

【实验研究】

四妙勇安汤“异病同治”脱疽、糖尿病和冠心病的网络药理学作用机制研究

李娟, 张悦健, 李腾腾, 王饶颖, 张媛凤, 王曦廷, 卢涛*

北京中医药大学 生命科学院, 北京 100029

摘要: 目的 通过网络药理学方法探讨四妙勇安汤对脱疽、糖尿病和冠心病“异病同治”的作用机制。方法 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库检索四妙勇安汤中4味中药相关的所有化合物和作用靶点, 运用UniProt数据库进行标准化, 并用Cytoscape 3.7.2软件构建“中药-化合物-靶点”作用网络; 通过GeneCards和NCBI数据库获取脱疽、糖尿病和冠心病的相关基因, 并与药物作用靶点取交集, 利用Cytoscape 3.7.2, 构建四妙勇安汤与3病(脱疽、糖尿病、冠心病)的靶点关联网络。通过STRING数据库构建共有靶点的PPI网络; 应用BioGPS获取其在器官组织的分布信息, 绘制关键共有靶点的人体定位图谱。基于Bioconductor, 进行GO功能富集和KEGG通路分析。**结果** 根据口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 , 筛选得四妙勇安汤活性化合物, 共计120个, 并预测到205个潜在靶点; 获得脱疽疾病靶点946个, 糖尿病疾病靶点14 957个, 冠心病疾病靶点7 567个, 将其映射到药物作用靶点, 获得79个共有靶点。BioGPS显示关键共有靶点主要分布在垂体、心脏、视网膜、肾上腺皮质、骨骼肌中; GO功能富集分析得到条目93个($P < 0.01$), KEGG通路富集分析筛选得到147条信号通路($P < 0.01$)。糖尿病并发症AGE-RAGE信号通路、动脉粥样硬化与流体剪切应力、IL-17信号通路、TNF信号通路、Th17细胞分化、Toll样受体信号通路等排序靠前, 主要与免疫炎症、细胞凋亡相关。**结论** 四妙勇安汤“异病同治”脱疽、糖尿病和冠心病的主要机制涉及免疫调节、炎症反应以及细胞凋亡相关信号通路, 为进一步实验验证、潜在药理学机制及临床拓展应用提供参考依据。

关键词: 网络药理学; 四妙勇安汤; 脱疽; 糖尿病; 冠心病; 异病同治

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)05-0936-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.005

Exploration on mechanisms of Simiao Yong'an Decoction in treating digital gangrene, diabetes and coronary heart disease with concept of "treating different diseases with same method" based on network pharmacology

LI Juan, ZHANG Yuejian, LI Tengting, WANG Raoying, ZHANG Yuanfeng, WANG Xiting, LU Tao

School of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective The aim of this paper was to explore the mechanism of Simiao Yong'an Decoction in treating digital gangrene (A special name for a disease in Traditional Chinese medicine, including thromboangitis obliterans, arteriosclerosis Obliterans and gangrene), diabetes and coronary heart disease with concept of "treating different diseases with same method" based on network pharmacology. **Methods** The TCMSP (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform) database was used to search all the compounds and targets related to four traditional Chinese medicines in Simiao Yong'an Decoction, UniProt database was used to standardize the targets and Cytoscape 3.7.2 software was used to construct the network of "herbs - compounds - targets". Through GeneCards and NCBI databases, the targets of digital gangrene (thromboangitis obliterans, arteriosclerosis Obliterans and gangrene), diabetes and coronary heart disease were obtained, then the common targets were obtained by intersecting the herbal targets and disease targets. Cytoscape 3.7.2 was used to construct the target association network between Simiao Yong'an Decoction and the three diseases. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed through the STRING database, and BioGPS was used to obtain their distribution information in organs and tissues. Gene ontology (GO), Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analysis were conducted through Bioconductor. **Results** About 688 compounds of

收稿日期: 2020-12-02

基金项目: 北京市双一流高层次人才科研经费资助项目(1000041510053)

第一作者: 李娟, 女, 硕士生, 研究方向为复杂性疾病研究。Tel: 18807104143 E-mail: 2210570638@qq.com

*通信作者: 卢涛, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为复杂性疾病研究。Tel: 13801212778 E-mail: taolu@bucm.edu.cn

Simiao Yong'an Decoction were found by TCMSP database; 120 active compounds were screened out according to standard of oral bioavailability $\geq 30\%$ and drug like index ≥ 0.18 ; 205 herbal targets were obtained. About 946 digital gangrene targets, 14 957 diabetes targets and 7 567 Coronary heart disease targets were obtained, and 79 common targets were obtained after intersection with herbal targets. BioGPS showed that the key common targets were mainly distributed in pituitary, heart, retina, adrenal cortex and skeletal muscle. GO function enrichment analysis yielded 93 GO entries ($P < 0.01$), and KEGG pathway enrichment analysis generated 147 signal pathways ($P < 0.01$). The top signaling pathways, such as age-rage signaling pathway of diabetic complications, atherosclerosis and fluid shear stress, IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, Th17 cell differentiation, and Toll-like receptor signaling pathway, are mainly related to immune inflammation and apoptosis. **Conclusion** The main mechanism of Simiao Yong'an Decoction in treating digital gangrene, diabetes and coronary heart disease with concept of "treating different diseases with same method" was related to Immune regulation, inflammatory responses and apoptosis-related signaling pathways, providing reference for further experimental verification, potential pharmacological mechanism and clinical application.

Key words: network pharmacology; Simiao Yong'an Decoction; digital gangrene; diabetes; coronary heart disease; treating different diseases with same method

四妙勇安汤最早见于《华佗神医秘传》，由金银花、玄参、当归、甘草4味中药组成，是治疗脱疽的经典名方，清代医家鲍相璈在《验方新编》中评价其治疗脱疽“一连十剂，永无后患”。

脱疽(脱痛)为传统中医病名，在现代临床上是一类以肢端干性坏疽为主的危重病症，主要见于血栓闭塞性脉管炎、肢体动脉硬化闭塞症及各类坏疽^[1]。常因热毒蕴结，灼伤阴液，血脉瘀阻形成^[2]。据古籍记载，脱疽与消渴关系密切^[1]。消渴，又称消瘴、脾瘴等，以“苦渴、数饮、身热”为主要临床特征，其基本病机为阴虚燥热，渐至痰瘀内结^[3]。在现代医学中，消渴症与糖尿病相应。流行病学研究显示，糖尿病与冠心病的发生具有密切相关性。糖尿病是冠心病的危险致病因素^[4]，冠心病又是糖尿病的主要并发症^[5]。在中医学上，冠心病属“胸痹”“真心痛”，病机多为阳虚寒凝、痰饮痹阻、气滞血瘀^[6]。根据中医辨证论治原则，脱疽、糖尿病、冠心病均与热、瘀、阴津耗伤有关，可采用活血化瘀、解毒滋阴之法治疗，而四妙勇安汤作为“滋阴活血解毒”的代表方恰适用，并且其疗效已被临床研究所证实^[7]，此为“异病同治”之法。

“异病同治”法是在中医辨证论治原则下发展的特色诊疗方法，指辨证相同的不同疾病，仍可用同一方进行治疗，该方法在指导临床诊疗中发挥着重要作用，但其内在机制尚不明晰。网络药理学集系统、多向、动态、全程、深度分析于一体，通过构建药物-活性化合物-靶点-通路-疾病之间的关联网络，整体分析作用机制，这与中药复方活性成分的多样性及药理作用的多层性相应^[8]。因此，本研究采用网络药理学系统分析方法，对四妙勇安汤治疗脱疽、糖尿病、冠心病的效用分子、作用靶点、组织器

官、通路及生物过程进行多层分析，并构建系统网络，进而初步探索其“异病同治”作用机制及规律。

1 方法

1.1 四妙勇安汤活性成分收集与筛选

四妙勇安汤由金银花、当归、玄参、甘草4味中药构成。本研究依托中药系统药理学分析平台(TCMSP)(<http://tcmbspw.com/tcmbsp.php>)分别检索，以口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ ，类药性(Drug-Likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选条件，收集与筛选四妙勇安汤的候选活性化合物。

1.2 四妙勇安汤潜在靶点预测

通过TCMSP数据库，获取候选化合物相应的潜在靶标。运用UniProt数据库(<https://uniprot.org/>)，限定物种为人(Homo Sapiens)，将得到的靶标标准化为基因名称(Gene Symbol)。

1.3 四妙勇安汤“药材-活性化合物-靶标”网络构建

将四妙勇安汤的药物、化合物、靶标信息导入Cytoscape 3.7.2软件，构建“药材-化合物-靶标”的网络。

1.4 脱疽、冠心病、糖尿病靶点的收集及潜在靶点预测

脱疽为中医病名，本研究以现代医学“血栓闭塞性脉管炎、肢体动脉硬化闭塞症、坏疽”3病基本统括。使用GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库及NCBI gene(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)数据库分别获取脱疽、糖尿病、冠心病的相关靶点。选择物种为“Homo sapiens”。关键词如下：血栓闭塞性脉管炎：thromboangitis obliterans、buerger disease、buerger's disease；肢体动脉硬化闭塞症：arteriosclerosis obliterans；坏疽：gangrene；糖尿病：diabetes、diabetes mellitus；冠心病：coronary

disease、coronary heart disease、coronary artery disease。通过 Venny 2.1 网页 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 将四妙勇安汤的预测靶点映射到疾病的关联靶点, 以获得药物治疗脱疽、糖尿病、冠心病的潜在作用靶点及共有靶点。并将其导入 Cytoscape 3.7.2, 构建四妙勇安汤与 3 病(脱疽、糖尿病、冠心病)的靶点关联网络。

1.5 潜在共有靶点的蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络构建

将潜在共有靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 以 intersection score > 0.400 为筛选标准, 构建共有靶点的 PPI 网络。再将其导入 Cytoscape 3.7.2, 根据靶点的度值, 实现可视化。

1.6 关键共有靶点的筛选与定位分析

根据度值, 筛选出 TOP10 的关键共有靶点, 将其导入 BioGPS (<http://biogps.org>), 获取其在人体器官、组织的定位信息。通过 Cytoscape 3.7.2, 绘制关

键共有靶点的人体作用定位网络。

1.7 通路富集分析

运用 Bioconductor 软件包 (<http://www.bioconductor.org/>), 对潜在共有靶点进行 GO (gene ontology) 生物过程分析与 KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes) 通路富集分析, 并用 R 进行可视化处理。

2 结果

2.1 四妙勇安汤候选活性化合物的筛选及靶标预测

依托 TCMSP 平台, 本研究共检索到金银花、当归、玄参、甘草, 计 688 个化合物, 根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 筛选获得候选活性化合物, 计 126 个, 其中, 金银花 23 个, 当归 2 个, 玄参 9 个, 甘草 92 个, 去掉重复项, 共获得 120 个候选活性化合物(表 1)。利用 TCMSP 数据库获取其对应的靶标信息, 再用 Uniprot 标准化, 获得 205 个药物作用靶点。

表 1 四妙勇安汤经筛选获得的 120 个候选活性化合物基本信息

Table 1 Basic information of 120 active ingredients candidate of Simiao Yong'an Decoction

编号	英文名称	中文名称	OB/%	DL	来源药材
1	beta-sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75	DG、JYH、XS
2	stigmaterol	豆甾醇	43.83	0.76	DG、JYH
3	inermine	/	75.18	0.54	GC
4	DFV	/	32.76	0.18	GC
5	mairin	丁子香酚	55.38	0.78	GC
6	glycyrol	甘草酚	90.78	0.67	GC
7	jaranol	/	50.83	0.29	GC
8	medicarpin	美迪紫檀素	49.22	0.34	GC
9	isorhamnetin	异鼠李素	49.6	0.31	GC
10	sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75	GC、XS
11	lupiwighteone	黄羽扇豆魏特酮	51.64	0.37	GC
12	7-methoxy-2-methyl isoflavone	7-甲氧基-2-甲基异黄酮	42.56	0.20	GC
13	formononetin	芒柄花黄素	69.67	0.21	GC
14	calycosin	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	GC
15	kaempferol	山柰酚	41.88	0.24	GC、JYH
16	naringenin	柚皮素	59.29	0.21	GC
17	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydropyrano[2,3-f]chromen-4-one	(2S)-2-[4-羟基-3-(3-甲基但-2-苯基)苯基]-8,8-二甲基-2,3-二氢吡喃[2,3-f]铬-4-酮	31.79	0.72	GC
18	euchrenone	/	30.29	0.57	GC
19	glyasperin B	粗毛甘草素 B	65.22	0.44	GC
20	glyasperin F	粗毛甘草素 F	75.84	0.54	GC
21	glyasperin C	粗毛甘草素 C	45.56	0.40	GC
22	isotrifoliol	/	31.94	0.42	GC
23	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	(E)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(2,2-二甲基铬-6-基)丙-2-烯-1-酮	39.62	0.35	GC
24	kanzonols W	/	50.48	0.52	GC
25	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuran[3,2-g]chromen-7-one	(2S)-6-(2,4-二羟基苯基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲氧基-2,3-二氢糠醛[3,2-g]铬-7-酮	60.25	0.63	GC
26	semilicoisoflavone B	半甘草异黄酮 B	48.78	0.55	GC
27	glepidotin A	鳞叶甘草素 A	44.72	0.35	GC
28	glepidotin B	鳞叶甘草素 B	64.46	0.34	GC
29	phaseolinisoflavan	/	32.01	0.45	GC
30	glypallichalcone	甘草查耳酮	61.60	0.19	GC
31	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol	8-(6-羟基-2-苯并呋喃基)-2,2-二甲基-5-铬烯醇	58.44	0.38	GC
32	licochalcone B	甘草查尔酮 B	76.76	0.19	GC

续表1

33	licochalcone G	甘草查尔酮G	49.25	0.32	GC
34	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin	3-(2,4-二羟基苯基)-8-(1,1-二甲基丙-2-烯基)-7-羟基-5-甲氧基-香豆素	59.62	0.43	GC
35	licoricone	甘草利酮	63.58	0.47	GC
36	gancaonin A	甘草宁A	51.08	0.40	GC
37	gancaonin B	甘草宁B	48.79	0.45	GC
38	licorice glycoside E	甘草苷E	32.89	0.27	GC
39	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	3-(3,4-二羟基苯基)-5,7-二羟基-8-(3-甲基-2-烯基)色酮	66.37	0.41	GC
40	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	5,7-二羟基-3-(4-甲氧基苯基)-8-(3-甲基-2-烯基)色酮	30.49	0.41	GC
41	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chromone	2-(3,4-二羟基苯基)-5,7-二羟基-6-(3-甲基-2-烯基)色酮	44.15	0.41	GC
42	glycyrin	格里西轮	52.61	0.47	GC
43	licocoumarone	/	33.21	0.36	GC
44	licoisoflavone	甘草异黄酮	41.61	0.42	GC
45	licoisoflavone B	甘草异黄酮B	38.93	0.55	GC
46	licoisoflavanone	甘草异黄酮酮	52.47	0.54	GC
47	shinpterocarpin	/	80.30	0.73	GC
48	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	(E)-3-[3,4-二羟基-5-(3-甲基-2-烯基)苯基]-1-(2,4-二羟基苯基)丙-2-烯-1-酮	46.27	0.31	GC
49	liquiritin	甘草苷	65.69	0.74	GC
50	licopyranocoumarin	甘草吡喃香豆素	80.36	0.65	GC
51	3,22-dihydroxy-11-oxo-delta(12)-oleanene-27-alpha-methoxycarbonyl-29-oic acid	3,22-二羟基-11-氧代-δ(12)-油酸-27-α-甲氧羰基-29-油酸	34.32	0.55	GC
52	glyzaglabrin	4'-亚甲二氧基异黄酮	61.07	0.35	GC
53	glabridin	光甘草定	53.25	0.47	GC
54	glabranin	光甘草宁	52.90	0.31	GC
55	glabrene	光甘草素	46.27	0.44	GC
56	glabrone	光甘草酮	52.51	0.50	GC
57	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	1,3-二羟基-9-甲氧基-6-苯并呋喃[3,2-c]铬烯酮	48.14	0.43	GC
58	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	1,3-二羟基-8,9-二甲氧基-6-苯并呋喃[3,2-c]铬烯酮	62.90	0.53	GC
59	eurycarpin A	黄甘草异黄酮A	43.28	0.37	GC
60	glycyroside	黄甘草苷	37.25	0.79	GC
61	(-)-medicocarpin	/	40.99	0.95	GC
62	sigmoidin-B	/	34.88	0.41	GC
63	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	(2R)-7-羟基-2-(4-羟基苯基)铬-4-酮	71.12	0.18	GC
64	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one	(2S)-7-羟基-2-(4-羟基苯基)-8-(3-甲基-2-烯基)铬-4-酮	36.57	0.32	GC
65	isoglycyrol	异甘草醇	44.70	0.84	GC
66	isolicoisoflavonol	异甘草黄酮醇	45.17	0.42	GC
67	HMO	母乳低聚糖	38.37	0.21	GC
68	1-methoxyphaseollidin	1-甲氧基菜豆素	69.98	0.64	GC
69	quercetin der	/	46.45	0.33	GC
70	3'-hydroxy-4'-O-Methylglabridin	3'-羟基-4'-O-甲基光甘草定	43.71	0.57	GC
71	licochalcone a	甘草查尔酮A	40.79	0.29	GC
72	3'-methoxyglabridin	3'-甲氧基光甘草定	46.16	0.57	GC
73	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	2-[(3R)-8,8-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[6,5-f]铬-3-基]-5-甲氧基苯酚	36.21	0.52	GC
74	inflatocoumarin A	甘草查尔酮A	39.71	0.33	GC
75	icos-5-enoic acid	顺式-5-二十碳烯酸	30.70	0.20	GC
76	kanzonol F	/	32.47	0.89	GC
77	6-prenylated eriodictyol	/	39.22	0.41	GC
78	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin	7,2',4'-三羟基-5-甲氧基-3-芳基酚	83.71	0.27	GC
79	7-acetoxy-2-methylisoflavone	7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮	38.92	0.26	GC
80	8-prenylated eriodictyol	/	53.79	0.40	GC
81	gadelaidic acid	反式二十碳烯酸	30.70	0.20	GC
82	vestitol	维斯体素	74.66	0.21	GC
83	gancaonin G	甘草宁G	60.44	0.39	GC
84	gancaonin H	甘草宁H	50.10	0.78	GC
85	licoagrocarpin	/	58.81	0.58	GC
86	glyasperins M	/	72.67	0.59	GC
87	glycyrrhiza flavonol A	甘草黄酮醇A	41.28	0.60	GC
88	licoagrisoflavone	甘草异黄酮	57.28	0.49	GC
89	18α-hydroxyglycyrrhetic acid	18α-羟基甘草次酸	41.16	0.71	GC
90	odoratin	香膜质素	49.95	0.30	GC
91	phaseol	/	78.77	0.58	GC

续表1

92 xambioona	/	54.85	0.87	GC
93 dehydroglyasperins C	/	53.82	0.37	GC
94 quercetin	槲皮素	46.43	0.28	GC、JYH
95 mandenol	十八碳-6,9-二烯酸乙酯	42.00	0.19	JYH
96 ethyl linolenate	亚麻酸乙酯	46.10	0.20	JYH
97 phytofluene	六氢番茄红素	43.18	0.50	JYH
98 eriodictiol (flavanone)	黄烷酮	41.35	0.24	JYH
99 (-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-ethenyl-8-(β-D-glucopyranosyloxy)-2,3,9,9a,10,10a-hexahydro-5-oxo-5H,8H-pyrano[4,3-d]oxazolo[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid_qt	(-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-乙烯基-8-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-2,3,9,9a,10,10a-六氢-5-氧代-5H,8H-吡喃并[4,3-d]恶唑并[3,2-a]吡啶-3-羧酸	87.47	0.23	JYH
100 secologanic dibutylacetal_qt	/	53.65	0.29	JYH
101 β-carotene	β-胡萝卜素	37.18	0.58	JYH
102 ZINC03978781	/	43.83	0.76	JYH
103 chryseriol	金圣草(黄)素	35.85	0.27	JYH
104 kryptoxanthin	隐黄质	47.25	0.57	JYH
105 4,5'-retro-β-carotene-3,3'-dione, 4',5'-didehydro	4,5'-β-胡萝卜素-3,3'-二酮,4',5'-二氢	31.22	0.55	JYH
106 5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	5-羟基-7-甲氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)色酮	51.96	0.41	JYH
107 7-epi-vogelosiide	/	46.13	0.58	JYH
108 caeruloside C	/	55.64	0.73	JYH
109 centauroside_qt	/	55.79	0.50	JYH
110 ioniceracetalides B_qt	/	61.19	0.19	JYH
111 xylostosidine	/	43.17	0.64	JYH
112 dinethylsecologanosiide	/	48.46	0.48	JYH
113 luteolin	木犀草素	36.16	0.25	JYH
114 paeoniflorin_qt	芍药苷	68.18	0.40	XS
115 sugiol	柳杉酚	36.11	0.28	XS
116 scropolioside A_qt	/	38.63	0.77	XS
117 14-deoxy-12(R)-sulfoandrographolide	14-去氧-12(R)-磺酸基穿心莲内酯	62.57	0.42	XS
118 scropolioside D	苦杏仁苷D	36.62	0.40	XS
119 scropolioside D_qt	/	33.17	0.82	XS
120 harpagoside qt	哈巴俄苷	122.87	0.32	XS

DG-当归;JYH-金银花;XS-玄参;GC-甘草;/-暂无中文名

DG-Angelicae Sinensis Radix; JYH-Lonicerae Japonicae Flos; XS-Scrophulariae Radix; GC-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma;/-no Chinese name for time being

2.2 四妙勇安汤“药材-活性化合物-靶标”网络构建

将4味中药、120个活性化合物与对应的205个靶标导入 Cytoscape 3.7.2, 绘制“药材-活性化合物-靶标”网络(图1), 网络共329个节点, 红色六边形表示中药, 蓝色矩形表示活性化合物, 橙色矩形表示

对应靶标, 每条边表示中药、化合物及靶标的相互作用关系。按照度值等网络拓扑学指征进行关键化合物的筛选, 发现槲皮素、木犀草素、山柰酚、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、β-谷固醇、豆甾醇、柚皮素、芒柄花素、甘草查尔酮A、shinpterocarpin 等化合物在

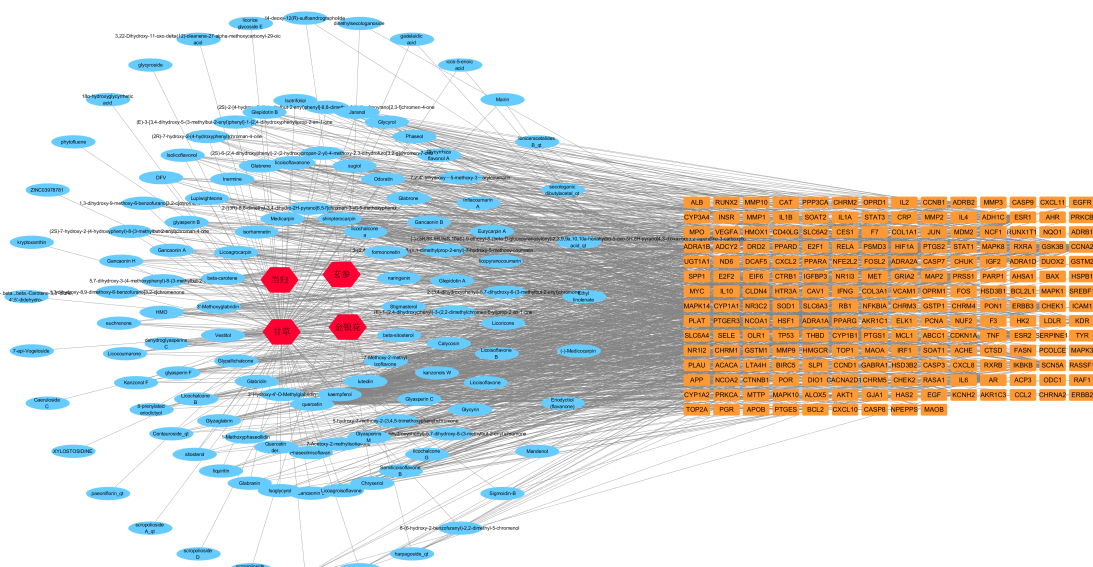


图1 四妙勇安汤“中药-活性化合物-靶标”网络

Fig. 1 Network of “herbs-active compounds-targets” within Simiao Yong'an Decoction

整个生物过程中发挥着重要作用,可能是四妙勇安汤治疗疾病发挥作用的核心化合物。

2.3 四妙勇安汤治疗脱疽、糖尿病、冠心病的潜在靶点分析

通过 GeneCards、NCBI 数据库,获得脱疽疾病靶点 946 个,糖尿病疾病靶点 14 957 个,冠心病疾病靶点 7 567 个。运用 Venny 2.1 工具,将四妙勇安汤活性化合物调控的靶标(205 个)分别与以上 3 个疾病靶点取交集,并绘制韦恩图(图2),获得四妙勇安

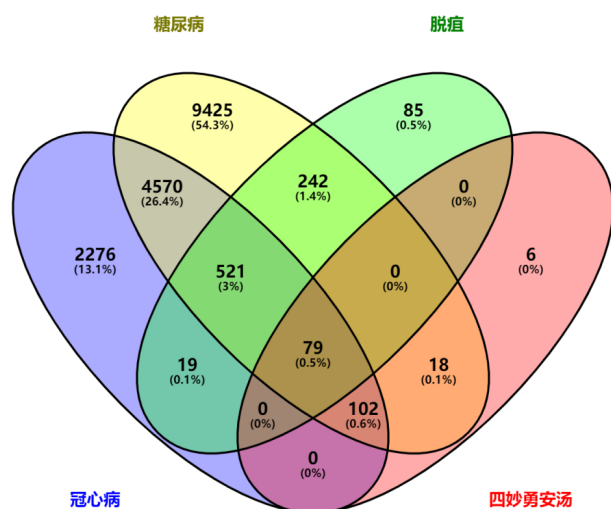


图2 四妙勇安汤、脱疽、冠心病、糖尿病靶点交集韦恩图
Fig. 2 Venn map of targets intersection of Simiao Yong'an Decoction, (buerger disease, Arteriosclerosis Obliterans, gangrene), coronary disease and diabetes

汤调控 3 病的共有靶标 79 个,此外,调控脱疽的潜在靶标 79 个,糖尿病 199 个,冠心病 181 个。将药物作用疾病的靶标分别导入 Cytoscape 3.7.2,构建四妙勇安汤调控 3 病的潜在作用靶点网络(图3)。网络共 462 个节点,黄色八边形表示疾病,橙色三角形表示靶点,每条边表示疾病与靶点之间的相互作用关系。以每个疾病与靶点连接的边数目作为度值,以八边形的大小表征度值。

2.4 四妙勇安汤调控 3 病的共有靶标 PPI 网络构建

将四妙勇安汤与 3 病映射所得的 79 个共有靶标导入 STRING 进行 PPI 网络分析,通过 Cytoscape 3.7.2 进行图像可视化(图4)。图中计 79 个节点,1 417 条边。以节点表示蛋白,以边表示节点间的相互作用。而某点度值表征连接到该节点的边数,以此来反映节点在网络中的重要性。图示节点越大,颜色越深,表示该节点度值越大。共有靶标的平均节点度值为 35.9,超过该值的靶蛋白有 43 个。其中 TNF、ALB、VEGFA、IL6、MAPK3、TP53、IL1B、CASP3、JUN、CCL2、MMP9、EGF、MAPK1、MAPK8、IL10、CXCL8、STAT3、MYC、MMP2、ICAM1、IL4、FOS、SERPINE1、MAPK14、CCND1、IL2、VCAM1、CAT、HMOX1、PPARG、CASP8 度值显著高于其余靶点,在 PPI 网络中起着重要的纽带作用。而 TNF 的节点最大,颜色最深,可能是四妙勇安汤调控 3 病的潜在关键靶点。

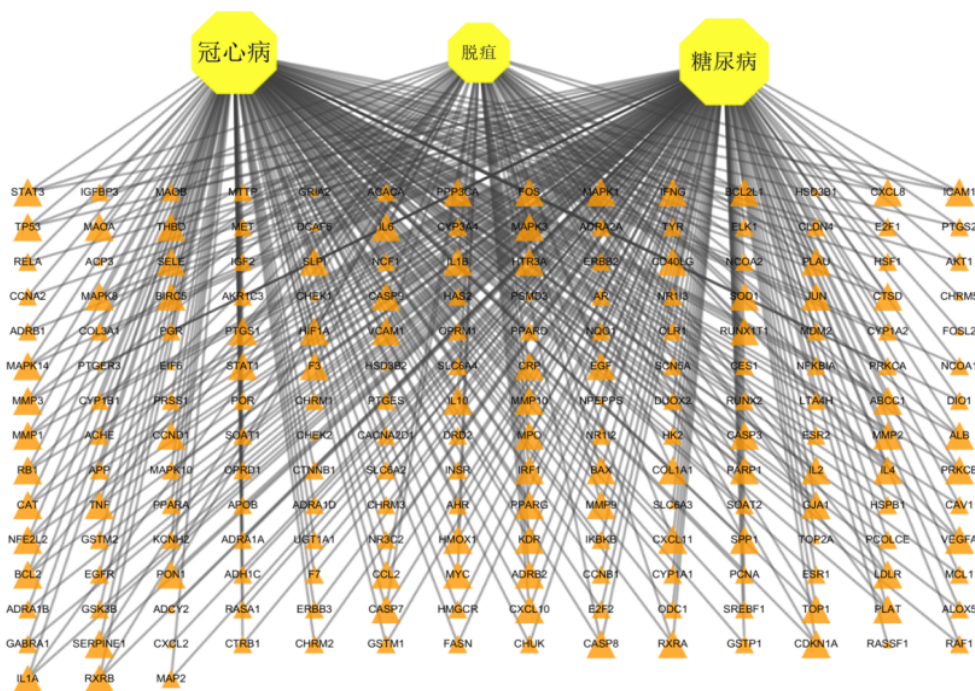


图3 四妙勇安汤调控脱疽、糖尿病、冠心病的靶点网络图

Fig. 3 Targets map of Simiao Yong'an Decoction and three diseases



Fig. 4 PPI network of Simiao Yong'an Decoction and three diseases intersection targets

根据共有靶点的节点度值,筛选出TOP1

根据共有靶点的节点度值,筛选出 TOP10 的关键共有靶点(表 2),将其导入 BioGPS,获取关键共有靶点在人体组织器官的定位分布信息,纳入器官组织表达量大于中位数者。运用 Cytoscape 3.7.2,构建“关键共有靶点的人体定位”网络图(图 5),并进行网络拓扑分析。图示橙色三角形为关键共有靶点,圆形表示各器官组织,其中橙红色标注与三病相关的定位。圆形大小体现度值的大小,排序前 5 的依序如下:垂体(pituitary, degree=12)、心

Table 2 Essential tagets list of Simiao Yong'an Decoction
and three diseases

靶点名称	度值
TNF	67
ALB	65
VEGFA	64
MAPK3	63
IL6	63
TP53	60
IL1B	59
CASP3	59
JUN	59
MMP9	58
EGF	58
CCL2	58

脏(heart, degree=12)、视网膜(retina, degree=12)、肾上腺皮质(adrenal cortex, degree=11)、骨骼肌(skeletal muscle, degree=11),这与脱疽、糖尿病、冠心病的病位相应,提示以上器官组织在四妙勇安汤异病同治3病中起到关键作用,也在一定程度上暗示了四妙勇安汤调治3病的效应与机制。

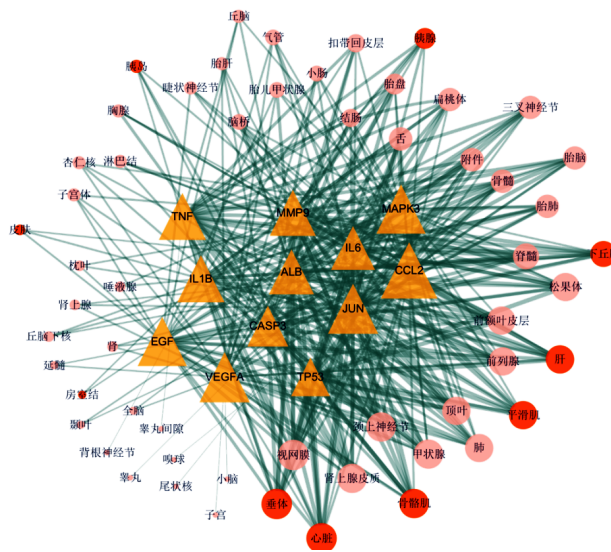


图5 四妙勇安汤异病同治3病的关键共有靶点的人体定位网络
Fig. 5 Targets-organs/tissue network of Simiao Yong'an
Decoction in treating three diseases

2.6 关键共有靶点的通路分析

通过 Bioconductor 数据库进行 GO 及 KEGG 通路富集分析,获得生物过程(BP)条目计 93 项($P < 0.01$),根据 P_{adjust} 优选排名前 20 的 GO 条目,通过 R 软件,绘制散点图(图 6-A)。关键共有靶点主要集中在细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、细胞因子活性(cytokine activity)、受体配体活性(receptor ligand activity)、内肽酶活性(endopeptidase activity)、蛋白酶结合(protease binding)、磷酸酶结合(phosphatase binding)、生长因

子受体结合(growth factor receptor binding)、MAP 激酶活性(MAP kinase activity)、核受体结合(nuclear hormone receptor binding)、趋化因子受体结合(chemokine receptor binding)等。这提示四妙勇安汤通过多维调控各项 BP 来异病同治脱疽、冠心病、糖尿病。

而 KEGG 富集通路筛选得 147 条 $P < 0.01$ 的通路,将 P 值较小的 20 条通路结果以散点图的形式呈现(图 6-B)。这些靶点主要在糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、动脉粥样硬化与流体剪切

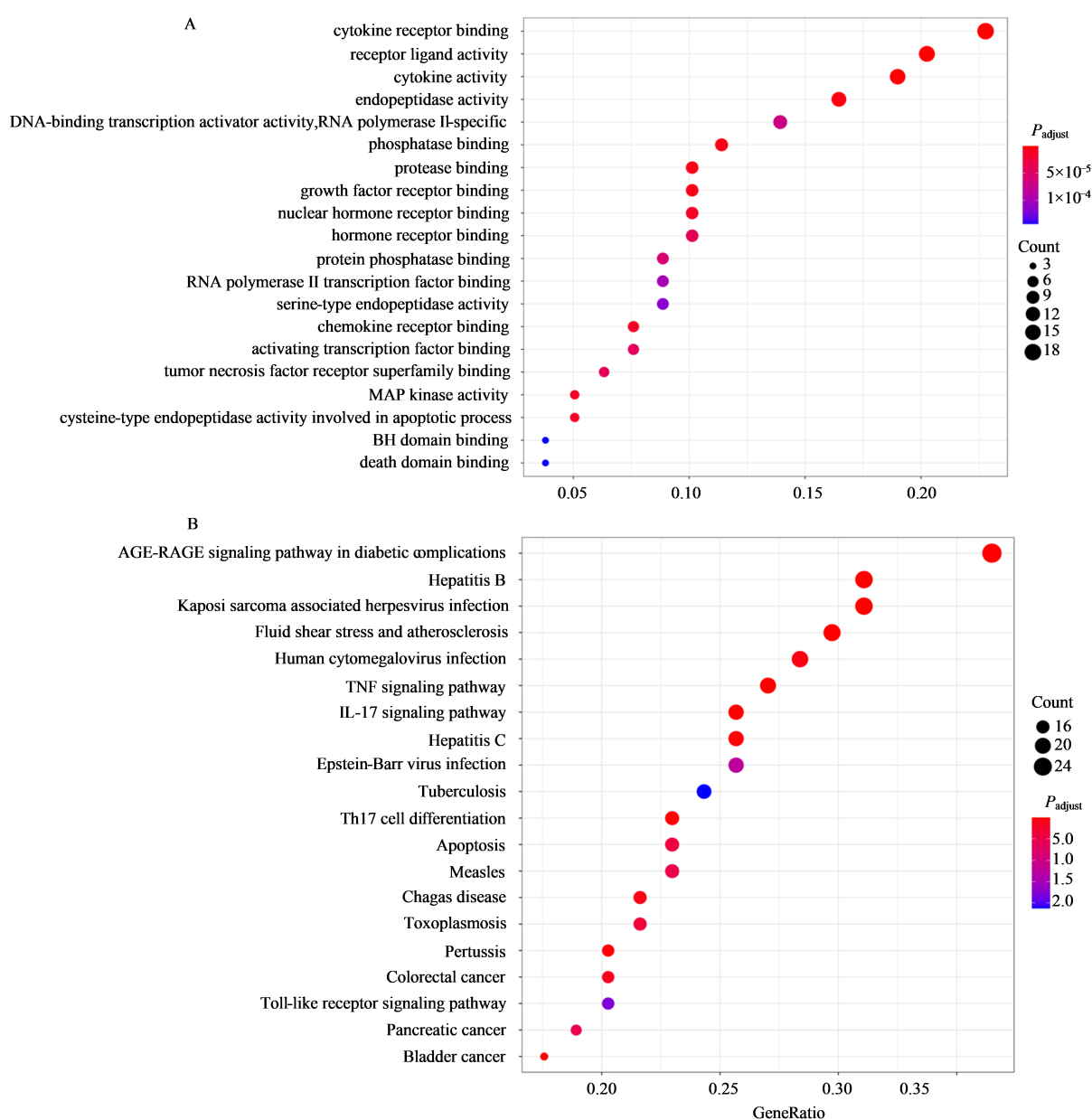


图6 GO功能(A)与KEGG通路(B)富集分析

Fig. 6 Analysis of GO function (A) and KEGG pathway (B)

应力(Fluid shear stress and atherosclerosis)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、Th17 细胞分化(Th17 cell differentiation)、Toll 样受体信号通路(Toll-like receptor signaling pathway)等富集较多。

3 讨论

四妙勇安汤是治疗脱疽的经典名方,在现代实际应用中,四妙勇安汤对多种疾病具有良好的治疗效果^[9],包括血栓闭塞性脉管炎^[10-12]、脑卒中后遗症^[13]、糖尿病^[14]、冠心病^[15]、心绞痛^[16-18]、溃疡性结肠炎^[19]、痛风^[20]、视网膜静脉周围炎^[21]、带状疱疹^[22-23]、银屑病^[24]等。其中,脱疽与糖尿病病理相关,联系密切。而糖尿病与冠心病又互为促进因素,威胁人类生命健康。因而,研究四妙勇安汤对脱疽、糖尿病与冠心病3者的异病同治机制,可能对针对性预防3病的发生发展具有重要意义。

本研究采用网络药理学方法探索四妙勇安汤“异病同治”脱疽、糖尿病、冠心病的背后机制。通过结合OB $\geq$ 30%,DL $\geq$ 0.18及度值等网络拓扑学指征进行筛选,得到关键化合物槲皮素、木犀草素、山柰酚、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷固醇、豆甾醇、柚皮素、芒柄花素、甘草查尔酮A、shinpterocarpin等,以黄酮类化合物为主。结合文献调查,黄酮类化合物在四妙勇安汤的药物组成中广泛存在,是其发挥治疗作用的主要有效成分,具有抗炎、抗氧化、抗菌、调节免疫等作用^[25]。如槲皮素存在于甘草、金银花中,可通过提高外周血总抗氧化能力及NO生成,发挥体内抗氧化作用,保护血管内皮细胞^[26];也可下调mTOR、p62、LAMP-2等自噬相关蛋白缓解动脉粥样硬化模型小鼠的动脉粥样硬化损伤^[27]。山柰酚能减少炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 等对人血管内皮细胞的刺激,减少血管细胞间黏附分子(VICAM)的表达,从而防止白细胞向血管内壁移动,阻止动脉粥样硬化斑块的发生发展^[28];还能增加3T3-L1细胞对葡萄糖的摄取,同时不影响脂肪生成,发挥与降糖药物罗格列酮相似的PPAR γ 激动剂功效^[29]。 β -谷固醇与豆甾醇属于植物甾醇类,亦具有抗氧化、抗炎作用,且都能降胆固醇,降低心血管疾病风险^[30-31]。由此可见,从四妙勇安汤中筛选的活性化合物,可能主要通过抗炎、抗氧化和免疫调节等作用异病同治3种目标疾病。本研究所据TCMSP数据库中根据药材进入人体后的吸收、分布、代谢、排泄及其类药性,引入OB、DL值进行活性化合物筛选,具有一定的科学性,却也

含偏倚地剔除了一些主要化合物,如绿原酸、阿魏酸、当归多糖、甘草酸等^[25],未纳入本研究,因此,网络药理学对关键活性化合物的预测尚需结合质谱等实验探索加以进一步筛选和补充。

另外,根据PPI网络图,将排序靠前的关键共有靶点大致分为3类,即炎症因子、丝裂原活化蛋白激酶和其他。四妙勇安汤可能通过调节这3类关键靶点,对脱疽、糖尿病及冠心病3者发挥共同的治疗作用。炎症因子主要有TNF、IL-6、IL-1 β 、趋化因子(CCL2)、IL-10、重组人趋化因子8(CXCL8)、ICAM1、IL-4、IL-2、VCAM1等,在免疫调节和炎症反应中均起重要作用。既往研究表明,炎症反应可能通过引起胰岛素抵抗而促进糖尿病的发生,而在高血糖时炎症反应又会加剧,从而促进糖尿病的长期并发症^[32],另外,炎症反应也贯穿于脱疽和冠心病的发生发展过程中^[33]。而四妙勇安汤可以通过抑制以上大部分炎症因子的表达,发挥抗炎作用。将四妙勇安汤用于动脉粥样硬化炎症反应(AS)模型小鼠的早期干预中,发现本方抑制了IL-6、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)^[34],以及ICAM-1、MMP9^[35]、TNF- α 、IL-10^[36]的表达,从而预防早期AS的形成。四妙勇安汤还可降低血栓闭塞性脉管炎(thromboangitis obliterans, TAO)模型大鼠体内的TNF- α 、IL-6、C-反应蛋白(CRP)等炎症因子的含量,减少它们对血管内皮细胞的损伤,从而对TAO发挥一定的保护作用^[37]。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)包括MAPK3、MAPK1、MAPK8和MAPK14,MAPK家族通过3个主要的MAPK级联反应对多种细胞过程进行调控,包括:细胞增殖、分化、迁移、转化和程序性细胞死亡,细胞炎症反应等^[38]。其他如TP53、STAT3、MYC、CCND1均与细胞周期调控及细胞凋亡相关,CASP3、CASP8也在细胞凋亡的执行阶段起着中心作用。研究表明,胰岛 β 细胞凋亡对糖尿病的形成具有至关重要的作用^[39]。在冠心病的进程中,血管平滑肌及血管内皮细胞的凋亡则是主要的病理变化之一^[40]。在TAO及肢体动脉硬化闭塞症的发生过程中,血管内皮细胞的凋亡也是主要的病理变化及进一步的病理因素^[41]。由此可见,四妙勇安汤可能通过关键潜在靶点对免疫调节、炎症反应及细胞凋亡等方面进行多维调控,从而对3种疾病发挥“异病同治”作用。

通过采用Bioconductor对关键共有靶点进行GO功能富集分析,发现四妙勇安汤治疗脱疽、冠心病和糖尿病中起到重要作用的生物过程主要包括:

细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、内肽酶活性、蛋白酶结合、磷酸酶结合、生长因子受体结合、MAP激酶活性、核受体结合、趋化因子受体结合等,主要跟炎症反应及免疫应答调节等生理病理过程相关。

为进一步探讨,本研究也对关键共有靶点进行了KEGG信号通路富集,发现排序靠前的通路包括糖尿病并发症AGE-RAGE信号通路、动脉粥样硬化与流体剪切应力、IL-17信号通路、TNF信号通路、Th17细胞分化和Toll样受体信号通路等。四妙勇安汤可能主要通过调节上述通路发挥对脱疽、冠心病及糖尿病的“异病同治”之效。因而,从通路角度,进一步探索作用机制。AGE-RAGE信号通路可引发多种细胞内信号通路的激活,包括NADPH氧化酶、蛋白激酶C和MAPKs通路,进而激活NF- κ B,活化的NF- κ B促进促炎细胞因子IL-1 α 、IL-6和TNF- α ,以及ICAM-1, VICAM-1, VEGF, 内皮素-1, 组织因子, E-选择素, 血栓调节蛋白等的转录,这些细胞因子和黏附分子在炎症和动脉粥样硬化中起着关键作用^[42]。此外,AGE与其受体RAGE结合可诱导激活JAK-STAT、PI3K-Akt信号通路,参与细胞增殖和凋亡,促进动脉粥样硬化的进程^[43]。缺氧介导的Egr-1的诱导也表明需要AGE-RAGE的交互作用。据报道,这些信号转导的结果可能是引发糖尿病并发症的机制^[44]。流体剪切应力(Fluid shear stress)是由于流动的血液在动脉壁内皮表面的摩擦而产生的切向应力。它是调节内皮细胞基因表达、血管发育和重塑的关键因素,与动脉粥样硬化的发生密切相关^[45]。研究发现,扰动的剪切应力可以激活内皮细胞的细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)和Jun-NH2末端激酶(JNK)通路,促进血管内皮的炎症与氧化状态,从而导致动脉粥样硬化。相反,平稳的剪切应力导致丝裂原细胞外信号调节激酶5/细胞外信号调节激酶-5(MEK5/ERK5)通路的激活,从而阻止促炎症信号传导,预防动脉粥样硬化。决定这些基因表达的关键剪切应力诱导转录因子是Kruppel样因子2(KLF2)和核因子红系2-样2(Nrf2)^[46]。IL-17家族由IL-17A-F组成,IL-17家族通过其相应的受体发出信号,并激活包括NF- κ B, MAPK和C/EBP在内的下游途径,从而诱导抗菌肽、细胞因子和趋化因子等的表达,在急性和慢性炎症反应中都起着至关重要的作用^[47]。产生IL-17A的辅助性T(Th17)细胞是CD4⁺T细胞的子集,参与上皮细胞和嗜中性粒细胞介导的针对细胞外

微生物的免疫应答以及自身免疫疾病的发病机制。研究表明IL-17和Th17信号通路可以通过调节免疫反应影响冠心病及糖尿病的发生发展^[48-49]。TNF信号通路是活化的TNF组装成同型三聚体并与其受体(TNFR1、TNFR2)结合,通过激活NF- κ B通路和MAPK级联反应,调控细胞凋亡、存活及炎症与免疫^[50]。Toll样受体信号通路可以通过MyD88依赖性途径快速激活NF- κ B和MAPK,也可通过MyD88非依赖性途径诱导IFN- β 产生,缓慢激活NF- κ B和MAPK,导致促炎细胞因子的产生^[51]。Toll样受体信号通路也介导了糖尿病及糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等并发症的发生、发展^[52]。

为进一步预测四妙勇安汤可能的作用器官/组织,通过BioGPS分析发现关键共有靶点主要分布在垂体、心脏、视网膜、肾上腺皮质、骨骼肌。在功能上,垂体处于各种重要的生长生殖相关激素的分泌调节轴上游,肾上腺皮质分泌肾上腺皮质激素,调节水盐代谢、三大营养物质代谢,同时可反馈调节下丘脑-垂体-肾上腺轴,共同维持人体生命活动,这与中医肾为先天之本,主生殖主水液的功能相应,而垂体与肾上腺皮质的关联疾病也与肾密切相关^[53]。视网膜位于眼球后壁,《黄帝内经》云:“五脏六腑之精气皆上注于目而为之精”^[54],中医也以目诊全息探查人体五脏的功能状态。基于现代解剖学与中医藏象理论,骨骼肌也可分属五脏,比如:参与呼吸的骨骼肌分属于主气司呼吸的肺藏,参与排泄与分娩的骨骼肌分属于主水主生殖的肾藏等^[55]。由此可见,关键靶点的主要分布部位总体上与中医五脏相关,主与心、肾相关。因此,四妙勇安汤可能主要通过调节心肾对3种疾病“异病同治”。另外,从现代医学角度,以上主要分布部位与3类目标疾病发展机制中涉及的糖脂能量代谢、内分泌失调等有着密切联系,也与主要发病病位相应,一定程度上印证了该网络构建方法的科学性。

综上所述,通过网络药理学方法预测发现四妙勇安汤治疗脱疽、糖尿病和冠心病的可能共有信号通路与免疫炎症反应、细胞凋亡密切相关,这与目前研究糖尿病、冠心病及脱疽的机制具有一致性,从一定程度上表明网络药理学预测结果的可靠性与准确性,但是为明确四妙勇安汤对于以上预测关键靶点及信号通路的影响,仍需要更深入的分析及实验验证。本研究结果为进一步研究四妙勇安汤的作用机制提供参考,同时,为中医“异病同治”理论提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曹焯民. "脱疽"的历史演变及现代意义 [J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2019, 5(6): 540-544.
Cao Y M. The historical evolution and modern significance of "gangrene" [J]. J Vasc Endovasc Surg, 2019, 5(6): 540-544.
- [2] 张传奇, 许斌. 脱疽病因病机制论框架结构研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(10): 800-802, 805.
Zhang C Q, Xu B. Research on framework of etiology and pathogenesis theory of gangrene [J]. J Zhejiang Tradit Chin Med Coll, 2017, 41(10): 800-802, 805.
- [3] 黄为钧, 赵进喜, 王世东, 等. 消渴病火热病机新论 [J]. 中医杂志, 2020, 61(13): 1194-1196.
Huang W J, Zhao J X, Wang S D. New elaboration on the diabetes disease and fire-heat disease [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(13): 1194-1196.
- [4] Elkeles R. Blood glucose and coronary heart disease [J]. Eur Heart J, 2000, 21(21): 1735-1737.
- [5] Carneiro A V. Coronary heart disease in diabetes mellitus: risk factors and epidemiology [J]. Revista Portuguesa De Cardiol: Orgao Oficial Da Sociedade Portuguesa De Cardiol = Portuguese J Cardiol: Off J Portuguese Soc Cardiol, 2004, 23(10): 1359-1366.
- [6] 尹嘉, 洪曹栋, 牛天福. 冠心病的中医研究进展 [J]. 中医研究, 2019, 32(12): 76-80.
Yin J, Hong C D, Niu T F. Research progress of coronary heart disease in TCM [J]. Tradit Chin Med Res, 2019, 32(12): 76-80.
- [7] 曹阳, 季帅. 基于异病同治理论探讨四妙勇安汤的临床运用 [J]. 四川中医, 2015, 33(12): 22-24.
Cao Y, Ji S. Based on the theory of treating different diseases, the clinical application of Simiao Yong'an Decoction is discussed [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2015, 33(12): 22-24.
- [8] 胡春艳, 许潇, 刘畅鑫, 等. 近十年网络药理学应用于中医药研究的文献计量学分析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 9-13, 259.
Hu C Y, Xu X, Liu C X, et al. Bibliometric analysis of Network pharmacology applied to research of traditional Chinese medicine in recent ten years [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(3): 9-13, 259.
- [9] 高慧, 孟云辉, 李永新, 等. 四妙勇安汤异病同治的临床研究概况 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(22): 2504-2506.
Gao H, Meng Y H, Li Y X, et al. General situation of clinical research on Simiao Yong'an Decoction in treating different diseases at the same time [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2012, 21(22): 2504-2506.
- [10] 沈德彬. 四妙勇安汤治疗血栓闭塞性脉管炎的临床疗效分析 [J]. 中外医疗, 2019, 38(8): 167-169.
Shen D B. Clinical analysis of SimiaoYongan Decoction in treating thromboangiitis obliterans [J]. China Foreign Med Treat, 2019, 38(8): 167-169.
- [11] 周科, 潘俊峰, 龙斌斌, 等. 四妙勇安汤治疗血栓闭塞性脉管炎的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(5): 592-594.
Zhou K, Pan J F, Long B B, et al. Observation on SimiaoYong'an Decoction in treatment of thromboangiitis obliterans [J]. Eval Ana l Drug Use Hosp China, 2018, 18(5): 592-594.
- [12] 李娜, 曲晓波, 蔺爽, 等. 四妙勇安汤对血栓闭塞性脉管炎大鼠的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 225-227.
Li N, Qu X B, Lin S, et al. Protect effect of Simiao Yong'an Decoction on thromboangiitis obliterans in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2013, 19(8): 225-227.
- [13] 刘焕光, 黄诗军, 张惠绿. 加味四妙勇安汤并电针治疗改善脑卒中患者的运动功能 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(10): 1916-1917.
Liu H G, Huang S J, Zhang H L. Effect of jiawei Simiao Yong'an Tang combined with electroacupuncture in the recovery of motor function in patients with post-stroke sequelae [J]. Chin J Clin Rehabil, 2004, 8(10): 1916-1917.
- [14] 张瑞雪, 陈光亮, 方朝晖. 四妙勇安汤在糖尿病并发症中的应用及作用机制的现代研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2739-2740.
Zhang R X, Chen G L, Fang Z H. Application and mechanism of Simiao Yong'an Decoction in diabetic complications [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012, 23(11): 2739-2740.
- [15] 王立茹. 四妙勇安汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病60例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(2): 131-132.
Wang L R. Simiao Yong'an Decoction in treating 60 cases of coronary atherosclerotic heart disease [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2010, 31(2): 131-132.
- [16] 冯国平. 四妙勇安汤对冠心病不稳定型心绞痛患者血清MMP-9、Hcy水平的影响 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(12): 1902-1904, 898.
Feng G P. Effect of Simiao Yong'an Decoction on serum levels of MMP-9 and hcy in patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease [J]. J Med Theory Pract, 2020, 33(12): 1902-1904, 898.
- [17] 惠慧. 四妙勇安汤加味治疗气滞血瘀证稳定型心绞痛30例 [J]. 海南医学, 2012, 23(8): 44-46.
Hui H. 30 cases of stable angina pectoris of qi stagnation and blood stasis treated with Simiao Yong'an Decoction

- [J]. Hainan Med, 2012, 23(8): 44-46.
- [18] 周广社. 加味四妙勇安汤治疗热毒血瘀型心绞痛45例[J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1287-1288.
- Zhou G S. Modified Simiao Yong'an Decoction in treating 45 cases of angina pectoris of heat toxin and blood stasis type [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2009, 30(10): 1287-1288.
- [19] 郭保全, 石长珍. 四妙勇安汤合冰硼散直肠给药治疗溃疡性结肠炎39例[J]. 中医研究, 2004, 17(3): 37.
- Guo B B, Shi C Z. Treatment of 39 cases of ulcerative colitis with Simiao Yong'an Decoction and bingbo powder by rectal administration [J]. Tradit Chin Med Res, 2004, 17(3): 37.
- [20] 宋哲, 路占忠, 李振彬. 四妙勇安方水提物对大鼠急性痛风性关节炎的治疗作用及其对外周血IL-1 β 、TNF- α 和MIF水平的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(5): 20-23.
- Song Z, Lu Z Z, Li Z B. Therapeutic effect of Simiaoyong'an recipe aqueous extract and its influence on peripheral blood IL-1 β , TNF- α and MIF levels in rats with acute gouty arthritis [J]. Med Pharm J Chin PLA, 2016, 28(5): 20-23.
- [21] 曾明葵, 李建超. 加味四妙勇安汤治疗视网膜静脉周围炎临床观察[J]. 湖南中医学院学报, 2004, 24(4): 44-45.
- Zeng M K, Li J C. Clinical observation on the treatment of periretinal phlebitis with Modified Simiao Yong'an decoction [J]. J Hunan Coll Tradit Chin Med, 2004, 24(4): 44-45.
- [22] 史巧英. 加味四妙勇安汤治疗带状疱疹127例[J]. 光明中医, 2006, 9: 84-85.
- Shi Q Y. Modified Simiao Yong'an Decoction in the treatment of 127 cases of herpes zoster [J]. Guangming J Chin Med, 2006, 21(9): 84-85.
- [23] 陈国勤, 周聪和, 周兰. 加味四妙勇安汤治疗带状疱疹后遗神经痛36例临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2010, 9(3): 176-177.
- Chen G Q, Zhou C H, Zhou L. Clinical observation on 36 cases of postherpetic neuralgia treated with Modified Simiao Yong'an Decoction [J]. Chin J Dermatovenereol Integr Tradit West Med, 2010, 9(3): 176-177.
- [24] 任雪雯, 李元文, 邓宇童, 等. "从血论治"角度探讨当归类方在皮肤病中的应用[J]. 环球中医药, 2020, 13(5): 899-901.
- Ren X W, Li Y W, Deng Y T, et al. Discussion on the application of Angelica Decoction in skin diseases from the perspective of "blood treatment" [J]. Glob Tradit Chin Med, 2020, 13(5): 899-901.
- [25] 钟君, 刘洁, 刘燕云. 四妙勇安汤作用机制研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(32): 25-26, 30.
- Zhong J, Liu J, Liu Y Y. Research progress on mechanism of Simiao Yong'an Decoction [J]. World Lat Med Inform, 2017, 17(32): 25-26, 30.
- [26] 王玉强, 刘慧, 马玉坤, 等. 槲皮素抗氧化作用研究进展[J]. 齐鲁药事, 2006, 8: 488-490.
- Wang Y Q, Liu H, Ma Y K, et al. Progress of quercetin in antioxidant activity [J]. Qilu Pharm Aff, 2006, 8: 488-490.
- [27] 曾瑜, 查克岚, 奚雪梅, 等. 槲皮素通过HMGB1/TLR4途径抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(17): 2511-2514.
- Zeng Y, Cha K L, Xi X M, et al. Mechanism of quercetin antiatherosclerosis by HMGB1/TLR4 pathways [J]. Lab Med Clin, 2017, 14(17): 2511-2514.
- [28] Crespo I, García-Mediavilla M V, Gutiérrez B, et al. A comparison of the effects of kaempferol and quercetin on cytokine-induced pro-inflammatory status of cultured human endothelial cells [J]. Br J Nutr, 2008, 100(5): 968-976.
- [29] Fang X K, Gao J, Zhu D N. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity [J]. Life Sci, 2008, 82(11/12): 615-622.
- [30] 刘威良, 姬昱, 黄艾祥. β -谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工, 2019, 1: 77-79, 82.
- Liu W L, Ji Y, Huang A X. Research and Development Progress of β -sitosterol [J]. Farm Prod Proc, 2019, 1: 77-79, 82.
- [31] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展[J]. 中国当代医药, 2015, 22(24): 15-17.
- Zhou Z Y, Lu Q, Liu Y, et al. Research and development progress of stigmasterol [J]. China Mod Med, 2015, 22(24): 15-17.
- [32] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T E, et al. Diabetes mellitus and inflammation [J]. Curr Diabetes Rep, 2013, 13(3): 435-444.
- [33] 徐伟, 王俊栋, 郭俊峰, 等. 冠心病与炎症反应的中西医结合临床研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(6): 741-744.
- Xu W, Wang J D, Wu J F, et al. Clinical research progress of coronary heart disease and inflammation in traditional chinese and western medicine [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2013, 11(6): 741-744.
- [34] 宋珂, 侯彦宏, 苏都娜, 等. 四妙勇安汤对ApoE $^{-/-}$ 动脉粥样硬化小鼠IL-6和MCP-1的影响[J]. 中国现代中药, 2019, 21(4): 441-447.
- Song K, Hou Y H, Su D N, et al. Effect of Simiao Yong'an Decoction on IL-6 and MCP-1 in ApoE $^{-/-}$ atherosclerotic mice [J]. Res Inf Tradit Chin Med, 2019, 21(4): 441-447.
- [35] 聂波, 徐颖, 徐冰, 等. 四妙勇安汤提取物对脂多糖诱导的巨噬细胞表达ICAM-1和MMP-9的影响[J]. 辽

- 宁中医杂志, 2013, 40(7): 1479-1481.
- Nie B, Xu Y, Xu B, et al. Effects of extracts of Simiao Yong'an Decoction on expressions of intercellular adhesion molecule-1 and matrix metalloproteinase-9 in macrophage induced by LPS [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2013, 40(7): 1479-1481.
- [36] 朱宏斌, 张耕, 郝建军. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化大鼠辅助性T细胞相关细胞因子的影响 [J]. 医药导报, 2013, 32(7): 848-850.
- Zhu H B, Zhang G, Hao J J. Effect of Simiao Yong'an Decoction on T helper cell associated cytokines in rats with atherosclerosis [J]. Her Med, 2013, 32(7): 848-850.
- [37] 李娜, 曲晓波, 蔺爽, 等. 四妙勇安汤对大鼠血栓闭塞性脉管炎的抗炎作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2013, 39(2): 264-267, 428.
- Li N, Qu X B, Lin S, et al. Anti inflammatory effect and Simiao Yong'an Decoction in rat thromboangiitis obliterans rats and its mechanism [J]. J ilin Univ: Med Ed, 2013, 39(2): 264-267, 428.
- [38] Strnisková M, BarancíK M, Ravingerová T. Mitogen-activated protein kinases and their role in regulation of cellular processes [J]. Gen Physiol Biophys, 2002, 21(3): 231-255.
- [39] 惠晓丽, 王惠芳, 姚孝礼. β 细胞凋亡与2型糖尿病 [J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2005, 25(1): 22-25.
- Hui X L, Wang H F, Yao X L. β - cell apoptosis and type 2 diabetes [J]. Foreign Med Sci, 2005, 25(1): 22-25.
- [40] 孔小燕, 汝磊生. 冠心病与细胞凋亡 [J]. 心血管病学进展, 2005, 26(S1): 61-66.
- Kong X Y, Ru L S. Coronary heart disease and apoptosis [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2005, 26(S1): 61-66.
- [41] 张翠丽, 林琳, 邹昕, 等. 内皮细胞凋亡与动脉粥样硬化 [J]. 心脏杂志, 2007, 14(2): 235-237.
- Zhang C L, Lin L, Zou X, et al. Endothelial cell apoptosis and atherosclerosis [J]. Chin Heart J, 2007, 14(2): 235-237.
- [42] Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, et al. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease [J]. World J cardiol, 2012, 4(4): 90-102.
- [43] Lee T, Kao Y, Chen Y, et al. Therapeutic potential of vitamin D in AGE/RAGE-related cardiovascular diseases [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(20): 4103-4015.
- [44] Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes [J]. Exp Gerontol, 2011, 46(4): 217-224.
- [45] Li X, Yang Q, Wang Z, et al. Shear stress in atherosclerotic plaque determination [J]. DNA Cell Biol, 2014, 33(12): 830-838.
- [46] Nigro P, Abe J, Berk B. Flow shear stress and atherosclerosis: a matter of site specificity [J]. Antioxid Redox Signa l, 2011, 15(5): 1405-1414.
- [47] Song X, Qian Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling [J]. Cytokine, 2013, 62(2): 175-182.
- [48] Zhao R X, Li W J, Lu Y R, et al. Increased peripheral proinflammatory T helper subsets contribute to cardiovascular complications in diabetic patients [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 596967.
- [49] Abdel-Moneim A, Bakery H H, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 287-292.
- [50] Macewan D. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences [J]. Cell Signal, 2002, 14(6): 477-492.
- [51] Yamamoto M, Takeda K, Akira S. TIR domain-containing adaptors define the specificity of TLR signaling [J]. Mol Immunol, 2004, 40(12): 861-868.
- [52] 吴冕, 陈海冰. Toll样受体与2型糖尿病及其并发症的关系及分子机制 [J]. 医学综述, 2013, 19(20): 3754-3757.
- Wu M, Chen H B. Relationships and molecular mechanisms of Toll-like receptors and type 2 diabetes and its complications [J]. Med Recapit, 2013, 19(20): 3754-3757.
- [53] 张锐, 衣晓峰, 郑文韬. 中医专家解读肾上腺皮质功能减退症 [N]. 中国中医药报, 2018-08-01.
- Zhang R, Yi X F, Zheng W T. Interpretation of adrenocortical hypofunction by TCM experts [N]. China News Tradit Chin Med, 2018-08-01.
- [54] 中医研究院研究生班. «黄帝内经·灵枢»注评 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011.
- Postgraduate class of Chinese Medicine Research Institute. *Comment on «Huangdi Neijing · Lingshu»* [M]. Beijing: China traditional Chinese medicine press, 2011.
- [55] 郭春霞, 张启明, 王义国, 等. 骨骼肌的中医五脏归属 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(2): 93-97, 102.
- Guo C X, Zhang Q M, Wang Y G, et al. Attribution of skeletal muscle to the five zang organs in TCM [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2020, 43(2): 93-97, 102.

【责任编辑 兰新新】