

引用本文:刘莉,王凤荣.基于网络药理学和分子对接法研究参七解郁方治疗双心疾病的分子机制[J].安徽医药, 2024, 28(5):909-914.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.05.013.



◇ 药学研究 ◇

基于网络药理学和分子对接法研究参七解郁方 治疗双心疾病的分子机制

刘莉^{1,2},王凤荣³

作者单位:¹辽宁中医药大学研究生学院,辽宁 沈阳 110847;

²大连大学附属中山医院老年病科,辽宁 大连 116001;

³辽宁中医药大学附属医院心内科,辽宁 沈阳 110032

通信作者:王凤荣,女,教授,博士生导师,研究方向为心血管疾病的中西医结合防治,Email:wfr925@126.com

摘要 **目的** 通过网络药理学与分子对接法研究参七解郁方治疗双心疾病的潜在有效成分和作用通路。**方法** 通过中药系统药理学数据库分析平台 TCMSP 和 TCMID 数据库查找该方所用药物的活性成分以及作用靶标,在 Gene Cards 数据库下载双心疾病靶点;以 String 平台数据为基础,利用 Cytoscape 软件构建参七解郁方与双心疾病共同靶点的蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI);绘制“活性成分-靶点-通路”网络图;采用 Auto Dock Tools 工具进一步对接药物活性成分及可能作用的靶点。**结果** 参七解郁方有 89 个主要活性成分,56 个主要靶点,与 30 个信号通路有关。将度值大于 5 的前 7 个活性成分的分子配体与前 5 个靶点进行分子对接,结果显示活性成分与靶点分子对接能力均较好。**结论** 参七解郁方通过多成分、多靶点、多通路参与双心疾病的治疗。

关键词 冠心病; 焦虑; 抑郁; 双心疾病; 参七解郁方; 网络药理学; 分子对接

Molecular mechanism of *Shenqi Jieyu* prescription in the treatment of psycho- cardiological disease based on network pharmacology and molecular docking

LIU Li^{1,2}, WANG Fengrong³

Author Affiliation:¹Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China;²Department of Geratology, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian, Liaoning 116001, China;³Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China

Abstract **Objective** To study the active ingredients and mechanism of *Shenqi Jieyu* prescription in the treatment of psycho-cardiological disease based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active compounds and predicted targets of *Shenqi Jieyu* prescription were collected from TCMSP and TCMID database. Psycho-cardiological disease targets were downloaded on the GeneCards website. We used Cytoscape software to construct protein-protein interaction (PPI) network of common targets for drugs and psycho-cardiological disease based on the data of String platform. The network of "active compounds- target-pathways" was established and Auto Dock Tools software was used for verification of active compounds and potential targets. **Results** *Shenqi Jieyu* prescription consisted of 89 major active compounds, 56 major targets and was related with 30 signaling pathways. Molecular docking results showed that the top 7 active ingredients with a degree value greater than 5 were well docked with the top 5 targets. **Conclusion** *Shenqi Jieyu* prescription participates in the treatment of psycho-cardiological disease through multicomponents, multi-targets and multi-pathways.

Keywords Coronary heart disease; Anxiety; Depression; Psycho-cardiological disease; *Shenqi Jieyu* prescription; Network pharmacology; Molecular docking

双心疾病是心血管系统疾病与精神情绪障碍并存的一类疾病,目前常指冠心病合并焦虑抑郁状态,越来越多的临床资料显示冠心病病人常同时合并焦虑抑郁状态。冠心病与焦虑抑郁相互作用、相互影响,互为因果,会导致疾病进一步恶化。冠心病人群患有焦虑抑郁的发生率明显高于普通人

群^[1-2],这既增加了病人的病痛与经济负担,也占用了社会医疗资源,因此对于双心疾病的防治已经成为我国心血管疾病领域亟需解决的重要公共卫生问题^[3]。

中医经典理论认为心在人体中处于最高主导地位,心主血脉,心藏神,指心既是血液循环的原动

力,又是精神、意识和思维活动的中心。《素问·五脏生成论》:“诸血者皆属于心。”《素问·六节藏象论》:“心者,生之本,神之变也。”《素问·灵兰秘典论》:“心者,君主之官,神明出焉。”由此,可以看出心主神明的重要生理功能。相反,心主神明功能一旦失司,就会导致情志异常,发展为郁病。因此,双心理论也是中医心系疾病理论的重要反应,既体现在生理方面相互依存,又体现在病理方面互为因果。目前,双心疾病的治疗通常是在冠心病治疗的基础上再加用抗焦虑抑郁药,而长期应用这类药物会使病人产生很强的依赖性,而且还加重了病人的经济负担^[4],而中医药对于双心疾病的治疗效果确切,安全性也能得到很好保证,在近十年的发展过程中逐渐受到关注与认可^[5]。

王凤荣教授在古文“开心散”“定志小丸”的基础上创立了参七解郁方,由远志、石菖蒲、人参、丹参、三七、郁金、合欢、柴胡、香附、百合、珍珠母、炙甘草组成;其功效为益气化痰、安神定志,参七解郁方在临床治疗双心疾病中获得较好的疗效,尤其对PCI术后双心疾病的干预方面疗效可靠。

网络药理学是多学科融合形成的新兴技术,基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络,系统综合地观察药物对疾病网络的干预与影响,主要通过各种组学数据分析和计算机模拟手段构建多层次网络来实现。分子对接是一种研究小分子配体与蛋白质受体之间相互作用和识别的理论方法。本研究将网络药理学和分子对接技术相结合共同研究中药参七解郁方治疗双心疾病,为活性成分筛选和机制探索提供新的方法^[6]。

1 方法

1.1 数据库与软件 本研究主要应用的生物信息学工具包括:中药系统药理分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/>)、TCMID数据库(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)、Gene Cards数据库(<https://www.genecards.org/>)、在线韦恩分析工具(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)、Uniprot网站(<https://www.uniprot.org/>)、Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Gene Cards数据库(<https://www.genecards.org/>)、String数据库(<https://cn.string-db.org/>)、DAVID网站(<https://david.ncifcrf.gov/>)、Auto Dock Tools 1.5.7软件。

1.2 参七解郁方中化学成分以及其可能靶点预测 利用TCMSP平台为主查找参七解郁方的药物化学成分,筛选条件设定为:(1)类药性(drug-likeness, DL)≥0.18,(2)口服生物利用度(oral bioavail-

ability, OB)≥30%, TCMSP平台检索不到的成分通过TCMID平台为补充进行查找。Uniprot网站确定各靶点的Uniprot ID。每个化合物利用Pubchem获取SMILES和3D文件,以便进行化合物的靶点预测和分子对接的应用操作。

1.3 双心疾病靶点收集 利用Gene Cards数据库,以“coronary heart disease”“anxiety- depression”为关键词检索得到双心疾病的相关靶点及基因。

1.4 参七解郁方治疗双心疾病靶点筛选 在韦恩分析工具在线网站输入参七解郁方的药物组成化合物以及双心疾病可能的有关基因,获取其交集以得到共同作用靶点。

1.5 蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建以及核心靶点筛选 将药物成分化合物与疾病的交靶点输入到String数据库,构建PPI网络。将PPI网络数据导入EXCEL表格,通过Cytoscape 3.9.0软件对构建的PPI网络进行可视化处理。

1.6 基因富集分析 基因本体(gene ontology, GO)功能主要分为三大类,即细胞组成(cellular component, CC)、生物学过程(biological process, BP),以及分子功能(molecular function, MF)。京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)数据库是系统分析基因产物在细胞中的代谢途径以及这些基因产物功能的数据库。KEGG通路富集分析常常应用于差异表达基因的功能注释,了解差异表达基因的相关功能与作用通路^[7]。

在DAVID网站输入参七解郁方中活性成分与双心疾病的共同潜在靶点,在KEGG富集信号通路,并且将基因本体GO功能进行富集分析。GO富集分析时设定筛选阈值 $P<0.05$,分析细胞组成、生物学过程,以及分子功能,将每组的前10位排名绘制成柱状图,进行可视化操作。通过制作气泡图对排名位于前30的信号通路进行可视化分析。

1.7 运用分子对接技术验证参七解郁方活性成分与双心疾病的潜在靶点 选择PPI网络图中的主要活性化合物与作用靶点进行分子对接验证。从Pub Chem分别获得靶点蛋白以及化合物的三维立体结构,采用Auto Dock工具对蛋白受体和配体进行常规处理后,进行分子对接,得到结合能,即成分与靶点的结合能是评价分子对接结果的重要依据,结合能越低结合就越稳定,靶点与分子作用的可能性就越大。

2 结果

2.1 参七解郁方化合物、潜在靶点以及疾病靶点预测结果 TCMSP检索到参七解郁方中289个化合

物,TCMID检索到参七解郁方中16个化合物,总计305个。其中没有预测到靶点为合欢花中有3个化学成分与珍珠母中有9个化学成分。Gen Cards数据库中检索到冠心病靶点1 924个,焦虑抑郁靶点1 279个。通过韦恩在线工具分析参七解郁方、冠心病、焦虑抑郁的可能靶点,获得共有交集92个靶点,得到参七解郁方治疗双心疾病的潜在共有靶点。韦恩图见图1。

2.2 参七解郁方治疗双心疾病共有靶点的PPI网络结果 由图2可知,将参七解郁方治疗双心疾病的交集靶点导入STRING平台,绘制PPI网络图。将置信度得分设置为0.7,除MT-ND6、DYRK1A、KC-NMA1、CHRM2、CLDN4等蛋白与其他蛋白之间没有形成互作关系被排除,该网络包含80个节点及240条边,平均度值(degree)为6,平均局部聚类系数为0.453, $P<1.0\times 10^{-16}$,提示与随机相似靶点对比,此组相互作用靶点的差异有统计学意义。评价参数设定为节点度值,在PPI网络内,随着其靶点度值的增加,发挥的生物学作用可能更大。该网络节点的大小与度值成正比,而且度值由小到大亦决定网络节点颜色由浅到深。

如图3所示,靶点度值排名前10位的依次为信号转导和转录活化因子(STAT3)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(AKT1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK1)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤蛋白p53基因(TP53)、c-fos原癌基因蛋白(FOS)、雌激素受体 α (ESR1)、白细胞介素-4(IL-4),提示这些靶点是参七解郁方发挥治疗作用的潜在关键靶点。

2.3 GO生物功能注释及KEGG通路富集 将80个靶点输入DAVID网站进行富集,进行GO功能富集分析,每组筛选条件设定为 $P<0.05$,得到细胞组成相关条目34条,生物过程相关条目335条,分子

功能相关条目48条,每组选取排名前10位的条目进行可视化。

将参七解郁方干预双心疾病的靶点导入David在线工具富集KEGG通路,获得条目106条,其中 $P<0.05$ 的条目100条,去除与双心疾病明显无关通路,如疟疾、肺结核、阿米巴病、弓形虫病、类风湿性关节炎、利什曼病、百日咳等,选取 $P<0.05$ 且与双心疾病相关的前30条绘制成气泡图,见图4。

80个基因中有67个基因参与了前30条通路的富集,涉及的信号通路包括低氧诱导因子-1信号通路(HIF-1 signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)、磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶信号通路(PI3K-AKT signaling pathway)、T细胞受体信号通路(T cell receptor signaling pathway)、叉头框转录因子O亚族信号通路(FoxO signaling pathway)、丝裂原活化蛋白激酶信号通路(MAPK signaling pathway)等通路,提示参七解郁方对于双心疾病的治疗可能通过多条信号通路以及作用多个作用靶点起作用。

2.4 药物化合物-潜在靶点-信号通路网络构建 选择KEGG富集中的与双心疾病相关的前30条通路所包含的靶点以及靶点对应的化合物构建化合物-靶点-通路网络,见图5。此网络包含了节点175个,边线535条,以度值为标准,参七解郁方活性化合物节点度值的中位数为4,涉及的活性成分有89个,如表1所示,主要在前30条信号通路中发挥作用,可能通过作用于56个靶点。

参七解郁方中度值大于5的化合物共12个,分别为槲皮素、木樨草素、山柰酚、柑橘素、二氢丹参内酯、丹参酮II A、丹参新醌D、异丹参酮II、异鼠李素、3',5'-二甲氧基联苯-4-醇、隐丹参酮、 β 谷甾醇,表明参七解郁方可能通过多成分、多靶点、多通路治疗双心疾病。

表1 参七解郁方的活性成分信息

药物	代码	MOL ID	化合物名称	度值	药物	代码	MOL ID	化合物名称	度值
百合	BH03	MOL002039	Isopimaric acid	1	DS39	MOL007122	Miltirone		3
	BH04	MOL009458	3-Demethylcolchicine	3	DS40	MOL007124	neocryptotanshinone ii		4
柴胡	CH05	MOL000490	petunidin	4	DS41	MOL007125	neocryptotanshinone		2
	CH06	MOL001645	Linoleyl acetate	1	DS42	MOL007127	1-methyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[5,6-g]benzofuran-6,10,11-trione		2
	CH07	MOL004598	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	3	DS43	MOL007130	prolithospermic acid		3
	CH08	MOL004609	Areapillin	3	DS44	MOL007132	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid		2
	CH09	MOL004653	(+)-Anomalin	1	DS45	MOL007141	salvianolic acid g		1
	CH10	MOL013187	Cubebin	2	DS46	MOL007143	salvilenone I		1
丹参	DS02	MOL000569	digallate	1	DS47	MOL007145	salviolone		3

续表 1 参七解郁方的活性成分信息

药物	代码	MOL ID	化合物名称	度值	药物	代码	MOL ID	化合物名称	度值
丹参	DS03	MOL001601	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	2		DS48	MOL007150	(6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-quinone	1
	DS04	MOL001942	isoimperatorin	1		DS49	MOL007151	Tanshindiol B	1
	DS05	MOL002222	sugiol	2		DS50	MOL007152	Przewaquinone E	1
	DS06	MOL002651	Dehydrotanshinone II A	3		DS51	MOL007154	tanshinone iia	8
	DS07	MOL007036	5,6-dihydroxy-7-isopropyl-1,1-dimethyl-2,3-dihydrophenanthren-4-one	2		DS52	MOL007155	(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	2
	DS08	MOL007041	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	3		DS53	MOL007156	tanshinone VI	2
	DS09	MOL007045	3α-hydroxytanshinone II a	2	人参	RS04	MOL003648	Inermin	2
	DS10	MOL007048	(E)-3-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-benzofuran-4-yl]acrylic acid	1		RS06	MOL005308	Aposiopolamine	1
	DS11	MOL007049	4-methylenemiltirone	3		RS07	MOL005318	Dianthramine	1
	DS12	MOL007050	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	4		RS08	MOL005320	arachidonate	1
	DS13	MOL007058	formyltanshinone	1		RS09	MOL005321	Frutinone A	2
	DS14	MOL007059	3-beta-Hydroxymethyllenetanshinquinone	2		RS11	MOL005356	Girinimbin	2
	DS15	MOL007061	Methylenetanshinquinone	2		RS12	MOL005384	suchilactone	2
	DS16	MOL007064	przewalskin b	1		RS13	MOL000787	Fumarine	2
	DS17	MOL007068	Przewaquinone B	1	三七	SQ04	MOL001792	DFV	3
	DS18	MOL007069	przewaquinone c	2	香附	XF07	MOL003044	Chryseriol	4
	DS19	MOL007070	(6S,7R)-6,7-dihydroxy-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	1		XF09	MOL004053	Isodalbergin	2
	DS20	MOL007071	przewaquinone f	1		XF10	MOL004058	Khell	2
	DS21	MOL007077	sclareol	1		XF11	MOL004071	Hyndarin	2
	DS22	MOL007079	tanshinaldehyde	2		XF12	MOL004077	sugeonyl acetate	1
	DS23	MOL007081	Danshenol B	1		XF13	MOL010489	Resivit	1
DS24	MOL007082	Danshenol A	1	郁金	YJ02	MOL004328	naringenin	8	
DS25	MOL007085	Salvilenone	3		远志	YZ01	1,3-dihydroxy-2,4,7-trimethoxyxanthone	3	
DS26	MOL007088	cryptotanshinone	5		YZ02	3',5'-dimethoxy-biphenyl-4-ol	5		
DS27	MOL007093	dan-sheXinkum d	6		YZ03	7-chloro-1,2,3-trihydroxy-6-methoxyxanthone	1		
DS28	MOL007094	danshenspiroketallactone	3		YZ04	Methyl sinapate	1		
DS29	MOL007098	deoxyneocryptotanshinone	4	共有成分	A1	MOL000006	luteolin	19	
DS30	MOL007100	dihydrotanshinlactone	5		A2	MOL000354	isorhamnetin	6	
DS31	MOL007101	dihydrotanshinone I	2		A3	MOL002879	Diop	1	
DS32	MOL007105	epidanshenspiroketallactone	3		A4	MOL003542	8-Isopentenyl-kaempferol	3	
DS33	MOL007107	C09092	1		A5	MOL005344	ginsenoside rh2	4	
DS34	MOL007108	isocryptotanshi-none	4		B1	MOL000098	quercetin	37	
DS35	MOL007111	Isotanshinone II	6		C1	MOL000422	kaempferol	9	
DS36	MOL007119	miltionone I	4		D1	MOL000358	beta-sitosterol	5	
DS37	MOL007120	miltionone II	1		D2	MOL000449	Stigmasterol	2	
DS38	MOL007121	miltipolone	1						

2.5 分子对接结果

将度值大于 5 的前 7 个活性成分的分子配体与前 5 个靶点 STAT3、AKT1、IL-6、

TNF、MAPK1 进行对接,表 2 为对接靶点与活性成分的结合能数据,活性成分与靶点的分子对接显示对接能力均较好。参七解郁方活性成分与靶点的分子对接模式图见图 6。

表 2 活性成分与靶点的分子对接结果

活性成分	结合能(kJ/mol)				
	STAT3	AKT1	IL6	TNF	MAPK1
槲皮素	-1.52	-0.94	-0.95	-1.82	-1.36
木犀草素	-2.14	-0.74	-1.5	-2.95	0.47
山柰酚	-2.03	-2.18	-1.23	-2.3	-1.59
柑橘素	-2.94	-2.18	-2.4	-3.28	-2.45
丹参酮 II A	-4.11	-4.72	-4.87	-4.53	-3.85
异丹参酮 II	-4.05	-5.49	-4.91	-4.54	-3.87
异鼠李素	-1.67	-0.53	-0.92	-1.57	1.02

3 讨论

胡大一教授在我国最早提出“双心医学”理论,指心血管疾病可导致精神情绪障碍,相反精神情绪障碍又会加重原发疾病,疾病之间相互作用,导致疾病加重,病人痛苦不堪,有循证医学研究表明也证实了这个结果^[8]。冠心病中医学归为“胸痹”“心痛”“真心痛”等,“焦虑抑郁”归为“郁证”,两者虽然分属不同疾病,但病位均为心,并与肝、脾、肾三脏均有密切联系。如《灵枢》所云:“悲哀愁忧则心动,心动则五脏六腑皆摇”^[9]。王凤荣教授以《千金方》的“开心散”“定志小丸”化裁^[10],独创参七解郁方,益气化痰、安神定志。其中远志、石菖蒲具有开窍化痰之功,与补气安神之人参共用,合为君药。正如《本草经》中所说此三药共用有益气养阴,定志解郁之功效。

网络药理学研究主要包括三个部分,一为筛选药物活动化学成分,二为获取潜在的作用靶点,三为建构作用网络,比较适合于中药复方多靶点、多途径作用特点的机制研究。分子对接技术从刚性对接、半柔性对接到柔性对接,逐步阐明配体与受体的结合是一个动态过程,即配体与受体诱导契合过程中发生构象改变,最终形成形状和能量最优匹配的结合模式^[11]。

本研究运用网络药理学研究方法得到参七解郁方核心药物组合发挥作用的主要有效成分,可分为黄酮类化合物和丹参类化合物,其中黄酮类化合物包括黄酮(柑橘素和木犀草素)、黄酮醇(槲皮素、山柰酚)、类黄酮(异鼠李素),丹参类化合物包括丹参酮类(异丹参酮 II、丹参酮 II A、丹参新醌 D、二氢丹参内酯、隐丹参酮)和丹参酚类(β -谷甾醇)。黄酮对心脑血管有很好的保护作用,其可使体内的胆固醇降低,使机体的血液循环得到改善,而且黄酮还

有很强用抗氧化作用,通过清除氧自由基而起作用,从而阻止了细胞老化,可使心脑血管疾病的发病率有效降低^[12]。有研究发现,一些具有抗焦虑抑郁的中药中有很多含有黄酮类化合物成分^[13]。槲皮素可通过多种途径治疗焦虑抑郁等神经系统疾病,主要途径包括降低炎症因子、调节神经突触可塑性等^[14]。有研究表明中枢神经系统炎症因子水平升高是抑郁症的重要表现之一,而槲皮素可以通过降低大脑内的炎症因子以预防小鼠的抑郁样行为^[15]。山柰酚亦有抗抑郁的治疗效果,主要通过提升海马神经营养因子的水平、抑制神经细胞过度自噬等途径发挥作用^[16]。木犀草素能够使细胞凋亡水平降低并使细胞活力得到增强,其主要通过抑制 MMP9 及使 PI3K/AKT 信号通路激活而实现的^[17],从而达到抑制凋亡、抗炎、改善动脉粥样硬化等作用。丹参作为经典的传统中草药,具有祛瘀止痛、活血通经的作用,而且还具有清心除烦的疗效,在双心疾病的治疗方面效果可靠^[18-19]。丹参类化合物包括多种有效成分,其中丹参酮类成分含量较高,其有扩张血管、降脂、抗氧化等作用。学者研究表明动脉硬化大鼠血清中水平较高的 ox-LDL、MDA、ROS 可以通过丹参酮类化合物干预降低, SOD 水平得到提高。临床研究表明氧化应激会导致机体的氧自由基水平升高,而这也是引发焦虑抑郁状态的精神类疾病的重要病因之一。有研究表明应用隐丹参酮干预抑郁模型小鼠,其可使小鼠前额叶皮质与海马的 BDNF 的表达水平得到提升,提示隐丹参酮发挥抗抑郁作用可能通过改善 BDNF 得到体现^[20]。

PPI 网络以及核心靶点显示参七解郁方的有效成分靶点主要为 STAT3、AKT1、IL6、TNF、MAPK1 等,且分子对接证实有效成分靶点与各主要成分之间具有良好的结合能力。STAT3 作为调节细胞因子诱导的促炎和抗炎反应的重要转录因子之一,可促进与炎症相关的基因表达,其激活可增加神经炎症相关的细胞因子分泌^[21]。MAPK 信号传导涉及多种生物过程,如组织发育、细胞增殖、细胞凋亡等等。在动脉粥样硬化形成过程中, ox-LDL 和酶促修饰 LDL 在巨噬细胞中诱导 MAPK 活化,这反过来通过 PPAR 介导的 LDL 摄取受体如 CD36 的上调来增强 LDL 摄取^[22-23]。此外, MAPK1 可通过调节转录、翻译、细胞骨架重排来介导多种生物学功能,可参与神经发育、神经可塑性和重度抑郁症的基因。KEGG 通路富集结果发现,参七解郁方可能通过调节 PI3K-AKT 信号通路、FoxO 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路等改善双心疾病。PI3K/AKT 信号通路为重要的细胞信号通路之

一,其广泛存在于细胞中,是介导多种生长因子促存活的重要通路,在抑郁症及抗抑郁药物作用机制的研究中逐渐受到关注。AKT是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,为PI3K下游的一个重要靶标。AKT有AKT1、AKT2、AKT3。AKT1是3种亚型中为最重要的亚型,也是唯一在心脏和大脑中都富集的AKT亚型,在冠心病及焦虑抑郁中均发挥重要的作用^[24]。Fox O家族是Fox基因家族中的一个亚族,能与DNA上的反应元件结合,激活靶基因,参与细胞增殖、分化、代谢、凋亡等过程。PI3K/AKT信号通路在Fox O调节过程中发挥着重要的作用。

从网络药理学分析结果可见,参七解郁方治疗双心疾病为多成分、多靶点、多通路的模式。参七解郁方可能通过活性成分槲皮素、木犀草素、山柰酚、柑橘素、丹参酮II A、丹参新醌D、异丹参酮II、异鼠李素、3',5'-二甲氧基联苯-4-醇、隐丹参酮、二氢丹参内酯、 β -谷甾醇等与STAT3、AKT1、IL-6、TNF、MAPK1等蛋白结合,进而调节TNF signaling pathway、PI3K-AKT signaling pathway、T cell receptor signaling pathway、MAPK signaling pathway等信号通路,发挥降低炎症反应、凋亡,提高神经营养、可塑性等的作用。

本研究通过网络药理学方法和分子对接技术对参七解郁方治疗双心疾病的作用靶点和途径进行预测和验证,研究的局限性也很明确,即未采用体内、外实验来验证预测的结果,仅仅使用分子对接验证方式仍是不够深入的,还需进行具体实验进一步论证与探索,这为我们今后的研究提供了新思路和新方向。

(本文图1~6见插图5-5)

参考文献

- [1] 连文静,傅梦薇,李洪峥,等.基于形神理论探讨冠心病合并焦虑抑郁[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(9):1510-1513.
- [2] 王子焱,郭志华.基于“情志学说”探讨双心疾病的中医辨治[J].中医导报,2023,29(1):180-184.
- [3] 范新彪,付焕杰,漆仲文,等.“血-脉-心-神”一体观辨治冠心病合并焦虑抑郁思路探析[J].中华中医药杂志,2022,37(10):5798-5801.
- [4] 杜卫甫,程晓昱,姚淮芳.血府逐瘀汤加减治疗老年稳定型心绞痛并焦虑抑郁状态30例疗效观察[J].安徽医药,2022,26(7):1462-1465.
- [5] 张明倩,崔爽,梁五林,等.冠心病合并焦虑抑郁中医药治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(3):118-123.
- [6] 张莹莹,张科,宋崑,等.“川芎-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究[J].安徽医药,2023,27(1):19-24.
- [7] 庄延双,蔡宝昌,张自力.网络药理学在中药研究中的应用进展[J].南京中医药大学学报,2021,37(1):156-160.
- [8] 胡大一.心血管疾病和精神心理障碍的综合管理:“双心医学”模式的探索[J].中国临床医生,2006,34(5):2-3.
- [9] 李玉莹,李佳玲,罗莉,等.双心疾病的中西医研究进展[J].湖南中医杂志,2020,36(6):148-149.
- [10] 姚耿圳,安宜沛,潘光明,等.浅析开心散在双心疾病治疗中的应用[J].成都中医药大学学报,2015,38(4):83-85.
- [11] 谷文超,陈聪,宋咏梅,等.网络药理学在中医复方研究中的应用现状[J].山东中医杂志,2021,40(6):662-667.
- [12] 严啸东,郭美丽.黄酮类化合物抗心脑血管缺血性疾病作用的研究进展[J].药学实践杂志,2022,40(2):97-102.
- [13] 徐嘉唯,蒋跃绒,张京春.基于数据挖掘的冠心病合并抑郁的中医药诊疗规律及机制分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(22):4065-4074.
- [14] ŞAHİN TD, GOCMEZ SS, DURUKSU G, et al. Resveratrol and quercetin attenuate depressive-like behavior and restore impaired contractility of vas deferens in chronic stress-exposed rats: involvement of oxidative stress and inflammation [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2020, 393(5):761-775.
- [15] FANG K, LI HR, CHEN XX, et al. Corrigendum: quercetin alleviates LPS-induced depression-like behavior in rats via regulating BDNF-related imbalance of copine 6 and TREM1/2 in the hippocampus and PFC [J]. Front Pharmacol, 2020, 11:518.
- [16] 梁玉雕,谭友果,张莎,等.山柰酚对慢性应激抑郁模型老年大鼠抑郁样行为的影响及机制研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(24):4028-4030.
- [17] LUO SJ, LI HQ, MO ZH, et al. Connectivity map identifies luteolin as a treatment option of ischemic stroke by inhibiting MMP9 and activation of the PI3K / Akt signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2019, 51(3):1-11.
- [18] 王静,董振华,芦波,等.丹参活性成分及制剂在心血管病中的研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(6):1453-1456.
- [19] 王怡雯,韩拓,王丽霞,等.网络药理学探究丹参治疗冠心病合并抑郁或焦虑障碍的潜在机制[J].西安交通大学学报(医学版),2022,43(3):315-323.
- [20] 陈明珠,廖婉婷,黄幼霞.隐丹参酮对慢性皮质酮注射诱导抑郁小鼠的干预作用[J].中国医药导报,2021,18(35):23-27.
- [21] GENG Z, FAN WY, ZHOU B, et al. FNDC5 attenuates obesity-induced cardiac hypertrophy by inactivating JAK2/STAT3-associated inflammation and oxidative stress [J]. J Transl Med, 2019, 17(1):107.
- [22] 陈欣悦,边文超,赵晴,等.MAPK信号通路在血管性痴呆中研究进展[J].中国老年学杂志,2023,43(5):1267-1270.
- [23] 张奎明,葛鸾蝶,张林悦,等.基于p38MAPK信号通路探讨中医药防治脑缺血再灌注损伤[J].广州中医药大学学报,2022,39(6):1417-1422.
- [24] 倪慧,张铭珈,敖海清,等.不同治法方药对抑郁模型大鼠海马组织PI3K/Akt/mTORC1信号通路的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3273-3276.

(收稿日期:2023-03-21,修回日期:2023-04-25)