

本文引文格式:黄静,余玉莲,钟锦文,等.基于网络药理学和分子对接探讨紫云英苷干预溃疡性结肠炎的潜在机制[J].右江民族医学院学报,2026,48(3):449-455.

【中医药现代研究】

基于网络药理学和分子对接探讨紫云英苷 干预溃疡性结肠炎的潜在机制

黄静,余玉莲,钟锦文,廖艳花

(右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

摘要:目的 利用网络药理学和分子对接技术探究紫云英苷(AG)治疗溃疡性结肠炎(UC)的潜在机制。方法 通过 PubChem、SwissTargetPrediction、SEA 及 CTD 数据库获取 AG 潜在靶点,通过 GeneCards 和 OMIM 数据库获取 UC 疾病靶点;取交集后利用 STRING 和 Cytoscape 构建 PPI 网络,通过 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析;运用 MOE 2019 对 AG 与核心靶点进行分子对接验证。结果 获得 166 个 AG 靶点与 5 416 个 UC 靶点,交集靶点 77 个。PPI 网络筛选出 TNF、EGFR、IL-6、GSK3B、HSP90AA1、IL-1 β 、PTGS2、IL-10、HSP90AB1、CCL2 等 10 个核心靶点。GO 和 KEGG 分析显示,AG 治疗 UC 可能与 PI3K-Akt、MAPK、NF- κ B 等多条通路有关。分子对接显示,AG 与 PTGS2、HSP90AB1、HSP90AA1、EGFR 的结合能绝对值最大(分别为 -8.0022 kcal/mol、-7.9772 kcal/mol、-7.5863 kcal/mol、-7.2531 kcal/mol)。结论 紫云英苷可能通过靶向 PTGS2、HSP90 及 EGFR 等关键靶点,协同调控 NF- κ B、MAPK 及 PI3K-Akt 等多条通路发挥治疗 UC 的潜在作用。

关键词:紫云英苷;结肠炎,溃疡性;网络药理学;分子对接

中图分类号:R574.62

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2026)03-0449-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.03.018

Potential mechanisms of astragalgin in the treatment of ulcerative colitis: a network pharmacology and molecular docking study

HUANG Jing, YU Yulian, ZHONG Jinwen, LIAO Yanhua

(The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University
for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the potential mechanisms underlying the therapeutic effects of astragalgin (AG) on ulcerative colitis (UC) using network pharmacology and molecular docking approaches. **Methods** Potential targets of AG were retrieved from the PubChem, SwissTargetPrediction, SEA, and CTD databases. UC-related disease targets were obtained from the GeneCards and OMIM databases. A protein - protein interaction (PPI) network was constructed using the overlapping targets, STRING database, and Cytoscape software. Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using the DAVID database. Molecular docking analysis between AG and the core targets was carried out using MOE 2019 to verify the binding interactions. **Results** A total of 166 AG-related targets and 5 416 UC-related targets were identified, with 77 overlapping targets. PPI network analysis revealed 10 core targets, including TNF, EGFR, IL-6, GSK3B, HSP90AA1, IL-1 β , PTGS2, IL-10, HSP90AB1, and CCL2. GO and KEGG enrichment analyses indicated that the therapeutic

基金项目:广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2025KY0550);广西中医药管理局自筹经费科研课题(GXZYL20250421)

第一作者:黄静,硕士,主管药师,研究方向:中药药理学,E-mail:734581428@qq.com

通讯作者:廖艳花,硕士,主管药师,研究方向:新药的研究与开发,E-mail:1214123281@qq.com

effects of AG against UC may be associated with multiple signaling pathways, including the PI3K-Akt, MAPK, and NF- κ B pathways. Molecular docking results demonstrated that AG exhibited the highest binding affinities (most negative binding free energies) toward PTGS2, HSP90AB1, HSP90AA1, and EGFR, with binding energies of -8.0022 kcal/mol, -7.9772 kcal/mol, -7.5863 kcal/mol, and -7.2531 kcal/mol, respectively. **Conclusion** AG may exert potential therapeutic effects against UC by targeting key proteins including PTGS2, HSP90, and EGFR, and synergistically modulating multiple signaling pathways such as NF- κ B, MAPK, and PI3K-Akt.

Key words: astragalin; colitis, ulcerative; network pharmacology; molecular docking

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种结肠的慢性炎症性疾病^[1],全球大约有 500 万人患病,临床表现包括腹痛、慢性腹泻、直肠出血和体重减轻等^[2]。其病因未完全明确,与肠道上皮屏障缺陷、微生物群以及免疫紊乱密切相关。维持治疗主要包括 5-氨基水杨酸、皮质类固醇、免疫调节剂、生物制剂和先进疗法等^[3]。紫云英苷(Astragaln, AG)是一种天然的黄酮苷类化合物,广泛存在于黄芪、辣木叶、百蕊草等多种中草药中,具有广泛的药理活性^[4],主要包括抗炎、抗氧化、促进凝血、抗菌、抗肿瘤^[5-6]和保护缺血再灌注损伤^[7]。前期动物实验发现^[8],AG 可缓解 UC 小鼠的相关症状(体重下降、结肠缩短等)。经过 AG 干预后的 UC 小鼠,促炎因子(TNF- α 、IL-6)下调、SIRT1 表达上调、p38 MAPK 表达下调,结肠组织中的 ZO-1、occludin 蛋白上调,SCFA 也呈上调趋势,提示 AG 可能通过多靶点调控肠道炎症及屏障功能。但预测其靶点、信号通路和代谢网络还需要有一定的理论支撑。且目前关于 AG 干预 UC 的网络药理学和分子对接研究较少,少见基于网络药理学与分子对接方法系统性预测 AG 干预 UC 关键靶点及通路的报道。本研究在前期动物实验基础上,进一步利用网络药理学筛选 AG 的潜在关键靶点,通过分子对接验证其结合能力,为后续机制验证及多组学研究提供理论依据。伴随着信息技术和人工智能技术的迅猛发展,传统药理学正逐渐网络化、信息化、系统化。网络药理学作为集生物信息学、系统生物学、药理学等多学科发展于一体的交叉学科,构建了“药物—靶点—疾病”的复杂网络系统,揭示了药物作用(特别是中药)多成分、多靶点、多通路的作用特点^[9]。分子对接从受体蛋白和配体分子的三维结构入手,预测其结合强度和结合模式,以进一步探索分子间的相互作用机制。本研究利用网络药理学筛选出 AG 的关键靶点,再利用分子对接技术进一步揭示这些关键靶点与 AG 的结合能力,从而预测 AG 干预 UC 的主要作用机制,为后续更进一步的体外细胞实验验证及多组学研究打下理论基础。

1 资料与方法

1.1 AG 潜在靶点的获取 以“Astragaln”为关键

词,通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>;检索日期:2025 年 8 月)获得 AG 的 I-someric SMILES 编号,使用 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>;检索日期:2025 年 8 月)、SEA 数据库(<https://sea.bk-slab.org/>;检索日期:2025 年 8 月)和 CTD 数据库(<https://ctdbase.org/>;检索日期:2025 年 8 月)分别获取 AG 潜在的作用靶点,将获得的靶点通过 Excel 去除重复项,得到 AG 共同作用靶点。

1.2 UC 疾病靶点的获取 以“Ulcerative colitis”为关键词,利用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>;检索日期:2025 年 8 月)和 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>;检索日期:2025 年 8 月)获取 UC 疾病靶点,将获取的疾病靶点通过 Excel 去除重复项,得到 UC 疾病靶点。

1.3 构建药物—疾病交集靶点集 将 AG 的作用靶点和 UC 的疾病靶点取交集,通过 Venn 2.1.0 平台绘制韦恩图(检索日期:2025 年 8 月)。

1.4 蛋白互作网络(PPI)分析 将 1.3 节获得的交集靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>;检索日期:2025 年 8 月;版本:12.0),设置物种为 * *Homo sapiens* *。选取最低交互分数为中等置信度(medium confidence,0.4),隐藏游离节点,下载 PNG 图片文件和 TSV 文件,将文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建相互作用网络,节点大小表示度值。通过该方法获得核心蛋白之间的相互作用,并绘制 PPI 网络图。利用插件 CytoNCA 进行拓扑参数分析,获取度值(Degree)、介数中心性(BC)以及接近中心性(CC),综合筛选核心靶点。

1.5 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 通过 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>;检索日期:2025 年 8 月)对 AG 治疗 UC 的潜在靶点开展 GO 和 KEGG 通路富集分析。其中,GO 富集分析包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)。分析条件设定为: $P < 0.05$,富集倍数 > 1.5 ,最小计数 > 3 。优先保留与 UC 相关的条目,并对分析结果进行可视

化。

1.6 分子对接验证 将 PPI 筛选后的靶点按 Degree 值选取前 10 位,通过 PubChem 数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>;检索日期:2025 年 8 月)获取小分子配体的 2D 结构,输入 ChemOffice 20.0 软件生成其 3D 结构,保存为 mol2 文件。随后,运用 RCSB PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>;检索日期:2025 年 8 月)筛选物种为 Homo sapiens、分辨率<3.0 的晶体结构作为分子对接的受体,利用 PyMOL 2.6.0 软件对蛋白质进行去水、去磷酸根等预处理,保存为 PDB 文件。采用 MOE 2019 软件对化合物进行能量最小化,对靶点蛋白进行预处理并寻找活性口袋。最后,运行 MOE 2019 进行分子对接,最大保留构象数设置为 50。根据结合能强度评估两者的结合活性,并将结果通过 PyMOL 2.6.0 和 Discovery Studio 2019 软件进行可视化处理。

2 结果

2.1 核心靶点的获取 通过搜集最终得到166 个 AG 作用靶点,5 416 个 UC 疾病靶点,将 AG 与 UC 的靶点取交集,并通过 Venny 平台进行可视化,最终得到

77 个交集靶点,见图 1,这些靶点构成了 AG 干预 UC 的潜在作用靶标库。

2.2 PPI 网络构建 按 1.4 节构建蛋白互作网络后,经筛选,有 3 个靶点在 STRING 12.0 中缺乏可信的相互作用关系(即置信度<0.4)而被过滤,最终得到节点数量 74 个,边数量 617 条。综合分析 degree、介数中心性(BC)以及接近中心性(CC),从而筛选出 10 个核心靶点,见表 1。PPI 网络图显示,节点圆圈越大、颜色越深,表示 Degree 越大,见图 2。

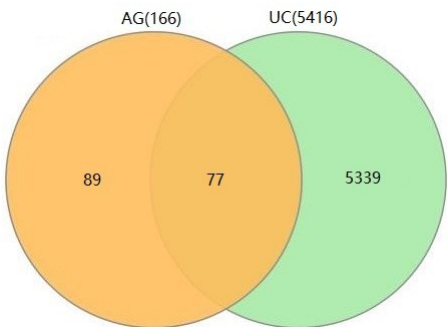


图 1 AG-UC 交集靶点 Venn 图

表 1 PPI 综合分析排名前 10 的核心靶点

关键靶点	degree	BC	CC	关键靶点	degree	BC	CC
TNF	45	0.088965972	0.695238095	IL-1B	37	0.023647152	0.634782609
EGFR	44	0.09079635	0.701923077	PTGS2	35	0.084081718	0.634782609
IL-6	44	0.050867036	0.688679245	IL-10	33	0.017415721	0.613445378
HSP90AA1	37	0.066220835	0.640350877	HSP90AB1	32	0.023185461	0.608333333
GSK3B	37	0.036410672	0.640350877	CCL2	31	0.040513772	0.608333333

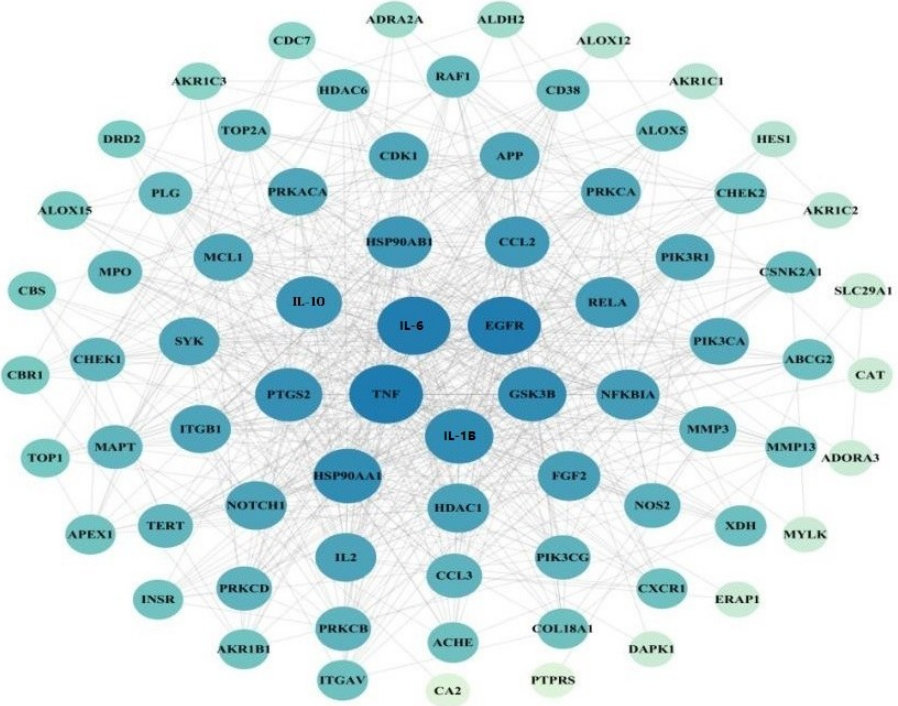


图 2 AG-UC PPI 蛋白互作图

2.3 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析 GO 功能富集分析从 BP、CC、MF 3 个维度展开,以 $P < 0.05$ 、富集因子 >1.5 、最小计数为 3 为筛选条件,结果分别获得 1 284 条、58 条、86 条富集条目;KEGG 通路共富集到 177 条,综合考虑 P 值、富集因子、最小计数及与疾病的相关性,最终分别筛选出排名前 10 的条目。为直观展示富集信息,利用柱状图进行可视化,图 3 展示了 GO 分析结果,各条目 P 值均具有显著性。BP 类前 10 条目中,富集倍数平均为 16.02,富集基因数量为 12~23 个,核心基因为 *PIK3CA*、*EGFR*、*TNF*、*GSK3B*,主要涉及肽基-丝氨酸磷酸化、对氧化应激的响应、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联的正向调控以及蛋白激酶 B(AKT)信号通路等;CC 类富集倍数平均为12.87,富集基因数量为 3~9 个,富集强度中等,涉及 *TNF*、*IL-6* 等促炎因子, *PIK3CA*、*PIK3CG*、*PIK3R1* 作为 AKT 通路的上游核心复合物,与 BP 类的 AKT 信号通路相呼应,主要涉及分泌颗粒腔、细胞质囊泡腔、神经胶质细胞突起等细胞组分;MF 类富集倍数平均为 28.0,富集基因数量为 4~18 个, *RAF1*、*EGFR*、*CDK1*、*PRKCA* 作为信号通路的核心酶活性靶点,直接调控 BP 类的“蛋白质磷酸化”,主要聚焦于蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、细胞因子受体结合、泛素蛋白连接酶结合等分子功能。

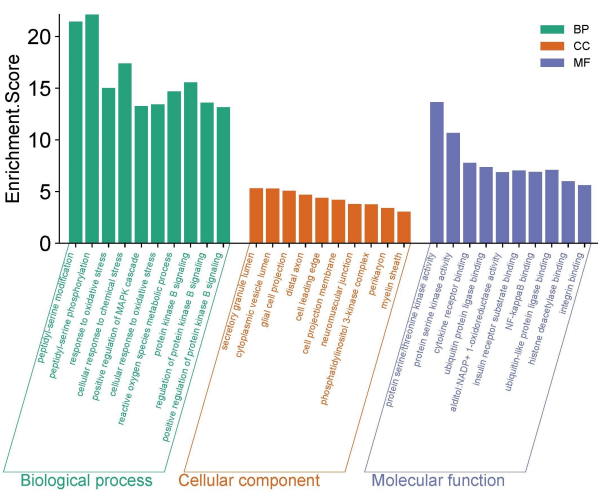


图 3 GO 功能富集分析图

在 KEGG 信号通路富集分析中,筛选条件与 GO 一致,筛选出排名前 20 的通路,表 2 列出了这些通路的关键信息,各通路 P 值均具有显著性且富集计数良好,可视化结果如图 4 所示。基因列表包含大量与炎症和免疫相关的基因(如 *IL-1B*、*CCL2*、*TNF*、*IL-6*)以及信号传导基因(如 *PRKACA*、*PIK3CA*、*SYK*)等,主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、人巨细胞病毒感染、表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂耐药性等信号通路。

表 2 KEGG 通路富集分析情况

KEGG 通路名称	中文名称	富集度	P	富集计数	涉及基因
PI3K-Akt signaling pathway	磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 (PI3K-Akt) 信号通路	6.755619466	2.00011E-11	19	IL-2/MCL1/ITGAV/ITGB1/RAF1/HSP90AB1/PIK3CA/PRKCA/EGFR/HSP90AA1/IN-SR/PIK3R1/SYK/GSK3B/PIK3CG/IL-6/RELA/FGF2/VEGFA
Humancytomegalovirus infection	人巨细胞病毒感染	10.25142442	6.28996E-14	18	PTGS2/TNF/ITGAV/RAF1/PIK3CA/PRKCA/PRKCB/EGFR/PRKACA/PIK3R1/GSK3B/CCL2/CCL3/IL-1B/IL-6/NFKBIA/RELA/VEGFA
Humanpapillomavirus infection	人乳头瘤病毒感染	6.184376157	3.63791E-09	16	PTGS2/TNF/TERT/ITGAV/ITGB1/RAF1/PIK3CA/EGFR/PRKACA/PIK3R1/GSK3B/HDAC1/HES1/NOTCH1/RELA/VEGFA
Coronavirusdisease-COVID-19	新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)	7.571313457	2.99483E-09	14	TNF/IL-2/PIK3CA/PRKCA/PRKCB/EGFR/PIK3R1/SYK/MMP3/CCL2/IL-1B/IL-6/NFKBIA/RELA
Lipid and atherosclerosis	脂质与动脉粥样硬化	8.342465753	8.43604E-10	14	TNF/HSP90AB1/PIK3CA/PRKCA/HSP90AA1/PIK3R1/GSK3B/MMP3/CCL2/CCL3/IL-1B/IL-6/NFKBIA/RELA
Chemical carcinogenesis-reactive oxygen species	化学致癌作用-活性氧(ROS)	7.371190634	1.6219E-08	13	RAF1/PIK3CA/PRKCD/EGFR/PIK3R1/AKR1C2/AKR1C1/AKR1C3/CAT/NFKBIA/RELA/CBR1/VEGFA
Chemokine signaling pathway	趋化因子信号通路	8.669742352	2.26798E-09	13	RAF1/PIK3CA/PRKCD/PRKCB/PRKACA/PIK3R1/GSK3B/PIK3CG/CXCR1/CCL2/CCL3/NFKBIA/RELA
C-type lectin receptor signaling pathway	C 型凝集素受体信号通路	15.93581213	9.81157E-13	13	PTGS2/TNF/IL-2/RAF1/PIK3CA/PRKCD/PIK3R1/SYK/IL-10/IL-1B/IL-6/NFKBIA/RELA
Influenza A	甲型流感病毒感染	8.928022805	7.18438E-09	12	TNF/PLG/RAF1/PIK3CA/PRKCA/PRKCB/PIK3R1/CCL2/IL-1B/IL-6/NFKBIA/RELA
Yersinia infection	耶尔森菌感染	11.19237641	5.32624E-10	12	TNF/IL-2/ITGB1/PIK3CA/PIK3R1/GSK3B/CCL2/IL-10/IL-1B/IL-6/NFKBIA/RELA
Chagas disease	恰加斯病(美洲锥虫病)	14.99561112	1.65377E-11	12	TNF/IL-2/PIK3CA/PIK3R1/CCL2/CCL3/IL-10/IL-1B/IL-6/NFKBIA/NOS2/RELA
IL-17 signaling pathway	白细胞介素 17(IL-17) 信号通路	16.25839942	6.20452E-12	12	PTGS2/TNF/HSP90AB1/HSP90AA1/GSK3B/MMP13/MMP3/CCL2/IL-1B/IL-6/NFK-BIA/RELA

表 2(续) KEGG 通路富集分析情况

KEGG 通路名称	中文名称	富集度	P	富集计数	涉及基因
Relaxinsignalingpathway	松弛素信号通路	10.8910432	3.99017E-09	11	RAF1/PIK3CA/PRKCA/EGFR/PRKACA/PIK3R1/MMP13/NFKBIA/NOS2/RELA/VEGFA
Amoebiasis	阿米巴病(溶组织内阿米巴感染)	13.74597686	3.22951E-10	11	TNF/PIK3CA/PRKCA/PRKCB/PRKACA/PIK3R1/IL-10/IL-1B/IL-6/NOS2/RELA
AGE-RAGEsignalingpathwayindia-beticcomplications	糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体(AGE-RAGE)信号通路	14.01817442	2.60513E-10	11	TNF/PIK3CA/PRKCD/PRKCA/PRKCB/PIK3R1/CCL2/IL-1B/IL-6/RELA/VEGFA
HIF-1signalingpathway	缺氧诱导因子 1(HIF-1)信号通路	11.7011208	1.0727E-08	10	PIK3CA/PRKCA/PRKCB/EGFR/INSR/PIK3R1/IL-6/NOS2/RELA/VEGFA
Insulinresistance	胰岛素抵抗	11.80847053	9.81195E-09	10	TNF/PIK3CA/PRKCD/PRKCB/INSR/PIK3R1/GSK3B/IL-6/NFKBIA/RELA
Prostatecancer	前列腺癌	12.14267253	7.46729E-09	10	RAF1/HSP90AB1/PIK3CA/EGFR/HSP90AA1/PIK3R1/GSK3B/MMP3/NFKBIA/RELA
EGFRtyrosinekinaseinhibitorresistance	表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂耐药性	16.0890411	4.52825E-10	10	RAF1/PIK3CA/PRKCA/PRKCB/EGFR/PIK3R1/GSK3B/IL-6/FGF2/VEGFA
Leishmaniasis	利什曼病	14.66342986	8.28361E-09	9	PTGS2/TNF/ITGB1/PRKCB/IL-10/IL-1B/NFKBIA/NOS2/RELA

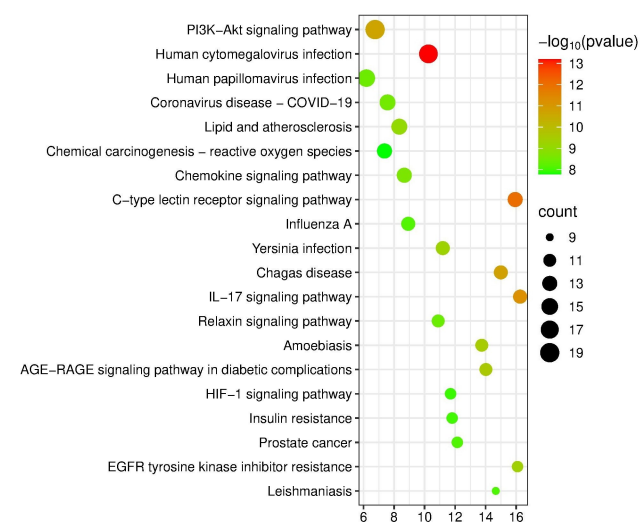


图 4 KEGG 通路富集分析图

2.4 分子对接结果 将 AG 小分子与核心蛋白靶点进行分子对接,结果显示,这 10 组的分子对接能量范围为-8.0022~-5.8280 kcal/mol。一般认为,结合能绝对值越大,意味着 AG 小分子与靶点可能具有更强的结合活性,见表 3。结合能最强的 4 个核心蛋白分别为 PTGS2、HSP90AB1、HSP90AA1、EGFR。为直观展示其相互作用,采用 MOE2019 软件进行分子对接及可视化处理,见图 5。对接结果表明,PTGS2 蛋白受体上的 Ala199、Trp387、Asn382、Thr212、Thr206 与 AG 形成氢键;Tyr385、His388、His386、His207 与 AG 形成碳氢键相互作用;His386、Val447、His207 与

AG 形成疏水性相互作用。HSP90AB1 蛋白受体上的 Asp93、Gly97 与 AG 形成氢键;Val186、Ala52、Phe138、Trp162 与 AG 形成疏水性相互作用;Leu107 与 AG 形成 Pi-Sigma 相互作用;Met98 与 AG 形成静电相互作用。HSP90AA1 蛋白受体上的 Phe138、Gly135、Asn106、Asp93、Asn51 与 AG 形成氢键;Asn51 与 AG 形成碳氢键相互作用;Asn51、Val186、Met98 与 AG 形成疏水性相互作用。EGFR 蛋白受体上的 Glu738、Asp831、Asn818、Arg817、Met769、Gln767 与 AG 形成氢键;Asn818、Arg817 与 AG 形成碳氢键相互作用;Leu820、Ala719 与 AG 形成疏水性相互作用;Leu820 与 AG 形成 Pi-Sigma 相互作用;Asp831 与 AG 形成静电相互作用。

表 3 AG 小分子-核心靶点的结合能

单位:kcal/mol	
AG-核心靶点蛋白	结合能
PTGS2	-8.0022
HSP90AB1	-7.9772
HSP90AA1	-7.5863
EGFR	-7.2531
GSK3B	-6.6764
IL-1B	-6.4948
IL-6	-6.2419
IL-10	-6.2274
CCL2	-6.0221
TNF	-5.8280

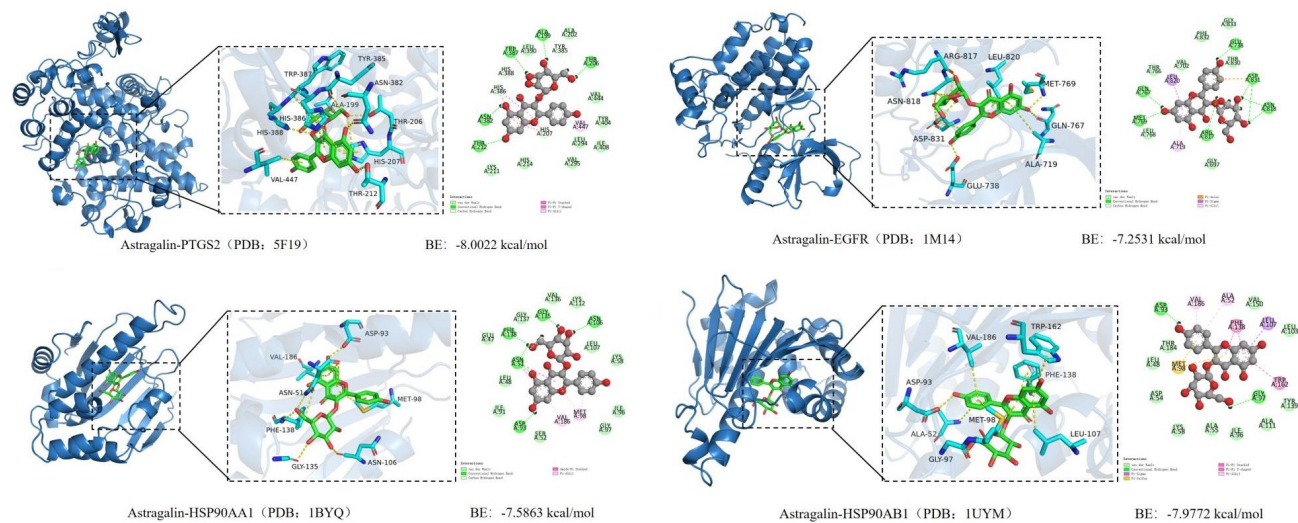


图 5 AG-PTGS2/EGFR/HSP90AA1/HSP90AB1 分子对接结果

3 讨论

为探索 AG 干预 UC 的潜在机制,本研究首先通过数据库取交集获得了 77 个 AG-UC 共同作用靶点,构成了 AG 干预 UC 的潜在直接作用靶标集合。随后,通过 PPI 网络构建与拓扑学分析(包括度值、介数中心性等),筛选出网络中的 10 个核心靶点,主要包括 PTGS2、TNF、IL-6、IL-1B、HSP90AA1、HSP90AB1、EGFR 等。分子对接结果进一步验证了 AG 与这些核心靶点之间具有良好的结合活性,其结合能均<-5.0 kcal/mol,推测这些靶点可能是 AG 发挥作用的直接分子基础。

NF-κB 信号通路是 UC 炎症反应的调控通路。在 UC 状态下,NF-κB 的异常活化可诱导 TNF-α、IL-6、IL-1β 等关键促炎细胞因子的过度表达,驱动炎症并破坏肠道屏障^[11-13]。值得注意的是,本研究筛选出的多个核心靶点(如 TNF、IL-6、IL1B)本身即是 NF-κB 通路下游的关键效应分子,而 PTGS2(COX-2)则与 NF-κB 存在复杂的双向调控关系。其中,PTGS2(COX-2)是预测的 AG 结合能最强的靶点之一。PTGS2 是前列腺素 PGE2 合成的关键酶,而 PGE2 与 NF-κB 通路存在复杂的反馈调节:既能被 NF-κB 诱导产生,也能反过来调节 NF-κB 的活性^[14-15]。这种双向调控使得 PTGS2 在炎症不同阶段扮演不同角色。本研究中分子对接预测 AG 能强力结合 PTGS2,提示 AG 可能通过调控 PTGS2 的活性表达,干预 NF-κB/PTGS2/PGE2 这一炎症调节环路,从而调节下游 TNF-α、IL-6 等因子的表达,缓解 UC 症状。EGFR 作为 MAPK 通路的关键上游分子^[16],也被鉴定为核心靶点。在 UC 中,MAPK 通路(尤其是 p38 和 JNK)的活化会破坏紧密连接、加剧炎症,推测 AG 可能通过作用于 EGFR 来抑制下游 MAPK 通路^[17-19]。这一推测与前期实验观

察到的结果一致:AG 干预能显著抑制 UC 小鼠结肠中 p38 MAPK 的活化^[8],这提示调控 EGFR/MAPK 轴是 AG 修复肠道屏障的重要机制。同时,热休克蛋白 90 亚型 HSP90AA1/HSP90AB1 也被鉴定为关键靶点,HSP90 作为分子伴侣,能稳定多种信号蛋白,抑制 HSP90 可同时影响 NF-κB 和 MAPK 等多条通路^[20]。这表明,AG 对 HSP90 的靶向作用,可能是其实现多通路协同调控的一个关键上游事件。

GO 与 KEGG 富集分析结果系统揭示了 AG 在作用的多维性。在生物过程层面,AG 显著富集于“对氧化应激的响应”“MAPK 级联的正向调控”及“肽基-丝氨酸磷酸化”等过程,与其抗炎、调节信号转导的功能相符。KEGG 通路分析将 AG 的主要作用网络大致分为 4 大类,主要涵盖:①炎症与免疫调控核心通路(如 IL-17、C 型凝集素受体通路和趋化因子信号通路);②肠道屏障修复与细胞存活通路(如 PI3K-Akt、HIF-1 信号通路);③与感染及免疫紊乱相关的通路(如人巨细胞病毒感染、人乳头瘤病毒感染);④代谢与内环境调节通路(如 AGE-RAGE 信号通路)。值得强调的是,这些通路可能存在交互作用,通过筛选出的核心靶点(如 TNF、IL-6、PTGS2、EGFR 等)相互关联,并共享 NF-κB、MAPK 和 PI3K-Akt 等关键信号轴。这提示 AG 可能通过作用于这些有限的枢纽靶点,产生广泛的网络调控效应,从而在抑制异常免疫、促进修复和改善肠道微环境等多个层面协同干预 UC。分子对接结合能绝对值最大(亲和力最强)的靶点(PTGS2、HSP90s)与 PPI 网络中度值最高的靶点(TNF、IL-6)并不完全重合,这一结果提示,AG 可能并非直接拮抗 TNF-α 或 IL-6 等终末炎症因子,而是倾向于靶向其上游的关键调控节点(如 HSP90、PTGS2)。若此“上游调控”模式成立,可能通过调节信号网络的稳态,产生

更广泛的抗炎和修复效应。这一推测与我们前期动物实验的观察结果相符^[8]。AG 在有效降低结肠 TNF- α 、IL-1 β 水平的同时,显著上调了屏障蛋白(Occludin、ZO-1)并抑制了 p38 MAPK 的激活。这正好符合 AG 通过作用于上游靶点(如 EGFR/MAPK),同时实现抗炎和屏障修复的综合效果。

本研究通过网络药理学预测了 AG 在干预 UC 方面具有多靶点、多通路的作用特征,但由于网络药理学数据库的局限性和更新延迟,预测结果存在假阳性的可能;加上静态对接无法模拟蛋白质动态构象的变化,且未考虑 AG 的吸收、分布、代谢、排泄等因素,这些问题都有待进一步探讨。未来的研究将重点在细胞水平验证 AG 对 PTGS2 及 HSP90 活性的直接影响,并利用 PI3K 抑制剂进行挽救实验,以明确 PI3K-Akt 通路在 AG 作用中的必要性。

4 结论

本研究预测了 AG 干预溃疡性结肠炎可能是靶向 PTGS2、HSP90 及 EGFR 等关键靶点,通过协同调控 NF- κ B、MAPK 及 PI3K-AKT 等多个通路发挥潜在作用,这为 AG 治疗 UC 提供了新的理论视角。

参考文献:

[1] VOELKER R. What is ulcerative colitis? [J]. *Jama*, 2024,331(8):716.

[2] WANGCHUK P,YESHI K,LOUKAS A. Ulcerative colitis: clinical biomarkers, therapeutic targets, and emerging treatments[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024,45(10):892-903.

[3] SPENCE S,ZAGHIYAN K. Ulcerative colitis[J]. *Surg Clin N Am*, 2026,106(1):121-132.

[4] CHEN J R,ZHONG K X,QIN S Q, et al. Astragalins: a food-origin flavonoid with therapeutic effect for multiple diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2023,14:1265960.

[5] 陈续东,白俊丞,张彬. 紫云英苷抗肿瘤作用机制及研究进展[J]. *现代医学与健康研究:电子版*, 2024,8(20):130-133.

[6] FU Y Q,LI C,DING D N, et al. Astragalins: a promising herbal compound with broad anticancer potential (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2025,31(1):1-17.

[7] SUN F,ZHANG H W,SHI J H, et al. Astragalins protect against spinal cord ischemia reperfusion injury through attenuating oxidative stress-induced necroptosis[J]. *Biomed Res Int*, 2021,2021:7254708.

[8] 黄静,廖艳花,莫昕莹,等. 紫云英苷调节肠道菌群缓解小

鼠溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中国药房*, 2025,36(14): 1709-1716.

[9] 秦雪梅. 网络药理学专题导读 [J]. *山西大学学报(自然科学版)*, 2025,48(2):封 2.

[10] 浦贤,袁梦,谭书明,等. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨刺梨黄酮干预溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *食品科学*, 2024,45(10):147-157.

[11] GUO Q,JIN Y Z,CHEN X Y, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024,9:53.

[12] ATREYA I, ATREYA R, NEURATH M F. NF- κ B in inflammatory bowel disease[J]. *J Intern Med*, 2008,263(6):591-596.

[13] ZHU P X,WU Y J,SUN Y T, et al. SAA1 promotes ulcerative colitis and activating colonic TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2025,48(6): 3898-3911.

[14] MARTÍN-VÁZQUEZ E, COBO-VUILLEUMIER N, LÓPEZ-NORIEGA L, et al. The PTGS2/COX2-PGE₂ signaling cascade in inflammation: pro or anti? a case study with type 1 diabetes mellitus[J]. *Int J Biol Sci*, 2023,19(13):4157-4165.

[15] POLIGONE B, BALDWIN A S. Positive and negative regulation of NF- κ B by COX-2 roles of different prostaglandins[J]. *J Biol Chem*, 2001,276(42):38658-38664.

[16] CAI T, CAI B. Network pharmacology and molecular docking reveal potential mechanism of esculetin in the treatment of ulcerative colitis [J]. *Medicine*, 2023,102(45):e35852.

[17] FENG Y J, LI Y Y. The role of p38 mitogen-activated protein kinase in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *J Dig Dis*, 2011,12(5):327-332.

[18] ZHOU A F, ZHANG S Q, YANG C L, et al. Dandelion root extracts abolish MAPK pathways to ameliorate experimental mouse ulcerative colitis [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022,31(5):529-538.

[19] 曹琳果,王炎炎,邓珂欣,等. 基于 MAPK 信号通路探究中药防治溃疡性结肠炎研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025,27(9):2624-2635.

[20] YUAN Y Y, WU H, SHUAI B, et al. Mechanism of HSP90 inhibitor in the treatment of DSS-induced colitis in Mice by inhibiting MAPK pathway and synergistic effect of compound SophoraeDecoction[J]. *Curr Pharm Des*, 2022,28(42):3456-3468.

收稿日期:2026-02-07;修回日期:2026-04-02

(本文编辑 钟琳)