DOI：10.26946/j.cnki.1000-3649.sczy.2604050001

基于网络药理学与分子对接探究风霁合剂治疗高血压的潜在靶点与机制

赵珏，杨帆，聂谦，谢文△
（成都中医药大学附属医院心血管科，四川 成都 610075）

摘要：目的 探讨谢文主任医师经验方风霁合剂治疗高血压病的作用机制。**方法** 基于网络药理学与分子对接，经中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）以口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0.18 筛选活性成分及靶点并经 UniProt 标准化；从 GeneCards、OMIM、TTD、DrugBank 获取疾病靶点，取交集后借 STRING 构建蛋白质—蛋白质互作（PPI）网络、Cytoscape 筛选核心靶点，行基因本体（GO）/ 京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集；以 AutoDock Vina 1.2.5 结合 Meeko 行分子对接分析。**结果** 共获 92 个活性成分、164 个共同作用靶点，鉴定出 17 个核心靶点（AKT1、IL6、TNF、IL1B、TP53 等），涉及脂质与动脉粥样硬化、TNF、MAPK、HIF-1 等通路；分子对接显示 17 组最优结合能中 12 组在 5 次重复运行中稳定 ≤ −7.0kcal/mol（另有 1 组处于阈值边缘），其中 AKT1（−11.48kcal/mol）、PTGS2（−9.92kcal/mol）、MMP9（−9.86kcal/mol）、PPARG（−9.85kcal/mol）、TNF（−9.27kcal/mol）等与黄酮类、植物甾醇及类胡萝卜素类成分强结合。**结论** 风霁合剂可能通过 AKT1/PTGS2/MMP9/PPARG/TNF 等多靶点协同调节血管张力、炎症反应与心肌重塑，呈现“多成分 – 多靶点 – 多通路”的网络调控特征，提示其具有降压及靶器官保护潜力，上述预测尚待实验证实。

关键词：风霁合剂；高血压病；网络药理学；分子对接
中图分类号：R255，R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1000-3649(2026)11-0006-15

Exploring the potential targets and mechanism of the Fengji Mixture against hypertension based on network pharmacology and molecular docking

ZHAO Jue, YANG Fan, NIE Qian, XIE Wen△
(Cardiology Department of the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of action of Fengji Mixture, the empirical prescription of Chief Physician Xie Wen, in the treatment of hypertension. **Methods** Based on network pharmacology and molecular docking, active components and their targets were screened via the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) with oral bioavailability (OB) ≥ 30% and drug-likeness (DL) ≥ 0.18 and standardized through UniProt. Disease targets were retrieved from GeneCards, OMIM, TTD, and DrugBank, and the intersection with component targets was taken. A protein–protein interaction (PPI) network was constructed using STRING; core targets were screened with Cytoscape; and Gene Ontology (GO)/Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed. Molecular docking analysis was carried out using AutoDock Vina 1.2.5 combined with Meeko. **Results** A total of 92 active components and 164 common targets were identified. Seventeen core targets were obtained (AKT1, IL6, TNF, IL1B, TP53, etc.), which are involved in pathways such as lipid and atherosclerosis, TNF, MAPK, and HIF-1. Molecular docking showed that 12 of the 17 target–component pairs consistently exhibited binding energies ≤−7.0kcal/mol across five independent runs, with one additional pair being borderline, and with AKT1 (−11.48kcal/mol), PTGS2 (−9.92kcal/mol), MMP9 (−9.86kcal/mol), PPARG (−9.85kcal/mol), and TNF (−9.27kcal/mol) showing strong binding to flavonoids, phytosterols and carotenoids.

基金项目：四川省中医药管理局科学技术研究专项（25ZDIZX024）。
第一作者：赵珏，硕士，主治医师，研究方向：中西医结合临床心血管方向，E-mail：zhaojue1986@163.com。
△**通信作者：**谢文，学士，主任医师，研究方向：中西医结合临床心血管方向，E-mail：xie18980880217@126.com。
引用格式：赵珏, 杨帆, 聂谦, 等. 基于网络药理学与分子对接探究风霁合剂治疗高血压的潜在靶点与机制[J]. 四川中医, 2026, 44(11): 6-20.

Conclusion Fengji Mixture may synergistically regulate vascular tone, inflammatory response, and myocardial remodeling through multi-target actions of AKT1/PTGS2/MMP9/PPARG/TNF, exhibiting a "multi-component–multi-target–multi-pathway" network regulation profile, thereby suggesting potential antihypertensive and target-organ protective effects that remain to be experimentally validated.

Keywords: Fengji Mixture; Hypertension; Network pharmacology; Molecular docking

高血压病是一类以体循环动脉压持续升高为核心特征的慢性疾病，作为全球范围内引发心脑血管疾病、肾脏疾病及死亡的主要危险因素之一，给社会带来了沉重的健康与经济负担[1]。尽管当前已有多种降压药物可供选择，但部分患者仍面临血压控制不理想、药物副作用明显、治疗依从性差以及多药联用复杂性高等挑战[2]。此外，高血压往往伴随多种并发症，如心室壁异常增厚（左心室肥厚）与动脉粥样硬化，这进一步加大了疾病管理的难度[3-4]。因此，探索新型、多靶点、低副作用的治疗策略，尤其是从传统医学中挖掘潜在价值，具有重要的临床意义。

风雾合剂是谢文主任医师基于多年临床经验凝练而成的中药复方，由白芍、苍术、川牛膝、红花、黄芩、益母草等六味中药组成，临床上主要用于高血压病及其中医证候（如肝阳上亢、瘀血阻络）的干预。方中白芍养血柔肝、平抑肝阳，川牛膝补益肝肾、引血下行，二者共为君药；红花与益母草活血化瘀、利水通络，为臣药；黄芩清热泻火、苍术燥湿健脾，共为佐使。已有研究提示黄酮类成分具有抗炎、抗氧化等活性[5]。从中医理论看，高血压可归属于“眩晕”“头痛”“肝风”等范畴，其病机涉及肝肾阴虚、肝阳上亢、痰瘀互结等，需从整体出发辨证论治[6-7]。尽管已有上述临床与药理证据，风雾合剂具体通过哪些活性成分、作用于哪些分子靶点及信号通路以发挥降压效应，其系统性作用机制尚不明确，这仍是当前研究亟待阐明的重要科学问题。

传统中药药理研究多聚焦于单一成分或单一靶点，难以全面解析复方整体作用的复杂调控网络[8]。近年来，网络药理学与分子对接相融合的生物学方法，为破解这一难题提供了强有力的技术支撑[9]。网络药理学可系统性预测中药复方中的活性成分、潜在作用靶点及其构成的调控网络，并通过富集分析揭示其涉及的生物学过程与通路[10]。分子对接则能在计算层面模拟小分子化合物与靶蛋白的结合模式及亲和力，进而初步支持网络预测的可靠性[9]。这种以“干实验”为先导的研究策略，能高效生成可验证的科学假说，已成为解析中药复方作用机制的主流方法之一[11-12]。

与既往多聚焦单味药或单一成分的研究不同，本研究将网络药理学与分子对接技术系统应用于风雾合剂这一临床验方，旨在整合多数据库筛选、网络拓扑分析与分子对接模拟，系统解析其治疗高血压病的潜在分子机制。首先，借助数据库筛选该复方的活性成分及其对应靶点，与高血压疾病靶点进行交集分析，构建“成分－靶点－疾病”多维网络，从而识别关键活性成分与核心靶点[13]。随后，针对核心靶点开展蛋白质－蛋白质互作网络（protein-protein interaction，PPI）分析、基因本体（gene ontology，GO）与京都基因与基因组百科全书（kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析，从系统层面阐明其可能干预的生物学过程与信号通路[14]。最后，通过分子对接模拟技术初步评估核心活性成分与核心靶点的结合活性，为后续的体外及体内实验验证提供理论依据与重点方向[15]。本研究有望为深入阐释风雾合剂的科学内涵、推动其临床应用及开发新型多靶点降压策略提供重要理论基础。

1 材料与方法

1.1 风雾合剂的活性成分的筛选

通过 TCMSP 数据库（Version 2.3，https://tcmsp-e.com/tcmsp.php）检索白芍、苍术、川牛膝、红花、黄芩、益母草等中药，检索日期为 2026 年 3 月，筛选其核心活性成分及作用靶点，设定药代动力学筛选标准：口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%，类药性（drug-likeness，DL）≥0.18[16]。将 TCMSP 获取的 UniProt Protein ID 通过 UniProt 数据库（Version 2026_01，https://www.uniprot.org/）进行映射转换，目标设定为官方基因符号（Gene Symbol），检索物种限定为 Homo sapiens（Taxonomy ID：9606）。转换完成后，剔除无对应 Gene Symbol 的条目及非人类来源靶点[17]。对于多个活性成分对应的同一靶点，以及不同药材间的重复靶点，仅保留唯一靶点进行后续分析。

1.2 高血压病相关基因的检索

从 GeneCards（Version 5.26，https://www.genecards.org/）、Online Mendelion Inheritance in Man（OMIM）（Version March 2026，https://www.omim.org/）、Therapeutic Target Database（TTD 2026，https://ttd.idrblab.cn）和 DrugBank 数据库（Version 5.1.15，https://go.drugbank.com/）检索与高血压病相关的基因[18-19]。通过搜索“hypertension”“essential hypertension”“high blood pressure”“blood pressure elevated”“hypertensive disease”等检索词找到与高血压病相关的基因，检索日期为 2026 年 3 月，并选择 Homo sapiens 作为物种，针对 GeneCards 平台设置筛选 Relevance score ≥1 作为筛选阈值以排除低相关性基因。本研究采用较为宽松的阈值，旨在尽可能全面地纳入潜在疾病相关基因、降低漏检风险；其代价是疾病靶点集规模较大，与药物靶点集的交集特异性有限，故后续以 PPI 拓扑分析而非初始交集本身作为识别核心靶点的主要手段。各数据库分步检索结果为：GeneCards 5420 个、OMIM 73 个、TTD 134 个、DrugBank 60 个。合并各数据库检索结果后，对靶点进行 ID 标准化处理，统一转换为官方基因符号（Gene Symbol），去除重复靶点后获得最终的高血压病靶点数据集（共 5542 个）。

1.3 风霁合剂与高血压病共同靶点预测

将获取的风霁合剂作用靶点与疾病靶点整理于 Excel 中并取交集，获得药物－疾病共同靶点，并借助微生信在线分析平台（http://www.bioinformatics.com.cn）绘制韦恩图进行可视化。

将风霁合剂中药所含活性成分及其对应的交集靶点导入 Cytoscape 3.10.4 软件，构建“中药－活性成分－交集靶点－疾病”多层次网络图。网络中以节点（node）分别表示中药、活性成分及交集靶点，以边（edge）表示中药与成分、成分与靶点之间的相互作用关系。利用 Cytoscape 内置的 Network Analyzer 工具对网络进行拓扑学分析，计算各节点的度值（degree）、介数中心性（betweenness centrality，BC）及紧密中心性（closeness centrality，CC）。以度值作为评价核心活性成分的主要指标，筛选度值排名前 10 位的活性成分，作为风霁合剂发挥抗高血压作用的关键药效成分。

1.4 PPI的构建与分析

通过 Search Tool of the Retrieval of Interacting Genes/Proteins（STRING）数据库（https://cn.string-db.org）将风霁合剂治疗高血压病共同靶点构建 PPI 网络，物种设置为人，置信度 ≥ 0.4（中等置信度），生成文件导入 Cytoscape 3.10.4 软件，利用 CytoNCA 插件对网络进行拓扑分析，计算各节点的度中心性（degree centrality，DC）、BC、CC 和特征向量中心性（eigenvector centrality，EC）。其中 DC、BC、CC 用于两轮筛选，EC 仅作为拓扑参数列于表 2。采用两轮筛选策略：第一轮以全网络三项指标的均值为截断值，提取同时满足三项指标均大于截断值的节点构建子网络；第二轮对该子网络重新计算上述三项中心性指标，并以其均值为截断值再次筛选[20-21]。

1.5 GOK和EGG富集分析

运用 the Database for Amotation，Visualization and Integrated Discovery（DAVID）在线平台，进行 GO 功能富集、KEGG 通路分析，得到结果。GO 包括生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）、分子功能（molecular function，MF）三部分。此外，为直观展示富集分析结果，本研究进一步采用 R 语言（版本 4.3.3）结合 ggplot2 程序包（版本 4.0.3）绘制富集分析柱状图，将 GO 与 KEGG 结果合并为一张含 A（GO）、B（KEGG）两个面板的图 5，以 GeneRatio 映射柱高、以 −log10（p.adjust）标识显著性[22]。设定 P 值 <0.05 为显著性阈值，并采用 Benjamini-Hochberg 法进行假发现率（false discovery rate，FDR）校正[22]。

1.6 分子对接分析

采用 AutoDock Vina 1.2.5[23] 为对接引擎，受体与配体预处理使用其官方推荐的 Meeko 0.8.0 工具链（mk_prepare_receptor.py、mk_prepare_ligand.py），替代早期 AutoDockTools 流程。

结合位点识别：受体经 Meeko 加氢并分配 Gasteiger 电荷后，采用网格射线法（借鉴 LIGSITEcs 思路）扫描蛋白内部空腔，按体积排序取前 3 个为候选位点。该“空腔检测—多口袋对接—打分择优”策略与 P2Rank[24] 思路一致，但全程本地完成以保证参数透明、结果可复现。BCL2、CASP3、HIF1A、IL1B、IL6、MYC、RELA、TP53 等缺乏经典深疏水腔，检出空腔偏小（26~141 Å^3），该值仅用于口袋排序与盒子中心定位，配体实际结合于以此为中心的 22 Å 见方区域。对接所用 10 种活性成分取 1.3 节网络拓扑分析中度值排名前 10 位者（见表 1），其三维结构（structure-data

表 1 风霁合剂活性成分排名前 10 位

排名	英文名	中文名	Degree	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	来源中药	靶点数
1	quercetin	槲皮素	105	0.451813	0.518764	川牛膝, 益母草, 红花	102
2	luteolin	木犀草素	44	0.102460	0.404475	红花	43
3	kaempferol	山柰酚	43	0.104956	0.410122	白芍, 益母草, 红花	40
4	wogonin	汉黄芩素	32	0.066285	0.392321	苍术, 黄芩	30
5	arachidonic acid	花生四烯酸	23	0.100031	0.372425	益母草	22
6	baicalein	黄芩素	22	0.054913	0.377207	红花, 黄芩	20
7	beta-sitosterol	β-谷甾醇	22	0.047026	0.385878	川牛膝, 白芍, 红花, 黄芩	18
8	isorhamnetin	异鼠李素	20	0.032113	0.368917	益母草	19
9	beta-carotene	β-胡萝卜素	19	0.028352	0.362096	红花	18
10	stigmasterol	豆甾醇	18	0.047498	0.379645	红花, 黄芩	16

注：Degree = 度值；BC = Betweenness Centrality（介数中心性）；CC = Closeness Centrality（紧密度中心性）；拓扑指标基于图 2 网络（226 节点）计算。

file，SDF）取自 PubChem[25]。受体三维结构均取自 Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank（RCSB PDB）（https://www.rcsb.org），按“含共晶配体、分辨率优先、所选链覆盖目标功能结构域”的原则选取：17 个靶点全部采用 X 射线晶体结构，分辨率 1.30~2.80 Å；同一靶点存在多个候选结构时取分辨率更高、且共晶配体位于目标口袋者 [PPARG 所选链经序列比对确认为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome prdiferator-activated receptor gamma，PPARγ）配体结合域而非视黄醇 X 受体 α（retinoid X receptor alpha，RXRα）]。

每个靶点均对前 3 个口袋全部对接而非仅取最大空腔：PPARG、PTGS2 最优构象即落于体积排名第 3 的口袋。对接盒子边长 max（空腔跨度 +10 Å，配体跨度 +8 Å）并限定 22~50 Å，exhaustiveness = 32，其余保持 Vina 默认值。每靶点 3 口袋 × 10 成分计 30 次对接，17 个核心靶点共 510 次（1~3min/ 次）；每组合取 3 口袋最优者为代表结果，共 170 个组合。对接可靠性评价：阳性对照以各靶点共晶配体的晶体构象为参照，按与正文完全相同的受体、口袋与参数重新对接（exhaustiveness = 32，num_modes = 9），以对接构象与晶体构象的质心距（≤ 2.2 Å）和最小原子距（≤ 2.0 Å）判断结合位点能否被复现；阴性对照以各最优活性成分为种子，在不改变重原子数、分子量及氢键给体/受体数的前提下随机置换元素生成性质匹配诱饵（decoy），在同一靶点同一口袋以相同参数对接，比较诱饵与活性成分的结合能分布（ΔΔG=ΔG 诱饵 −ΔG 活性成分）。重复性评价：对表 4 所列 17 组最优（靶点，成分）组合，固定随机种子 seed = 1~5 各独立运行 1 次（共 85 次），其余参数不变，以 5 次结果的均值 ± 标准差及极差衡量可重复性。为排除盒子尺寸的影响，另以晶体配体质心为中心、边长 20~24 Å 的紧贴盒子重复再对接，位点复现指标无实质变化（质心距 0.36~1.97 Å、最小原子距 0.33~1.15 Å），而全配体重原子均方根偏差（root mean square deviation，RMSD）仍为 1.02~7.59 Å，提示偏高的 RMSD 源于含长柔性链配体在溶剂暴露区的取向差异，而非结合位点识别错误或盒子过大。

结合能阈值与配体效率：依据 $\Delta G = RT \cdot \ln Kd$，298 K 时 −7.0kcal/mol 约相当于 $Kd = 7.4\times10^{-6}$ mol/L，故以 ≤ −7.0kcal/mol 为较强结合活性阈值。考虑到 AutoDock Vina 为随机搜索算法，该阈值以固定随机种子 seed = 1~5 的重复运行结果复核：17 组中 12 组的 5 次均值≤−7.0kcal/mol 且 5 次全部达标，判为稳定达标；IL1B 组（初值 −7.04kcal/mol）5 次均值为（−6.95 ± 0.06）kcal/mol、仅 1 次达标，判为阈值边缘；其余 4 组（TP53、IL6、MYC、HIF1A）5 次均未达标。同时报告配体效率（ligand efficiency，LE）= −ΔG/ 重原子数（heavy atom count，HAC）。

结合位点合理性验证：以对接构象与共晶配体最小原子间距 < 4.0 Å 判定二者占据同一位点；17 个靶点中 9 个含可验证的共晶配体，其主结果对接构象与共晶配体最小距离均在 0.1~0.7 Å（AKT1、BCL2、EGFR、ESR1、GSK3B、MMP9、PPARG、TNF、PTGS2）。另以 UniProt 功能位点注释（active site、binding site 等）独立校验接触

残基：8 个靶点接触残基命中注释功能残基，其余 9 个亦均落入已知功能结构域［DNA 结合域（DNA-binding domain，DBD）、PAS-B 结构域（Per-Arnt-Sim domain B，PAS-B）、碱性螺旋－环－螺旋－亮氨酸拉链（basic helix-loop-helix leucine zipper，bHLH-LZ）、Bcl-2 同源结构域 3（Bcl-2 homology 3，BH3）结合沟、配体结合域（ligand-binding domain，LBD）等］，17 个核心靶点接触残基与已知功能域吻合率 100%（17/17）。

PTGS2 例外说明：其全局最优构象（β- 胡萝卜素，−10.12kcal/mol）落在表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）样结构域（18~55），与环氧化酶（cyclooxygenase，COX）催化无关，故主结果改取 COX 通道内山柰酚（−9.92kcal/mol），后者接触残基命中 UniProt 注释位点 4 个（106/341/371/516）；此为主动排除非功能位点，属严谨性处理而非验证失败。

结果可视化：对接构象三维图采用 3Dmol.js 2.4.2 本地渲染。受体以卡通模式半透明显示，配体以棒状显示；配体周围 4.5 Å 内受体残基判为接触残基，以棒状突出并标注残基号；各靶占均输出受体全局主视图与结合口袋局部放大视图，正文图 6 展示前 4 位者。

2 结 果

2.1 风霁合剂活性成分及靶点获取

通过 TCMSP 数据库查询，以“OB ≥30%、DL ≥0.18”作为有效成分筛选条件，分别获得有效成分白芍 13 个、苍术 9 个、川牛膝 4 个、红花 22 个、黄芩 36 个、益母草 8 个。共获得 92 个活性成分。随后在 TCMSP 数据库检索风霁合剂有效成分对应的靶点并整理，白芍 89 个、苍术 50 个、川牛膝 156 个、红花 325 个、黄芩 301 个、益母草 246 个。各药材预测靶点数量差异较大（如红花 325 个、黄芩 301 个，而苍术仅 50 个），这一差异主要与 TCMSP 数据库对各药材化学成分及其靶点收录的完整性有关，也可能反映不同药材在复方中所承担的药理角色侧重不同，并不等同于单味药药效强弱的简单排序。

2.2 药物与高血压相关靶点

共获得 5542 个高血压病靶点数据集。风霁合剂靶点经去重处理后获得 204 个潜在作用靶点。将该靶点集与 5542 个高血压相关靶点取交集，绘制韦恩图（图 1）识别共同靶点。分析结果显示，风霁合剂与疾病存在 164 个共同作用靶点，这些靶点可能是风霁合剂治疗高血压病的关键作用位点。

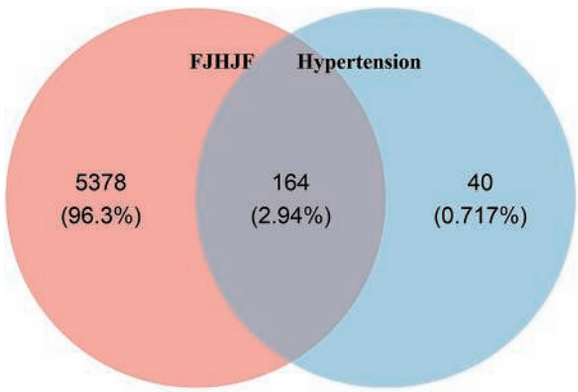

图 1 疾病－药物共同靶点 Venn 图

2.3 风霁合剂—活性成分—靶基因—高血压病网络图

“风霁合剂－活性成分－靶基因－高血压病”多维网络（图 2）。配色方案为：紫色节点为疾病基因靶点，蓝色节点为中药药材，橙色节点为活性成分（其中 A1 为 β- 谷甾醇，来源白芍、川牛膝、红花、黄芩；B1 为山柰酚，来源白芍、红花、益母草；C1 为槲皮素，来源川牛膝、红花、益母草；D1 为谷甾醇，来源白芍、黄芩；E1 为豆甾醇，来源红花、黄芩；F1 为 黄芩素，来源红花、黄芩；G1 为汉黄芩素，来源苍术、黄芩），灰色边代表成分－靶点相互作用关系。网络包含 226 个节点：6 个中药节点、57 个去重后的活性成分节点（92 个符合 OB/DL 标准的活性成分经跨药去重后为 57 个）和 163 个共同靶点节点（164 个共同靶点中 NR3C1 未与任何活性成分建立关联，故未纳入），网络共含 1062 条边，根据度值排序，前十名关键活性成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚、汉黄芩素、花生四烯酸、黄芩素、β- 谷甾醇、异鼠李素、β- 胡萝卜素、豆甾醇，具体见表 1，这些物质可能是风霁合剂治疗高血压病的主要药效基础。

2.4 蛋白互作网络构建

将风霁合剂与高血压病的 164 个共同作用靶点导入 STRING 数据库，经筛选后构建 PPI 网络（图 3），网络包含 164 个节点和 3474 条边，平均度值 42.4。第一轮以全网络三项指标的均值为截断值（平均度值 > 42.37，即度中心性 DC > 0.260；BC > 0.005225；CC > 0.5554），提取同时满足三项的节点，获得 35 节点子网络（553 条边）；第二轮对该子网络重新计算三项中心性指标并以其均值为截断值（平均度值 > 31.6，即 DC > 0.929；BC > 0.002139；CC > 0.9395）再次筛选，最终获得 17 个核心靶点

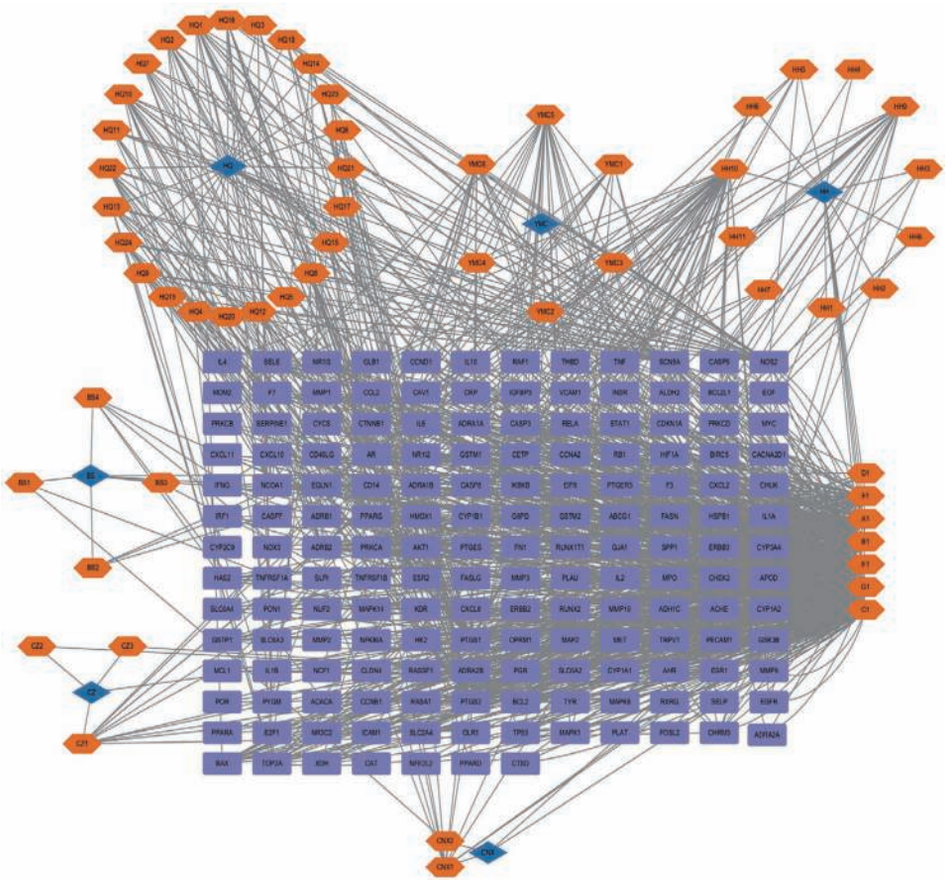

图 2 风霁合剂 - 活性成分 - 靶基因 - 高血压病网络图

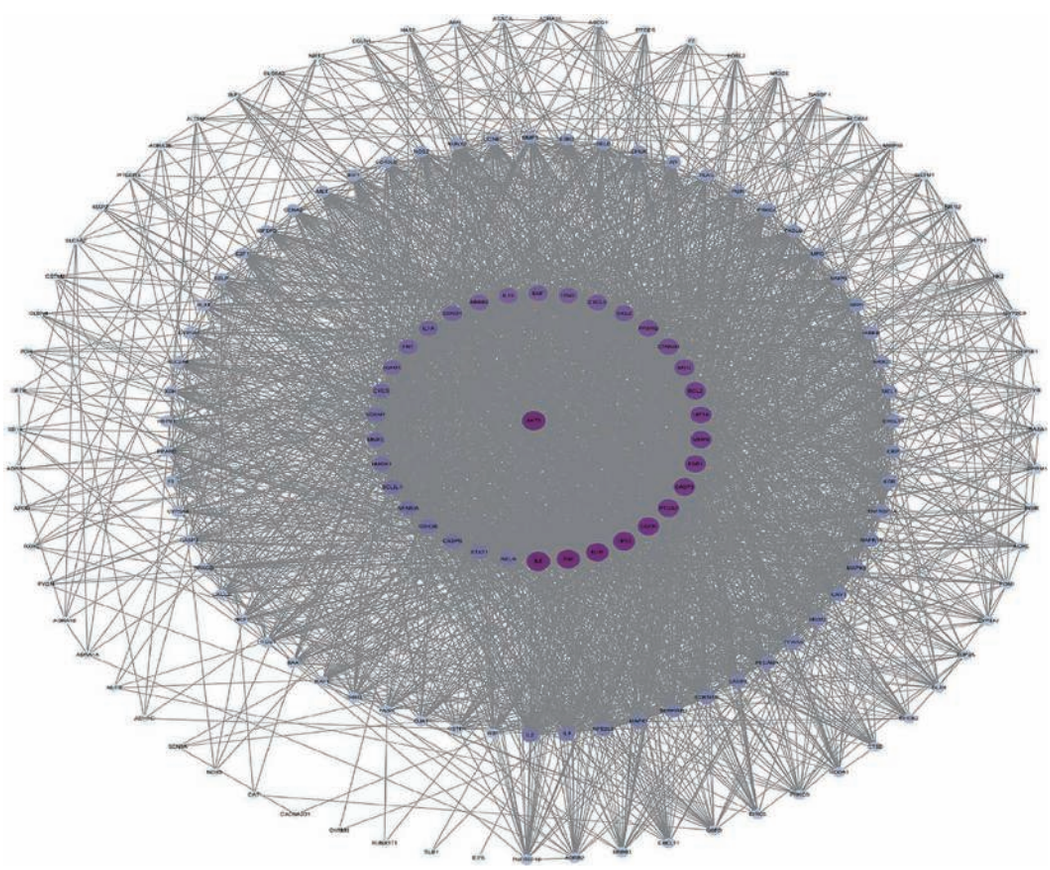

图 3 风霁合剂 - 高血压病网络 PPI 图（164 个节点、3474 条边）

（图 4），其核心互作网络含 17 节点、136 条边，完全连通。该核心网络各节点间高度互作，提示这些靶点并非独立发挥作用，而是通过紧密的蛋白－蛋白相互作用形成功能模块。排名前 17 的关键靶蛋白为 AKT1、IL6、TNF、IL1B、TP53、EGFR、PTGS2、CASP3、ESR1、MMP9、HIF1A、BCL2、MYC、CTNNB1、PPARG、GSK3B、RELA（见表 2）。

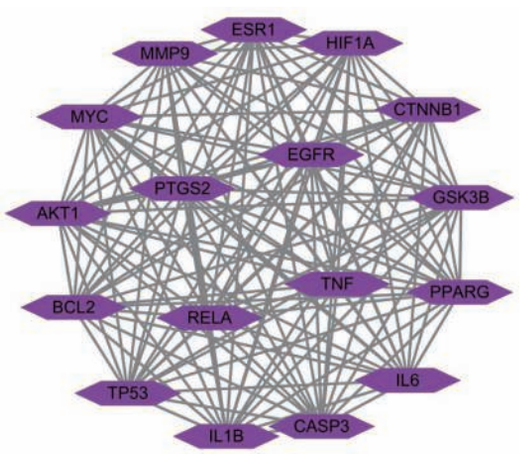

图 4 核心基因网络图

2.5 GO与KEGG分析

运用 DAVID 在线平台，对全部 17 个核心靶点执行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析 [主要富集条目及基因数、*P* 值、错误发现率（false discovery rate，FDR）见表 3]。GO 富集涵盖三个层面：生物过程（BP）、细胞组分（CC）和分子功能（MF）。设定 *P* 值 <0.05 为显著性标准，并经 FDR 校正后 *q* 值 <0.05。随后，按 *P* 值升序，GO 部分分别取 BP 前 10 条、CC 前 3 条、MF 前 2 条，KEGG 部分排除病毒、肿瘤及感染相关通路后取前 15 条，进行可视化呈现，以横向柱状图展示，柱长代表 GeneRatio，柱旁标注富集基因数（图 5A、图 5B）。

从图 5A 中可知，核心靶点的 BP 主要涉及细胞对化学应激的反应（cellular response to chemical stress）、凋亡信号通路调控（regulation of apoptotic signaling pathway）、氧化应激反应（response to oxidative stress）、凋亡信号通路负调控、紫外线应答、骨化（ossification）、细胞氧化应激反应、辐射

表 2 风雾合剂治疗高血压病核心靶点 PPI 网络拓扑分析（基于 164 节点全网络）

排名	Gene Symbol	基因全称	Degree	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Eigenvector Centrality
1	AKT1	AKT Serine/Threonine Kinase 1	121	0.05423970	0.79512195	0.15217089
2	IL6	Interleukin 6	119	0.04326050	0.78365385	0.15122209
3	TNF	Tumor Necrosis Factor	118	0.03719397	0.78365385	0.15167628
4	IL1B	Interleukin 1 Beta	112	0.04139614	0.75813953	0.14546536
5	TP53	Tumor Protein p53	111	0.03946972	0.75462963	0.14563238
6	EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	106	0.03119755	0.73755656	0.14123460
7	PTGS2	Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2	103	0.02667892	0.73094170	0.14218251
8	CASP3	Caspase 3	102	0.01403967	0.71806167	0.14473504
9	ESR1	Estrogen Receptor 1	101	0.03695747	0.72444444	0.13596893
10	MMP9	Matrix Metallopeptidase 9	100	0.01378752	0.71491228	0.14351657
11	HIF1A	Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha	99	0.02610109	0.71179039	0.14099637
12	BCL2	BCL2 Apoptosis Regulator	98	0.01242777	0.70869565	0.14111402
13	MYC	MYC Proto-Oncogene	92	0.01054721	0.69067797	0.13377152
14	CTNNB1	Catenin Beta 1	91	0.01493171	0.68776371	0.13215737
15	PPARG	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	90	0.02080926	0.68487395	0.12634467
16	GSK3B	Glycogen Synthase Kinase 3 Beta	72	0.00567820	0.63178295	0.10932739
17	RELA	RELA Proto-Oncogene, NF-κB Subunit	70	0.00612514	0.62213740	0.11181726

注：Degree = 度值（连接度）；BC = Betweenness Centrality（介数中心性）；CC = Closeness Centrality（紧密度中心性）；EC = Eigenvector Centrality（特征向量中心性）。四项指标均基于 164 节点全网络（图 3，3474 条边）计算，表中按 Degree 降序排列。核心靶点经 CytoNCA 两步筛选获得，第二步在 35 节点子网络内重新计算三项中心性并以其均值为截断值（两步筛选阈值见 2.4 节正文）；因该子网络内部高度互连、各项中心性区分度有限，故表中列出第一步所用全网络的拓扑参数，以反映各靶点在整个 PPI 网络中的枢纽地位。

表 3 风雾合剂核心靶点 GO 与 KEGG 富集分析结果

类别	富集条目(GO/KEGG)	基因数	*P* 值	FDR(*q* 值)
BP	cellular response to chemical stress	13	2.872×10^{-20}	7.183×10^{-17}
BP	regulation of apoptotic signaling pathway	12	1.602×10^{-17}	2.004×10^{-14}
BP	response to oxidative stress	12	1.069×10^{-16}	8.910×10^{-14}
BP	negative regulation of apoptotic signaling pathway	10	1.114×10^{-15}	6.966×10^{-13}
BP	response to UV	9	1.846×10^{-15}	9.235×10^{-13}
BP	ossification	11	6.668×10^{-15}	2.779×10^{-12}
BP	cellular response to oxidative stress	10	9.362×10^{-15}	3.308×10^{-12}
BP	response to radiation	11	1.058×10^{-14}	3.308×10^{-12}
BP	response to light stimulus	10	2.258×10^{-14}	6.276×10^{-12}
BP	gland development	10	6.094×10^{-13}	1.425×10^{-10}
CC	transcription regulator complex	7	8.316×10^{-8}	9.480×10^{-6}
CC	membrane raft	5	6.491×10^{-6}	2.504×10^{-4}
CC	membrane microdomain	5	6.589×10^{-6}	2.504×10^{-4}
MF	DNA-binding transcription factor binding	9	8.657×10^{-11}	1.342×10^{-8}
MF	transcription coregulator binding	6	4.160×10^{-10}	3.224×10^{-8}
KEGG	Lipid and atherosclerosis	11	3.532×10^{-14}	3.161×10^{-12}
KEGG	IL-17 signaling pathway	8	5.097×10^{-12}	1.476×10^{-10}
KEGG	TNF signaling pathway	8	2.139×10^{-11}	3.828×10^{-10}
KEGG	Fluid shear stress and atherosclerosis	8	1.233×10^{-10}	1.839×10^{-9}
KEGG	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	7	5.887×10^{-10}	6.199×10^{-9}
KEGG	Thyroid hormone signaling pathway	7	2.270×10^{-9}	2.138×10^{-8}
KEGG	Endocrine resistance	6	2.852×10^{-8}	1.964×10^{-7}
KEGG	C-type lectin receptor signaling pathway	6	4.083×10^{-8}	2.610×10^{-7}
KEGG	MAPK signaling pathway	8	4.715×10^{-8}	2.910×10^{-7}
KEGG	HIF-1 signaling pathway	6	5.417×10^{-8}	3.232×10^{-7}
KEGG	PI3K-Akt signaling pathway	8	1.993×10^{-7}	1.072×10^{-6}
KEGG	Apoptosis	6	2.037×10^{-7}	1.072×10^{-6}
KEGG	Antifolate resistance	4	3.411×10^{-7}	1.635×10^{-6}
KEGG	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	5	4.218×10^{-7}	1.936×10^{-6}
KEGG	NF-kappa B signaling pathway	5	1.669×10^{-6}	6.097×10^{-6}

注：GO 部分按 *P* 值升序分别取 BP 前 10 条、CC 前 3 条、MF 前 2 条；KEGG 部分排除病毒、肿瘤及感染相关通路后按 *P* 值升序取前 15 条。*P* 值经 Benjamini-Hochberg 法校正，FDR 即校正后 *q* 值。

应答、光刺激应答以及腺体发育；CC 主要包括转录调控复合物（transcription regulator complex）、膜筏（membrane raft）及膜微区（membrane microdomain）；MF 主要涉及 DNA 结合转录因子结合（DNA-binding transcription factor binding）及转录辅调控因子结合（transcription coregulator binding）。

观察图 5B KEGG 通路富集图可得出，风雾合剂与高血压病的核心靶点主要富集于脂质与动脉粥样硬化（lipid and atherosclerosis）、白细胞介素 -17（interleukin-17，IL-17）信号通路（IL-17 signaling pathway）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）信号通路（TNF signaling pathway）、流体剪切力与动脉粥样硬化（fluid shear stress and atherosclerosis）、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体（advanced glycation end products and their receptor，AGE-RAGE）信号通路

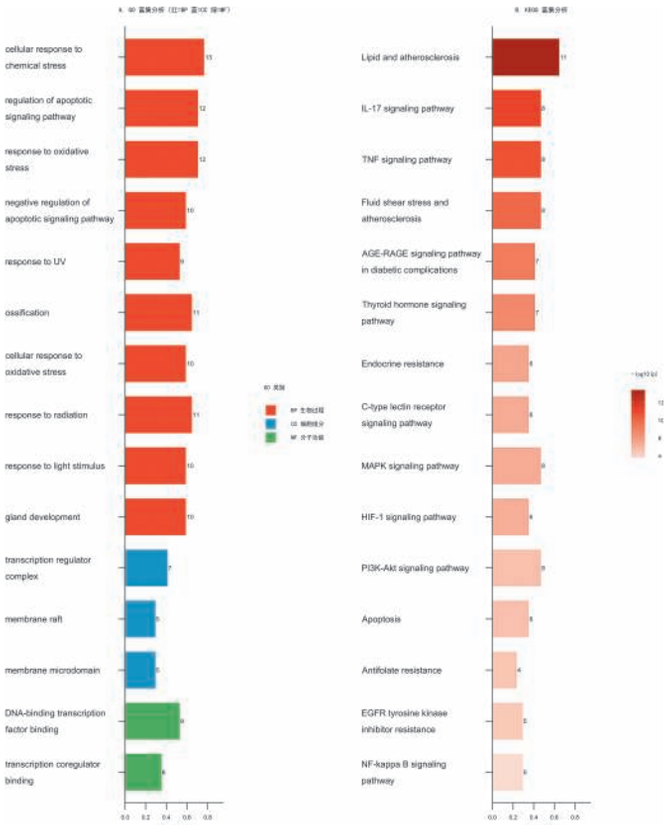

图 5 GO 与 KEGG 富集分析柱状图

注：A 为 GO 富集分析，B 为 KEGG 通路富集分析

（AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications）、甲状腺激素信号通路（thyroid hormone signaling pathway）、内分泌抵抗（endocrine resistance）、C 型凝集素受体信号通路（C-type lectin receptor signaling pathway）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路（MAPK signaling pathway）、缺氧诱导因子 -1（hypoxia-inducible factor-1，HIF-1）信号通路（HIF-1 signaling pathway）、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B，PI3K-Akt）信号通路（PI3K-Akt signaling pathway）、细胞凋亡（apoptosis）、抗叶酸药耐药（antifolate resistance）、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）抵抗（EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance）及核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路（NF-κB signaling pathway）等与高血压血管重塑、炎症反应及内皮损伤密切相关的信号通路，提示风霁合剂可能通过多靶点、多通路协同发挥抗炎、抗氧化、调节免疫及保护血管内皮等药理作用。

2.6 分子对接

AutoDock Vina 1.2.5 + Meeko 0.8.0 本地重算共完成 170 组对接（17 个靶点 × 10 个成分，每组在 3 个候选口袋中取最优，合计 510 次对接），结果见表 4。按结合能由强到弱排序，前五位依次为 AKT1（豆甾醇，−11.48kcal/mol，配体效率 LE = −0.383）、PTGS2（山柰酚，−9.92kcal/mol，LE = −0.472）、MMP9（β- 胡萝卜素，−9.86kcal/mol，LE = −0.246）、PPARG（黄芩素，−9.85kcal/mol，LE = −0.493）、TNF（β- 胡萝卜素，−9.27kcal/mol，LE = −0.232）。在以 LE 为主要参考时，PPARG（−0.493）、PTGS2（−0.472）、ESR1（−0.432）显示出最佳的“每原子结合贡献”。结合位点验证：9 个靶点的晶体结构含共晶配体，其主结果对接构象与共晶配体最小距离均在 0.1–0.7 Å，提示候选口袋与晶体学实测配体结合位点高度一致（PTGS2 的 5KIR 含钴原卟啉 COH 与罗非昔布 RCX 两个配体，以其所取 COX 通道内的 RCX 为参照）。UniProt 功能位点注释命中 8 个靶点（AKT1、PTGS2、MMP9、ESR1、EGFR、GSK3B、CASP3、IL1B），相应残基号见表 4；其余 9 个靶点接触残基全部落

表 4 17 个核心靶点与其最优结合活性成分的分子对接结合能

序号	靶点	PDB/链	活性成分	口袋	接触残基数	结合能（kcal/mol）	LE†	关键接触残基 / 证据
1	AKT1	8UW9/A	豆甾醇	1	18	−11.48	−0.383	命中 UniProt 注释位点 1 个（Asp274）；与共晶配体 XQ2 同一位点（0.5 Å）
2	PTGS2	5KIR/A	山柰酚	3	19	−9.92	−0.472	命中 UniProt 注释位点 4 个（Arg106、Tyr341、Tyr371、Ser516；COX 通道）；与共晶配体 RCX 同一位点（0.5 Å）
3	MMP9	1GKC/A	β-胡萝卜素	1	26	−9.86	−0.246	命中 UniProt 注释位点 5 个（Leu187、His190、His401、Glu402、His411）；与共晶配体 NFH 同一位点（0.6 Å）
4	PPARG	1FM9/D	黄芩素	3	15	−9.85	−0.493	与共晶配体 570 同一位点（0.3 Å）；15/15 接触残基位于 PPARγ 配体结合域（ligand-binding domain，LBD）
5	TNF	2AZ5/ABC	β-胡萝卜素	1	18	−9.27	−0.232	与共晶配体 307 同一位点（0.7 Å）；THD 三聚化界面
6	EGFR	1M17/A	豆甾醇	1	16	−9.02	−0.301	命中 UniProt 注释位点 3 个（Lys745、Thr790、Asp855）；与共晶配体 AQ4 同一位点（0.2 Å）
7	GSK3B	1Q3D/A	豆甾醇	1	16	−8.70	−0.290	命中 UniProt 注释位点 1 个（Lys85）；与共晶配体 STU 同一位点（0.1 Å）
8	ESR1	1A52/A	黄芩素	1	16	−8.64	−0.432	命中 UniProt 注释位点 3 个（Glu353、Arg394、His524）；与共晶配体 EST 同一位点（0.5 Å）
9	CASP3	1PAU/AB	β-胡萝卜素	1	18	−7.64	−0.191	命中 UniProt 注释位点 2 个（His121、Cys163；活性位点）
10	CTNNB1	1QZ7/A	β-谷甾醇	1	14	−7.51	−0.250	14/14 接触残基位于 Armadillo 重复区
11	BCL2	2W3L/A	豆甾醇	2	11	−7.47	−0.249	与共晶配体 DRO 同一位点（0.3 Å）；11/11 接触残基位于 BH3 结合沟（BH1–BH3 疏水凹槽）
12	RELA	1NFI/A	槲皮素	2	11	−7.06	−0.321	11/11 接触残基位于 RHD 结构域
13	IL1B	1I1B/A	β-胡萝卜素	2	14	−7.04	−0.176	命中 UniProt 注释位点 1 个（Lys181）；14/14 位于 IL-1 成熟肽结构域
14	TP53	8E7A/A	木犀草素	1	12	−6.81	−0.324	12/12 接触残基位于 DNA 结合域 DBD
15	IL6	1ALU/A	木犀草素	3	9	−6.73	−0.321	9/9 接触残基位于四螺旋束细胞因子结构域
16	MYC	6G6K/AB	β-胡萝卜素	3	13	−6.65	−0.166	接触残基共 13 个（MYC 链 9 + MAX 链 4），其中 MYC 链 9/9 位于 bHLH-LZ，跨越 MYC-MAX 异二聚化界面
17	HIF1A	4H6J/A	β-胡萝卜素	2	14	−6.46	−0.162	14/14 接触残基位于 PAS-B（HIF-1α 已知小分子结合腔）

注：† 为配体效率（$-\Delta G$ ÷ 重原子数（HAC，即非氢原子数））。“口袋”列为该（靶点，成分）组合的最优候选口袋编号（1/2/3）。共晶配体距离指最优对接构象与晶体学共晶配体之间的最小原子距离；< 4.0 Å 判定为同一位点；共晶配体名称均沿用 PDB 化学组分 ID（Ligand ID）。“UniProt 命中”指接触残基命中 UniProt 注释的 Active site、Binding site、Site 或 Metal binding 的功能残基，残基编号与名称依 UniProt 数据库对应条目（AKT1 P31749、PTGS2 P35354、MMP9 P14780、ESR1 P03372、EGFR P00533、GSK3B P49841、CASP3 P42574、IL1B P01584）。结合能数值为负表示结合过程自发，绝对值越大结合亲和力越强；依据热力学关系式 $\Delta G = RT \cdot \ln Kd$，298 K 时 −7.0kcal/mol 约相当于 $Kd = 7.4\times10^{-6}$ mol/L（微摩尔水平），本研究即以此为较强结合活性的判定阈值。经固定随机种子 seed = 1~5 各重复 1 次复核，本表 12 项在 5 次运行中均达标（稳定达标）；第 13 项 IL1B（−7.04kcal/mol）5 次均值为（−6.95 ± 0.06）kcal/mol 且仅 1 次达标，处于阈值边缘，其达标与否受随机波动影响，不宜作为稳定结论；其余 4 项（TP53、IL6、MYC、HIF1A）表 4 所载值介于（−6.46~−6.81）kcal/mol，5 次均未达标，属中等强度结合。

入已知功能结构域［Armadillo 重复区、BH3 结合沟、配体结合域（ligand-binding domain，LBD）、Rel 同源结构域（Rel homology domain，RHD）、DNA 结合域（DNA-binding domain，DBD）、四螺旋束、碱性螺旋－环－螺旋－亮氨酸拉链（basic helix-loop-helix leucine zipper，bHLH-LZ）、PAS-B 结构域（Per-Arnt-Sim domain B，PAS-B）］，17 个核心靶点的接触残基与已知功能域吻合率为 100%（17/17）。结合能前 4 位靶点的代表结合模式见图 6。

3 讨 论

中医药在慢性病治疗领域拥有悠久的历史与独特的理论体系。通过网络药理学分析风霁合剂治疗高血压病的潜在机制研究表明，该方剂通过多种关键成分调控多个靶点及信号通路，可能协同干预多环节病理过程，从而发挥整体治疗作用[26]。中药复方风霁合剂由白芍、苍术、川牛膝、红花、黄芩、

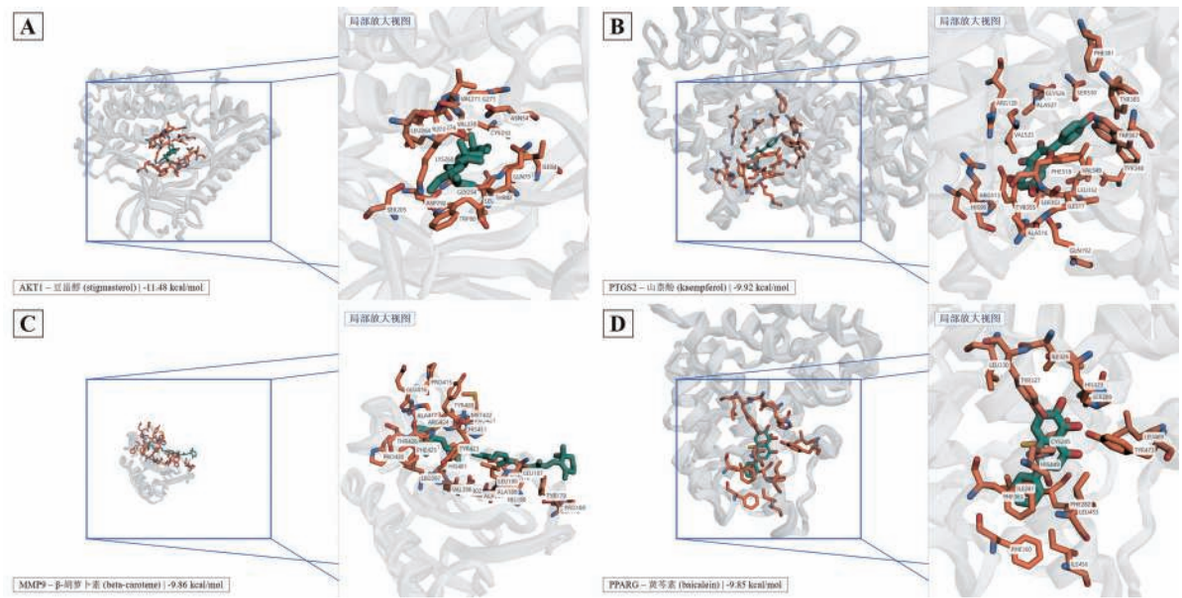

图 6 风霁合剂结合能前 4 位核心靶点的分子对接结合模式。

注：各靶点取最优构象，3Dmol.js 2.4.2 本地渲染；每靶点分左主视图 + 右局部放大视图：主视图显示受体灰色卡通半透明及配体位置，蓝色矩形框出口袋区域、蓝色梯形连线指示放大区；放大视图展示配体周围 4.5 Å 接触残基棒状按元素着色（O 红、N 蓝、C 橙、S 黄），配体青绿色棒状 + 球状复合显示，残基号以白底标签标注。图 6A–D 依次为结合能前 4 位靶点的最优结合模式：A AKT1- 豆甾醇（−11.48kcal/mol）、B PTGS2- 山柰酚（−9.92kcal/mol）、C MMP9-β- 胡萝卜素（−9.86kcal/mol）、D PPARG- 黄芩素（−9.85kcal/mol）。

益母草等多味中药组成，其中白芍与川牛膝为君药。白芍味酸，主入肝经，功擅养血柔肝、平抑肝阳，能有效缓解肝阳上亢所致的眩晕与头痛[27]。川牛膝性善下行，兼具补益肝肾与引血下行之效，与白芍配伍，共奏柔肝平肝、引血下行之主导作用，促使上亢之肝阳得以潜降。此配伍思想与现代药理学研究所揭示的协同降压、改善心脏重构等效应相契合[28]。红花与益母草作为臣药，旨在增强君药的功效。红花性味辛散温通，乃活血化瘀之要药，可通行血脉，祛瘀止痛。益母草则兼具活血调经与利水消肿之功，其代表性成分益母草碱可经 p53/miR-29a-3p 轴减轻血管紧张素Ⅱ诱导的心脏成纤维细胞纤维化反应[29]。二者配伍，红花助益母草活血，益母草助红花利水，共同强化全方活血利水、祛瘀通络之效，对于高血压病常见的血瘀水停病机尤为契合[30-31]。佐使药选用黄芩与苍术，发挥协同与调和之职。黄芩苦寒，清热泻火，尤善清上焦及肝经之热，可佐制肝阳化火之势。苍术辛苦温，燥湿健脾，能运化中焦湿浊，防止水湿内停加重病情。二者一寒一温，黄芩清热以治标，苍术燥湿以治本，共为佐使，调和全方寒热偏性，并针对湿热或痰湿兼夹的病机发挥协同作用[31]。然而，尽管有临床应用的初步证据，风霁合剂治疗高血压的具体活性成分、分子靶点及系统作用机制尚不明确，这也为本研究系统阐明其科学内涵提供了现实需求。

本研究获得的关键结果包括：筛选出该方 92 个活性成分及 164 个与高血压病的共同作用靶点；识别出槲皮素、山柰酚等前 10 位关键活性成分，以及 TP53、AKT1、TNF、IL6 等 17 个核心靶蛋白；富集分析提示其作用机制可能涉及脂质与动脉粥样硬化、TNF、MAPK、HIF-1 等多个生物过程和通路；分子对接显示 17 组最优结合能中 12 组在 5 次重复运行中稳定 ≤ −7.0kcal/mol（另有 1 组处于阈值边缘），前 5 位依次为 AKT1（−11.48kcal/mol）、PTGS2（−9.92kcal/mol）、MMP9（−9.86kcal/mol）、PPARG（−9.85kcal/mol）、TNF（−9.27kcal/mol），均达较强结合阈值。

首先，通过构建“风霁合剂－活性成分－靶基因－高血压病”多维网络，我们识别出槲皮素、木犀草素、山柰酚等前十大关键活性成分，这些成分与 163 个共同靶点相互作用，构成了一个潜在的多靶点作用网络，揭示了风霁合剂“多成分－多靶点”协同作用的物质基础。从配伍理论看，槲皮素（Degree=105）、木犀草素（Degree=44）、山柰酚（Degree=43）这三种关键黄酮类成分在网络中处于核心位置；按表 1 的归属，槲皮素与山柰酚分别由川牛膝/益母草/红花、白芍/益母草/红花多味药共同提供，木犀草素则由红花单独提供，其中川牛膝

与白芍作为君药分别参与前两者的贡献，与“君药主导”的传统认识相吻合，提示君药活性成分可能是该方发挥降压效应的主要物质基础。已有研究报道这些成分具有抗炎、抗氧化和改善血管内皮功能等作用，恰与方中活血化瘀治法相呼应，可能通过减轻血管内皮炎症与氧化损伤助益降压[32]。相较单一靶点降压药物，这种“多成分－多靶点”模式可同时调节血压稳态的多个环节，或有助于实现更平稳的血压控制并减少单通路过度抑制带来的副作用。此外，汉黄芩素、豆甾醇等其余关键成分可能主要发挥“辅助”或“协同”角色，其具体贡献有待借助多组学整合分析与实验研究加以明确[33]。

其次，通过构建蛋白质－蛋白质互作网络，我们确定了 AKT1、IL6、TNF、IL1B、TP53 等 17 个核心基因靶点（按 Degree 降序，见表 2）。这些靶点在网络中具有最高的连接度，提示它们在风霁合剂调控的生物学网络中处于枢纽位置。逐一分析这些核心靶点发现，它们在高血压的发生发展中扮演着关键角色。例如，TNF 和 IL6 是经典的促炎细胞因子，其过度表达与血管炎症、内皮功能障碍及动脉粥样硬化密切相关，是高血压及其并发症的重要驱动因素；AKT1 作为 PI3K/Akt 信号通路的核心分子，参与调控细胞存活、增殖和代谢，其功能异常与血管重塑和心肌肥厚有关[34]。风霁合剂可能通过抑制炎症反应、调节细胞凋亡与增殖平衡来调控核心靶点，从而可能产生心血管保护效应，但上述推断仍有待实验验证[35]。进一步分析这些核心靶点之间的相互作用关系，例如，AKT1 与 CASP3、BCL2 在细胞凋亡通路中的密切联系，提示该复方可能通过作用于网络中的枢纽蛋白，协调调控炎症、凋亡和氧化应激等多个相互关联的病理过程，形成一个系统性的治疗干预策略[36]。与当前一线抗高血压药物，如血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme，ACE）抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensin receptor blockers，ARBs）主要作用于肾素－血管紧张素系统相比，风霁合剂的作用靶点网络更广泛地涵盖了炎症和细胞信号转导等途径，这体现了其作用机制的独特性，并可能与传统药物产生互补效应，为治疗难治性高血压或伴有明显靶器官损害的患者提供新思路[37-39]。

KEGG 富集分析显示核心靶点显著富集于脂质与动脉粥样硬化、TNF 信号通路、流体剪切力与动脉粥样硬化及糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体（AGE-RAGE）信号通路等，这些通路与高血压诱导的血管炎症、内皮功能障碍及动脉粥样硬化进程密切相关[39]。与之相似，天麻钩藤饮治疗高血压相关血管性认知障碍的研究整合实验、网络药理学与分子对接分析，同样提示炎症反应与血管功能相关通路是中药复方干预高血压的共同着力点[40]。这一结果将风霁合剂的作用机制从靶点层面提升到了通路和生物学过程层面。研究表明，血管炎症是本病病理过程的核心驱动因素。需说明的是，下述内皮转化生长因子 -β（transforming growth factor-β，TGF-β）、血清和糖皮质激素调节激酶 1（serum/glucocorticoid regulated kinase 1，SGK1）、Argonaute 蛋 白 1（argonaute RISC component 1，AGO1）、25- 羟基胆固醇、链甾醇等分子并非本研究筛选所得的 17 个核心靶点，而是上述富集通路上的关键节点，引用其文献旨在为“经炎症－脂质代谢轴发挥作用”的推断提供通路层面的旁证：TGF-β 信号可通过促进血管炎症和增加血管通透性加速病变进展，而 SGK1 的抑制则能通过调控 NF-κB 和固醇调节元件结合蛋白 1（sterol regulatory element-binding protein 1，SREBP1）信号减轻内皮和巨噬细胞的炎症反应，减少动脉粥样硬化斑块面积[41]。同时，内皮细胞中的 AGO1 经促炎因子血小板反应蛋白 1（thrombospondin 1，THBS1）通路驱动血管炎症和脂质代谢紊乱，抑制 AGO1 可发挥双重治疗效益[42]。脂质代谢与炎症之间的协同作用亦为关键病理环节，如巨噬细胞来源的 25- 羟基胆固醇通过自分泌和旁分泌作用放大炎症表型，加速动脉粥样硬化进展并促进斑块不稳定性，而链甾醇则可通过整合巨噬细胞胆固醇代谢与免疫反应，抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（nod-like receptor famicy pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体激活，保护血管免受炎症损伤[43-44]。这些发现提示，风霁合剂可能通过抑制炎症信号和改善脂质代谢参与调节高血压相关的动脉粥样硬化进程，但此推断尚无功能性证据支持，有待实验证实。

GO 功能富集分析显示，“细胞对化学应激的反应”“凋亡信号通路调控”及“氧化应激反应”等生物过程的显著富集，与该方通过调控细胞应激和凋亡平衡以保护血管内皮细胞、减轻高血压靶器官损伤的假说方向一致[45-48]，为后续实验验证提供了计算层面的线索。下述外源干预研究同为通路层面的旁证，其中缺氧诱导因子 -1α（hypoxia-inducible

factor-α，HIF-1α）、NF-κB 分别对应本研究核心靶点 HIF1A 与 RELA。例如，香烟提取物通过上调 HIF-1α 和激活 NF-κB 转录诱导炎症因子表达并促进内皮损伤，而硫酸鼠李聚糖则能直接结合 NF-κB 亚基并抑制其通路激活，增强内皮屏障功能以减少低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）沉积[48]。在血管平滑肌细胞层面，烟酸可通过抑制 NF-κB 信号通路减轻血管炎症，并通过调控黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）信号抑制血管平滑肌细胞凋亡[49]。因此，风霁合剂可能通过干预这些信号节点实现血管保护作用。

最后，我们对筛选出的核心活性成分与核心靶点蛋白进行了分子对接分析。结果显示，表 4 所列 17 组对接结果中，有 12 组的最优结合能在 5 次重复运行中稳定 ≤ −7.0kcal/mol（计算层面），另有 1 组（IL1B，5 次均值（−6.95 ± 0.06）kcal/mol）处于阈值边缘；其余 4 组表 4 所载值介于（−6.46~−6.81）kcal/mol，属中等强度结合。其中，AKT1-豆甾醇（−11.48kcal/mol，居全部 17 组第 1 位）、PTGS2- 山柰酚（−9.92kcal/mol，第 2 位）、MMP9-β-胡萝卜素（−9.86kcal/mol，第 3 位）、PPARG- 黄芩素（−9.85kcal/mol，第 4 位）、TNF-β- 胡萝卜素（−9.27kcal/mol，第 5 位）等组合对接效果尤佳。进一步以网络中度值最高的槲皮素为例，其在 TNF 上的最优构象结合能为 −7.19kcal/mol（表 4 所载 TNF 最优构象为 β- 胡萝卜素（−9.27kcal/mol），与共晶配体 307 最小距离 0.7 Å），亦达较强结合阈值；对接模拟显示槲皮素能够嵌入 TNF 蛋白的活性口袋，与其周围残基形成紧密接触（4.5 Å 判据），可能干扰 TNF 与其受体的结合或三聚体形成，从而抑制其促炎活性[50]。这一结果从计算模拟层面为网络药理学预测提供了佐证，为关键活性成分与核心靶点之间的直接相互作用提供了理论依据。比较分子对接结果与网络中度值排名可以发现，二者并未呈现一致趋势：度值最低的豆甾醇（Degree=18，第 10 位）与 β- 胡萝卜素（Degree=19，第 9 位）分别成为 4 个和 6 个靶点的最优配体，其中豆甾醇贡献了全部 17 组中最强的 AKT1 结合（−11.48kcal/mol）；而度值最高的槲皮素（Degree=105，第 1 位）仅在 RELA 上为最优成分（−7.06kcal/mol，第 12 位）。木犀草素、黄芩素、槲皮素在 510 次对接中的平均结合能分别为 −6.91kcal/mol、−6.80kcal/mol、−6.79kcal/mol（此处均值为 510 次对接结果的算术平均，含全部候选口袋；表 4 所列各靶点最优值则取自 170 组代表结果，两者口径不同），虽略优于 10 种成分的总均值 −6.52kcal/mol，但差距（0.27~0.39kcal/mol）小于 AutoDock Vina 打分函数的系统误差（约 2~3kcal/mol），不足以据此判定强弱。上述结果提示，网络拓扑中心性与分子对接结合亲和力反映活性成分作用特征的不同侧面：度值体现成分在网络中调控靶点的广度，结合能反映成分与特定靶点的结合强度，二者互为补充而非相互印证。

本研究存在一定的局限性。首先，研究完全基于生物信息学分析和计算模拟，缺乏细胞、动物或临床水平的实验验证，预测结果的生物学真实性和有效性有待证实。同时，本研究虽已补充阳性对照（共晶配体再对接，用于检验结合位点的可复现性）与阴性对照（性质匹配诱饵，用于检验打分函数的区分能力），但阴性对照结果显示，打分函数对重原子数相同、理化性质相近的诱饵区分能力有限（17 组配对中 12 组诱饵弱于对应活性成分，平均 ΔΔG 仅 0.13kcal/mol），这与经验性打分函数的已知局限一致；加之 Vina 打分函数本身存在约 2~3 kcal/mol 的系统误差，所报道的结合能仍仅反映计算层面的亲和力排序，不宜作为活性判定的直接证据，相关结论仍需通过系统的实验验证。其次，数据库筛选标准可能遗漏一些生物利用度低但经代谢后起效，或类药性稍差但活性独特的成分。再者，高血压相关靶点来源于多个数据库，存在数据冗余和假阳性可能，且未对靶点进行疾病亚型或阶段的区分；同时，GeneCards 采用 Relevance score ≥ 1 的宽松阈值，所得疾病靶点集（5542 个）远大于药物靶点集（204 个），两者交集率达 80.4%，提示初始交集运算的特异性有限，本文核心靶点的识别主要依赖后续 PPI 网络拓扑筛选而非交集本身。此外，PPI 网络和富集分析的结果高度依赖于所选数据库和算法参数，存在数据库偏差风险。最后，本研究未对活性成分开展药物代谢动力学性质的系统性预测，也未充分考量多成分之间可能存在的药代动力学相互作用与竞争性代谢，而这些因素会显著影响活性成分在体内的真实暴露与作用强度，需在后续研究中加以评估。

4 总 结

综上所述，本研究通过整合网络药理学与分子对接技术，初步构建了风霁合剂治疗高血压病的“成分－靶点－通路”多维网络，提示黄酮类、植物甾醇及类胡萝卜素类关键活性成分（如山柰酚、豆甾醇、β- 胡萝卜素、黄芩素等）可能协同作用于

17个核心靶点（按分子对接结合能强度衡量，前5位依次为AKT1、PTGS2、MMP9、PPARG、TNF，结合能 −9.27~−11.48kcal/mol），调控脂质与动脉粥样硬化、TNF、MAPK、HIF-1等信号通路，从而发挥多靶点、多通路的整合干预效应；分子对接结果亦从计算层面提示了关键成分与核心靶点间存在结合的可能性。尽管上述预测性结论尚需实验证实，但本研究为阐释该复方的科学内涵与后续转化提供了清晰的分子靶标与机制假说，也为从传统医学宝库中挖掘具有多靶点调节特性的新型心血管治疗策略或先导化合物提供了重要的思路和依据。未来的研究工作应聚焦于对上述预测的核心成分和靶点进行严格的实验验证，并进一步探索其在动物模型和临床样本中的表达与功能变化，以逐步将计算预测转化为经得起检验的科学证据。

参考文献

[1] Daniel A D, Jacobs D R. Hypertension and OMICS, quo vadis[J]. Journal of Hypertension, 2024, 42(8): 1307-1308.

[2] Choudhry N K, Kronish I M, Vongpatanasin W, et al. Medication adherence and blood pressure control: A scientific statement from the American heart association[J]. Hypertension, 2022, 79(1): e1-e14.

[3] Yildiz M, Oktay A A, Merrill H S, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension[J]. Progress in Cardiovascular Diseases, 2020, 63(1): 10-21.

[4] Đorđević D B, Koračević G P, Đorđević A D, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy[J]. Journal of Hypertension, 2024, 42(9): 1505-1515.

[5] Yan Q, Liu S S, Sun Y, et al. Targeting oxidative stress as a preventive and therapeutic approach for cardiovascular disease[J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 519.

[6] 韩学杰, 刘颖, 王丽颖, 等. 高血压病与痰瘀互结及五脏相关的理论探讨[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 290-293.

[7] 中华中医药学会心血管病分会. 高血压中医诊疗专家共识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 217-221.

[8] Wang X, Wang Z Y, Zheng J H, et al. TCM network pharmacology: A new trend towards combining computational, experimental and clinical approaches[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2021, 19(1): 1-11.

[9] Jiao X Y, Jin X, Ma Y Y, et al. A comprehensive application: Molecular docking and network pharmacology for the prediction of bioactive constituents and elucidation of mechanisms of action in component-based Chinese medicine[J]. Computational Biology and Chemistry, 2021, 90: 107402.

[10] Zhai Y Y, Liu L, Zhang F Q, et al. Network pharmacology: A crucial approach in traditional Chinese medicine research[J]. Chinese Medicine, 2025, 20(1): 8.

[11] Zhao L, Zhang H, Li N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 309: 116306.

[12] Liu Y S, Li X, Chen C, et al. Exploration of compatibility rules and discovery of active ingredients in TCM formulas by network pharmacology[J]. Chinese Herbal Medicines, 2024, 16(4): 572-588.

[13] Wang Z Y, Zhang T Y, Wang B Y, et al. TCM network pharmacology: New perspective integrating network target with artificial intelligence and multi-modal multi-omics technologies[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2025, 23(11): 1425-1434.

[14] Zhang W J, Zhang Y M, Li J, et al. Identification of metabolites from the gut microbiota in hypertension via network pharmacology and molecular docking[J]. Bioresources and Bioprocessing, 2024, 11(1): 102.

[15] Qi Q X, Chu H L, Y L. Decoding the anti-hypertensive mechanism of α-mangostin based on network pharmacology, molecular docking and experimental validation[J]. Molecular Medicine, 2024, 30(1): 234.

[16] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. Journal of Cheminformatics, 2014, 6(1): 13.

[17] UniProt Consortium. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2021[J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(D1): D480-D489.

[18] Wang Y X, Zhang S, Li F C, et al. Therapeutic target database 2020: Enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(D1): D1031-D1041.

[19] Wishart D S, Feunang Y D, Guo A C, et al. DrugBank 5. 0: A major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Research, 2017, 46(D1): D1074-D1082.

[20] Szklarczyk D, Gable A L, Lyon D, et al. STRING v11: Protein–protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 47(D1): D607-D613.

[21] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Research, 2003, 13(11): 2498-2504.

[22] Huang D W, Sherman B T, Tan Q, et al. DAVID bioinformatics resources: Expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists[J]. Nucleic Acids Research, 2007, 35(Web Server issue): W169-W175.

[23] 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]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2021, 61(8): 3891-3898.

[24] Krivák R, Hoksza D. P2Rank: Machine learning based tool

for rapid and accurate prediction of ligand binding sites from protein structure[J]. Journal of Cheminformatics, 2018, 10(1): 39.

[25] Kim S, Thiessen P A, Bolton E E, et al. PubChem Substance and Compound databases[J]. Nucleic Acids Research, 2015, 44(D1): D1202-D1213.

[26] Li X B, Li X D, Wang L, et al. Advancing traditional Chinese medicine research through network pharmacology: Strategies for target identification, mechanism elucidation and innovative therapeutic applications[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2025, 53(7): 2021-2042.

[27] 熊鹰, 张磊. 天麻钩藤饮加减联合降压药治疗肝阳上亢型高血压眩晕的效果观察[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(6): 34-35.

[28] Ren F J, Tan Z, Hu S, et al. Pharmacological actions and applications of safflower flavonoids[J]. Frontiers in Nutrition, 2025, 12: 1637053.

[29] Xi T L, Wang R Y, Pi D M, et al. The p53/miR-29a-3p axis mediates the antifibrotic effect of leonurine on angiotensin II-stimulated rat cardiac fibroblasts[J]. Experimental Cell Research, 2023, 426(1): 113556.

[30] Liu D L, Liu S J, Hu S Q, et al. Probing the potential mechanism of quercetin and kaempferol against heat stress-induced sertoli cell injury: Through integrating network pharmacology and experimental validation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(19): 11163.

[31] Zhang X B, Gao R, Zhou Z, et al. Uncovering the mechanism of Huanglian-Wuzhuyu herb pair in treating nonalcoholic steatohepatitis based on network pharmacology and experimental validation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 296: 115405.

[32] Zhang H, Dhalla N S. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(2): 1082.

[33] Ouwerkerk W, Belo Pereira J P, Maasland T, et al. Multiomics analysis provides novel pathways related to progression of heart failure[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2023, 82(20): 1921-1931.

[34] Zhao J, Han M J, Nie Q, et al. Network pharmacology combined with experimental analysis to explore the mechanism of the XinShuaiNing formula on heart failure[J]. 3 Biotech, 2025, 15(5): 110.

[35] Zhang Z L, Zhao L, Zhou X Y, et al. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 13: 1098725.

[36] Liu C X, Guo X Y, Zhou Y B, et al. AMPK signalling pathway: A potential strategy for the treatment of heart failure with Chinese medicine[J]. Journal of Inflammation Research, 2023, 16: 5451-5464.

[37] Couvineau P, Llorens-Cortes C. Metabolically stable apelin analogs: Development and functional role in water balance and cardiovascular function[J]. Clinical Science, 2025, 139(2): 131-149.

[38] Lee Y K, Suh E, Oh H, et al. Decreased natural killer cell activity as a potential predictor of hypertensive incidence[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1376421.

[39] Ma J, Li Y, Yang X, et al. Signaling pathways in vascular function and hypertension: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 168.

[40] Li N C, Du Y W, Zhang H X, et al. Mechanisms of Tianma Gouteng Yin in treating hypertension-associated vascular cognitive impairment: Insights from experiments, network pharmacology, and molecular docking[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2026, 32(6): 525-535.

[41] Li Y X, Ding S X, Hong H L, et al. Serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 regulates vascular inflammation in atherosclerosis[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2026, 47(9): 2539-2553.

[42] Tang X F, Miao Y F, Luo Y J, et al. Suppression of endothelial AGO1 promotes adipose tissue browning and improves metabolic dysfunction[J]. Circulation, 2020, 142(4): 365-379.

[43] Canfrán-Duque A, Rotllan N, Zhang X B, et al. Macrophage-derived 25-hydroxycholesterol promotes vascular inflammation, atherogenesis, and lesion remodeling[J]. Circulation, 2023, 147(5): 388-408.

[44] Zhang X, McDonald J G, Aryal B, et al. Desmosterol suppresses macrophage inflammasome activation and protects against vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(47): e2107682118.

[45] Touyz R M, Rios F J, Alves-Lopes R, et al. Oxidative stress: A unifying paradigm in hypertension[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2020, 36(5): 659-670.

[46] Aoki M, Nata T, Morishita R, et al. Endothelial apoptosis induced by oxidative stress through activation of NF-κB: Antiapoptotic effect of antioxidant agents on endothelial cells[J]. Hypertension, 2001, 38(1): 48-55.

[47] Kobayashi N, Delano F A, Schmid-Schönbein G W. Oxidative stress promotes endothelial cell apoptosis and loss of microvessels in the spontaneously hypertensive rats[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2005, 25(10): 2114-2121.

[48] Patil N P, Gómez-Hernández A, Zhang F M, et al. Rhamnan sulfate reduces atherosclerotic plaque formation and vascular inflammation[J]. Biomaterials, 2022, 291: 121865.

[49] Su G, Sun G L, Liu H, et al. Niacin suppresses progression of atherosclerosis by inhibiting vascular inflammation and apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. Medical Science Monitor, 2015, 21: 4081-4089.

[50] Chen S, Xue W, Wu Z, et al. Quercetin, a compound of the total flavonoids of *Periploca forrestii* Schltr. , ameliorates rheumatoid arthritis by targeting TNF-α[J]. Journal of Inflammation Research, 2025, 18: 2879-2898.

（收稿日期：2026-04-05；本文编辑：叶世英）