

本文引用: 张冉, 王磊, 支海博. 基于人工神经网络挖掘急性心肌梗死患者脂质代谢枢纽基因及靶向中药预测[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(5): 441-450. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.05.007.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-05-0441-10

· 临床研究 ·

基于人工神经网络挖掘急性心肌梗死患者脂质代谢枢纽基因及靶向中药预测

张冉, 王磊, 支海博

河北以岭医院, 河北省石家庄市 050091

[摘要] **[目的]** 建立基于 GEO 数据库急性心肌梗死患者脂质代谢相关基因人工神经网络(ANN)模型并评价其效果,同时对枢纽基因进行靶向中药预测。**[方法]** 通过 GEO 数据库获取 6 份急性心肌梗死芯片数据,合并 GSE48060、GSE60993 和 GSE66360 作为训练数据集,GSE34198、GSE61144 和 GSE12288 分别作为验证数据集,使用 LASSO、随机森林和 SVM-RFE 三种机器学习算法筛选出与急性心肌梗死患者脂质代谢相关的枢纽基因,随后,基于上述筛选出的枢纽基因构建 ANN 模型。在独立验证集 GSE34198、GSE61144 和 GSE12288 中验证模型的效能,通过曲线下面积(AUC)分析评估 ANN 模型的临床应用价值;随后构建列线图以预测疾病发生概率,并采用 RT-qPCR 验证枢纽基因的表达水平。最后,基于枢纽基因预测靶向中药,并通过分子对接技术验证预测结果。**[结果]** 共筛选得到 17 个脂质代谢相关差异基因,其中上调基因 14 个,下调基因 3 个。进一步通过 LASSO、随机森林及 SVM-RFE 三种机器学习算法筛选,得到 ACSL1、DGAT2、MBOAT2 和 CH25H 这 4 个枢纽基因,并据此构建了 ANN 诊断模型。使用该模型分别绘制训练组与验证组诊断的 ROC 曲线,结果显示:训练集的 AUC 值为 0.936($P<0.001$);验证集 GSE34198、GSE61144 和 GSE12288 的 AUC 值依次为 0.786($P<0.001$)、0.821($P<0.01$)和 0.900($P<0.001$)。基于 4 个脂质代谢相关枢纽基因构建了列线图,校准曲线显示,列线图模型的预测概率与理想模型几乎一致。RT-qPCR 实验进一步验证了上述结果的可靠性。基于枢纽基因筛选出 27 味中药,其四气五味以温、平、寒为主,味多苦、辛、甘,归经多属肝、脾、肺及心经,功效以清热解毒、活血通络、逐水祛痰为主。分子对接结果显示,芸香、椰子和鱼脑石的结合能分别为 -6.9 kcal/mol、-7.4 kcal/mol 和 -8.2 kcal/mol,提示其含有的小分子化合物与靶蛋白之间存在良好的相互作用。**[结论]** 本研究基于机器学习方法筛选获得急性心肌梗死患者 4 个脂质代谢相关枢纽基因(ACSL1、DGAT2、MBOAT2 和 CH25H),并据此构建了具有较高诊断效能的 ANN 模型。进一步结合靶向中药预测,为急性心肌梗死的早期识别及潜在干预策略提供了新的生物信息学依据。

[关键词] 急性心肌梗死; 脂质代谢; 人工神经网络; 机器学习; 靶向中药预测

[中图分类号] R5;R25

[文献标识码] A

Mining lipid metabolism hub genes and targeted traditional Chinese medicine prediction in patients with acute myocardial infarction based on artificial neural networks

ZHANG Ran, WANG Lei, ZHI Haibo

Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050091, China

[ABSTRACT] **Aim** To establish an artificial neural network (ANN) model based on the GEO database for lipid metabolism-related genes in patients with acute myocardial infarction and evaluate its effectiveness, while predicting targeted traditional Chinese medicines for hub genes. **Methods** Six acute myocardial infarction chip data were obtained from the GEO database, and GSE48060, GSE60993 and GSE66360 were merged as training datasets, GSE34198, GSE61144 and GSE12288 were used as validation datasets, respectively. LASSO, random forest and SVM-RFE machine learning algorithms were used to screen hub genes related to lipid metabolism in patients with acute myocardial infarction, subsequently, an ANN model was constructed based on the selected hub genes. The effectiveness of the model was validated in independent validation sets GSE34198, GSE61144 and GSE12288, the clinical application value of ANN model was

[收稿日期] 2025-12-02

[修回日期] 2026-04-26

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2024145)

[作者简介] 张冉, 硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合治疗心血管疾病, E-mail: Zhangran_123326@163.com. 通信作者王磊, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗心血管相关疾病, E-mail: wzl19860506@163.com.

evaluated through area under the curve (AUC) analysis. Subsequently, a nomogram was constructed to predict the probability of disease occurrence, and RT-qPCR was used to validate the expression levels of hub genes. Finally, targeted traditional Chinese medicines were predicted based on hub genes, and the prediction results were validated through molecular docking technology.

Results A total of 17 differentially expressed genes related to lipid metabolism were screened, including 14 upregulated genes and 3 downregulated genes. Four hub genes (ACSL1, DGAT2, MBOAT2 and CH25H) were further screened using three machine learning algorithms: LASSO, Random Forest and SVM-RFE, and an ANN diagnostic model was constructed. The ROC curves for the diagnosis of the training and validation groups were plotted using this model. The AUC value for the training set was 0.936 ($P < 0.001$), while the AUC values for the validation sets GSE34198, GSE61144 and GSE12288 were 0.786 ($P < 0.001$), 0.821 ($P < 0.01$), and 0.900 ($P < 0.001$), respectively.

A nomogram was constructed based on four lipid metabolism related hub genes, and the calibration curve showed that the prediction probability of the nomogram model was almost consistent with the ideal model. RT-qPCR experiments further validated the reliability of the above results. Based on the hub genes, 27 traditional Chinese medicines were screened, with the four natures and five flavors mostly belonging to warm, calm, cold, bitter, spicy and sweet, and mostly returning to the liver, spleen, lungs and heart meridians. Their functions were mainly to clear heat and detoxify, promote blood circulation and unblock meridians, and drain dampness and eliminate phlegm. The molecular docking results showed that the binding energies of Ruta graveolens, Coconut and Ambergris Fish Bone were -6.9 kcal/mol, -7.4 kcal/mol and -8.2 kcal/mol, respectively, indicating a good interaction between the small molecule compounds they contain and the target protein.

Conclusions This study employed machine learning methods to identify four lipid metabolism-related hub genes (ACSL1, DGAT2, MBOAT2 and CH25H) in acute myocardial infarction patients, and constructed an ANN model with high diagnostic efficacy. Furthermore, targeted traditional Chinese medicine prediction was performed based on these hub genes, providing new bioinformatics evidence for the early identification and potential intervention strategies of acute myocardial infarction.

[**KEY WORDS**] acute myocardial infarction; lipid metabolism; artificial neural network; machine learning; targeted Chinese medicine prediction

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 目前仍是全球范围内致死和致残的首要原因^[1-2]。尽管药物治疗手段不断进步,但 AMI 患者的总体预后仍不理想。此外,随着全球人口老龄化趋势加剧及人均寿命延长,对 AMI 的早期诊断与预防需求也愈发迫切。研究表明,早期诊断和介入治疗可显著改善 AMI 患者的临床预后^[3]。当前,心脏生物标志物检测(如心肌肌钙蛋白 I 与心肌肌钙蛋白 T)已被确立为 AMI 诊断的重要标准。然而,由于现有标志物在敏感度与特异度方面存在局限性,基于此类指标的诊断效能仍有待提升。

脂质代谢与 AMI 的发生发展密切相关。在生理状态下,心脏所需能量的 50% ~ 70% 来源于脂肪酸 β -氧化,其余部分则由葡萄糖、乳酸、酮体及氨基酸等物质的代谢过程提供^[4]。当 AMI 发生时,心脏血液供应不足,氧与营养物质的供应受阻,心肌代谢模式也随之发生适应性改变^[5]。目前已有诸多研究聚焦于脂质代谢相关基因调控及分子治疗在 AMI 中的作用:研究表明,脂质可利用性升高会加剧缺血所致的心功能损伤,并降低心肌线粒体能量效率^[6];细胞色素 c-550 PedF 蛋白通过激活脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)途径促进心肌细胞甘油三酯分解,从而减小梗死面积

并改善心功能^[7];载脂蛋白 E 缺失可导致中性粒细胞胞外诱捕网过度形成,加重心肌梗死小鼠的心肌损伤程度^[8-9];补充 ω -3 多不饱和脂肪酸可通过调节全身性类花生酸代谢状态,降低载脂蛋白 B、甘油三酯及脂蛋白(a)水平,从而改善 AMI^[10]。这些研究结果共同表明,脂质代谢参与 AMI 的发生与发展,针对该过程的干预策略或可成为有效的治疗手段。

目前,脂质代谢相关基因在 AMI 中的表达模式与分子机制仍不明确,其与免疫系统的相互作用也有待进一步深入解析。本研究基于 AMI 相关数据集,采用机器学习算法筛选并验证差异表达的脂质代谢相关基因,构建人工神经网络(artificial neural network, ANN)模型,通过 ROC 曲线评估其诊断价值。此外,本研究还鉴定出可能用于 AMI 治疗的靶向中药成分,并通过分子对接技术对预测结果进行验证。本研究旨在系统揭示脂质代谢在 AMI 中的作用机制,为临床个体化诊疗提供新思路。

1 资料和方法

1.1 数据来源和差异表达基因获取

从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取 AMI 相关数据集,其中合并 GSE48060、

GSE60993 和 GSE66360 作为训练集, GSE34198、GSE61144 和 GSE12288 分别作为验证数据集。为保证差异表达分析结果的可靠性和可重复性,本研究在数据整合分析前对 GEO 芯片数据进行了系统的质量控制与预处理。首先,基于原始表达矩阵评估各样本的整体表达分布,通过箱线图与密度分布图检测样本间表达水平的一致性,剔除明显偏离总体分布、存在异常信号的样本。其次,过滤低表达基因:将在超过 50% 样本中表达量低于平台背景阈值的基因定义为低表达基因,背景阈值根据对应芯片平台的注释文件及标准化后表达值分布确定。此步骤旨在去除技术噪声导致的低可信度信号,提升后续统计分析的稳健性。随后,对保留的表达矩阵进行标准化处理,不同平台数据分别采用 RMA 或分位数归一化等相应方法,以减少非生物学差异的影响。在多数数据集联合分析前,进一步采用 ComBat 方法对不同数据集之间的批次效应进行校正。在完成上述质量控制与预处理后,基于统一的差异分析流程,采用线性模型方法对 AMI 组与对照组进行差异表达分析,差异基因筛选标准设定为 $|\log_2 FC| > 0.5$ 且经多重检验校正后的假发现率 (false discovery rate, FDR) < 0.05 。最终获得用于后续分析的 AMI 相关差异表达基因 (differentially expressed genes, DEG) 集合。此外,从 MSigDB 数据库 (<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb>) 中筛选得到 776 个脂质代谢相关基因,用于后续分析。进一步通过维恩图对 DEG 和脂质代谢相关基因进行交集分析,将所得重叠基因定义为差异表达的脂质代谢相关基因 (differentially expressed lipid metabolism-related genes, DELMRG)。

1.2 机器学习算法获取 AMI 患者脂质代谢相关枢纽基因

采用 LASSO 回归、SVM-RFE 与随机森林三种机器学习算法筛选枢纽基因。LASSO 回归通过寻找使分类误差最小的 λ 值确定关键变量,适用于特征筛选与最优分类模型构建;SVM-RFE 是基于支持向量机的特征选择方法,通过迭代剔除支持向量生成的特征向量确定最优变量集,其预测性能采用十折交叉验证评估;随机森林作为基于决策树的集成学习算法,在小样本场景下表现稳健,广泛应用于回归与分类问题。通过整合上述三种算法的筛选结果,取其交集确定为 AMI 患者脂质代谢枢纽基因,并对其进行可视化展示及后续分析。

1.3 ANN 模型的构建

基于上述已鉴定的枢纽基因,采用 neuralnet 软

件包构建 ANN 模型。首先对数据进行标准化处理,并在网络训练前进行最小-最大归一化,将数值范围调整至统一区间。模型结构设置为单隐藏层,为降低过拟合风险并提升模型评估的稳健性,采用十折交叉验证方法,通过在不同数据子集上测试模型,更准确地反映其泛化能力。在训练集上构建的 ANN 模型,在验证集中进行了性能测试,其隐藏层的神经元数量设定为 5 个。进一步计算并可视化各生物标志物在模型预测中的重要性。采用 ROC 曲线评估 ANN 模型的判别效能,同时通过相关性分析软件包对生物标志物进行 Spearman 相关性分析并可视化结果。为增强结果的可靠性,本研究同步采用逻辑回归分析以降低过拟合风险;通过 sigmoid 函数将线性模型输出映射至 $[0, 1]$ 区间,赋予其概率意义。最终在验证集上对 ANN 模型进行多次迭代构建与验证,并通过 ROC 曲线分析进一步评估其性能。

1.4 ANN 模型的验证

为评估 ANN 模型的泛化能力,采用独立验证队列 (GSE34198、GSE61144 和 GSE12288 数据集) 进行外部验证。利用 R 语言 pROC 软件包生成 ROC 曲线,并通过计算曲线下面积 (area under the curve, AUC) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 来定量评估模型的诊断效能。

1.5 列线图的构建与验证

采用 RMS 软件包构建基于枢纽基因的列线图模型,并利用该软件包的校准功能绘制校准曲线,以进一步评估模型对 AMI 的预测效能,从而更直观地展现列线图的临床应用价值。

1.6 RT-qPCR 检测

本研究基于 GEO 数据库中的外周血样本数据集开展生物信息学分析。为保证研究策略的一致性,后续实验验证阶段同样选取外周血样本检测枢纽基因的表达,并采用 RT-qPCR 对筛选得到的 DEG 进行定量验证。样本来源于河北以岭医院,共收集 AMI 患者与对照者各 5 例冻存全血标本。本研究已通过河北以岭医院伦理委员会审批 (批准号: 2023LCKY-021-01),所有受试者均签署知情同意书。按照试剂说明书操作,使用 Trizol 提取总 RNA,并通过 NanoPhotometer N50 检测 RNA 浓度;随后采用 SweScript First Strand cDNA 合成试剂盒进行反转录反应,合成 cDNA。RT-qPCR 检测在 CFX96 实时荧光定量 PCR 仪上完成。反应条件:95 °C 预变性 1 min,95 °C 变性 20 s,55 °C 退火 20 s,72 °C 延伸 30 s,循环 40 次。引物序列见表 1。以 β -actin 作为

内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因相对表达水平。结果使用 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析与可视化。

表 1. 基因引物序列

Table 1. Primer sequence of genes

基因	引物序列(5'-3')
ACSL1	正义:GTGGAACCTACAGGCAACCCC 反义:ATCATCTGGGCAAGGATTGAC
DGAT2	正义:TCTGGGAGATGGGGAGTGG 反义:ACCTCCTGCCACCTTTCTTG
MBOAT2	正义:GCCCATCGACCAGGTATGC 反义:TGGCACACTGTGAGGTATCC
CH25H	正义:TGCAACTTCGCTCCGTACTT 反义:AAGGACACTTGGTATGCCCG
β -actin	正义:TGCTGTCCCTGTATGCCTCTG 反义:TGATGTCACGCACGATTTC

1.7 靶向中药预测

基于 AMI 患者脂质代谢相关枢纽基因的筛选结果,选取 4 个枢纽基因作为生物标志物,分别在 Coremine Medical 数据库 (<https://coremine.com/medical/>) 和 Herb 数据库 (<http://herb.ac.cn/>) 中进行靶向检索,并以 $P < 0.05$ 为显著性阈值筛选潜在活性化合物。其中,显著性 P 值来源于数据库内置的统计分析结果:Coremine Medical 数据库通过文献共现频次结合超几何分布模型评估关联强度,Herb 数据库则整合多源药物-靶点关系数据,采用富集分析方法(超几何检验或 Fisher 精确检验)计算基因与化合物之间的关联显著性。为确保中药命名的规范性,所有结果均参照 2020 版《中华人民共和国药典》进行标准化处理。随后运用中医传承计算平台

v3.5 对候选中药展开系统性分析,重点考察其四气五味属性、归经特征及功效分布规律。整个分析过程严格遵循中医药理论体系,以保障研究结果的科学性与可重复性。

1.8 分子对接

为探究枢纽基因与小分子药物活性成分的结合特性,本研究开展了分子对接分析。生物标志物的蛋白质结构文件(PDB 格式)来源于蛋白质数据库 (<https://www1.rcsb.org/>),药物活性成分的三维结构数据(SDF 格式)则提取自 NCBI PubChem Substance 数据库。研究通过 CB-Dock 平台筛选潜力最优的蛋白质-配体组合,以结合能低于 -5 kcal/mol 作为显著结合活性的判断标准,最终采用 PyMOL 对分子对接结果进行可视化呈现。

1.9 统计学分析

生物信息学分析基于 R 4.2.2 软件完成。RT-qPCR 检测结果的组间差异比较采用 t 检验,以双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DEG 的获取

从训练数据集中共筛选出 384 个 AMI 相关 DEG,其中上调基因 300 个,下调基因 84 个。将这些 DEG 与脂质代谢相关基因数据集取交集后,鉴定出 17 个表达变化显著的脂质代谢相关基因,包括 14 个上调基因和 3 个下调基因。通过热图(图 1A)和火山图(图 1B)展示 DEG 的表达特征,并以维恩图呈现 DELMRG 的筛选结果(图 1C)。

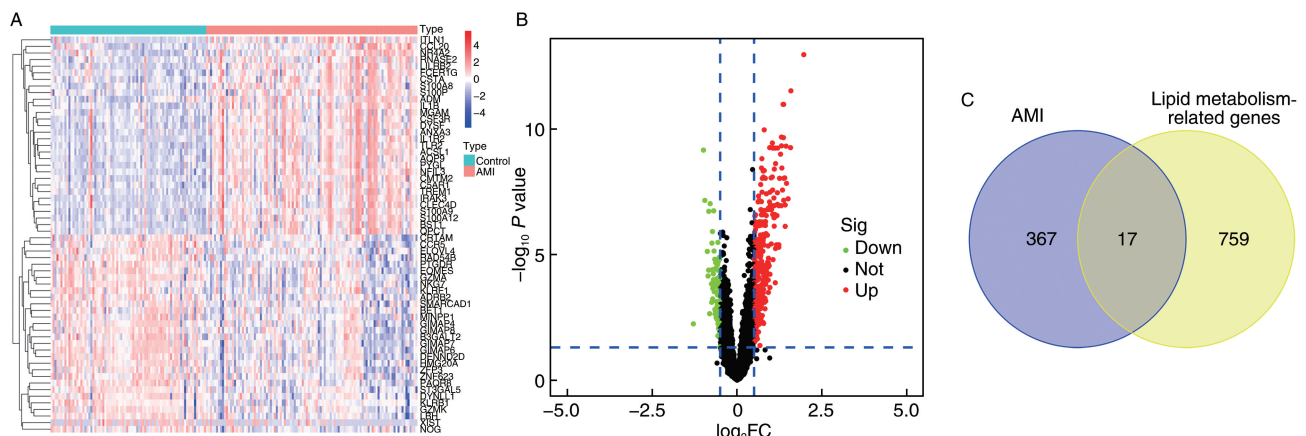


图 1. AMI 中 DEG 的表达分析

A: DEG 热图; B: DEG 火山图, 绿色代表下调的 DEG, 红色代表上调的 DEG, 黑色代表稳定无差异的基因;

C: DEG 和脂质代谢相关基因的维恩图, 交集部分即为 DELMRG。

Figure 1. Analysis of DEG expression in AMI

2.2 机器学习筛选 AMI 患者脂质代谢枢纽基因

LASSO 算法共识别出 8 个非零系数基因,这些基因被保留为潜在特征基因用于后续分析(图 2A 和 2B)。随机森林建模分析显示,模型误差率随决策树数量的增加呈先下降后稳定的趋势(图 2C);当决策树数量达到 317 时,误差率进入稳定平台期,因此最终预测模型采用该参数构建。基于变量重要性评分>5 的标准筛选关键基因(图 2D)后,进一

步通过 K-means 算法开展无监督聚类分析。随机森林生成的枢纽基因热图显示,这 5 个基因可有效区分 AMI 患者与对照样本(图 2E)。SVM-RFE 算法共筛选出 6 个基因(图 2F)。将上述三种机器学习方法筛选出的关键基因取交集,最终得到 ACSL1、DGAT2、MBOAT2 和 CH25H 这 4 个共同的脂质代谢相关枢纽基因(图 2G)。

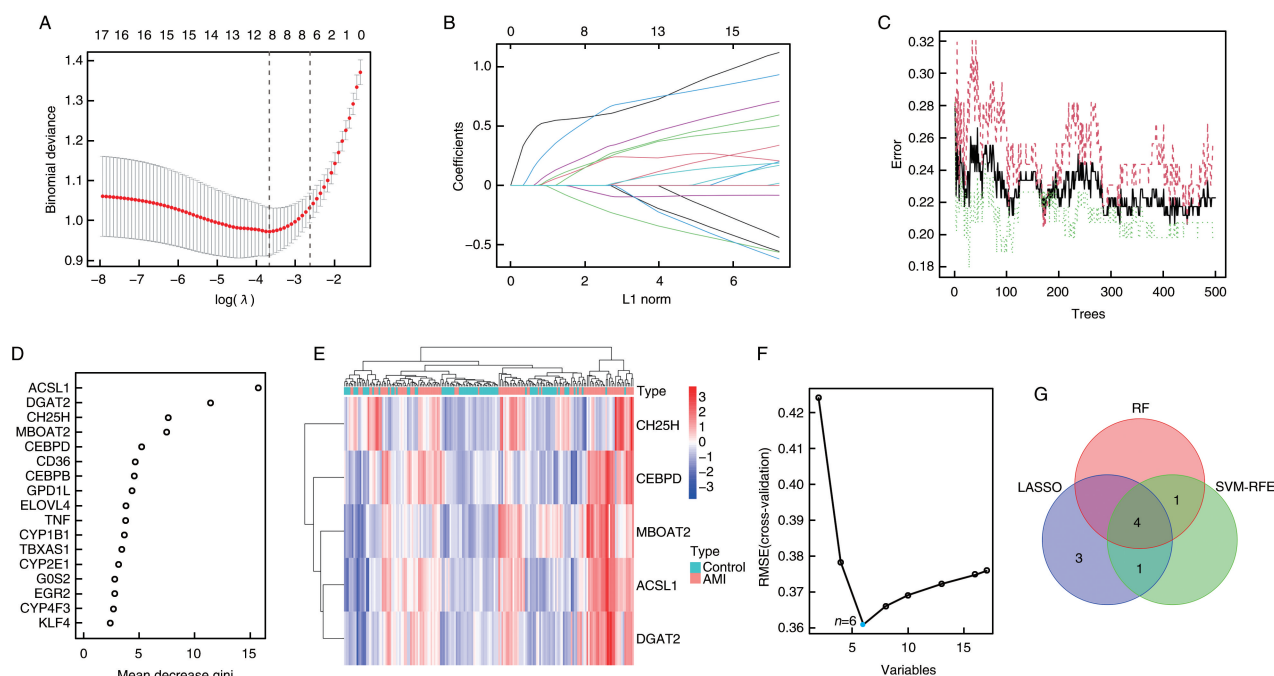


图 2. 机器学习算法识别 AMI 患者脂质代谢相关枢纽基因

A、B: LASSO 回归算法筛选的枢纽基因; C: 随机森林树的数量与模型误差之间的相关性; D: 随机森林分类器中基尼系数方法的结果; E: 随机森林生成的枢纽基因热图, 红色块表示高表达基因, 蓝色块表示低表达基因; F: SVM-RFE 算法筛选的枢纽基因; G: 三种算法所得基因的交集维恩图。

Figure 2. Identification of hub genes related to lipid metabolism in AMI patients by machine learning algorithms

2.3 ANN 模型的构建

构建的 ANN 模型采用 4-5-2 的三层拓扑结构: 输入层对应 4 个枢纽基因, 隐藏层包含 5 个神经元, 输出层用于表征二元分类结果。模型通过加权整合基因表达谱实现特征提取。经十折交叉验证, 模型平均 AUC 值为 0.934 (95% CI: 0.922 ~ 0.940, $P < 0.01$), 其连接权重的可视化结果如图 3A 所示。在训练集中, 模型 AUC 值为 0.936 (95% CI: 0.910 ~ 0.959, $P < 0.001$), 判别性能卓越(图 3B)。

2.4 ANN 模型的验证

基于 GSE34198、GSE61144 和 GSE12288 3 个独立验证队列的分析结果显示, 筛选出的 4 个脂质代谢枢纽基因在 AMI 患者中呈现稳定的差异表达特征。模型验证结果表明其具有显著判别效能, 3 个

队列对应的 AUC 值分别为 0.786 (95% CI: 0.644 ~ 0.902, $P < 0.001$)、0.821 (95% CI: 0.673 ~ 0.940, $P < 0.01$) 和 0.900 (95% CI: 0.825 ~ 0.960, $P < 0.001$), 证实基于 AMI 患者脂质代谢相关枢纽基因构建的 ANN 模型具有可靠的诊断价值(图 4)。

2.5 列线图的构建与评估

为提升诊断与预测效能, 本研究基于 ACSL1、DGAT2、MBOAT2 和 CH25H 这 4 个脂质代谢相关枢纽基因, 构建了 AMI 的列线图诊断模型。模型中每个基因被赋予相应分值, 4 个基因的得分累加形成总分, 以此预测患者发生 AMI 的概率(图 5A)。AMI 患者的校准曲线与理想曲线高度吻合, 提示该列线图具有良好的预测准确性(图 5B)。上述结果表明, 本研究构建的风险评分模型具有可靠的预测

能力,这4个枢纽生物标志物在AMI的发生发展中发挥关键作用。

2.6 RT-qPCR 验证

与对照组相比,AMI 患者外周血中 ACSL1、

DGAT2、MBOAT2 和 CH25H 的表达水平升高 ($P < 0.05$),这一结果与前期芯片分析数据高度吻合,表明之前的结果是可靠的(图6)。

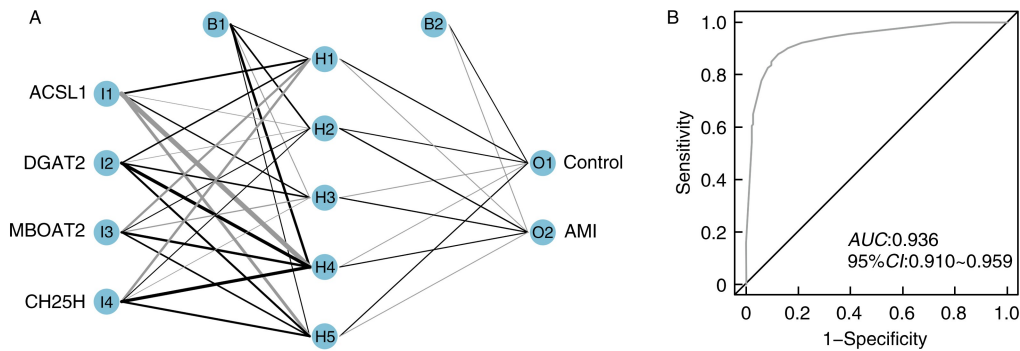


图3. ANN 模型的构建结果

A:AMI 患者脂质代谢相关枢纽基因构建的 ANN 模型可视化;B:训练数据集的 ROC 曲线分析。

Figure 3. Results of ANN model construction

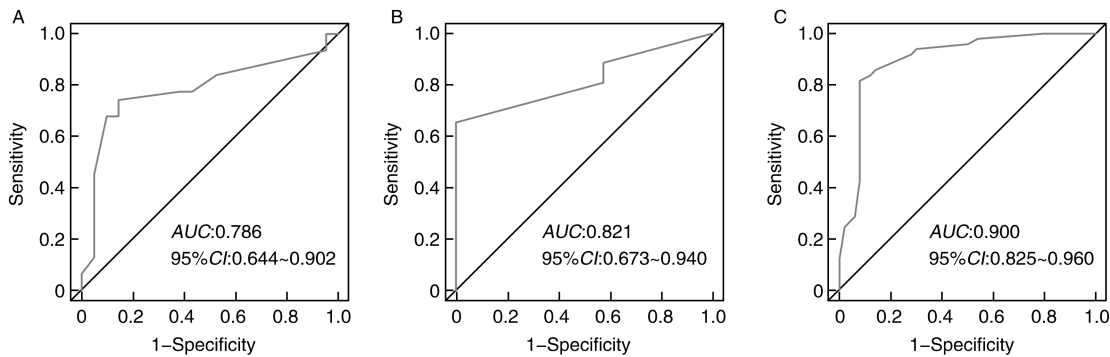


图4. ROC 曲线验证结果

A:验证集 GSE34198 的 ROC 曲线验证;B:验证集 GSE61144 的 ROC 曲线验证;C:验证集 GSE12288 的 ROC 曲线验证。

Figure 4. ROC curve verification results

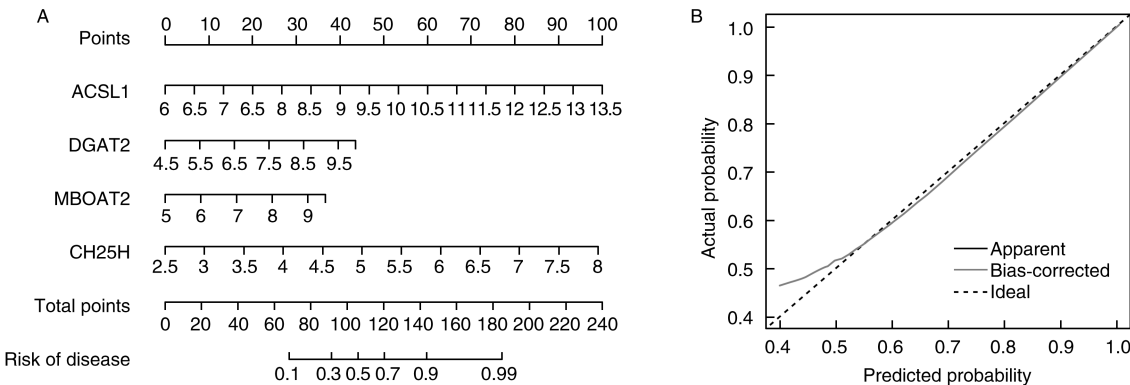


图5. 列线图的构建与评估结果

A:AMI 中4个脂质代谢相关枢纽基因风险预测的列线图;B:校准曲线,横坐标表示预测概率,纵坐标表示实际发生概率,Apparent 为实际曲线,Bias-corrected 为校准曲线,Ideal 为理想曲线。

Figure 5. Nomogram construction and evaluation results

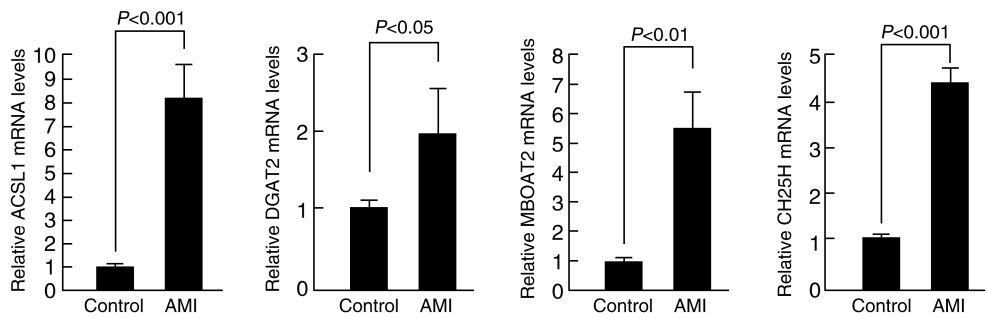


图 6. 4 个枢纽基因的 RT-qPCR 验证结果
Figure 6. RT-qPCR verification results of four hub genes

2.7 靶向中药预测

通过系统筛选,最终获得 27 味具有潜在靶点调控作用的中药(表 2)。基于中医理论分析,这些中药的四气分布以温、平、寒为主,五味属性以苦、辛、

甘居多,归经主要涉及肝经、脾经、肺经及心经。在功效方面,多数药物具有清热解毒、活血通络、逐水祛痰等作用。

表 2. 调控 AMI 患者脂质代谢相关枢纽基因的中药预测

Table 2. Prediction of traditional Chinese medicine targeting lipid metabolism-related hub genes in AMI patients

序号	对应基因	中药	性味	归经	功能与主治
1	ACSL1	芸香	辛、微苦、凉	肺、肾、肝经	清热解毒、散瘀止痛
2	ACSL1	石竹瞿麦	苦、寒	心、小肠、膀胱经	利尿通淋、活血通经
3	ACSL1	南菟丝子	辛、甘、平	肝、肾、脾经	补益肝肾、固精缩尿
4	ACSL1	人工麝香	辛、温	心、脾经	开窍醒神、活血通经
5	ACSL1	碧桃干	酸、苦、平	肺、肝经	敛汗涩精、活血止痛
6	ACSL1	桃枝	苦、平	心、胃经	活血通络、解毒杀虫
7	ACSL1	桃仁	苦、甘、平	心、肝、大肠经	活血祛瘀、润肠通便
8	ACSL1	朝鲜淫羊藿	辛、甘、温	肝、肾经	补肾壮阳、强筋健骨
9	ACSL1	枳椇子	甘、酸、平	心、脾、肺经	止渴除烦、利水消肿
10	ACSL1	苦豆草	苦、寒	大肠、心、肺经	清热燥湿、止痛杀虫
11	ACSL1	防风	辛、甘、温	膀胱、肝、脾经	解表祛风、胜湿止痉
12	DGAT2	油桐叶	苦、微辛、寒	肝、大肠经	清热消肿、解毒杀虫
13	DGAT2	三分三	辛、苦、温	肝、脾、胃经	麻醉镇痛、祛风除湿
14	DGAT2	花生衣	甘、微苦、平	肺、肝、脾经	收敛止血、散瘀消肿
15	DGAT2、CH25H	鱼脑石	甘、咸、寒	膀胱经	利尿通淋、清热解毒
16	DGAT2、CH25H	鱼鳔胶	甘、咸、平	肾、肝经	补肾益精、滋养筋脉
17	DGAT2	颠茄草	苦、辛、温	心、肺、肝、脾经	解痉止痛、抑制分泌
18	DGAT2	龙胆草	苦、寒	肝、胆经	清热燥湿、泻肝胆火
19	DGAT2	羊肝	甘、苦、凉	肝经	养血补肝、明目泄热
20	DGAT2	补骨脂	辛、苦、温	肾、脾经	温肾助阳、纳气止泻
21	DGAT2	亚麻子	甘、平	肺、肝、大肠经	润肠通便、养血祛风
22	MBOAT2	椰子	甘、温	心、脾、胃经	清热生津、益气利尿
23	MBOAT2	白苏子	辛、温	肺、脾、大肠经	下气消痰、润肺宽肠
24	MBOAT2	苏头	辛、温	肺、脾经	疏风散寒、降气祛痰
25	MBOAT2	山柰	辛、温	胃经	行气温中、消食止痛
26	MBOAT2	牡丹皮	苦、辛、微寒	心、肝、肾经	清热凉血、活血化瘀
27	MBOAT2	紫苏	辛、温	肺、脾经	散寒解表、理气宽中

2.8 分子对接

为进一步验证预测中药活性成分与脂质代谢枢纽基因编码蛋白之间的结合潜力,本研究选取芸香、椰子及鱼脑石中与 ACSL1、MBOAT2 和 DGAT2 关联度最高的代表性小分子化合物进行分子对接分析。结果显示,这 3 种中药活性成分与对应靶蛋白的结合能均低于 -6.0 kcal/mol,提示它们能够在蛋白活性口袋中形成稳定复合物。其中,芸香活性成分与 ACSL1 的结合能为 -6.9 kcal/mol,椰子活性成分与 MBOAT2 的结合能为 -7.4 kcal/mol,而鱼脑石活性成分与 DGAT2 的结合能为 -8.2 kcal/mol,表现出最优的结合稳定性。

从结构层面看,上述 3 种小分子均可嵌入靶蛋白的功能性结合口袋,通过形成多重氢键和疏水相互作用,与关键氨基酸残基实现稳定结合。其中,芸香活性成分主要通过 ACSL1 的 Thr41、Asp40、Asn64 等残基形成氢键网络,进一步增强结合稳定性;椰子活性成分与 MBOAT2 的结合则涉及 Leu39、Met38 等疏水残基的相互作用;鱼脑石活性成分与 DGAT2 的结合模式中,氢键与疏水作用协同发挥作用,这可能有助于增强其对靶蛋白活性的调控能力。上述结果从分子结构层面为预测中药成分在 AMI 患者脂质代谢调控中的潜在作用提供了支持。

3 讨论

AMI 是全球心血管疾病死亡的主要原因之一^[11]。由于坏死的心肌细胞无法再生与修复,早期再灌注治疗已成为缩小梗死面积、降低死亡率及改善患者预后的关键措施^[12]。因此,寻找兼具高敏感性与高特异性的生物标志物用于 AMI 的早期诊断,对改善患者临床结局具有重要的临床意义与迫切性。能量代谢与炎症反应在 AMI 的发生发展中起着关键作用,而脂质代谢作为心肌细胞能量代谢的核心环节,其作用尤为突出^[14]。本研究围绕 AMI 领域中脂质代谢及其与免疫应答关联的最新研究进展展开探索。

本研究通过分析 AMI 相关数据集 GSE48060、GSE60993 及 GSE66360,筛选出与 AMI 关联的脂质代谢 DEG,为进一步筛选关键标志物,研究采用 3 种机器学习算法以提升泛化能力与稳健性。基于上述方法,最终筛选出 ACSL1、DGAT2、MBOAT2 和 CH25H 4 个脂质相关枢纽基因,它们在 AMI 诊断中具有显著意义。研究人员利用这些枢纽基因构建了用于 AMI 诊断的 ANN 模型,并通过多个独立队

列验证了该模型具备良好的判别性能。此外,本研究还开展了靶向中药成分的预测与分子对接验证,为中药在 AMI 精准治疗中的应用提供了理论依据。

ACSL1 是脂质代谢中的关键限速酶^[15],既能催化脂肪酸的能量生成过程,也参与磷脂、胆固醇酯及甘油三酯的合成^[16]。研究显示,在小鼠心肌细胞中特异性过表达 ACSL1 会导致细胞内甘油三酯蓄积增加^[17]。Li 等^[18]的研究则发现,抑制心脏中 ACSL1 的表达可改善脂质代谢紊乱并促进心肌细胞再生。一项队列研究显示,AMI 患者外周血白细胞中 ACSL1 的表达水平高于健康对照人群,且 ACSL1 的高表达是 AMI 发生的危险因素^[19]。近期研究进一步证实,ACSL1 过表达可通过调控 PPAR γ 通路减少脂肪酸 β -氧化、升高血浆甘油三酯水平,进而参与 AMI 的发病机制。这些结果与本研究中的生物信息学分析相互印证,表明 ACSL1 可通过脂质代谢途径在 AMI 中发挥病理作用,有望成为 AMI 的潜在生物标志物。DGAT2 是催化甘油三酯合成关键终末步骤的酶^[20]。研究表明,心肌细胞中 DGAT2 的过度表达会引发脂质毒性,导致脂质堆积和功能障碍,这是心肌梗死进展的重要机制之一^[21]。临床队列研究亦同样发现,AMI 患者的 DGAT2 表达显著上调,且与不良心血管事件风险增加相关^[22]。这些证据共同提示,DGAT2 可能通过促进心肌脂质蓄积在 AMI 中发挥致病作用。MBOAT2 是膜结合 O-酰基转移酶家族成员,参与磷脂代谢的重塑过程^[23]。本研究在 AMI 样本中观察到 MBOAT2 表达显著上调,这一发现或可揭示其在心肌缺血应激下的代偿-失代偿机制:MBOAT2 表达上调可能是机体为应对心肌能量危机启动的适应性反应,但该过程若过度激活,反而可能加剧脂质毒性,最终导致心肌细胞损伤^[24]。这表明 MBOAT2 在 AMI 中扮演的角色较既往认知更为复杂。CH25H 可将胆固醇转化为 25-羟基胆固醇(25-hydroxycholesterol, 25-HC),在调节胆固醇与脂质代谢中发挥关键作用,并显著影响内皮细胞和单核细胞的炎症状态及胆固醇合成过程^[25]。传统观点认为,CH25H 及其产物 25-HC 是维持胆固醇稳态的核心因子,主要通过抑制固醇调节元件结合蛋白和肝 X 受体实现调控^[26]。Gold 等^[27]的研究显示,25-HC 的生成可促进巨噬细胞泡沫化,增加动脉粥样硬化易感性,进而提升 AMI 的发病风险。然而,CH25H 在动脉粥样硬化进程中是否发挥促炎作用仍存在争议。另有研究表明,CH25H 参与调控巨噬细胞向血管内皮样细胞的功能转化及抗炎表型,其缺失反而会加

剧动脉粥样硬化发展^[28]。本研究观察到 CH25H 在 AMI 样本中表达上调,这与 Gold 等的结论一致;目前的争议可能源于实验条件与模型的差异,有待进一步阐明。

从中医理论视角分析,AMI 后免疫微环境紊乱可归属于“本虚标实”之证,其核心病理机制为心气亏虚、痰瘀交阻、毒损心络^[29]。本研究围绕脂质代谢-免疫交互的关键靶点开展中药预测,筛选出芸香、石竹瞿麦、南菟丝子等 27 味中药。这些中药的药性以温、平、寒为主,药味以苦、辛、甘为多,归经主要归肝、脾、肺、心四经。此配伍体现了中医学在 AMI 治疗中“寒温并用、攻补兼施”与“调和肝脾、理气活血”的辨治思路,与国医大师邓铁涛教授“心脾相关、痰瘀相关”论治胸痹的学术思想高度契合^[30]。从功效来看,预测所得中药多具备清热解毒、活血通络、逐水祛痰的作用,与 AMI“益气活血、解毒通络”的治疗大法相契合^[31]。为进一步验证其作用机制,本研究对枢纽基因的潜在活性成分进行了分子对接验证。结果显示,所有候选化合物与靶蛋白的结合能均低于-6 kcal/mol,提示其具有明确的结合潜力;其中芸香、椰子与鱼脑石的结合能分别达-6.9 kcal/mol、-7.4 kcal/mol 与-8.2 kcal/mol,显示出较强的生物活性,为其调控脂质代谢-免疫轴提供了结构基础。本研究为后续靶向脂质代谢网络的精准药物研发与临床治疗策略提供了扎实的理论支撑。

综上所述,本研究围绕 AMI 患者脂质代谢异常这一核心问题展开,筛选出 ACSL1、DGAT2、MBOAT2 和 CH25H 4 个脂质代谢枢纽基因,并构建了具有较好诊断效能的 ANN 模型。靶向中药预测进一步提示,上述枢纽基因具有中医药干预价值。本研究结果为 AMI 早期识别、生物标志物筛选及潜在靶向中药开发提供了新的理论依据。

[参考文献]

- [1] SAITO Y, OYAMA K, TSUJITA K, et al. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond[J]. J Cardiol, 2023, 81(2): 168-178.
- [2] 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 吴弘. 急性心肌梗死后血管生成的调控及其治疗应用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1083-1091.
NUERKEZI A, WU H. Regulation of angiogenesis after acute myocardial infarction and its therapeutic applications[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(12): 1083-1091.
- [3] KAMIN MUKAZ D, CUSHMAN M. Percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: community wealth matters[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(17): e031415.
- [4] FANG Y, WU Y, LIU L, et al. The four key genes participated in and maintained atrial fibrillation process via reprogramming lipid metabolism in AF patients[J]. Front Genet, 2022, 13: 821754.
- [5] TAO H, YANG X, WANG W, et al. Regulation of serum lipidomics and amino acid profiles of rats with acute myocardial ischemia by *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* herb pair[J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153162.
- [6] 郑家宝, 周璇, 何兆芬, 等. 血小板胆固醇、脂筏与功能间的关系探究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(10): 835-842.
ZHENG J B, ZHOU X, HE Z F, et al. Investigation of the relationships among cholesterol, lipid raft and platelet function[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(10): 835-842.
- [7] BENKHOFF M, POLZIN A. Lipoprotection in cardiovascular diseases[J]. Pharmacol Ther, 2024, 264: 108747.
- [8] WANG L, SHAO C, HAN C, et al. Correlation of ApoE gene polymorphism with acute myocardial infarction and aspirin resistance after percutaneous coronary intervention[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(5): 3303-3310.
- [9] SCHMIDT L E, BURNAP S A, SINGH B, et al. Integrative proteomic and lipidomic analysis of post-myocardial infarction patients treated with PCSK9 antibodies and statins[J]. Circ Genom Precis Med, 2026, 19(2): e005345.
- [10] YUAN M, ZHANG Y, HUA T, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves lipid metabolism and endothelial function by providing a beneficial eicosanoid-pattern in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled trial[J]. Clin Nutr, 2021, 40(2): 445-459.
- [11] 王建军, 李晶, 马旭明, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体调控心脏成纤维细胞自噬和 NLRP3 炎症小体平衡抑制心肌梗死后不良室室重塑[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(8): 654-662.
WANG J J, LI J, MA X M, et al. Adipose derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit adverse ventricular remodeling after myocardial infarction by regulating autophagy and NLRP3 inflammasomes balance of cardiac fibroblasts[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(8): 654-662.
- [12] 刘玲宏, 杨建容, 易思, 等. 急性心肌梗死患者组织运动二尖瓣环位移与容量负荷及预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(3): 223-231.
LIU L H, YANG J R, YI S, et al. Relationship between tissue motion mitral annulus displacement, volume load and prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. Chin J Arterioscler, 2026, 34(3): 223-231.
- [13] ABDIN A, ANKER S D, BUTLER J, et al. 'Time is

- prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 4444-4453.
- [14] 刘秋雷, 杨燎, 刘硕, 等. 多不饱和脂肪酸代谢与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(10): 891-900.
- LIU Q L, YANG L, LIU S, et al. Polyunsaturated fatty acid metabolism and its relationship with atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(10): 891-900.
- [15] LI T, LI X, MENG H, et al. ACSL1 affects triglyceride levels through the PPAR γ pathway[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(6): 720-727.
- [16] YAN L H, QI H J, ZHOU W. Silencing of Hsa_circ_0055440 alleviates hypoxia-induced cardiomyocyte injury by regulating the miR-499b-5p/ACSL1 axis[J]. *Int Heart J*, 2023, 64(2): 274-282.
- [17] JIANG S, LIN X, CHEN B, et al. ACSL1 aggravates thromboinflammation by LPC/LPA metabolic axis in hyperlipidemia associated myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(11): 2406359.
- [18] LI Y, YANG M, TAN J, et al. Targeting ACSL1 promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration[J]. *Life Sci*, 2022, 294: 120371.
- [19] YANG L, YANG Y, SI D, et al. High expression of long chain acyl-coenzyme A synthetase 1 in peripheral blood may be a molecular marker for assessing the risk of acute myocardial infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4065-4072.
- [20] OUYANG S, ZHUO S, YANG M, et al. Glycerol kinase drives hepatic de novo lipogenesis and triglyceride synthesis in nonalcoholic fatty liver by activating SREBP-1c transcription, upregulating DGAT1/2 expression, and promoting glycerol metabolism[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(46): 2401311.
- [21] CHEN W, WU X, HU J, et al. The translational potential of miR-26 in atherosclerosis and development of agents for its target genes ACC1/2, COL1A1, CPT1A, FBP1, DGAT2, and SMAD7[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 21.
- [22] SABNIS R W. Novel imidazopyridine and imidazopyridazine derivatives as DGAT2 inhibitors for treating multiple diseases[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2024, 15(8): 1180-1181.
- [23] WANG P, MA K, YANG L, et al. Predicting signaling pathways regulating demyelination in a rat model of lithium-pilocarpine-induced acute epilepsy: a proteomics study[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193(Pt B): 1457-1470.
- [24] GAO W, LI C, YUAN J, et al. Circ-MBOAT2 regulates angiogenesis via the miR-495/NOTCH1 axis and associates with myocardial perfusion in patients with coronary chronic total occlusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 793.
- [25] TUONG Z K, LAU P, DU X, et al. ROR α and 25-hydroxycholesterol crosstalk regulates lipid droplet homeostasis in macrophages[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147179.
- [26] ZHAO J, CHEN J, LI M, et al. Multifaceted functions of CH25H and 25HC to modulate the lipid metabolism, immune responses, and broadly antiviral activities[J]. *Viruses*, 2020, 12(7): 727.
- [27] GOLD E S, RAMSEY S A, SARTAIN M J, et al. ATF3 protects against atherosclerosis by suppressing 25-hydroxycholesterol-induced lipid body formation[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 807-817.
- [28] LI Z, MARTIN M, ZHANG J, et al. Krüppel-like factor 4 regulation of cholesterol-25-hydroxylase and liver X receptor mitigates atherosclerosis susceptibility[J]. *Circulation*, 2017, 136(14): 1315-1330.
- [29] 张娟, 高强, 姜永浩, 等. 复心合剂治疗阳虚水泛型心肌梗死后心力衰竭的前瞻性临床研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(5): 527-533.
- ZHANG J, GAO Q, JIANG Y H, et al. Prospective clinical study of fuxin mixture in the treatment of heart failure of yang deficiency and water inundation type after myocardial infarction[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2024, 40(5): 527-533.
- [30] 金政, 张文博, 王创畅, 等. 国医大师邓铁涛教授“益气升火”法治疗心系疾病经验[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(11): 4961-4963.
- JIN Z, ZHANG W B, WANG C C, et al. Experience of TCM master DENG Tie-tao in treating heart disease with theory of 'benefiting qi and upraising fire'[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(11): 4961-4963.
- [31] 路爽, 杨莺. 益气养阴活血通络法对急性心肌梗死大鼠 Sirt1-FoxO1-FoxO3a 信号通路的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 123-125.
- LU S, YANG Y. Effect of tonifying Qi, Nourishing Yin, promoting blood circulation and dredging collaterals on Sirt1-FoxO1-FoxO3a signaling pathway in rats with acute myocardial infarction[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(6): 123-125.

(此文编辑 文玉珊)