

基于网络药理学和分子对接技术探讨参附注射液治疗失血性休克的相关机制[△]

叶浩然^{1*}, 郭玉红^{1#}, 何莎莎², 杜元³, 王宇琛³ (1. 首都医科大学附属北京中医医院急诊科, 北京 100010; 2. 北京市中医药研究所, 北京 100010; 3. 北京中医药大学, 北京 100029)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1287-07
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.002



摘要 目的:通过网络药理学和分子对接技术探讨参附注射液治疗失血性休克的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台获得参附注射液主要成分及作用靶点;检索 GeneCards 数据库、人类孟德尔遗传综合数据库、治疗靶点数据库和 Drugbank 数据库获得失血性休克相关靶点;将药物靶点与疾病靶点取交集并绘制韦恩图。将交集靶点上传 STRING 可视化后得到蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 图;利用 Cytoscape 3.9.1 构建药物-成分-靶点-疾病网络图;使用 R 4.2.1 软件对靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析;用 Pymol 2.4.0、AutoDock Tools 1.5.7 软件进行分子对接。结果:参附注射液的 2 种成分为红参、黑附片提取物,筛选出 25 个活性成分,并与药物靶点与疾病靶点取交集后得到 30 个共同靶点,PPI 图可见肿瘤坏死因子、胱天蛋白酶 (CASP) 3、白细胞介素 1 β 、前列腺素内过氧化物合酶 (PTGS) 2、雌激素受体 (ESR) 1 和 CASP8 靶点度值较高;参附注射液-有效成分-基因靶点-疾病网络图显示, β -谷甾醇、人参皂苷 rh2、德尔妥因、水黄皮素与 PTGS2、核受体辅激活蛋白 2、PTGS1、肾上腺素受体 β 2 生物学重要性较高;GO 功能富集分析主要集中在细胞凋亡、细胞炎症因子的调控;KEGG 通路富集分析展示了与失血性休克具有关联的甲型流感等途径。分子对接中,分子间结合能量的变化证实了参附注射液有效成分与失血性休克相关靶点可稳定结合。结论:参附注射液治疗失血性休克具有多成分、多靶点的作用特点,可能与其减少细胞凋亡、抑制炎症发生有关。

关键词 失血性休克;参附注射液;网络药理学;分子对接

Mechanism of Shenfu Injection in the Treatment of Hemorrhagic Shock Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology[△]

YE Haoran¹, GUO Yuhong¹, HE Shasha², DU Yuan³, WANG Yuchen³ (1. Dept. of Emergency, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. Beijing Institute of Chinese Medicine, Beijing 100010, China; 3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Shenfu injection in the treatment of hemorrhagic shock based on network pharmacology and molecular docking technology. **METHODS:** The main components and action targets of Shenfu injection were obtained by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform. Hemorrhagic shock related targets were obtained by searching the databases of GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man, therapeutic target database and Drugbank. The drug targets and disease targets were intersected and Venn diagram was drawn. The intersection targets were uploaded to STRING for visualization to obtain the protein-protein interaction (PPI) network diagram. Cytoscape 3.9.1 was used to construct the “drug-component-target-disease” network diagram. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed by using R 4.2.1. Pymol 2.4.0 and AutoDock Tools 1.5.7 were used for molecular docking. **RESULTS:** The two components of Shenfu injection were ginseng and aconite extract, 25 active components were screened, and 30 common targets were obtained after intersected with drug targets and disease targets. The PPI diagram showed that the degree of TNF, CASP3, IL-1 β , PTGS2, ESR1 and CASP8 were higher. The network diagram of Shenfu injection-active component-gene target-disease showed that Beta-

[△] 基金项目:国家自然科学基金项目 (No. 82174157)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗急危重症。E-mail:489344161@qq.com

通信作者:主任医师,副教授,硕士生导师。研究方向:中西医结合治疗急危重症。E-mail:docgyh@163.com

sitosterol, Ginsenoside rh2, Deltoid, Karanjin and PTGS2, NCOA2, PTGS1, ADRB2 were of high biological importance. GO functional enrichment analysis mainly focused on the regulation of apoptosis and inflammatory factors. KEGG pathway enrichment analysis showed that influenza A and other pathways were associated with hemorrhagic shock. In molecular docking, the change of intermolecular binding energy of molecular docking confirmed that the effective components of Shenfu injection could bind stably to the target related to hemorrhagic shock. CONCLUSIONS: Shenfu injection has the characteristics of multi-components and multi-targets in the treatment of hemorrhagic shock, which may be related to its reduction of cell apoptosis and inhibition of inflammation.

KEYWORDS Hemorrhagic shock; Shenfu injection; Network pharmacology; Molecular docking

失血性休克是由于出血引起的有效循环血容量减少、组织器官灌注不足,以组织缺氧、细胞代谢紊乱和器官功能受损为主要改变的病理过程^[1]。由于血液广布全身,失血性休克损伤范围也具有多系统、多器官、多靶点的病理特点。在微观层面上,组织细胞缺血缺氧并开始无氧代谢,这个过程中会累积大量乳酸、磷酸盐以及氧自由基,最终导致细胞死亡^[2]。不同时期对失血性休克的治疗也反映了当时人们对其病理生理过程的认识水平。大量补液、扩充血容量是治疗休克的关键,但是复苏所致的缺血再灌注损伤也不容忽视,可能与自由基、钙超载和炎症激活相关^[3-5]。

参附注射液是依据宋代《校注妇人良方》中记载的“参附汤”结合现代制药方法研制而成,主要成分为红参和黑附片,具有回阳救逆、益气固脱之效。动物研究结果发现,参附注射液可以改善休克大鼠血流动力学,维持重要脏器的灌注,并通过降低炎症因子水平、减少氧化应激及抑制钙超载等方式减少 IRI^[5-8]。中药成分复杂、靶点众多,导致有关中药机制的实验研究选择众多,造成实验人员“无从下手”的局面,而网络药理学整体性和系统性特点恰好符合中医的整体观念,从理论层面将生物学与药理学结合,通过药物网络和生物网络之间的相互关系寻找药物可能的作用机制^[9]。目前,有关参附注射液的研究较多,但是其治疗失血性休克作用机制方面仍存在研究空白。本研究通过网络药理学预估参附注射液作用靶点,并通过蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络、基因本体(GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析及分子对接等多种分析手段探究其治疗失血性休克的主要活性成分、重要靶点和可能存在的通路机制。

1 资料与方法

1.1 参附注射液有效成分及作用靶点筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://www.tcmspw.com>)^[10]检索参附注射液主要组成中药的化学成分,再根据药物吸收、分布、代谢及排泄过程特性进行潜在活性成分及相关靶点筛选。以口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18为条件进行筛选^[11];将筛选后的结果在Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)中查找对应基因。

1.2 疾病靶点筛选

以“Hemorrhagic shock”为检索词,通过GeneCard数据库(<https://www.genecards.org/>)检索人类失血性休克相关靶点,并用相同检索词检索人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM,

<https://omim.org/>)、治疗靶点数据库(TTD, <http://db.idrblab.net/ttd/>)、Drugbank数据库(<https://www.drugbank.ca/>)中的相关靶点作为补充,最终建立失血性休克相关靶点数据库。

1.3 疾病靶点与药物靶点交集

利用R语言对参附注射液靶点和失血性休克靶点取交集,并绘制韦恩图。

1.4 PPI网络构建及核心靶点筛选

为了研究药物靶点和疾病靶点之间的相互作用,将交集靶点通过STRING平台构建PPI图。相关参数如下:基因物种设为“Homo sapiens”,蛋白相互关系为0.4,其余为默认设置。将结果用Cytoscape 3.9.1软件进行可视化,得到参附注射液关于失血性休克的PPI图。

1.5 药物-有效成分-基因靶点-疾病网络图的构建

将参附注射液治疗失血性休克的成分及相关靶点通过Cytoscape 3.9.1软件构建参附注射液-有效成分-基因靶点-疾病网络图,网络图以节点和边的方式描述成分之间的关系,初步研究参附注射液治疗失血性休克可能的药理作用和机制^[12]。使用Cytoscape内嵌的cytoHubba-Degree程序对网络图进行分析,得到不同节点的度值(Degree),依据Degree调节靶点颜色,Degree越大则颜色越红。

1.6 富集分析

通过R语言clusterProfiler包进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,明确参附注射液和失血性休克相关靶点功能^[13]。设定筛选标准 $P < 0.05$,根据 P 值由小到大排序,选取GO富集分析生物学过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)各过程前10个,以及KEGG前20条通路绘制圈图。

1.7 分子对接

基于Degree分别选取排序居前4位的药物成分和排序居前4位的疾病靶点进行分子对接。从Protein Data Bank(PDB)数据库(<https://www.pdbus.org/>)和PubChem数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获得成分、靶点的三维结构。使用Pymol 2.4.0先对受体大蛋白进行预处理,包括去除水分子、盐离子及配体,然后使用AutoDock Tools 1.5.7对Pymol处理后的大分子受体进行加氢、计算电荷数。小分子配体通过AutoDock Tools 1.5.7的Torsion Tree功能进行处理。再调整对接盒子位置和大小,使其能够完全覆盖大分子。最后运行对接盒子,使用Docking内Local Search Parameters算法进行对接,用autodock运行对接后结果,通过对结果分析,选

取对接能量最稳定的形式用 Pymol 作图,并标出相应对接位点以及结合氢键。分子对接结合能表示受体配体结合所需能量,结合能>0 kJ/mol 表示结合过程所需要的能量,结合能<0 kJ/mol 表示结合过程所释放的能量;一般而言,结合能<0 kJ/mol 的受体配体存在自发结合的可能,具有较强的结合活性。

2 结果

2.1 药物-疾病靶点

参附注射液主要成分为红参、黑附片提取物,通过 TCMSP 数据库检索红参、附子,初步检索得到红参化学成分 74 种,附子 65 种。设定 OB≥30%、DL≥0.18 后,得到红参主要有效成分 4 种,附子 21 种,将参附注射液主要有效成分结果在 Uniprot 数据库中查找对应靶点基因。以“Hemorrhagic shock”为检索词,对 Genecards、OMIM、TDD 和 Drugbank 数据库进行检索,合并数据库后去除重复共得到 4 058 个不同靶点。失血

性休克和参附注射液的交集靶点共 30 个,其韦恩图见图 1。失血性休克与参附注射液交集靶点列表见表 1。

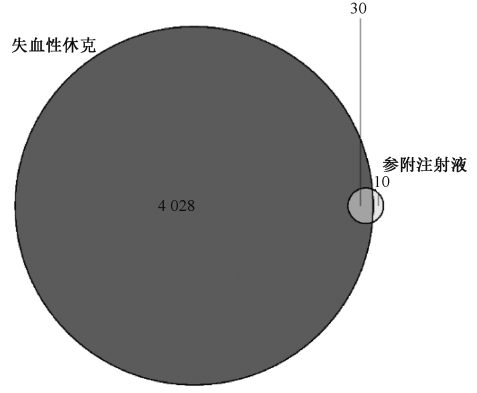


图 1 失血性休克靶点与参附注射液靶点韦恩图
Fig 1 Venn diagram of hemorrhagic shock target and Shenfu injection target

表 1 失血性休克与参附注射液交集靶点列表

Tab 1 List of intersection targets of hemorrhagic shock and Shenfu injection

中药名	Mol ID	有效成分	交集靶点
红参	MOL000358	β-谷甾醇 (beta-sitosterol)	PGR,NCOA2,PTGS1,PTGS2,PDE3A,ADRA1A,ADRA1B,ADRB2,SLC6A4,OPRM1,BCL2,BAX,CASP9,CASP3,CASP8,PRKCA,PON1 和 MAP2
	MOL002032	邻苯二甲酸二正辛酯 (DNOP)	ADRB2,ADRA1B
	MOL005344	人参皂苷 rh2 (ginsenoside rh2)	BAX,TNF,CASP3,PTGS2,NFKBIA,IL-1β,CASP1,IFNG,ADCYAP1,MAP2K4 和 SLC2A4
附子	MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	PGR,NCOA2 和 NR3C2
	MOL002211	11,14-二十碳二烯酸 (11,14-eicosadienoic acid)	NCOA2
	MOL002388	飞燕草苷 (delphin_qt)	PTGS1,PTGS2 和 NCOA2
	MOL002392	德尔妥因 (deltoin)	PTGS1,PTGS2,ACHE,ADRA1B 和 ADRB2
	MOL002395	去氧穿心莲内酯 (deoxyandrographolide)	PTGS2,PGR 和 NCOA2
	MOL002398	水黄皮素 (karanjin)	PTGS1,PTGS2,ESR1 和 CHEK1

2.2 参附注射液治疗失血性休克的 PPI 图

将 30 个交集靶点导入 STRING 数据库,结果显示,PDE3A 与其他靶点无相互作用,剩余靶点用 Cytoscape 3.9.1 软件进行 PPI 可视化,得到交集靶点 PPI 图;通过 cytoHubba-Degree 值筛选出重要靶点,颜色越深、点越大则代表靶点越重要,前 6 位重要靶点为肿瘤坏死因子 (TNF)、胱天蛋白酶 (CASP) 3、白细胞介素 (IL) 1β、前列腺素内过氧化物合酶 (PTGS) 2、雌激素受体 (ESR) 1 和 CASP8,见图 2。

2.3 药物-成分-靶点-疾病网络图构建

根据失血性休克与参附注射液交集靶点列表 (表 1),用 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物-有效成分-基因靶点-疾病网络图,明确参附注射液中发挥治疗效果的成分和靶点,见图 3。图 3 显示,参附注射液通过 9 个活性成分作用于 30 个失血性休克靶点;节点颜色与该节点 Degree 呈正相关,颜色越红代表 Degree 越大,表示生物学重要性越强。

2.4 富集分析

对参附注射液治疗失血性休克的 30 个靶点通过 R 语言进行 GO、KEGG 富集分析,见图 4。GO 富集结果显示,参附注射液治疗失血性休克涉及的分子功能主要为细胞凋亡,参与对激素、脂质和含氧化合物等生物过程,作用于细胞膜、线粒体外膜等部位。KEGG 富集结果表明,参附注射液治疗失血性休克主要涉及甲型流感病毒、军团杆菌病、乙型肝炎、人类巨细胞病

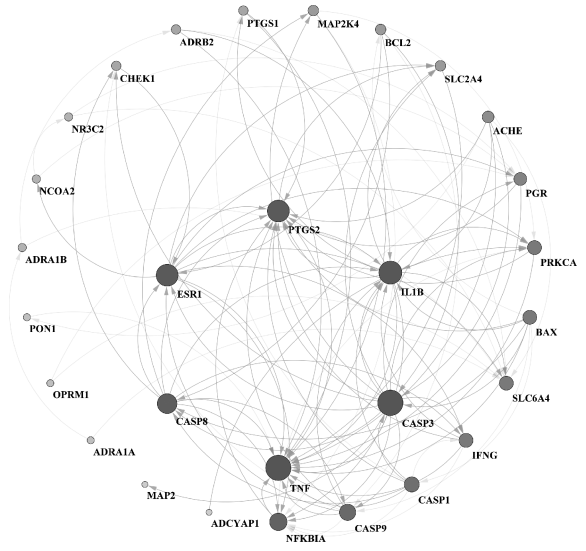


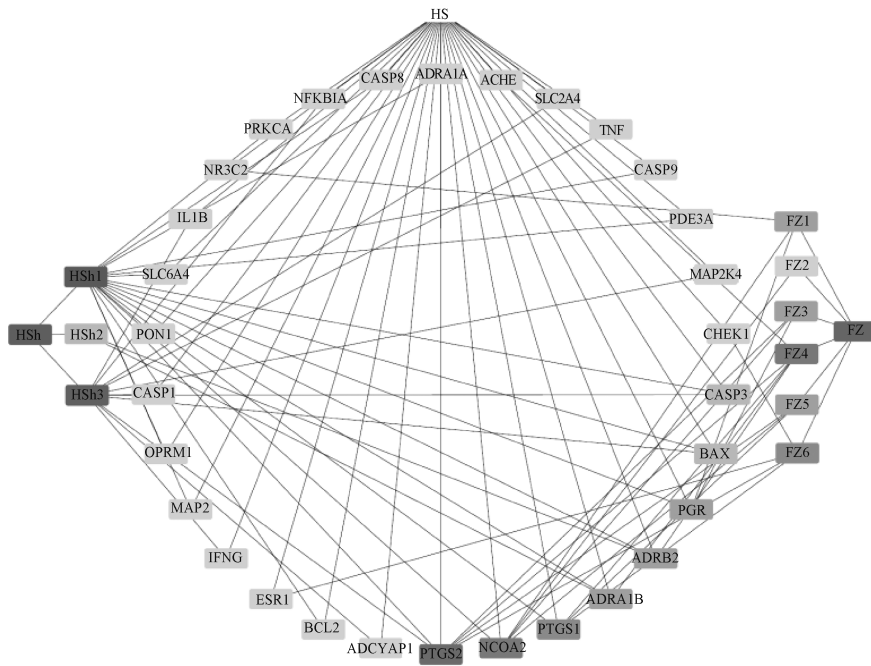
图 2 交集靶点 PPI 网络图

Fig 2 PPI network diagram of intersection target

毒感染和 IL-17 信号通路等。

2.5 分子对接

将 Degree 排序居前 4 位的化合物和排序居前 4 位的靶点蛋白进行分子对接,分别为 HSh1 (Beta-sitosterol)、HSh3 (Ginsenoside rh2)、FZ4 (Deltoin)、FZ6 (Karanjin) 和 PTGS2、核



FZ 为附子;FZ1 为 sitosterol;FZ2 为 11,14-icosadienoic acid;FZ3 为 Delphin_qt;FZ4 为 Deltoin;FZ5 为 Deoxyandrographolide;FZ6 为 Karanjin;
HSh 为红参;HSh1 为 beta-sitosterol;HSh2 为 DNOP;HSh3 为 ginsenoside rh2;HS 为失血性休克
FZ is epimedium; FZ1 is sitosterol; FZ2 is 11,14-icosadienoic acid; FZ3 is Delphin_qt; FZ4 is Deltoin; FZ5 is Deoxyandrographolide;
FZ6 is Karanjin; HSh is red ginseng; HSh1 is beta-sitosterol; HSh2 is DNOP; HSh3 is ginsenoside rh2; HS is Hemorrhagic Shock

图 3 药物-有效成分-基因靶点-疾病调控网络

Fig 3 Drug-active component-gene target-disease regulatory network

受体辅激活蛋白(NCOA)2、PTGS1、肾上腺素受体 β (ADRB) 2 (表 2)。结果显示,除 Ginsenoside rh2 和 NCOA2 结合能为 87 864 kJ/mol 外,其余均<0 kJ/mol,表明大部分受体和配体可自发结合,利用 Pymol 制作对接模式图,见图 5。

表 2 配体-受体结合能

Tab 2 Ligand-receptor binding energy

配体	受体	结合能/(kJ/mol)	结合位点
beta-sitosterol	PTGS1	-15.06	LYS-473
	PTGS2	-11.00	GLU-176
	NCOA2	-12.55	SER-493
	ADRB2	-13.68	GLU-268
ginsenoside rh2	PTGS1	-8.24	ARG-114, GLU-364
	PTGS2	-4.14	ASP-173, GLU-176 和 LEU-171
	NCOA2	87 864.00	MET-478, LYS-481 和 TRP-488
	ADRB2	-5.86	GLU-268
deltoin	PTGS1	-15.86	LEU-82
	PTGS2	-13.22	CYS-159, LYS-459, PRO-162 和 THR-161
	NCOA2	-14.43	ASP-484, LYS-481
	ADRB2	-14.10	ARG-131, LEU-145 和 SER-143
karanjin	PTGS1	-17.95	LEU-74
	PTGS2	-11.38	GLN-170, LYS-169
	NCOA2	-18.95	LEU-310, LYS-481
	ADRB2	-15.98	GLN-142, PRO-138

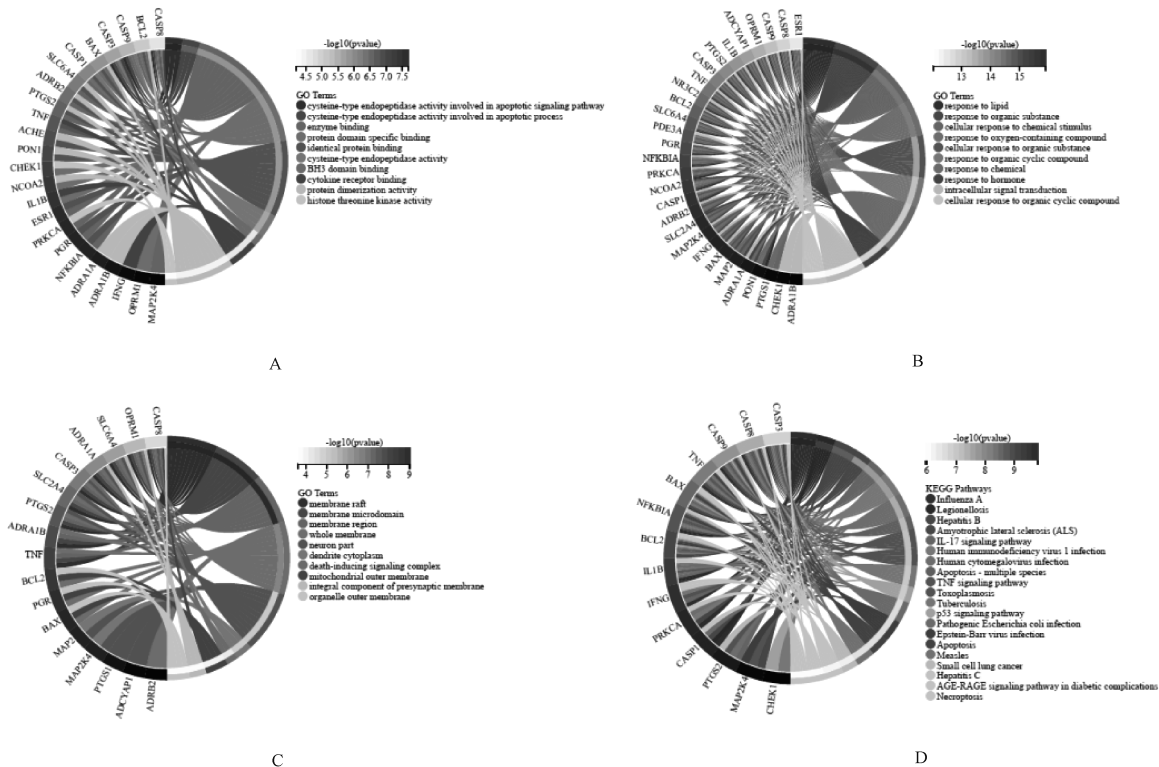
3 讨论

休克属于现代医学中的急危重症,属于中医“厥脱证”范畴,病机主要为气逆血乱,血行障碍,内闭外脱,阴阳不相承接,其演变常为由气及血,由阴涉阳,由厥而脱,由脱而亡。古籍中虽无失血性休克病名,但对大量失血所致临床症状的

描述较为丰富,《医林绳墨·厥》记载,“有血厥者,因而吐衄过多,上竭下厥,先致足冷,有如水洗,冷过腰膝,入腹即死,此血竭而作厥也”;《景岳全书》记载,“血脱者,如大崩大吐,或产血尽脱,则气亦随之而脱,故致卒仆暴死”。厥脱以回阳救逆、益气固脱为治则治法,参附注射液基于古方参附汤,改变原有口服用药方式,通过静脉给药更利于临床危重患者的治疗和管理。

通过分析参附注射液治疗失血性休克的主要成分,筛选出 β -谷甾醇、人参皂苷 rh2 和去氧穿心莲内酯等小分子物质。失血性休克发展过程中,类似损伤相关的分子模式、核因子 κ B (NF- κ B) 的激活致使体内产生大量炎症因子^[14-18]。研究结果显示, β -谷甾醇可通过下调 IL-6、TNF 的表达,抑制 NF- κ B 活化,以减轻炎症反应所带来的损害^[19-20]。去氧穿心莲内酯不但具有抑制 NF- κ B 激活的抗炎作用^[21],还可以提高体内谷胱甘肽水平、激活核因子 NF-E2 相关因子,防御因缺血造成的氧化应激损伤^[22-23]。心脏为了维持休克后血压等循环系统的正常生理功能,会代偿性搏动增快^[24]。而人参皂苷 rh2 可以通过抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶使胞内 Na^+ 增多,促进心肌细胞 Na^+ 和 Ca^{2+} 交换,使心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,增强心肌收缩力,帮助维持血流动力学的稳定^[25]。

从 PPI 结果看,IL-1 β 和 TNF 均属于促炎因子,可用于评估失血性休克治疗效果。既往研究结果发现,有效的治疗可以显著降低 IL-1 β 和 TNF 水平,提示体内炎症得到较好控制^[26]。也有动物实验研究结果显示,IL-1 β 水平与失血性休克 72 h 内



A. GO-MF; B. GO-BP; C. GO-CC; D. KEGG
 A. GO-MF; B. GO-BP; C. GO-CC; D. KEGG

图4 富集分析

Fig 4 Enrichment analysis

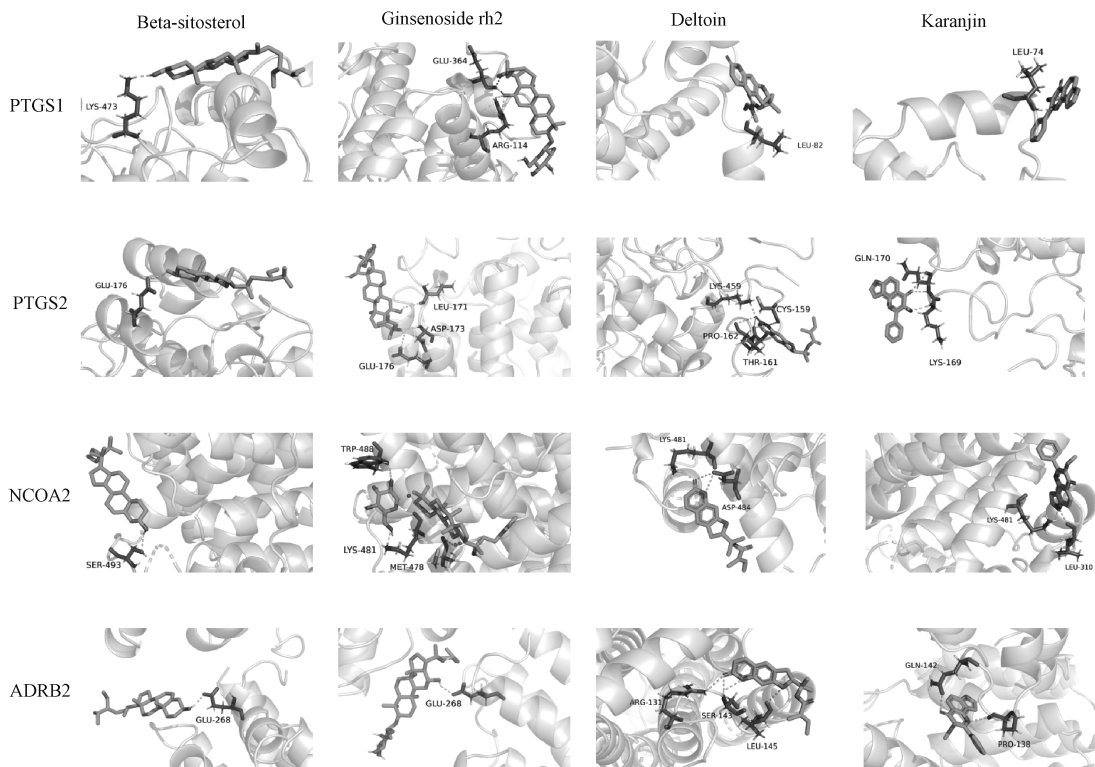


图5 配体-受体结合位点图

Fig 5 Diagram of ligand-receptor binding sites

死亡率有相关性^[27];抑制 TNF、IL-1 β 基因的表达可以帮助维持失血性休克后平均动脉压^[28]。从细胞凋亡途径来看,参附注射液可通过抑制 CASP3 的表达而发挥抗凋亡作用^[29]。

GO 功能富集分析分别从 MF、BP 和 CC 3 个角度阐述参附注射液的作用机制。GO-MF 中,可见多条炎症、凋亡相关分子功能,这一点与 PPI 中 PTGS 的作用具有密不可分的关系。PTGS 是环氧合酶(COX)的编码基因,COX 对维持正常生理功能、炎症反应和细胞凋亡过程都有着重要作用^[30]。参附注射液可通过抑制 COX,减轻炎症反应、细胞凋亡过程^[31]。GO-CC 描述参附注射液在细胞内的作用部位,其中死亡诱导信号复合体(DISC)由 Fas/FADD/Caspase8 酶原组成,是启动细胞凋亡的关键途径之一^[32-33]。研究结果显示,参附注射液可以使 Fas 显著降低,干扰 DISC 介导的凋亡发生,从而减少细胞死亡^[34]。KEGG 分析结果中,甲型流感通路从病因学方面带来了新的启示,即甲型流感也可以发展成为失血性休克,其原因可能与炎症反应和细胞凋亡导致胃肠道出血相关^[35]。最后,分子对接过程依据氢键的形成确定了参附注射液有效成分与失血性休克相关靶点结合的可能。

总之,参附注射液治疗失血性休克的成分很多,可能治疗失血性休克的靶点也很多,但真正深入进行的动物研究甚至临床研究却不多,如对人参皂苷这样的“明星物质”的研究也并不是很透彻。究其原因,可能是中药成分复杂,疾病靶点众多,有时让研究人员感觉无从下手。故本研究试图从目前已知分子结构和功能的基础上,为临床前研究提供理论依据,预测可能有效的机制,为后续动物实验、临床实验提供思路。

参考文献

- [1] CANNON J W. Hemorrhagic shock[J]. N Engl J Med, 2018, 378(4): 370-379.
- [2] CHAUDRY I H. Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction[J]. Am J Physiol, 1983, 245(2): R117-R134.
- [3] XUE J Y, GE H W, LIN Z Y, et al. The role of dendritic cells regulated by HMGB1/TLR4 signalling pathway in myocardial ischaemia reperfusion injury[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2849-2862.
- [4] 孔明. 参附注射液改善心肺脑复苏预后的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2010.
- [5] 彭松林. 参附注射液对肝脏缺血再灌注损伤中微循环障碍的影响[D]. 沈阳:中国医科大学,2005.
- [6] 杨树龙,冯志强,邹丽莎,等.参附注射液对家兔急性肾缺血再灌注损伤的预防作用及机理研究[J].中国病理生理杂志,2003,19(3):353-356.
- [7] 石臣磊,秦华东,孙宇.参附注射液抗肝脏缺血再灌注损伤作用的研究[J].临床肝胆病杂志,2009,25(4):281-283.
- [8] LIU X, AI F, LI H, et al. Anti-inflammatory effects of Shenfu injection against acute lung injury through inhibiting HMGB1-NF- κ B pathway in a rat model of endotoxin shock[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9857683.
- [9] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network phar-

- macology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [10] LI Y, ZHANG J X, ZHANG L L, et al. Systems pharmacology to decipher the combinational anti-migraine effects of Tianshu formula[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 174: 45-56.
- [11] PARK M, PARK S Y, LEE H J, et al. A systems-level analysis of mechanisms of *Platycodon grandiflorum* based on a network pharmacological approach[J]. Molecules, 2018, 23(11): 2841.
- [12] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [13] CHEN L, ZHANG Y H, WANG S P, et al. Prediction and analysis of essential genes using the enrichments of gene ontology and KEGG pathways[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184129.
- [14] YUAN W, WU J Y, ZHANG Q, et al. Shen-fu injection alleviates acute renal injury by reducing cytokine levels and modulating apoptosis in a porcine hemorrhagic shock model[J]. Acta Cir Bras, 2021, 36(4): e360405.
- [15] WU J Y, LI Z W, YUAN W, et al. Shenfu injection improves cerebral microcirculation and reduces brain injury in a porcine model of hemorrhagic shock[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2021, 78(2): 175-185.
- [16] 苏湾英,洪芬芳,杨树龙.参附注射液对心脑血管疾病防治作用的新进展[J].南昌大学学报(医学版),2018,58(5):85-89,100.
- [17] 吴颖.参附注射液在严重失血性休克相关急性肺损伤中保护作用及机制的研究[D].合肥:安徽医科大学,2021.
- [18] 陈列.液体复苏结合参附注射液治疗严重创伤失血性休克的临床效果[J].中外医学研究,2020,18(17):23-25.
- [19] KOC K, GEYIKOGLU F, CAKMAK O, et al. The targets of β -sitosterol as a novel therapeutic against cardio-renal complications in acute renal ischemia/reperfusion damage[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2021, 394(3): 469-479.
- [20] KIM K A, LEE I A, GU W, et al. β -sitosterol attenuates high-fat diet-induced intestinal inflammation in mice by inhibiting the binding of lipopolysaccharide to toll-like receptor 4 in the NF- κ B pathway[J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(5): 963-972.
- [21] LIU L, YAN Y, ZHENG L H, et al. Synthesis and structure anti-inflammatory activity relationships studies of andrographolide derivatives[J]. Nat Prod Res, 2020, 34(6): 782-789.
- [22] WOO A Y H, WAYE M M Y, TSUI S K W, et al. Andrographolide up-regulates cellular-reduced glutathione level and protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 325(1): 226-235.
- [23] TAN W S D, LIAO W P, ZHOU S, et al. Is there a future for andrographolide to be an anti-inflammatory drug? Deciphering its major mechanisms of action[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 139: 71-81.
- [24] 苗春溥,史陈让.失血性休克的早期诊断[J].实用外科杂志,1983,3(1):11-12.

- [25] CHEN R J Y, CHUNG T Y, LI F Y, et al. Steroid-like compounds in Chinese medicines promote blood circulation via inhibition of $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(6): 696-702.
- [26] CAGLIANI J, YANG W L, BRENNER M, et al. Deoxyribonuclease reduces tissue injury and improves survival after hemorrhagic shock [J]. *J Surg Res*, 2020, 249: 104-113.
- [27] KENTNER R, ROLLWAGEN F M, PRUECKNER S, et al. Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats[J]. *Shock*, 2002, 17(6): 521-526.
- [28] YANG R J, TAN X Y, THOMAS A M, et al. Alanine-glutamine dipeptide (AGD) inhibits expression of inflammation-related genes in hemorrhagic shock[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31(1): 32-36.
- [29] WANG Y L, WANG C Y, ZHANG B J, et al. Shenfu injection suppresses apoptosis by regulation of Bcl-2 and caspase-3 during hypoxia/reoxygenation in neonatal rat cardiomyocytes *in vitro* [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(2): 365-370.
- [30] ROUZER C A, MARNETT L J. Structural and chemical biology of the interaction of cyclooxygenase with substrates and non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Chem Rev*, 2020, 120(15): 7592-7641.
- [31] 薛建军, 张凌云, 贾国龙, 等. 参附注射液对心肌缺血再灌注老年大鼠 NF- κ B p65 及 COX-2 表达的影响 [J]. *西部中医药*, 2012, 25(8): 14-16.
- [32] JORGENSEN I, RAYAMAJHI M, MIAO E A. Programmed cell death as a defence against infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(3): 151-164.
- [33] SEYREK K, IVANISENKO N V, RICHTER M, et al. Controlling cell death through post-translational modifications of DED proteins [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(5): 354-369.
- [34] 郑思道, 吴红金, 余少平, 等. 参附注射液对实验性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡干预作用的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(11): 2972-2975.
- [35] KOMORI Y, UCHIDA N, SOEJIMA N, et al. Successful outcome in an adult patient with influenza-associated hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome [J]. *Intern Med*, 2020, 59(18): 2321-2326.

(收稿日期:2022-07-25 修回日期:2022-08-10)

(上接第 1286 页)

对关键靶点进行验证,提示黄体酮和去氢莪术二酮与关键抗炎靶点能够最佳结合。本研究基于网络药理学方法对如意金黄散抗炎作用的分子机制进行探究,为后续中医外用药的推广和应用提供了新思路和新方向。由于药物制剂的调配差异以及网络数据库和软件算法的不足,使得本研究结果有着一定的局限性,为取得更加详实可靠的研究数据,还需通过基础或临床试验进一步验证。

参考文献

- [1] 孙汉青, 李锦萍, 刘力宽, 等. 大黄化学成分与药理作用研究进展 [J]. *青海草业*, 2018, 27(1): 47-51.
- [2] 李文裕, 肖候兰. 黄柏煎剂的抗炎和抗菌作用研究 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2018, 16(23): 90-91.
- [3] 付兴会, 林连美. 中药姜黄主要有效成分药理学研究进展 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 17(4): 109-110.
- [4] 吴媛媛, 蒋桂华, 马逾英, 等. 白芷的药理作用研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(3): 625-627.
- [5] HOPKINS A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [6] 彭晓飞, 王丽, 边育红. 网络药理学研究相关技术与应用 [J]. *天津中医药大学学报*, 2015, 34(2): 121-124.
- [7] REBHAN M, CHALIFA-CASPI V, PRILUSKY J, et al. GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases [J]. *Trends Genet*, 1997, 13(4): 163.
- [8] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.
- [9] LIU Z Y, GUO F F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146.
- [10] 朱朝军, 吕佳康, 张朝晖. 中医外用药新药研发的思考 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(6): 574-576.
- [11] 吴翠珍, 赵爱莲, 陶汉华. 炎症的中医辨证论治 [J]. *山东中医药大学学报*, 1999, 23(1): 24-26.
- [12] 姜淑凤. 浅谈中医药治疗炎症性疾病五法 [J]. *山东中医杂志*, 2015, 34(5): 354-356.
- [13] 梅喜平, 郑巍. 胰岛素优化疗法对重症颅脑外伤患者应激性高血糖及炎症相关因子的影响 [J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2019, 5(4): 210-213.
- [14] 李坤, 张育民, 王亚康, 等. 上调 microRNA-543 表达对大鼠骨关节炎软骨细胞的保护作用 [J]. *中国临床医学*, 2018, 25(2): 239-243.
- [15] 李靓, 谢巍, 姜志胜, 等. 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1182-1188.
- [16] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(2): 141-152.
- [17] 冯晔因, 肖晗, 张幼怡. 自主神经系统调控心脏炎症反应的研究进展 [J]. *生理学报*, 2019, 71(2): 225-234.
- [18] MARTÍN-MILLÁN M, CASTAÑEDA S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation [J]. *Joint Bone Spine*, 2013, 80(4): 368-373.
- [19] SCHLEGEL N, WASCHKE J. cAMP with other signaling cues converges on Rac1 to stabilize the endothelial barrier—a signaling pathway compromised in inflammation [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 355(3): 587-596.
- [20] TANG S Z, LIU W Z, PAN X H, et al. Specific inhibition of plasminogen activator inhibitor 1 reduces blood glucose level by lowering TNF- α [J]. *Life Sci*, 2020, 246: 117404.

(收稿日期:2022-03-14 修回日期:2022-06-25)