

网络出版时间:2025-09-05 13:16:05 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1086.R.20260610.1105.010

基于网络药理学和实验验证研究槲皮素 治疗脓毒症心肌病的作用机制

胡邦琪¹, 刘 文², 周 薇¹, 丁 宁³, 刘艳娟⁴, 蒋 宇⁴, 韩小彤¹, 曹 彦^{1,5}

[1. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)急诊医学科, 2. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)药学部, 湖南长沙 410005; 3. 长沙市中心医院急诊医学科, 湖南长沙 410004; 4. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)急救医学研究所, 5. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)湖南省老年医学研究所老年脓毒症研究中心, 湖南长沙 410005]

doi:10.12360/CPB202504046

文献标志码:A 文章编号:1001-1978(2026)05-0948-08

中图分类号:R-332;R322.11;R319;R392.12;R542.2;R631

摘要:目的 采用网络药理学和分子对接技术研究槲皮素对脓毒症心肌病的作用机制,通过体内实验验证预测结果。方法 通过数据库搜索槲皮素药物靶点与脓毒症心肌病靶点,将二者取交集。构建蛋白-蛋白互作网络,采用GO和KEGG进行富集分析,将关键通路的核心靶点与槲皮素进行分子对接。C57BL/6J雄性小鼠随机分为4组:假手术组(Sham组)、脓毒症组、槲皮素高剂量组和槲皮素低剂量组。采用心脏超声评估心脏功能,检测血清心肌酶学、肌钙蛋白,使用苏木精-伊红染色法和透射电镜观察心肌组织病理和超微结构的改变,RT-PCR和Western blot验证核心靶点表达。结果 槲皮素与脓毒症心肌病相关靶点交集基因98个,GO分析获得生物学过程194条、细胞组分15条、分子功能共26条,KEGG通路分析发现槲皮素可能通过IL-17信号通路治疗脓毒症心肌病,分子对接显示富集于该通路的MMP-9、IL-1 β 结合能最小。动物实验显示,槲皮素明显改善脓毒症心肌病小鼠心功能,降低心肌酶和肌钙蛋白,减轻心肌水肿、炎性细胞浸润和线粒体损伤,降低脓毒症小鼠心肌IL-17通路关键靶点IL-17和TRAF6的mRNA和蛋白表达,及下游MMP-9和IL-1 β 的表达。结论 槲皮素可通过抑制IL-17通路减轻脓毒症心肌病。

关键词:网络药理学;分子对接;脓毒症心肌病;槲皮素;白介素-17通路;药理作用机制

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期:2025-05-09,修回日期:2025-08-11

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No 82372178);湖南省中医药科研计划项目(No C2023020);湖南省卫生健康高层次人才重大专项(No R2023018)

作者简介:胡邦琪(2000-),女,硕士生,研究方向:脓毒症,E-mail: bangqihu_hunan@sina.com;
曹彦(1981-),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:中医药防治脓毒症,通信作者,E-mail: caoyan@hunnu.edu.cn

脓毒症是严重感染导致机体过度反应继而引起多器官功能衰竭甚至死亡的一种临床综合症,全球每年约有1 100万人死于脓毒症,我国因脓毒症死亡的人数超过总体死亡人数的十分之一^[1]。脓毒症引起的心肌损伤称为脓毒症心肌病,是脓毒症最常见的并发症之一,合并心肌损伤后其病死率远高于心脏未受累患者。

槲皮素(quercetin, Que)是植物中一种天然黄酮类化合物,在治疗动脉粥样硬化、哮喘、退行性病变等疾病中具有良好作用^[2]。研究表明,Que通过破坏细菌细胞壁、抑制细菌核酸合成、降低酶活性等多途径发挥广谱抗菌活性^[3]。此外,Que可通过减少氧化应激和炎症反应对心脏发挥保护作用^[4]。因此,Que对脓毒症心肌病具有潜在的临床应用前景,但作用疗效及机制尚不清楚。本研究采用网络药理学和实验验证的方法研究Que对脓毒症心肌病的影响并探讨其作用机制,为脓毒症心肌病的治疗提供新的治疗靶点与策略。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 24只雄性C57BL/6J小鼠购买于河南斯克贝斯生物科技股份有限公司SCXK(湘)2020-0004,体质量20~22 g/只,6~8周龄。饲养温度24~26℃,湿度45%~55%,12 h光照,自由进水饮食。本实验通过动物伦理委员会审批[伦审科2024第(13)号]。

1.1.2 试剂 Que(MedChemExpress, HY-18085); PCR试剂TRIzol(Sangon Biotech, B511311), HiScript II Q RT SuperMix for qPCR(Vazyme, R223-01), SYBR Green Pro Taq HS预混型qPCR试剂(Accurate Biology, AG11701), GAPDH、IL-17、MMP-9、IL-1 β 、TRAF6引物(Sangon Biotech); IL-17抗体、TRAF6抗体(Abcam, ab318150, ab137452), MMP-9抗体、IL-1 β 抗体、 β -actin抗体(Proteintech, 27306-1-

AP, 26048-1-AP, 20536-1-AP); 肌钙蛋白 cTnI 试剂盒(Biotechnology, ES9381 ELK)。

1.2 方法

1.2.1 基于Que作用靶点和脓毒症心肌病疾病靶点的筛选 在TCMSP数据库(<https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php>)和Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)中输入“Quercetin”搜索药物相关所有作用靶点,去掉两者重复值即为Que对应作用靶点。利用GeneCards数据库(<http://www.genecards.org>)和OMIM数据库(<https://www.omim.org>),检索“Septic cardiomyopathy”,去掉重复值即为脓毒症心肌病靶点基因。将药物和疾病的交集靶点靶点通过在线Venn图取两者的交集,即药物-疾病共有靶点。

1.2.2 构建蛋白-蛋白交互作用网络 将预测所得Que治疗脓毒症心肌病的靶点数据导入string(<https://cn.string-db.org/>)进行靶基因间的蛋白互作关系,物种限定为“Homo sapiens”,设定置信度 ≥ 0.7 代表两个蛋白间有互作关系,除去无连接的单个蛋白,得出Que治疗脓毒症心肌病的靶标蛋白相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)图。

1.2.3 富集通路分析 对交集靶点进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书通路(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析,筛选条件为 $P < 0.01$ 。

1.2.4 分子对接预测潜在的治疗靶点 TCMSP数据库(<http://tcmssp.com/tcmssp.php>)检索得到Que结构,选择目的信号通路中属于PPI网络的核心靶点,通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)和PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)获得核心靶点的结构。在AutoDockTools-1.5.6软件中进行核心靶点与小分子活性位点对接。使用PyMOL软件可视化处理最优对接复合物。

1.2.5 动物模型的建立及给药 采用盲肠结扎穿刺法(cecum ligation and puncture, CLP)造模脓毒症^[5]。24只小鼠随机分为4个实验组,假手术组(Sham)、脓毒症组(CLP)、Que高剂量组(Que-H)、Que低剂量组(Que-L)。小鼠麻醉后于腹部正中切口1.5~2 cm,游离盲肠并且于其根部至远端之间进行结扎,用20G针头穿破盲肠的两侧肠壁,待肠内容物溢出后将盲肠回置于腹腔并关腹,Sham组小鼠不予以结扎和穿破盲肠,余步骤同前。参考已有文献^[6],Que高剂量和低剂量干预剂量分别设置为 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,于CLP造模前3 d腹腔注射。根据前期预试验结果,CLP术后12 h,小鼠的

心功能明显下降。CLP术后18 h,心功能损害进一步加重,但小鼠均濒临死亡。基于预实验结果,选取CLP术后12 h的时间点用于后续实验。本实验在湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)中心实验室完成。

1.2.6 心脏超声测定 小鼠行小动物心脏超声检测,对左室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume, LVESV)、左室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末期后壁厚度(left ventricular systolic posterior wall, LVPWs)、左室舒张期后壁厚度(left ventricular diastolic posterior wall, LVPWd)、每搏输出量(stroke volume, SV)、心率(heart rate, HR)、心输出量(cardiac output, CO)进行测量和计算。

1.2.7 心脏组织病理学观察 将心脏组织置于4%中性甲醛24 h后,予以脱水、包埋、切片,对切片进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,光学显微镜下对各组小鼠心脏进行病理形态学观察。

1.2.8 心脏超微结构观察 将心脏组织切成 1 mm^3 ,电镜固定液快速固定,然后使用1%锇酸固定2 h,梯度脱水后树脂包埋,使用超薄切片机切成60~80 nm的切片。铀铅双染色后在透射电镜下观察心脏超微结构。

1.2.9 血清心肌酶学和肌钙蛋白检测 眼球取血,血样室温放置2 h后以 $2500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 转速离心10 min,分离上清液并收集血清,使用全自动生化仪检测CK、CK-MB、LDH水平。酶联免疫分析法试剂盒测定小鼠血清cTnI含量。

1.2.10 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR) 提取小鼠心脏组织总RNA,使用分光光度计进行测量RNA浓度及260/280吸光度比值。取 $A_{260/280}$ 在1.8~2.0范围内的总RNA逆转录为cDNA。反应体系为 $10 \mu\text{L}$,包括TB Green® Premix Ex Taq™ II $5 \mu\text{L}$, dH_2O $3 \mu\text{L}$, cDNA $1 \mu\text{L}$,上下游引物共 $1 \mu\text{L}$,引物序列详见Tab 1。RTqPCR反应条件:预变性 95°C 2 min;变性 95°C 10 s,退火 60°C 34 s, 72°C 延伸30 s,循环40次,最后延伸10 min。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法计算目的基因相对表达量。

1.2.11 蛋白质印迹实验(Western blot) 提取小鼠心脏组织蛋白,采用二喹啉甲酸法测定蛋白浓度。凝胶电泳,转膜,继而室温封闭,然后在 4°C 下孵育稀释后的一抗抗体,次日洗膜后用二抗孵育1~2 h。化学发光法显色,ImageJ系统进行蛋白条带灰度值分析。

1.2.12 统计学方法 数据采用SPSS 26.0统计分

Tab 1 Sequence of primers

Primer	Sequence(5'-3')
GAPDH	F:GGCAAATTCAACGGCACAGTCAAG
	R:TCGCTCCTGGAAGATGGTGATGG
IL-17	F:TGATGCTGTTGCTGCTGCTGAG
	R:CACATTCTGGAGGAAGTCCTTGGC
TRAF6	F:GGAAGAGCAGTCGTTTCCTG
	R:GTCACACCTCTACGGGGAAA
IL-1β	F:TCGCAGCAGCACACTAACAAGAG
	R:AGGTCCACGGGAAAGACACAGG
MMP9	F:AGAGACCACCACCACCAC
	R:TGCCTGCCTCCACTCCTTCC

析,OriginPro 2024作图。以 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料;满足方差齐性多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用Tukey检验;如不满足方差齐性多组间比较采用Welch分析,组间两两比较采用Dunnett's T3检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 Que 治疗脓毒症心肌病靶点筛选 在TCMSP数据库、Swiss Target Prediction数据库中检索“Quercetin”,剔除重复值后共获得224个作用靶点。在GeneCards数据库、OMIM数据库在数据库中检索“Septic cardiomyopathy”剔除重复值,共获得靶点基因1 249个。如图1所示,将Que的224个药物靶点与脓毒症心肌病的1 249个疾病靶点取交集,获得98个共有靶点。

2.2 PPI的分析 将Que与脓毒症心肌病的98个

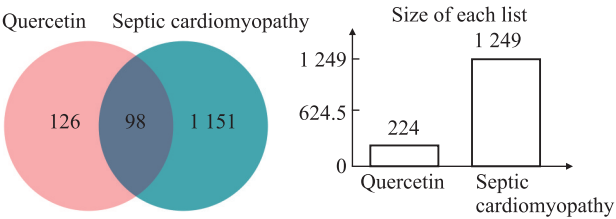


Fig 1 Intersection of drug targets and disease targets

交集靶点基因导入String获得PPI网络图并进行可视化处理(见中国知网本文增强出版附件1)。如图2所示,筛选出网络中的核心靶点共18个,按照Degree值降序排列。

2.3 GO富集分析和KEGG通路分析 Que治疗脓毒症心肌病的核心靶点导入R软件,得出排名靠前的生物学过程(biological process, BP)、细胞组分(cell component, CC)和分子功能(molecular function, MF)富集分析结果。共获得生物学过程194条,细胞组分15条,分子功能共26个条,以 $P<0.01$ 为条件筛选出相应条目。在GO富集分析结果中,BP包括内源性凋亡信号通路的调控、细胞对活性氧的反应等;CC包括树枝状生长区、线粒体以及胞外基质等;MF包括调控一氧化氮合酶、蛋白酶结合等(见中国知网本文增强出版附件2)。

KEGG通路分析获得95条通路($P<0.01$),用柱状图将排名前20通路可视化,主要涉及人巨细胞病毒感染、IL-17信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等。其中,IL-17与炎症反应密切相关,结合KEGG结果,

Tab 2 Ranking of protein degree values in PPI network

NO.	Gene name	Degree	Eigenvector	LAC	Betweenness	Closeness	Network
1	IL-6	112	0.246	37.857	948.798	0.687	95.552
2	IL-1β	100	0.229	36.720	602.596	0.639	80.723
3	AKT1	88	0.206	35.545	523.054	0.622	68.920
4	TP53	76	0.193	36.737	183.604	0.590	57.784
5	EGFR	82	0.196	33.268	598.193	0.626	57.328
6	MMP9	78	0.196	35.795	370.806	0.597	56.464
7	CXCL8	74	0.190	36.432	196.387	0.579	55.293
8	JUN	74	0.191	36.432	323.974	0.605	54.276
9	CASP3	68	0.176	33.882	137.425	0.568	48.649
10	CCL2	64	0.162	32.625	144.432	0.551	46.276
11	BCL2	62	0.158	31.355	181.292	0.554	43.228
12	PTGS2	66	0.177	33.212	290.278	0.582	42.716
13	SRC	66	0.147	25.091	672.899	0.582	40.620
14	MYC	56	0.149	31.571	238.613	0.548	38.370
15	HSP90AA1	52	0.121	22.769	355.518	0.551	30.366
16	CRP	40	0.089	22.200	124.383	0.472	28.799
17	MAPK1	48	0.119	24.000	193.768	0.544	28.301
18	MMP2	46	0.118	21.913	159.612	0.535	26.052

Que 最有可能通过 IL-17 通路发挥对脓毒症心肌病的治疗作用。富集于 IL-17 通路的核心靶点包括 IL-6、IL-1 β 、MMP-9、CXCL-8、JUN、CASP-3、HSP90AA1、MAPK1、CCL-2、SRC、PTGS-2(见中国知网本文增强出版附件2)。

2.4 分子对接 分子对接预测 Que 治疗脓毒症心肌病的核心靶点,分子对接的结合能 $<-20.92\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 表示结合良好,结合能 $<-29.29\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 表示结合紧密。Tab 3 为结合能排名前 10 的核心靶点, MMP-9、IL-1 β 均有 $<-29.29\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的结合能。因此, MMP-9、IL-1 β 可能是 Que 治疗脓毒症心肌病的核心靶点,而这两个靶点也富集于 IL-17 通路。此外,我们也将 IL-17 通路关键靶点 IL-17 和肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)与 Que 作分子对接, IL-17 结合能为 $-31.38\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, TRAF6 结合能为 $-26.44\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,提示这 2 个靶点也与 Que 结合良好。Fig 2 为 MMP-9、IL-1 β 、IL-17、TRAF6 和 Que 的对接结果。

2.5 Que 改善脓毒症引起的小鼠心功能障碍 如 Fig 3 可知, CLP 导致严重的心功能障碍,与 Sham 组相比, CLP 组小鼠 LVESV、LVEDV、SV、HR、CO 明显降低提示心功能障碍, LVPWs、LVPWd 明显增加提示心肌水肿;与 CLP 组相比, Que 高剂量明显改善心功能各项指标并减轻心肌水肿, Que 低剂量仅增加 CO。

2.6 Que 改善脓毒症引起的小鼠心脏组织病理损伤和超微结构损伤 如 Fig 4 所示, HE 染色显示 CLP 组小鼠心肌细胞水肿,部分呈空泡状改变,心肌

Tab 3 Molecular docking binding energy of different targets

NO.	Gene name	PDB ID	Affinity/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	MMP9	6ESM	-40.58
2	IL-1 β	4x3a	-29.79
3	IL-6	6s22	-26.57
4	JUN	6OSN	-26.23
5	CASP3	2DKO	-25.73
6	CXCL8	5D14	-25.15
7	PTGS2	5ik2	-25.10
8	CCL2	4dn4	-24.89
9	HSP90AA1	6TN5	-22.64
10	MAPK1	4fv4	-19.79
11	IL-17	8usr	-31.38
12	TRAF6	6a33	-26.44

组织间有炎性细胞浸润。透射电镜下, CLP 组小鼠心肌肌丝溶解,线粒体肿胀、空泡化,线粒体嵴减少或排列紊乱。而 Que 高剂量明显减少 CLP 诱导的组织病理损伤和超微结构损伤, Que 低剂量对心肌损伤也具有一定保护作用。

2.7 Que 降低脓毒症引起的小鼠心肌酶和肌钙蛋白的升高 如 Fig 5 所示, CLP 组小鼠血清 CK、CK-MB、LDH、cTnI 水平均较 Sham 组明显升高;和 CLP 组比较, Que 高剂量组 CK、CK-MB、LDH、cTnI 水平明显降低,而 Que 低剂量组只有 cTnI 水平明显降低。

2.8 Que 降低脓毒症小鼠心肌 IL-17、TRAF6、MMP-9、IL-1 β 的 mRNA 和蛋白表达水平 如 Fig 6 所示, CLP 组小鼠心肌 IL-17 通路关键靶点 IL-17、TRAF6, 以及下游炎症因子 MMP-9 和 IL-1 β 的

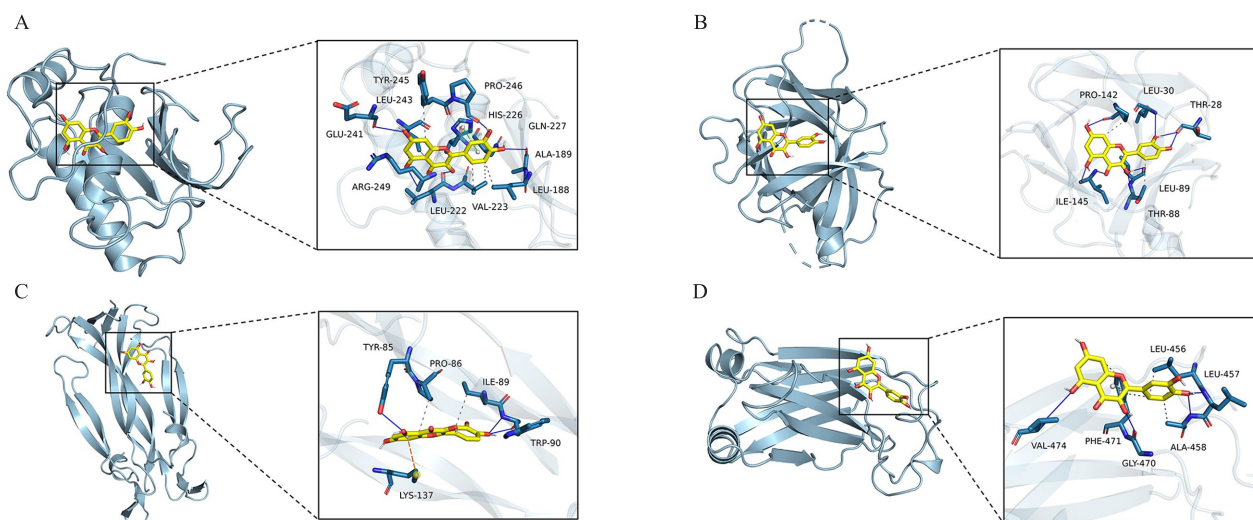


Fig 2 Molecular docking model of quercetin with core targets

A: Docking results of MMP-9 and quercetin; B: Docking results of IL-1 β and quercetin; C: Docking results of IL-17 and quercetin; D: Docking results of TRAF6 and quercetin.

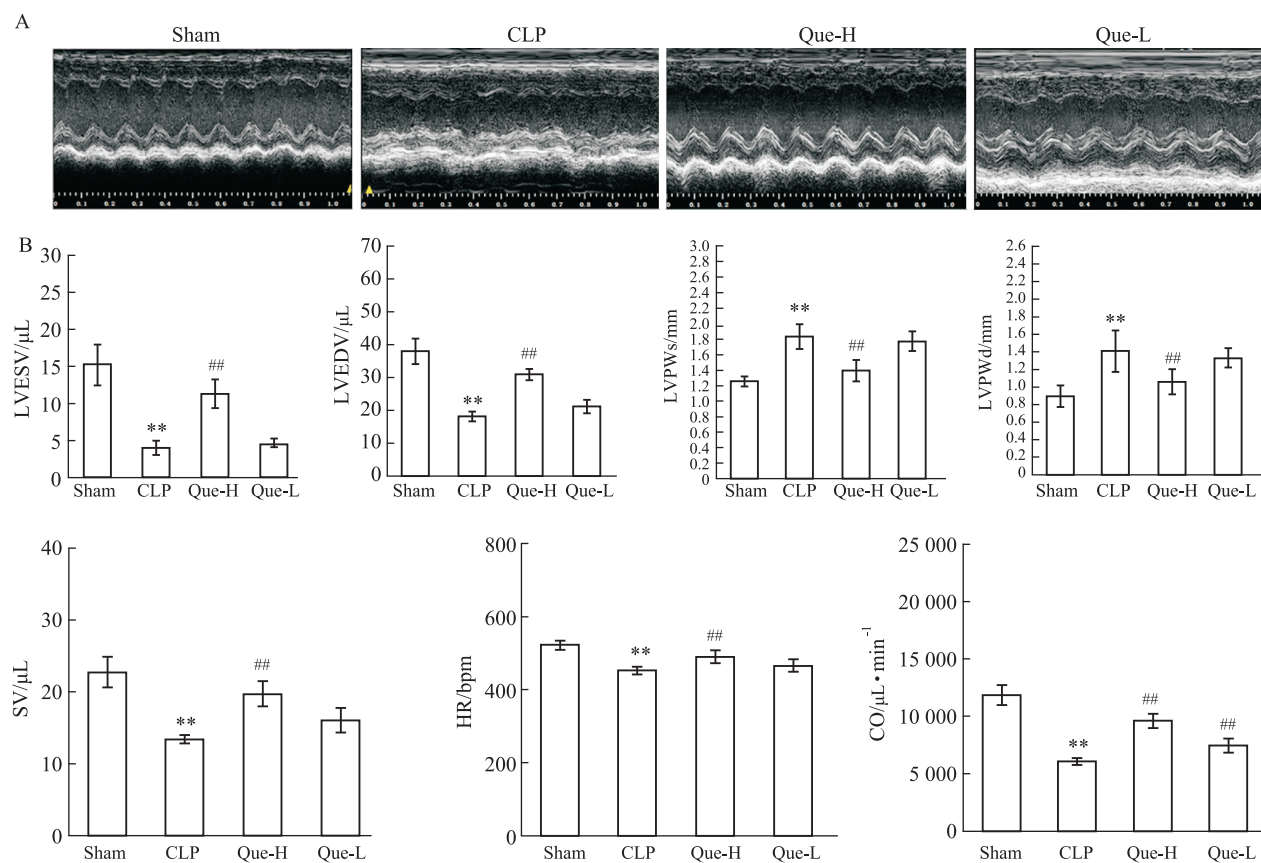


Fig 3 Cardiac ultrasound and cardiac function evaluation ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

A: Cardiac ultrasound; B: Heart function assessment. ** $P < 0.01$ vs Sham group; ## $P < 0.01$ vs CLP group.

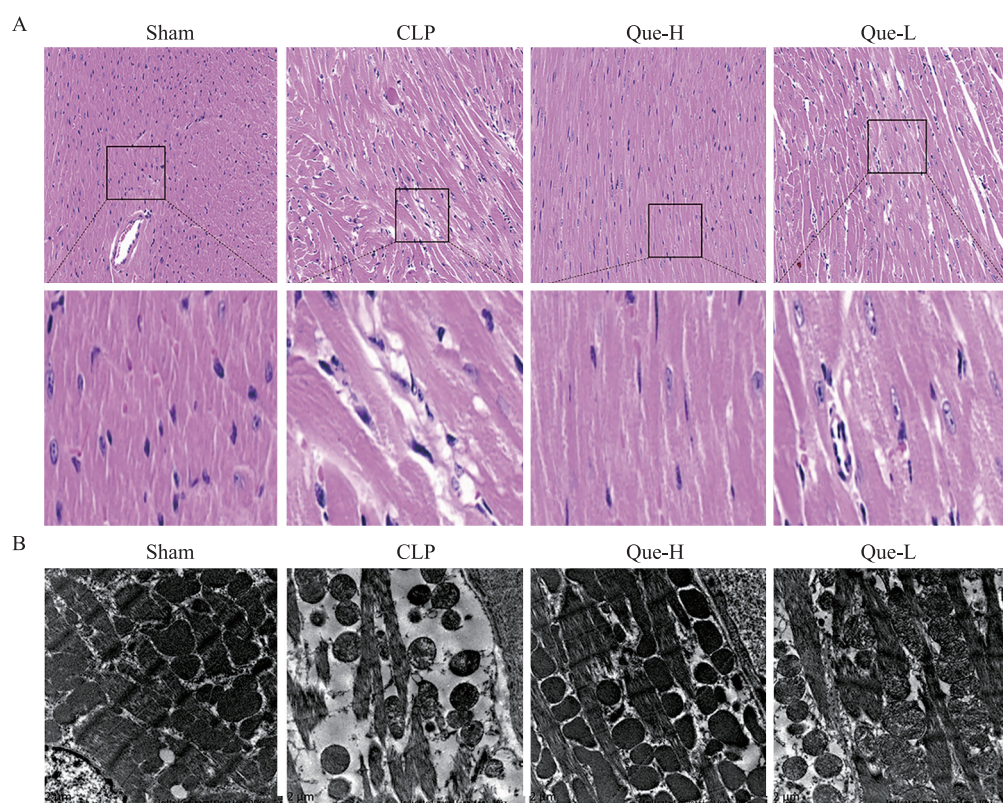


Fig 4 HE staining and transmission electron microscopy of mice myocardial tissue

A: HE staining of myocardial tissue ($\times 400$); B: Observation of the ultrastructure of myocardial tissue using transmission electron microscopy ($\times 10\,000$).

mRNA 和蛋白水平较 Sham 组明显升高,而 Que 明显降低 IL-17、TRAF6、MMP-9、IL-1 β 的 mRNA 和蛋白表达水平,以高剂量组的作用更为明显。

3 讨论

Que 具有调控氧化应激、调节免疫、抗炎、抗凋亡等作用。研究表明,Que 通过增加沉默调节蛋白 1

表达和抑制 NF- κ B 信号传导来发挥抗炎和抗氧化作用,从而减轻脂多糖诱导的急性肾损伤^[7]。Que 减少 TNF- α 刺激后单核细胞分泌的炎症因子,有助于防止 X-连锁凋亡蛋白抑制因子缺乏导致脂多糖诱导的过度炎症反应^[8]。Que 还可通过减少糖尿病心肌病小鼠模型中的炎症反应、改善甘油磷脂代谢失

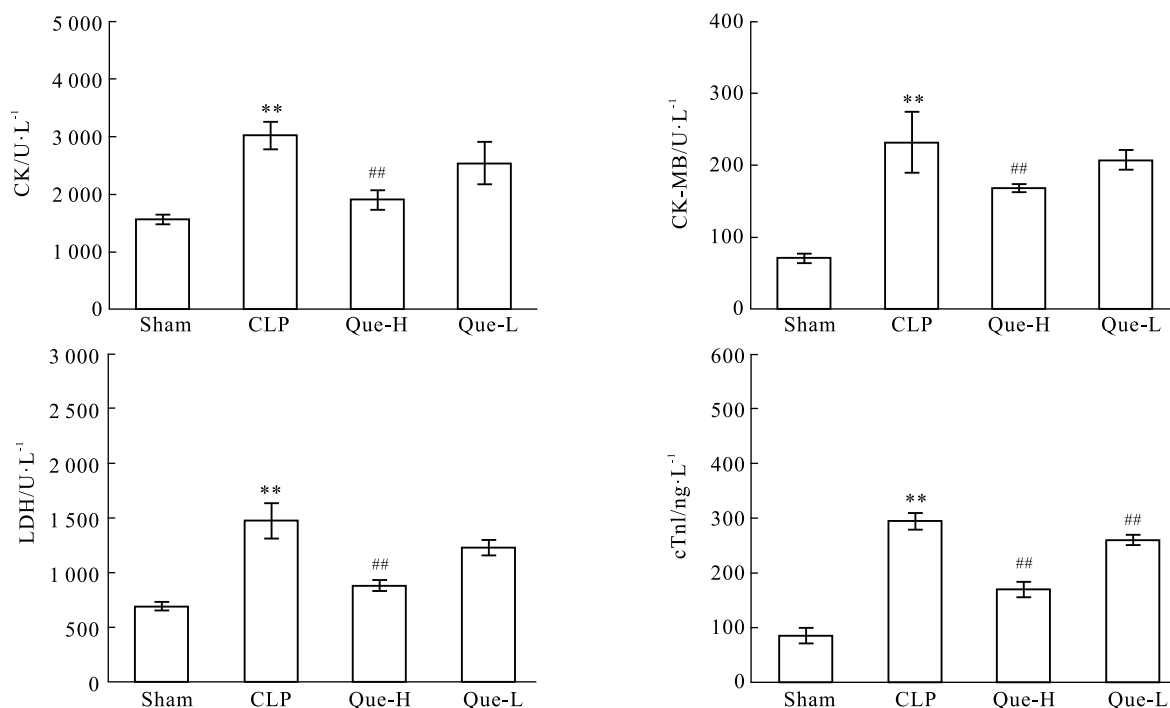


Fig 5 Mice myocardial enzyme and troponin levels ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

** $P < 0.01$ vs Sham group; ## $P < 0.01$ vs CLP group.

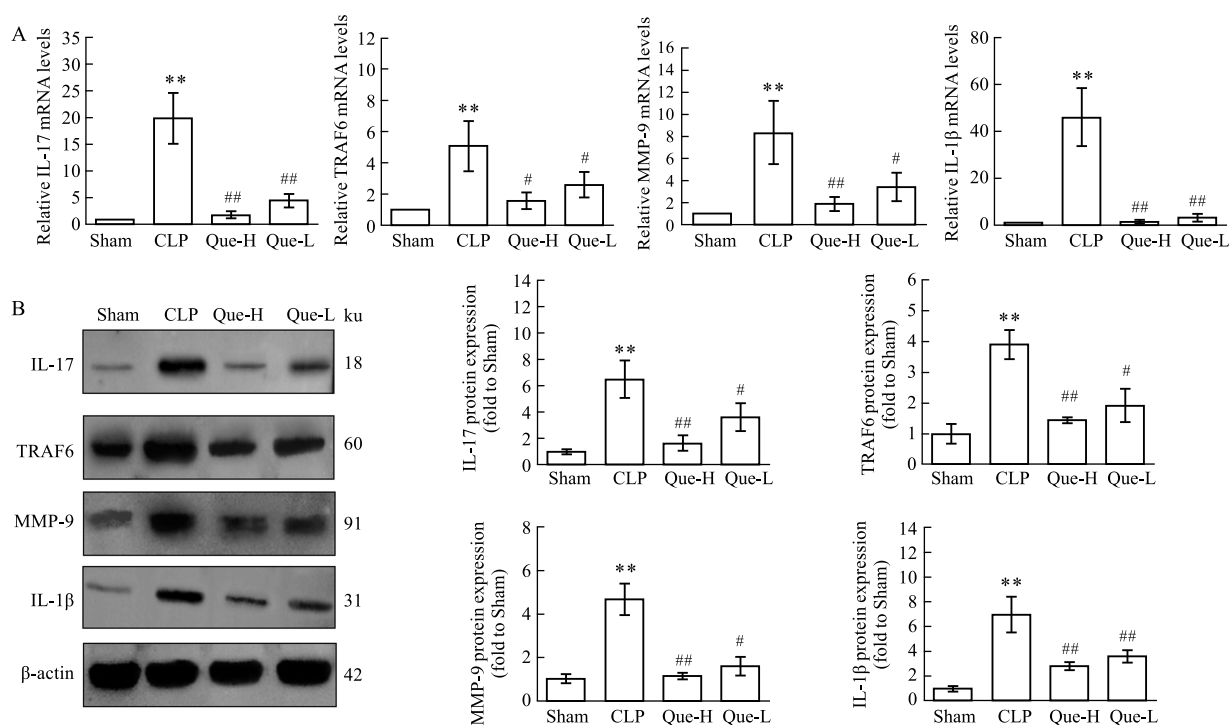


Fig 6 mRNA and protein expression levels of IL-17, TRAF6, MMP-9, IL-1 β in mice myocardium ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

** $P < 0.01$ vs Sham group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs CLP group.

调来减轻心脏损伤^[9]。但是,目前仍未系统揭示Que治疗脓毒症心肌病的关键靶点机制。本研究通过网络药理学和分子对接预测Que治疗脓毒症心肌病的关键通路是IL-17通路,关键靶点是MMP-9和IL-1 β ,并通过体内实验验证了其有效性。

富集通路分析显示,Que有可能通过IL-17通路发挥对脓毒症心肌病的治疗作用。IL-17信号通路在黏膜防御、组织修复、自身免疫性疾病、炎症性疾病中起着至关重要的作用,是多种疾病的重要药物靶点^[10]。IL-17是体内重要的炎症因子,与IL-17受体结合形成复合物促进其生物活性,从而产生炎症靶基因的信号转导^[11]。中和IL-17降低了脓毒症小鼠的促炎细胞因子和趋化因子水平,并提高了其存活率^[12]。此外,脓毒症可诱导CD4 T细胞产生慢性增加的且非特异性的IL-17,导致无法对继发性肺炎产生有效的免疫反应^[13]。但是,目前有关IL-17通路在脓毒症心肌病中的作用机制研究甚少。

通过网络药理学分析,本研究发现MMP-9和IL-1 β 与Que对接的结合能最小。MMP-9是基质金属蛋白酶家族的终末因子,在炎症反应的刺激下MMP-9从中性粒细胞释放,解离血管基底膜,导致血管壁的损伤^[14]。此外,MMP-9也具有调节免疫反应的作用,与脓毒症中树突细胞的活化和功能改变有关,特别是在抗原呈递和T细胞活化中发挥重要作用^[15]。IL-1 β 是IL-1家族中的一种强效促炎细胞因子,其前体无活性,需要加工才能产生具有生物活性的成熟形式,单核-巨噬细胞、树突状细胞在炎症和感染的刺激下释放IL-1 β ,在脓毒症的发生发展起关键作用^[16]。IL-17与受体结合后形成IL-17受体复合物,通过招募E3泛素连接酶ACT1,激活TRAF6^[17],而TRAF6参与炎症反应的调节,驱动MMP-9和IL-1 β 产生。并且,炎性细胞因子IL-1 β 还可反向激活先天免疫细胞产生IL-17^[18]。此外,为了进一步证明Que通过IL-17通路发挥作用,本研究还将IL-17通路关键靶点IL-17和TRAF6与Que作分子对接,提示这两个靶点也与Que结合良好。

在体内实验中,经Que预处理治疗后,脓毒症小鼠心功能明显改善,心肌酶和肌钙蛋白明显降低,心肌细胞水肿和炎性细胞浸润等组织病理损害明显减轻,透射电镜超微结构显示心肌肌节紊乱和线粒体肿胀也明显好转。RT-PCR和Western blot结果显示,Que明显降低脓毒症心肌病小鼠心肌IL-17通路靶点IL-17、TRAF6的mRNA和蛋白水平,以及下游炎症因子MMP-9、IL-1 β 的水平,验证了网络药理学和分子对接的预测结果。

脓毒症仍然是全球医疗系统面临的重大问题,本研究首次采用网络药理学和分子对接技术探究Que治疗脓毒症心肌病的中枢靶点和通路,并在体内验证了其有效性,为Que治疗脓毒症心肌病的作用机制提供新的思路 and 方向。本研究尚存在一定不足,关键靶点基因的具体作用机制仍不明确。此外,Que疏水性强,口服在体内吸收较差,生物利用度低下。在后续研究中,我们将进一步探索IL-17通路关键靶点在脓毒症心肌病发生发展中的具体调控机制,并考虑导入亲水性基团增加Que水溶性,以提高其生物利用度和疗效。

(该文附加材料请到中国知网增强出版或本刊官网<http://www.zgylxb.cn>该文章“附录”栏下载。)

参考文献:

- [1] Rudd K E, Johnson S C, Agesa K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, **395** (10219): 200-11.
- [2] 向露, 杨丽娜, 肖琳. 槲皮素改善动脉粥样硬化作用机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2024, **40**(6): 1007-13.
- [2] Xiang L, Yang L N, Xiao L. Research progress on anti-atherosclerotic effect of quercetin [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, **40**(6): 1007-13.
- [3] Qi W, Qi W, Xiong D, et al. Quercetin: its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy [J]. *Molecules*, 2022, **27** (19): 6545.
- [4] Karimi A, Naeini F, Asghari Azar V, et al. A comprehensive systematic review of the therapeutic effects and mechanisms of action of quercetin in sepsis [J]. *Phytomedicine*, 2021, **86**: 153567.
- [5] Liu Q, Dong Y, Escames G, et al. Identification of *PIK3CG* as a hub in septic myocardial injury using network pharmacology and weighted gene co-expression network analysis [J]. *Bioeng Transl Med*, 2023, **8**(1): e10384.
- [6] Chen L L, Song C, Zhang Y, et al. Quercetin protects against LPS-induced lung injury in mice via SIRT1-mediated suppression of PKM2 nuclear accumulation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, **936**: 175352.
- [7] Lu S, Zhou S, Chen J, et al. Quercetin nanoparticle ameliorates lipopolysaccharide-triggered renal inflammatory impairment by regulation of Sirt1/NF- κ B pathway [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, **17**(2): 230-41.
- [8] Chiang S C C, Owsley E, Panchal N, et al. Quercetin ameliorates XIAP deficiency-associated hyperinflammation [J]. *Blood*, 2022, **140**(7): 706-15.
- [9] Jiang C, Li D, Chen L, et al. Quercetin ameliorated cardiac injury via reducing inflammatory actions and the glycerophospholipid metabolism dysregulation in a diabetic cardiomyopathy

- mouse model[J]. *Food Funct*, 2022, **13**(14):7847-56.
- [10] Huangfu L, Li R, Huang Y, et al. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1):402.
- [11] Brevi A, Cogrossi L L, Grazia G, et al. Much more than IL-17A: cytokines of the IL-17 family between microbiota and cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, **11**:565470.
- [12] Winer H, Rodrigues G O L, Hixon J A, et al. IL-7: comprehensive review[J]. *Cytokine*, 2022, **160**:156049.
- [13] Assis P A, Allen R M, Schaller M A, et al. Metabolic reprogramming and dysregulated IL-17 production impairs CD4 T cell function post sepsis[J]. *iScience*, 2024, **27**(7):110114.
- [14] Tang J, Lu H, Xie Z, et al. Identification of potential biomarkers for sepsis based on neutrophil extracellular trap-related genes [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2024, **110**(1):116380.
- [15] Yao R Q, Li Z X, Wang L X, et al. Single-cell transcriptome profiling of the immune space-time landscape reveals dendritic cell regulatory program in polymicrobial sepsis[J]. *Theranostics*, 2022, **12**(10):4606-28.
- [16] Busch K, Kny M, Huang N, et al. Inhibition of the NLRP3/IL-1 β axis protects against sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, **12**(6):1653-68.
- [17] Zhao H, Li Y, Sun G, et al. Single-cell transcriptional gene signature analysis identifies IL-17 signaling pathway as the key pathway in sepsis[J]. *Immunobiology*, 2023, **228**(6):152763.
- [18] Mills K H G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, **23**(1):38-54.

Mechanism of quercetin in treatment of septic cardiomyopathy based on network pharmacology prediction and experimental verification-based strategy

HU Bang-qi¹, LIU Wen², ZHOU Wei¹, DING Ning³, LIU Yan-juan⁴, JIANG Yu⁴, HAN Xiao-tong¹, CAO Yan^{1,5}

[1. Emergency Dept, Hunan Provincial People's Hospital (First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), 2. Pharmacy Dept, Hunan Provincial People's Hospital (First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410005, China; 3. Emergency Dept, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, China; 4. Institute of Emergency Medicine Research, Hunan Provincial People's Hospital (First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), 5. Sepsis Research Center of Hunan Provincial Geriatric Institute, Hunan Provincial People's Hospital (First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410005, China]

Abstract: Aim To explore the mechanism of action of quercetin in the treatment of septic cardiomyopathy using network pharmacology and molecular docking techniques, and to validate the predicted results by *in vivo* experiments. **Methods** Drug targets of quercetin and targets of septic cardiomyopathy were searched through database, and the intersection of the two was taken. A protein-protein interaction network map was constructed, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were used to enrich the analysis of the intersection targets, and molecular docking was performed on the core targets of key pathways. C57BL/6J male mice were randomly divided into four groups: sham surgery group (sham group), sepsis group, high-dose quercetin group, and low-dose quercetin group. Cardiac function was evaluated using small animal cardiac ultrasound, serum myocardial enzymes and troponin were detected, the changes of the pathology and ultra-structure in myocardial tissue were observed by HE staining and transmission electron microscopy, and the expression of core targets was verified by RT-PCR and Western blot. **Results** A total of 98 intersection genes related to dis-

ease targets of quercetin were obtained, and 194 biological processes, 15 cell components, and 26 molecular functions were obtained by GO analysis. KEGG pathway analysis found that quercetin was most likely to treat septic cardiomyopathy through the IL-17 signaling pathway, and molecular docking showed that matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and interleukin-1 β (IL-1 β) had the lowest binding energy. Quercetin significantly improved cardiac function in mice with septic cardiomyopathy, markedly reduced myocardial enzymes and troponin, apparently reduced myocardial cell edema and inflammatory cell infiltration, and improved myocardial sarcomere disorder and mitochondrial swelling. PCR and Western blot results showed that quercetin reduced the levels of myocardial IL-17, TRAF6, MMP9 and IL-1 β in mice with septic cardiomyopathy, verifying the prediction results of network pharmacology and molecular docking. **Conclusions** Quercetin may alleviate myocardial injury in sepsis by inhibiting the IL-17 pathway.

Key words: network pharmacology; molecular docking; septic cardiomyopathy; quercetin; interleukin-17 pathway; pharmacological mechanisms