

基于网络药理学和分子对接探讨化坚消核散 治疗单纯性乳房早发育的作用机理

康诗伟, 艾 斯*

(福建中医药大学附属人民医院, 福建 福州 350004)

摘 要: 目的 基于网络药理学和分子对接技术预测化坚消核散治疗单纯性乳房早发育(SPT)的核心靶点和作用通路。方法 运用TCMSP、BATMAN-TCM数据库筛选化坚消核散活性成分及对应靶点基因,于GeneCards、OMIM数据库检索SPT相关疾病靶点,借助微生信平台获取药物与疾病交集靶点;利用Cytoscape 3.10.4软件构建“中药-活性成分-交集靶点”调控网络与蛋白质-蛋白质互作(PPI)网络,筛选主要活性成分与核心靶点;采用Metascape平台开展基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,并运用分子对接技术验证主要活性成分与核心靶点的结合活性。结果 共筛选得到化坚消核散活性成分449个、靶点基因1 831个和SPT疾病相关靶点316个,获得交集靶点59个;经网络拓扑学分析筛选出槲皮素、维生素D3、 β -谷甾醇、姜黄素和油酸5个主要活性成分,以及雌激素受体1(ESR1)、胰岛素(INS)、白细胞介素-6(IL-6)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、雄激素受体(AR)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、瘦素(LEP)等13个核心靶点。富集分析结果显示,核心靶点主要参与蛋白修饰过程的调控、女性性别分化等生物学过程,显著富集于雌激素信号通路、MAPK信号通路等通路;分子对接结果表明,结合活性稳定且结合效果较好。结论 化坚消核散通过“多成分-多靶点-多通路”的方式,调节性激素受体、改善内分泌失衡、抑制乳腺异常增殖与炎症反应,从而发挥治疗SPT的作用,为其临床应用提供了分子依据,但其相关预测仍需体内实验进一步验证。

关键词: 单纯性乳房早发育;化坚消核散;网络药理学;分子对接

单纯性乳房早发育(simple premature thelarche, SPT)是儿童期最常见的不完全性性早熟之一,以7.5岁前女童单侧或双侧乳房增大为核心表现,无其他第二性征,近年在临床上越来越常见,成为儿科临床关注热点^[1]。西医对SPT发病机制尚未完全明确,可能与下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴)的暂时激活、环境内分泌干扰物暴露等因素相关^[2-3],临床多以随访观察为主,但15%左右SPT患儿会发展为中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)^[4-5]。

全国名老中医药传承工作室专家郑健教授认为性早熟以肾阴亏虚、虚火上炎为核心病机,艾斯教授传承其学术思想,自拟化坚消核散以发挥滋阴降火、化痰散结的功效。前期临床研究显示,化坚消核散可显著降低SPT女童性激素水平与中医证候积分,有效改善性早熟儿童乳房早发育情况^[6]。本研究采用网络药理学结合分子对接技术,筛选化坚消核散主要活性成分及核心作用靶点,验证其结合能力,阐明该方剂治疗SPT的作用机理,为其临床应用提供科学依据。

收稿日期:2026-03-13;接受日期:2026-04-18

基金项目:国家卫生健康委员会专项研究(儿科和药学方向)(GWJJZX20251001007);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);福建中医药大学校管课题优势学科专项(X2022001-专项)

通信作者:艾斯, E-mail: 18950297879@163.com

DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtc.2026.05009

1 资料和方法

1.1 获取化坚消核散活性成分及药物靶点 通过TCMSP数据库(<https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、BATMAN-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)获取化坚消核散组成药物的活性成分,检索化坚消核散中知母、生地黄、黄柏、山茱萸、陈皮、法半夏、莪术、橘核、茯苓、鳖甲、牡丹皮、山药、麦芽的活性成分及药物靶点。在TCMSP数据库以生物口服利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件;在BATMAN-TCM数据库中以Score cutoff ≥ 0.95 且 $P \leq 0.05$ 为筛选条件。将2个数据库得到的药物活性成分的靶点取交集、去重后提交至UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>),限定物种为智人(Homo sapiens),查询靶点蛋白所对应的基因名称。

1.2 筛选SPT疾病靶点 在GeneCards(<https://www.genecards.org/>)以及OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)中进行人类基因检索。在搜索栏中选择限制条件为“Diseases”,然后在检索栏中输入“Simple Premature Thelarche”,分别将2个数据库搜索的基因下载保存并去重,并利用Uniprot数据库将基因名称转化为“OFFICIAL SYMBOL”。将上述疾病靶点合并、去重,得到SPT疾病靶点。

1.3 化坚消核散与SPT交集靶点获取 应用微生信平台(<http://bioinformatics.com.cn/keywords=pathway>)将化坚消核散药物靶点及SPT疾病靶点进行交集分析,获得交集靶点数据,并根据结果绘制韦

恩图。

1.4 构建“中药-活性成分-交集靶点”调控网络和蛋白互作网络 将中药、活性成分和交集靶点等信息导入 Cytoscape 3.10.4 平台中,构建“中药-活性成分-交集靶点”网络图,并以拓扑分析获取网络图的相关数据,根据度值大小筛选主要活性成分。将化坚消核散药物成分靶点与 SPT 靶点的交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>),生物种类设为 Homosapiens,构建蛋白质-蛋白质互作 (PPI) 网络;利用 Cytoscape 3.10.4 软件插件分析交集靶点,获得核心网络,通过分析节点的介数中心性、紧密中心性、度中心性等拓扑学属性,筛选出药物核心靶点。

1.5 生物信息学分析 将取交集后的化坚消核散成分与 SPT 相关的基因靶点导入 Metascape 数据库中进行基因本体 (GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析,并采用在线作图工具微生信绘制结果气泡图。

1.6 分子对接 首先获取小分子配体文件,在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载化坚消核散中度值 (Degree) 排名前 5 位的活性成分 3D 结构 SDF 文件。其次通过 RCSB-PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 获得核心靶蛋白的 3D 结构 PDB 文件。将上述处理后的结构文件上传至 CB-Dock2 平台 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/index.php>),对 Degree 值筛选得到的核心靶点与主要

活性成分进行分子对接模拟,对接结果采用 Pymol 软件进行可视化呈现。

2 结 果

2.1 化坚消核散药物靶点与 SPT 疾病靶点筛选 经筛选共获得化坚消核散药物活性成分 449 个、靶点基因 1 831 个和 SPT 疾病靶点 316 个。将化坚消核散药物靶点与 SPT 疾病靶点进行交集分析,并绘制韦恩图,最终得到二者共同交集靶点 59 个。见图 1。

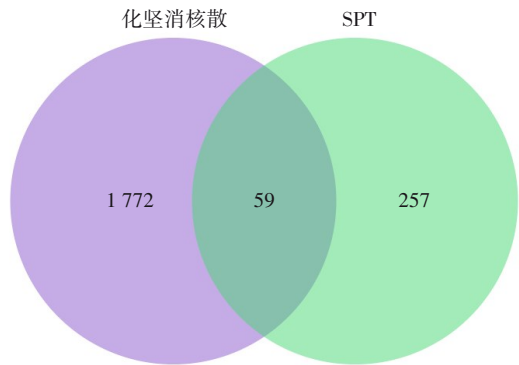
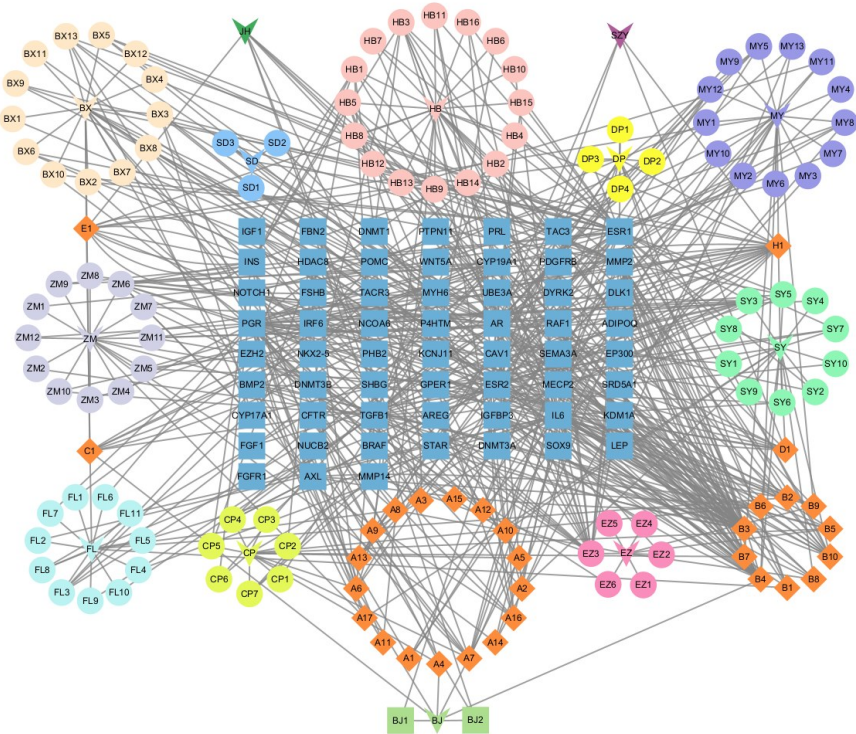


图 1 化坚消核散药物靶点与 SPT 疾病靶点韦恩图

2.2 构建“中药-活性成分-交集靶点”调控网络 将上述获得的中药、活性成分、交集靶点等信息导入 Cytoscape 3.10.4 软件,进行网络拓扑学分析,并绘制“中药-活性成分-交集靶点”网络图,见图 2。其中 Degree 值排名前 5 的主要活性成分为槲皮素、维生素 D3、 β -谷甾醇、姜黄素和油酸,见表 1。



注:深蓝色长方形节点代表靶点;箭头形状代表中药(中药名称以拼音首字母缩写显示);圆形节点则代表中药的活性成分;桔色菱形代表中药共有的活性成分。

图 2 “中药-活性成分-交集靶点”网络图

表 1 化坚消核散主要活性成分

活性成分	中文名称	Degree 值	来源中药
quercetin	槲皮素	39	半夏、黄柏、牡丹皮
vitamin D3	维生素 D3	24	鳖甲、麦芽、山药
β-sitosterol	β-谷甾醇	23	半夏、陈皮、黄柏、麦芽、牡丹皮、山药、山茱萸、生地黄、知母
curcumin	姜黄素	20	莪术
oleic acid	油酸	13	半夏、茯苓、黄柏、橘核、麦芽、牡丹皮

2.3 构建蛋白互作网络 将 59 个交集靶点导入 STRING 数据库进行蛋白互作分析,再将数据文件导入 Cytoscape 3.10.4 软件,构建 PPI 网络图,见图 3。通过 CytoNCA 插件计算得到网络中节点的介数中心性、紧密中心性、度中心性,以介数中心性、紧密

中心性、度中心性≥中位数作为筛选规则,进行 2 次筛选后得到的靶点作为化坚消核散治疗 SPT 的核心靶点,最终确定 13 个核心靶点包括 TGF-β1、EP300、LEP、ESR2、IGF-1、INS、IL-6、ESR1、AR、EZH2、PGR、NOTCH1、FGFR1,见表 2。

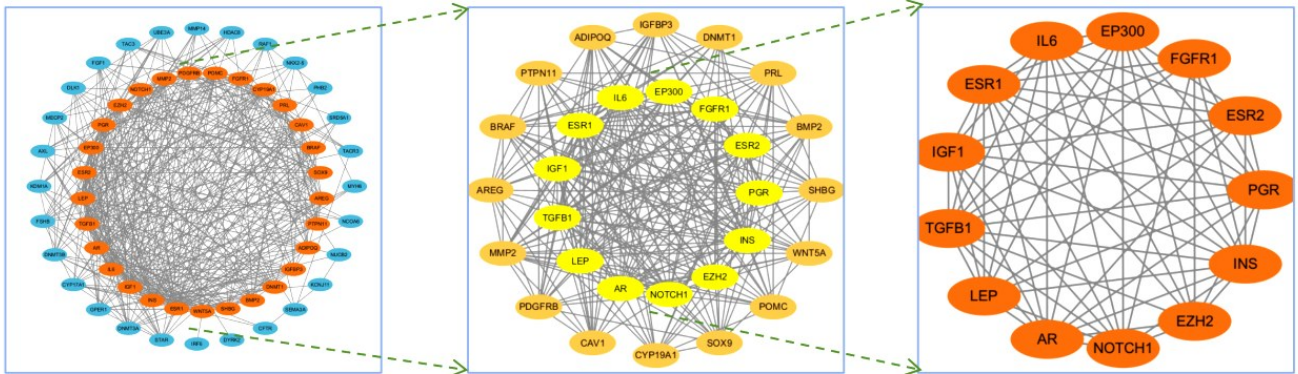


图 3 SPT 和化坚消核散 PPI 网络核心靶点筛选

表 2 化坚消核散治疗 SPT 核心靶点 PPI 网络拓扑分析

核心靶点	中文名称	Degree	介数中心性	紧密中心性
ESR1	雌激素受体 1	43	381.926 649 20	0.800 000 000
INS	胰岛素	40	421.082 194 00	0.777 777 778
IL-6	白细胞介素-6	33	138.975 747 90	0.691 358 025
IGF-1	胰岛素样生长因子-1	33	130.917 797 00	0.700 000 000
AR	雄激素受体	30	147.403 449 90	0.666 666 667
TGF-β1	转化生长因子-β1	29	72.967 385 27	0.666 666 667
LEP	瘦素	27	102.716 988 60	0.651 162 791
ESR2	雌激素受体 2	26	78.391 656 07	0.636 363 636
PGR	孕激素受体	24	50.564 535 06	0.622 222 222
EP300	E1A 结合蛋白 p300	24	82.281 568 37	0.608 695 652
NOTCH1	跨膜受体蛋白 Notch1	23	79.228 536 41	0.629 213 483
EZH2	组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶	23	88.892 358 74	0.615 384 615
FGFR1	成纤维细胞生长因子受体 1	21	148.677 257 90	0.602 150 538

2.4 GO 功能注释及 KEGG 富集通路分析 GO 功能选取生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF),根据校正后 P 值筛选出前 20 名应用微生信平台绘制柱状图,见图 4。BP 主要涉及蛋白修饰过程的调控、女性性别分化、对雌二醇的反应等方面;CC 主要涉及内质网腔、分泌颗粒腔、细胞质囊泡

腔等方面;MF 主要涉及转录辅调节因子活性、转录共激活因子结合、转录辅调节因子结合等方面。KEGG 富集分析结果显示,预测靶点主要富集在通路中的癌症、乳腺癌、癌症中的蛋白聚糖等,提示其可能通过调控激素信号、雌激素应答、细胞增殖与分化相关通路发挥作用,见图 5。

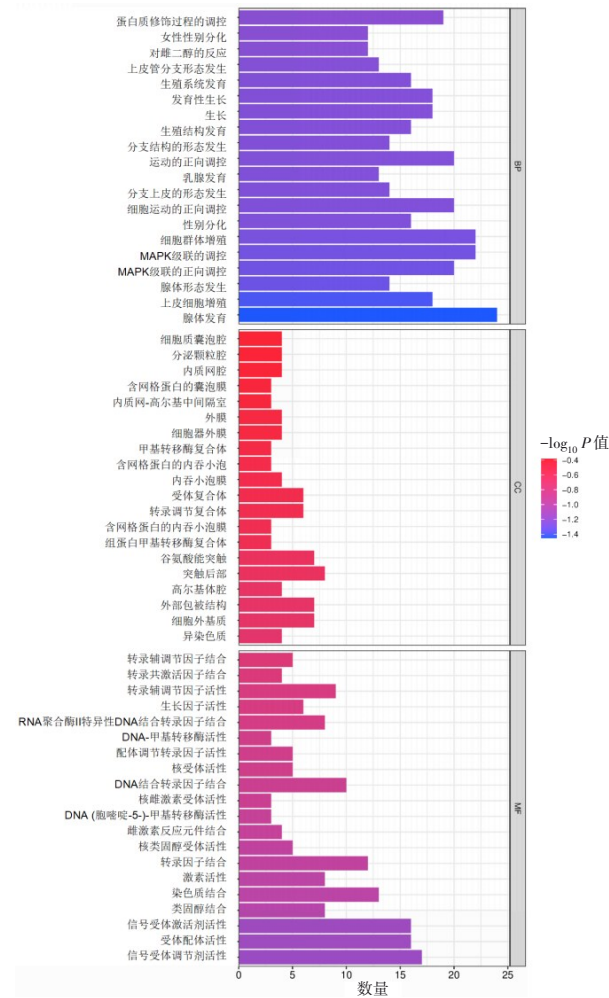


图4 GO富集分析图

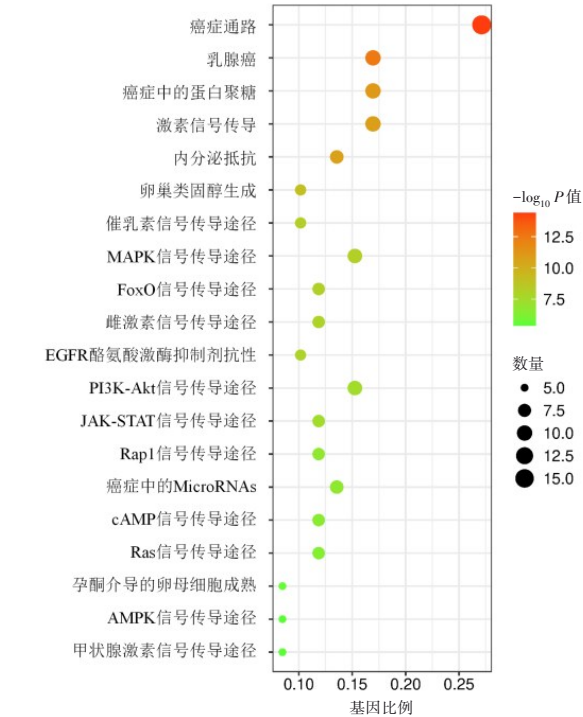
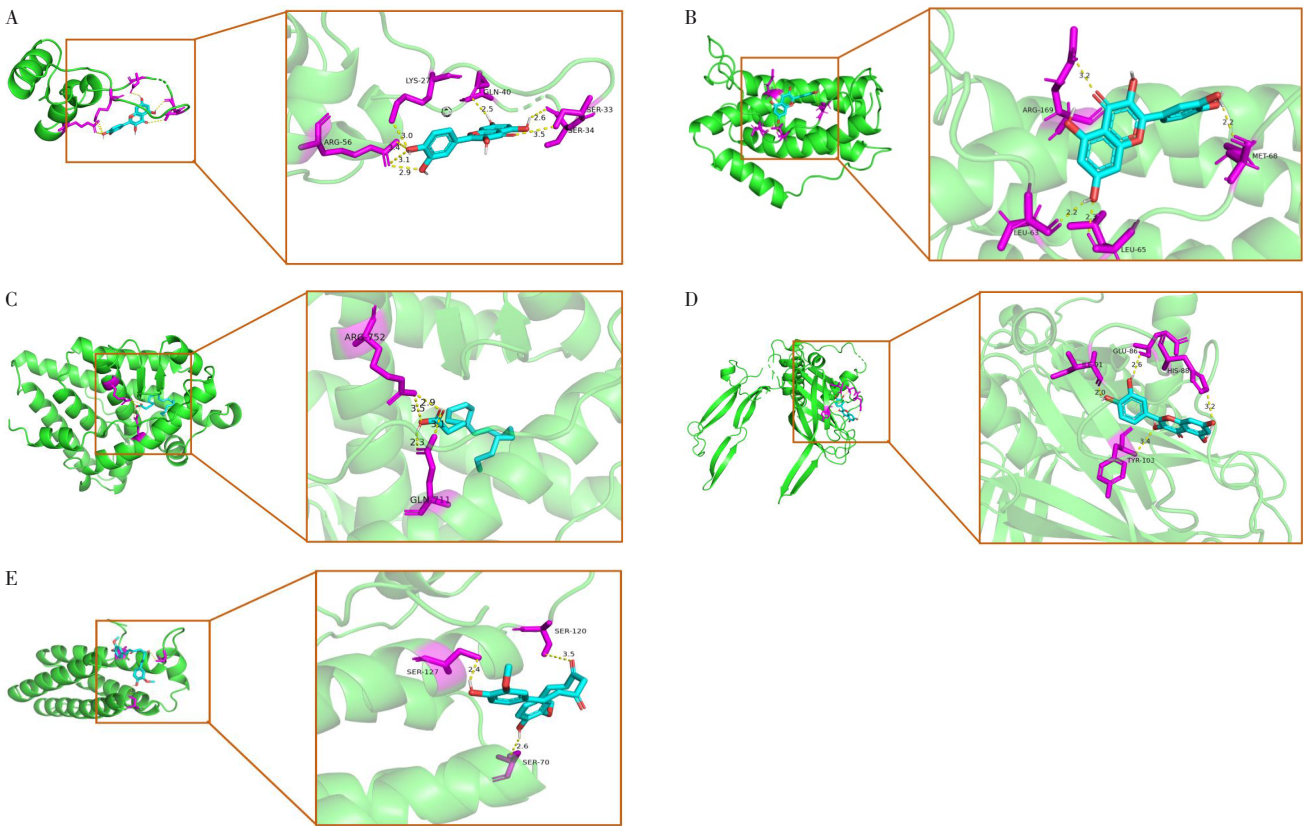


图5 KEGG富集分析图

2.5 分子对接结果 配体与受体之间的结合能是评价结合能力的重要指标,一般认为配体与受体的结合能越低,构象越稳定,以结合能 ≤ -5.0 kcal/mol为标准。分子对接结果见图6和表3,槲皮素与IGF-1通过多氢键形成稳定复合物,可占据蛋白相关位点干扰受体结合;槲皮素与IL-6形成多个强氢键,提升结合亲和力并可能抑制炎症信号通路;油酸以羧基为核心与AR形成关键氢键,结合口袋更深且依赖极性基团精准定位,可竞争性抑制AR功能;槲皮素与TGF- β 1形成多点氢键网络,结合特异性高,可干扰其与受体相互作用;槲皮素通过多级氢键与LEP关键残基稳定结合,空间互补性良好。

3 讨论

SPT作为儿童常见且具进展性的内分泌疾病,其发病机制呈现多因素交织的特点,包括HPG轴暂时性激活、局部乳腺组织对雌激素敏感性异常升高、代谢紊乱及慢性炎症等病理环节。SPT属中医“乳病”范畴,其核心病机为阴虚火旺,兼夹痰湿壅盛。小儿为稚阴稚阳之体,肾阴不足则相火妄动,脾虚失健、水湿内停聚而成痰,痰火相合,壅滞乳络,最终导致乳房异常增大。围绕核心病机,艾斯教授提出滋阴降火、化痰散结的核心治则,方予化坚消核散治疗。该组方是由知柏地黄丸和二陈汤化裁而来,全方标本兼顾,切中SPT“阴虚火旺、痰湿壅盛”之核心病机。方中知母、生地黄为君,滋阴降火,直折相火之妄动;黄柏清热燥湿,清泻下焦虚火;山茱萸、山药滋补肾阴以壮水制火;牡丹皮清热凉血,助降虚火;鳖甲滋阴潜阳,软坚散结;茯苓、陈皮、法半夏健脾化痰,理气散结,共为臣药;橘核理气散结、止痛;莪术破血行气止痛,共为佐药;麦芽为佐使,疏肝回乳,引药归经,并顾护脾胃,调和诸药。全方滋阴与降火并行,化痰与散结兼顾,既从源头上抑制相火妄动,又从局部消散已成之痰结,体现了“多药协同、多成分共效”的配伍特点,使其滋阴而不滋腻,燥湿而不伤阴,破血而不伤正,理气而不耗气。现代研究表明黄柏中所含的槲皮素可拮抗雌激素受体活性,抑制乳腺上皮细胞增殖^[7];牡丹皮活性成分与槲皮素协同发挥抗炎作用^[8];陈皮中提取的川陈皮素可调控PI3K/Akt/丝裂原活化蛋白激酶通路(MAPK)及雌激素等信号通路^[9];甘氨酸和姜黄素为鳖甲-莪术的关键活性成分,可通过调控细胞自噬发挥抗炎及抑制增殖作用^[10]。



注：A 槲皮素-IGF-1；B 槲皮素-IL-6；C 油酸-AR；D 槲皮素-TGF-β1；E 槲皮素-LEP。绿色螺旋与带状结构为蛋白二级结构；紫色为关键氨基酸残基侧链；青色为小分子配体；黄色虚线代表氢键。

图6 分子对接模式图

表3 主要活性成分与核心靶点的分子对接结果

活性成分	结合能/(kcal/mol)						
	ESR1(1QKT)	INS(1BEN)	IGF-1(1GZR)	IL-6(1IL6)	AR(1E3G)	TGF-β1(5VQP)	LEP(1AX8)
槲皮素	-8.5	-6.3	-6.3	-7.3	-8.6	-7.3	-6.6
维生素 D3	-9.9	-6.7	-6.9	-7.1	-8.4	-6.4	-7.0
β-谷甾醇	-9.6	-6.7	-6.3	-7.0	-7.6	-6.2	-6.8
姜黄素	-8.3	-6.3	-6.1	-6.6	-8.4	-7.0	-6.2
油酸	-6.3	-4.1	-4.9	-4.9	-6.9	-6.2	-5.1

本研究利用网络药理学共筛选出化坚消核散449个有效活性成分,其中槲皮素、维生素D3、β-谷甾醇、姜黄素、油酸为度值排名前5的主要活性成分,这些成分广泛分布于黄柏、陈皮、莪术、麦芽等药味中,构成该复方发挥作用的核心物质基础。槲皮素作为关联靶点最多的活性成分,可通过直接结合ESR1抑制乳腺上皮细胞增殖,同时下调IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症因子表达^[8];维生素D3参与性发育调控及卵巢类固醇生成^[11],其缺乏已被证实与SPT的发生及向CPP进展密切相关,可通过调控IGF-1信号通路,延缓性发育进程^[12];β-谷甾醇与姜黄素侧重炎症调控与信号通路干预,前者可抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体活化,阻断MAPK激活以减少促炎因子释放^[13],后者通过抑制核因子-κB(NF-κB)磷酸化,上调核

因子E2相关因子2(Nrf2)表达,减轻乳腺组织氧化应激与炎症损伤^[14];油酸作为不饱和脂肪酸,可调节脂代谢与胰岛素敏感性,针对SPT患儿常见的肥胖、代谢紊乱等危险因素发挥辅助调控作用^[15]。

根据拓扑学分析共筛选出化坚消核散的13个核心靶点,按功能可聚类为性激素受体、生长发育与代谢、炎症与信号调控三类,且存在紧密的互作关系。其中,性激素受体靶点如ESR1、ESR2、AR、PGR是SPT病理调控的核心。ESR1与ESR2介导雌激素对乳腺发育的调控,AR通过芳香化途径间接影响HPG轴功能^[16],PGR则调控乳腺导管增殖^[17],核心成分槲皮素、维生素D3与ESR1的结合能分别达-8.5 kcal/mol、-9.9 kcal/mol,提示化坚消核散可能通过竞争性结合性激素受体,抑制异常雌激素信号传导,从源头阻断乳腺组织过度刺激;生长发

育与代谢靶点如IGF-1、LEP、INS参与青春期启动。其中IGF-1通过分阶段调控促性腺激素释放激素(GnRH)分泌推动青春期提前启动^[18],LEP与INS则通过调控能量代谢与HPG轴活性参与SPT发病^[19-20],核心成分槲皮素与IGF-1、TGF- β 1的结合能均较高,可能通过抑制此类靶点活性,延缓性发育进程、改善代谢紊乱;炎症与信号调控靶点如IL-6、EP300、EZH2、NOTCH1、FGFR1参与慢性炎症反应,IL-6作为核心促炎因子,可通过放大下丘脑神经炎症激活HPG轴^[21],EP300与EZH2通过表观遗传调控青春期启动基因表达^[22-23],NOTCH1与FGFR1则介导乳腺上皮细胞分化与增殖^[24-25],活性成分姜黄素、 β -谷甾醇可能通过调控这些靶点,减轻局部炎症、抑制细胞异常增殖。

GO与KEGG富集分析进一步揭示了核心靶点的生物学功能与通路特征。GO功能富集显示,核心靶点主要参与腺体发育、上皮细胞增殖、MAPK级联反应调控等生物学过程,涉及类固醇结合、激素活性、信号受体调节因子活性等分子功能,直接对应SPT乳腺异常发育的核心病理;细胞组分主要富集于异染色质、细胞外基质、组蛋白甲基转移酶复合物等,与靶点的表观遗传调控、细胞间信号传导功能密切相关。KEGG通路富集分析显示,核心靶点主要富集于雌激素信号通路、MAPK信号通路、PI3K/Akt信号通路、卵巢类固醇生成通路、内分泌抵抗通路等关键通路,且存在明确的上下游调控关系。雌激素信号通路为SPT关键通路,其异常激活可提高乳腺组织对雌激素的敏感性,化坚消核散可能通过调控雌激素信号通路下调ER α 表达,抑制乳腺异常增殖^[26]。MAPK与PI3K/Akt通路是调控细胞增殖分化的重要通路,IGF-1高表达可激活上述通路, β -谷甾醇、姜黄素可通过抑制MAPK磷酸化、阻断PI3K/Akt通路,逆转乳腺细胞过度增殖。维生素D可通过其核受体(VDR)介导的信号通路,参与调控卵巢局部类固醇生成、颗粒细胞功能和卵泡发育过程^[11]。同时,激素信号通路与内分泌抵抗通路可共同恢复乳腺正常发育节律。

分子对接结果进一步验证了网络药理学预测的可靠性,5个活性成分与7个核心靶点结合能均为负值,可自发稳定结合。其中维生素D3、 β -谷甾醇与ESR1结合能最低,为拮抗雌激素受体的关键物质;槲皮素可同时作用于AR、IL-6、TGF- β 1等靶点,实现多靶点调控;姜黄素、 β -谷甾醇对MAPK通路相关靶点结合活性显著,与其抑制细胞增殖的作用一致。

综上,本研究构建了“中药活性成分-核心靶点-信号通路”调控网络,阐明化坚消核散通过调节性激素受体,改善内分泌失衡,抑制乳腺异常增

殖与炎症反应发挥治疗作用,为临床应用提供了分子依据。本研究仍存在一定局限,相关预测有待体内外实验进一步验证。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会儿科专业委员会内分泌工作组,上海市中西医结合学会儿科专业委员会. 儿童性早熟中西医结合诊疗指南(2023版)[J]. 中医杂志,2024,65(5):546-552.
- [2] SHI L J, REMER T, BUYKEN A E, et al. Prepubertal urinary estrogen excretion and its relationship with pubertal timing [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 299(6):E990-E997.
- [3] LOPEZ-RODRIGUEZ D, FRANSSSEN D, HEGER S, et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35(5):101579.
- [4] MUL D, HUGHES I A. The use of GnRH agonists in precocious puberty [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(Suppl 1):S3-S8.
- [5] PASQUINO A M, PUCARELLI I, PASSERI F, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty [J]. J Pediatr, 1995, 126(1):11-14.
- [6] 艾斯, 江宝春, 余岩雁, 等. 滋阴降火化痰法治疗女童单纯性乳房早发育63例[J]. 福建中医药, 2022, 53(6):58-59, 62.
- [7] LEE B, YEOM M, SHIM I, et al. Protective effects of quercetin on anxiety-like symptoms and neuroinflammation induced by lipopolysaccharide in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:4892415.
- [8] ZHANG B S, YU D Q, LUO N X, et al. Four active monomers from Moutan Cortex exert inhibitory effects against oxidative stress by activating Nrf2/Keap1 signaling pathway [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2020, 24(5):373-384.
- [9] 何佳奕, 向洁, 顾有为, 等. 基于网络药理学研究川陈皮素改善小鼠产后抑郁样行为的作用机制[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2025, 46(3):65-75.
- [10] 冯豆豆, 骆小珊, 蒙雁云, 等. 基于网络药理学与组分配伍理论探讨鳖甲-莪术有效组分协同抗三阴性乳腺癌的作用及机制验证[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(5):950-959.
- [11] GRZECZKA A, GRACZYK S, SKOWRONSKA A, et al. Relevance of vitamin D and its deficiency for the ovarian follicle and the oocyte: an update [J]. Nutrients, 2022, 14(18):3712.
- [12] MARWAHA R K, GARG M K, GUPTA S, et al. Association of insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein-3 with 25-hydroxy vitamin D in pre-pubertal and adolescent Indian girls [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(3):289-295.
- [13] LIAO P C, LAI M H, HSU K P, et al. Identification of β -sitosterol as *in vitro* anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera* [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(41):10748-10759.
- [14] 赵钦欣, 杨飞亚, 陈东, 等. 番茄红素联合槲皮素、姜黄素对大鼠慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征的治疗作用以及机制的初步探讨[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(2):99-105.
- [15] REHMAN K, HAIDER K, JABEEN K, et al. Current perspectives of oleic acid: regulation of molecular pathways in mitochondrial and endothelial functioning against insulin resistance and diabetes [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2020, 21(4):631-643.
- [16] TNG E L. Kisspeptin signalling and its roles in humans [J]. Singapore Med J, 2015, 56(12):649-656.
- [17] AUPPERLEE M D, LEIPPRANDT J R, BENNETT J M, et al. Amphiregulin mediates progesterone-induced mammary ductal development during puberty [J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(3):R44.

- [18] DEES W L, HINEY J K, SRIVASTAVA V K. IGF-1 influences gonadotropin-releasing hormone regulation of puberty [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(12): 1151-1163.
- [19] SHI L, JIANG Z Y, ZHANG L. Childhood obesity and central precocious puberty [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1056871.
- [20] MANFREDI-LOZANO M, ROA J, TENA-SEMPERE M. Connecting metabolism and gonadal function: novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2018, 48: 37-49.
- [21] WU N, NING K, LIU Y N, et al. Relationship between high-fat diet, gut microbiota, and precocious puberty: mechanisms and implications [J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1564902.
- [22] 郑鑫, 郑天宇. 蛋白质组学及其在肝癌诊疗中的研究进展[J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(2): 179-186.
- [23] SHULHAI A M, MUNERATI A, MENZELLA M, et al. Insights into pubertal development: a narrative review on the role of epigenetics [J]. *J Endocrinol Invest*, 2025, 48(4): 817-830.
- [24] FAIENZA M F, URBANO F, MOSCOGIURI L A, et al. Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1019468.
- [25] MERLE C, RODRIGUES C, POURKHALILI LANGEROUDI A, et al. Transcriptional landscapes underlying Notch-induced lineage conversion and plasticity of mammary basal cells [J]. *EMBO J*, 2025, 44(10): 2827-2855.
- [26] TIAN J, BERTON T R, SHIRLEY S H, et al. Developmental stage determines estrogen receptor alpha expression and non-genomic mechanisms that control IGF-1 signaling and mammary proliferation in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 192-204.

(上接第 37 页)

细胞存活和抑制凋亡的重要信号通路,其失活被证实可加速细胞凋亡进程^[10-11],Akt作为该信号通路的关键蛋白激酶,当其磷酸化被抑制时,抗凋亡蛋白 Bcl-2 与促凋亡蛋白 Bad 形成异源二聚体,从而降低 Bcl-2 表达并增强 Bax 活性,最终激活 Caspase 级联反应,促进细胞凋亡。本研究结果表明,WO 干预能够显著上调 p-Akt/Akt 比值,抑制 Akt 磷酸化失活,从而改善 PI3K/Akt 信号通路功能,发挥抗凋亡作用。同时,MAPK 信号通路的异常激活也与细胞凋亡密切相关。MAPK 家族成员 p38 和 ERK 在氧糖剥夺条件下磷酸化水平升高,促进凋亡因子的表达与合成^[12]。其中,p38 MAPK 作为丝裂原活化蛋白激酶家族成员,在细胞应激反应和凋亡过程中发挥关键作用。而 ERK 在受到急性应激刺激时,若持续过度激活,同样可诱导细胞凋亡^[13]。研究表明,ERK 活性与促凋亡蛋白 Bax、P53 呈正相关,与抗凋亡蛋白 Bcl-2 呈负相关^[14]。本研究结果显示,WO 干预可显著降低 p38 和 ERK 的磷酸化水平,抑制 MAPK 信号通路异常激活,从而抑制细胞凋亡。

综上所述,WO 可通过抑制心肌细胞凋亡、减弱 MAPK 信号通路异常激活,并恢复 PI3K/Akt 信号通路活性,从而减轻氧糖剥夺导致的心肌损伤。尽管本研究揭示了 WO 在抗 AMI 中的重要作用机制,但其在动物模型中的系统验证及关键靶点的功能研究仍需进一步深入。

参考文献

- [1] GBD 2021 ASEAN Cardiovascular Diseases Collaborators. The epidemiology and burden of cardiovascular diseases in countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN), 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Public Health*, 2025, 10(6): e467-e479.
- [2] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. *中国循环杂志*, 2025, 40(6): 521-559.
- [3] ZHU L L, LIU Y Y, WANG K K, et al. Regulated cell death in acute myocardial infarction: molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 104: 102629.
- [4] 高鑫,尹柏坤,左军. 黄芩提取物及其有效成分的药理作用研究进展[J]. *中医药学报*, 2025, 53(3): 112-117.
- [5] 王成春,曹国森,朱正道,等. 汉黄芩苷抑制 PI3K/AKT/mTOR/p70S6K 信号通路对肝星状细胞活化的影响[J]. *解剖学杂志*, 2024, 47(6): 506-511.
- [6] 郭智,谢意,刘红纾,等. 汉黄芩苷通过调控 MAPK 信号通路减轻高血压所致肾脏损伤的机制研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2025, 56(1): 41-50.
- [7] 袁月,王丹鹤,李淑静,等. 汉黄芩苷对高脂饮食诱导的糖尿病大鼠肝损伤的保护作用[J]. *解剖学杂志*, 2025, 48(1): 23-27.
- [8] 王慧勇. 可注射海藻酸盐水凝胶调控心肌梗死后心室重构的机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2025.
- [9] VOGLER M, BRAUN Y, SMITH V M, et al. The BCL2 family: from apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 91.
- [10] LIU T L, LI X L, ZHOU X W, et al. PI3K/AKT signaling and neuroprotection in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(10): 2758-2775.
- [11] CHEN J S, ZHOU Z Y, WU N H, et al. Chlorogenic acid attenuates deoxynivalenol-induced apoptosis and pyroptosis in human keratinocytes via activating Nrf2/HO-1 and inhibiting MAPK/NF- κ B/NLRP3 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116003.
- [12] 钟缘,赵盼,谭诗,等. 基于 ROS/p38 MAPK 信号通路探究除风益损汤干预 PM_{2.5} 诱导干眼的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(7): 191-200.
- [13] SATOH R, HAMADA N, YAMADA A, et al. Discovery of new benzhydryl biscarbonate esters as potent and selective apoptosis inducers of human melanomas bearing the activated ERK pathway: SAR studies on an ERK MAPK signaling modulator, ACA-28 [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 103: 104137.
- [14] CAGNOL S, CHAMBARD J C. ERK and cell death: mechanisms of ERK-induced cell death-apoptosis, autophagy and senescence [J]. *FEBS J*, 2010, 277(1): 2-21.