

基于网络药理学及分子对接探讨柴胡疏肝散治疗缺血性脑卒中的 作用机制

杜亚瑞¹ 邵娜²

1.永宁县人民医院神经内科 宁夏 银川 750100

2.宁夏医科大学总医院 宁夏 银川 750001

【摘要】：目的：基于网络药理学与分子对接预测柴胡疏肝散干预缺血性脑卒中（IS）的活性成分、核心靶点及关键通路。方法：经TCMSP、BATMAN-TCM及TCMID获取组方成分，以OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18筛选活性成分并预测靶点；自GeneCards等库收集IS靶点并取交集；以Cytoscape、STRING构建网络筛选核心靶点，行GO与KEGG富集分析，并以AutoDock Vina行分子对接。结果：获活性成分164个、交集靶点248个；槲皮素、山柰酚、 β -胡萝卜素、柚皮素及 β -谷甾醇为关键成分，TP53、IL1B、TNF、AKT1及IL6为核心靶点；显著富集于PI3K-Akt、VEGF、AGE-RAGE、TNF及凋亡通路；结合能普遍较低（最低-11.42 kcal/mol）。结论：柴胡疏肝散可能经多成分-多靶点-多通路协同调控炎症、凋亡、氧化应激及血管新生而干预IS。

【关键词】：柴胡疏肝散；缺血性脑卒中；网络药理学；分子对接

DOI:10.12417/2811-051X.26.12.018

1 引言

缺血性脑卒中（IS）具有高发病率、高致残率和高复发率，疾病负担沉重^[1]。其病理呈级联演进，涉及能量障碍、兴奋性毒性、钙超载、氧化应激、血脑屏障破坏、神经炎症及程序性细胞死亡等环节^[2]。静脉溶栓与血管内取栓受时间窗、适应证及再灌注损伤所限，获益人群有限^[3]。柴胡疏肝散源于《景岳全书》，由柴胡、白芍、川芎、香附、陈皮、枳壳及甘草组成，功擅疏肝解郁、行气止痛，已用于卒中后抑郁等疾病^[4]；卒中后神经炎症与情志失调、神经内分泌紊乱存在双向影响，提示其可能经“炎症—神经保护”网络干预IS，但物质基础与机制尚不明确。网络药理学适于解析复方“多成分-多靶点-多通路”作用模式^[5]，分子对接可提供结构层面的互补证据。本研究预测柴胡疏肝散干预IS的关键成分、核心靶点及主要通路，为后续实验验证提供假说。

2 材料与方法

（1）活性成分与预测靶点：以组方7味药检索TCMSP、BATMAN-TCM及TCMID，以OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18筛选活性成分；合并各库预测靶点并去重，经UniProt统一为人源基因名。

（2）IS靶点与交集靶点：以“Ischemic Stroke”检索GeneCards（Relevance Score $>$ 10）、CTD（Inference Score $>$ 22）、OMIM及DrugBank，标准化去重后与药物靶点取交集。

（3）网络构建与拓扑分析：将药物-成分-靶点-疾病关系导入Cytoscape 3.9.1构建网络，以degree等拓扑参数筛选关键

成分。

（4）PPI网络：交集靶点导入STRING 12.0（Homo sapiens，置信度 $\geq$ 0.7）^[6]，经Cytoscape删除游离节点后按degree与介数中心性筛选核心靶点。

（5）富集分析：以R 4.2.1及clusterProfiler^[7]行GO（BP、CC、MF）与KEGG富集分析，Benjamini-Hochberg校正P $<$ 0.05为显著。

（6）分子对接：成分三维结构取自PubChem或TCMSP，靶点结构取自RCSB PDB；PyMOL去水与原配体，AutoDock Tools加氢并计算Gasteiger电荷，AutoDock Vina半柔性对接（exhaustiveness=8）取最低结合能构象^[8]； $\leq$ -5.0 kcal/mol视为结合较好。

3 结果

（1）共获活性成分164个、预测靶点1130个（表1），IS相关靶点784个，交集靶点248个。

表1 柴胡疏肝散组方药物的活性成分及预测靶点数量

药物	成分数	靶点数
白芍	24	283
柴胡	23	557
陈皮	11	461

基金项目：宁夏自然科学基金（2024AAC03828）。

课题名称：A1AT经S1P调节自噬在脑缺血再灌注中发挥神经元保护作用及其机制探究。

川芎	13	448
甘草	100	588
香附	20	510
枳壳	7	160
合计(去重)	164	1130

注：合计为全方去重后数量。（续表1）

(2) “药物-成分-靶点-疾病”网络含 412 个节点、4763 条边；degree 居前的槲皮素、山柰酚、 β -胡萝卜素、柚皮素及 β -谷甾醇多源自甘草、柴胡与陈皮。

(3) PPI 网络含 236 个节点、2121 条边；TP53、IL1B、TNF、AKT1 及 IL6 的 degree 显著高于均值，涉及炎症级联、凋亡与存活信号及氧化应激（图 1）。

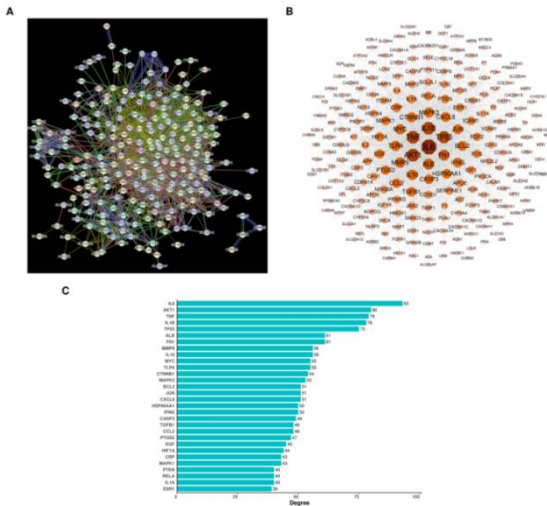


图 1 PPI 网络及核心靶点

(4) GO 富集条目 2679 个，涉及炎症调控、凋亡调节、活性氧代谢及血管内皮功能；KEGG 富集通路 215 条，代表通路为 PI3K-Akt、VEGF、AGE-RAGE、TNF 及 Apoptosis 等（图 2）。

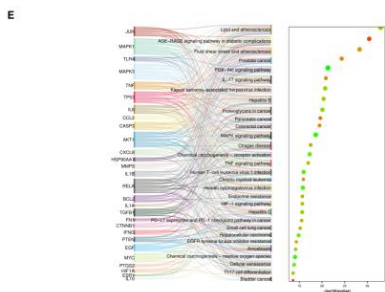
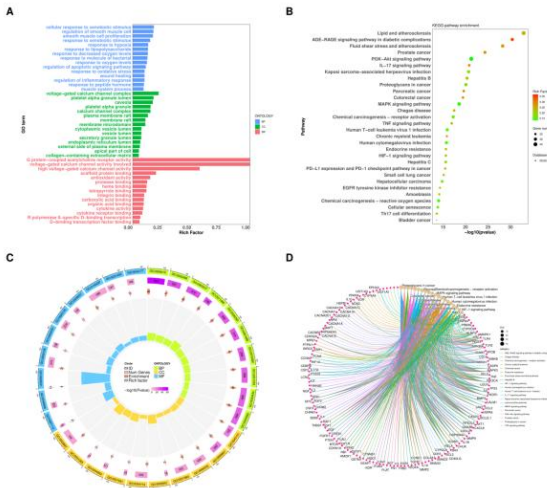


图 2 GO 与 KEGG 富集分析

(5) “成分-靶点-通路-疾病”网络含 442 个节点、5423 条边。多数成分-靶点组合结合能低于 -5.0 kcal/mol，最低为 ALB-MOL002773 (-11.42 kcal/mol)（表 2、图 3）。

表 2 代表性成分与核心靶点的结合能

核心靶点	成分编号	结合能(kcal/mol)
ALB	MOL002773	-11.42
AKT1	MOL000358	-10.77
AKT1	MOL002776	-10.39
ALB	MOL000417	-10.38
AKT1	MOL002773	-9.71
IL10	MOL002773	-9.64

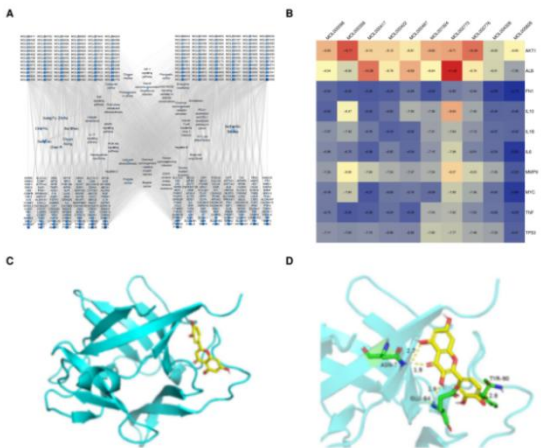


图 3 成分-靶点-通路网络及对接

4 讨论

IS 是多细胞、多分子、多通路共同参与的连续病理过程，单靶点药物疗效受限，为复方的多靶点干预提供了空间^[2]。本研究 164 个活性成分映射 248 个 IS 靶点，体现复方整体调节特征。槲皮素、山柰酚、柚皮素等黄酮类成分可清除活性氧、抑制炎症级联、稳定线粒体膜并抑制神经元凋亡^[10]； β -谷甾醇可抑制胆固醇过载及内质网应激，改善脑缺血再灌注损伤^[11]，

与筛选结果一致；但上述高 degree 成分在同类研究中反复出现，存在数据库注释丰度偏倚，实际贡献仍需入血成分分析确认。核心靶点中，TP53 调控缺血神经元凋亡，IL1B、TNF 及 IL6 为缺血后炎症核心介质，AKT1 为 PI3K-Akt 通路枢纽，覆盖促炎与促存活信号^[2,9]，提示本方可能经“抑制炎症损伤、增强神经保护”的双向调节发挥作用。富集通路中，PI3K-Akt 可抑制过度凋亡并调节自噬^[9]，AGE-RAGE 与 TNF 通路关联炎症放大及内皮损伤^[2]，VEGF 通路与缺血后血管新生及神经血管单元重塑相关^[12]。分子对接多组结合能低于-10.0 kcal/mol，与富集结果相互印证；但 ALB 属“泛结合”蛋白，其低结合能

更可能反映血浆蛋白结合与转运特征而非特异药效，且对接仅为静态评价，尚需分子动力学模拟及 OGD/R、MCAO 模型验证。本研究限于计算预测层面，未纳入入血成分、体内暴露及剂量-效应数据，结论属假说性质。

5 结论

柴胡疏肝散可能以槲皮素、山柰酚、柚皮素及β-谷甾醇等关键物质为基础，以 TP53、IL1B、TNF、AKT1 及 IL6 为核心靶点，经 PI3K-Akt、VEGF、AGE-RAGE、TNF 及凋亡通路协同调控炎症、氧化应激、凋亡与血管新生，从而干预 IS，为后续实验验证提供了方向。

参考文献:

- [1] 《中国卒中中心报告 2022》编写组.《中国卒中中心报告 2022》概要[J].中国脑血管病杂志,2024,21(8):565-576.
- [2] QIN C,YANG S,CHU Y H,et al.Signaling pathways involved in ischemic stroke:molecular mechanisms and therapeutic interventions[J].Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):215.
- [3] FESKE S K.Ischemic stroke[J].Am J Med,2021,134(12):1457-1464.
- [4] 杨晓燕,高东升,蒋冰新.柴胡疏肝散治疗中老年女性缺血性脑卒中后抑郁疗效观察[J].国际神经病学神经外科学杂志,2025,52(5):27-31.
- [5] ZHAO L,ZHANG H,LI N,et al.Network pharmacology,a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J].J Ethnopharmacol,2023,309:116306.
- [6] 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.
- [7] WU T,HU E,XU S,et al.clusterProfiler 4.0:a universal enrichment tool for interpreting omics data[J].Innovation(Camb),2021,2(3):100141.
- [8] EBERHARDT J,SANTOS-MARTINS D,TILLACK A F,et al.AutoDock Vina 1.2.0:new docking methods,expanded force field,and Python bindings[J].J Chem Inf Model,2021,61(8):3891-3898.
- [9] LIU T,LI X,ZHOU X,et al.PI3K/AKT signaling and neuroprotection in ischemic stroke:molecular mechanisms and therapeutic perspectives[J].Neural Regen Res,2025,20(10):2758-2775.
- [10] ABDELSALAM S A,RENU K,ZAHRA H A,et al.Polyphenols mediate neuroprotection in cerebral ischemic stroke:an update[J].Nutrients,2023,15(5):1107.
- [11] TANG X,YAN T,WANG S,et al.Treatment withβ-sitosterol ameliorates the effects of cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing cholesterol overload,endoplasmic reticulum stress,and apoptosis[J].Neural Regen Res,2024,19(3):642-649.
- [12] 李艳玲,陆展辉,张燕燕,等.基于网络药理学和实验验证黄芪甲苷和三七总皂苷配伍调控血管生成抗脑缺血作用机制[J].中国中药杂志,2024,49(4):1017-1027.