

基于网络药理学与分子对接的温胆汤治疗冠心病合并抑郁作用机制探讨

祁 祥¹, 卢健棋², 温志浩², 朱智德^{1*}, 王昱涵¹

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 广西中医药大学第一附属医院 心内科, 国家中医心血管病临床医学研究中心分中心, 广西 南宁 530200

摘要: **目的** 运用网络药理学联合分子对接方法探讨温胆汤治疗冠心病合并抑郁的作用机制。**方法** 通过TCMSP与TCMIP数据库获取温胆汤的活性成分及其作用靶点, 以UniProt数据库将靶点规范化命名。通过GeneCards、Disgenet数据库获取冠心病与抑郁相关疾病靶点并取二者交集, 取温胆汤与冠心病合并抑郁的交集靶点并进行基因本体论(GO)功能分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 利用AutoDock软件将主要的活性成分与核心靶点进行分子对接验证。**结果** 网络药理学分析显示温胆汤中43个有效成分与49个靶点与冠心病合并抑郁关联密切, 与炎症反应、免疫反应、细胞凋亡、胰岛素抵抗、NO的生物合成、平滑肌细胞增殖调控、DNA结合转录因子的调控、细胞外间隙、类固醇结合等生物学过程密切相关, 作用涉及HIF-1、肿瘤通路、雌激素信号通路、TNF信号通路、T细胞受体通路等, 分子对接结果显示成分与靶点结合较好的是黄芩苷-ALB与黄芩苷-TNF。**结论** 温胆汤作为一种临床常用方剂可以通过多靶点、多通路、多机制对冠心病合并抑郁进行干预。

关键词: 温胆汤; 网络药理学; 分子对接; 冠心病; 抑郁; 双心疾病

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)08-1540-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.011

Mechanism exploring of Wendan Decoction in treatment of coronary heart disease combined with depression based on network pharmacology and molecular docking

QI Xiang¹, LU Jianqi², WEN Zhihao², ZHU Zhide¹, WANG Yuhan¹

1. Guangxi University of Chinese medicine, Nanning 530200, China

2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Branch Center of National Clinical Research Center of Chinese Medicine and Cardiovascular Disease, Nanning 530200, China

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of Wendan Decoction in treatment of coronary heart disease combined with depression. **Methods** The active ingredients of Wendan Decoction and their action targets were acquired by TCMSP and TCMIP database, and the targets were named by normalizing with UniProt database. Disease targets associated with depression were accessed through GeneCards Disgenet databases. The intersection targets of Wendan Decoction and coronary heart disease combined with depression were taken and subjected to gene ontology (GO) function and KEGG pathway enrichment analysis, and finally, the main active ingredients were validated by molecular docking with core targets using autodock software. **Results** Network pharmacology analysis revealed that 43 active ingredients and 49 targets in Wendan Decoction were closely associated with the disease, and biological processes, such as inflammatory response, immune response, apoptosis, insulin resistance, biosynthesis of NO, regulation of smooth muscle cell proliferation, regulation of DNA binding transcription factor, extracellular space, steroid binding, involved HIF-1, tumor pathway Estrogen signaling pathway, TNF signaling pathway, T cell receptor pathway, etc. The better molecular docking results were obtained between baicalein-ALB and baicalein-TNF. **Conclusion** As a kind of formula commonly used in clinic, Wendan Decoction can intervene on coronary heart disease combined with depression through multi-target, multi pathway, and multi mechanism.

Key words: Wendan Decoction; network pharmacology; molecular docking; coronary heart disease; depression; dual heart disease

收稿日期: 2022-03-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160887)

第一作者: 祁 祥,男,在读研究生,研究方向为心血管疾病的防治研究。E-mail:898710700@qq.com

*通信作者: 朱智德,教授,主要从事中西医结合防治心血管疾病的研究。E-mail:zdz_1597775151@163.com

冠心病一直以来都是全球重大公共卫生问题,研究推算截止到2019年我国冠心病患病人数约为1 100万^[1]。同时随着对冠心病防治研究的深入开展与“生物-心理-社会”医学模式的确立,冠心病合并抑郁状态的“双心疾病”逐渐被我国医学界所重视^[2]。据报道在心血管内科就诊的患者中40.4%合并有焦虑抑郁等心理问题^[3],针对此类“双心疾病”,现代医学普遍从免疫炎症、神经体液、自主神经功能、心理学角度等多方面机制进行研究^[4-7],基于此,治疗上通常采用心血管病常用药联合精神类药物,但值得注意的是单纯的西医治疗方案在临床应用上存在着依从性差且对患者心理和经济造成较大负担的情况。

中医学对疾病的认识一直以“形神一体观”为主导思想,最早在《黄帝内经》中就有:“心主血脉”“心主神明”的论述,临床诊疗过程中高度重视人体生理属性与精神属性的和谐统一^[8]。实践发现中医药对冠心病合并焦虑抑郁状态的治疗有其独到的优势^[9]。温胆汤出自宋代陈无择《三因极一病证方论》,由半夏、竹茹、枳实、陈皮、甘草、茯苓组成,主治心惊胆怯、虚烦不得眠。有基础研究表明温胆汤可能通过抑制小胶质细胞炎症反应修复脑损伤,从而发挥抗抑郁作用^[10]。亦有临床研究发现温胆汤联合化学药可抑制冠心病稳定型心绞痛患者炎症反应,改善血管内皮功能,减轻血管狭窄或阻塞,且具有良好的安全性^[11]。近年来温胆汤加减治疗冠心病合并焦虑抑郁的临床研究日益增多,已有Meta分析发现温胆汤加减方能有效改善冠心病合并焦虑抑郁患者的临床指征,但其治疗该病的作用机制尚不明确^[12]。故本研究联合网络药理学与分子对接方法深入探讨温胆汤治疗冠心病合并抑郁的作用机制,以期为该方的临床应用提供科学的证据,为后续深入研究提供参考。

1 方法

1.1 温胆汤有效成分的筛选与靶点的预测

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)与中医药整合药理学研究平台(TCMIP, <http://www.megabionet.org/tcmid/>),为提高网络药理学分析结果的精确性剔除中药甘草检索温胆汤中关键组成半夏、竹茹、枳实、陈皮、茯苓中的有效成分,并通过药物体内过程(ADME)筛选标准对不符合口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.1的成分进行剔除,同时补充不满足ADME筛选但具有药理作用

的成分^[13]。利用TCMSP与TCMIP数据库对筛选得到的有效成分进行靶点预测,最终将筛选得到的靶点通过UniProt(<https://www.uniprot.org/>)数据库进行基因名的规范化处理^[14]。

1.2 冠心病合并抑郁的疾病靶点获取

以“Coronary Heart Disease”“Depression”为关键词在GeneCards^[15](<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET^[16](<https://www.disgenet.org/home/>)数据库查找冠心病合并抑郁的疾病靶点,将数据库检索到靶点结合后剔除重复靶点,将最终的靶点与温胆汤有效成分靶点利用Venny 2.1在线工具(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)绘制韦恩图,进一步得出交集靶点。

1.3 蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

将“1.2”项得到的交集靶点导入SRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)中,物种选择“智人”(homo sapiens),最高相互作用阈值设置为高等置信度0.900,最终生成PPI网络图,并将其导入Cytoscape中进行可视化分析与拓扑学分析,以度值(degree)、中介中心度(betweenness centrality)、接近中心度(closeness centrality)等参数为指标,以各个指标参数大于中位数为阈值选取核心靶点基因。

1.4 基因本体论(gene ontology, GO)注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析

基于DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对交集靶点进行GO与KEGG富集分析,以 $P < 0.01$ 为阈值进行条目筛选,并通过微生信网络平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制可视化图形。

1.5 温胆汤成分-靶点-疾病网络的构建

利用Cytoscape 3.8.0构建温胆汤成分-靶点-疾病网络。

1.6 分子对接

基于Pymol与Autodock软件对有效成分与PPI网络拓扑学分析排名靠前的核心靶点进行分子对接。使用TCMSP数据库下载有效成分的mol2格式文件,通过PDB数据库下载靶蛋白的PDB格式文件。将核心靶点蛋白导入Pymol软件去除水分子和配体,再导入Autodock Tool进行分子对接^[17],依据结合能评价对接效果。

2 结果

2.1 预测的温胆汤成分靶点

通过TCMSP与TCMIP数据库检索后得到温胆

汤化合物,经ADME筛选标准对不符合 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.1$ 的成分进行剔除后得到有效成分61种,其中茯苓7种、半夏26种、枳实18种、陈皮6种、竹茹4种,以上化合物去重后共计43种,见表1。用TCMSP平台预测化合物作用靶点,经过去重后得到189个靶点,通过UniProt数据库将得到的靶点进行规范化命名。

表1 温胆汤主要有效成分

Table 1 Main active ingredients of Wendan Decoction

MOL ID	化合物名称	OB/%	DL	药材来源
MOL000273	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81	茯苓
MOL000275	trametenolic acid	38.71	0.8	茯苓
MOL000279	cervisterol	37.96	0.77	茯苓
MOL000282	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72	茯苓
MOL000283	ergosterol peroxide	40.36	0.81	茯苓
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	茯苓
MOL002776	baicalin	40.12	0.75	半夏
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	半夏
MOL000432	linolenic acid	45.01	0.15	半夏
MOL000449	stigmaterol	43.83	0.76	半夏
MOL005030	gondoic acid	30.70	0.20	半夏
MOL000519	coniferin	31.11	0.32	半夏
MOL000675	oleic acid	33.13	0.14	半夏
MOL006936	10,13-eicosadienoic	39.99	0.20	半夏
MOL006944	8-octadecenoic acid	33.13	0.14	半夏
MOL006951	pedatisectine a	64.09	0.16	半夏
MOL006957	(3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)piperazine-2,5-quinone	46.89	0.27	半夏
MOL003578	cycloartenol	38.69	0.78	半夏
MOL006967	beta-D-ribofuranoside, xanthine-9	44.72	0.21	半夏
MOL013277	isosinensetin	51.15	0.44	枳实
MOL013428	isosakuranetin-7-rutinoside	41.24	0.72	枳实
MOL013430	prangenin	43.60	0.29	枳实
MOL013435	poncimarín	63.62	0.35	枳实
MOL013436	isoponcimarín	63.28	0.31	枳实
MOL013437	6-methoxy auraptén	31.24	0.30	枳实
MOL013440	citrusin B	40.80	0.71	枳实
MOL001798	neohesperidin_qt	71.17	0.27	枳实
MOL001803	sinensetin	50.56	0.45	枳实
MOL001941	ammidin	34.55	0.22	枳实
MOL002914	eriodictiol (flavanone)	41.35	0.24	枳实
MOL004328	naringenin	59.29	0.21	陈皮
MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	47.74	0.27	陈皮、枳实
MOL005828	nobiletin	61.67	0.52	陈皮、枳实
MOL005849	didymín	38.55	0.24	枳实
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	枳实
MOL007879	tetramethoxyluteolin	43.68	0.37	枳实
MOL009053	4-[(2S,3R)-5-[(E)-3-hydroxyprop-1-enyl]-7-methoxy-3-methylol-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-2-methoxy-phenol	50.76	0.39	枳实
MOL003538	(+)-ledene	51.84	0.10	陈皮

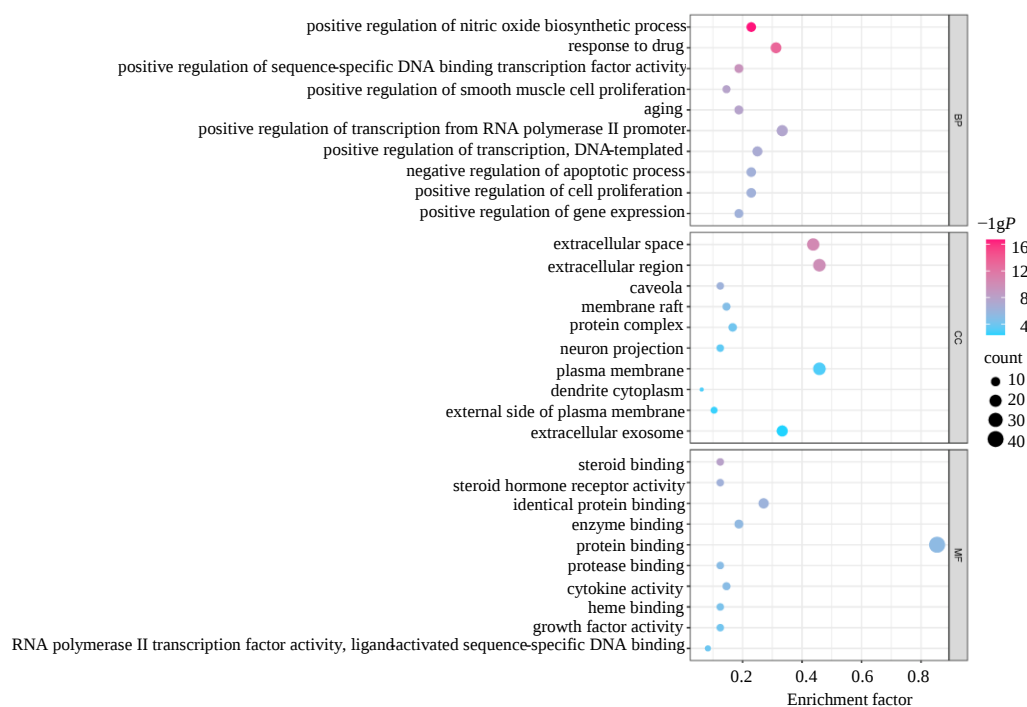


图3 温胆汤干预冠心病合并抑郁共同靶标的GO富集分析

Fig. 3 GO analysis of targets of Wendan Decoction in treatment of coronary heart disease with depression

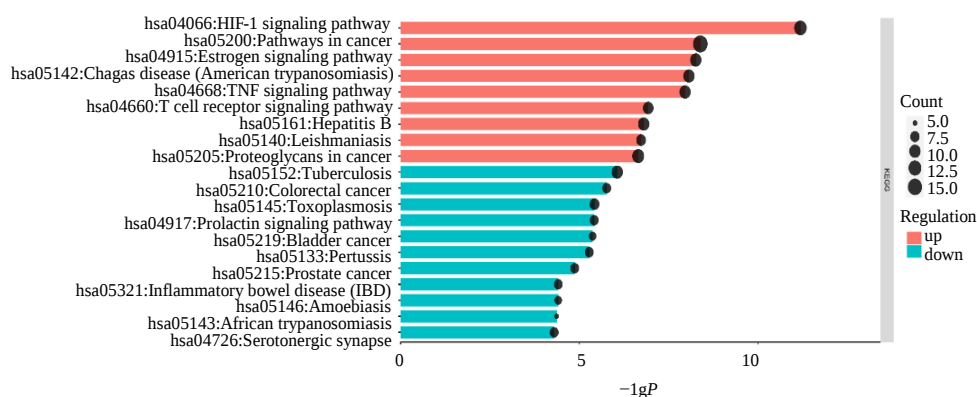


图4 温胆汤干预冠心病合并抑郁共同靶标KEGG通路分析

Fig. 4 KEGG analysis of targets of Wendan Decoction in treatment of coronary heart disease with depression

3.8.0中,绘制成分-靶点-疾病网络图,见图5。进一步的网络拓扑学分析可知温胆汤主要有效成分分别是木犀草素(luteolin)、川陈皮素(nobiletin)、黄芩苷(baicalin)等。

2.6 分子对接

通过Autodock软件将核心组方筛选出的3个关键成分木犀草素、川陈皮素、黄芩苷与度值排名靠前的核心靶点ALB(PDB ID: 3SQJ)、INS(PDB ID: 4AJX)、AKT1(PDB ID: 2UVM)、TNF(PDB ID: 7JRA)进行分子对接。见图6和7。根据文献报道一般认为分子对接时结合能 $\leq -20.92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时分子间具有较好的结合活性。在12组受体-配体对接结果中结合能小于 $-20.92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的有11组,其中

黄芩苷与ALB结合能为 $-46.44 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,黄芩苷与TNF结合能为 $-48.53 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,这表明通过核心组方筛选出的有效成分与核心靶点间可能具有较好的结合活性,可为后续的实验验证提供参考。

3 讨论

随着“生物-心理-社会”医学模式的发展,人们逐步认识到冠心病与心理疾病的危险因素有着密切的关联,且二者之间相互影响^[21],一方面焦虑抑郁等心理问题可作为冠心病的独立危险因素影响其预后,甚至提高其死亡率^[22-24],另一方面冠心病患者发生焦虑抑郁等精神障碍的几率相对较大^[25-26]。现代医学针对于此的治疗方案远期疗效及预后的优势并不突出,且存在各种负性作用^[4]。而中医学

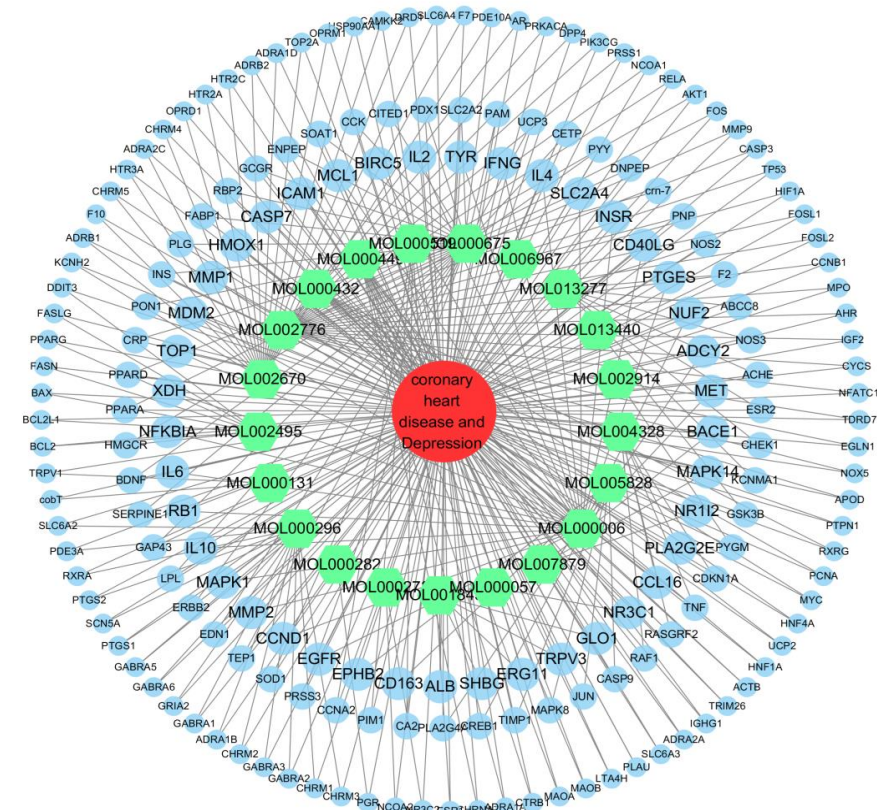


图5 温胆汤干预冠心病合并抑郁的成分-靶点-疾病网络

Fig. 5 Component-target-disease network of Wendan Decoction intervention in coronary heart disease with depression

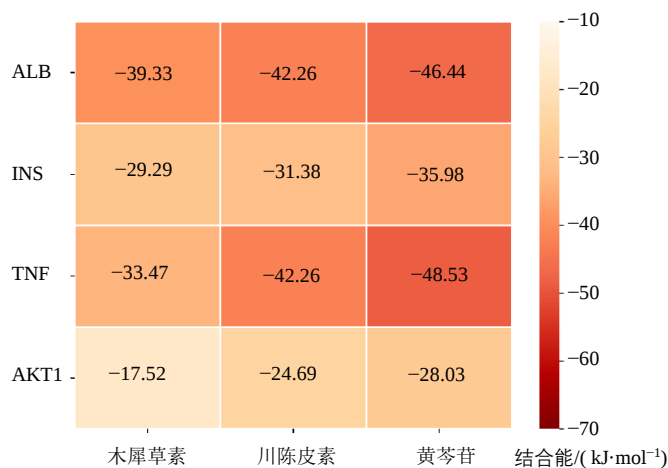


图6 分子对接结合能热图

Fig. 6 Heat map of molecular docking binding energy

看待心脏不同于西医单纯从解剖生理角度去认识,它从整体出发认为心为五脏六腑之大主,精神之所舍,而“双心病”即“心主血脉”与“心主神志”的生理功能失调所致,现代医家结合临床实践将其病因大致归为情志异常、药食不节、体虚久病等^[27]。温胆汤作为中医治疗情志病的经典名方因其可靠的临床疗效一直以来都受到广泛的关注^[28],尤其近年来研究人员发现温胆汤可从多个靶点干预心血管疾

病^[29],同时研究还证明温胆汤对失眠、抑郁等神经系统疾病具有良好的疗效^[30],也正是这些研究为温胆汤治疗冠心病合并抑郁提供了佐证。

网络药理学研究发现,温胆汤筛选后的43个有效成分中木犀草素、川陈皮素、黄芩苷等可能是温胆汤干预冠心病合并抑郁的核心成分。木犀草素具有抗炎、抗氧化作用,其作用于冠心病可能通过调控 HIF-1 和 IL-15 通路发挥作用^[31],亦有研究表明

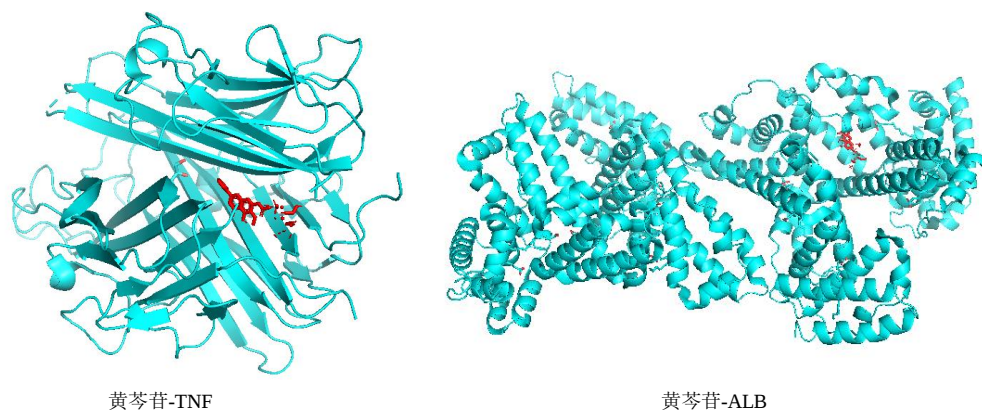


图7 黄芩苷与关键靶点对接模型图

Fig. 7 Docking model of baicalein and key targets

木犀草素应用于抑郁模型小鼠具有显著抗抑郁疗效^[32]。实验证明黄芩苷具有抗氧化和抗炎能力,可通过清除活性氧(ROS)以及降低核转录因子(NF- κ B)的活性和抑制包括人单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)在内的多种炎症细胞因子和趋化因子的表达来实现,此外川陈皮素也可通过抑制 JNK、P38 和 NF- κ B 信号通路发挥抗炎、抗氧化作用^[33-34];PPI 核心靶点筛选后得知 ALB、INS、IL6、TNF、AKT1 等靶点在温胆汤治疗该病过程中发挥较大作用,白蛋白(ALB)可作为冠心病的独立危险因素,有抑制血管内皮细胞凋亡与血小板聚集活化的作用^[35]。胰岛素抵抗(INS)在中枢神经系统主要表现形式是大脑胰岛素信号异常,抑郁症的发病与 INS 影响奖赏系统、HPA 轴、降低突触可塑性等密切相关,同时亦有研究表明 INS 在非糖尿病冠心病的发病中起重要作用^[36-37]。炎症反应与冠心病合并抑郁发生的相关性越发受到科研人员的重视,研究发现白细胞介素-6(IL6)、肿瘤坏死因子(TNF)的异常表达与该病的发生发展有密切联系。蛋白激酶(AKT1)在细胞凋亡、增殖以及葡萄糖代谢中发挥重要作用,实验发现 AKT1 缺失会导致严重的冠状动脉粥样硬化,亦有研究表明 AKT1 可能参与精神障碍疾病的发生^[38-39];富集分析结果显示冠心病合并抑郁的发病与 NO 的生物合成、平滑肌细胞增殖调控、DNA 结合转录因子的调控、细胞外间隙、类固醇结合等生物学过程密切相关,涉及 HIF-1、肿瘤通路、雌激素信号通路、TNF 信号通路、T 细胞受体通路等;本研究利用分子对接技术将关键成分木犀草素、川陈皮素、黄芩苷与度值排名靠前的 4 个核心靶点 INS、TNF、AKT1、TNF 进行分子对接。结果显示,在 12 组受体-配体对接结果中,结合能 $<-20.92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的共有 11 对,对接效果较好的是黄芩苷-ALB,

结合能为 $-46.44 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、黄芩苷-TNF 结合能为 $-48.53 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,由此可推测温胆汤干预冠心病合并抑郁的机制可从抗炎与胰岛素抵抗的角度深入研究。

一直以来中医药以其干预疾病多靶点、多通路、多机制的特色受到科研人员广泛关注,既往的研究证实温胆汤在临床应用上颇具疗效。本研究联合网络药理学与分子对接方法探索温胆汤对冠心病合并抑郁的干预机制,以期为该病的治疗提供更多思路,并为后续深入研究奠定基础。综上,网络药理学结果显示温胆汤中 43 个有效成分与 49 个靶点与该病关联密切,涉及到炎症反应、免疫反应、细胞凋亡、胰岛素抵抗、NO 的生物合成、平滑肌细胞增殖调控、DNA 结合转录因子的调控、细胞外间隙、类固醇结合等生物学过程,与 HIF-1、肿瘤通路、雌激素信号通路、TNF 信号通路、T 细胞受体通路等密切相关,分子对接结果较好的是黄芩苷-ALB 与黄芩苷-TNF。网络药理学是基于现有数据进行建模的预测技术,存在一定假阳性假阴性概率,随着研究的深入与数据的不断更新其结果也存在一定变动^[40-41]。本研究基于理论层面分析温胆汤干预冠心病合并抑郁的作用机制,具有一定局限性,后期将进行深层次实验研究对结果进行佐证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. 中国循环杂志, 2020,35(9):833-854.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: An updated summary [J]. Chin Circ J, 2020, 35(9): 833-854.
- [2] 胡大一. 让"双心医学"服务模式落地: 充分重视心理问题的医生教育和科普[J]. 中国全科医学, 2019, 22

- (18): 2150-2151.
- Hu D Y. Implementation of "double heart medicine" service model—attaching great importance to mental and psychological problems in doctor education and science communication [J]. Chin Gen Pract, 2019, 22(18): 2150-2151.
- [3] 刘梅颜, 胡大一, 姜荣环, 等. 心血管内科门诊患者合并心理问题的现状分析 [J]. 中华内科杂志, 2008, 47(4): 277-280.
- Liu M Y, Hu D Y, Jiang R H, et al. An analysis of psychological problems of patients in cardiology clinic [J]. Chin J Intern Med, 2008, 47(4): 277-280.
- [4] 王春燕, 严晓沁, 胡春燕, 等. 双心医学之中西医结合诊疗现状 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(12): 2072-2076.
- Wang C Y, Yan X Q, Hu C Y, et al. Diagnosis and treatment of comorbidity of heart disease and mental illness by using integrated traditional Chinese and Western medicine [J]. Chin J Gen Pract, 2018, 16(12): 2072-2076.
- [5] 白瑞娜, 易文慧, 白洋, 等. 中西医结合在双心医学中的优势探讨 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(10): 1255-1258.
- Bai R N, Yi W H, Bai Y, et al. Discussion on the advantages of integrated traditional Chinese and western medicine in the psycho-cardiology [J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis, 2017, 15(10): 1255-1258.
- [6] 韩丹, 侯平. 中西医在双心医学领域的干预探讨 [J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(6): 71-73.
- Han D, Hou P. Interventions of Chinese and Western medicine in the field of double heart disease [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2016, 38(6): 71-73.
- [7] 孙静, 陈春. "双心病"的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2015, 5(19): 26-29, 33.
- Sun J, Chen C. Research progress of "double heart disease" [J]. China Med Pharm, 2015, 5(19): 26-29, 33.
- [8] 常兴, 张恬, 孟庆岩, 等. 基于"形神一体观"的中医对疾病的治疗观探析 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1155-1157.
- Chang X, Zhang T, Meng Q Y, et al. From "holism of body and spirit" Analysis of Chinese medicine treatment of disease [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(5): 1155-1157.
- [9] 段文慧, 史大卓. 双心疾病的中医认识 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(9): 1131-1133.
- Duan W H, Shi D Z. Traditional Chinese medicine understanding of double heart disease [J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis, 2017, 15(9): 1131-1133.
- [10] 徐磊, 张丽萍, 宋瑞雯, 等. 加味温胆汤对抑郁模型大鼠小鼠胶质细胞炎症反应的抑制作用及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3832-3837.
- Xu L, Zhang L P, Song R W, et al. Inhibitory effect and mechanism of Jiawei Wendan Decoction on inflammation of microglia in depressed rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(7): 3832-3837.
- [11] 王景科, 钟江华, 黄康, 等. 丹参饮合温胆汤加减对稳定型心绞痛患者心肌缺血的保护机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 82-87.
- Wang J K, Zhong J H, Huang K, et al. Protection mechanism of addition and subtraction therapy of Danshenyin combined with Wendantang for myocardial ischemia in patients with stable angina [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(6): 82-87.
- [12] 陈品良, 刘晴晴, 蔡舒雅, 等. 温胆汤加减方治疗冠心病伴抑郁、焦虑临床疗效的Meta分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4017-4022.
- Chen P L, Liu Q Q, Cai S Y, et al. Clinical efficacy of modified Wendan Decoction in the treatment of coronary heart disease with depression and anxiety: A meta-analysis [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2021, 19(23): 4017-4022.
- [13] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [14] UniProt C T. UniProt: the universal protein knowledgebase [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(5): 2699.
- [15] Safran M, Dalah I, Alexander J, et al. GeneCards Version 3: The human gene integrator [J]. Database (Oxford), 2010, 2010: baq020.
- [16] Piñero J, Bravo À, Queralt-Rosinach N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 45(D1): D833-D839.
- [17] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. J Comput Chem, 2010, 31(2): 455-461.
- [18] 李秀芳, 代蓉, 李国花, 等. 天麻成分对羟基苯甲醛抗血小板聚集作用及急性毒性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(3): 317-320.
- Li X F, Dai R, Li G H, et al. Anti-platelet aggregation function and acute toxicity of 4-hydroxybenzyl aldehyde (4-HBAL) extracted from *Gastrodia elata* blume [J]. Nat Prod Res Dev, 2013, 25(3): 317-320.
- [19] Wang Y, Gao Y J, Li X, et al. Coniferyl aldehyde inhibits the inflammatory effects of leptomenigeal cells by suppressing the JAK2 signaling [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4616308.
- [20] Weng L B, Chen T H, Zheng Q Y, et al. Syringaldehyde promoting intestinal motility with suppressing α -amylase hinders starch digestion in diabetic mice [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111865.

- [21] Kapfhammer H P. The relationship between depression, anxiety and heart disease - a psychosomatic challenge [J]. *Psychiatr Danub*, 2011, 23(4): 412-424.
- [22] Song X Q, Song J X, Shao M J, et al. Depression predicts the risk of adverse events after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2020, 266: 158-164.
- [23] AbuRuz M E. Persistent anxiety and in-hospital complications after acute coronary syndrome [J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2018, 12(2): 50-56.
- [24] Wu Q, Kling J M. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: A meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Medicine*, 2016, 95(6): e2815.
- [25] 刘安邦, 马欢, 耿庆山. 冠心病合并抑郁症的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(2): 205-209.
Liu A B, Ma H, Geng Q S. Research progress in coronary heart disease complicated with depression [J]. *Chin J New Clin Med*, 2021, 14(2): 205-209.
- [26] de Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(1): 31-40.
- [27] 陈晓虎, 朱贤慧, 陈建东, 等. 双心疾病中西医结合诊治专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(14): 1659-1662.
Chen X H, Zhu X H, Chen J D, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of psycho-cardiological disease with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin Gen Pract*, 2017, 20(14): 1659-1662.
- [28] 杜松, 赵凯维, 刘寨华, 等. 经典名方“温胆汤”研究进展及相关思考 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(12): 1764-1768.
Du S, Zhao K W, Liu Z H, et al. Research progress and related thinking of Wendan Decoction [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2019, 25(12): 1764-1768.
- [29] Lan T H, Zhang L L, Wang Y H, et al. Systems pharmacology dissection of traditional Chinese medicine Wen-Dan Decoction for treatment of cardiovascular diseases [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5170854.
- [30] 高喜梅, 贾萌, 池玉梅, 等. 温胆汤治疗神经系统疾病的物质基础及作用机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10): 188-196.
Gao X M, Jia M, Chi Y M, et al. Material basis and action mechanism of Wendantang in treatment of nervous system diseases [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2019, 25(10): 188-196.
- [31] Liu J H, Wang S W, Tan W X, et al. Dual-screening of anti-inflammatory and antioxidant active ingredients of Shenxiang suhe pill and its potential multi-target therapy for coronary heart disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110283.
- [32] Crupi R, Paterniti I, Ahmad A, et al. Effects of palmitoylethanolamide and luteolin in an animal model of anxiety/depression [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(7): 989-1001.
- [33] Dinda B, Dinda S, DasSharma S, et al. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 131: 68-80.
- [34] Zhang N, Yang Z, Xiang S Z, et al. Nobiletin attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, and inflammatory in streptozotocin: Induced diabetic cardiomyopathy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 417(1/2): 87-96.
- [35] Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Chewcharat A, et al. Impacts of admission serum albumin levels on short-term and long-term mortality in hospitalized patients [J]. *QJM*, 2020, 113(6): 393-398.
- [36] Lyra E Silva N M, Lam M P, Soares C N, et al. Insulin resistance as a shared pathogenic mechanism between depression and type 2 diabetes [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 57.
- [37] Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1754-1759.
- [38] Losenkov I S, Vyalova N M, Simutkin G G, et al. An association of *AKT1* gene polymorphism with antidepressant treatment response [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(3): 239-242.
- [39] Fernández-Hernando C, Ackah E, Yu J, et al. Loss of Akt1 leads to severe atherosclerosis and occlusive coronary artery disease [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(6): 446-457.
- [40] 周文霞, 程肖蕊, 张永祥. 网络药理学: 认识药物及发现药物的新理念 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(1): 4-9.
Zhou W X, Cheng X R, Zhang Y X. Network pharmacology-a new philosophy for understanding of drug action and discovery of new drugs [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2012, 26(1): 4-9.
- [41] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(14): 4119-4129.

[责任编辑 刘东博]