

基于UPLC-Orbitrap-MS/MS和网络药理学探讨瓜蒌薤白汤治疗心肌梗死的作用机制研究



严慕贤^{1,2}, 蓝义琨^{1,2}, 周雅亮^{1,2}, 谭万床^{1,2}, 林俊杰^{1,2}

1. 广州中医药大学第八临床医学院 (广东佛山 528000)
2. 佛山市中医院药务科 (广东佛山 528000)

【摘要】目的 基于超高效液相色谱-静电场轨道阱串联质谱 (UPLC-Orbitrap-MS/MS) 多成分分析与网络药理学整合策略, 系统阐释瓜蒌薤白汤治疗心肌梗死的“多成分-多靶点-多通路”协同作用机制。**方法** 采用 UPLC-Orbitrap-MS/MS 技术对瓜蒌薤白汤进行化学成分的定性分析, 并结合 SwissTargetPrediction 等生物信息学工具预测潜在作用靶点, 进而构建“成分-靶点-通路”网络及蛋白质-蛋白质相互作用网络, 进一步通过 AutoDock Tools 1.5.6 软件进行分子对接验证, 以结合能 ≤ -5.0 kcal/mol 为标准, 评估核心成分与关键靶点的结合活性。**结果** 本研究筛选出 9S,13R-12-oxophytodienoic acid、枸橼酸三丁酯、棕榈酸、L-脯氨酸-L-亮氨酸、己酰甘氨酸 5 个核心活性成分, 并明确这些成分可靶向丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、雌激素受体 1 (ESR1)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (CASP3) 等关键蛋白节点。其中 L-脯氨酸-L-亮氨酸与 MAPK3、MAPK1 的结合能最低 (分别为 -9.6、-8.9 kcal/mol), 提示其可能为瓜蒌薤白汤发挥心肌保护作用的核心“成分-靶点”。**结论** 瓜蒌薤白汤主要通过调控 MAPK 信号通路、核受体介导的转录调控及炎症反应网络, 从而发挥改善心肌能量代谢、抑制氧化应激损伤、减轻过度炎症反应的心肌保护作用。

【关键词】 瓜蒌薤白汤; 心肌梗死; 网络药理学; 超高效液相色谱-静电场轨道阱串联质谱; 作用机制; 活性成分; 靶点预测

【中图分类号】 R285

【文献标识码】 A

Mechanism of Gualou Xiebai decoction in treating myocardial infarction based on UPLC-Orbitrap-MS/MS and network pharmacology

YAN Muxian^{1,2}, LAN Yikun^{1,2}, ZHOU Yaliang^{1,2}, TAN Wanchuang^{1,2}, LIN Junjie^{1,2}

1. The Eighth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong Province, China

2. Department of Pharmacy, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Corresponding author: LIN Junjie, Email: 13702568116@163.com

【Abstract】Objective Based on the integrated strategy of ultra-performance liquid chromatography-orbitrap tandem mass spectrometry (UPLC-Orbitrap-MS/MS) multicomponent analysis and network pharmacology, to systematically elaborate the "multi-component-multi-target-

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202511027

基金项目: 佛山市自筹经费类科技创新项目 (2320001006895); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2023B1515120079)

通信作者: 林俊杰, 副主任中药师, Email: 13702568116@163.com

multi-pathway" synergistic mechanism of Gualou Xiebai decoction (GLXB) in the treatment of myocardial infarction. **Methods** Qualitative analysis of chemical components in GLXB was conducted using UPLC-Orbitrap-MS/MS technology, and therapeutic potential targets were predicted using bioinformatics tools such as SwissTargetPrediction. Subsequently, a "component-target-pathway" network and a protein-protein interaction network were constructed. Further molecular docking validation was performed using AutoDock Tools 1.5.6 software to evaluate the binding activity between core components and key targets with a binding energy of ≤ -5.0 kcal/mol as the standard. **Results** Five core active components were screened out, including 9*S*,13*R*-12-oxophytodienoic acid, tributyl citrate, palmitic acid, *L*-prolyl-*L*-leucine, and hexanoylglycine, which were found to target key protein nodes such as mitogen activated protein kinase 3 (MAPK3), mitogen activated protein kinase 1 (MAPK1), heat shock protein 90AA1 (HSP90AA1), estrogen receptor 1 (ESR1), and cysteine-aspartic protease 3 (CASP3). Among them, *L*-prolyl-*L*-leucine exhibited the lowest binding energies with MAPK3 and MAPK1 (-9.6 kcal/mol and -8.9 kcal/mol, respectively), suggesting that they may be the core "component-target" pairs responsible for the cardioprotective effect of GLXB. **Conclusion** GLXB exerts cardioprotective effects by regulating the MAPK signaling pathway, nuclear receptor-mediated transcriptional regulation, and inflammatory response networks, thereby improving myocardial energy metabolism, inhibiting oxidative stress-induced damage, and alleviating excessive inflammatory responses.

【Keywords】 Gualou Xiebai decoction; Myocardial infarction; Network pharmacology; Ultra-performance liquid chromatography-orbitrap tandem mass spectrometry; Mechanism of action; Active components; Target prediction

心肌梗死是心血管疾病中致死率最高的疾病之一，其核心病理特征是冠状动脉急性闭塞导致的心肌细胞缺血缺氧性坏死，这一过程伴随着复杂的代谢重编程和炎症级联反应。近年研究发现，心肌细胞能量代谢模式从脂肪酸氧化向葡萄糖酵解的异常转变（即心肌缺血时的“Warburg样效应”），是导致三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）生成效率下降和代谢产物堆积的主要原因，而这正是心肌梗死后心功能恶化的关键诱因^[1]。此外，线粒体结构损伤引发的氧化应激反应（如活性氧的过量产生）以及含pyrin结构域的NOD样受体家族蛋白3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）炎症小体介导的过度炎症反应，通过激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶（cysteine-aspartic protease, CASP）1依赖的细胞焦亡通路，进一步加剧了心肌细胞的坏死和凋亡^[2-3]。尽管临床上的溶栓治疗、经皮冠状动脉介入术以及抗血小板治疗能显著改善心肌梗死患者的预后，但再灌注损伤、药物不良反应及缺血心肌修复受限等问题依然亟待解决。因此，开发基于多靶点协同干预的新型治疗策略刻不容缓。

瓜蒌薤白汤出自汉代《金匮要略》，是中医治疗“胸痹”（对应现代医学冠心病、心绞痛）

的经典方剂，由瓜蒌、薤白和白酒配伍组成，具有通阳散结、豁痰下气之功效。现代药理研究证实，该复方通过调节血管内皮功能、抑制血小板活化及改善微循环等途径发挥心血管保护作用^[4-5]。其活性成分涵盖黄酮类、甾体皂苷类、有机酸类及生物碱类等多类化合物^[6]。相较于现代医学单一化学药物作用靶点局限、易引发耐药性或不良反应的不足，中药复方以整体调节机体稳态、多途径干预疾病病理进程的独特优势，在心血管疾病的综合防治中展现出显著的潜力与应用前景。但当前传统中药研究多聚焦单一成分或单通路解析，难以系统阐释瓜蒌薤白汤配伍的协同效应及整体调控机制，不仅限制了其现代科学内涵的挖掘，也制约了临床精准应用与成果转化。因此，深入探究该复方治疗心血管疾病的潜在分子机制，对挖掘中医经典方剂的科学价值、推动中医药创新发展及优化心血管疾病防治策略具有重要的理论意义与实践价值。

超高效液相色谱-轨道阱串联质谱（ultra-performance liquid chromatography-electrostatic orbital ion trap tandem mass spectrometry, UPLC-Orbitrap-MS/MS）技术因其高分辨率、高灵敏度和强大的化合物鉴定能力，已成为中药复杂体系成分分析的有力工具^[7]。网络药理学则基于“成

分-靶点-通路”网络建模,揭示中药复方“多成分作用于多靶点、多通路”的整合调节规律^[8-17]。二者联合应用可突破单一技术的局限性,从系统生物学视角解析中药复方的作用机制。本研究将 UPLC-Orbitrap-MS/MS 与网络药理学深度整合,旨在揭示瓜蒌薤白汤治疗心肌梗死的“多成分-多靶点-多通路”协同作用机制,为该经典方剂的临床应用提供科学阐释。

1 仪器与材料

1.1 主要仪器

Thermo Vanquish 型超高效液相色谱仪和 Q-Exactive 型四极杆静电场轨道阱高分辨质谱仪购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; ME204E 型万分之一电子分析天平和 XP26 型百万分之一电子分析天平购自瑞士梅特勒-托利多公司; KQ500DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); YRE-501 型旋转蒸发仪(巩义市予华仪器有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

本次试验所用瓜蒌(批号:230301)及薤白(批号:230701)均购自药材种植基地,其中瓜蒌产自江苏省徐州市睢宁县(2022年8月采收),薤白产自陕西省渭南市合阳县(2023年6月采收);药材采收后经净制、干燥处理,储存于留样室(温度25℃以下,相对湿度75%以下);上述药材经佛山市中医院蓝义琨主任中药师鉴定:瓜蒌为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim. 的干燥成熟果实,薤白为百合科植物小根蒜 *Allium macrostemon* Bge. 的干燥鳞茎;乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 样品制备

2.1.1 瓜蒌薤白汤的制备

取瓜蒌 72 g、薤白 36 g,置 3 L 电热煎药陶瓷壶中,加入白酒 1 000 mL,浸泡 30 min,先用武火(功率:500 W)加热至沸腾,然后再用文火(功率:500 W)煎煮 45 min,药液用 350 目筛网趁热滤过,65℃真空浓缩至浸膏 100 mL,即得。同法制得各单味药样品。

2.1.2 供试品溶液的制备

取本品浓缩液约 5 mL,加 70% 甲醇 25 mL,

超声处理(功率:300 W,频率:40 kHz)30 min,放冷,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。

2.2 UPLC-Q Exactive Orbitrap-MS 分析条件

2.2.1 色谱条件

采用 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm),以乙腈为流动相 A、0.1% 甲酸溶液为流动相 B 进行梯度洗脱(0~60 min, 5%~90% A),流速为 0.5 mL/min,柱温为 30℃,进样量为 1 μL。

2.2.2 质谱条件

采用电喷雾离子源,在正、负离子扫描模式下进行检测;喷雾电压为 3.30 kV,毛细管温度为 320℃;采用全扫描模式,扫描范围为 100.0~1 500.0 *m/z*。

2.3 数据处理与化学成分鉴定

通过 UPLC-Q Exactive Orbitrap-MS 快速获取质谱数据,并利用 Xcalibur 软件获得原始数据,随后采用 Compound Discover 3.3 软件进行峰识别、峰对齐、基线校正和归一化等预处理,对未知化合物的分子式进行拟合,得到其可能的分子式。

采用 ChemSpider、Masslist、mzVault 等数据库对一阶和二阶质谱图进行比对,根据数据库提供的准分子离子、加合基团及离子信息,推测一级质谱的精确相对分子质量,选择峰值额定值 >6 及质量精度 <5 ppm (百万分之五)的化合物;针对二级质谱特征碎片,经 mzVault 及 mzCloud 数据库比对,选取 mzVault Best Match 和 mzCloud Best Match >80 的化合物进行分析,初步对瓜蒌薤白汤供试品溶液中各类化学成分的结构式进行筛选与推测。

本研究对各样品溶液进行正、负离子扫描,获得正、负离子模式下的基峰离子色谱图(图 1 和图 2),共鉴定出 56 个成分,结果见表 1。其中:薤白专属成分 23 个,包括蒜氨酸、丁香酸、己酰甘氨酸、替奎安、杜松酸等,以含硫化合物、小分子有机酸、氨基酸衍生物为主要特征;瓜蒌专属成分 33 个,包括芦丁、野漆树苷、香叶木素-7-新橙皮糖苷、香草酸、色醇、落叶松树脂醇 4'-O-葡萄糖苷等,以黄酮类、酚酸类、杂环衍生物及萜类成分为主;二者共有成分 13 个,涵盖异亮氨酸、去甲猪毛菜碱、原儿茶酸 4-O-β-葡萄糖苷、香草乙酮、棕榈酸等,为复方核心药效物质基础。

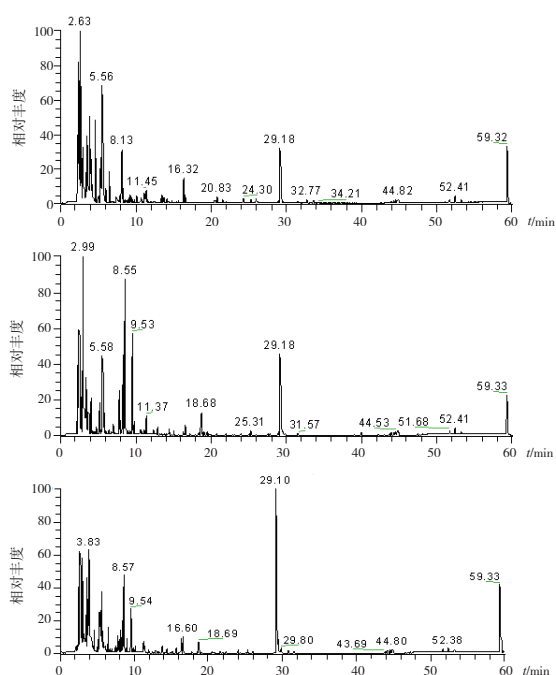


图1 正离子模式的总离子流图

Figure 1. Total ion chromatogram of positive ion mode

注: A. 瓜蒌; B. 薤白; C. 瓜蒌薤白汤。

2.4 网络药理学分析

2.4.1 活性成分筛选及靶点预测

通过 PubChem 网站 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 查询上述代谢成分的 SMILES 号, 以 SwissADME 数据库 (<http://www.swissadme.ch/>) 中的“GI absorption”(胃肠道吸收)为“High”作为第一筛选标准, 同时类药性 (drug-likeness, DL) 项下的 5 个参数 (Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge) 中至少满足 2 个“YES”, 以此筛选出符合条件的潜在活性成分。随后, 将上述潜在活性成分导入 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 以“Probability>0”作为筛选标准, 预测各成分的靶点信息。结果共筛选出潜在活性成分 42 个, 获得相关靶点 1 367 个, 经合并去重后共计 538 个。

2.4.2 心肌梗死疾病靶点获取及治疗潜在靶点预测结果

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、在线人类孟德尔遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <https://omim.org/>)、PharmGkb (<https://www.pharmgkb.org/>) 及治疗靶点数据库 (Therapeutic Target Database, TDD,

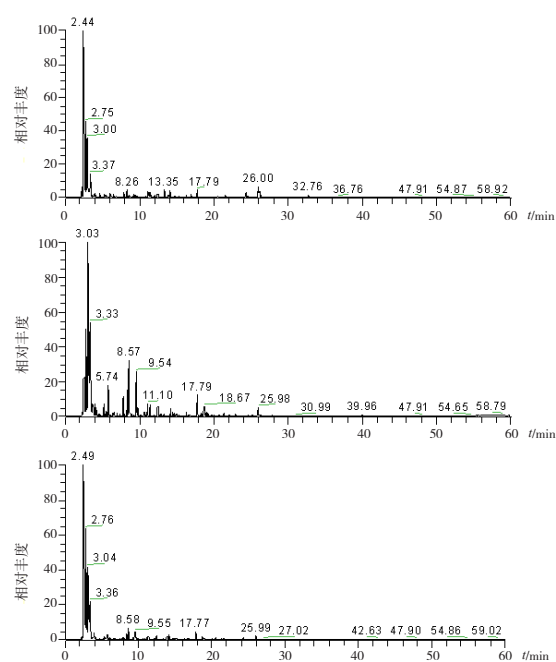


图2 负离子模式的总离子流图

Figure 2. Total ion chromatogram of negative ion mode

注: A. 瓜蒌; B. 薤白; C. 瓜蒌薤白汤。

<https://db.idrblab.net/tdd/>) 数据库分别检索心肌梗死相关疾病靶点, 各数据库获得的靶点数量依次为 5 009、16、1、37 个。将上述靶点合并去重处理后共获得疾病靶点 5 023 个。随后, 将 5 023 个心肌梗死相关疾病靶点和 538 个瓜蒌薤白汤活性成分作用靶点进行交集分析, 共得到 283 个共同靶点, 这些靶点即为瓜蒌薤白汤治疗心肌梗死的潜在作用靶点 (图 3)。

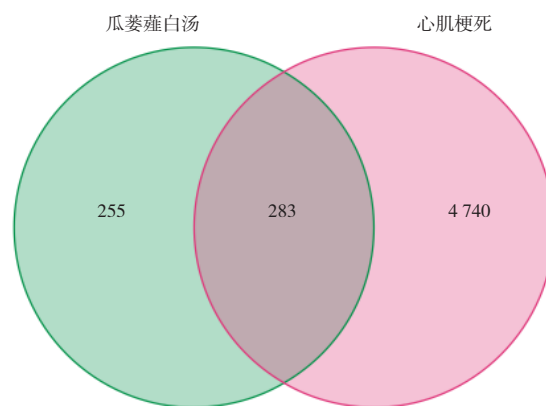


图3 瓜蒌薤白汤治疗心肌梗死靶点韦恩图

Figure 3. Venn diagram of targets for Gualou Xiebai decoction in treating myocardial infarction

表1 瓜蒌薤白汤化学成分鉴定结果
Table 1. Identification results of chemical components in Gualou Xiebai decoction

序号	保留时间 (min)	一级质谱 (<i>m/z</i>)		误差 (ppm)	二级质谱 (<i>m/z</i>)	分子式	化学成分	模式	薤白	瓜蒌	瓜蒌薤白汤
		实际值	理论值								
1	2.50	177.046	177.053	0.70	132.04	C ₆ H ₁₁ NO ₃ S	蒜氨酸 (alliin)	[M+H] ⁺	+	-	+
2	2.72	129.079	129.086	1.70	112.09	C ₆ H ₁₁ NO ₂	3-吡啶甲酸 (nipecotic acid)	[M+H] ⁺	-	+	+
3	2.74	117.079	117.087	2.10	118.09	C ₅ H ₁₁ NO ₂	L-缬氨酸 (L-valine)	[M+H] ⁺	-	+	+
4	3.73	131.095	131.102	1.70	114.05	C ₆ H ₁₃ NO ₂	异亮氨酸 (isoleucine)	[M+H] ⁺	+	+	+
5	4.02	131.095	131.102	1.30	114.05	C ₆ H ₁₃ NO ₂	亮氨酸 (L-norleucine)	[M+H] ⁺	+	-	+
6	5.20	126.043	126.050	2.20	109.03	C ₅ H ₆ N ₂ O ₂	胸腺嘧啶 (thymine)	[M+H] ⁺	-	+	+
7	5.23	179.095	179.102	0.80	-	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	去甲猪毛菜碱 (salsolinol)	[M+H] ⁺	+	+	+
8	5.265	126.032	126.039	1.90	81.03	C ₆ H ₆ O ₃	5-羟甲基糠醛 (5-hydroxymethylfurfural)	[M+H] ⁺	-	+	+
9	5.57	165.078	165.071	-4.80	149.06	C ₉ H ₁₁ NO ₂	L-苯丙氨酸 (L-phenylalanine)	[M-H] ⁻	+	+	+
10	6.22	316.080	316.073	2.20	335.12	C ₁₃ H ₁₆ O ₉	原儿茶酸4-O-β-葡萄糖苷 (protocatechuic acid 3-glucoside)	[M-H] ⁻	+	+	+
11	6.37	228.148	230.155	1.70	171.07	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	L-脯氨酸-L-亮氨酸 (prolylleucine)	[M+H] ⁺	+	+	+
12	6.72	198.053	198.060	1.00	181.05	C ₉ H ₁₀ O ₅	丁香酸 (syringic acid)	[M+H] ⁺	+	-	+
13	6.84	135.105	135.112	1.60	121.09	C ₉ H ₁₃ N	茴香素 (2-isopropylaniline)	[M+H] ⁺	+	-	+
14	7.85	191.058	191.066	0.50	101.06	C ₁₀ H ₉ NO ₃	5-羧基吡啶-3-乙酸 (5-hydroxyindole-3-acetic acid)	[M+H] ⁺	+	+	+
15	7.88	129.043	129.050	1.40	130.05	C ₅ H ₇ NO ₃	焦谷氨酸 [D-(+)-pyroglutamic acid]	[M+H] ⁺	-	+	+
16	8.13	204.090	204.098	1.10	205.1	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	D-色氨酸 [D-(+)-tryptophan]	[M+H-NH3] ⁺	+	-	+
17	8.57	129.042	129.035	-30	-	C ₅ H ₇ NO ₃	4-氧代脯氨酸 (4-oxoproline)	[M-H] ⁻	+	-	+
18	9.35	166.063	166.070	1.40	120.08	C ₉ H ₁₀ O ₃	香草乙酮 (apocynin)	[M+H] ⁺	+	+	+
19	9.44	165.116	165.123	1.10	120.08	C ₁₀ H ₁₅ NO	紫苏萜 (perillartine)	[M+H] ⁺	+	+	+
20	9.47	182.057	182.050	-2.50	163.04	C ₉ H ₁₀ O ₄	3,5-二甲氧基苯甲酸 (3,5-dimethoxybenzoic acid)	[M-H] ⁻	+	+	+
21	10.61	216.090	203.097	0.20	205.10	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	色氨酸衍生物 (2,3,4,9-tetrahydro-1H-β-carboline-3-carboxylic acid)	[M+H] ⁺	-	+	+
23	10.64	160.073	160.066	-4.70	115.08	C ₇ H ₁₂ O ₄	蒲桃酸 (pimelic acid)	[M-H] ⁻	-	+	+
24	11.16	166.026	166.019	-4.40	121.03	C ₈ H ₆ O ₄	对苯二甲酸 (terephthalic acid)	[M-H] ⁻	+	+	+
25	11.46	148.089	148.096	0.40	131.09	C ₁₀ H ₁₂ O	4-异丙基苯甲醛 (cuminaldehyde)	[M+H] ⁺	-	+	+
26	11.87	173.105	173.097	-2.50	146.06	C ₈ H ₁₅ NO ₃	己酰甘氨酸 (hexanoylglycine)	[M-H] ⁻	+	-	+
27	12.44	133.038	133.045	1.70	-	C ₄ H ₇ NO ₄	D-天门冬氨酸 [D-(-)-aspartic acid]	[M+H] ⁺	-	+	+
28	13.31	168.042	168.034	-3.90	152.01	C ₈ H ₈ O ₄	香草酸 (vanillic acid)	[M-H] ⁻	-	+	+
29	13.73	161.084	161.091	-0.10	134.10	C ₁₀ H ₁₁ NO	色醇 [3-(2-hydroxyethyl)indole]	[M+H] ⁺	-	+	+
30	14.04	610.154	610.147	1.60	300.03	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	芦丁 (rutin)	[M-H] ⁻	-	+	+
31	14.17	207.089	207.082	-1.30	164.07	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	苯丙氨酸 (hydrocinamic acid)	[M-H] ⁻	-	+	+
32	14.27	522.211	522.204	2.20	329.14	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	落叶松树脂醇4-O-葡萄糖苷 (lartiresinol 4-O-glucoside)	[M-H] ⁻	-	+	+

续表1

序号	保留时间 (min)	一级质谱 (m/z)		误差 (ppm)	二级质谱 (m/z)	分子式	化学成分	模式	茺白	瓜萎	瓜萎茺白汤
		实际值	理论值								
33	15.09	179.058	179.066	0.30	163.12	$C_9H_9NO_3$	对乙酰氨基苯甲酸 (4-acetamidobenzoic acid)	[M+H] ⁺	-	+	+
34	15.51	261.100	261.107	0.30	216.10	$C_{14}H_{15}NO_4$	antrocinnamomin B	[M+H] ⁺	+	+	+
35	15.63	181.074	181.081	-0.40	154.09	$C_9H_{11}NO_3$	2-羟基苯丙氨酸 (2-hydroxyphenylalanine)	[M+H] ⁺	-	+	+
36	16.27	162.126	162.133	0.10	124.58	$C_8H_{18}O_3$	二丙二醇二甲醚 (dipropylene glycol dimethyl ether)	[M+H] ⁺	-	+	+
37	16.30	578.164	578.158	1.50	380.41	$C_{27}H_{30}O_{14}$	野漆树苷 (rhoifolin)	[M-H] ⁻	-	+	+
38	16.64	608.175	608.168	1.60	301.07	$C_{28}H_{32}O_{15}$	香叶木素-7-新橙皮糖苷 (neodiosmin)	[M-H] ⁻	-	+	+
39	17.77	188.104	188.097	-3.50	169.09	$C_9H_{16}O_4$	壬二酸 (azelaic acid)	[M-H] ⁻	-	+	+
40	18.54	288.064	288.057	1.60	259.06	$C_{15}H_{12}O_6$	2,4,6-trihydroxy-2-(4-hydroxybenzyl)-1-benzofuran-3(2H)-one	[M-H] ⁻	-	+	+
41	19.01	740.434	740.442	-0.30	435.27	$C_{39}H_{64}O_{13}$	替奎安 (tiquestide)	[M+H] ⁺	+	-	+
42	19.08	250.030	250.023	0.80	190.82	$C_{12}H_{10}O_5S$	4,4'-dihydroxydiphenylsulfone	[M-H] ⁻	-	+	+
43	19.12	264.136	264.143	-0.30	247.13	$C_{15}H_{20}O_4$	脱落酸 [(±)-abscisic acid]	[M+H] ⁺	-	+	+
44	20.50	193.110	193.118	0.00	138.06	$C_{11}H_{15}NO_2$	2-oxa-4-azatetracyclo [6.3.1.1-6,10-0-1,5-] tridecan-3-one	[M+H] ⁺	-	+	+
45	20.83	168.041	168.034	-4.80	152.01	$C_8H_8O_4$	5-甲氧基水杨酸 (5-methoxysalicylic acid)	[M-H] ⁻	-	+	+
46	20.90	228.079	228.086	0.20	159.08	$C_{14}H_{12}O_3$	3-氧补骨脂素 (trioxalen)	[M+H] ⁺	-	+	+
47	22.06	230.152	230.151	2.90	231.12	$C_{12}H_{22}O_4$	1,6-己二醇二缩水甘油醚 (1,6-hexanediol diglycidyl ether)	[M+FA-H] ⁻	+	-	+
48	22.30	190.136	190.143	-0.20	173.13	$C_{13}H_{18}O$	苯庚酮 (heptanophenone)	[M+H] ⁺	-	+	+
49	24.30	328.225	328.218	1.40	291.20	$C_{18}H_{32}O_3$	黄麻脂肪酸F (corchorifatty acid F)	[M-H] ⁻	-	+	+
50	24.31	292.204	292.211	-0.70	275.20	$C_{18}H_{28}O_3$	9S,13R-12-oxophytodieneic acid	[M+H] ⁺	+	+	+
51	44.78	272.236	272.229	4.90	-	$C_{16}H_{32}O_2$	杜松酸 (16-hydroxyhexadecanoic acid)	[M-H] ⁻	+	-	+
52	44.81	334.272	334.279	0.90	289.65	$C_{18}H_{38}O_5$	四聚乙二醇单癸醚 (C10E4)	[M+H] ⁺	-	+	+
53	50.56	256.241	256.233	1.20	255.23	$C_{16}H_{32}O_2$	palmitic acid	[M-H] ⁻	+	+	+
54	50.90	282.256	282.263	0.70	-	$C_{18}H_{34}O_2$	棕榈油酸乙酯 (ethyl palmitoleate)	[M+H] ⁺	-	+	+
55	54.48	360.215	360.222	0.70	185.08	$C_{18}H_{32}O_7$	枸橼酸三丁酯 (tributyl citrate)	[M+H] ⁺	-	+	+
56	54.48	402.226	402.233	0.60	185.08	$C_{20}H_{34}O_8$	乙酰柠檬酸三丁酯 (citroflex A-4)	[M+H] ⁺	-	+	+

注：“+”表示已检出；“-”表示未检出。

2.4.3 “活性成分-潜在靶点-疾病”网络图的构建

将 42 个活性成分和潜在靶点的网络信息表及类型表导入 Cytoscape 3.8.2 软件，以成分-疾病交集靶点为目标，绘制“活性成分-潜在靶点-疾病”网络图（图 4）。其中按照度（degree）值排序前 5 的化合物分别为：*L*-脯氨酰-*L*-亮氨酸（degree 值 =100）、*9S,13R*-12-氧代植物二烯酸（degree 值 =100）、己酰甘氨酸（degree 值 =86）、棕榈酸（degree 值 =74）、枸橼酸三丁酯（degree 值 =74）。

2.4.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建与核心靶点筛选

为了进一步筛选出核心靶点，将上述筛选获得的潜在靶点名称导入 STRING 数据库（<https://www.string-db.org/>），物种限定为“Homo sapiens”，相互作用得分阈值设为中置信度（ ≥ 0.4 ）。将获得的蛋白质-蛋白质相互作用

用（protein-protein interaction, PPI）数据导入 Cytoscape 3.8.2 软件，进行 PPI 网络的绘制与拓扑结构分析。通过计算 degree 值、介数中心性、接近中心性等网络拓扑参数，系统揭示各靶点在网络中的连接特性及其核心调控地位。

最终构建的 PPI 网络共包含靶点 367 个、靶点间相互作用关系若干，以 degree 值 ≥ 2 倍中位数为核心筛选标准，同时结合介数中心性、接近中心性等拓扑参数进行辅助验证，最终筛选出核心靶点 9 个，分别为：肿瘤蛋白 p53（tumor protein p53, TP53）、蛋白激酶 B α （protein kinase B alpha, AKT1）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）1、MAPK3、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、雌激素受体 1（estrogen receptor 1, ESR1）、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1（heat shock protein 90 α family class A member 1, HSP90AA1）、CASP3（图 5）。

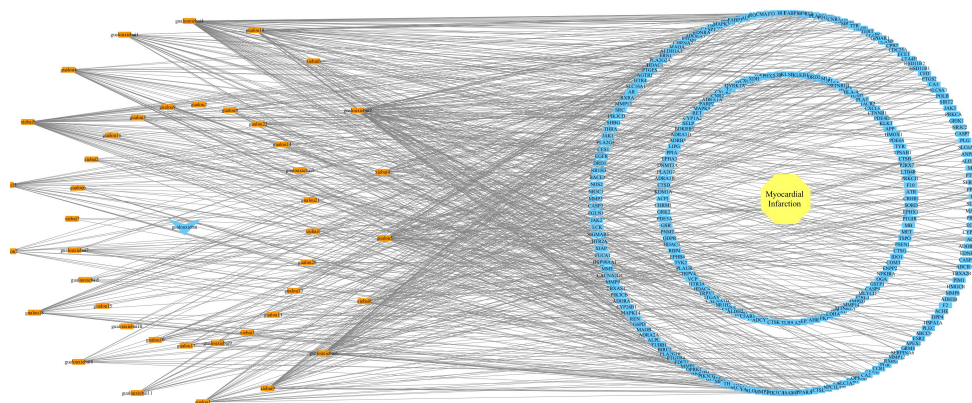


图4 活性成分-潜在靶点-疾病网络图

Figure 4. Active components-potential target-disease network diagram

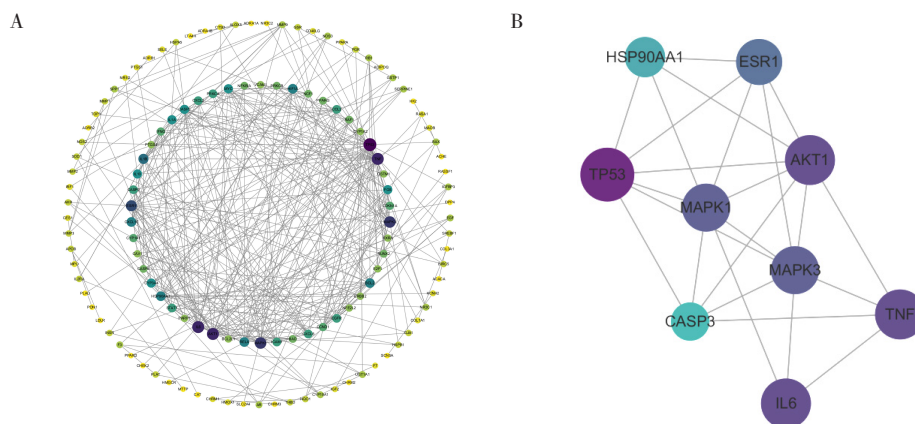


图5 核心潜在靶点 PPI 网络图与核心靶点网络图

Figure 5. Core potential targets PPI network diagram and core target network diagram

注：A. 核心潜在靶点；B. 核心靶点。

2.4.5 核心靶点的GO功能富集分析与KEGG通路分析

在 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) 中上传 283 个成分-疾病交集靶点名称, 物种选择“H.sapiens”, 分别进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析共涉及 193 个生物过程 (biological process, BP), 105 个细胞组分 (cellular component, CC), 107 个分子功能 (molecular function, MF), 其中主要的 BP 包括如循环系统过程 (circulatory system process)、细菌源性分子的反应 (response to molecule of bacterial origin)、含氮化合物的细胞反应 (cellular response to nitrogen compound)、炎症反应的调节 (regulation of inflammatory response) 等; 主要的 MF 为内切酶活性 (endopeptidase activity)、核受体活性 (nuclear receptor activity)、氧化还原酶活性 (oxidoreductase activity)、肾上腺素能受体活性 (adrenergic receptor activity) 等; CC 主要分布在膜筏 (membrane raft)、膜侧面 (side of membrane)。根据 *P* 值分别选取 BP、CC、MF 排名前 10 的条目绘图 (图 6)。这些核心功能与心肌梗死病理进程 (如心肌缺血缺氧、炎症失衡、氧化应激损伤、信号传导紊乱等) 高度契合。在 BP 层面, 循环系统过程通过调控冠脉血流灌注与心肌氧供, 直接缓解心肌梗死核心的心肌缺血损伤; 炎症反应的调节可平衡 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放, 减轻过度炎症介导的心肌坏死与纤维化; 含氮化合物的细胞反应则通过促进一氧化氮合成改善血管功能、抑制毒性含氮介质释放实现协同保护; 细菌源性分子的反应可通过抑制心肌梗死后肠道菌群失调引发的全身炎症级联反应, 减少远端损伤对心肌的影响。此外, 其余 BP 条目围绕生理稳态维持等进一步完善心肌梗死后机体修复网络。在 MF 层面, 氧化还原酶活性调控活性氧生成与清除平衡, 缓解氧化应激介导的心肌细胞凋亡; 核受体活性 (如 ESR1) 改善脂质代谢与血管内皮功能, 降低动脉粥样硬化斑块破裂风险; 肾上腺素能受体活性可调节心肌耗氧与心律; 内切酶活性则抑制 CASP3 介导的心肌细胞过度凋亡。以上功能共同从分子层面阻断心肌梗死病理进展。在 CC 层面, 靶点主要富集于膜筏和细胞膜特定面等信号传导关键平台, 保障了血管内皮功能调控、炎症信号启动等通路的特异性

与高效性, 契合心肌梗死中“信号传导紊乱介导心肌损伤”的核心机制, 为药物精准干预提供了空间定位支持。

进一步通过 Metascape 平台对交集靶点进行 KEGG 富集分析, 共得到 181 条富集通路, 主要涉及癌症通路 (pathways in cancer)、神经活性配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)、化学致癌作用-受体激活 (chemical carcinogenesis-receptor activation)、脂质代谢与动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis) 等。选取排名前 10 的通路使用微生信平台作气泡图进行可视化分析 (图 7)。其核心通路心肌梗死的病因、病理损伤及修复全过程密切相关, 形成多维度协同调控网络。其中, 脂质代谢与动脉粥样硬化作为心肌梗死最直接的病理相关通路, 靶点通过调控脂质合成酶、炎症介质受体等关键节点, 改善脂质代谢、保护血管内皮、稳定动脉粥样硬化斑块, 从源头减少冠脉阻塞风险并缓解心肌梗死后血管重构; 神经活性配体-受体相互作用通路通过修复心血管系统神经-体液调节平衡, 恢复血管舒缩功能与心肌收缩力, 降低心肌梗死后血管痉挛与心肌耗氧, 改善血流动力学状态; 癌症通路虽命名与肿瘤相关, 但其包含的 MAPK3、MAPK1、TP53 等核心分子可调控心肌梗死后心肌细胞凋亡与成纤维细胞增殖平衡, 抑制心肌纤维化与心功能恶化; 化学致癌作用-受体激活通路则通过抑制脂质毒性、氧化应激介导的异常受体激活, 减少心肌细胞氧化应激与炎症损伤。这些通路相互交织, 构建起“脂质代谢改善-血管保护-炎症抑制-心肌细胞存活调控”的完整调控网络, 全面覆盖心肌梗死“病因-病理损伤-修复”的关键环节, 为瓜蒌薤白汤多成分、多靶点治疗心肌梗死的机制提供了明确的通路学证据。

2.4.6 分子对接验证

选取 PPI 网络排名前 5 的核心靶点 (MAPK3、MAPK1、HSP90AA1、ESR1、CASP3) 与“药物-活性成分-靶点”网络筛选的前 5 个核心活性成分 (9*S*,13*R*-12-氧代植物二烯酸、枸橼酸三丁酯、棕榈酸、*L*-脯氨酰-*L*-亮氨酸、己酰甘氨酸) 进行一对一分子对接验证。首先, 通过 PyMOL 2.4.0 软件对核心靶点蛋白进行去水、去配体及结构优化; 随后, 利用 AutoDock 1.5.6 软件对配体分子进行加氢、计算 Gasteiger 电荷、构建柔性构象库,

并在受体蛋白活性口袋区域进行网格框设定（覆盖关键功能结构域）；采用拉马克遗传算法进行分子对接模拟，以结合能 ≤ -5.0 kcal/mol 为标准筛选最佳结合构象，最终获得 25 组有效对接结果（表 2）。

为直观展示成分与靶点的相互作用特征，选取结合能最低的核心“成分-靶点”作用对（*L*-脯氨酸-*L*-亮氨酸与 MAPK3，结合能

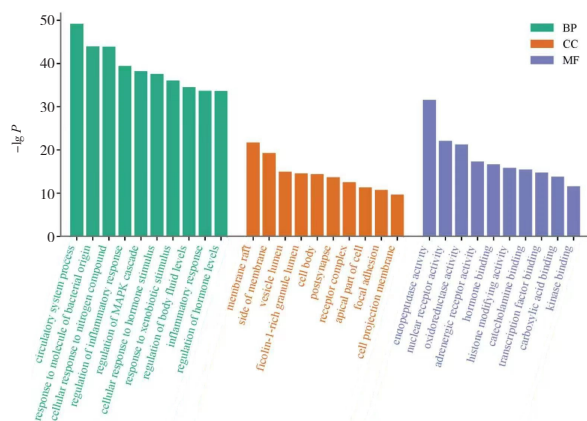


图6 GO功能富集分析图

Figure 6. Functional enrichment analysis plot of GO

为 -9.6 kcal/mol) 进行对接构象可视化与结合模式分析。使用 PyMOL 2.4.0 软件绘制三维对接图（图8），以丝带模型展示 MAPK3 蛋白的整体结构，以球棍模型标注 *L*-脯氨酸-*L*-亮氨酸的结合位点（位于 MAPK3 的 ATP 结合口袋区域），并以黄色虚线标注关键相互作用。结合模式分析显示，*L*-脯氨酸-*L*-亮氨酸与 MAPK3 的结合主要依赖氢键作用、疏水作用与范德华力多重协同作用。

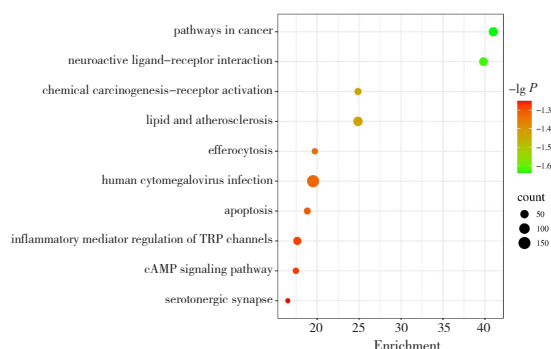


图7 KEGG富集分析图

Figure 7. Enrichment analysis plot of KEGG

表2 分子对接结合能结果 (kcal/mol)

Table 2. Results of molecular docking binding energies (kcal/mol)

靶点名称	MAPK3	MAPK1	HSP90AA1	ESR1	CASP3
9 <i>S</i> ,13 <i>R</i> -12-氧代植物二烯酸	-7.7	-6.9	-4.6	-7.3	-5.1
己酰甘氨酸	-6.2	-6.1	-3.9	-6.5	-4.5
棕榈酸	-4.9	-5.4	-3.0	-5.4	-3.7
<i>L</i> -脯氨酸- <i>L</i> -亮氨酸	-9.6	-8.9	-5.4	-9.0	-6.1
枸橼酸三丁酯	-6.7	-7.1	-4.0	-6.8	-4.8

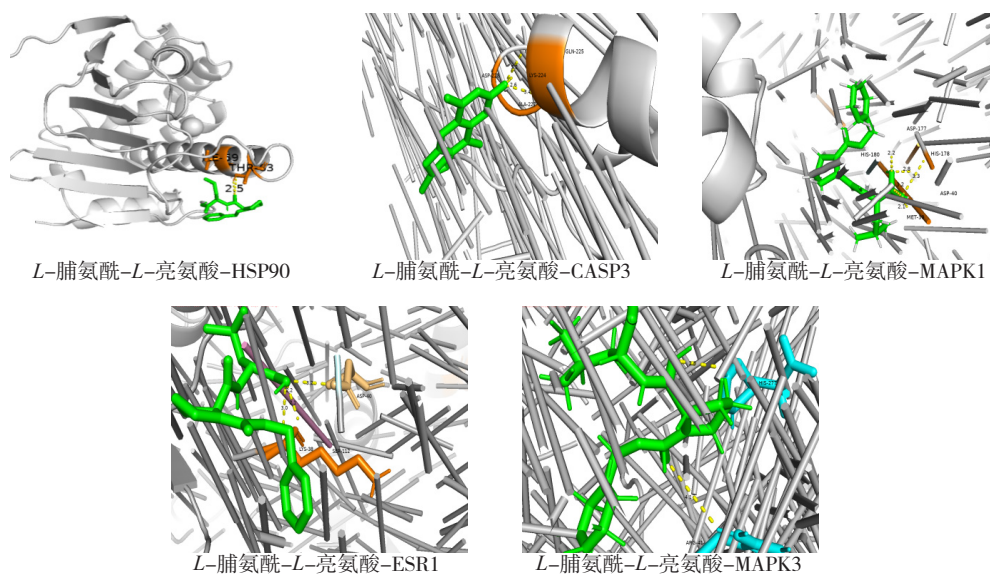


图8 核心活性成分与靶点分子对接结合能可视化

Figure 8. Visualization of molecular docking binding energies between core active components and targets

3 讨论

在中医临床实践中，“瓜蒌薤白”药对常作为应对心肌梗死与抗动脉粥样硬化的关键配伍，其协同作用的科学机制尚未完全阐明。本研究借助代谢组学与网络药理学的整合研究方法，从“成分靶点通路”的网络关联视角，揭示其潜在作用机制，为经典方剂的现代科学阐释提供重要依据。

本研究共鉴定出 56 个化合物，其中在薤白专属成分中，蒜氨酸为薤白特征性含硫活性成分，可通过抑制血小板过度活化、改善血管内皮舒张功能、降低血脂水平发挥抗动脉粥样硬化作用；丁香酸具有强抗氧化、抗炎活性，能清除氧自由基、抑制心肌炎症因子释放，减轻心肌缺血再灌注损伤；己酰甘氨酸等小分子有机酸可调节脂质代谢，减少脂质沉积，改善冠心病患者血脂紊乱状态。瓜蒌专属成分中，芦丁、野漆树苷、香叶木素-7-新橙皮糖苷等黄酮类化合物为瓜蒌的核心活性成分，可增强血管壁弹性、降低毛细血管通透性，同时抑制氧化应激反应、阻断心肌细胞凋亡通路，发挥抗心肌缺血、保护心肌微循环的作用；香草酸能调节血管张力、抑制血小板黏附聚集，减少血栓形成风险；色醇、色氨酸衍生物等可参与心肌能量代谢调节，改善心肌细胞能量供应，缓解心绞痛症状。二者共有成分如原儿茶酸 4-O-β-葡萄糖苷、香草乙酮等，兼具抗氧化、抗炎及血管保护作用，在复方中可协同增效；去甲猪毛菜碱可调节心肌收缩力、改善冠脉供血，L-苯丙氨酸等氨基酸为心肌提供代谢底物，共同支撑复方“通阳散结、豁痰下气”的核心功效。

研究通过系统分析筛选出 9S,13R-12-氧代植物二烯酸、枸橼酸三丁酯、棕榈酸、L-脯氨酰-L-亮氨酸、己酰甘氨酸 5 个主要活性成分，这些成分通过多维度调节机体功能发挥治疗作用。在通路层面，既涉及脂质代谢与动脉粥样硬化的核心病理环节，精准干预动脉粥样硬化斑块形成、脂质沉积及血管炎症；也涵盖神经活性配体-受体相互作用、化学致癌作用-受体激活等调节网络，提示“瓜蒌-薤白”药对可能通过神经-内分泌-免疫轴及细胞信号通路的跨系统调控维持生理稳态。值得关注的是，成分群对癌症通路的调节，或与抗血管内皮细胞异常增殖、改善微循环障碍相关，从现代生物学角度间接印证了中医“活血

通络”治则的科学基础。从生物学功能层面，上述成分通过参与生理稳态维持、免疫防御机制调控、信号传导及基因表达调控、细胞结构与功能重塑等多层次过程，构建起“多成分-多靶点-多通路”的立体调节网络。

本研究突破单一成分靶点研究的局限，从系统生物学角度阐释了瓜蒌薤白汤配伍治疗心肌梗死的科学本质：通过活性成分群对脂质代谢紊乱、血管炎症反应、细胞信号异常等病理环节的网络干预，实现对动脉粥样硬化及心肌梗死的多维度治疗效果，为中药复方作用机制的系统化解析及创新药物研发提供了具有借鉴意义的新思路，但具体作用机制还有待进一步研究。

参考文献

- Xie W, Gan J, Zhou XD, et al. Myocardial infarction accelerates the progression of MASH by triggering immunoinflammatory response and induction of periostin[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(6): 1269-1286.e9. DOI: [10.1016/j.cmet.2024.04.020](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.04.020).
- Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(4): 219-237. DOI: [10.1038/s41569-023-00946-3](https://doi.org/10.1038/s41569-023-00946-3).
- Liu DL, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. *Med Res Rev*, 2022, 41(4): 1890-1926. DOI: [10.1007/s00395-017-0663-9](https://doi.org/10.1007/s00395-017-0663-9).
- Deng BY, Zhang GY, Zeng YX, et al. Gualou Xiebai Banxia decoction suppresses cardiomyocyte apoptosis in mice after myocardial infarction through activation of acetaldehyde dehydrogenase 2[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119143. DOI: [10.1016/j.jep.2024.119143](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.119143).
- Xia KR, Zhang XY, Zhang HQ, et al. Network pharmacology analysis and experimental verification of the antithrombotic active compounds of *Trichosanthis pericarpium* (Gualoupi) in treating coronary heart disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118158. DOI: [10.1016/j.jep.2024.118158](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118158).
- Xiang Z, Wang YZ, Liu SD. The chemical and metabolite profiles of Gualou-Xiebai-Banxia decoction, a classical traditional Chinese medicine formula, by using high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry and in-house software[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114994. DOI: [10.1016/j.jep.2022.114994](https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.114994).
- 张岩钊, 李映, 郭康雅, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS/MS 的糖尿灵片成分鉴定[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(2): 391-403. [Zhang YZ, Li Y, Guo KY, et al. Qualitative analysis of chemical components in TangNiaoLing tablets by UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS/MS[J]. *World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 27(2): 391-403.] DOI: [10.11842/wst.20240516001](https://doi.org/10.11842/wst.20240516001).
- 甘芮溪, 王琮, 汪俊松, 等. 从分子网络到代谢调控探究川

- 芎和赤芍治疗缺血性脑卒中的作用机制[J]. 安徽中医药大学学报, 2025, 44(3): 57–64. [Gan RX, Wang C, Wang JS, et al. Mechanism of action of Rhizoma Chuanxiong and Radix Paeoniae Rubra in treatment of ischemic stroke: a study based on molecular network and metabolic regulation[J]. Journal of Anhui University of Chinese Medicine, 2025, 44(3): 57–64.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-7246.2025.03.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-7246.2025.03.014).
- 9 陈家领, 王菁, 林思敏, 等. 基于代谢组学和网络药理学的新型康普茶组分分析及其调节代谢综合征功效预测[J]. 食品科学, 2025, 46(8): 247–258. [Chen JL, Wang J, Lin SM, et al. Analysis of components in a novel Kombucha and prediction of its potential active compounds with regulatory effects on metabolic syndrome using metabolomics and network pharmacology[J]. Food Science, 2025, 46(8): 247–258.] DOI: [10.7506/spkx1002-6630-20241031-202](https://doi.org/10.7506/spkx1002-6630-20241031-202).
- 10 左蕾蕾, 黄琳, 孙华楠, 等. 结合广泛靶向代谢组学、网络药理学和分子对接技术研究金槐米对酒精性肝损伤保护作用机制[J]. 食品工业科技, 2025, 46(16): 384–395. [Zuo LL, Huang L, Sun HN, et al. Integrating widely targeted metabolomics, network pharmacology, and molecular docking to investigate the protective mechanisms of from *Styphnolobium japonicum* cv. Jinhuai's flower bud against alcohol-induced liver injury[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(16): 384–395.] DOI: [10.13386/j.issn1002-0306.2024080377](https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2024080377).
- 11 王秀文, 张丛慧, 韦方娇, 等. 基于网络药理学和代谢组学探究荆防颗粒对类风湿关节炎的保护作用及机制[J]. 中草药, 2024, 55(23): 8067–8078. [Wang XW, Zhang CH, Wei FJ, et al. Exploration of protective effect and mechanism of Jingfang granules on rheumatoid arthritis based on network pharmacology and metabolomics[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2024, 55(23): 8067–8078.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.014](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.014).
- 12 李琦, 李娟, 胡俊杰, 等. 基于血清代谢组学和网络药理学整合策略探讨疏肝和胃汤抗抑郁作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(10): 2580–2599. [Li Q, Li J, Hu JJ, et al. Exploring the mechanism of Shuganhewitang in antidepressant action based on the integrated strategy of serum metabolomics and network pharmacology[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2024, 26(10): 2580–2599.] DOI: [10.11842/wst.20231018003](https://doi.org/10.11842/wst.20231018003).
- 13 戴国梁, 陈泽瑀, 王艳军, 等. 基于代谢组学与网络药理学整合策略探讨交泰丸治疗抑郁症的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(5): 1340–1350. [Dai GL, Chen ZY, Wang YJ, et al. Metabolomics combined with network pharmacology reveals mechanism of Jiaotai pills in treating depression[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2025, 50(5): 1340–1350.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20241107.705](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20241107.705).
- 14 殷晓阳, 张晓滕, 刘泽宇, 等. 基于网络药理学和非靶向代谢组学的吴茱萸心脏毒性研究[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(11): 1216–1223. [Yin XY, Zhang XM, Liu ZY, et al. Cardiotoxicity of *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. based on network pharmacology and untargeted metabolomics[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2024, 21(11): 1216–1223.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20240472](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20240472).
- 15 王子格, 任润雪, 范文涛. 基于网络药理学、分子对接、代谢组学及实验验证分析葛根汤改善大脑缺氧减轻癫痫发作的机制[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(9): 1389–1400. [Wang ZG, Ren RX, Fan WT. Analysis of the mechanism of Gegen decoction in improving cerebral hypoxia and alleviating epileptic seizure based on network pharmacology, molecular docking, metabolomics and experimental verification[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2024, 35(9): 1389–1400.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2024.09.012](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2024.09.012).
- 16 马文豪, 陈凯杰, 李彤, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨加味瓜蒌薤白半夏汤治疗冠心病的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2025, 23(6): 812–821. [Ma WH, Chen KJ, Li T, et al. The mechanism of modified Gualou Xiebai Banxia decoction for treating coronary heart disease based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2025, 23(6): 812–821.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2025.06.002](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2025.06.002).
- 17 郭森, 朱慧志. 基于网络药理学方法和分子对接技术探讨瓜蒌-薤白药对治疗胸闷变异性哮喘的作用机制[J]. 山西中医药大学学报, 2025, 26(1): 75–84, 91. [Guo S, Zhu HZ. Mechanism of action of couplet medicines of Gualou-Xiebai in the treatment of chest tightness variant asthma based on network pharmacology and molecular docking technique[J]. Journal of Shanxi University of Chinese Medicine, 2025, 26(1): 75–84, 91.] DOI: [10.19763/j.cnki.2096-7403.2025.01.13](https://doi.org/10.19763/j.cnki.2096-7403.2025.01.13).

收稿日期: 2025 年 11 月 11 日 修回日期: 2026 年 03 月 26 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳