

基于网络药理学研究升陷汤治疗心力衰竭的作用机制

王明珠<sup>1</sup>, 符德玉<sup>2\*</sup>, 姚 磊<sup>2</sup>, 桂明泰<sup>2</sup>, 卢 波<sup>2</sup>, 李建华<sup>2</sup>  
(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心血管研究室、心内科, 上海 200437)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学研究升陷汤治疗心力衰竭的作用机制。**方法** 以化合物的口服药物生物利用度 (OB) 和类药性 (DL) 为标准, 借助中药系统药理学分析平台 (TCMSP) TCM Database、OMIM 和 Genecards 数据库、反向分子对接服务器 (DRAR-CPI) 筛选并预测升陷汤的活性成分及治疗心力衰竭的作用靶标。借助 STRING 数据库构建靶蛋白相互作用 (PPI) 网络, 运用 Cytoscape 软件绘制疾病靶点 PPI 网络, 进一步进行基因 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 初步构建升陷汤活性成分-心力衰竭作用靶点网络。**结果** 从升陷汤中共筛选出 76 个活性成分, 197 个与心力衰竭相关的作用靶点, 包括蛋白激酶 (AKT1)、白介素 (IL-6)、血管内皮生长因子 A (VEGFA) 等。经 GO 和 KEGG 通路富集分析显示, 升陷汤参与 RNA 聚合酶II启动子转录调控、辅酶因子结合、细胞因子结合、酰胺结合、细胞因子活性、类固醇激素受体活性、氧化还原还原酶活性、G 蛋白偶联胺受体活性以及炎症反应等多种生物途径, 并且抑制肾素血管紧张素系统激活, 具有抗氧化能力; 参与调控 PI3K-Akt (磷脂酰肌醇 3 羟激酶-蛋白激酶) 信号通路、IL-17 信号通路、低氧诱导因子 (HIF-1) 信号通路、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路等。**结论** 升陷汤活性成分能通过多个靶点、多条通路发挥治疗心力衰竭的作用, 可能是通过参与调节 AKT1、VEGFA 基因, 干预 PI3K-Akt 信号通路来实现的。

**关键词:** 升陷汤; 心力衰竭; 作用机制; 网络药理学

**中图分类号:** R966      **文献标志码:** B      **文章编号:** 1001-1528(2021)01-0228-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.047

心力衰竭是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的复杂临床综合征, 为各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段<sup>[1]</sup>, 主要表现为呼吸困难、疲乏、液体潴留, 包括肺瘀血、体循环瘀血、外周水肿等<sup>[2]</sup>, 在发达国家其死亡率约 1.5%~2.0%, 70 岁以上的人群患病率≥10%<sup>[3]</sup>, 而在我国住院患者病死率约为 4.1%<sup>[4]</sup>。原发性心肌损害和异常是心力衰竭最主要的病因, 并且除了心血管疾病外, 非心血管疾病也可导致其发生, 目前它是一种慢性、自发进展性疾病<sup>[5]</sup>。2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南提出, 神经内分泌系统激活导致心肌重构是引起心力衰竭发生发展的关键因素, 推荐尽早使用沙库巴曲缬沙坦类药物, 以进一步减少其发病率及死亡率<sup>[6]</sup>。

中医认为, 心气是心脏功能活动的原动力, “心气不足”是心力衰竭发生的病理基础及其转归预后的决定因素<sup>[7]</sup>。心力衰竭总属本虚标实之证, 以心气不足、心阳虚衰为本, 血脉瘀滞、水饮内停、痰浊不化为标, 益气、活血、利水为治疗大法<sup>[8]</sup>。

升陷汤出自《医学衷中参西录》, 主治胸中大气下陷, 方剂药味简单, 量大功专<sup>[9]</sup>。方中重用黄芪六钱甚达数

两, 以其补气升阳重用为君药; 柴胡、升麻共用以升阳举陷, 前者引下陷之大气自左而升, 后者引下陷之大气自右而升, 同为臣药; 知母清热凉润, 可缓黄芪之温燥, 为佐药; 桔梗为舟楫, 载诸药上达于胸中, 为使药, 诸药配伍, 共奏补气、升阳、举陷之功效<sup>[10]</sup>, 主治“胸中大气下陷, 气短不足以息, 或努力呼吸, 有似乎喘; 或气息将停, 危在顷刻。其兼证, 或寒热往来, 或咽干作渴, 或胸闷怔忡, 或神昏健忘”<sup>[11]</sup>。张锡纯提出“大气下陷”理论, 即胸中气陷、行血乏力, 与现代医学对血液循环心脏泵血功能衰竭的认识一致, 可认为是中医“心衰病”之主要病机之一<sup>[12]</sup>, 他所创的升陷汤、回阳升陷汤等方剂了可灵活运用于心力衰竭的治疗, 随证加减, 往往取得较好的临床疗效<sup>[13]</sup>。

中药及其复方具有多成分、低选择性、多靶点相互作用的特点, 这种复杂性使其质量难以控制, 缺乏合理有效的安全评价体系, 对其作用、配伍机制的分析也相对困难<sup>[14-15]</sup>。近年来网络药理学在国际上兴起, 它具有多方向交叉融合的特点, 可实现对中药及其复方的综合网络分析, 从系统层次了解疾病的发生机制, 其研究策略的整体性、系统性与中医整体观念、辨证论治不谋而合, 在识别中药

收稿日期: 2019-10-22

基金项目: 国家自然科学基金项目 (8177141253); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 (2018 年-2020 年) (中医心病专科) (2018); 上海中医药大学预算内项目 (2019LK022)

作者简介: 王明珠 (1991—), 男, 博士生, 从事心血管病的中西医结合临床研究。Tel: 18616826167, E-mail: wangmingzhu1991@126.com

\* 通信作者: 符德玉 (1965—), 女, 教授, 主任医师, 博士生导师。E-mail: fdy65@126.com

及其复方活性成分及作用靶点、阐明作用机制、解释组方规律具有重要的优势及潜力<sup>[16-17]</sup>。因此,本研究采用网络药理学分析升陷汤治疗心力衰竭的药效物质基础和分子机制,建立“药效成分-靶标-通路”关系网络,探究该方多成分、多靶点、多途径作用机制,为其基础实验研究和临床合理应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 成分虚拟筛选 本研究通过中药系统药理数据(TC-MSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/Tcmsp.Php>)、台湾中医药资料库(TCM Database, <http://tcm.cmu.edu.tw/zh-tw>)检索升陷汤所有化学成分,将其进行筛选,化合物口服生物利用度(OB)筛选阈值均≥30%,化合物类药性(DL)筛选阈值均≥0.18。

1.2 候选化合物靶点预测 通过中药系统药理数据库(TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)检索候选化合物靶点,并通过 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)将预测出的靶点蛋白名转换为基因名。

1.3 化合物-靶点网络和靶点-疾病网络的构建 通过 Genecards 数据库(<https://www.genecards.org/>)与 OMIM 数据库(<https://www.genecards.org/>)检索与心力衰竭相

关的基因,通过 R 软件将化合物、心力衰竭靶点进行统计分析,获得药物-靶点网络,并且绘制药物靶点韦恩图,存在交集的蛋白质即有可能是升陷汤活性成分治疗心力衰竭的靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建 将药物靶点和疾病靶点基因,从 STRING 数据库(<http://string-db.org>)中绘制 PPI 网络,获得蛋白互作 CSV 文件,通过 R 软件进行基因关联度分析,并获得关联度排名前 30 的基因。再采用 Cytoscape3.7.1 软件,将靶点基因、药物组成进行网络拓扑分析,进一步筛选升陷汤干预心力衰竭的潜在药物、基因靶点。

1.5 基因富集分析 通过 R 软件 ClusterProfile 程序包(<http://bioconductor.org/biocLite.R>)对筛选出的基因进行 GO 功能、KEGG 通路富集分析,获得柱状图、富集图相关通路图,以进一步阐明升陷汤的潜在靶点在基因功能和信号通路中的作用。

2 结果

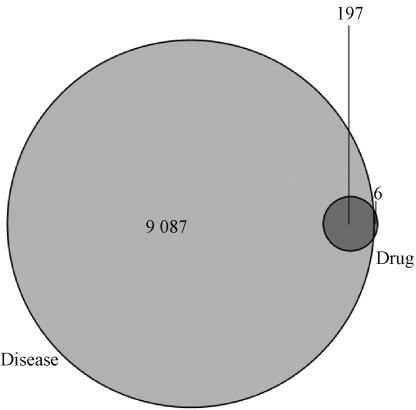
2.1 升陷汤活性成分筛选 共检索出 806 种成分,其中柴胡 349 种,黄芪 87 种,桔梗 102 种,升麻 187 种,知母 81 种。以 OB≥30%、DL≥0.18 为标准,共筛选出 76 种作为候选化合物。具体见表 1。

表 1 升陷汤中生物利用度较高的化合物

分子 ID	化合物	OB/%	DL	来源	分子 ID	化合物	OB/%	DL	来源
MOL004598	柴胡三萜皂苷	31.97	0.59	柴胡	MOL004355	菠留醇	42.98	0.76	桔梗
MOL004644	柴胡皂苷	79.91	0.23	柴胡	MOL004580	花旗松素	66.44	0.27	桔梗
MOL004702	柴胡皂苷 C	30.50	0.63	柴胡	MOL005996	桔梗苷甲酯	45.15	0.25	桔梗
MOL013187	苣荬茄素	57.13	0.64	柴胡	MOL000006	木犀草素	36.16	0.25	桔梗
MOL004718	菠留醇	42.98	0.76	柴胡	MOL006026	桔梗皂苷	39.21	0.25	桔梗
MOL004653	川白芷内酯	46.06	0.66	柴胡	MOL006070	洋槐苷	39.84	0.71	桔梗
MOL000449	豆留醇	43.83	0.76	柴胡	MOL011991	升麻内酯 A	47.64	0.35	升麻
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	柴胡	MOL011999	升麻醇	31.31	0.42	升麻
MOL002776	黄芩苷	40.12	0.75	柴胡	MOL012011	升麻苷	30.04	0.32	升麻
MOL004628	羟基羽扇豆烷宁	47.82	0.28	柴胡	MOL012023	7,8-二羟基升麻醇	36.79	0.40	升麻
MOL004648	曲克芦丁	31.60	0.28	柴胡	MOL012040	升麻原酮	31.31	0.84	升麻
MOL000422	山奈酚	41.88	0.24	柴胡	MOL012052	韭子碱甲	102.67	0.34	升麻
MOL000354	水仙苷	49.60	0.31	柴胡	MOL012053	升麻酸	83.02	0.45	升麻
MOL001645	乙酸亚油醇酯	42.10	0.20	柴胡	MOL012055	黑升麻苷	33.84	0.74	升麻
MOL004609	茵陈黄酮	48.96	0.41	柴胡	MOL012062	升麻环氧醇	37.19	0.40	升麻
MOL004624	长管贝壳杉素 A	47.72	0.53	柴胡	MOL012073	甲基升麻糖苷	30.19	0.24	升麻
MOL004598	柴胡三萜皂苷	31.97	0.59	柴胡	MOL012078	齿阿米醇	50.01	0.23	升麻
MOL000438	黄芪紫檀烷苷	67.67	0.26	黄芪	MOL012081	升麻酮醇	40.10	0.76	升麻
MOL000033	黄芪皂苷	36.23	0.78	黄芪	MOL001924	芍药苷	53.87	0.79	升麻
MOL000371	黄芪异黄烷苷	53.74	0.48	黄芪	MOL001925	芍药总苷	68.18	0.40	升麻
MOL000378	黄芪异黄烷苷	74.69	0.30	黄芪	MOL000359	谷留醇	36.91	0.75	升麻
MOL000379	黄芪异黄烷苷	36.74	0.92	黄芪	MOL000449	豆留醇	43.83	0.76	升麻
MOL000374	黄芪多糖	41.72	0.69	黄芪	MOL000483	阿魏酰酯胺	118.35	0.26	升麻
MOL000442	紫檀烯	39.05	0.48	黄芪	MOL001677	金色酰胺醇酯	58.02	0.52	知母
MOL000354	异鼠李素	49.60	0.31	黄芪	MOL003773	甘露酸	36.16	0.84	知母
MOL000398	异黄烷酮	109.99	0.30	黄芪	MOL000422	茨非醇	41.88	0.24	知母
MOL000439	三苯甲酸酯	49.28	0.62	黄芪	MOL004373	知母醇素	45.41	0.44	知母
MOL000417	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	黄芪	MOL004489	知母皂苷 F	60.06	0.79	知母
MOL000392	芒柄花黄素	69.67	0.21	黄芪	MOL004492	橘黄素	38.72	0.58	知母
MOL000387	联苯双酯	31.10	0.67	黄芪	MOL004497	小星蒜碱	51.65	0.62	知母
MOL000422	茨非醇	41.88	0.24	黄芪	MOL004514	知母皂苷 B	35.26	0.87	知母
MOL000380	甲基异甘草苷元	64.26	0.42	黄芪	MOL000449	豆留醇	43.83	0.76	知母
MOL000239	华良姜素	50.83	0.29	黄芪	MOL004528	淫羊藿苷	41.58	0.61	知母
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	黄芪	MOL004540	知母皂苷 C	35.5	0.87	知母
MOL000433	氟代乙醚	68.96	0.71	黄芪	MOL004542	知母皂苷 E	30.67	0.86	知母
MOL000296	常春藤皂苷元	36.91	0.75	黄芪	MOL000483	阿魏酰酯胺	118.35	0.26	知母
MOL000438	黄芪紫檀烷苷	67.67	0.26	黄芪	MOL000546	薯蓣皂素	80.88	0.81	知母
MOL001689	金合欢素	34.97	0.24	桔梗	MOL000631	香豆酰酯胺	112.9	0.20	知母

2.2 药物靶点与疾病靶点的交集预测 将药物靶点与心力衰竭疾病基因靶点通过 R 语言进行统计分析, 获得升陷汤药物成分-心力衰竭靶点基因交集, 并绘制药物靶点韦恩图, 见图 1。共获得药物-疾病交集基因 197 个, 可认为是升陷汤干预心力衰竭的潜在基因靶点, 具体见表 2。

2.3 蛋白靶点 PPI 网络构建 通过 STRING 蛋白数据库获取靶点蛋白的相互作用, 并根据其基因相互结合度进行数据显示统计, 结果见图 2。再筛选出蛋白相互作用度>60 的基因, 绘制柱状图, 发现排名前 20 的作用靶点为 AKT1、IL6、VEGFA、CASP3、JUN、MAPK1、EGFR、MAPK8、MYC、PTGS2、EGF、CXCL8、MMP9、FOS、ESR1、IL1B、CCND1、CAT、CCL2、ERBB2, 它们是升陷汤干预心力衰竭可能性最大的基因靶点, 具体见图 3。



注: 大圆圈为心力衰竭基因靶点, 小圆圈为升陷汤药物靶点, 两者交集为药物-疾病的潜在干预靶点。

图 1 药物靶点与疾病靶点的韦恩图

表 2 升陷汤与心衰靶点疾病交集基因

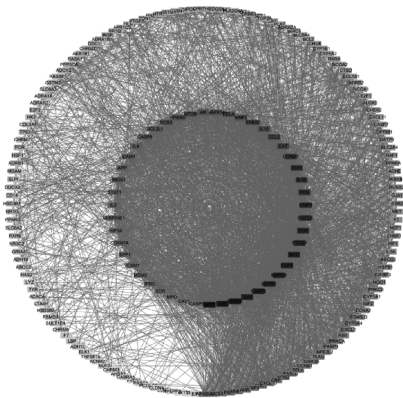
序号	基因	序号	基因	序号	基因	序号	基因	序号	基因
1	PGR	31	F7	61	TNFSF15	91	EGFR	121	CAV1
2	NOS2	32	ACHE	62	AHSA1	92	VEGFA	122	MYC
3	PTGS1	33	MAOB	63	CASP3	93	CCND1	123	F3
4	AR	34	RELA	64	MAPK8	94	BCL2L1	124	GJA1
5	SCN5A	35	NCF1	65	MMP1	95	FOS	125	IL1B
6	PTGS2	36	OLR1	66	STAT1	96	CDKN1A	126	CCL2
7	ESR2	37	ADRB1	67	HMOX1	97	EIF6	127	PTGER3
8	CHEK1	38	HTR3A	68	CYP3A4	98	CASP9	128	CXCL8
9	PRSS1	39	ADRA2C	69	CYP1A2	99	PLAU	129	PRKCB
10	NCOA2	40	ADRB2	70	CYP1A1	100	MMP2	130	BIRC5
11	CHRM3	41	ADRA1D	71	ICAM1	101	MMP9	131	DUOX2
12	CHRM1	42	OPRM1	72	SELE	102	MAPK1	132	NOS3
13	CHRM2	43	KCNH2	73	VCAM1	103	IL10	133	HSPB1
14	ADRA1B	44	CHRM5	74	NR1I2	104	EGF	134	SULT1E1
15	GABRA1	45	OPRD1	75	CYP1B1	105	RB1	135	MGAM
16	GRIA2	46	ADRA1A	76	ALOX5	106	IL6	136	IL2
17	ADH1B	47	SLC6A3	77	HAS2	107	TP63	137	CCNB1
18	ADH1C	48	SLC6A4	78	GSTP1	108	ELK1	138	PLAT
19	LYZ	49	RXRB	79	AHR	109	NFKBIA	139	THBD
20	CHRM3	50	KDR	80	PSMD3	110	POR	140	SERPINE1
21	CHRM1	51	MET	81	SLC2A4	111	ODC1	141	COL1A1
22	ESR1	52	JUN	82	NR1I3	112	CASP8	142	IFNG
23	PPARG	53	IL4	83	INSR	113	TOP1	143	IL1A
24	MAPK14	54	ATP5F1B	84	DIO1	114	RAF1	144	MPO
25	GSK3B	55	HSD3B2	85	PPP3CA	115	SOD1	145	TOP2A
26	CCNA2	56	HSD3B1	86	GSTM1	116	PRKCA	146	ABCG2
27	PYGM	57	IKBKB	87	GSTM2	117	HIF1A	147	NFE2L2
28	PPARD	58	AKT1	88	AKR1C3	118	RUNX1T1	148	NQO1
29	AKR1B1	59	BCL2	89	SLP1	119	ERBB2	149	PARP1
30	NCOA1	60	BAX	90	MMP3	120	ACACA	150	COL3A1
								151	CXCL11
								152	CXCL2
								153	CHEK2
								154	CLDN4
								155	PPARA
								156	HSF1
								157	CRP
								158	CXCL10
								159	CHUK
								160	SPP1
								161	RUNX2
								162	RASSF1
								163	E2F1
								164	E2F2
								165	CTSD
								166	IGFBP3
								167	IGF2
								168	CD40LG
								169	IRF1
								170	ERBB3
								171	PON1
								172	PCOLCE
								173	NPEPPS
								174	HK2
								175	RASA1
								176	NR3C1
								177	NR3C2
								178	ADRA2A
								179	LTA4H
								180	MAOA

进一步缩小范围, 将基因关联度排名最靠前的 AKT1、IL6、VEGFA 基因单独绘制蛋白靶点, 以更加明确地展示其相互作用机制, 并更直观地展示升陷汤干预心力衰竭最有可能的潜在靶点, 具体见图 4。

2.4 基因-化合物-疾病靶点互作图 采用 Cytoscape3. 7. 1 软件, 将升陷汤组成成分、交集靶点基因进行网络拓扑分

析, 绘制可视化的相互作用图, 结果见图 3。升陷汤中发挥主要作用的成分有 32 种, 其中黄芪 11 种, 升麻 8 种, 知母 5 种, 柴胡 4 种, 桔梗 4 种, 主要包括黄芪异黄烷苷、黄芪糖苷类、知母皂苷类、升麻萜类、桔梗苷甲酯等化合物, 具体见图 5。再提取排名最靠前的 3 个基因靶点 AKT1、IL-6、VEGFA, 构建互作图, 筛选出 5 种成分, 分





注：颜色越深，表示基因结合度越高；颜色越浅，表示基因结合度越小。中间小圆圈为结合度相对较高的基因。

图 2 药物-疾病靶点蛋白作用网络

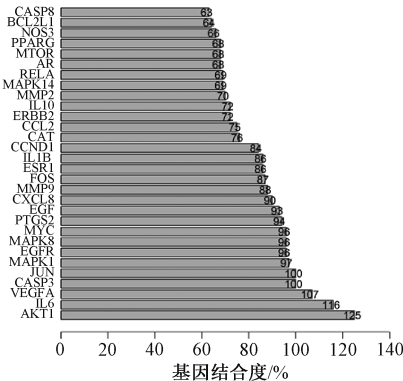
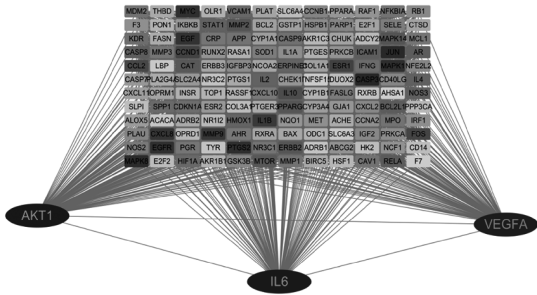


图 3 药物靶点与疾病靶点的交集基因柱状图



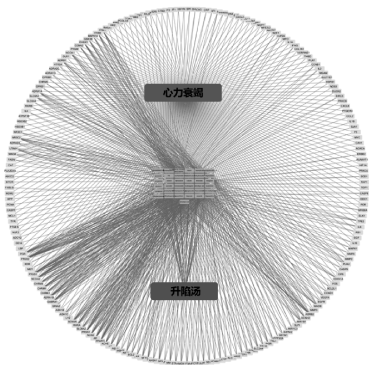
注：颜色越深，基因结合度越大；颜色越浅，基因结合度越小。

图 4 排名前 3 名基因的相互作用图

别为薯蓣皂苷、茨非醇、木犀草素、芍药苷、槲皮素，对其作进一步分析，结果见图 6。

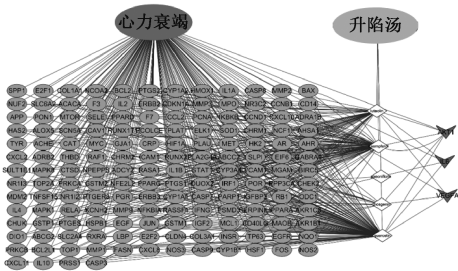
2.5 GO 富集分析 通过 R 语言软件中的 ClusterProfiler GO 对升陷汤成分-靶点-疾病网络所涉及的 197 个蛋白质功能进行富集分析，确定了 182 个 GO 条目 ( $P<0.05$ )，并对其进行分析，列出前 20 条主要生物过程，进行柱状图统计，主要包括转录因子活性、辅因子结合、细胞因子受体结合、受体配体活性、酰胺结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、细胞因子活性等，具体见图 7。

另外，主要涉及“细胞组成”的有转录因子激活、细



注：大圆圈为升陷汤-心力衰竭的相互作用靶点，中间方形为升陷汤药物组成。

图 5 升陷汤药物组成-心力衰竭靶点相互作用网络



注：箭头为 TOP3 基因，菱形为筛选所得升陷汤化合物成分，椭圆为相互关联的基因靶点。

图 6 AKT1、IL-6、VEGFA 基因-化合物-疾病互作图

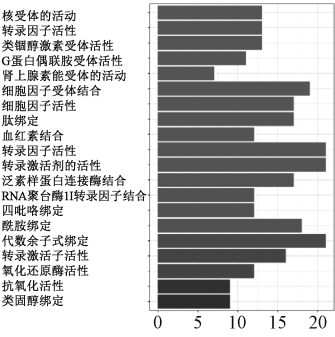


图 7 GO 条目柱状图

胞因子受体结合、酰胺及多肽结合、G 蛋白偶联受体活性、类固醇激素受体活性等；预测靶点在“生物过程”中，主要富集于调节细胞增殖和凋亡、RNA 信号转录、信号传导、炎症反应等；在“分子功能”中，主要富集于蛋白结合、酶结合、蛋白酶活性及细胞因子活性等方面，其 GO 条目富集图见图 8。

2.6 KEGG 通路富集分析 通过 R 语言软件中的 ClusterProfiler KEGG 对筛选出的基因进行 KEGG 通路富集分析，建立靶点-通路网络图，197 个靶点可富集到 160 条信号通路中 ( $P<0.05$ )，前 20 条主要通路见图 7。再对其进行富集分析，排除与肿瘤、抗病毒等无关的通路，发现富集度最高的为 PI3K-Akt 信号通路，同时还涉及到 TNF、IL-17 信号通路等，具体见图 9~10。



Akt 信号通路可激活对心脏组织炎症、氧化应激、凋亡的抑制作用；心脏的能量代谢在维持心脏功能方面发挥关键作用，新近研究发现，PI3K/Akt 信号通路可平衡心脏能量代谢，能促使葡萄糖、蛋白质、脂质等特定基因表达增加，进一步调节心肌细胞中葡萄糖、脂类的能量代谢途径，从而更好地发挥为心肌细胞供能的作用，有效延缓心脏功能障碍的速度<sup>[32-33]</sup>。

综上所述，本研究所发现的升陷汤相关通路及靶点可为该方今后的深入探讨奠定理论基础。但本研究仅从网络药理学角度推测了升陷汤主要活性成分及其可能作用机制，后期仍需进行实验验证，尤其是新发现的抗肿瘤、抗病毒、调节糖尿病相关通路。

参考文献：

[ 1 ] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 776-803.

[ 2 ] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, *et al.* 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74(10): 1037-1147.

[ 3 ] Mosterd A, Hoes A W. Clinical epidemiology of heart failure [J]. *Heart*, 2007, 93(9): 1137-1146.

[ 4 ] Zhang Y H, Zhang J, Butler J, *et al.* Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the china heart failure (China-HF) registry[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12): 868-875.

[ 5 ] 建 宇, 李 杨, 文 竹.《中医内科常见病诊疗指南》发布[J]. *光明中医*, 2008, 23(10): 1631.

[ 6 ] 魏安华, 李 娟.《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》药物更新透视[J]. *医药导报*, 2019, 38(5): 539-543.

[ 7 ] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(5): 340-347.

[ 8 ] 李金根, 徐 浩. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识：亮点与解读[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(2): 142-145.

[ 9 ] 冯瑞雪, 张紫薇, 张再康. 论张锡纯胸中大气下陷学说的形成[J]. *中医杂志*, 2016, 57(17): 1455-1459.

[ 10 ] 赵 菁, 杨月艳, 林 琳, 等. 从升陷汤探析大气下陷的证治[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(2): 258-260.

[ 11 ] 徐文伟, 李乙根, 杨忠奇, 等. 基于宗气理论治疗心衰病的探析[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(5): 932-934.

[ 12 ] 罗庆盛, 杜武勋, 林圆圆, 等. 升陷汤在治疗慢性心衰病早期的应用[J]. *四川中医*, 2013, 31(10): 31-33.

[ 13 ] 罗庆盛, 张 刚, 刘 炜. 慢性心衰病大气下陷证与中气下陷证探析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(10): 1358-1359.

[ 14 ] 姚贺之, 孙明月, 柴露露, 等. 基于网络药理学研究舒肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. *中成药*,

2018, 40(11): 2389-2393.

[ 15 ] Liu C X, Liu R, Fan H R, *et al.* Network pharmacology bridges traditional application and modern development of traditional Chinese medicine[J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(1): 3-17.

[ 16 ] Huang T, Zhong L L D, Lin C Y, *et al.* Approaches in studying the pharmacology of Chinese Medicine formulas: bottom-up, top-down-and meeting in the middle [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 15.

[ 17 ] 王冉冉, 李韶勇, 乔 卫, 等. 基于网络药理学的大海子活性成分抗糖尿病作用机制[J]. *中成药*, 2018, 40(4): 802-809.

[ 18 ] 桑震池, 徐三彬, 钱俊峰, 等. 黄芪皂苷对心力衰竭大鼠心功能及左室重构的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(17): 2114-2116.

[ 19 ] 宋 杰, 胡阳黔, 刘 坚, 等. 黄芪多糖对慢性心衰大鼠心肌 AMPK 活性和 FFA 代谢的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(1): 28-32.

[ 20 ] 陈 静, 孙 浪, 罗 林, 等. 柴胡皂苷 d 对离体蟾蜍心脏功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(3): 659-663.

[ 21 ] 曹 莹, 梁日欣, 王 岚. 升麻甙与 5-O 甲基维斯阿米醇甙对血管内皮细胞分泌细胞因子的影响[J]. *中药药理与临床*, 2007, 28(3): 13-15.

[ 22 ] Hamzehzadeh L, Atkin S L, Majeed M, *et al.* The versatile role of curcumin in cancer prevention and treatment: A focus on PI3K/AKT pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6530-6537.

[ 23 ] Lopes F, Torres F, Soares G, *et al.* The role of AKT3 copy number changes in brain abnormalities and neurodevelopmental disorders: four new cases and literature review[J]. *Front Genet*, 2019, 10(27): 58.

[ 24 ] Shi X, Wang J, Lei Y, *et al.* Research progress on the PI3K/AKT signaling pathway in gynecological cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4529-4535.

[ 25 ] Kawade V S, Satpute P S, Dhulap S A, *et al.* Therapeutic potential of PI3K/Akt/mTOR signalling pathway: effective combination therapy for cancer[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2018, 80(4): 702-708.

[ 26 ] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387-407.

[ 27 ] Chen X J, Wang R H, Chen W, *et al.* Decoy receptor-3 regulates inflammation and apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway in coronary heart disease[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2614-2622.

[ 28 ] Wu J, Sun C, Wang R Y, *et al.* Cardioprotective effect of paeonol against epirubicin-induced heart injury via regulating miR-1 and PI3K/AKT pathway[J]. *Chem-Biol Interact*, 2018, 286(7): 17-25.

[ 29 ] Sun G W, Qiu Z D, Wang W N, *et al.* Flavonoids extraction from propolis attenuates pathological cardiac hypertrophy through PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 6281376.



[30]

Yang W B, Wu Z J, Yang K, *et al.* BMI1 promotes cardiac fibrosis in ischemia-induced heart failure via the PTEN-PI3K/Akt-mTOR signaling pathway [ J ]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(1): H61-H69.

[31]

Li L, Hao J H, Jiang X, *et al.* Cardioprotective effects of ulinastatin against isoproterenol-induced chronic heart failure through the PI3K-Akt, p38 MAPK and NF-κB pathways [ J ]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1354-1360.

[32]

Cao Y, Ruan Y, Shen T, *et al.* Astragalus polysaccharide suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the PI3k/Akt and p38MAPK pathways [ J ]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 674219.

[33]

MacLean J, Pasumarthi K B S. Signaling mechanisms regulating fibroblast activation, phenoconversion and fibrosis in the heart [ J ]. *Indian J Biochem Biophys*, 2014, 51(6): 476-482.

## 基于网络药理学研究脑血疏口服液治疗脑出血的作用机制

张友刚<sup>1,2</sup>, 李昊楠<sup>2</sup>, 史永平<sup>1,2</sup>, 张姗姗<sup>2</sup>, 李晓彬<sup>2</sup>, 曾英姿<sup>3</sup>, 韩利文<sup>2,4\*</sup>, 田青平<sup>1\*</sup>, 刘可春<sup>2</sup>

[1. 山西医科大学药学院, 山西 太原 030001; 2. 齐鲁工业大学 (山东省科学院), 山东省科学院生物研究所, 山东 济南 250103; 3. 山东沃华医药科技股份有限公司, 山东 潍坊 261205; 4. 山东第一医科大学药学与制药科学学院, 山东 济南 250001]

**摘要：目的** 基于网络药理学研究脑血疏口服液治疗脑出血的作用机制。**方法** 利用 TC MSP 数据库，筛选出脑血疏口服液的活性成分。通过 DisGeNET、Genecards 数据库，筛选出脑出血疾病相关的靶点，两者取交集得到相同的靶点。将交集基因用 David 软件进行 GO 注释分析和 KEGG 通路分析。采用 Cytoscape3. 7. 1 软件，建立单味药-成分-靶点网络模型、交集基因蛋白质相互作用网络模型、活性成分-靶点-通路网络模型；利用 Ledock 分子对接软件，验证预测结果。**结果** 脑血疏口服液治疗脑出血的活性成分共 56 种，其中黄芪紫檀炔苷、槲皮素、汉黄芩素、川芎嗪、桉脂素等可能是重要物质基础。脑血疏口服液治疗脑出血的机制涉及靶标 40 个、相关信号通路 20 条，可能与 PI3K-Akt、肿瘤坏死因子、细胞凋亡等信号通路有关，而且 ESR1、AKT1、PIK3CA、AKT3、EGFR、PTGS2、MMP2、MMP3 等靶点可能在治疗脑出血过程中起着关键性的作用。**结论** 本研究基于整体观角度，通过网络药理学构建了脑血疏口服液治疗脑出血的成分-靶点-信号通路的相互关联网络，系统揭示了该制剂治疗脑出血的主要药效物质以及作用机制，可为临床科学使用提供依据。

**关键词：**脑血疏口服液；脑出血；作用机制；网络药理学

**中图分类号：**R966                      **文献标志码：**B                      **文章编号：**1001-1528(2021)01-0234-07

**doi:**10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2021. 01. 048

脑出血 (cerebral hemorrhage, CH) 是一种常见的脑血管疾病，其通常是由脑内血管发生病变、坏死、破损引起，大多数患者不是由于脑出血导致原有病情加重，而是由于脑出血引起的一系列生理病理变化致残致死<sup>[1-2]</sup>。脑出血一般发病较为突然，若不及时治疗，轻则使患者留下后遗症，重则导致患者死亡<sup>[3]</sup>。脑出血在临床上病死率极高，受到了医药部门的高度重视，临床上对于脑出血的治疗包括西医治疗、中医治疗、中西医结合治疗，其中以

中西医结合治疗的效果最佳。脑出血是影响我国国民健康的重大公共卫生问题，防治脑出血的发生、发展十分重要。

中医认为，脑出血为“瘀血阻滞，脉道不利”，治疗上多采用活血化瘀的方法<sup>[4]</sup>。脑血疏口服液是我国国家中药保护品种，具有益气、活血、化癖，通腑的功效<sup>[5]</sup>。脑血疏口服液由黄芪、大黄、牛膝、牡丹皮、石菖蒲、川芎、水蛭 7 味中药制成，是唯一一个治疗脑出血的中成药。临

收稿日期: 2019-06-06

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1707300); 山东省重点研发计划 (2017YYSP032); 山东省农业科技园区产业提升工程项目 (2017YQ001)

作者简介: 张友刚 (1994—), 男, 硕士生, 从事中药制剂分析研究。Tel: 15706804667, E-mail: 1628942675@ qq. com

\* 通信作者: 韩利文 (1980—), 男, 博士, 副研究员, 从事中药质量生物评价研究。Tel: (0531) 82605331, E-mail: hanliwen08@ 126. com

田青平 (1966—), 女, 博士, 教授, 从事药物制剂研究。Tel: (0351) 3985245, E-mail: tianqp123456@ 163. com