

基于网络药理学探索养心消痹汤治疗冠心病稳定型心绞痛的作用机制



肖淼生^{1,2}, 姜永英², 杨丹², 朱晓旭², 王启斌¹, 陈黎^{1,3}, 郑涛^{1,3}

1. 湖北医药学院附属太和医院药学部 (湖北十堰 442100)
2. 湖北医药学院附属太和医院武当山院区药学部 (湖北十堰 442100)
3. 湖北医药学院附属太和医院武当中医药研究所 (湖北十堰 442100)

【摘要】目的 运用网络药理学方法探讨养心消痹汤治疗冠心病稳定型心绞痛的作用机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 检索养心消痹汤组方各味中药成分及其靶点信息, 利用 DrugBank 和 Therapeutic Target Database (TTD) 数据库收集冠心病稳定型心绞痛疾病靶点; 使用 STRING 数据库构建上述靶点信息蛋白质-蛋白质互作网络并导入 Cytoscape 软件进行分析与可视化图形构建。**结果** 获得养心消痹汤治疗冠心病稳定型心绞痛靶点信息共计 126 个, 相互作用关系 2 305 种, 度值排名靠前的化合物有槲皮素、山奈酚、木犀草素、 β -谷甾醇和丹参酮 IIA 等; GO 与 KEGG 分析结果显示养心消痹汤可能通过影响细胞组分运动、脂质定位、氧化应激、DNA 转录、凝血过程、三磷酸腺苷代谢、免疫与炎症反调控、钙离子转运等生物过程发挥治疗冠心病稳定型心绞痛作用, 缺氧诱导因子-1、Toll 样受体、C-型凝集素受体、流体剪切和动脉粥样硬化、辅助性 T 细胞 17/白细胞介素-17、T 细胞受体、肿瘤坏死因子、松弛素和晚期糖基化终产物及其受体信号通路可能参与该过程。**结论** 养心消痹汤治疗冠心病稳定型心绞痛的物质基础与机制可能与上述化学成分及相关生物学过程与信号通路有关。

【关键词】 养心消痹汤; 稳定型心绞痛; 冠心病; 网络药理学; 作用机制; 槲皮素; 山奈酚; 木犀草素; β -谷甾醇; 丹参酮 IIA

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A

Study on the mechanism of Yangxin Xiaobi decoction in the treatment of stable angina pectoris based on network pharmacology

XIAO Miaosheng^{1,2}, JIANG Yongying², YANG Dan², ZHU Xiaoxu², WANG Qibin¹, CHEN Li^{1,3}, ZHENG Tao^{1,3}

1. Department of Pharmacy, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442100, Hubei Province, China

2. Department of Pharmacy, Wudang Mountain Campus of Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442100, Hubei Province, China

3. Institute of Wudang Traditional Chinese Medicine, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442100, Hubei Province, China

Corresponding author: ZHENG Tao, Email: ztice@foxmail.com

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202403201

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81703582); 湖北省自然科学基金项目 (2016CFB153、2020CFB713)

通信作者: 郑涛, 博士, 副主任药师, Email: ztice@foxmail.com

【Abstract】Objective To investigate the mechanism of Yangxin Xiaobi decoction in the treatment of stable angina pectoris by network pharmacology. **Methods** The main active components and its predicted targets of Yangxin Xiaobi decoction were screened in Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP). The related therapeutic targets of stable angina pectoris were obtained from DrugBank and Therapeutic Target Database (TTD). Subsequently, protein-protein interaction network were constructed by STRING database, and the network diagrams of active ingredient-therapeutic targets of stable angina pectoris target were drawn using Cytoscape software. **Results** A total of 126 targets of Yangxin Xiaobi decoction in the treatment of stable angina pectoris were screened, and 2 305 interactions were obtained. According to their degree values, quercetin, kaempferol, luteolin, β -sitosterol and tanshinone IIA were the top 5 compounds in the network. The results of GO and KEGG analysis showed that Yangxin Xiaobi decoction might exert beneficial effects on stable angina pectoris by affecting the biological processes including movement of cell components, lipid localization, oxidative stress, DNA transcription, coagulation process, adenosine triphosphate metabolism, anti-regulation of immunity and inflammation, calcium ion transport, etc. Furthermore, the hypoxia inducible factor-1, Toll-like receptors, C-type lectin receptors, fluid shear and atherosclerosis, T helper cell 17/interleukin-17, T cell receptors, tumor necrosis factor, relaxin, advanced glycation end products and the signaling pathways of its receptor may get involved in the process. **Conclusion** The material basis and mechanism of Yangxin Xiaobi decoction in treating stable angina pectoris may be related to the the above-mentioned chemical components and related-biological processes and signaling pathways.

【Keywords】 Yangxin Xiaobi decoction; Stable angina pectori; Coronary heart disease; Network pharmacology; Mechanism; Quercetin; Kaempferol; Luteolin; β -sitosterol; Tanshinone IIA

我国心血管疾病患病人数已高达 2.9 亿，其中包括约 1 100 万的冠状动脉粥样硬化性心脏病（以下简称“冠心病”）患者^[1]。稳定型心绞痛是冠心病的主要症状，主要表现为胸痛，其发生原因与心肌暂时性供血不足有关^[2]。研究表明，冠状动脉粥样硬化是冠心病发生发展的病理学基础，脂质代谢紊乱、血栓形成、炎症反应、血管平滑肌细胞和内皮细胞功能受损、肥胖、饮食习惯、基础疾病、性别、年龄等因素与冠状动脉粥样硬化斑块形成过程密切相关^[3]。

中医理论认为稳定型心绞痛属于“胸痹”范畴，治疗该症的关键在于活血化瘀兼益气^[4]。养心消痹汤是一种由人参、三七、红花、薤白、丹参、川芎、水蛭、郁金、木香和桂枝 10 味药材组成，并根据患者证候略作调整的中药汤剂^[5]。湖北医药学院附属太和医院武当山院区研究者曾在 2012—2013 年对养心消痹汤结合内关穴位埋线法治疗稳定型心绞痛的临床疗效进行了观察，结果发现该法疗效显著，总有效率优于对照组^[6]。

但受制于该方组分的复杂性和当前研究资料的局限性，养心消痹汤治疗稳定型心绞痛的药效学物质基础及其药理学作用机制尚不清楚。

网络药理学是一种基于系统生物学、基因组学和蛋白组学等理论、运用计算模拟和大数据分析技术揭示药物-靶点-疾病间互作关系的研究方法与技术，近年来在中药药效物质基础和药理学作用机制研究应用方面快速发展^[7]。本研究主要内容为通过运用网络药理学方法，对养心消痹汤治疗稳定型心绞痛的药效学物质基础及其作用机制进行探讨，以期为其后续研究与应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 养心消痹汤有效成分及其靶点筛选

登陆中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <https://tcmssp.com/tcmssp.php>)，分别检索养心消痹汤

组方各味药材, 得到各药材的化合物成分信息, 设置“分子量 (molecular weight, MW) < 500, 口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) > 30%, 类药性 (drug like, DL) > 0.18”的筛选参数后^[8], 下载符合条件的化合物及其靶点信息。查询《中国药典 (2020 版)》收录的关于养心消痹汤各味药材的质量控制指标性成分, 并在 TCMSP 数据库中检索靶点信息。合并上述成分与靶点信息数据并去除重复值。利用 Cytoscape 3.8.2 中的“Analyze Network”功能对获得的化合物及其靶点信息进行可视化分析。

1.2 冠心病稳定型心绞痛靶点收集

登陆 DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>), 检索“Chronic Stable Angina Pectoris”项下治疗药物的靶点信息。登陆 Therapeutic Target Database (TTD) 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>), 以“BA40:Angina pectoris”检索疾病靶点信息, 并将靶点信息在 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中转换为 UniProt 编码信息。登陆 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>), 检索“Stable Angina”疾病靶点, 下载数据后设定相关度分值 > 3 进行筛选, 删除低分值靶点数据。合并上述靶点数据并去除重复值, 得到稳定型心绞痛疾病靶点。

1.3 网络构建与分析

将养心消痹汤的成分-靶点和冠心病稳定型心绞痛治疗靶点信息分别导入 STRING 数据库 (<https://www.string-db.org/>), 设定物种为“Homo sapiens”, 然后进行蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction network, PPI) 网络构建。下载上述 PPI 数据文件, 导入 Cytoscape 软件进行分析与可视化网络图构建。利用 Cytoscape 软件中 Merge 功能对上述两个 PPI 网络交集数据进行提取, 得到养心消痹汤治疗冠心病稳定型心绞痛的靶点信息。利用 Cytoscape 软件对上述交集数据进行分析与可视化呈现。韦恩图使用在线工具 (<https://app.diagrams.net/>) 制作。

1.4 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

利用 Cytoscape 软件中的 ClueGO 2.5.7^[9] 插件和 CluePedia 1.5.7^[10] 插件对养心消痹汤治疗冠心病稳定型心绞痛靶点分别进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析。

1.5 分子对接分析

本研究对养心消痹汤核心成分槲皮素 (comp3)、山奈酚 (comp8)、木犀草素 (comp1) 与靶点雄激素受体 (androgen receptor, AR)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF β 1)、前列腺素内过氧化物合成酶 (prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS) 2 进行了分子对接分析: 从 PubChem 数据库获取成分 SDF 文件, 从蛋白质结构数据库 (Protein Data Bank, PDB) 获取靶点蛋白结构, 使用 PyMol 软件处理分子后用 AutoDock Tools 进行加氢与电荷处理, 利用 PyRx 软件进行分子对接并输出结果, 利用 PyMol 软件进行结果可视化处理。

2 结果

2.1 养心消痹汤的成分-靶点信息

在 TCMSP 数据库中, 除水蛭未被收录外, 其余各味药材均可检索, 共计查询得到符合条件的化合物 138 个, 从《中国药典》中查询得到的指标性成分为 8 个。其中, 按 OB 值排名前 20 名的化合物见表 1。OB 值为重要的药理学参数, 是评价药物能否发挥药效重要指标。以上述全部化合物为检索对象, 在 TCMSP 数据库中进行检索, 得到具有靶点信息的化合物共计 105 个, 获得靶点共计 257 个, 对具有靶点信息的化合物再次按 OB 值排名, 前 20 名的化合物见表 2。

将上述化合物及其靶点信息导入 Cytoscape 软件进行可视化网络图构建后发现, 该网络包含 362 个网络节点, 1 384 种相互作用关系, 特征路径长度为 3.041, 网络密度为 0.021, 网络中心度为 0.374, 平均相邻节点度为 7.646。度 (degree) 值反映了化合物与靶点之间的连接度, 按该值排名前 5 名的化合物依次是槲皮素 (comp3)、山奈酚 (comp8)、木犀草素 (comp1)、丹参酮 IIA (comp97) 和黄芩苷 (comp36), 具体见图 1。

2.2 冠心病稳定型心绞痛治疗靶点

将 DrugBank、TTD 和 GeneCards 数据库中得到的冠心病稳定型心绞痛靶点合并后, 去掉重复值, 得到 1 035 个蛋白靶点信息。

2.3 养心消痹汤成分靶点和冠心病稳定型心绞痛治疗靶点网络分析

将 STRING 数据库的检索结果导入 Cytoscape

软件中进行分析后发现, 养心消痹汤成分靶点的 PPI网络包含 254 个节点和 4 879 种相互作用关系。取该网络与上述养心消痹汤成分靶点 PPI 网络交

集后可得该药物治疗冠心病稳定型心绞痛的靶点信息 (图 2 和图 3), 该网络包含 126 个节点和 2 305 种相互作用关系。

表1 TCMSP数据库中可查询的养心消痹汤化学成分 (按OB值排名前20)

Table 1. Yangxin Xiaobi decoction's searchable chemical components in the TCMSP database (Top 20 by OB value)

序号	药物	Mol ID	化合物名称	分子量	OB (%)
1	郁金	MOL004313	zedoarolide B	282.37	135.56
2	薤白	MOL000483	N-顺式-阿魏酰酪胺	313.38	118.35
3	薤白	MOL000631	N-顺式-对香豆酰酪胺	283.35	112.90
4	郁金	MOL004305	zedoalactone A	266.37	111.43
5	丹参	MOL007064	przewalskin B	330.46	110.32
6	丹参	MOL007132	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl) acryloyl]oxy-propionic acid	360.34	109.38
7	郁金	MOL004306	zedoalactone B	280.35	103.59
8	人参	MOL005314	celabenzine	379.55	101.88
9	丹参	MOL007140	(Z)-3-[2-[(E)-2-(3,4-dihydroxyphenyl) vinyl]-3,4-dihydroxy-phenyl] acrylic acid	314.31	88.54
10	郁金	MOL004311	zedoarolide A	296.35	87.97
11	薤白	MOL000332	N-反式-对香豆酰酪胺	283.35	85.63
12	郁金	MOL004309	zedoalactone E	264.35	85.16
13	丹参	MOL007150	丹参二醇A	312.34	75.39
14	丹参	MOL007058	醛基丹参酮	290.28	73.44
15	丹参	MOL007120	丹参醌新酮II	312.39	71.03
16	薤白	MOL002341	橙皮素	302.30	70.31
17	川芎	MOL000433	叶酸	441.45	68.96
18	丹参	MOL007105	表丹参螺缩酮内脂	284.38	68.27
19	木香	MOL010828	莱菔苦素	346.41	67.50
20	郁金	MOL004291	oxycurcumenol	250.37	67.06

表2 TCMSP数据库养中具有靶点信息的养心消痹汤化学成分 (按OB值排名前20)

Table 2. Yangxin Xiaobi decoction's chemical components with target information in the TCMSP database (Top 20 by OB value)

序号	药物	Mol ID	化合物名称	分子量	OB (%)
1	薤白	MOL000483	N-顺式-阿魏酰酪胺	313.38	118.35
2	薤白	MOL000631	N-顺式-对香豆酰酪胺	283.35	112.90
3	丹参	MOL007064	przewalskin B	330.46	110.32
4	丹参	MOL007132	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid	360.34	109.38
5	薤白	MOL000332	N-反式-对香豆酰酪胺	283.35	85.63
6	丹参	MOL007150	丹参二醇A	312.34	75.39
7	丹参	MOL007058	醛基丹参酮	290.28	73.44
8	丹参	MOL007120	丹参醌新酮II	312.39	71.03
9	薤白	MOL002341	橙皮素	302.30	70.31
10	川芎	MOL000433	叶酸	441.45	68.96
11	丹参	MOL007105	表丹参螺缩酮内脂	284.38	68.27
12	木香	MOL010828	莱菔苦素	346.41	67.50
13	人参	MOL005308	阿朴天仙子碱	271.34	66.65
14	川芎	MOL002140	川芎啉	264.30	65.95

续表2

序号	药物	Mol ID	化合物名称	分子量	OB (%)
15	人参	MOL005321	灌木远志酮 A	264.24	65.90
16	丹参	MOL007155	丹参醌IIB	310.37	65.26
17	丹参	MOL007130	prolithospermic acid	314.31	64.37
18	丹参	MOL007068	紫丹参乙素	292.30	62.24
19	红花	MOL002712	6-羟基山奈酚	302.25	62.13
20	丹参	MOL000569	间双没食子酸	322.24	61.85

进一步导入化学成分信息后可构建出养心消痹汤成分作用于稳定型心绞痛靶点的 PPI 网络图 (图4)。此网络包含个 226 节点和 1 452 种相互作用关系。按 degree 值排名前 10 的化合物依次是槲皮素 (comp3)、山奈酚 (comp8)、木犀草素 (comp1)、β-谷甾醇 (comp6)、丹参酮 IIA (comp97)、丹参新醌 D (comp72)、

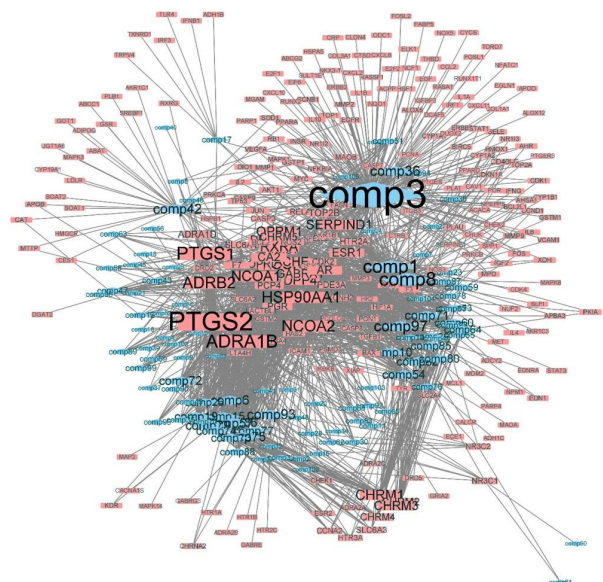


图1 养心消痹汤成分-靶点网络

Figure 1. Ingredient- target network of Yangxin Xiaobi decoction

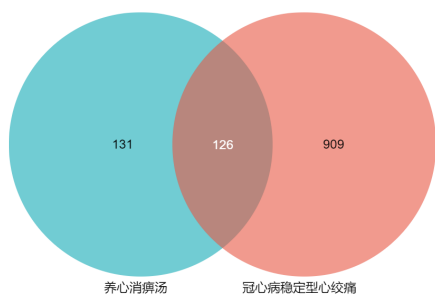


图2 药物与疾病靶点的韦恩图

Figure 2. Venn diagram of drugs and disease targets

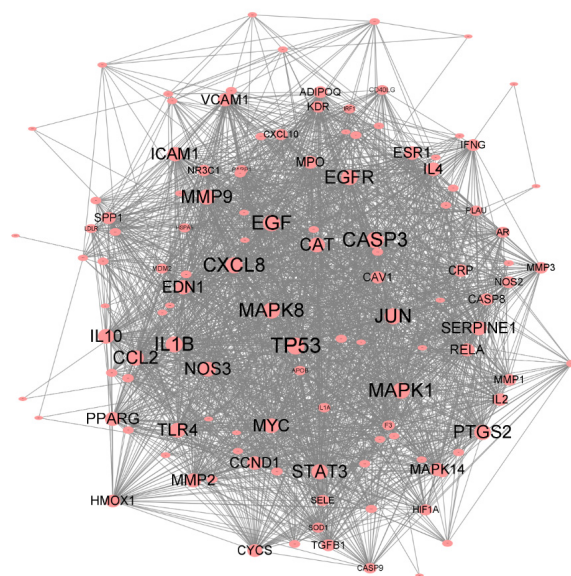


图3 养心消痹汤成分-靶点与稳定型心绞痛靶点网络交集

Figure 3. The network intersection of ingredient-target of Yangxin Xiaobi decoction and targets of stable angina pectoris

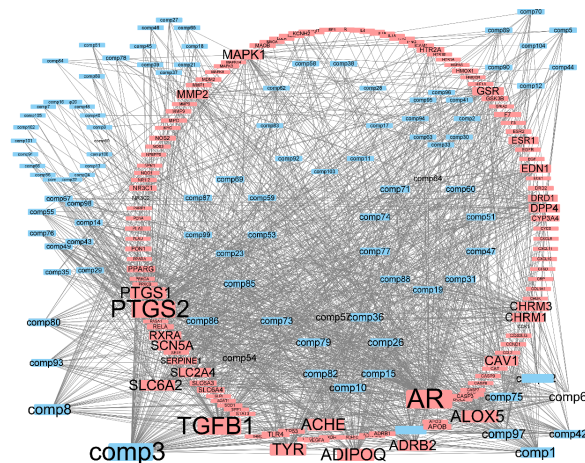


图4 养心消痹汤成分作用于稳定型心绞痛靶点的 PPI网络

Figure 4. The PPI network of intersection target of Yangxin Xiaobi decoction active ingredient in the treatment stable angina pectoris targets

柚皮素 (comp42)、二氢丹参内酯 (comp75)、豆甾醇 (comp10) 和黄芩苷 (comp36)。按 degree 值排名前 20 的治疗靶点信息依次是 AR、TGF- β 1、PTGS2、花生四烯酸 5-脂氧合酶 (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5)、脂联蛋白的 C1Q 和胶原结构区域 (adiponectin, C1Q and collagen domain containing, ADIPOQ)、乙酰胆碱酯酶 (acetyl cholinesterase, AChE)、酪氨酸酶 (tyrosinase, TYR)、PTGS1、溶质载体家族 6 (神经递质转运蛋白, 去甲肾上腺素), 成员 2 [solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2, SLC6A2]、肾上腺素能受体 β 2 (adrenergic receptor β 2, ADRB2)、丝裂原激活的蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、caveolin 1 (CAV1)、钠电压门控通道 α 亚基 5 (sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, SCN5A)、溶质载体家族 2 (神经递质转运蛋白, 去甲肾上腺素), 成员 4 [solute carrier family 2 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 4, SLC2A4]、胆碱能受体毒蕈碱 (cholinergic receptor muscarinic, CHRM) 3、CHRM1、视黄醇 X 受体 α (retinoid X receptor alpha, RXR α)、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2)、二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase IV, DPP4) 和内皮素 1 (endothelin 1, EDN1)。

2.4 GO功能与KEGG通路富集分析结果

GO 功能富集分析结果显示, 养心消痹汤治疗冠心病稳定型心绞痛靶点富集结果为 43 条, 包含 19 个生物学过程, 主要为细胞组分运动、脂质定位、氧化应激、DNA 转录因子调控、凝血过程、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 代谢调控、免疫与炎症反应调控、胞内钙离子转运、细胞衰老等, 具体见图 5。进一步的分析得到 KEGG 通路 28 条, 主要相关通路有晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)、流体剪切和动脉粥样硬化、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL)-17、缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)-1、松弛素、Toll 样受体、辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 细胞分化、C-型凝集素受体、T 细胞受体等信号, 具体见图 6。

2.5 分子对接结果分析

分子对接结果显示养心消痹汤核心成分槲皮素、山奈酚、木犀草素与靶点 AR、TGFB1、PTGS2 间均存在结合关系, 结合能最高为 -6.7 kcal/mol (quercetin-TGFB1), 结合能最低的为 -9.7 kcal/mol (quercetin-PTGS2), 一般认为结合能小于 -5.0 kcal/mol 代表对接分子间存在较好结合关系。具体结果见表 3 和图 7。

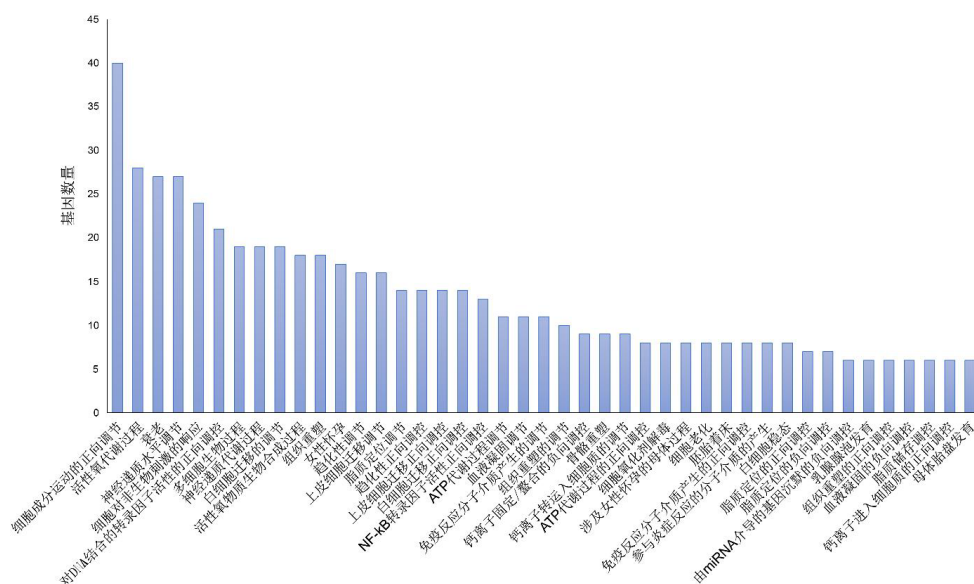


图5 养心消痹汤成分作用于稳定型心绞痛靶点GO分析结果

Figure 5. The GO enrichment analysis of intersection targets of Yangxin Xiaobi decoction active ingredient in the treatment stable angina pectoris

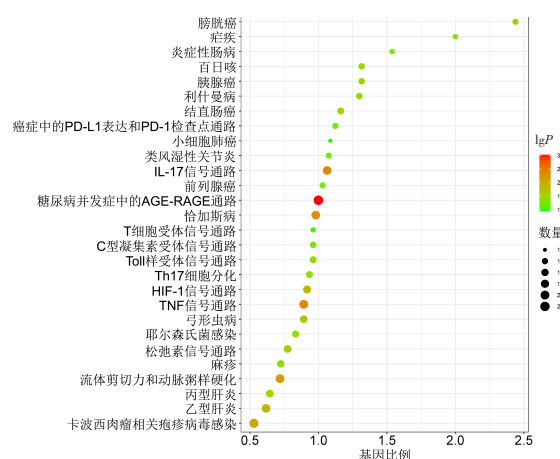


图6 养心消痹汤成分作用于稳定型心绞痛靶点 KEGG分析结果

Figure 6. The KEGG diagram of intersection target of Yangxin Xiaobi decoction active ingredient in the treatment of stable angina pectoris

表3 养心消痹汤核心成分与靶点的分子对接结果
Table 3. The molecular docking results of the core ingredient and targets of Yangxin Xiaobi decoction

成分	靶点	结合能 (kcal/mol)
槲皮素	AR	-8.6
	TGFB1	-6.7
	PTGS2	-9.7
山奈酚	AR	-8.4
	TGF-β1	-6.9
	PTGS2	-9.5
木犀草素	AR	-8.9
	TGF-β1	-7.0
	PTGS2	-9.6

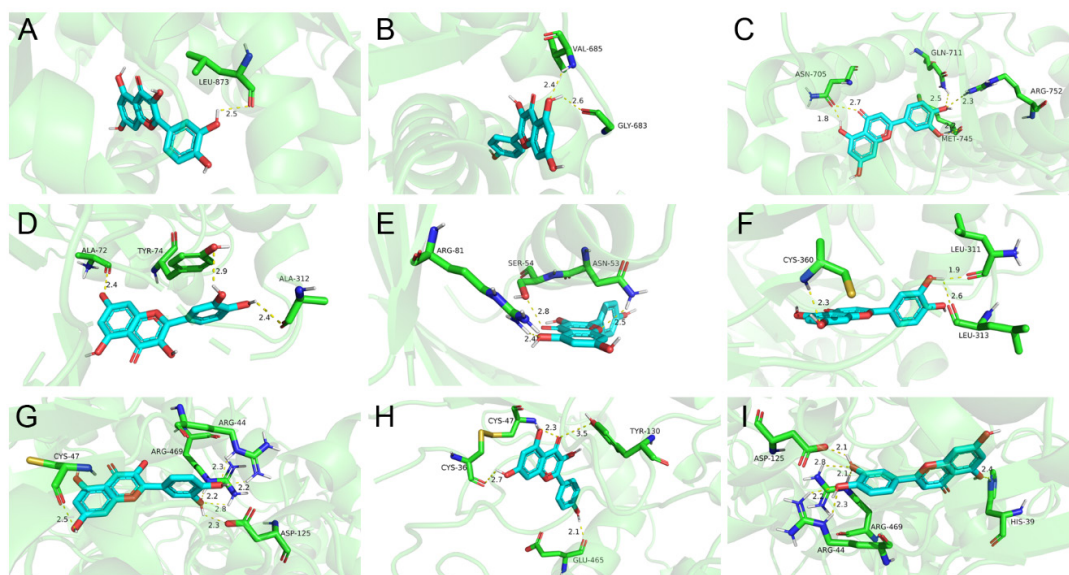


图7 养心消痹汤核心成分与靶点的分子对接模式图

Figure 7. The molecular docking model diagram of the core ingredient and targets of Yangxin Xiaobi decoction

注: A. 槲皮素-AR; B. 山奈酚-AR; C. 木犀草素-AR; D. 槲皮素-TGFB1; E. 山奈酚-TGF-β1; F. 木犀草素-TGF-β1; G. 槲皮素-PTGS2; H. 山奈酚-PTGS2; I. 木犀草素-PTGS2。

3 讨论

本文结果表明, 养心消痹汤中含有的槲皮素、山奈酚、木犀草素、β-谷甾醇和丹参酮 IIA 等化合物可能构成了该汤剂治疗稳定型心绞痛的药理学物质基础。上述多种成分可能通过影响 AGE-RAGE、流体剪切和动脉粥样硬化、TNF、IL-17、HIF-1、松弛素、Toll 样受体、Th17 细胞分

化、C-型凝集素受体、T 细胞受体等信号通路发挥治疗稳定型心绞痛作用, 其中较为重要的靶点有 AR、TGF-β1 和 PTGS2 等。分子对接测试结果表明养心消痹汤核心成分与关键靶点间均存在较好结合关系。

槲皮素^[11] 和山奈酚^[12] 可通过缓解炎症反应发挥对冠心病的治疗作用, 其中槲皮素的作用机制可能与抑制核因子 κB (nuclear factor-κB,

NF- κ B) 活性有关^[11]; 木犀草素则被认为可通过抑制 NF- κ B 介导的炎症反应和激活核转录因子 NF-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 介导的抗氧化反应过程发挥治疗糖尿病性心肌病的作用^[13]。而丹参类中药制剂 (如丹红注射液、丹参注射液、丹参酸盐注射液、复方丹参注射液、丹参酮磺酸钠注射液等) 在国内临床实践中广泛用于冠心病所致的稳定型心绞痛的治疗, 其主要活性成分为丹参酮 IIA^[14]。综合以上证据和本文分析结果可以推测, 上述化合物可能在养心消痹汤发挥治疗稳定型心绞痛过程中发挥了重要作用。

稳定型心绞痛的发生机制可能与血管舒张性能下降、粥样斑块形成、异常重塑等结构性改变以及血管平滑肌与内皮功能紊乱等功能性改变有关^[15]。本文对养心消痹汤治疗稳定型心绞痛靶点进行富集后得到了其参与调控的具体生物学过程, 如细胞组分运动、脂质定位、氧化应激、DNA 转录因子调控、凝血过程、ATP 代谢调控、免疫与炎症反应调控、胞内钙离子转运、细胞衰老等。这些过程与稳定型心绞痛发生的病理学过程密切相关。此外, 本文也明确了养心消痹汤干预上述过程的信号通路有 HIF-1 信号通路、Toll 样受体信号通路、C-型凝集素受体信号通路、流体剪切和动脉粥样硬化相关通路、Th17/IL-17 信号通路、T 细胞受体信号通路、TNF 信号通路、松弛素信号通路和 AGE-RAGE 信号通路等。针对这些信号通路进行干预是目前治疗心血管疾病的有效策略。例如, 抑制 TNF 信号通路可有效减少载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)^{-/-} 小鼠胸主动脉粥样斑块的形成^[16], 缓解血管内皮细胞氧化应激并改善其 ATP 代谢调控可显著改善血管内皮功能^[17]。

在既往研究中, 本课题组对养心消痹汤结合内关穴位埋线治疗稳定型心绞痛的临床疗效进行了观察。结果发现与对照组相比, 该法疗效显著, 总有效率优于对照组, 使用养心消痹汤治疗可有效降低患者血脂^[18]和血清 IL-6 水平^[5], 并提高红细胞超氧化物歧化酶活性和减少丙二醛生成^[19]。这些结果与本文分析得出的养心消痹汤可影响脂质代谢、免疫与炎症及氧化应激反应的结论是相符合的, 但其具体分子机制有待进一步通过整体动物实验和离体细胞实验加以证实。总之,

本文通过运用网络药理学方法对养心消痹汤治疗稳定型心绞痛的药效学物质基础与作用机制进行了初步剖析, 分析结果将为该汤剂在制备工艺建立、质量标准确定和药理作用机制揭示等方面的研究提供参考。

参考文献

- 1 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209–220. [Hu SS, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(3): 209–220.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001).
- 2 Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics–2020 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141(9): e139–e596. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000757](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757).
- 3 Shao C, Wang J, Tian J, et al. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1177: 1–36. DOI: [10.1007/978-981-15-2517-9_1](https://doi.org/10.1007/978-981-15-2517-9_1).
- 4 李慧敏, 熊兴江, 赵晖, 等. 近 3 年中医药治疗稳定型心绞痛随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(7): 606–616. [Li HM, Xiong XJ, Zhao H, et al. Analysis of outcomes used in RCTs of traditional Chinese medicine on stable angina pectoris in the past 3 years[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 43(7): 606–616.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2157.2020.07.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2157.2020.07.013).
- 5 姜永英, 文随生, 苏仁强, 等. 养心消痹汤结合内关穴位埋线对稳定型心绞痛患者血清白介素-6 水平的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(11): 8–9. [Jiang YY, Wen SS, Su RQ, et al. Effect of Yangxinxiabi decoction combined with Neiguan acupoint catgut embedding therapy on serum IL-6 level in patients with stable angina pectoris[J]. Hubei Journal of TCM, 2014, 36(11): 8–9.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-HBZZ201411001.htm>.
- 6 苏仁强, 李伟华, 张森, 等. 养心消痹汤结合内关穴位埋线治疗稳定型心绞痛临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(5): 15–16. [Su RQ, Li WH, Zhang S, et al. Clinical observation of Yangxinxiabi decoction combined with thread-embedding in Neiguan for stable angina[J]. Hubei Journal of TCM, 2014, 36(5): 15–16.] <https://www.cnki.com>.

- [cn/Article/CJFDTOTAL-HBZZ201405010.htm](https://doi.org/10.1038/aps.2017.191).
- 7 涂慧, 陈林, 周代俊, 等. 基于指纹图谱和网络药理学对经典名方五味消毒饮质量标志物的预测分析 [J]. 中国药师, 2024, 27(4): 557–569. [Tu H, Chen L, Zhou DJ, et al. Quality marker prediction analysis of Wuwei disinfection decoction based on fingerprint and network pharmacology[J]. *China Pharmacist*, 2024, 27(4): 557–569.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202401123](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202401123).
 - 8 肖娟兰, 张东旭, 赵鹿, 等. 基于网络药理学和分子对接法探讨安神补心六味丸治疗冠心病的作用机制[J]. 中国药师, 2021, 24(7): 240–252. [Xiao JL, Zhang DX, Zhao L, et al. Mechanism of Anshen Buxin six pills in the treatment of coronary heart disease based on network pharmacology and molecular docking[J]. *China Pharmacist*, 2021, 24(7): 240–252.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.07.007](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.07.007).
 - 9 Bindea G, Mlecnik B, Hackl H, et al. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks[J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(8): 1091–1093. DOI: [10.1093/bioinformatics/btp101](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp101).
 - 10 Bindea G, Galon J, Mlecnik B. CluePedia Cytoscape plugin: pathway insights using integrated experimental and in silico data[J]. *Bioinformatics*, 2013, 29(5): 661–663. DOI: [10.1093/bioinformatics/btt019](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt019).
 - 11 Chekalina N, Burmak Y, Petrov Y, et al. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF- κ B in stable coronary artery disease[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(5): 593–597. DOI: [10.1016/j.ihj.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.04.006).
 - 12 Dabeek WM, Marra MV. Dietary quercetin and kaempferol: bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2288. DOI: [10.3390/nu11102288](https://doi.org/10.3390/nu11102288).
 - 13 Li L, Luo W, Qian Y, et al. Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152774. DOI: [10.1016/j.phymed.2018.11.034](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.11.034).
 - 14 Zhang GX, Zhang YY, Zhang XX, et al. Different network pharmacology mechanisms of Danshen-based Fangjis in the treatment of stable angina[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 952–960. DOI: [10.1038/aps.2017.191](https://doi.org/10.1038/aps.2017.191).
 - 15 Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need[J]. *Heart*, 2018, 104(4): 284–292. DOI: [10.1136/heartjnl-2017-311446](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446).
 - 16 Zhang Y, Yang X, Bian F, et al. TNF- α 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. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.02.012).
 - 17 Xing SS, Yang XY, Zheng T, et al. Salidroside improves endothelial function and alleviates atherosclerosis by activating a mitochondria-related AMPK/PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 72: 141–152. DOI: [10.1016/j.vph.2015.07.004](https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.07.004).
 - 18 李汉源, 张森, 苏仁强, 等. 养心消痹汤结合内关穴埋线对稳定型心绞痛患者血脂的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(12): 8–9. [Li HY, Zhang S, Su RQ, et al. Effect of Yangxin Xiaobi decoction combined with Neiguan acupoint catgut embedding therapy on blood lipids in patients with stable angina pectoris[J]. *Hubei Journal of TCM*, 2014, 36(12): 8–9.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-HBZZ201412004.htm>.
 - 19 苏仁强, 李伟华, 张森, 等. 养心消痹汤结合内关穴埋线对稳定型心绞痛患者血清超氧化物歧化酶和丙二醛水平的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(8): 3–5. [Su RQ, Li WH, Zhang S, et al. Effect of Yangxin Xiaobi decoction combined with Neiguan acupoint catgut embedding on serum SOD and MDA levels in patients with stable angina pectoris[J]. *Hubei Journal of TCM*, 2014, 36(8): 3–5.] DOI: [1000-0704\(2014\)08-0003-03](https://doi.org/10.1000-0704(2014)08-0003-03).

收稿日期: 2024 年 03 月 27 日 修回日期: 2024 年 06 月 21 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳