

基于网络药理学探讨生脉散治疗动脉粥样硬化的作用机制

欧阳效强¹, 饶 炼¹, 雷 敏¹, 陈晓坤¹, 洪创雄^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405)

摘要: 目的 通过网络药理学探讨生脉散治疗动脉粥样硬化的作用机制。方法 在中药数据库 TCMSP 和 BATMAN-TCM 筛选生脉散的成分和靶点, 并通过 OMIM、TTD、CTD、DisGenet 数据库检索动脉粥样硬化疾病相关靶点。采用韦恩图得到生脉散和动脉粥样硬化的共同靶点, Cytoscape 软件建立生脉散成分-疾病-靶点互作网络, 在 STRING 数据库中进行蛋白相互作用分析, 在 David 数据库里面进行 GO 和 KEGG 富集分析。结果 筛选出生脉散 45 个有效成分和 418 个预测靶点, 动脉粥样硬化靶点 254 个, 韦恩图得到生脉散和动脉粥样硬化共同靶点 46 个, 涉及脂质代谢、胰岛素分泌调节、炎症反应等生物学过程, 以及过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路、胰岛素抵抗、肿瘤坏死因子信号通路等 22 条信号通路。结论 生脉散可能通过改善胰岛素抵抗, 调节脂质代谢、抗氧化应激, 抑制炎症反应等机制治疗动脉粥样硬化。

关键词: 生脉散; 动脉粥样硬化; 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)01-0241-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.049

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是危害我国全民健康的首要疾病, 据推算, 目前我国 CVD 人数约 2.9 亿, CVD 所导致死亡人数占全民疾病死亡人数的 40% 以上, 比肿瘤还高, 而且 CVD 患病率及死亡率仍然在不断增加^[1]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是众多心脑血管疾病形成的主要病理基础之一, 因此, 有效防治 AS 对于预防心脑血管疾病发生发展至关重要。目前, 西医降脂、抗血小板聚集等药物虽然能够有效的延缓 AS 的发生和发展, 但是也存在诸多问题, 如调脂药物易导致肝肾功能损害及横纹肌溶解^[2], 抗血小板药物容易引起胃肠道不适和出血等^[3]。而中医药在治疗动脉粥样硬化方面有独特的优势, 中医药能够从整体上调节脏腑功能, 延缓疾病进展, 改善患者的临床症状, 而且毒副作用小^[4]。因此, 中医药为动脉粥样硬化的防治提供了一个很好的方向。

中医学没有“AS”的病名, 但从病因病理、临床症状以及发病部位的不同, 临幊上常常将冠状动脉粥样硬化, 颈动脉硬化, 脑动脉硬化归属于“脉痹”“胸痹心痛”“眩晕”“中风”等范畴。目前多数医家认为 AS 的基本病机为“本虚标实”, 气阴两虚为本, 痰、瘀、毒为标, 治疗上益气养阴治其本, 活血、化痰、解毒治其

标^[5], 临幊有较多医家常以生脉散加减治疗。国医大师邓铁涛教授和陈可冀院士在治疗气阴两虚型冠心病时, 常用生脉散加减^[6-7]。洪创雄教授多年致力于心血管疾病研究, 常以生脉散加减治疗冠心病, 临幊疗效确切, 值得推广。

生脉散出自《医学启源》, 由三味药组成 (人参、麦冬、五味子)。方中人参甘温补气生津为君; 麦冬甘而微寒, 养阴生津为臣, 五味子味酸而咸, 擅长固津摄气为佐, 三药合用, 一补一润一敛, 益气养阴生津, 是治疗气阴两虚的经典名方。现代药理研究表明, 生脉散具有调节血脂、减轻炎症反应、抗氧化^[8]等作用, 这为生脉散防治 AS 提供了一定的科学依据。同时临幊也有较多文献报道生脉散能够用于治疗 AS, 但大多是从单一个角度去解释其可能作用机制, 缺乏系统性研究。而中药成分的复杂性及作用的整体性提示我们, 生脉散可能通过多成分、多靶点、整体调节来发挥作用, 因此需要我们进行深入系统的研究和探讨。

本研究通过网络药理学方法, 构建生脉散-AS-靶点相互关系网络, 研究生脉散中多种成分、多个靶点与 AS 的相互作用关系, 从整体上系统的探讨生脉散治疗 AS 的作用机制, 并为后续深入开展实验研究和临床应用提供指导。

收稿日期: 2019-10-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81373799); 广东省中医药强省建设指标体系构建研究 (20173004)

作者简介: 欧阳效强 (1990—), 男, 博士生, 研究方向为中西医结合心血管内科。Tel: 15768966583, E-mail: oyxq0310@163.com

*通信作者: 洪创雄 (1966—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中西医结合心血管内科。Tel: 13802763281, E-mail: hongchuan-gxiong@gzucm.edu.cn

网络出版日期: 2020-09-02

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20200902.1024.002.html>

1 方法

1.1 生脉散活性成分与潜在靶点筛选 首先在中药系统药理学分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 分别输入“人参、麦冬、五味子”3味中药药名, 查找三者全部化学成分, 筛选条件是化合物口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 , 然后查找化合物对应的靶点。由于在 TCMSP 数据库中没有“麦冬”的相关成分, 故通过中医分子机理生物学信息分析工具 (BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 进行检索, 筛选条件是 Score cutoff ≥ 20 、P-value cutoff $< 0.05^{[9]}$ 。通过上述 2 个数据库检索得到生脉散 3 味中药的化合物和靶点, 将结果合并, 建立生脉散化学成分—靶点数据库。

1.2 AS 疾病靶点的确定 通过 TTD 数据库 (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)、CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)、DisGenet 数据库 (<http://disgenet.org/>), 搜集与 AS 相关的靶点。

1.3 成分-靶点网络构建 筛选生脉散活性成分潜在作用靶点及 AS 疾病靶点, 通过韦恩图取交集得到两者的共同靶点, 并进行药物成分靶点-AS 疾病靶点映射, 利用 Cytoscape3.6.1 软件构建“药物成分-作用靶点”互作网络。药物活性成分和作用靶点以“节点”表示, 节点之间的相互作用以“边”表示。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络的构建 将生脉散和 AS 共同作用靶点代入 STRING (<https://string-db.org/>) 数据库中, 以置信度分数 score > 0.9 为条件进行筛选, 其余参数不变。将得到的结果以文本形式导入 Cytoscape3.6.1 软件, 构建 PPI 相互作用网络图。

1.5 基因本体 (GO) 功能和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 利用 David 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对生脉散和 AS 共同作用靶点蛋白进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。GO 功能分析主要用于描述基因靶点的功能, 包括细胞功能、分子功能和生物功能; KEGG 富集分析可以得到生脉散和 AS 共同靶点所富集的信号通路。P < 0.05 表示差异具有统计学意义^[10]。

2 结果

2.1 生脉散化合物 在 2 个数据库 (TCMSP、BATMAN-TCM) 进行检索筛选后, 得到人参、麦冬、五味子的有效化合物 45 个, 其中人参 22 个, 麦冬 18 个, 五味子 8 个, 其中 3 个为共有成分, 与此对应的化合物预测靶点有 418 个。

2.2 AS 疾病靶点 在疾病靶点数据库 (TTD、CTD、OMIM 和 DisGenet) 查找检索 AS 的疾病作用靶点, 共得到 254 个。

2.3 治疗 AS 化合物及潜在靶点 利用韦恩图获得生脉散和 AS 两者的共同作用靶点 46 个, 分别对应 23 个活性化合物 (人参 13 个, 五味子 5 个, 麦冬 7 个), 见图 1, 化合物见表 1。由此可知, 生脉散可以通过多种成分作用于 AS

疾病的多个相关靶点来发挥作用。



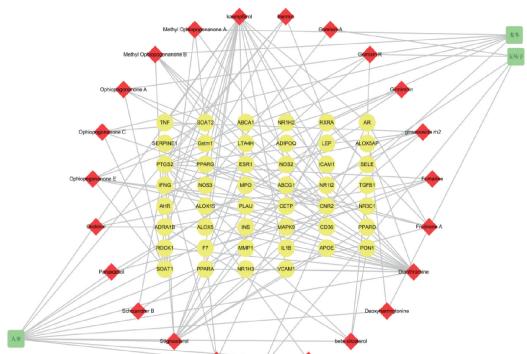
注: 红色代表生脉散靶点, 黄色代表疾病靶点, 中间橙色部分为生脉散和疾病共同靶点。

图 1 生脉散-动脉粥样硬化共同基因靶点

表 1 生脉散中 23 个化合物

序号	化合物	归属中药	靶点/个
1	石竹胺	人参	20
2	槲皮素	人参	17
3	豆甾醇	人参、麦冬	12
4	麦冬二氢异黄酮 E	麦冬	6
5	甲基麦冬黄烷酮 B	麦冬	6
6	人参皂苷 Rh2	人参	5
7	灌木远志酮 A	人参	5
8	β -谷甾醇	人参	5
9	戈米辛 R	五味子	4
10	蓝堇碱	人参	4
11	苏齐内酯	人参	4
12	马卡因	人参	4
13	麦冬黄烷酮 C	麦冬	4
14	麦冬高异黄酮 A	麦冬	4
15	麦冬二氢高异黄酮 A	麦冬	4
16	吉九里香碱	人参	3
17	脱氧三尖杉醋碱	人参、五味子	3
18	人参二醇	人参	3
19	红门兰酚	麦冬	3
20	戈米辛 A	五味子	2
21	五味子酯乙	五味子	2
22	当归酰戈米辛 O	五味子	2
23	花生四烯酸	人参	2

2.4 成分-靶点网络及靶点互作分析 将生脉散活性成分和作用靶点信息导入 Cytoscape3.6.1 软件, 构建生脉散治疗 AS 的“成分-靶点”网络图, 共包含 72 个节点 (23 个成分节点, 46 个基因节点, 3 个药物节点)、124 条边, 见图 2。在网络中, 一个节点的度 (degree) 表示网络中和节点相连路线的条数, 度值越大则表明该化合物发挥作用的可能性越大, 故图 1 中度值大于等于 5 (中位数) 的化合物有 8 个, 分别为羟基苯甲酸 (degree = 23)、山柰酚 (degree = 17)、豆甾醇 (degree = 12)、麦冬黄烷酮 E (degree = 6)、甲基麦冬黄烷酮 B (degree = 6)、人参皂苷 rh2 (degree = 5)、灌木远志酮 A (degree = 5)、 β -谷甾醇 (degree = 5), 可能是生脉散抗 AS 的重要成分。

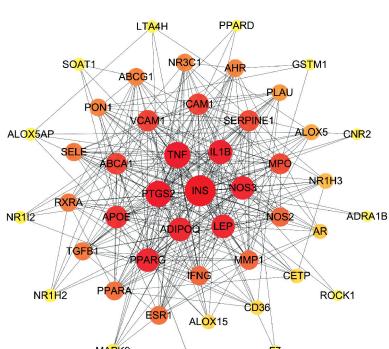


注：红色代表生脉散成分，黄色代表疾病靶点基因，绿色代表生脉散的3味中药，线条代表节点与节点之间的相互关系。

图2 生脉散化合物-疾病靶点互作网络

表2 22个核心靶点

序号	基因	名称	自由度	介度中心度	接近中心度
1	INS	胰岛素	39	0.225 772 58	0.882 352 94
2	TNF	肿瘤坏死因子	30	0.054 322 37	0.750 000 00
3	PTGS2	前列腺素内过氧化物合酶2	30	0.093 536 90	0.737 704 92
4	IL1B	白细胞介素-1β	26	0.023 031 82	0.703 125 00
5	PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体γ	25	0.026 514 85	0.692 307 69
6	ADIPOQ	脂联素	25	0.030 363 96	0.692 307 69
7	LEP	瘦素受体	25	0.017 923 08	0.692 307 69
8	NOS3	一氧化氮合酶	25	0.040 307 64	0.692 307 69
9	APOE	载脂蛋白E	23	0.029 160 00	0.671 641 79
10	VCAM1	血管细胞黏附分子-1	21	0.009 566 51	0.652 173 91
11	ABCA1	三磷酸腺苷结合盒转运体A1	21	0.060 602 83	0.642 857 14
12	ICAM1	细胞间黏附分子1	21	0.007 985 69	0.652 173 91
13	SERPINE1	纤溶酶原激活物抑制剂1	20	0.014 185 02	0.633 802 82
14	MPO	过氧化物酶	20	0.022 387 26	0.642 857 14
15	NOS2	一氧化氮合酶	17	0.003 712 12	0.608 108 11
16	IFNG	干扰素γ	17	0.000 970 55	0.608 108 11
17	MMP1	基质金属蛋白酶1	17	0.003 659 36	0.600 000 00
18	ESR1	雌激素受体	16	0.005 314 40	0.600 000 00
19	PPARA	过氧化物酶体增殖物激活受体α	16	0.009 844 81	0.608 108 11
20	RXRA	视黄酸受体RXR-α	15	0.016 867 10	0.584 415 58
21	TGFB1	转化生长因子β1	15	0.001 192 71	0.576 923 08
22	SELE	E-选择素	15	0.000 497 65	0.592 105 26



注：圆形节点颜色越红、面积越大，表示节点的自由度越大。

图3 生脉散核心靶点PPI网络

2.5 蛋白相互作用(PPI)网络 将46个共同靶点导入STRING中，构建生脉散治疗AS潜在靶点PPI网络，将结果以文本形式导出，然后导入Cytoscape3.6.1软件中，利用network analyzer插件进行网络拓扑分析，得到潜在靶点基因拓扑参数自由度(degree)、介度中心度(betweenness)和接近中心度(closeness)，自由度表示节点所包含的边的数目，靶点自由度越大，表明通过该靶点发挥作用的可能性越大。结果，自由度≥15(中位数)的靶点有22个，具体见表2，相互作用关系见图3。

2.6 GO功能富集分析 在DAVID数据库中对生脉散和AS的共同靶点进行GO功能富集分析，根据P<0.05确定了101个GO条目，其中与生物过程(BP)相关的条目73个；与细胞组成(CC)相关的条目7个，主要涉及细胞外空间、核、质膜外侧、高尔基体、细胞外基质等方面；与

分子功能(MF)相关的条目21个，主要涉及脂质代谢、炎症反应、信号传导、调节胰岛素分泌、血管收缩调节、平滑肌细胞增殖、雌激素、内皮细胞等方面，推测生脉散可能通过调节这些生物过程来起到治疗AS的作用，具体见表3。

2.7 KEGG通路富集分析 通过DAVID对46个靶点进行KEGG通路分析，得到35条生物学通路，根据P<0.05并结合相关文献进行筛选，得到AS相关通路22条，具体见表4。

3 讨论

本研究系统分析了生脉散(麦冬、人参、五味子)的有效成分，预测了治疗AS的相关靶点，构建了生脉散-AS-

表3 生脉散-AS-基因的生物学过程

类别	基因功能	P值
BP	胆固醇流出的积极调节	4.30×10^{-8}
BP	胆固醇体内平衡	7.80×10^{-8}
BP	胆固醇储存的负调节	1.60×10^{-7}
BP	胆固醇流出	4.90×10^{-7}
BP	类固醇激素介导的信号通路	2.20×10^{-5}
BP	调节胰岛素分泌	2.20×10^{-5}
BP	膜对膜对接	7.20×10^{-5}
BP	低密度脂蛋白颗粒重塑	1.20×10^{-4}
BP	胆固醇代谢过程	1.50×10^{-4}
BP	白三烯生物合成过程	3.30×10^{-4}
CC	细胞外空间	1.10×10^{-4}
CC	核	4.10×10^{-4}
CC	质膜外侧	5.60×10^{-4}
CC	高尔基体	5.90×10^{-3}
CC	细胞外基质	3.30×10^{-2}
MF	类固醇激素受体活性	4.80×10^{-10}
MF	序列特异性 DNA 结合	9.40×10^{-9}
MF	类固醇结合	4.10×10^{-5}
MF	锌离子结合	8.20×10^{-5}
MF	转录因子活性, 序列特异性 DNA 结合	5.60×10^{-4}

注: 限于篇幅, BP 只列出 P 值排名前十的, CC、MF 只列出 P 值排名前五的。

表4 生脉散-AS-基因通路富集分析 (P 值排名前十)

通路	P 值	基因
PPAR 信号通路	1.10×10^{-6}	PPARA, PPARD, CD36, PPARG, ADIPOQ, MMP1, NR1H3
胰岛素抵抗	1.50×10^{-6}	NR1H2, PPARA, CD36, TNF, INS, MAPK9, NOS3, NR1H3
非酒精性脂肪性肝 (NAFLD)	1.70×10^{-5}	LEP, PPARA, TNF, INS, MAPK9, ADIPOQ, TGFB1, NR1H3
脂肪细胞因子信号通路	3.20×10^{-5}	LEP, PPARA, CD36, TNF, MAPK9, ADIPOQ
TNF 信号通路	2.30×10^{-4}	VCAM1, ICAM1, TNF, PTGS2, MAPK9, SELE
癌症的途径	7.20×10^{-4}	AR, PPARD, ROCK1, PTGS2, PPARG, MAPK9, NOS2, TGFB1, MMP1
类风湿关节炎	1.00×10^{-3}	ICAM1, TNF, IFNG, TGFB1, MMP1
NF-κB 信号通路	1.20×10^{-3}	VCAM1, ICAM1, TNF, PTGS2, PLAU
HIF-1 信号通路	1.60×10^{-3}	INS, IFNG, SERPINE1, NOS3, NOS2
II 型糖尿病	2.10×10^{-3}	TNF, INS, MAPK9, ADIPOQ

过 GO 功能富集分析也提示生脉散治疗 AS 涉及上述生物学过程。此外, KEGG 通路富集分析结果显示生脉散可能通过 PPAR 信号通路、胰岛素抵抗、TNF 信号通路、核转录因子-κB (NF-κB) 信号通路起到治疗 AS 的作用。

目前认为, 炎症反应在 AS 病理过程中起着基础性作用^[18]。TNF 信号通路、NF-κB 信号通路的激活对促进 AS 发生发展起着至关重要的作用。TNF-α 是血管内皮细胞损伤或导致血管功能紊乱的重要炎症因子, 它可使血管损伤和血栓形成, 并能够激活诱导 NF-κB 入核, 激活 NF-κB 信号通路, 促进 TNF-α、IL-6、IL-8 等炎症因子的释放, 从而引起和加重机体炎症反应^[19]。有研究显示, 生脉散可以降低中暑大鼠血清白介素 1β (IL-1β)、IL-6、TNF-α 的水平, 预防中暑引起的低血压和脑缺血损害^[20]。邢清敏、陆曙等在利用生脉散干预扩张型心肌病大鼠模型的研究中发现, 生脉散可通过下调 Toll 样受体 4 (TLR-4) 和 NF-κB 的基因、蛋白表达, 从而抑制 TLR-4/NF-κB 信号通路, 降低炎

靶点网络。通过对生脉散-靶点网络分析得出生脉散治疗 AS 的主要成分是山柰酚、豆甾醇、麦冬黄烷酮 E、甲基麦冬黄烷酮 B、人参皂苷 rh2、β-谷甾醇等。山柰酚是人参的重要成分, 是一种有抗炎、抗氧化、抑制血栓形成和血小板活性等作用的黄酮类化合物^[11]; 有研究报道山柰酚具有很好的抗炎特性, 能够抑制促炎因子肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 释放, 增加抑炎因子白介素 10 (IL-10) 的表达和分泌^[12-13]; 山柰酚不仅可以保护低密度脂蛋白免受氧化, 还可以通过抑制巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取来预防 AS^[14]。此外, 山柰酚还能抑制凝血酶和 FXa 的酶活性, 起到抑制血栓形成和血小板活化的作用^[15], 而血小板聚集和血栓形成是 AS 的发病机制之一, 因此有一定的治疗 AS 的作用。豆甾醇为人参和麦冬共有成分, 它具有抑制血管紧张 II 刺激的 A7r5 大鼠大动脉血管平滑肌细胞增殖, 具有一定的抗 AS 的作用^[16]。甲基麦冬黄烷酮 B 是麦冬的有效成分, 能够显著下调促炎因子白细胞介素 6 (IL-6) 和白细胞介素 8 (IL-8) 的表达, 起到抗慢性炎症作用^[17]。

通过对生脉散核心靶点 PPI 网络进行拓扑分析, 共分析 22 个关键靶点, 这些靶点涉及脂质代谢、炎症反应、胰岛素分泌、细胞因子、细胞增殖与迁移等生物学过程。通

症因子 IL-6、TNF-α 的水平^[21]。本研究通过分析, 发现 TNF 是生脉散和 AS 的核心靶点, 结合既往研究, 生脉散可能通过调控 TNF-α 和 TNF 信号通路、NF-κB 信号通路抑制炎症反应。

胰岛素抵抗和 AS 的形成密切相关, 机体在发生胰岛素抵抗时, 胰岛素信号通路受损引起血管内皮功能紊乱和血管平滑肌细胞增殖和迁移、诱导细胞凋亡^[22-23]。而血管内皮功能受损和血管平滑肌细胞迁移增殖是 AS 的早期病理表现。吴小慧等实验研究显示生脉散能够降低 2 型糖尿病大鼠血清 TNF-α、IL-6、CRP 等的水平, 改善胰岛素抵抗, 并能够降低血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 起到抗 AS 作用^[24-25]。结合网络药理学研究, 生脉散和 AS 共同靶点涉及胰岛素抵抗、1 型糖尿病、2 型糖尿病。由此, 我们可以推测, 生脉散可以通过改善胰岛素抵抗或通过治疗糖尿病发挥防治 AS 的作用。

氧化应激损伤也是 AS 发病机制之一, 氧化应激能升

高氧化低密度脂蛋白水平，促进泡沫细胞形成，损害血管内皮细胞，促进炎症反应和细胞增殖、凋亡，从多个方面参与AS的发生发展^[26]。前期已有研究表明，生脉散提取物能够通过清除过氧化氢(H_2O_2)、活性氧(ROS)发挥抗氧化应激的作用^[27-28]。在慢性间歇性缺氧小鼠模型的实验中也证实了生脉散能降低丙二醛(MDA)，增加超氧化物歧化酶(SOD)水平，显示出良好的抗氧化活性^[29-30]。也有研究显示，加味生脉散能够延缓家兔AS斑块的形成，并能够降低甘油三酯(TG)的水平，提示加味生脉散具有调节血脂的作用^[31]。

过氧化物酶增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)主要有PPAR- α 、PPAR- β 和PPAR- γ 三种表型，其中PPAR- α 、PPAR- γ 与AS密切相关。研究表明，PPAR- α 和PPAR- γ 的激活能通过抑制血管内皮炎症反应，抑制细胞增殖和迁移，抑制单核细胞转化成泡沫细胞，减少血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达等多个方面，发挥抗AS的作用^[32]。此外激活的PPAR- α 在调节脂肪代谢，尤其是降低氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的浓度发挥着重要作用^[33]。本研究发现，PPAR- α 和PPAR- γ 是生脉散和动脉粥样硬化的共同作用靶点。因此我们推测，生脉散有可能通过调节PPAR信号通路调节脂质代谢，降低血脂水平，抑制炎症反应、细胞增殖和迁移、单核细胞转化等防治AS。

综上所述，本研究利用网络药理学研究方法，构建了生脉散-AS-靶点互作网络，通过分析得出，生脉散能够通过作用于胰岛素、肿瘤坏死因子等多个靶点，调节胰岛素信号通路，TNF信号通路、NF- κ B信号通路、PPAR信号通路等多条途径，发挥改善胰岛素抵抗，抑制炎症反应，调节脂质代谢、抗氧化应激等作用来防治动脉粥样硬化。该研究从整体水平，预测和分析了生脉散治疗动脉粥样硬化的作用机制，对于后续研究提供了很好的指导。

参考文献：

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告2017》概要[J].中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.
- [2] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [3] 丁忠仁.抗血小板药:现状、挑战及趋势[J].中山大学学报, 2018, 39(4): 481-492.
- [4] 郭丽丽, 王阶.中医药防治冠心病的特色和优势分析[J].时珍国医国药, 2016, 27(10): 2464-2465.
- [5] 张艳, 宫丽鸿, 礼海.浅谈动脉粥样硬化的中医病因病机[J].时珍国医国药, 2010, 21(5): 1125-1126.
- [6] 张京春, 谢元华.陈可冀院士辨治冠心病医案的数据挖掘[J].世界中西医结合杂志, 2008, 3(1): 4-5.
- [7] 邓铁涛.冠心病的辨证论治[C]//第十次中医药防治老年病学术交流会论文集.北京:中华中医药学会, 2012.
- [8] 陈海芳, 戚进, 余伯阳.生脉散中人参、麦冬和五味子提取物体外抗氧化作用[J].中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 37-42.
- [9] 汤化琪, 梁瑞敏, 陈宇, 等.BATMAN-TCM在线分析工具预测玄胡索散治疗骨关节炎作用及初步验证研究[J].中华中医药学刊, 2018, 36(1): 142-145.
- [10] Liang B, Li C, Zhao J. Identification of key pathways and genes in colorectal cancer using bioinformatics analysis [J]. Med Oncol, 2016, 33(10): 111.
- [11] Rajendran P, Rengarajan T, Nandakumar N, et al. Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders[J]. Eur J Med Chem, 2014, 86: 103-112.
- [12] Palacz-Wrobel M, Borkowska P, Paul-Samojedny M, et al. Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the gene expression and protein secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin-10 (IL-10) in RAW-264.7 macrophages [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1205-1212.
- [13] Devi K P, Malar D S, Nabavi S F, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 1-10.
- [14] Tu Y C, Lian T W, Yen J H, et al. Antiatherogenic effects of kaempferol and rhamnocitrin[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(24): 9969-9976.
- [15] Choi J H, Park S E, Kim S J, et al. Kaempferol inhibits thrombosis and platelet activation[J]. Biochimie, 2015, 115: 177-186.
- [16] Li C, Liu Y, Xie Z, et al. Stigmasterol protects against Ang II-induced proliferation of the A7r5 aortic smooth muscle cell-line [J]. Food Funct, 2015, 6(7): 2266-2272.
- [17] Kitahiro Y, Koike A, Sonoki A, et al. Anti-inflammatory activities of *Ophiopogonis Radix* on hydrogen peroxide-induced cellular senescence of normal human dermal fibroblasts [J]. J Nat Med, 2018, 72(4): 905-914.
- [18] Back M, Yurdagul A J, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(7): 1-18.
- [19] Zhang Y, Yang X, Bian F, et al. TNF-alpha promotes early atherosclerosis by increasing transcytosis of LDL across endothelial cells: crosstalk between NF- κ B and PPAR- γ [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 72: 85-94.
- [20] Wang N L, Chang C K, Liou Y L, et al. Shengmai San, a Chinese herbal medicine protects against rat heat stroke by reducing inflammatory cytokines and nitric oxide formation[J]. J Pharmacol Sci, 2005, 98(1): 1-7.
- [21] 邢清敏, 陆曙, 周永华, 等.生脉散对DCM大鼠的干预作用及对TLR-4/NF- κ B炎症信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 128-134.
- [22] Reusch J E, Draznin B B. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance [J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(4): 455-463.
- [23] Pansuria M, Xi H, Li L, et al. Insulin resistance, metabolic

- stress, and atherosclerosis [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2012, 74(4): 916-931.
- [24] 吴小慧, 刘菲, 段忠心. 生脉散对2型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞NF- κ B/I κ B及VEGF表达的影响 [J]. 山东医药, 2018, 58(48): 45-48.
- [25] 吴小慧, 刘菲, 段忠心. 生脉散对2型糖尿病大鼠炎症因子及胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(9): 895-899.
- [26] Gumanova N G, Klimushina M V, Gavrilova N E, et al. Combined markers of initial stages of coronary atherosclerosis [J]. *Biomed Khim*, 2017, 63(3): 272-277.
- [27] Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1190-1215.
- [28] Kattoor A J, Pothineni N, Palagiri D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.
- [29] Chai C Z, Mo W L, Zhuang X F, et al. Protective effects of Sheng-Mai-San on right ventricular dysfunction during chronic intermittent hypoxia in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 1-9.
- [30] Mo W L, Chai C Z, Kou J P, et al. Sheng-Mai-San attenuates contractile dysfunction and structural damage induced by chronic intermittent hypoxia in mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(10): 743-750.
- [31] 农慧, 盛庆寿, 农钊. 生脉散加味方抗家兔动脉粥样硬化的实验研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(4): 373-374.
- [32] Cheang W S, Tian X Y, Wong W T, et al. The peroxisome proliferator-activated receptors in cardiovascular diseases: experimental benefits and clinical challenges [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(23): 5512-5522.
- [33] Yu X H, Zheng X L, Tang C K. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in lipid metabolism and atherosclerosis [J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 71: 171-203.

基于网络药理学研究麻黄-桂枝药对治疗支气管炎的关键成分及协同作用机制

倪清华, 李春晖, 杨具洁, 李强, 孙继佳, 都广礼*, 董志颖*
(上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 目的 基于网络药理学研究麻黄-桂枝药对治疗支气管炎的关键成分及协同作用机制。方法 利用TCMSP、PubChem数据库收集整理麻黄、桂枝的主要化学成分,通过ACD/Labs软件对其进行ADMET筛选,将筛选所得活性成分导入SEA和HitPick在线系统进行靶点预测。从DisGeNET、GeneCards和OMIM搜索与支气管炎相关的疾病基因,并对潜在靶点进行识别。利用STRING及Cytoscape软件构建靶点蛋白的PPI网络,对靶点基因进行GO功能与KEGG通路的富集分析。利用SCP算法进行药对成分优化,通过网络扰动分析挖掘药对中协同治疗的有效成分组合,应用AutoDock Vina软件进行分子对接验证。结果 通过ADMET筛选出麻黄、桂枝治疗支气管炎的110种主要成分,识别到对应的85个作用靶点。通过PPI网络构建及模块分析,发现了麻黄、桂枝所调控的2个核心子模块。GO功能富集显示,麻黄、桂枝涉及33个主要生物功能,KEGG富集到18个相关的通路。从110种主要成分中优化得到覆盖85个靶点的22个核心成分集,发现麻黄中的7种成分与桂枝中6种成分之间存在着一定的协同组合效应。结论 麻黄与桂枝配伍用药在支气管炎相关疾病的治疗方面体现了中药多成分、多靶点、多途径的特点,本研究深入有效地从中药复方中挖掘关键核心成分,并揭示成分之间的协同机制,为阐释麻黄与桂枝协同治疗支气管炎疾病的作用机制与临床应用提供科学依据。

关键词: 麻黄-桂枝药对; 支气管炎; 关键成分; 协同作用机制; 网络药理学

中图分类号: R966 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)01-0246-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.050

收稿日期: 2020-08-24

基金项目: 国家中医药管理局炮制技术传承基地建设项目 (E2-F1702701)

作者简介: 倪清华 (1995—), 女, 硕士生, 从事中药炮制技术与文化传承研究。Tel: 13262983998, E-mail: niqinghua@163.com

*通信作者: 都广礼 (1970—), 男, 教授, 从事方剂配伍规律的理论和实验研究。Tel: 13916195505, E-mail: duguangli2002@126.com

董志颖 (1965—), 女, 副研究员, 从事中药炮制技术与文化传承研究。Tel: 13917161081, E-mail: bdwmx@163.com