

加味丹参饮治疗心肌梗死的网络药理学研究

石雨荷¹, 谭洋¹, 陈聪¹, 朱香梅¹, 童巧珍^{1, 2*}, 裴刚^{1*}

1. 湖南中医药大学 药学院, 湖南长沙 410208

2. 岳阳市中医医院, 湖南岳阳 414000

摘要: 目的 基于网络药理学的方法, 分析加味丹参饮对于治疗心肌梗死的潜在作用机制。方法 借助TCMSP、Drugbank、Pubchem、Swiss Target Prediction等数据库及参考文献获取加味丹参饮的有效成分及靶标。通过HPO、OMIM平台检索心肌梗死疾病相关的靶标, 并借助STRING数据库构建靶蛋白相互作用网络(PPI), 获得关键靶标。使用Cytoscape 3.6.0软件对加味丹参饮-心肌梗死疾病进行网络可视化, 并构建“加味丹参饮-化学成分-靶点”、“疾病-靶点”、“加味丹参饮-相关化学成分-疾病-关键靶点”网络图, 使用DAVID数据库对关键靶点进行GO生物过程和KEGG代谢通路分析。结果 从加味丹参饮中共筛选出94个有效成分, 148个与心肌梗死相关的作用靶点, 其中有效成分与疾病对应的相同靶点21个, 其中包含血管内皮生长因子A(VEGFA)、酪氨酸激酶2(JAK2)、肿瘤坏死因子(TNF)等。经GO和KEGG通路富集分析, 靶点主要涉及G蛋白偶联受体信号通路、调节细胞增殖、RNA聚合酶II转录因子活性等功能过程, 可能通过调节PI3K-Akt信号通路、微小RNA-癌症相关通路、AMPK信号通路、VEGF信号通路、JAK-STAT信号通路等多条代谢通路来发挥加味丹参饮治疗心肌梗死的作用。结论 通过建立靶点网络图, 可从多方位阐明复方加味丹参饮治疗心肌梗死多成分、多靶点的机制, 可进一步为深入研究加味丹参饮治疗心肌梗死相关疾病机制提供理论依据。

关键词: 加味丹参饮; 心肌梗死; 作用机理; 网络药理学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1762-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.015

Study on network pharmacology of Jiawei Danshen Decoction in treatment of myocardial infarction

SHI Yuhe¹, TAN Yang¹, CHEN Cong¹, ZHU Xiangmei¹, TONG Qiaozhen^{1,2}, PEI Gang¹

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Yueyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Yueyang 414000, China

Abstract: Objective Based on the method of network pharmacology, the potential mechanism of Jiawei Danshen Decoction in the treatment of myocardial infarction was analyzed. **Methods** TcmSP, drugbank, PubChem, Swiss target prediction and other databases and references were used to obtain the effective components and targets of Jiawei Danshen Decoction. The targets related to myocardial infarction were searched by HPO and OMIM platforms, and the PPI was constructed with STRING database to obtain the key targets. Using the software of Cytoscape 3.6.0, the network visualization of Jiawei Danshen Decoction - myocardial infarction disease was carried out, and the network diagram of "Jiawei Danshen Decoction - chemical composition target", "disease - target" and "Jiawei Danshen Decoction - related chemical components - disease - key target" was constructed. DAVID database was used to analyze the GO biological process and KEGG metabolic pathway of key targets. **Results** A total of 94 active components, and 148 targets related to myocardial infarction were screened out from Jiawei Danshen Decoction. Among them, there were 21 targets corresponding to the disease, VEGFA, JAK2, TNF, etc. After enrichment analysis of GO and KEGG pathways, the

收稿日期: 2019-09-29

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81704065); 湖南省中医药科研项目计划重点项目(202016); 湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4466); 中医内科学省部级共建教育部重点实验室开放基金(ZYNK201401); 湖南省教育厅科学研究优秀青年项目(16B198); 湖南省自然科学基金青年项目(2017JJ3239); 湖南省中医药科研项目计划项目(201790); 中医内科学省部级共建教育部重点实验室开放基金重点项目(ZYFT201507); 湖南省自然科学基金-青年基金项目(2019JJ50471)。

第一作者: 石雨荷, 硕士研究生, 主要从事中药资源与质量研究。E-mail: 476051353@qq.com

***通信作者:** 童巧珍, 女, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中药资源及中药质量研究。E-mail: qztong88@126.com

裴刚, 男, 教授, 博士研究生导师, 主要从事天然药物化学研究。E-mail: peigang@hotmail.com

target proteins mainly involved in G protein coupled receptor signaling pathway, cell proliferation regulation, RNA polymerase II transcription factor activity and other functional processes, it may play a role in treating myocardial infarction by regulating PI3K Akt signaling pathway, microRNA cancer related pathway, AMPK signaling pathway, VEGF signaling pathway, and JAK-STAT signaling pathway. **Conclusion** Through the establishment of target network map, we can clarify the mechanism of multi-component and multi-target of Jiawei Danshen Decoction in treatment of myocardial infarction, and provide theoretical basis for further research on the mechanism of Jiawei Danshen Decoction in treating myocardial infarction related diseases.

Key words: Jiawei Danshen Decoction; myocardial infarction; mechanism of action; network pharmacology

心血管疾病是造成癌症病人死亡的重大疾病之一,其中心肌梗死(MI)是在心血管疾病中致死率最高的重症之一^[1]。心肌梗死通常定义为在冠状动脉闭塞的基础上,供应血流急性、持续性的减少或中断使相应的心肌出现严重持久的缺血,最终导致心肌的缺血局部坏死^[2]。轻度的心肌梗死与冠心病并无太大区分,但严重的心肌梗死可能会参与左心室重构,从而导致心力衰竭和心脏功能发生障碍,因此将心肌梗死当做冠状动脉疾病中的一类较为严重且危险的疾病^[3]。

加味丹参饮是黄政德教授在《时方歌括》丹参饮的基础上去砂仁、加川芎、红花、当归、赤芍、生地、黄化裁而得,具有活血祛瘀、行气止痛的功效^[4]。虽有研究表明该方在治疗心血管疾病上有一定的疗效,能够减少心肌梗死的面积,保护心肌缺血再灌注损伤、抑制炎症因子的水平、促进血管的生成等^[5-7],但是加味丹参饮对心肌梗死、心肌缺血等疾病的整合作用还缺乏系统性研究。因此,本研究借助网络药理学方法,以新的视角研究加味丹参饮治疗心肌梗死的作用机制,多层次的探索药物与疾病的关系,从而为加味丹参饮更深入、更全面、更有针对性地研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 加味丹参饮化学成分的获取及相关靶点筛选

利用中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP, <http://ibts.hk-bu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)以方中丹参、檀香、川芎、红花、当归、赤芍、生地黄为关键词进行搜索,获取所有化学成分对应的的相关信息。同时选取满足口服利用度(OB)>30%,类药性(DL)>0.18的化学成分作为有效成分。

利用 TCMSP 数据库链接到 Drugbank 数据库(<http://www.drugbank.ca/>),将筛选出的有效成分先通过 Drugbank 数据库查找相关靶点;对于 Drugbank 数据库未收录的化学成分-靶点,将有效成分输入至 Pubchem 数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)查找其化学成分的“Smile”值,再通过 Swiss Target Prediction^[8](<http://www.swisstarget>

prediction.ch/)查找单个成分作用的靶点。将查找到的相关靶点输入至通用蛋白质数据库 UniProt 中,以校正靶点基因的名称。

1.2 心肌梗死靶点筛选

在人类表型本体数据库(HPO, <http://hpo.jax.org/app/>)和人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <http://omim.org/>)^[9]以“myocardial infarction”为关键词进行搜索,查找并筛选与心肌梗死疾病相关的靶点基因,同时参考来源于文献中的基因数据,从而得到心肌梗死疾病的基因。

1.3 关键靶点的筛选

把复方中有效成分与心肌梗死对应的全部靶标输入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)检索可能存在的潜在靶标,物种设为“Homo sapiens”(人类),相互作用阈值设为高等置信度“highest confidence”0.900,其余参数保持默认设置,将相互作用关系的数据导入 Excel 表中,再将该数据通过 Cytoscape 3.6.0 软件^[10]中的 Network Analyzer 功能进行网络构建分析,并根据节点连接度(Degree)筛选出大于30的节点并合并化合物与疾病相关的交集靶点,记作为关键节点。

1.4 复方加味丹参饮靶标网络图的构建

利用 Cytoscape 3.6.0 软件构建“加味丹参饮-化学成分-靶点”、“疾病-靶点”、“加味丹参饮-相关化学成分-疾病-关键靶点”进行网络可视化的蛋白质交互网络图。在网络中,节点可代表加味丹参饮、7味中药、有效成分、靶蛋白、疾病,而边代表各自之间的相互作用关系。

1.5 GO 生物过程和 KEGG 代谢通路分析

将在“1.3”项下筛选得到的关键节点,利用 DAVID(<http://david.ncifcrf.gov/>)数据库将 *P* 值设置为 <0.05 进行 GO 生物过程和 KEGG 代谢通路分析。在 GO 分析中按照 *P* 值大小排序,分别在生物过程(Biological process)、细胞组成(Cell Component)、分子功能(Molecular Function)3项中选取排名前20数据进行分析。而 KEGG 分析的选取原则是以 *P* 值 <0.001 为标准。

2 结果

2.1 加味丹参饮主要有效成分与靶点预测

根据 $OB > 30\%$, $DL > 0.18$ 为标准, 从 TCMSP 中共筛选到加味丹参饮中的有效化学成分 103 个。其中丹参有 60 个化合物符合该标准, 主要包括丹参酮、丹酚酸和芳香醛等。但查阅文献和药典^[11]发现, 活性很高的丹酚酸 A 和丹酚酸 B 却不包括在查找的有效成分当中, 原因可能是丹酚酸 A、丹酚酸 B 的 OB 和 DL 不能同时满足标准, 因此系统自动把二者剔除掉。但鉴于丹酚酸 A 与丹酚酸 B 不仅是药典规定的药效成分, 而且在心血管疾病应用中有

着良好的疗效, 故把两个化合物考虑在内, 即丹参共以 62 个化合物纳入后续研究中。同样的条件下筛选其他药物的有效成分, 得檀香有 2 个, 川芎 7 个, 当归 2 个, 红花 15 个, 生地黄 2 个, 赤芍 13 个有效成分, 主要包括黄酮、甾醇、苯丙素类。将复方中所包含的 9 个相同有效成分剔除, 最终得加味丹参饮的有效成分为 94 个。然后在“1.1”项条件下进行靶点检索, 删除靶点重复值后, 共存在成分对应靶点 451 个。加味丹参饮中 94 个化学成分如表 1 所示, 并将有效成分由简单字母代替, 以便构建网络分析图。

表 1 加味丹参有效成分汇总表

Table 1 Summary of effective components of Jiawei Danshen Decoction

名称	化学成分 1	编号 1	化学成分 2	编号 2
丹参	manool'	A1	sclareol	A2
	isoimperatorin	A3	4-methylenemiltirone	A4
	salvilenone I	A5	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	A6
	neocryptotanshinone ii	A7	miltirone II	A8
	salviolone	A9	luteolin	A10
	ferruginol	A11	miltirone	A12
	digallate	A13	sugiol	A14
	microstegiol	A15	deoxyneocryptotanshinone	A16
	arucadiol	A17	tanshinone VI	A18
	epidanshenspiroketallactone	A19	danshenspiroketallactone	A20
	prolithospermic acid	A21	(E)-3-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-benzofuran-5-yl]acrylic acid	A22
	miltionone I	A23	dihydrotanshinlactone	A24
	neocryptotanshinone	A25	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid	A26
	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	A27	methylenetanshinquinone	A28
	1-methyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[5,6-g]benzofuran-6,10,11-trione	A29	miltipolone	A30
	salvilenone	A31	isocryptotanshinone	A32
	cryptotanshinone	A33	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	A34
	isotanshinone II	A35	tanshinone II _A	A36
	dehydrotanshinone II _A	A37	przewaquinone c	A38
	3-beta-hydroxymethylenetanshinquinone	A39	formyltanshinone	A40
	miltionone II _A	A41	przewalskin b	A42
	3 α -hydroxytanshinoneIIa	A43	(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho [8,7-g] benzofuran-10,11-dione	A44
	tanshinaldehyde	A45	(6S,7R)-6,7-dihydroxy-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	A46
	przewaquinone E	A47	tanshindiol B	A48

续表1

名称	化学成分1	编号1	化学成分2	编号2
	(6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-quinone	A59	przewaquinone f	A50
	danshenol A	A51	dan-shexinkum d	A52
	danshenol B	A53	salvianolic acid g	A54
	przewalskin a	A55	salvianolic acid j	A56
	poriferast-5-en-3beta-ol	A57	baicalin	A58
	poriferasterol	A59	α -amyrin	A60
	salvianolic acid A	A61	salvianolic acid B	A62
檀香	isorhamnetin	B1		
川芎	mandenol	C1	myricanone	C2
	perlolyrine	C3	senkyunone	C4
	wallichilide	C5	sitosterol	C6
	FA	C7		
当归	beta-sitosterol	D1	stigmasterol	D2
红花	6-hydroxykaempferol	E1	pyrethrin II	E2
	quercetin	E3	quercetagetin	E4
	lignan	E5	kaempferol	E6
	CLR	E7	clionasterol	E8
	lupeol-palmitate	E9	baicalein	E10
	carthamidin	E11		
生地黄	sterol	F1	caffeic acid	F2
赤芍	paeoniflorigenone	G1	paeoniflorin	G2
	lactiflorin	G3	ellagic acid	G4
	spinasterol	G5	campesterol	G6
	stigmast-7-en-4-ol	G7	ethyl oleate	G8
	albiflorin	G9		

2.2 心肌梗死疾病靶点的筛选

以“myocardial infarction”为关键词,从人类表型本体数据库 HPO 中进行搜索,收集该数据库与心肌梗死有关的基因共 51 个,从人类孟德尔遗传数据库 OMIM 中搜索可得 108 个靶基因。将两个数据库得来的靶点基因进行合并,并删掉 11 个重复值,最终得到 148 个可能与心肌梗死相关的靶点。

2.3 复方加味丹参饮中关键靶标的筛选

将有效成分靶标与疾病靶标合并,剔除掉重复值即得 578 个靶标。把 578 个靶标导入至 STRING 数据库中,在“interaction score”选项里设置“highest confidence”为 0.900,以获得高置信度的靶点相互作用数据。把高置信度的靶点互作数据导入 Cytoscape 3.6.0 软件,筛选出 Degree 值大于 30 的关键互作靶点 56 个。因化合物与疾病存在 21 个交集靶点,考虑到交集靶点在预测加味丹参饮对心肌梗死机制研究的重要性,故把这 21 个交集靶点与 56 个关键互作

靶点合并,删除重复值后得到 72 个关键靶标。

2.4 “加味丹参饮-有效成分-疾病-关键靶标”网络构建与分析结果

使用 Cytoscape 3.6.0 绘制“加味丹参饮-化学成分-靶点”网络图,如图 1 所示,左侧中心倒三角形代表加味丹参饮,左侧菱形代表单味药材,左侧椭圆形代表药材所对应的有效成分,而右侧代表有效成分对应的靶标,结果共涉及由 531 个节点和 1 877 条边。从图 1 可反映出加味丹参饮中的有效成分能够作用于多个靶点,而某些靶点又与多个有效成分息息相关,由此可见,加味丹参饮符合中药复方多靶点、多成分的特性。

构建“心肌梗死疾病-靶点”网络图,如图 2 所示,共得到 148 个靶点,可直观反映出疾病与靶点之间的关系,橘红色菱形代表心肌梗死(MI);绿色菱形代表与 MI 相关的靶标。

构建“加味丹参饮-有效成分-疾病-关键靶标”网络靶点图,如图 3 所示,红色菱形代表复方加味丹

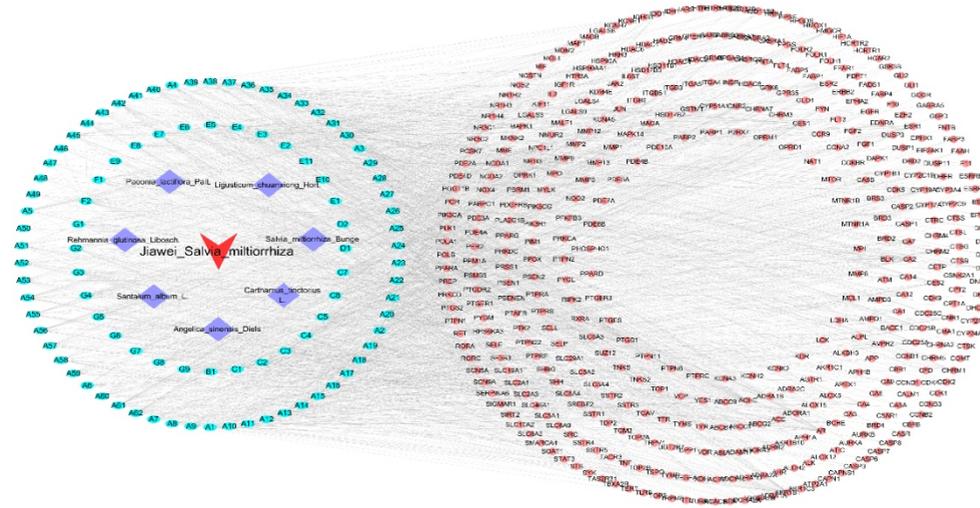


图1 加味丹参饮-化学成分-靶点图

Fig.1 Jiawei Danshen Decoction-compound component-targets network

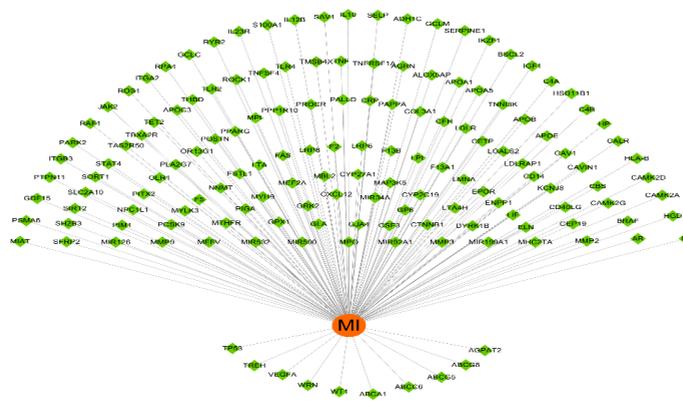


图2 心肌梗死-靶点图

Fig.2 Myocardial infarction-target network

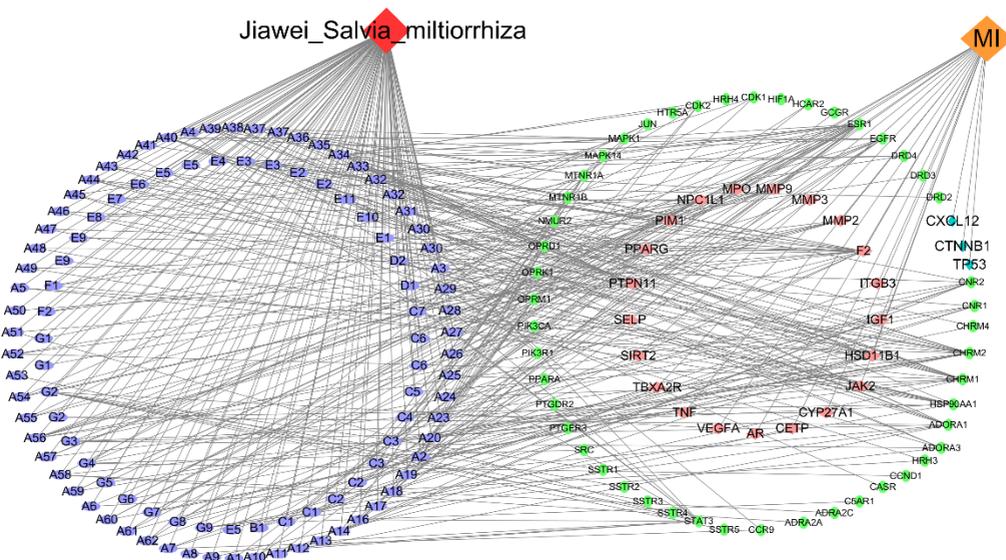


图3 加味丹参饮-有效成分-疾病-关键靶点图

Fig.3 Jiawei Danshen Decoction - compound component-targets network- disease- key targets network

参饮;橘色菱形代表心肌梗死;紫色椭圆形代表与关键靶点相关的化合物;粉色菱形代表复方与疾病的共同靶点;绿色菱形代表与化合物相关的关键靶点;深蓝色菱形代表与疾病相关的关键靶点。可见关键靶点中多数是复方有效成分所对应的靶点,也有大部分是复方与疾病共同交集靶点,如肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、酪氨酸激酶2(JAK2)、基质金属蛋白酶(MMP)等,提示加味丹参饮对改善心肌梗死疾病的重要性。

2.5 GO功能分析、KEGG代谢通路富集分析结果

加味丹参饮治疗心肌梗死疾病的GO功能分析如图4所示。由图4可知,在加味丹参饮治疗心肌梗死的GO功能分析中,包括G蛋白偶联受体信号通路(G-protein coupled receptor signaling pathway)、调节细胞增殖(regulation of cell proliferation)、细胞-细胞信号转导通路(cell-cell signaling)、RNA聚合酶II转录因子活性(RNA polymerase II transcription factor activity)等多种功能过程。

加味丹参饮治疗心肌梗死疾病的KEGG代谢通路分析如图5所示。从图5可得,加味丹参饮有多种通路可能与治疗心肌梗死有关,主要为神经活性配体-受体相互作用(Neuroactive ligand-receptor

interaction)、第二信使cAMP信号通路(cAMP signaling pathway)、PI3K-Akt信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、微小RNA-癌症相关通路(MicroRNAs in cancer)、VEGF信号通路(VEGF signaling pathway)、JAK-STAT信号通路(Jak-STAT signaling pathway)、AMPK信号通路(AMPK signaling pathway)、TNF信号通路(TNF signaling pathway)等。

3 讨论

心肌梗死从中医学角度来说属于“真心痛”的范畴,是“胸痹心痛”进一步发展的表现,其发病机制复杂,现代观点表明气血亏虚、血瘀痰浊为心肌梗死最主要的病机^[12-13]。随着中医药文化事业的不断发展,越来越多的复方也逐步运用到心肌梗死的治疗当中来。因加味丹参饮具有活血、行气、止痛、祛瘀之效,在临床上常作为经验方用来治疗心血管疾病。黄政德教授首先发现加味丹参饮预处理对损伤的心肌具有显著的延迟保护作用^[4]。

加味丹参饮由丹参、川芎、檀香、当归、红花、赤芍、生地黄7味中药组成,具活血、行气、止痛、祛瘀之效,是临床上用于治疗心血管疾病的经验方。临床研究发现,用加味丹参饮治疗心血瘀阻症冠心病

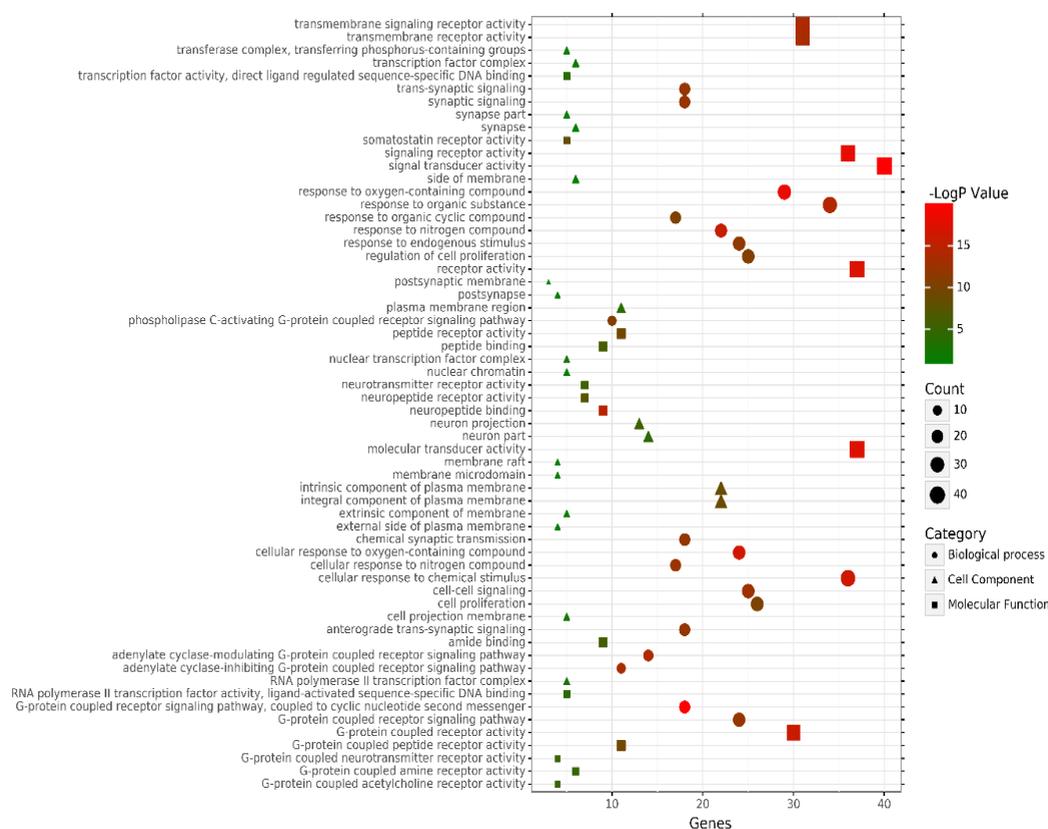


图4 加味丹参饮治疗心肌梗死的GO生物过程

Fig. 4 Go biological process of Jiawei Danshen Decoction in treatment of myocardial infarction

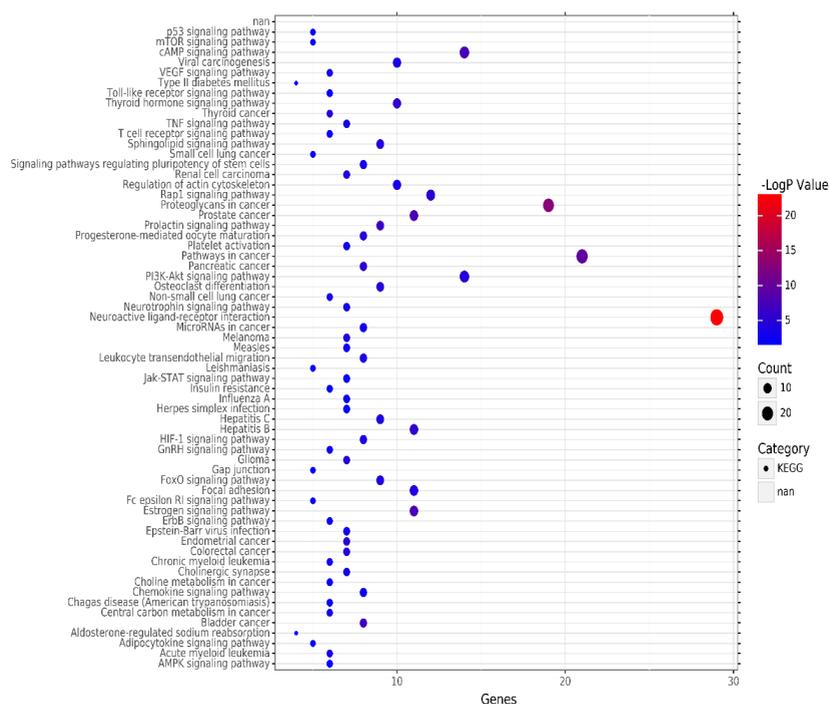


图5 加味丹参饮治疗心肌梗死的KEGG代谢通路富集

Fig. 5 Enrichment of KEGG metabolic pathway of Jiawei Danshen Decoction in treatment of myocardial infarction

相关患者,可以改善各种临床不适应症、增强心功能、减轻并发症的发生率^[14-15]。从疗效方面、安全角度对加味丹参饮进行了评价性研究,证明了加味丹参饮联合西药治疗心肌梗死,能够比单独使用西药治疗效果更优、安全性更高,且不会增加药物的毒副作用^[16-17]。体内实验研究表明,加味丹参饮预处理对损伤的心肌具有显著的延迟保护作用^[4]。同样地,该复方还能够降低缺血心肌大鼠血浆中的炎症因子水平,降低血小板黏附率及血浆黏度,扩张冠状动脉增加冠状动脉血流,减轻心力衰竭的损伤程度^[18]。

本研究运用网络药理学的方法从复方角度出发,通过构建网络图去探索加味丹参饮与心肌梗死疾病的物质基础与分子机制。首先从复方中筛选出94个可能与心肌梗死相关联的有效化学成分,发现丹酚酸、丹参酮、黄酮类、苯丙素类、甾醇类化合物均有着较大的degree值,暗示加味丹参饮治疗心肌梗死的物质基础可能是多个成分共同作用的结果。

大量实验数据验证了此次结果的可靠性,如加味丹参饮中的丹酚酸A、丹酚酸B、丹参素、丹参酮类、没食子酸、红花素、黄芩素、芍药苷等化学成分,均有文献报道其对心肌的保护作用^[19-24]。因此,通过网络药理学结论、文献数据共同论证了加味丹参

饮治疗心肌梗死的物质基础是多个有效成分共同作用的结果。

通过构建“加味丹参饮-相关化学成分-疾病-关键靶标”网络图,得到有效成分与疾病相关的关键靶点21个,如TNF、VEGFA、JAK2、MMP等关键靶点可能是加味丹参饮治疗MI的分子机制研究的基础,同时也阐明了中药复方“多成分-多靶点”的协同作用。TNF与心肌梗死中的炎症反应密切相关,除了自身引发的炎症反应以外,还能诱导IL-1、GM-CSF、IL-8等炎症因子的分泌。研究表明,加味丹参饮可通过降低TNF- α 、IL-2、CK-MB等炎症因子水平来防止心肌细胞损伤^[5]。VEGF作为血管内皮生长因子,能够促进血管再生、改善血液微循环,在治疗缺血性心脏病的过程中发挥着十分重要的作用^[25]。已有研究证实VEGF能够作为加味丹参饮调控的一个潜在靶标,该方能够促进骨髓间充质干细胞VEGF的分泌^[26]。大量研究证实,丹参水溶性成分如丹酚酸B,与脂溶性成分如丹参酮IIA均能改善心肌梗死边缘区VEGF的表达,以促进血管再生^[27-28]。JAK2是非受体酪氨酸蛋白激酶家族的一种,通常与转录激活蛋白(STAT)构成JAK-STAT经典信号通路,参与机体免疫调节,细胞增殖、分化等进程。姚橘泉^[29]得出了加味丹参饮可通过JAK2-STAT3通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤起到保护作

用的结论。MMP2、MMP-9等钙离子依赖的基质蛋白酶是MMP家族的重要成员,可靶向调控细胞表面因子、黏附分子、生长因子等众多蛋白,参与细胞外基质降解,对细胞生长、迁移、凋亡等活动发挥着极其重要的作用。现代研究表明,心梗病患者中MMP含量的增多,使得心肌纤维斑块胶原的降解,纤维帽变薄,最终导致斑块破裂是引起心肌梗塞的重要发病机制。

GO功能分析以及KEGG代谢通路分析结果表明,加味丹参饮治疗心肌梗死可能涉及到AMPK、mTOR、JAK-STAT、PI3K-Akt、VEGF等信号通路,参与细胞增殖、细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、自噬等生物过程。AMPK在协调生物体代谢和能量中起着重要作用^[30]。AMPK可以与哺乳动物mTOR相互作用。当AMPK激活时,通过磷酸化抑制mTORC1使自噬增强,这是1条自噬的经典信号通路AMPK/mTOR轴^[31]。有研究表明,丹参酮IIA可以通过AMPK介导的自噬通路来减轻抗癌药物对心肌细胞带来的损伤^[32]。JAK-STAT信号通路与诸多细胞因子如白细胞介素(IL)-6、心肌营养素(CT-1)、干扰素(INF)及G-蛋白偶联受体的配体血管紧张素II等息息相关,参与着多种对心脏损伤的反应,如心肌梗死、缺血预处理、心肌肥大等^[33]。相关研究表明,加味丹参饮可通过JAK2/STAT3通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤起到保护作用^[29]。磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)是一类在抗凋亡机制中起着重要作用的细胞因子。PI3K激活后可引发下游脂质底物磷酸化,激活下游蛋白激酶B,主要参与细胞生长和骨架重塑等过程,在细胞的增殖、分化与凋亡中起重要作用。PI3K/AKT/mTOR途径还是1条有关自噬的明星通路,可以影响胰岛素样和其他生长因子信号的生长^[34]。曹慧敏^[35]等发现丹参酮IIA对预防动脉粥样硬化有着良好的效果,可能机制是通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路促进自噬而发挥作用。

综上所述,从网络药理学角度去预测复方治疗疾病的潜在分子机制具有一定科学性与可信度。预测加味丹参饮的有效成分可能作用于上述信号通路的某些关键因子而起到治疗心肌梗死的作用。“系统-系统”的复杂网络的作用关系已经成为了中药复方与疾病之间的相互作用模式,而网络药理学则能够更宏观、更全面的去诠释药物对复杂疾病的生物作用,为中药复方-疾病作用机制的研究奠定理论基础,也为中药复方作用于疾病的深入研究提

供更具创新的思路和技术手段。总之,本研究利用网络药理学研究加味丹参饮对心肌梗死的作用,从整体上预测了加味丹参饮治疗心肌梗死的作用机制,从多药物、多成分、多靶点、多途径的整体协同作用方面进行了初步诠释,也可为对加味丹参饮深入机制研究提供一定的理论基础。

参考文献

- [1] Anderson J L, Morrow D A. Acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2053-2064.
- [2] 苏懿,王磊,张敏州. 急性心肌梗死的流行病学研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(4): 467-469.
- [3] 李涌泉,冯慧云. 急性心肌梗死发病与冠心病病因关系的探讨 [J]. *中华实用医学*, 2003, 5(24): 55-56.
- [4] 黄政德. 加味丹参饮预处理对缺血心肌延迟保护作用及细胞信号转导调节研究 [D]. 长沙: 湖南中医学院, 2003.
- [5] 李鑫辉,黄政德,葛金文,等. 加味丹参饮对心肌缺血再灌注损伤血瘀证兔肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-2的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(1): 53-55.
- [6] 陈聪,任婷,胡华,等. 加味丹参饮预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(6): 11-15.
- [7] 杨洋,黄政德,阮甦,等. 加味丹参饮含药血清对hVEGF165转染BMSCs促IRI大鼠心肌血管新生的影响 [J]. *福建中医药*, 2016, 47(6): 40-42.
- [8] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Web Server issue): W32-W38.
- [9] Hamosh A, Scott A F, Amberger J S, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 33(1): 52-55.
- [10] Hannon 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.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 76.
- [12] 陈海燕,严夏. 邓铁涛教授调脾护心法治疗心肌梗死经验 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2003, 12(14): 1473-1474.
- [13] 王士超,吴伟,刘芳,等. 国医大师邓铁涛教授治疗心血管病学术思想和冠心病治疗经验初探 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(10): 1167-1170.
- [14] 何跃东. 加味丹参饮联合西药对冠心病心绞痛心血瘀阻证患者的疗效及不良反应观察 [J]. *河南医学研究*,

- 2017, 26(8): 1466-1467.
- [15] 唐梅森, 黄政德, 向忠军, 等. 加味丹参饮联合西药治疗冠心病心绞痛心血瘀阻证68例疗效观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 395-397.
- [16] 黄春祯, 梁映萍. 加味丹参饮联合西药治疗冠心病心绞痛心血瘀阻型的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(4): 100-102.
- [17] 廖朝辉, 薛兴海. 加味丹参饮联合常规西药治疗冠心病心绞痛临床效果及安全性的Meta分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(11): 1619-1622.
- [18] 陈辉, 黄政德. 不同剂量加味丹参饮预处理对缺血再灌注损伤大鼠超敏C反应蛋白的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(10): 145-147.
- [19] 王世龙, 林原, 唐泽耀. 丹参及其丹酚酸B在骨髓间充质干细胞定向心肌细胞分化治疗心肌梗死中的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1334-1337.
- [20] Li L, Ren J X, Lin Z R, et al. Effect of salvianolic acid A on anesthetized canine experimental myocardial infarction [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(5): 910-916.
- [21] 许佳慧. 隐丹参酮与丹酚酸类化合物的心肌保护作用及对eNOS/GRK2的调节作用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [22] 朴哲浩, 王天娇, 金丽, 等. 没食子酸对心肌梗死后心肌纤维化作用及机制 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 846-850.
- [23] 王语. 黄芩素抑制心肌细胞程序性坏死及心肌梗死的分子机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [24] 王建发, 赵国安. 芍药苷通过cAMP-PKA信号通路对心肌梗死大鼠保护作用的实验研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(4): 479-483.
- [25] Wang E S, Wang Z H, Liu S H, et al. Polymorphisms of VEGF, TGF β 1, TGF β 2 and conotruncal heart defects in a Chinese population [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(3): 1763-1770.
- [26] 赵慧杰. 加味丹参饮含药血清对骨髓间充质干细胞增殖及分泌bFGF、VEGF的影响 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(8): 41-43.
- [27] 周丹, 田天, 舒庆, 等. 丹酚酸B对大鼠缺血心肌血管再生的促进作用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5166-5169.
- [28] 蒋晓蕊, 苗琳, 吴晓燕, 等. 丹参酮IIA对心血管系统保护作用及机制的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(14): 183-185.
- [29] 姚橘泉. 加味丹参饮预处理通过调控JAK2/STAT3通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.
- [30] Alers S, Löffler A S, Wesselborg S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(1): 2-11.
- [31] Zhang C S, Jiang B, Li M Q, et al. The lysosomal v-ATPase-Ragulator complex is a common activator for AMPK and mTORC1, acting as a switch between catabolism and anabolism [J]. Cell Metab, 2014, 20(3): 526-540.
- [32] 王朝华, 徐勤, 肖慧琼, 等. 丹参酮IIA通过AMPK介导的自噬减轻阿霉素所致H9c2心肌细胞损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(3): 406-410.
- [33] 刘欣. JAK/STAT信号通路在AMI大鼠发病中的作用及其对NF- κ B、TNF- α 表达的影响 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2011.
- [34] LoPiccolo J, Blumenthal G M, Bernstein W B, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations [J]. Drug Resist Updat, 2008, 11(1/2): 32-50.
- [35] 曹慧敏, 宋囡, 张妮, 等. 丹参酮IIA通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调控自噬抗内皮细胞氧化应激损伤研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(11): 933-939.