

丹酚酸 A 抗炎作用的机制研究

龙起文, 黄清霞, 金波

浙江中医院大学生命科学学院, 浙江 杭州 310053

DOI:10.61369/MRP.2025050027

摘 要 : 目的: 通过网络药理学和分子对接技术, 探讨丹酚酸 A (Salvianolic acid A, SalA) 抗炎作用的靶点及其作用机制。方法: 以多个数据库预测 SalA 的作用靶点以及炎症相关的靶点, 并取交集, 得到 SalA 治疗炎症的关键靶点; 用 STRING 数据库进行分析, 并进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能及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。通过 AutoDock Vina 进行分子对接模拟验证。结果: 共获得 SalA 作用预测靶点 578 个、炎症靶点 2022 个, 药物、疾病共同交集的靶点有 140 个, 暗示 SalA 可能通过凋亡通路、焦亡通路等发挥抗炎作用。分子对接验证核心靶点与 SalA 之间亲和力较强。结论: SalA 可能通过多个炎症蛋白结合, 多靶点调控多通路发挥抗炎作用。

关 键 词 : 网络药理学; 丹酚酸 A; 抗炎; 分子对接

Mechanism of anti-inflammatory effect of salvianolic acid A based on network pharmacology

Long Qiwen, Huang Qingxia, Jin Bo

College of Life Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053

Abstract : Objective: To investigate the target and mechanism of anti-inflammatory effects of Salvianolic acid A (SalA) through network pharmacology and molecular docking techniques. Methods: The action targets of SalA and the targets related to inflammation were predicted using multiple databases, and the intersections were taken to obtain the key targets of SalA for treating inflammation. The STRING database was used for analysis, and Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were conducted. Molecular docking simulation verification was carried out through AutoDock Vina. Results: A total of 578 predictive targets for the effect of SalA and 2,022 inflammatory targets were obtained. There were 140 targets with the common intersection of drugs and diseases, suggesting that SalA may exert anti-inflammatory effects through apoptotic pathways, pyroptosis pathways, etc. Molecular docking verification shows that the core target has a strong affinity with SalA. Conclusion: SalA may play an anti-inflammatory role by binding multiple inflammatory proteins and regulating multiple pathways with multiple targets.

Keywords : network pharmacology; Salvianolic acid A; anti-inflammatory; molecular docking

随着全球人口老龄化加剧及不良生活方式普遍化, 动脉粥样硬化、扩张型心肌病、炎症性心肌病等相关心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 发病率持续攀升。最新的《中国卫生健康统计年鉴》数据显示, 我国城乡居民 CVD 患病率为 25.1%, 死亡率为 0.3%, 均位于首位^[1]。越来越多的研究表明, 氧化应激和炎症反应贯穿了 CVD 发生发展的全过程, 而血管内皮细胞损伤是 CVD 的始动因素与共同病理基础, 推动心血管危机事件的发生^[2]。内源性、外源性氧化应激导致细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 囤积, 损伤内皮细胞功能; ROS 还可作为 NLRP3 炎性小体的启动因子, 可进一步激活各种促炎因子的释放, 启动细胞焦亡途径, 进而加重内皮细胞损伤。因此, “氧化应激-炎症-内皮损伤”通过分子级联与微环境重塑, 协同促进了 CVD 进展^[3-8]。针对“氧化应激-炎症-内皮损伤”这一网络的整合治疗, 成为未来精准医疗的重要方向。

近年来, 中药天然活性成分因其多靶点调控特性备受关注, 其中丹酚酸 A (salvianolic acid A, SalA) 作为丹参主要水溶性成分, 凭借其多酚结构展现出强效自由基清除能力, 并在多项体内外实验中证实具有抗氧化应激、抗炎和保护血管内皮细胞损伤等多重作用^[4-6], 临床

基金资助: 国家自然科学基金 82374071; 浙江省自然科学基金 LY23H280006

作者简介:

龙起文 (2004.10-), 男, 汉族, 江西赣州人, 学历: 本科, 研究方向: 中药小分子的生物活性与作用机制, 邮箱: 202212211702034@zcmu.edu.cn。

黄清霞, 本科。

通讯作者: 金波, 博士, 教授, jinbo@zcmu.edu.cn

数据也证明其对 CVD 具有显著疗效与良好安全性^[8]，但其对“氧化应激-炎症-内皮损伤”这一网络的作用机制尤其是关键分子靶点尚未明确，需要进一步的深入探索与研究。本文旨在探讨 SalA 抵抗炎症的潜在机制，并为其抗细胞内炎症反应防治 CVD 提供理论依据。

一、资料与方法

以炎症 (inflammation) 为关键词，在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.com/>)、MalaCards (<https://www.malacards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 等疾病数据库中搜索的相关靶点基因，根据评分各筛选出前 2000 个靶点，合并四个基因库中数据并去除重复项。在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库获取 SalA 的 SMILES 格式的化学式，再通过 SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>)、Super-pred (<https://prediction.charite.de/>)、targetnet (<http://targetnet.scbdd.com/>) 查找 SalA 相关靶点，删去可信度小于 0 的基因；将两者结果导入 Uniport (<https://www.uniprot.org/>) 数据库，用 R 语言绘制炎症-SalA 交集靶点韦恩图。

将筛选出的共同靶点基因输入到 STRING12.0 (<https://cn.string-db.org/>) 数据库中，设定最低交互分数为最高置信度 0.900，其他为默认设置，得到 SalA 作用于炎症的蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络，导出数据至 Cytoscape 3.10.2 进行深入的网路数据分析。

使用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov>) 数据库对炎症-SalA 共同靶点基因进行 GO 和 KEGG 分析。

将炎症-SalA 共同靶点基因录入 PDB 蛋白数据库 (<https://www.rcsb.org/>)，下载目标蛋白文件，在 PubChem 中获取 SalA 的 3D 模型。用 Autodock Vina 将受体蛋白和药物配体进行分子对接，记录各个结果的结合自由能并进行分析，针对结合能绝对值最大的配体-受体复合物，用 PyMOL 和 LigPlus 作图。经过文献搜索，取广为认可的天然抗炎天然化合物槲皮素和木犀草素同样进行以上分子对接操作，作为对照，并用 R 语言绘制雷达图。

二、结果

通过 Swiss Target Prediction、Superpred、targetnet 获得，删去可信度小于 0 的基因，总共 578 个 SalA 靶基因。通过 GeneCards、DisGeNET、MalaCards 和 OMIM 数据库搜索炎症相关基因，各选择评分前 2000 的基因，删除重复值后总计 2022 个。导入 R 语言取重叠的 SalA 靶基因和炎症基因，共获得 140 个共同靶点，并绘制交集韦恩图 (图 1)。

为了探索这 140 个基因对应的蛋白之间的相互作用，将它们导入 STRING 12.0，根据两个或多个蛋白质分子通过静电力、氢键等相互作用，以 0.900 作为最小所需相互作用得分构 PPI 网络，使用 Cytoscape 3.10.2 软件对其进行深入分析各节点之间的相互

联系 (图 2)，其中最内圈的 AKT1、JAK2、AKT2、STAT1、CASP9、JAK1、CASP3 为 SalA 治疗炎症的 140 个靶点中值最高且相互存在已知信号通路的几个关键基因。这些靶点的相互作用可以说明它们之间的相互联系，说明了 SalA 治疗炎症是多个靶点之间协同治疗，可能与 AKT、CASP、JAK 相关通路有关。

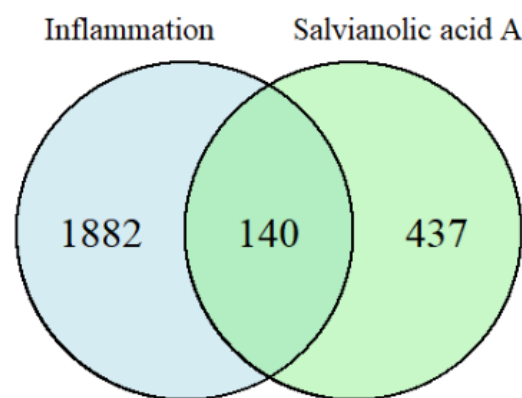


图1 SalA 靶点与炎症基因交集韦恩图

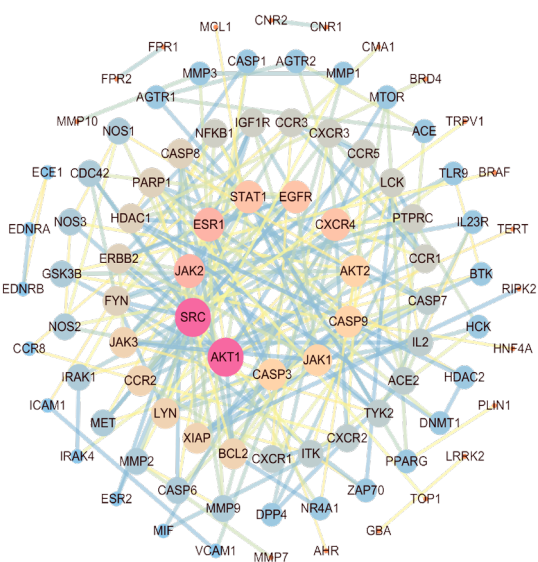


图2 SalA-炎症共同基因 PPI 网络节点大小与颜色代表度的大小，即连线多少。连线代表具有相关性，颜色代表相关性大小，节点颜色越偏红，线条颜色越偏黄，相关性越强

为了进一步阐明炎症-SalA 共同靶点及相关通路对炎症的潜在治疗作用，将这些基因导入 DAVID 数据库，筛选来自 GO 富集结果和 KEGG 富集结果 $P < 0.05$ 的 10 个条目。根据 GO 功能富集结果显示，SalA 主要是通过蛋白质结合等功能，通过“质膜”“质膜外侧”“细胞表面”等细胞组分，参与“炎症反应”“钙离子介导的信号”和“磷酸化”等生物学过程 (图 3)。根据 KEGG 通路富集分析的结果，SalA 治疗炎症的机制主要涉及 NLRP3/CASP1/GSDMD 焦亡通路、PI3K/AKT/mTOR 炎症通路、NF- κ B/

NOS2炎症通路和 MAPK/AP-1/MMP 炎症通路等多条通路。综上所述,并结合相关文献^[9-10]结果,本研究认为 PI3K/AKT/mTOR、NLRP3/CASP1/GSDMD 为 SalA 治疗炎症的核心作用通路,前者与炎症中的磷酸化有关,后者与炎症中破坏细胞膜的焦亡有关。细胞焦亡(pyroptosis)是近年来发现的一种促炎性程序性细胞死亡,描述了一种与细胞凋亡类似但具有独特促炎特征的细胞死亡形式,还可能通过释放促炎性细胞因子加剧局部炎症^[11]。

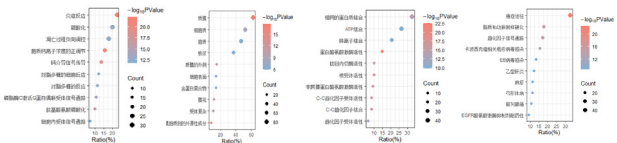


图3 GO/KEGG 分析共同靶点结果,依次为生物过程、细胞组分、分子功能、KEGG通路分析

根据两条关键通路的6个主要靶点与 SalA 的分子对接分析(表1),低于0 KJ/mol的结合能表明可以自发地结合至靶点,并且低于-5 KJ/mol的结合力表明强亲和力,SalA 与6个靶点均具有强亲和力,其中与 NLRP3 的结合最稳定,亲和力最高。用 PyMOL 与 LigPlus 作图结果图如下(图4),连接原子的虚线代表氢键。显示 SalA 与各个靶点的多个残基存在氢键相互作用。

表1 SalA 治疗炎症作用靶点分子对接结果(kcal/mol)

靶点	SalA	木犀草素	槲皮素
AKT1	-6.4	-6.5	-6.3
CASP1	-8.2	-8.9	-8.9
GSDMD	-7.4	-7.3	-7.3
MTOR	-5.3	-5.7	-5.5
NLRP3	-9.9	-8.3	-8.3
PI3K	-8.7	-8.6	-8.7

三、讨论

丹酚酸 A 作为一种天然小分子药物,主要源于丹参根茎,是其中最丰富的水溶性化合物之一,由于其多酚结构而具有强大的抗氧化能力,可适用于治疗心绞痛及急性心肌梗塞^[12]。炎症的产生、发展和预后往往与多个信号通路有关,这些信号通路也可以相互相互作用,在生物途径水平上分析和理解药物疗效极大地帮助揭示治疗基础的分子机制。信号通路网络包含许多信号转导相互作用,反映了生物体的复杂性,与中医理论通过君臣佐使配伍、多成分、多层次和多目标的协同作用来解决问题不谋

而合。

本研究明确 SalA 治疗炎症的核心作用通路是通过与炎症中的磷酸化有关的 PI3K/AKT/mTOR 通路、与炎症中破坏细胞膜的焦亡有关的 NLRP3/CASP1/GSDMD。NLRP3 是一种应对细胞压力信号的胞质免疫因子,作为 NOD 样受体家族的一员,通常情况下会在生命体受到感染或炎症时被激活,形成 NLRP3 炎性小体,诱导细胞焦亡。GSDMD 作为炎性半胱天冬酶的底物,在细胞焦亡中扮演关键角色,是多种疾病的潜在治疗靶点^[13]。CASP1 裂解 GSDMD 产生的 GSDMD-N 末端能破坏细胞膜完整性,直接导致细胞焦亡的发生^[14]。已有不少研究证明,SalA 可通过 NLRP3 发挥抗炎反应或细胞焦亡作用。如 SalA 可降低主动脉组织中 NLRP3 和 CASP1 的表达水平,缓解 Zucker 糖尿病脂肪大鼠的动脉粥样硬化和慢性炎症^[15]。丹红注射液能减少巨噬细胞中 CASP1 和 GSDMD 裂解,抑制细胞死亡保护小鼠免受心肌损伤^[9]。PI3K-AKT-mTOR 是经典的细胞凋亡的通路,也是一种重要且相当复杂的信号通路,可被多种受体激活。PI3K 二聚体是一种位于胞内的磷脂酰肌醇激酶,可以改变 AKT 的蛋白结构并使其活化,并以磷酸化作用激活或抑制下游一系列底物。AKT 蛋白,即蛋白激酶 B,影响细胞的存活和凋亡。下游转录因子则包括了 HIF1 α ^[16]、FoxO^[17-18] 等许多研究关注的分子,在细胞增殖、存活和代谢中起重要作用。一系列研究证明,SalA 可以磷酸化激活大鼠肾缺血/再灌注损伤模型中的 p-Akt 和 p-mTOR,降低细胞凋亡阳性肾小管细胞数量和肾脏氧化应激,降低肾小管细胞的缺氧/复氧损伤模型中的活性氧的水平,表明 SalA 可以通过 Akt/mTOR 通路改善肾脏缺血/再灌注损伤并促进肾小管细胞存活^[10],5/6 肾切除的大鼠^[19]和心肌细胞^[20]中也被发现类似的作用。结合分子对接结果,SalA 与这两条通路的关键靶点 PI3K、AKT、mTOR、NLRP3、CASP1、GSDMD 具有较好的亲和力,结合位点均有稳定的氢键,从而印证了网络药理学预测的准确性。

综上所述,本研究通过网络药理学的方法对 SalA 治疗炎症的靶点及作用机制进行了初步的预测,发现 SalA 主要作用于 NLRP3、mTOR、GSDMD、CASP1 等多个基因靶点,通过影响 PI3K/AKT/mTOR、NLRP3/CASP1/GSDMD 等多条信号通路,从而发挥治疗炎症的作用,揭示了 SalA 治疗炎症具有多通路、多靶点的特性,以期对以后 SalA 治疗炎症的探索有一定参考作用。但本研究结论缺乏实际实验验证,需要更多数据支撑。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会. 2023 中国卫生健康统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社. 2024.
[2] Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 [J]. Nature Medicine. 2022, 28(3):583-590.
[3] Chew DS, Li Y, Cowper PA, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial [J]. Circulation. 2022, 146(7):535-547.

- [4]Fu M, Zhang F, Song Y, et al. Salvianolic acid A alleviates sciatic nerve injury in rats via inhibiting NLRP3 inflammasome through the activation of Schwann cells Autophagy [J]. *Neurochemical Research*. 2025, 50(3):152.
- [5]Zhai Q, Shang S, Zhang Z, et al. Mechanism of salvianolic phenolic acids and hawthorn triterpenic acids combination in intervening atherosclerosis: network pharmacology, molecular docking, and experimental validation [J]. *Frontiers in Pharmacology*. 2025, 16:1501846.
- [6]Li J, Wang N, Huang Q, et al. Acute Treatment with salvianolic acid A produces neuroprotection in stroke models by inducing excitatory long-term synaptic depression [J]. *Acs Chemical Neuroscience*. 2025, 16(4):659–672.
- [7]Qian S, Chen G, Li R, et al. Disulfide stress and its role in cardiovascular diseases [J]. *Redox Biology*. 2024, 75:103297.
- [8]Jiang Y, Cai Y, Han R, et al. Salvianolic acids and its potential for cardio-protection against myocardial ischemic reperfusion injury in diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024, 14:1322474.
- [9]Li Y, Tu Z, Chen F, et al. Anti-inflammatory effect of Danhong injection through inhibition of GSDMD-mediated pyroptosis [J]. *Phytomedicine*. 2023, 113:154743.
- [10]Liao HJ, Tzen JTC. The Potential Role of Phenolic Acids from *Salvia miltiorrhiza* and *Cynara scolymus* and Their Derivatives as JAK Inhibitors: An In Silico Study [J]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, 23(7):4033.
- [11]Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*. 2015, 535(7610):153–8.
- [12]Ho JH, Hong CY. Salvianolic acids: small compounds with multiple mechanisms for cardiovascular protection [J]. *Journal of Biomedical Science*. 2011, 18(1):30.
- [13]Chen X, Liu G, Yuan Y, et al. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- κ B signaling [J]. *Cell Death & Disease*. 2019, 10(12):906.
- [14]Sarapultsev A, Gusev E, Komelkova M, et al. JAK-STAT signaling in inflammation and stress-related diseases: implications for therapeutic interventions [J]. *Molecular Biomedicine*. 2023, 4(1):40.
- [15]Ma Q, Yang Q, Chen J, et al. Salvianolic Acid A Ameliorates Early-Stage Atherosclerosis Development by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation in Zucker Diabetic Fatty Rats [J]. *Molecules*. 2020, 25(5):1089.
- [16]Dong S, Liang S, Cheng Z, et al. ROS/PI3K/Akt and Wnt/ β -catenin signalings activate HIF-1 α -induced metabolic reprogramming to impart 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022, 41(1):15.
- [17]Sun EJ, Wankell M, Palamuthusingam P, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Biomedicines*. 2021, 9(11):1639.
- [18]Diab SE, Tayea NA, Elwakil BH, et al. In vitro and in vivo anti-colorectal cancer effect of the newly synthesized sericin/propolis/fluorouracil nanoplatfrom through modulation of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Scientific Reports*. 2024, 14(1):2433.
- [19]Qian W, Wang Z, Xu T, et al. Anti-apoptotic effects and mechanisms of salvianolic acid A on cardiomyocytes in ischemia-reperfusion injury [J]. *Histology And Histopathology*. 2019, 34(3):223–231.
- [20]Wang R, Song F, Li S, et al. Salvianolic acid A attenuates CCl₄-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR, Bcl-2/Bax and caspase-3/cleaved caspase-3 signaling pathways [J]. *Drug Design Development And Therapy*. 2019, 13:1889–1900.