

从“瘀毒”论治冠心病的古方用药规律及其作用机制探索[△]

刘萍^{1*}, 贡磊磊², 高宏杰^{1#}, 张一颖^{1#} (1. 中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 100700; 2. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部, 北京 100026)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)11-1323-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.007



摘要 目的:应用数据挖掘和网络药理学研究方法,探讨从“瘀毒”论治冠心病的古方中药配伍规律并挖掘其核心中药组,探索核心中药组的作用机制。方法:利用古今医案云平台对从数据库中提取的古方进行数据挖掘,提取核心中药组,应用网络药理学方法探究其治疗冠心病的作用机制。结果:提取得到古方 208 首。其中,频次排序居前 3 位的中药为当归、川芎、人参,四气包含温、平、微寒、寒、微温等,五味以辛、苦、甘为主,归经以肝、脾经为主,得到的核心中药组为人参、当归、川芎。核心中药组共有中药活性成分 28 个,中药活性成分靶点 685 个,疾病靶点 1 450 个,共同靶点 190 个。核心靶点为白细胞介素 6、肿瘤坏死因子、蛋白激酶 B1 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 等 40 个,当归-人参-川芎核心中药组治疗冠心病是通过多通路来发挥作用的。结论:从“瘀毒”论治冠心病的古方通过多成分、多靶点、多通路发挥治疗冠心病的作用,其作用机制与现代研究中的“瘀毒理论”“炎症反应学说”具有相通之处,可为今后的相关研究提供可靠的理论基础。

关键词 冠心病; 瘀毒; 数据挖掘; 网络药理学; 作用机制

Medication Rules and Mechanism of Ancient Prescription in the Treatment of Coronary Heart Disease from the Theory of “Stasis Toxin”[△]

LIU Ping¹, GONG Leilei², GAO Hongjie¹, ZHANG Yiyi¹ (1. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** According to research methods of data mining and network pharmacology, to probe into the medication rules and mechanism of ancient traditional Chinese medicine prescription in the treatment of coronary heart disease from the theory of “Stasis Toxin”, and to explore its core traditional Chinese medicine group and mechanism of action. **METHODS:** The ancient prescriptions extracted from the literature database were data-mined by using the Cloud Platform of Ancient and Modern Medical Cases, and the core group of traditional Chinese medicines was extracted. The mechanism in the treatment of coronary heart disease was investigated by network pharmacology. **RESULTS:** Totally 208 ancient prescriptions were extracted. Among them, the top three ranked by frequency of traditional Chinese medicines were *Angelicae sinensis radix*, *Chuanxiong rhizoma*, and *Panax ginseng C. A. Mey*. The four Qi contained warmth, calmness, slight coldness, coldness, and slight warmth. The five flavors were mainly pungent, bitter, and sweet, with the liver meridian and the spleen meridian as the main meridian. The core group of traditional Chinese medicine was *Panax ginseng C. A. Mey*, *Angelicae sinensis radix*, and *Chuanxiong rhizoma*. There were 28 traditional Chinese medicine active components, 685 traditional Chinese medicine active component targets, 1 450 disease targets and 190 common targets in the core group of traditional Chinese medicine. There were 40 core targets, including interleukin 6, tumor necrosis factor, protein kinase B1 and PPAR γ . *Angelicae sinensis radix-Panax ginseng C. A. Mey-Chuanxiong rhizoma* plays a role in the treatment of coronary heart disease through multiple pathways. **CONCLUSIONS:** Ancient prescription in the treatment of coronary heart disease from the theory of “Stasis Toxin” plays a role in the treatment of coronary heart disease through multi-components, multi-targets and multi-pathways, and its mechanism has similarities with the “Theory of Stasis Toxin” and “Theory of Inflammation” in

△ 基金项目:中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(第十六批)(No. ZZ160309)

* 硕士研究生。研究方向:中医药防治肾脏病研究。E-mail:lp15949869490@163.com

通信作者 1:研究员。研究方向:中医药知识加工与利用。E-mail:39290429@qq.com

通信作者 2:助理研究员。研究方向:中医信息学。E-mail:6309572@qq.com

modern research, which provides reliable theoretical basis for future related research.

KEYWORDS Coronary heart disease; Stasis toxin; Data mining; Network pharmacology; Mechanism

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 在中医学属于“胸痹”“心痛”和“真心痛”范畴。早期中医药治疗 CHD 最常用的方法是宣痹通阳法^[1]。随着各医家对 CHD 的研究逐渐深入,对于 CHD 病因病机的认识逐渐趋于完善,认为 CHD 病机为本虚标实^[2]。本虚为气血阴阳亏虚,标实为气滞、血瘀、寒凝、痰浊凝滞。其中瘀血阻络贯穿于 CHD 病程的始终。陈可冀院士团队提出的“瘀毒致变”学说^[3]对于 CHD 的临床治疗产生了极为重要的影响,在总结古籍文献的基础上,结合其团队现代医学研究提出的从“瘀毒”论治 CHD,为中医药防治 CHD 提供了可靠的治疗思路。本研究基于数据挖掘和网络药理学方法,探讨从“瘀毒”论治冠心病的古方中药用药规律及其作用机制。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于中国中医科学院中医药信息研究所的中医经典古方数据库及医典方书数据库。

1.2 古籍检索

1.2.1 关键词确定:在中国知网中进行以“冠心病”为主题词进行模糊检索,然后在结果中检索“例”,检索时间为 2019 年。整理纳入文献中的 CHD 诊断标准,按症状逐条整理得到 CHD 描述型症状词。将整理好的 CHD 描述型症状词与古籍中相关词语进行对应筛选,参考《中药学》《方剂学》《中医诊断学》《中医症状鉴别诊断学(第二版)》及 CHD 相关文献确定古籍检索关键词。

1.2.2 检索:在中国中医科学院中医药信息研究所的中医经典古方数据库及医典方书数据库中进行关键词检索,得到古籍条目。

1.3 古方提取

从纳入的古籍条目中提取 CHD“瘀毒”古方,对古籍条目中缺失方剂组成的条目进行人工补充及校正处理。(1)纳入标准:包含活血化瘀药及解毒药的古方,参考《中药学》(第 5 版)教材中划分为活血祛瘀类中药、清热解毒类中药和其功效或应用中包含解毒功效的中药。(2)排除标准:组成不完整的古方和重复性古方。

1.4 数据预处理

根据古方纳入与排除标准进行筛选,提取古方的中药组成,并参考《中华人民共和国药典》(2020 年版)、《中华本草》对中药别名、炮制方法等进行规范化处理。

1.5 数据挖掘

应用古今医案云平台对提取的古方中药组成进行数据挖掘,进行中药频次、功效、四气、五味、归经统计分析、关联规则分析、聚类分析和中药复杂网络分析。

1.6 网络药理学方法

1.6.1 中药活性成分筛选及靶点预测:利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)获取中药的活性成分,设置口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,筛选得到中药

活性成分和其相应的 MOL ID。应用 PubChem 数据库获取中药活性成分的 2D 结构。应用 SwissTargetPrediction 数据库对获取的中药活性成分进行靶点预测。

1.6.2 疾病靶点的获取、网络关系图的构建:选取治疗靶点数据库(TTD)、DrugBank 数据库和 Disgenet 数据库,以“Coronary Heart Disease”为关键词获取疾病的靶点,应用 Uniprot 数据库获取各靶点的 Uniprot ID,最终整理得到 CHD 疾病靶点。运用微生信平台构建疾病-中药共同靶点韦恩图,获取共同靶点信息。利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建中药活性成分-共同靶点网络关系图。

1.6.3 构建共同靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络并筛选关键靶点:在 STRING 数据库中上传共同靶点,构建 PPI 网络图,并进行网络拓扑学分析,筛选得到度值排序居前 40 位的核心靶点。

1.6.4 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析:运用 Metascape 在线平台对核心靶点进行 GO 与 KEGG 富集分析,运用微生信平台对分析结果进行可视化。

1.6.5 分子对接:从 PDB 数据库中获取受体蛋白的结构文件,从 TCMSp 数据库中获取配体的结构文件。使用 AutoDock Tools 1.5.7 获取靶点结构的活性位点,运用 AutoDock Vina 1.2 进行对接,将对接结果应用 PyMOL 软件进行可视化。

2 结果

2.1 古籍检索结果

在中国知网中检索得到记载冠心病临床病案的文献 140 篇,去除个案,最终纳入 109 篇进行 CHD 诊断标准收集,共收集到国家级学会及相关书籍提出的 CHD 诊断标准 11 个,整理得到 CHD 描述型症状词 88 个,最终确定古籍检索关键词 45 个。根据确定的关键词检索得到古籍条目 7 102 条,对数据进行去重、筛选,最终纳入古籍条目 5 161 条。从古籍条目中采集到古方 3 669 首,经过筛选,最终纳入古方 208 首。

2.2 数据挖掘

2.2.1 中药频次分析:对中药进行频次统计分析,筛选出频次排序居前 20 位的中药,前 3 位分别为当归、川芎和人参;频次越高表示该药物的应用越频繁,见图 1。

2.2.2 中药功效、四气、五味、归经分析:药物功效包含润肠通便、清热凉血、祛风止痛、调经止痛、补血活血、清热解毒、安神益智、生津养血、养阴生津、祛痰等,见表 1;四气包含温、平、微寒、寒、微温等,见图 2;五味以辛、苦、甘为主,见图 3;归经显示十二经络均有涉及,以肝经、脾经为主,见表 2。

2.2.3 中药组方关联规则分析:对中药进行关联规则分析,设置置信度≥0.5,支持度≥0.2。结果显示,提升度均>1,说明均为有效的强关联规则,支持度最高的组合为人参与当归,其次为川芎与当归、甘草与当归,见表 3。

2.2.4 中药聚类分析:对频次排序居前 24 味的中药进行

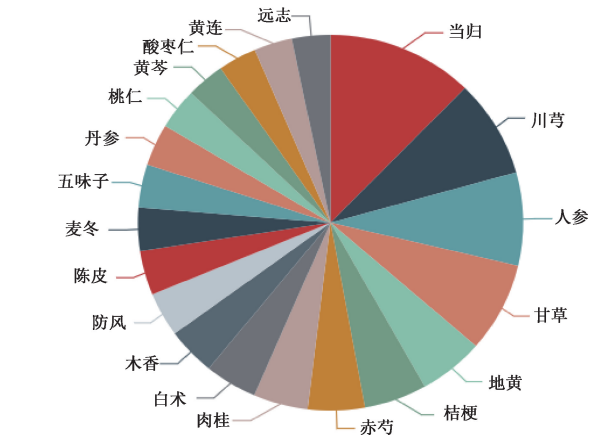


图1 中药的频次分布

表1 中药功效统计

| 功效 | 频次/次 | 频率/% |
|------|------|------|
| 润肠通便 | 201 | 6.69 |
| 清热凉血 | 170 | 5.66 |
| 祛风止痛 | 139 | 4.63 |
| 调经止痛 | 137 | 4.56 |
| 补血活血 | 126 | 4.19 |
| 清热解毒 | 117 | 3.89 |
| 安神益智 | 115 | 3.83 |
| 生津养血 | 101 | 3.36 |
| 养阴生津 | 94 | 3.13 |
| 祛痰 | 91 | 3.03 |

图2 中药的四气分布

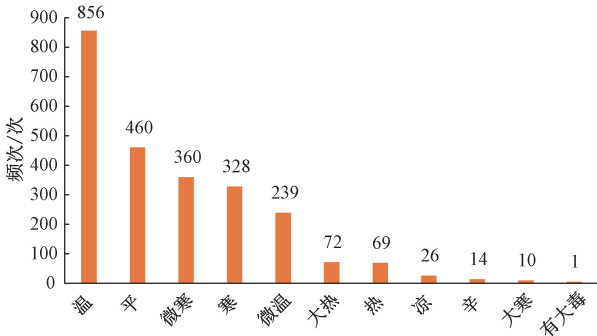


图3 中药的五味分布

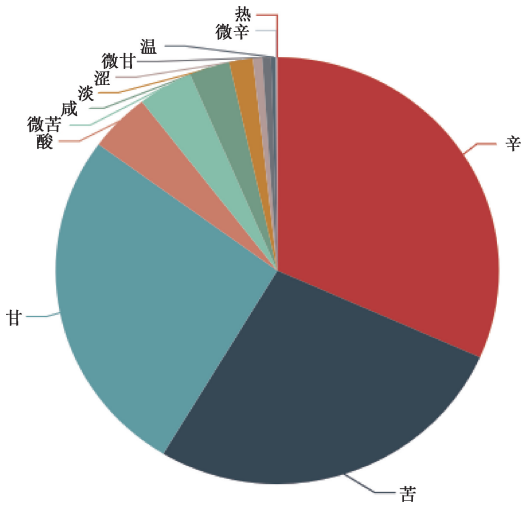


表2 中药归经统计

| 序号 | 归经 | 频次/次 | 频率/% |
|----|-----|------|-------|
| 1 | 肝经 | 1097 | 36.51 |
| 2 | 脾经 | 1076 | 35.81 |
| 3 | 心经 | 986 | 32.81 |
| 4 | 肺经 | 798 | 26.56 |
| 5 | 肾经 | 707 | 23.53 |
| 6 | 胃经 | 645 | 21.46 |
| 7 | 大肠经 | 264 | 8.79 |
| 8 | 胆经 | 210 | 6.99 |
| 9 | 膀胱经 | 169 | 5.62 |
| 10 | 心包经 | 117 | 3.89 |
| 11 | 三焦经 | 62 | 2.06 |
| 12 | 小肠经 | 34 | 1.13 |

表3 中药关联规则分析统计

| 中药 | 中药 | 支持度 | 置信度 | 提升度 | 共现度 |
|----|----|------|------|------|-----|
| 人参 | 当归 | 0.32 | 0.82 | 1.35 | 67 |
| 当归 | 人参 | 0.32 | 0.53 | 1.34 | 67 |
| 川芎 | 当归 | 0.28 | 0.67 | 1.11 | 58 |
| 甘草 | 当归 | 0.25 | 0.65 | 1.07 | 51 |
| 地黄 | 当归 | 0.23 | 0.86 | 1.42 | 48 |
| 甘草 | 川芎 | 0.20 | 0.53 | 1.28 | 42 |
| 人参 | 川芎 | 0.20 | 0.50 | 1.21 | 41 |

k-means 聚类分析,设置参数 k=6,最后聚类得到 6 类组方,见图 4。(1)第 1 类,人参、当归;(2)第 2 类,防风、甘草;(3)第 3 类,茯苓、黄连、白芍、黄芩、陈皮、白术;(4)第 4 类,柏子仁、远志、酸枣仁、丹参、五味子、麦冬、桔梗、地黄;(5)第 5 类,川芎;(6)第 6 类,桃仁、木香、肉桂、赤芍,见表 4。

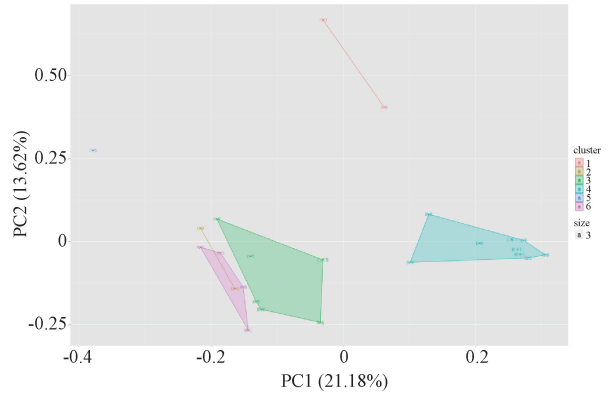


图4 k-means 聚类图

表4 k-means 聚类表

| ID | 中药名称(频次) |
|----|--|
| 1 | 人参(82),当归(126) |
| 2 | 防风(39),甘草(75) |
| 3 | 茯苓(62),黄连(32),白芍(33),黄芩(33),陈皮(38),白术(45) |
| 4 | 柏子仁(31),远志(33),酸枣仁(33),丹参(37),五味子(38),麦冬(38),桔梗(54),地黄(56) |
| 5 | 川芎(86) |
| 6 | 桃仁(36),木香(42),肉桂(47),赤芍(49) |

2.2.5 中药复杂网络分析:对中药进行复杂网络分析,边权重设定为>55。中药复杂网络图显示,核心中药有人参、当归和川芎。

2.2.6 总结:数据挖掘结果显示,人参、当归和川芎出现频次最高,关联规则中人参-当归和川芎-当归支持度最高,复杂网络提取得到核心中药为人参、当归、川芎。故选择当归-人参-

川芎作为核心中药组进行网络药理学分析。

2.3 网络药理学分析

2.3.1 当归-人参-川芎的活性成分及相关靶点:选择 TCMSP 数据库筛选中药的活性成分,得到当归活性成分 2 个,人参活性成分 22 个,川芎活性成分 7 个,去除无靶点成分,最终将 28 个活性成分纳入研究,见表 5。运用 SwissTargetPrediction 数据库进行中药活性成分的靶点预测,整合去重后最终获得 685 个中药成分靶点。

表 5 中药活性成分基本信息

| 中药名称 | 活性成分 | |
|---------|-------------------------------|---------------------------------|
| 当归 | β -谷甾醇(beta-sitosterol) | |
| | 豆甾醇(stigmasterol) | |
| | 人参 | 己二酸二异辛酯(diop) |
| | | 豆甾醇(stigmasterol) |
| | | β -谷甾醇(beta-sitosterol) |
| | | 山槐素(inermin) |
| | | 山柰酚(kaempferol) |
| | | 阿朴天仙子碱(aosipopolamine) |
| | | 南蛇藤苯酰胺碱(ceclabenzine) |
| | | 脱氧哈木薯碱(deoxyharringtonine) |
| | | 地安曲胺(dianthramine) |
| | | 花生四烯酸(arachidonate) |
| | | 灌木远志酮 A(frutinone A) |
| | | 人参皂苷 Rh2(ginsenoside rh2) |
| | | 人参皂苷-Rh4_qt(ginsenoside-Rh4_qt) |
| | | 吉九里香碱(girinimbim) |
| | | 高霉素 B(gomisin B) |
| | | 人参二醇(panaxadiol) |
| | | 苏齐内酯(suchilactone) |
| | | alexandrin_qt |
| | | 人参皂苷 Rg5_qt(ginsenoside Rg5_qt) |
| | | 蓝萜碱(fumarine) |
| 川芎 | | 亚油酸乙酯(mandanol) |
| | | 肉豆蔻酮(myricanone) |
| | 洋川芎酮(senkyunone) | |
| | 芎藭呔内酯(wallichilide) | |
| | 谷甾醇(sitosterol) | |
| 阿魏酸(FA) | | |

2.3.2 CHD 疾病靶点:从 TTD、DrugBank 和 Disgenet 数据库中分别获取到 2,68 和 1 576 个疾病靶点,使用 Uniprot 数据库进行整合去重,最终纳入 1 450 个疾病靶点。

2.3.3 共同靶点及关系网络图:运用微生信平台,绘制疾病-药物共同靶点韦恩图,得到 190 个共同靶点。将共同靶点与其对应中药活性成分进行整理,使用 Cytospace 绘制得到中药活性成分-共同靶点关系网络图,见图 5。图 5 中,圆形节点表示疾病与药物的共同靶点,方形节点为中药活性成分;节点间的连接线越多,节点颜色越深。

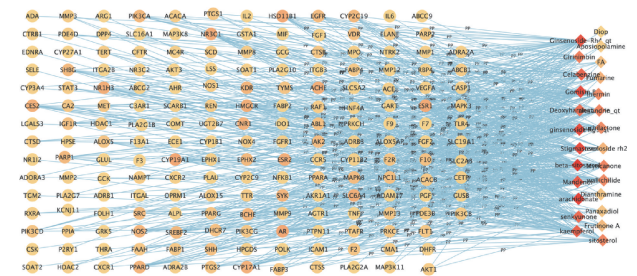


图 5 中药活性成分-共同靶点关系网络图

2.3.4 构建 PPI 网络和筛选关键靶点:将 190 个疾病-药物共同靶点导入 STRING 数据库中,绘制 PPI 网络图(图 6)并进行

拓扑分析,根据度值的大小筛选出排序居前 40 位的靶点作为核心靶点,排序较高的前 4 个靶点为白细胞介素(IL)6、肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白激酶 B(Akt)1 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG),见表 6。

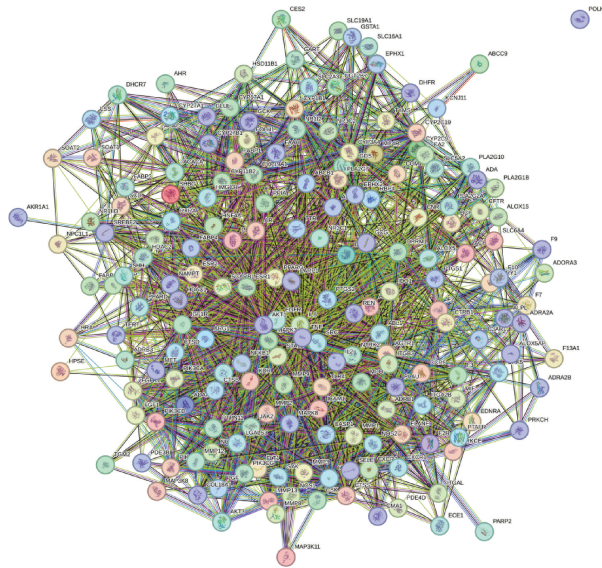


图 6 共同靶点 PPI 网络图

表 6 度值排序居前 10 位的核心靶点

| 靶点 | 度值 | 接近中心性 | 中介中心性 |
|----------------------|-----|---------|----------|
| IL-6 | 123 | 0.004 0 | 3 018.80 |
| TNF | 119 | 0.003 9 | 2 620.54 |
| Akt1 | 112 | 0.003 8 | 2 301.53 |
| PPARG | 90 | 0.003 5 | 1 715.71 |
| 非受体酪氨酸激酶(SRC) | 88 | 0.003 4 | 2 230.70 |
| 表皮生长因子受体(EGFR) | 85 | 0.003 4 | 1 086.40 |
| 环氧合酶 2(PGCS2) | 83 | 0.003 4 | 1 064.57 |
| 信号转导及转录激活因子 3(STAT3) | 83 | 0.003 4 | 649.81 |
| 基质金属蛋白酶(MMP)9 | 81 | 0.003 4 | 796.99 |
| 丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)3 | 78 | 0.003 3 | 765.37 |

2.3.5 GO 与 KEGG 富集分析:对 40 个核心靶点进行 GO 与 KEGG 富集分析,GO 富集分析结果涉及生物过程(BP)480 条,分子功能(MF)40 条,细胞成分(CC)15 条。KEGG 富集分析结果包含 137 条通路,根据其 P 值从小到大进行排序。GO 分析取前 10 位结果绘制三合一柱状图,见图 7;KEGG 分析取前 20 位通路绘制富集气泡图,见图 8。

2.3.6 分子对接:选取前 5 个核心靶点 IL-6、TNF、Akt1、PPARG、SRC 与其相应的中药活性成分进行分子对接,见表 7。活性成分与核心靶点之间的结合自由能均 < -20.92 kJ/mol,表示二者具有较好的结合活性。将结合自由能由小到大排序,对排序居前 5 位的对接结果进行可视化展示,见图 9。

3 讨论

CHD 为常见的心血管疾病,血瘀证始终贯穿在疾病发展的过程中,陈可冀院士在团队研究的基础上,提出了从“瘀毒”论治 CHD 的学说^[4]。本研究对 208 首从“瘀毒”论治 CHD 的古方进行数据挖掘,最终选取人参、当归和川芎作为核心中药组。CHD 在中医学中可归属于“胸痹”范畴,其主要病机为“本虚标实”,中医治疗原则多为补气养血、活血化瘀。人参的功效为大补元气,复脉固脱,补脾益肺,生津养血,安神益智,

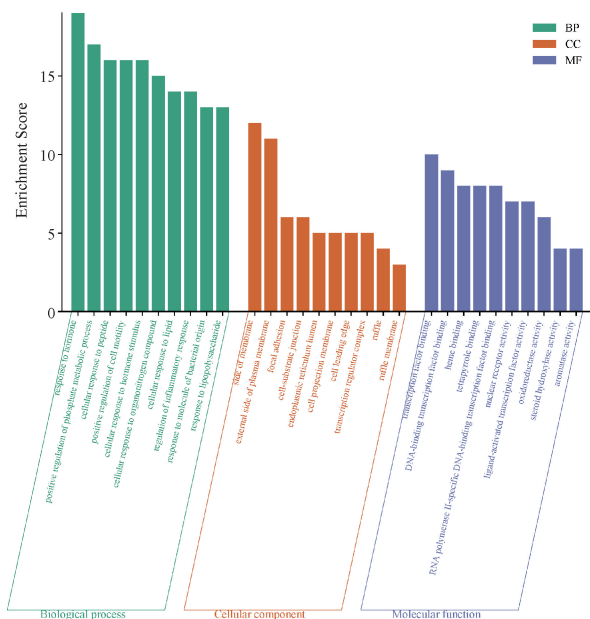


图7 GO分析三合一柱状图

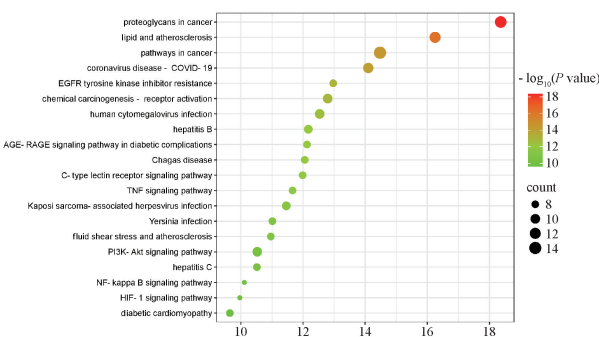


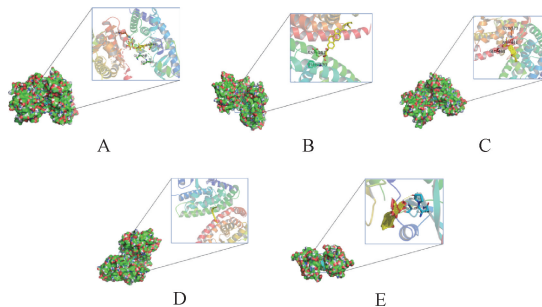
图8 KEGG分析通路气泡图

表7 分子对接结合自由能

| 序号 | 核心靶点 | 成分 | 结合自由能/(kJ/mol) |
|----|-------|---------------|----------------|
| 1 | IL-6 | alexandrin_qt | -22.18 |
| 2 | TNF | 高霉素 B | -26.36 |
| 3 | Akt1 | 山奈酚 | -32.64 |
| 4 | Akt1 | 吉九里香碱 | -30.96 |
| 5 | Akt1 | 芍萘呋内酯 | -26.36 |
| 6 | PPARG | 花生四烯酸 | -18.83 |
| 7 | PPARG | 人参皂苷-Rh4_qt | -35.15 |
| 8 | PPARG | alexandrin_qt | -35.56 |
| 9 | PPARG | 人参皂苷 Rg5_qt | -59.00 |
| 10 | PPARG | 亚油酸乙酯 | -38.91 |
| 11 | SRC | 亚油酸乙酯 | -27.20 |
| 12 | SRC | 洋川芎醌 | -46.86 |
| 13 | SRC | 芍萘呋内酯 | -28.03 |
| 14 | SRC | 山奈酚 | -28.87 |
| 15 | SRC | 脱氧二尖杉酯碱 | -31.80 |
| 16 | SRC | 高霉素 B | -28.03 |
| 17 | SRC | 人参皂苷 Rg5_qt | -25.10 |

故人参在CHD的治疗中应用较为广泛。当归的功效为补血活血,调经止痛,润肠通便;川芎的功效为活血行气,祛风止痛;二者主血分,川芎味辛、行而不守,当归味甘、养血活血;二者常配伍使用,如血府逐瘀汤,善治各种心血管疾病,二者配伍以活血化痰、行气止痛。

本研究中,通过中药活性成分-共同靶点网络关系图可见,



A. PPARG 与人参皂苷-Rh4_qt; B. PPARG 与 alexandrin_qt; C. PPARG 与人参皂苷 Rg5_qt ;D. PPARG 与亚油酸乙酯; E. SRC 与洋川芎醌。

图9 分子对接可视化图

人参、当归和川芎三者是通过复杂的网络调控来治疗CHD的,其核心靶点包括IL-6、TNF、Akt1和PPARG等。IL-6为急性炎症反应的重要指标,是由单核巨噬细胞、淋巴细胞产生的炎症因子^[5];TNF作用于血管内皮细胞,损伤内皮细胞或导致血管功能紊乱致血管损伤和血栓形成等^[6];Akt信号通路可以调控细胞增殖和生长,参与包括细胞凋亡和葡萄糖代谢在内的细胞过程,Akt1与恶性肿瘤的发生具有密切联系^[7-9];PPARG为重要的细胞分化转录因子,在哺乳动物的脂肪组织、血管平滑肌组织和心肌组织中均有表达,为PPAR家族中与高血压相关性最强的调节因子,能够控制血管稳态,PPARG的激活可减轻内皮细胞的炎症反应,改善动脉粥样硬化^[10]。

GO功能富集结果显示,BP主要富集在细胞对激素刺激的反应、磷酸盐代谢过程的正向调节、对肽的反应、细胞运动的积极调节、细胞对有机氮化合物的反应、细胞对脂质的反应和炎症反应的调节等;CC主要与质膜外侧、黏着斑、细胞-基底连接处、内质网内腔、细胞投射膜、细胞前缘、转录调节复合体和细胞膜皱褶等有关;MF主要包括转录因子结合、血红素结合、四吡咯结合、核受体活性、配体激活的转录因子活性、氧化还原酶活性、类固醇羟化酶活性和芳香化酶活性等。KEGG通路富集结果显示,人参、当归和川芎核心药组能够通过调控脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物(AGE)-AGE受体(RAGE)信号通路、TNF信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)-Akt信号通路、核因子κB(NF-κB)信号通路^[11]等信号通路,发挥治疗疾病的作用。其中多条通路与炎症反应^[12]、恶性肿瘤和糖尿病等有关,说明该中药组在治疗CHD的同时,能够对恶性肿瘤产生调控作用,对于糖尿病合并CHD也具有很好的治疗效果。研究发现,AGE-RAGE通路能够激活还原型辅酶II,促进活性氧和多种炎症因子的释放^[13],从而影响动脉粥样硬化的发展。流体剪切应力在心血管系统影响极大,其能够导致血流异常并激活炎症反应,促进活性氧释放的同时增大动脉粥样硬化斑块^[14-15]。PI3K-Akt信号通路在心肌细胞的存活、凋亡、趋化作用和炎症反应中发挥着重要作用,其可通过调控胰岛B细胞而促进胰岛素的分泌,起到抗糖尿病的作用从而影响CHD的进程^[16]。NF-κB是人体细胞质内的炎症信号通路蛋白,该通路被激活后可以刺激释放大量TNF-α、IL-1和IL-6等促炎因子,从而影响动脉粥样硬化。陈云等^[17]研究发现,NF-κB1的基因多态性与血瘀型CHD有关联。

分子对接结果显示,核心中药组活性成分与核心靶点对接,结合能均显示有较好的结合活性,表示该中药组的活性成分能够作用于核心靶点调控相关通路从而达到治疗 CHD 的效果,初步验证了网络药理学分析结果的准确性。

通过文献验证发现,但文超等^[18]的研究结果显示,黄山药中含有的胡萝卜苷可作为活性成分影响 CHD 的疾病进展。本研究中发现,胡萝卜苷亦可作为人参的活性成分对 CHD 的进程产生影响,具有较好的抗肿瘤、抗氧化作用等。Xue 等^[19]认为,人参皂苷作为人参的关键成分,对心血管疾病的预防和治疗具有可靠作用,再次验证了网络药理学分析结果的准确性。

综上所述,本研究通过挖掘中医药古方从“瘀毒”论治 CHD 的用药规律及机制发现,传统中医理论中的活血化瘀疗法的作用机制与现代研究中 CHD 的“炎症反应理论”^[20]不谋而合。明确了古方中从“瘀毒”论治 CHD 的作用机制与相关通路,证实古方从“瘀毒”论治 CHD 具有多成分、多靶点、多通路的特点。

参考文献

[1] 陈佳萍,唐新越,张梦露,等. 从阳微阴弦论胸痹通阳宣痹法[J]. 新中医, 2020, 52(2): 26-29.

[2] 宁博,潘超,赵明君. 基于不同辨证体系冠心病中医病机研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(1): 99-102.

[3] 徐浩,史大卓,殷惠军,等. “瘀毒致变”与急性心血管事件:假说的提出与临床意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(10): 934-938.

[4] 刘龙涛,陈可冀,付长庚,等. 从“因瘀致毒”谈冠心病的病因病机[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(11): 1378-1380.

[5] 林小梅,祖姆热提·阿布都克依木,马春晖,等. 血清白介素 6、空腹血糖水平与冠心病及不良心血管事件关系的研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(3): 286-292.

[6] 李家英,蔡艳,杨慰,等. 血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 在冠心病患者中的表达水平及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6): 943-946, 950.

[7] 牛德莲,练东银,胡秦,等. 基于网络药理学和实验验证探讨小金丹治疗乳腺癌作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(2): 41-49.

[8] 杨高明,张靖宜,王梦琦,等. 基于网络药理学解析青蒿素治疗结直肠癌的分子机制[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2023, 37(1): 33-38.

[9] 胡玉洁,魏兰懿,赵娟,等. 基于网络药理学及实验验证探究通关藤治疗卵巢癌的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2222-2232.

[10] 周慧鑫,余锴镭. 过氧化物酶体增殖物激活受体与自主神经在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(6): 487-490.

[11] 张京春,陈可冀,郑广娟,等. 解毒活血中药配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉 NF- κ B 与 MMP-9 表达的调控作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1): 40-44.

[12] 周明学,徐浩,陈可冀,等. 活血解毒中药有效部位对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(12): 1202-1205.

[13] PRASAD K. AGE-RAGE stress and coronary artery disease[J]. Int J Angiol, 2021, 30(1): 4-14.

[14] BAEYENS N, BANDYOPADHYAY C, COON B G, et al. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease[J]. J Clin Invest, 2016, 126(3): 821-828.

[15] 乔红艳,张龙江. 基于影像的计算流体力学在冠状动脉疾病中的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(6): 678-683.

[16] 李斌,范源,李鑫. 基于 PI3K/Akt 信号通路的中药治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(1): 151-154.

[17] 陈云,李超. NFKB1 基因多态性与冠心病(心血瘀阻证)及炎症因子的相关性研究[J]. 中国中医急症, 2023, 32(10): 1737-1739, 1751.

[18] 但文超,刘红旭,何庆勇,等. 基于网络药理学与分子对接方法探讨黄山药干预冠心病的作用机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(6): 1829-1843.

[19] XUE Q, YU T, WANG Z, et al. Protective effect and mechanism of ginsenoside Rg2 on atherosclerosis[J]. J Ginseng Res, 2023, 47(2): 237-245.

[20] 高铸焯,宋焯闻,姜众会,等. 以冠心病为例探析瘀毒互结病机源流及应用[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 953-956.

(收稿日期:2024-05-09 修回日期:2024-06-24)

(上接第 1322 页)

[16] 韩鹏,汪涛,胡伟炬,等. 阿胶珠配方颗粒制粒工艺研究[J]. 中国药业, 2019, 28(24): 23-25.

[17] 刘东方,赵丽娜,李银峰,等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用[J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.

[18] 位翠杰,陈芳,丁青,等. 基于 UPLC 指纹图谱和多成分定量的茵陈配方颗粒质量控制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(10): 99-104.

[19] 蒋学青,罗鑫,陈彦洁,等. 基于指纹图谱及多成分定量的千里光标准汤剂质量评价[J]. 中药材, 2024, 47(1): 130-136.

[20] 曹桂云,宁波,余彩娟,等. 指纹图谱、一测多评与模式识别相结合的忍冬藤配方颗粒质量评价[J]. 中草药, 2024, 55(4): 1202-1214.

[21] 唐双燕,魏家保,蔡素琴,等. 南瓜子饮片标准汤剂的制备及质量标准的研究[J]. 广东药科大学学报, 2024, 40(1): 35-42.

[22] 郭素娟. 2021-2022 年医院儿科中药颗粒剂应用分析与管理建议[J]. 中医药管理杂志, 2024, 32(3): 176-178.

[23] 曾蕻,苏娜,陈泽莲. 基于 CiteSpace 的“互联网+”药物治疗管理研究热点及趋势的文献计量学分析[J]. 医药导报, 2024, 43

(1): 34-40.

[24] 朱宝强,张明名,杨诗语,等. 基于 Web of Science 的非酒精性脂肪肝病治疗研究可视化分析[J]. 中国药房, 2023, 34(18): 2243-2249.

[25] 孙博,王梦晓,刘玉洋,等. 中药蟾酥研究进展的 CiteSpace 知识图谱分析[J]. 中国现代中药, 2023, 25(12): 2625-2635.

[26] 郝亚冬,马堃,温瑞卿,等. 现行中药配方颗粒国家标准的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 158-164.

[27] 王晨,时政,刘钱,等. 不适宜制备中药配方颗粒的中药材品种探讨[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5775-5781.

[28] 江世雄. 我国中药配方颗粒产业存在问题及对策研究[D]. 郑州:河南中医药大学, 2016.

[29] 麻利杰,姚静,路露,等. 中药配方颗粒汤剂与传统汤剂一致性评价存在的问题及建议[J]. 医药导报, 2023, 42(7): 1039-1048.

[30] 杨鹤年,张津铨,吴宿慧,等. 中药配方颗粒制备工艺、质量评价、与传统汤剂一致性的研究现状分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 266-274.

(收稿日期:2024-04-16 修回日期:2024-06-23)