强调, 罗斯氏菌和梭菌是调控脂质与动脉粥样硬化信号通路的核心菌株。逆向共筛得 445 种中药, 其中度 (Degree) 值 ≥ 6 的 85 种中药多为寒性、苦味; Degree 值 ≥ 20 的中药包括甘草、降香、丹参、延胡索等。**结论** 阐明了肠道菌群-代谢物-靶点-信号通路的调控网络在 DCM 与 HF 共病中的作用, 为利用肠道来源代谢产物治疗 DCM 合并 HF 提供了理论框架。并锁定核心中药, 核心中药的药性组合契合“本虚标实、痰瘀互结”的中医核心病机, 为临床针对该共病辨证组方提供候选药物库、配伍理论支撑及分子机制依据。

关键词: 肠道微生物代谢物; 糖尿病心肌病; 心力衰竭; 共病机制; 核心中药

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)07-2433-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.016

Mechanistic role of gut microbial metabolites in diabetic cardiomyopathy-heart failure comorbidity and prediction of core traditional Chinese medicines based on reverse network pharmacology

YANG Liping¹, YANG Zhaodi¹, GONG Yushuan¹, WANG Qian¹, WEI Huiping²

1. School of Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Department of Cardiology I, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

Abstract: Objective To explore the molecular association mechanism of metabolites derived from gut microbiota in the comorbid development of diabetic cardiomyopathy (DCM) and heart failure (HF), and predict potential core intervention Chinese herbal medicines through the method of reverse network pharmacology. **Methods** Gut microbiota-derived metabolites and their

收稿日期: 2026-03-27

基金项目: 甘肃省中医药管理局课题基金资助项目 (GZKZ-2025-30); 甘肃省卫生健康行业科技创新重大项目 (GSWSQNPY2025-21); 甘肃省自然科学基金资助项目 (25JRRA975); 甘肃省药品监督管理局 (2025GSMPA054); 兰州市科技局计划项目 (2025-2-87); 甘肃中医药大学研究生创新创业项目 (2026CXCY-251)

作者简介: 杨丽萍, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: yang3468166298@qq.com

***通信作者:** 魏惠平, 主任医师, 硕士生导师, 博士, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: 66080083@qq.com

corresponding targets were retrieved from the gutMGene database, with target prediction performed using the Similarity Ensemble Approach (SEA) and SwissTargetPrediction databases. Targets related to HF and DCM were obtained from databases such as Genecards and OMIM, and the common targets were identified. The intersection of the eight predicted microbial metabolites and the common targets of disease was obtained, and then the second intersection was made with the 238 experimentally validated microbial-related targets collected by gutMGene to obtain a candidate target gene set. Core targets were validated through protein-protein interaction (PPI) network analysis, Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses, and molecular docking techniques. Drug similarity and toxicity were evaluated using SwissADME and ADMETlab 2.0 tools. TCM chemical components were retrieved in a reverse manner from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Finally, TCMs were matched based on their active components, and their core pharmacological effects were interpreted in light of the TCM theories of property, flavor, and meridian tropism. **Results** A total of 251 gut microbiota metabolites and their targets were obtained; 16 136 HF-related targets and 6 445 DCM-related targets were screened, and 6 301 common targets were identified. PPI network analysis yielded 46 core targets, among which AKT1 and IL-6 were identified as core hub proteins. KEGG pathway enrichment analysis indicated that the lipid and atherosclerosis signaling pathway plays a pivotal role. Molecular docking assays confirmed that butyrate exhibits strong binding affinity to AKT1. The drug similarity screening results showed that butyrate and acetate have good application prospects, and neither of them exhibits hepatotoxicity nor cardiotoxicity. Microbe-metabolite-target-signaling pathway network analysis emphasized that Roseburia and Clostridium are the core bacterial strains regulating the lipid and atherosclerosis signaling pathway. Reverse screening identified 445 TCMs, among which 85 TCMs with a Degree value ≥ 6 were predominantly characterized by cold property and bitter flavor. TCMs with a Degree value ≥ 20 include *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Dalbergiae Odoriferae Lignum*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, and *Corydalis Rhizoma*. **Conclusion** This study elucidated the role of the regulatory network of gut microbiota-metabolites-targets-signaling pathways in the comorbidity of DCM and HF, providing a theoretical framework for the therapeutic application of gut-derived metabolites in treating DCM complicated with HF. Meanwhile, core TCMs are identified, whose property combinations are consistent with the core TCM pathogenesis of “root deficiency and superficial excess, intermingled phlegm and blood stasis”. These findings offer a candidate drug library, compatibility theoretical support, and molecular mechanistic basis for the syndrome differentiation and formula composition in the clinical management of this comorbidity.

Key words: gut microbial metabolites; diabetic cardiomyopathy; heart failure; comorbidity mechanism; core traditional Chinese medicines

糖尿病心肌病 (DCM) 是常见且严重的糖尿病慢性并发症之一, 具有临床发病率高、致死率高的特点, 临床特征为心脏舒张功能的早期损害, 心肌细胞肥厚、变性, 心肌间质纤维化及心脏微血管病变, 随着病程进展最终导致心力衰竭 (HF) [1-2]。DCM-HF 共病是糖尿病严重的远期并发症与重要致死原因, 其发病率随着全球糖尿病负担的急剧增长而持续攀升[3]。该共病以心肌代谢紊乱、微血管病变、间质纤维化和心脏自主神经病变为特征, 最终导致进行性心室功能障碍与 HF[4]。尽管规范化抗 HF 治疗为 HF 患者带来了显著的健康益处, 但 DCM 导致的 HF 患者在接受标准治疗后, 效果常常未能达到预期[5]。

肠道菌群包括细菌、病毒、真菌和原生动物, 具有丰富多样的组成[6], 通过产生生物活性代谢产物, 在调节心脏代谢中发挥关键作用[7]。肠道菌群可以产生一些特定的代谢物, 如短链脂肪酸 (SCFAs)、吲哚和其他外源性底物[8]。SCFAs 包括乙酸、丁酸和丙酸, 是最丰富和研究最多的代谢物。

越来越多的证据表明, SCFAs 被认为是重要的有益代谢物, 通过调节能量代谢、营养消化和吸收, 以及宿主免疫稳态, 对人体健康产生积极影响[9]。最新研究发现, 心血管疾病与肠道菌群间存在着一定关联, 即心血管疾病可导致肠道微生物群的种类、数量及代谢产物发生改变, 而这些变化又加速了心血管疾病的进展[10]。有研究表明, 氧化三甲胺 (TMAO) 等微生物代谢物通过转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) /Smads 同源物 (Smads) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路促进肥大和纤维化[11], 而 SCFAs 和胆汁酸可能通过表观遗传和 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 介导的信号通路发挥保护性、抗肥大作用[12]。这些发现支持肠道菌群失调与肥厚性重塑之间存在因果关系, 进一步强化了肠道-心脏轴在 DCM 发病机制中的作用。

中药具备多成分、多靶点、多通路调节的特点, 现有研究已证实, 其可通过调节肠道微生物代谢物, 在改善心血管疾病患者预后和提升生活质量方面展现出独特优势[13-14]。网络药理学整合了系统生

物学与生物信息学, 分析药物与治疗靶点之间的分子关联, 揭示药物的系统性药理机制, 其中逆向网络药理学是其重要分支^[15-17]。逆向网络药理学从疾病相关靶点开始, 追溯到生物活性化合物及其对应中药。这种“疾病-靶向-药物”方法与中医治疗复杂综合征的整体理念高度契合, 并为发现和优化中药配方提供了坚实的框架^[18]。本研究旨在从“肠-心对话”的崭新维度, 整合逆向网络药理学与分子对接技术, 深化对 DCM-HF 共病机制的理解, 并为发现具有“调菌群-护心脏”双重潜力的中药候选药物提供科学依据与新的研究思路。

1 资料与方法

1.1 肠道微生物代谢物及其靶点的获取与筛选

肠道菌群代谢物取自肠道菌群数据库。代谢物的 SMILE 分别提交给相似性集成方法 (SEA, <http://sea.bkslab.org/>) 和 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 进行靶点获取。SEA 和 SwissTargetPrediction 的重叠靶点是肠道菌群代谢物的核心靶点。

1.2 疾病相关靶点的鉴定

以“diabetic cardiomyopathy”和“heart failure”为关键词, 从 Genecards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd>) 和 OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库获取疾病靶点。去除重复数据, 筛选得到相关靶点。利用 Venn (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index2.0.2.html>) 对 DCM 和 HF 相关靶点进行交集分析, 以识别可能构成共病基础的共同分子成分。

1.3 核心靶点的获取

通过微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 在线平台上进行分析, 确定影响 DCM-HF 共病的微生物代谢物潜在靶点。这些靶点与肠道微生物群相关靶点数据库 (gutMGene, <http://bio-computing.hrbmu.edu.cn/gutmgene/>) 中的数据进行交叉比对以确定核心靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络

利用 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 构建 PPI, 选择物种为“Homo sapiens”, 隐藏网络中断开连接的节点, 构建 PPI 网络图, 下载对应的 tsv 文件, 导入 Cytoscape (<https://cytoscape.org/>) 软件进行可视化处理, 并利用 CytoNCA 插件对靶点拓扑参数进行分析, 构建 PPI 网络图, 筛选核心靶点。

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

通过微生信平台进行 GO 和 KEGG 功能分析并进行可视化展示, 本模块整合了 clusterProfiler, Stringin、pathview 等 R 包, 这些工具被用来进行基因功能的富集分析。GO 分析包括生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组成 (CC) 3 个部分。KEGG 分析则专注于通路富集, 目的是通过解析药物靶点参与的关键生物学通路。

1.6 微生物群-代谢物-靶点-信号通路网络的构建

为了全面阐明肠道菌群、代谢物、核心靶点及其信号通路之间的关系, 利用肠道菌群数据库来识别与核心靶点直接相关的肠道微生物和代谢物。最后采用 Cytoscape 构建微生物群-代谢物-靶点-信号通路网络, 可视化呈现微生物群、代谢物、靶点及通路间的相互作用, 揭示 DCM 与 HF 共病背后的调控机制。

1.7 分子对接

从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 数据库及 RCSB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库获取配体的 Mol2 格式文件以及受体的 pdb 格式文件。利用 Autodock Tools (<https://autodocksuite.scripps.edu/adt/>) 软件对配体和受体进行去水、加氢、计算总电荷、设置原子类型等处理, 保存为“pdbqt”格式。使用 Grid 插件构建了受体的活动口袋。最后, 通过 Vina 计算靶蛋白与活性成分的结合能。最后选取部分对接结果在 PyMOL 软件中进行可视化。

1.8 代谢产物的药物相似性与毒性参数预测

代谢物的药物相似性评估采用 SwissADME50 (<http://www.swissadme.ch/>) 模型, 重点考察影响生物利用度的关键理化性质。药物相似性包括 5 个方面: 相对分子质量 (M_w) < 500、氢键受体 (HBA) ≤ 10 、氢键供体 (HBD) ≤ 5 、Moriguchi 辛醇-水分配系数 ($MlogP \leq 5$) 和拓扑极性表面积 (TPSA) < 140 Å² (1 Å = 0.1 nm)。通过 ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>, Version 2.0) 平台对代谢物毒性进行系统评估, 分析 6 项关键安全性参数: hERG 通道阻滞剂可阻滞钾离子通道, 引发人体肝毒性、埃姆斯致突变性、皮肤致敏性, 改变急性毒性半数致死量 (LD₅₀), 并诱发药物性肝损伤 (DILI)。

1.9 逆向收集核心中药及关键靶点-有效成分-中药网络构建

以 46 个介导 DCM-HF 肠-心轴互作的核心靶

点为源头反向检索中药成分,通过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)数据库获取筛选出活性成分对应的来源中药,构建有效成分-中药关联网络。为聚焦核心中药,依据度(Degree)值设定筛选阈值($\text{Degree} \geq 6$),提取高关联度中药子集。进一步整合关键靶点信息,利用 Cytoscape 构建“关键靶点-活性成分-核心中药”三维异构网络,系统呈现共病干预的分子-中药关联体系。

1.10 中药性、味、归经分析

依据《中国药典》2025 年版及《中药学》“十三五”规划教材,对 Degree 值 ≥ 6 的中药的基本属性特征整理归纳,并绘制成雷达图以直观展示。

2 结果

2.1 肠道微生物代谢产物靶点的鉴定

从 gutMGene 数据库中获得了 251 种肠道菌群代谢物。将 SMILES 形式的代谢物上传到 SEA 和 SwissTargetPrediction 数据库,获得了 1 751 个靶点(来自 SEA)和 994 个靶点(来自 SwissTargetPrediction)。经交集分析,共筛选得到 583 个代谢物相关靶点(图 1),为下游合并症机制的研究提供了数据集。

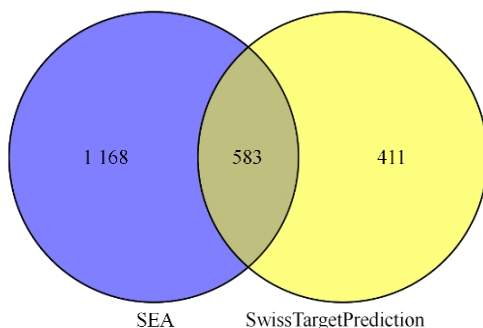


图 1 肠道微生物代谢产物靶点

Fig. 1 Targets of intestinal microbial metabolites

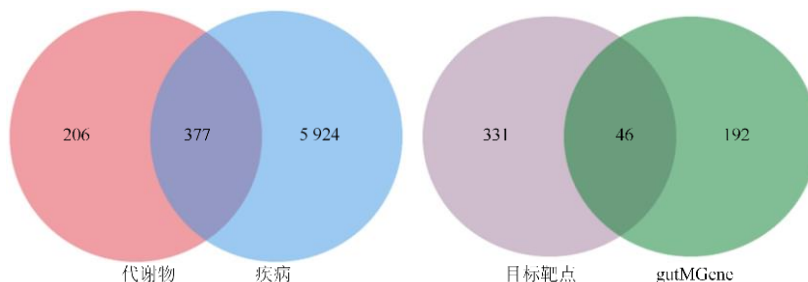


图 3 代谢物-疾病交集靶点

Fig. 3 Intersection targets of metabolites-diseases

2.2 疾病相关靶点的鉴定

通过检索数据库(GeneCards、OMIM、TTD),筛选出与 DCM 和 HF 相关的靶点。经去重处理后,分别获得 6 445 个 DCM 靶点和 16 136 个 HF 靶点。交叉分析揭示了 6 301 个参与 DCM 与 HF 共病的共同靶点(图 2),由此构建了后续探索疾病协同作用机制的分子框架。

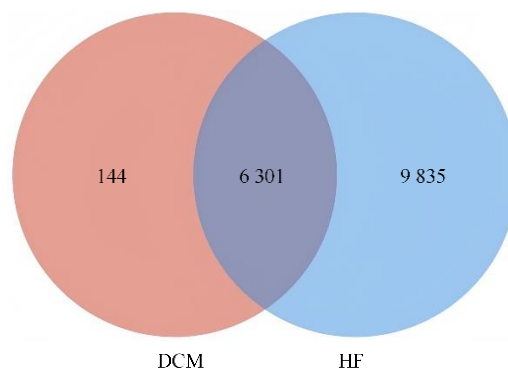


图 2 DCM-HF 靶点

Fig. 2 Targets of DCM-HF

2.3 核心靶点的鉴定

通过对 583 个代谢物相关靶点与 6 301 个疾病相关靶点进行交叉分析,共鉴定出 377 个候选靶点。将 377 个预测目标靶点与 gutMGene 数据库的 238 个肠道微生物相关靶点交叉比对后,共鉴定出 46 个重叠候选靶点,说明该批重叠靶点在微生物代谢物相互作用与疾病共病通路中具有双重功能,为揭示微生物-宿主互作参与疾病共病的机制提供了核心线索。见图 3。

2.4 PPI 网络构建

该 PPI 网络由 46 个节点和 326 条边组成,通过节点大小和颜色表示度中心性。利用 CytoNCA 筛选出了 16 个核心靶点(图 4)。在 PPI 网络中,RAC 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 α (Akt1) 表现为关

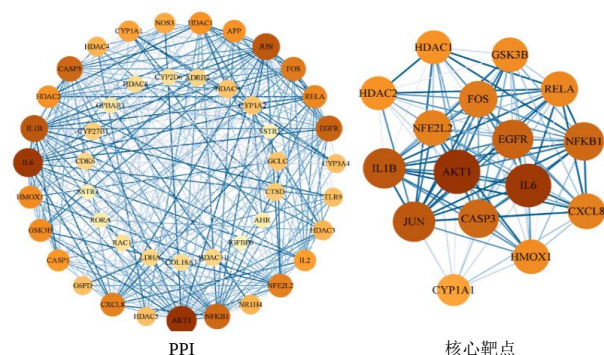


图 4 PPI 和核心靶点

Fig. 4 PPI and core targets

键枢纽基因, 具有最高节点度 (35); 其余核心枢纽基因依次为白细胞介素-6 (IL6) (34)、转录因子 Jun (JUN) 和白细胞介素 1 β (IL1B) (均为 29)、表皮生长因子受体 (EGFR) (27), 以及核因子 κ B 亚基 1 (NFKB1) 与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3) (均为 26)。这凸显了它们在 DCM-HF 共病中的核心作用。

2.5 GO 和 KEGG 功能分析

GO 分析显示, 46 个核心靶点在 BP 和 MF 方面呈现显著富集 (图 5)。BP 主要涉及对外源物质刺激的应答、组蛋白 H3 去乙酰化、对细菌源分子

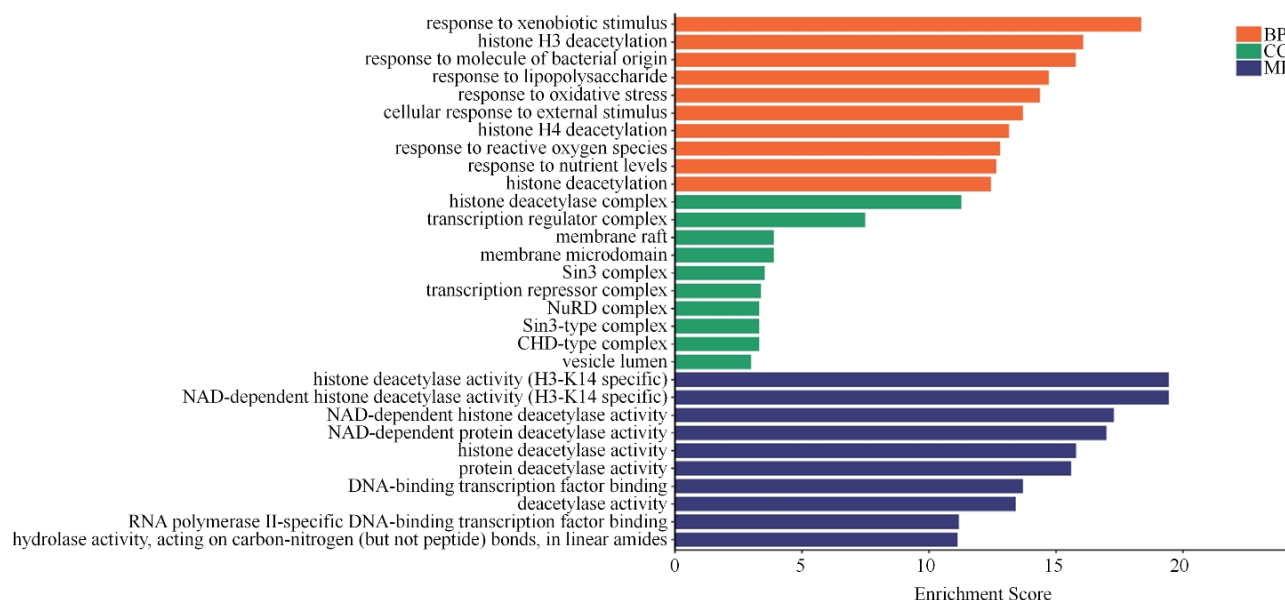


图 5 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis

的应答、对脂多糖 (LPS) 的应答。MF 方面突出的包括组蛋白去乙酰化酶活性 (特异性作用于组蛋白 H3 第 14 位赖氨酸)、依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的组蛋白去乙酰化酶活性 (特异性作用于组蛋白 H3 第 14 位赖氨酸) 等。KEGG 通路分析显示其与脂质代谢、癌症途径及炎症反应相关通路存在强关联, 显著通路包括脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物 (AGEs) -晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 信号通路、病毒致癌作用, 其中脂质与动脉粥样硬化信号通路呈现最显著的富集现象 (图 6)。

2.6 微生物群-代谢物-靶点-信号通路网络构建

采用 Cytoscape 构建 1 个以 AKT1、IL6、JUN、IL1B 和 EGFR 核心靶点为中心的微生物群-代谢物-

靶点-信号通路网络, 包括 91 种肠道微生物、10 种肠道代谢物和 10 条信号通路, 揭示了 DCM-HF 共病相关的复杂调控交互。结果表明, AKT1 与 7 条通路相连, IL6 与 5 条通路相连, JUN 与 9 条通路相连, IL1B 与 6 条通路相连, EGFR 与 2 条通路相连, 在肠道菌群和代谢物方面, AKT1 与 1 种代谢物相连, IL6 与 5 种代谢物相连, JUN 与 2 种代谢物相连, IL1B 与 4 种代谢物相连, EGFR1 与 5 种代谢物相连。值得注意的是, 这 5 个核心靶点与 91 个肠道微生物群有关。使用 Cytoscape 软件中的插件来过滤关键代谢物。结果表明, 醋酸盐、丁酸盐、TMAO 和丙酸盐是 degree 值得分最高的关键代谢物, 核心靶点与代谢物之间的相互作用被纳入后续分析。见图 7。

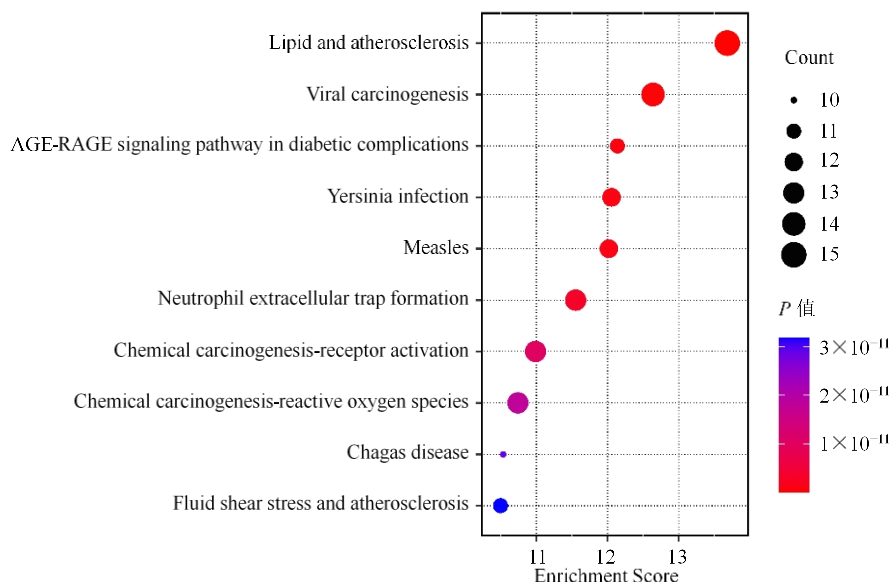


图 6 KEGG 富集分析

Fig. 6 KEGG enrichment analysis

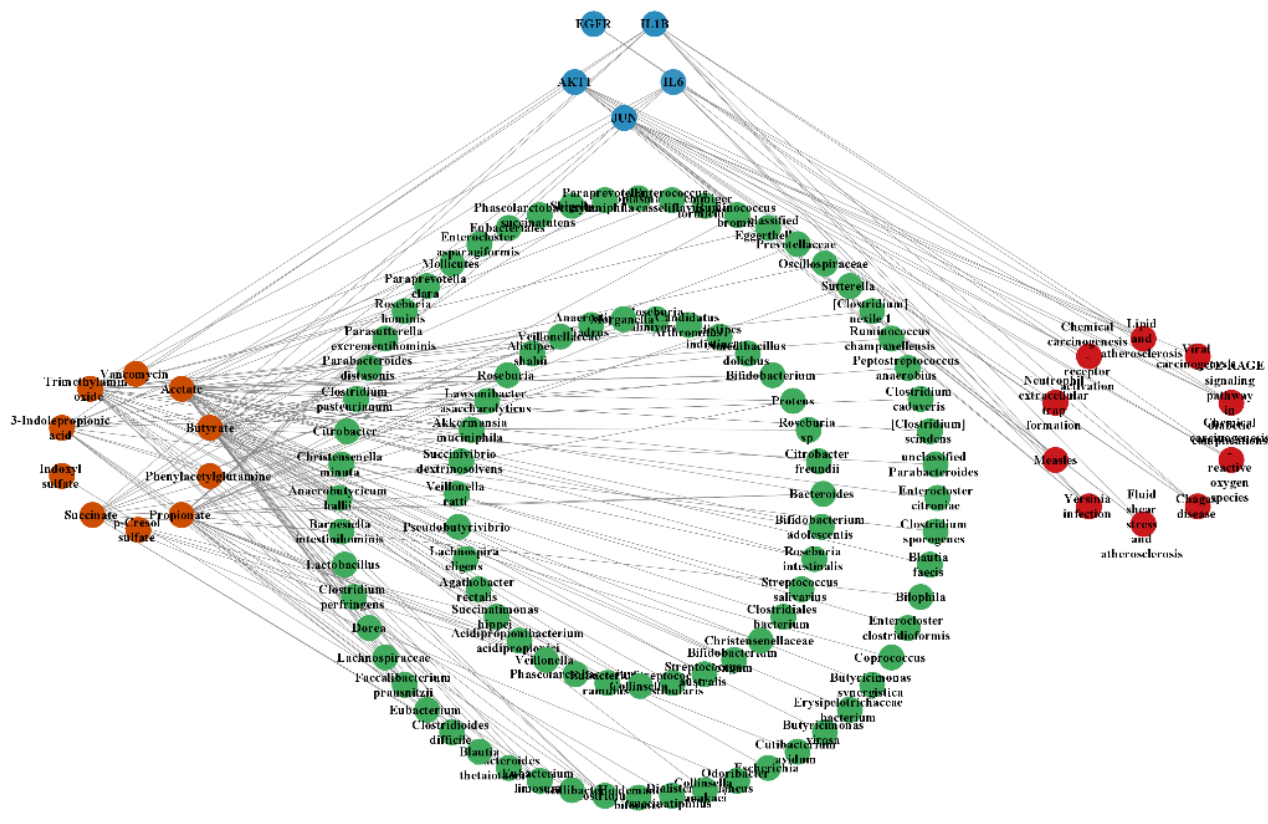


图 7 微生物群-代谢物-靶点-信号通路网络

Fig. 7 Microbiota-metabolites-targets-signaling pathway network

2.7 分子对接

配体和受体之间强烈的亲和力表明反应效力强。分子对接是一种强大的工具，通常用于评估配体

和受体之间的结合亲和力。当结合能低于 $0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 时，受体和配体可以自动结合。结果表明，核心靶标和核心代谢物之间的结合能均低于 $0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，

这表明受体和配体可以自发结合。丁酸盐可以稳定地与 AKT1 (−15.88 kJ·mol^{−1}) 结合, 这突出了其在

DCM 合并 HF 中的特异性作用, 并强调了其作为治疗靶标的潜力。见图 8 和表 1。

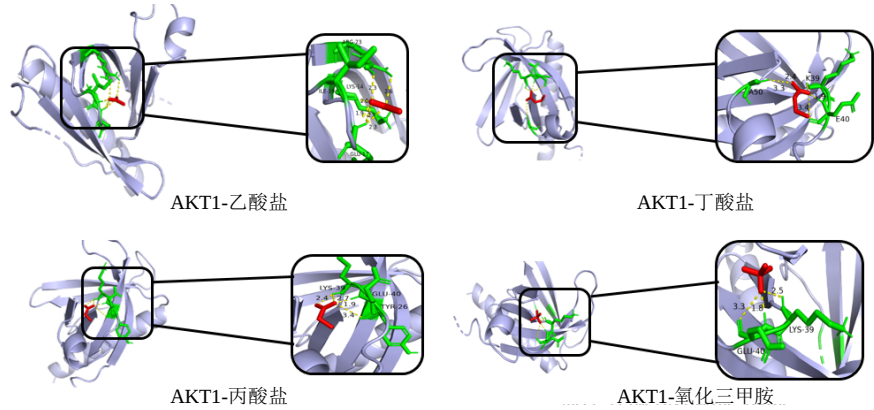


图 8 核心靶点与代谢物分子对接图
Fig. 8 Molecular docking plot of core targets and metabolites

表 1 分子对接结合能 Table 1 Molecular docking binding energy					
代谢产物	Pubchem ID	结合能/ (kJ·mol ^{−1})	三维坐标中心点/Å		
			X	Y	Z
乙酸盐	175	−12.12	21.8431	14.471	9.976
丁酸盐	104775	−15.88	21.619	14.471	9.976
丙酸盐	104745	−14.21	19.785	11.214	9.976
TMAO	1145	−10.87	21.705	14.471	9.976

2.8 代谢产物的药物相似性与毒性参数预测

进一步评估了主要代谢物的药物相似性和毒性, 4 种关键代谢物均符合 Lipinski 五原则, 同时, 4 种关键代谢物也表现出较高的口服生物利用度 (OB) 评分。见表 2。对代谢物进行毒理学预测分

析(表 3)显示, 乙酸盐、丁酸盐、丙酸盐及 TMAO 对 hERG 钾通道均表现为非阻断剂, 且均未提示 DILI、皮肤敏感性及致癌性风险。其中, 仅 TMAO 的人类肝脏毒性 (H-HT) 结果为阳性, 其余代谢物均为阴性。

2.9 核心中药预测

以 46 个肠道菌群-代谢物-疾病交集靶点反向映射, 从 TCMSP 中收集到 629 种有效成分, 逆向筛得 445 种中药, Degree 值排名前 5 的中药化合物是 β-谷甾醇、槲皮素、山柰酚、豆甾醇、木犀草素, 其中, Degree 值 ≥ 20 的中药包括甘草、降香、丹参、延胡索等(表 4), 说明其可能在调节肠道菌群治疗 DCM 合并 HF 中发挥重要作用。

表 2 肠道微生物群代谢产物的药物相似性分析结果 Table 2 Results of druggability analysis of intestinal microbiota metabolites							
代谢物	MW	HBA	HBD	MlogP	Lipinski's violations	OB/%	TPSA
乙酸盐	59.04	2	0	−0.36	0	0.85	40.13
丁酸盐	87.10	2	0	0.42	0	0.85	40.13
丙酸盐	73.07	2	0	0.04	0	0.85	40.13
TMAO	75.11	1	0	−1.02	0	0.55	29.43

表 3 肠道微生物群代谢产物的毒性特征 Table 3 Toxicity profiles of intestinal microbiota metabolites						
代谢物	hERG 钾通道	H-HT	DILI	皮肤敏感性	致癌性	LD ₅₀ /(mg·kg ^{−1})
乙酸盐	非阻断剂	阴性	阴性	阴性	阴性	2.597
丁酸盐	非阻断剂	阴性	阴性	阴性	阴性	3.301
丙酸盐	非阻断剂	阴性	阴性	阴性	阴性	3.158
TMAO	非阻断剂	阳性	阴性	阴性	阴性	1.887

表 4 DCM-HF 部分核心中药成分

Table 4 Core Chinese medicinal herbs for DCM-HF

编号	化合物	OB/%	类药性	Degree 值
MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75	249
MOL000098	槲皮素	46.63	0.27	210
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	144
MOL000449	豆甾醇	43.82	0.75	134
MOL000006	木犀草素	36.16	0.24	103
MOL000354	异鼠李素	49.60	0.30	43
MOL002773	β-胡萝卜素	68.96	0.58	35
MOL004328	柚皮素	59.29	0.21	25
MOL001689	刺槐素	34.97	0.24	24
MOL000392	芒柄花素	69.67	0.21	22

2.10 中药性、味、归经分析

对 85 种高关联度核心中药 (Degree ≥ 6) 的性味归经分析 (图 9) 揭示寒性药、苦味药居多, 其次为温性药、辛味药; 在归经上, 肝、肺经居多。这为临床制定 DCM 合并 HF 的中药处方提供了参考依据。

3 讨论

DCM 合并 HF 是糖尿病患者晚期严重并发症, 其发病机制复杂, 涉及炎症反应、氧化应激、代谢紊乱及肠道微生态失衡等多环节交互调控, 临床治疗缺乏特异性方案。本研究基于逆向网络药理学与肠道微生物关联分析, 系统挖掘 DCM-HF 共病的核

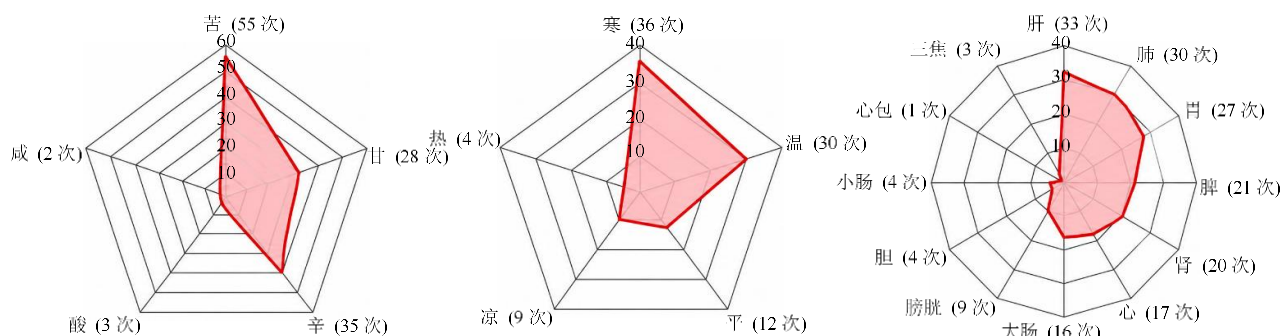


图 9 核心中药的四气五味归经

Fig. 9 Four properties, five flavors and meridian tropism

心调控靶点、关键通路及潜在中药干预物质, 为揭示疾病病理机制及临床中药处方优化提供实验依据与理论支撑。

在本研究中, 成功识别了微生物群-代谢物-靶点-信号通路网络中的关键代谢物, 即醋酸盐、丁酸盐、丙酸盐和 TMAO。据报道, 肠道菌群衍生的代谢物在调节组织特异性和宿主健康方面发挥着至关重要的作用。值得注意的是, 其生物学效应主要依赖 SCFAs 发挥功能, 作为肠道菌群核心代谢产物之一^[19], SCFAs 可通过维护肠道屏障结构与功能, 进而发挥重要的心脏保护作用。慢性 HF 患者的肠黏膜屏障受损, 通透性增加, 使得 TMAO 更容易通过肠黏膜屏障进入血流, 导致 TMAO 水平升高^[20]。研究发现, 通过补充乙酸盐改变肠道菌群, 可以预防 HF 的发展^[21]。丁酸促进肠黏膜表面 T 细胞成熟, 参与慢性免疫激活, 有利于抑制心室重塑^[22]。丙酸盐也被证明通过调节 T 细胞活化来维持免疫稳态, 从而减轻压力诱导的心肌肥大和纤维化^[23]。

根据 PPI 网络分析, AKT1、IL6、JUN 和 IL1B 具有较高的 Degree 值, 这些被认为是可能影响 DCM-HF 病理过程的潜在靶点。AKT1 作为磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 的关键效应器, 是 PI3K/Akt 信号通路中的关键元件, 在调节细胞生长、增殖和代谢方面发挥着重要作用^[24]。AKT1 在调节心血管功能如心脏生长、心肌收缩功能和冠状动脉血管生成等方面具有枢纽性的作用^[25]。IL6 是 1 种多功能的炎症细胞因子, 不仅直接参与心脏细胞的损伤, 还通过激活 Janus 激酶 (JAK) /信号转导与转录激活因子 (STAT) 信号通路, 促进心脏组织的纤维化过程^[26]。JUN 作为激活蛋白 1 (AP-1) 转录因子家族核心成员, 可通过调控炎症因子、凋亡相关基因表达参与心肌损伤修复, 其异常激活在糖尿病心肌代谢紊乱及 HF 心室重构中具有重要调控作用^[27-28]。

GO 功能富集分析揭示, 核心靶点主要富集于对外源物质刺激应答、组蛋白 H3 去乙酰化、对 LPS 应答等 BP, 以及组蛋白去乙酰化酶活性等分子功

能。组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 介导的组蛋白去乙酰化修饰是表观遗传调控的重要方式, 其异常活性可通过调控心肌细胞相关基因转录, 参与心肌纤维化、炎症反应及能量代谢紊乱^[29-30]。此外, 核心靶点对 LPS、细菌源分子及外源物质刺激的应答富集, 提示肠道微生态失衡诱发的内毒素血症可能通过激活机体炎症反应, 参与 DCM-HF 的病理进展, 这与后续肠道菌群-靶点关联分析结果形成呼应。

KEGG 通路富集分析显示, 核心靶点主要关联脂质与动脉粥样硬化、AGEs-RAGE 信号通路、病毒致癌作用等通路, 其中脂质与动脉粥样硬化通路富集最为显著。脂质代谢紊乱是糖尿病及心血管疾病共有的核心病理特征, 高血糖状态下脂质代谢异常可诱发心肌脂质沉积、氧化应激及炎症反应, 加速心肌细胞损伤与心室重构, 最终导致 DCM 并进展为 HF^[31]。AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中具有关键调控作用, 高血糖诱导 AGEs 大量蓄积并与 RAGE 结合, 可通过激活核因子 κ B (NF- κ B)、MAPK 等信号通路, 诱发心肌炎症、纤维化及氧化应激, 是 DCM-HF 发生发展的重要机制^[32]。

基于上述关键机制, 研究逆向寻找到 629 种具有成药潜力的中药活性成分, 如 β -谷甾醇、槲皮素、山柰酚、豆甾醇、木犀草素等。 β -谷甾醇减轻氧化应激、炎症损伤和心肌细胞的凋亡进而缓解心肌缺血再灌注损伤^[33]。同时 β -谷甾醇可以通过调节肠道菌群组成的多样性, 增加乳杆菌科 Lactobacillaceae 等菌种丰度, 改善肠道屏障功能及调节 Th17/Treg 平衡, 降低炎症反应^[34]。槲皮素在心血管疾病中具有显著的药用价值, 如抗氧化、抗血小板聚集、减少心肌纤维化、改善心室重构和心脏功能、保护血管内皮、抗心律失常、抗 HF、预防缺血再灌注损伤^[35]。在调节肠道菌群方面, 发现其能够通过“肠道菌群-SCFAs-炎症”信号通路降低炎症反应^[36]。山柰酚降低活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA) 和 IL-6 的水平, 通过其降血糖和促胰岛素释放作用, 以及涉及沉默调节蛋白 1 (SIRT1) 激活的心脏独立机制, 减轻了大鼠的 DCM^[37]。在调节肠道菌群方面, 山柰酚恢复了肠道微生物多样性, 增加了有益属 (如乳酸杆菌属), 并提高了肠道和肝脏的 SCFAs 水平, 抑制纤维化, 减少氧化损伤^[38]。

Degree 值 ≥ 20 的中药包括甘草、降香、丹参、延胡索等, 在临床中常用于心血管疾病的治疗。甘草可通过抗炎、调节免疫及改善心肌能量代谢发挥

保护作用, 丹参可活血化瘀、改善心肌微循环, 抑制心肌纤维化^[28, 39]。有研究发现丹参泽泻汤可以调节“肠道菌群-SCFAs-胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)”代谢轴, 抑制炎症反应^[40]。此外, Fang 等^[41]研究发现延胡索多糖可以改善肠道微生物群失调, 促进 SCFAs 的生成。

研究聚焦于反向筛选获得的 445 味核心中药 (Degree 值 ≥ 6), 寒性药、苦味药居多。归经方面以肝、肺经为主, 肝主藏血, 调节血液运行, 肺治理调节全身气机, 以促进血液循环。中医认为 DCM-HF 多属“消渴”“心悸”“喘证”范畴, 其核心病机为阴虚燥热、痰瘀互结、心脉痹阻, 晚期可累及肝、肺等多脏腑^[42]。寒性药多具有清热、解毒、凉血功效, 可清泻体内燥热之邪; 苦味药具有清热、燥湿、解毒作用, 可化解痰瘀互结之证, 契合 DCM-HF 阴虚燥热、痰瘀内阻的核心病机。肝主疏泄, 肺主气司呼吸, 肝肺经药物可通过疏肝理气、宣肺平喘、活血化瘀, 调节气血运行, 改善心脉痹阻。

本研究通过多维度网络分析, 揭示了 AKT1、IL6、JUN 等核心靶点在 DCM-HF 共病中的核心调控作用, 证实“脂质代谢紊乱-炎症反应-肠道微生态失衡”是疾病的核心病理机制, 筛选出 β -谷甾醇、槲皮素等潜在活性成分及甘草、丹参等中药, 为 DCM-HF 的病理机制研究及临床中药干预提供了新的思路与依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Safavi K, Abedpoor N, Hajibabae F, et al. Mitigating diabetic cardiomyopathy: The synergistic potential of sea buckthorn and metformin explored via bioinformatics and chemoinformatics [J]. *Biology*, 2025, 14(4): 361.
- [2] Prandi F R, Evangelista I, Sergi D, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy: Molecular abnormalities and phenotypical variants [J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(3): 597-606.
- [3] Mann C, Braunwald E, Zelniker T A. Diabetic cardiomyopathy revisited: The interplay between diabetes and heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2025, 438: 133554.
- [4] Seferović P M, Paulus W J, Rosano G, et al. Diabetic myocardial disorder. a clinical consensus statement of the heart failure association of the ESC and the ESC working group on myocardial & pericardial diseases [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(9): 1893-1903.
- [5] Khattab E, Kyriakou M, Leonidou E, et al. Critical

- appraisal of pharmaceutical therapy in diabetic cardiomyopathy: Challenges and prospectives [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(1): 134.
- [6] Li M X, Li M Y, Lei J X, et al. Huangqin decoction ameliorates DSS-induced ulcerative colitis: Role of gut microbiota and amino acid metabolism, mTOR pathway and intestinal epithelial barrier [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154052.
- [7] Brown J M, Hazen S L. Microbial modulation of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(3): 171-181.
- [8] Yao W G, Huo J L, Ji J, et al. Elucidating the role of gut microbiota metabolites in diabetes by employing network pharmacology [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 263.
- [9] Tao P Y, Liu H Y, Hou G J, et al. Kangxianling formula attenuates renal fibrosis by regulating gut microbiota [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 183.
- [10] Chen X F, Zhang H, Ren S C, et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites in cardiovascular diseases [J]. *Chin Med J*, 2023, 136(19): 2269-2284.
- [11] Li Z H, Wu Z Y, Yan J Y, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(3): 346-357.
- [12] Weissman D, Maack C. Bile acids for diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(6): 993-995.
- [13] 程安然, 崔德芝. 中药调节糖尿病心肌病患者肠道菌群失调机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(8): 2792-2799.
Cheng A R, Cui D Z. Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine regulating intestinal flora imbalance in patients with diabetic cardiomyopathy [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(8): 2792-2799.
- [14] 范雅雯. 苓桂术甘汤调控肠道菌群及其代谢产物 TMAO 改善慢性心力衰竭的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
FAN Y W. Study on Mechanism of Lingguizhugan Decoction regulating Gut Microbiota and its metabolite TMAO to improve chronic heart failure [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2023.
- [15] Boezio B, Audouze K, Ducrot P, et al. Network-based approaches in pharmacology [J]. *Mol Inform*, 2017, 36(10): 1700048.
- [16] Zhao W 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.
- [17] 黎祖鸣, 罗愉翔, 封杰妮, 等. 多水平转录组学探讨脓毒症的态靶病理机制及靶药研究 [J]. *中草药*, 2026, 57(1): 194-213.
Li Z M, Luo Y X, Feng J N, et al. Multi-level transcriptome analysis to explore state and target pathological mechanism and target drugs of sepsis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2026, 57(1): 194-213.
- [18] Wang Y Y, Jia F, Hu J, et al. A reverse network pharmacology and bioinformatics-based approach to exploring medication patterns for polycystic ovary syndrome-related infertility [J]. *Front Med*, 2025, 12: 1614165.
- [19] Tsai H J, Tsai W C, Yu P S, et al. Circulating short-chain fatty acids and subclinical cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2025: ,135(11). 17128
- [20] Jia Q J, Li H, Zhou H, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure [J]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019: 5164298.
- [21] 刘莉, 叶鹏, Marques FZ, 等. 高纤维膳食和补充乙酸盐改变肠道菌群, 预防醋酸脱氧皮质酮-盐型高血压小鼠高血压和心力衰竭的发展 [J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(12): 1160.
Liu L, Ye P, Marques FZ, et al. High fiber diet and acetate supplementation can change intestinal flora and prevent the development of hypertension and heart failure in mice with deoxycorticosterone acetate-salt hypertension [J]. *Chin J Hypertens*, 2016, 24(12): 1160.
- [22] Mahenthiran A, Wilcox J, Wilson Tang W H. Heart failure: A punch from the gut [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2024, 21(2): 73-80.
- [23] Mamic P, Snyder M, Wilson Tang W H. Gut microbiome-based management of patients with heart failure JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(17): 1729-1739.
- [24] Taheri R, Mokhtari Y, Yousefi A M, et al. The PI3K/Akt signaling axis and type 2 diabetes mellitus (T2DM): From mechanistic insights into possible therapeutic targets [J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(8): 1049-1068.
- [25] Liu M H, Li G H, Peng L J, et al. PI3K/Akt/FoxO3a signaling mediates cardioprotection of FGF-2 against hydrogen peroxide-induced apoptosis in H9c2 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 414(1): 57-66.
- [26] Preda A, Tirandi A, Leo G, et al. IL-6 in the spotlight: From cardiovascular pathophysiology to therapy [J]. *Eur J Clin Invest*, 2026, 56(1): e70161.
- [27] Jin S Y, Huang J, Zhu H J, et al. Remifentanyl preconditioning confers cardioprotection via c-Jun NH2-terminal kinases and extracellular signal regulated kinases

- pathways in *ex-vivo* failing rat heart [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 828: 1-8.
- [28] 岳星星, 谢春毅. 红景天苷对糖尿病大鼠心肌组织中 JNK/AP-1 信号通路和 *TGF-β1* mRNA 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(10): 4722-4726.
- Yue X X, Xie C Y. Effects of salidroside on JNK/AP-1 signaling pathway and *TGF-β1* mRNA expression in cardiac tissue of diabetic rats [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(10): 4722-4726.
- [29] Ke X Y, Lin Z R, Ye Z B, et al. Histone deacetylases in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 679655.
- [30] Yu Q W, Zhao G Y, Liu J J, et al. The role of histone deacetylases in cardiac energy metabolism in heart diseases [J]. *Metabolism*, 2023, 142: 155532.
- [31] Lipakova E Y, Bilchenko O V, Rudenko T A, et al. Morphological and structural changes in myocardium, lipid and carbohydrate metabolism during different outcomes of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus type II [J]. *Wiad Lek*, 2020, 73(10): 2165-2169.
- [32] 杨凡. 基于 AGEs-RAGE 通路探讨黄芪-丹参药对改善糖尿病心肌病氧化损伤的机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- Yang F. Mechanism Study of *Astragalus Membranaceus-Salvia Miltiorrhiza* herb pair in treatment of diabetic cardiomyopathy based on AGEs-RAGE pathway [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [33] 严宁, 杨春霞, 马娟, 等. β -谷甾醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤和 ERK1/2 信号通路的影响 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(3): 321-325.
- Yan N, Yang C X, Ma J, et al. Effects of β -sitosterol on myocardial ischemia-reperfusion injury and ERK1/2 signaling pathway in rats [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2020, 41(3): 321-325.
- [34] Ma L Y, Ma Y, Liu Y X. β -Sitosterol protects against food allergic response in BALB/c mice by regulating the intestinal barrier function and reconstructing the gut microbiota structure [J]. *Food Funct*, 2023, 14(10): 4456-4469.
- [35] Zhang W W, Zheng Y, Yan F, et al. Research progress of quercetin in cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1203713.
- [36] Feng J, Li Z R, Ma H, et al. Quercetin alleviates intestinal inflammation and improves intestinal functions via modulating gut microbiota composition in LPS-challenged laying hens [J]. *Poult Sci*, 2023, 102(3): 102433.
- [37] Alshehri A S, El-Kott A F, Eleawa S M, et al. Kaempferol protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats by a hypoglycemic effect and upregulating SIRT1 [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2021, 72(3). DOI:10.26402/jpp.2021.3.04.
- [38] Zhang S Q, Tang F, Zhou Z, et al. Kaempferol alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by regulating intestinal short-chain fatty acids [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(14): 6666.
- [39] 刘长兴, 张致睿, 王博宇, 等. 基于“脾-线粒体-心力衰竭”探讨中医药调控心肌能量代谢的研究进展 [J]. *中药材*, 2025, 48(8): 2110-2117.
- Liu C X, Zhang Z R, Wang B Y, et al. Based on “Spleen-Mitochondria-Heart Failure”, this paper discusses the research progress of traditional Chinese medicine in regulating myocardial energy metabolism [J]. *J Chin Med Mater*, 2025, 48(8): 2110-2117.
- [40] 彪雅宁, 安嘉琪, 张豆, 等. 丹参泽泻汤对代谢相关脂肪性肝病大鼠“肠道菌群-SCFAs-GLP-1”代谢轴的调节作用 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 1-12. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20260242>.
- Biao Y N, An J Q, Zhang D, et al. Regulatory effect of Danshen Zexie Decoction on “Gut Microbiota-SCFAs-GLP-1” metabolic axis in rats with metabolic-associated fatty liver disease [J/OL]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026: 1-12. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20260242>.
- [41] Fang Y, Li Y Q, Liao X, et al. Corydalis Yanhusuo Polysaccharides ameliorate chronic stress-induced depression in mice through gut microbiota-derived short-chain fatty acid activation of 5-hydroxytryptamine signaling [J]. *J Med Food*, 2023, 26(12): 890-901.
- [42] 钱秋海, 倪青, 杨文军. 糖尿病心肌病病证结合诊疗指南 (2021-12-31) [J]. *世界中医药*, 2022, 17(12): 1641-1653.
- Qian Q H, Ni Q, Yang W J. Combination of disease and syndrome guidelines for diabetes cardiomyopathy (2021-12-31) [J]. *World Chin Med*, 2022, 17(12): 1641-1653.

[责任编辑 齐静雯]